

16. 16-*epi-Vobasindiol* = 16-*epi-Affininol* (**17**).

16.1. **17** aus 16-*epi-Affinin* (**4**): 33 mg **4** wurden in 5 ml Methanol gelöst. Man gab ca. 200 mg Natriumborhydrid dazu und liess 15 Std. bei Raumtemperatur stehen. Man dampfte das Lösungsmittel ab und fügte Wasser hinzu. Danach extrahierte man mit Äther. Der ätherische Extrakt wurde mit Natriumsulfat getrocknet und der Rückstand durch präparative DC. gereinigt. (Chloroform/Methanol 3:1). Man erhielt 18 mg kristallines **17** aus CHCl_3 /Hexan. Smp.: 123–127°. UV.: λ_{max} 227 (4,46), 286 (3,89), 294 (3,83); λ_{min} 251 (3,30), 290 (3,81); $\lambda_{\text{Schulter}}$ 282 (3,85). IR.: 3330 (OH, NH), 2780 (N—CH₃), 1460. NMR.: 9,23 (s; N_(a)H), 7,6–7,0 (m; 4 arom. H), 5,47 (q, $J = 7$ Hz; C(19)—H), 5,08 (d, $J = 4$ Hz; C(3)—H), 4,54 (br s, 2H), 2,4 (s; N_(b)CH₃), 1,47 (d, $J = 7$ Hz; C(18)H₃). MS.: 326 (M^+ , 7), 308 (6), 154 (36), 152 (100), 135 (20), 130 (22), 122 (72). CD.: s. Tab. 2. CR.: schwach violett.

16.2. **17** aus 16-*epi-Vobasinol* (**20**) [6]: Ca. 10 mg 16-*epi-Vobasinol* (**20**) wurden in 0,5 ml Tetrahydrofuran gelöst, dazu gab man tropfenweise 20 mg LiAlH_4 in 2 ml Tetrahydrofuran. Man erhitzte 2 Std. unter Rückfluss. Danach arbeitete man mit feuchtem Äther auf. Der ätherische Extrakt wurde mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels chromatographierte man den Rückstand mit CHCl_3 / CH_3OH 10:1. Ausbeute: 7,5 mg kristallines Produkt (CHCl_3 /Hexan). Smp.: 124–128°; Misch-Smp. mit 16-*epi-Affininol* (**17**): 124–128°. UV.: λ_{max} 226 (4,45), 285 (3,78), 294 (3,73); λ_{min} 250 (3,06), 291 (3,71); $\lambda_{\text{Schulter}}$ 280 (3,72). IR.: 3330 (NH, OH), 2780 (N—CH₃), 1460. MS.: 326 (M^+ , 9), 308 (5), 154 (38), 152 (100), 135 (21), 130 (22), 122 (70). CD.: s. Tab. 2. CR.: schwach violett.

17. *O, O'*-Diacetyl-16-*epi-affininol* (**18**). – 10 mg 16-*epi-Affininol* (**17**) wurden wie üblich acetyliert und dünnschichtchromatographisch gereinigt. Man erhielt 5 mg eines farblosen Lackes. UV.: λ_{max} 226 (4,38), 285 (3,80); λ_{min} 251 (3,36); $\lambda_{\text{Schulter}}$ 278–279 (3,75), 290–294 (3,74). IR.: 3460 (NH), 1724 (sehr stark, OCOCH_3), 1240 (OCOCH_3). MS.: 410 (M^+ , 5), 396 (2), 382 (7), 367 (4), 336 (6), 322 (10), 307 (7), 291 (14), 290 (22), 277 (6), 264 (10), 194 (100), 148 (23), 135 (60), 122 (48). CR.: schwach violett.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] I. Kompiš, M. Hesse & H. Schmid, *Lloydia* 34, 269 (1971).
- [2] J. Naranjo, M. Pinar, M. Hesse & H. Schmid, *Chimia* 25, 251 (1971).
- [3] M. Pinar, M. Hanaoka, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* 54, 15 (1971).
- [4] M. Hesse, H. Hürzeler, C. W. Gemenden, B. S. Joshi, W. I. Taylor & H. Schmid, *Helv.* 48, 689 (1965); M. Hesse, F. Bodmer, C. W. Gemenden, B. S. Joshi, W. I. Taylor & H. Schmid, *Helv.* 49, 1173 (1966).
- [5] C. Djerassi, H. J. Monteiro, A. Walser & L. J. Durham, *J. Amer. chem. Soc.* 88, 1792 (1966).
- [6] U. Renner, D. A. Prins, A. L. Burlingame & K. Biemann, *Helv.* 46, 2186 (1963).
- [7] H. Jaggi & U. Renner, *Chimia* 18, 173 (1964); vgl. M. Hesse, *Indolalkaloide in Tabellen*, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1964; *Ergänzungswerk* 1968; G. Büchi, R. E. Manning & S. A. Monti, *J. Amer. chem. Soc.* 86, 4632 (1964).

82. Die 1,3-dipolare Cycloaddition von Acetylendicarbonsäure-estern an 2-Methyl-4-phenyl-chinazolin-3-oxid

von U. Stauss, H. P. Härter, M. Neuenschwander und O. Schindler

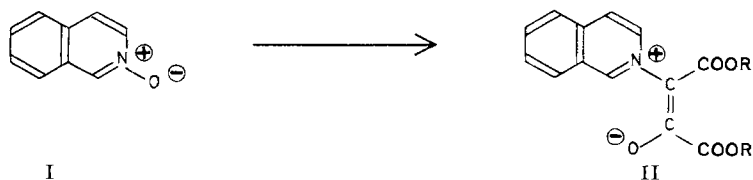
Forschungsinstitut Dr. A. Wander AG, Bern, und Institut für organische Chemie der Universität Bern

(21. X. 71)

Summary. The 1,3-dipolar addition of acetylenedicarboxylic esters (IX and X) to 2-methyl-4-phenyl-quinazoline 3-oxide (VIII) in benzene/methanol and benzene/ethanol, respectively, gives the esters XI and XII of 3-amino-3-phenyl-2-(2-acetamidophenyl)-acrylic acid as main products and the esters XIII and XIV of 2-methyl-4-phenyl-5*H*-benzo[d][1,3]diazepin-5-carboxylic acid as by-products. The constitutions of XI and XII are elucidated by acid hydrolysis

to the 2-phenylindole-3-carboxylic esters VI and VII, respectively, and by ozonolysis of XII to give benzamide and ethyl *o*-acetamido-mandelate (IV). The alkaline hydrolysis of XI or XII gives the enamine derivative XVIII, which is hydrolysed by acid to oxindole and benzoic acid. The structure elucidation of XIII and XIV is based on spectroscopic data together with the formation of XV by alkaline hydrolysis. Mechanisms are proposed for the reaction paths.

In 1,3-dipolaren Cycloadditionen entfalten hetero-aromatische N-Oxide gegenüber reaktiven Dipolarophilen die 1,3-Reaktivität der Nitrone; z. B. wird mit Isochinolin-oxid (I) und Acetylendicarbonsäure-estern als Folge einer zusätzlichen Umlagerung mit hoher Ausbeute das Addukt II gebildet [1].



Im folgenden wird über den Verlauf der Reaktion des 1,3-Dipols 2-Methyl-4-phenyl-chinazolin-3-oxid VIII [2] mit den Acetylendicarbonsäure-estern IX und X als Dipolarophilen berichtet.

Bei 20° werden mit dem Methylester IX in Benzol/Methanol zwei Reaktionsprodukte XI und XIIb gebildet. Die Resultate der Analysen und der Massenspektren zeigen, dass sich das Hauptprodukt XI vom Ausgangsmaterial VIII formal durch den Einbau von 3C-, 6H- und 2O-Atomen unterscheidet. Das in geringerer Menge anfallende XIIb ist der Summenformel nach ein Wasserabspaltungsprodukt von XI. Analoge Produkte XII und XIVb resultieren aus der Reaktion von VIII mit dem Äthylester X in Benzol/Äthanol.

Konstitutionsermittlung von XI bzw. XII: Das NMR.-Spektrum von XII¹⁾ (in CDCl₃) enthält ein breites Singulett einer Methylgruppe bei 2,10 ppm, die Signale einer Äthoxycarbonylgruppe bei 1,20 und 4,17 ppm, sowie zwischen 6,6 und 7,6 ppm ausser den Multipletten der aromatischen H-Atome die Signale dreier, mit D₂O austauschbarer Protonen. Im IR.-Spektrum (in CH₂Cl₂) fallen die Banden mittlerer Intensität bei 3490, 3412 und 3318 cm⁻¹²⁾ sowie vier sehr intensive Banden bei 1690, 1657, 1595 und 1509 cm⁻¹ auf. Die Kombination von IR. und NMR. belegt zunächst die Existenz einer primären und einer sekundären Aminogruppe, wobei die tiefe Lage der NMR.-Signale Strukturelemente des Typs -CO-NH- bzw. -C=C-NH- wahrscheinlich macht. Die beiden intensiven Banden bei 1657 und 1509 cm⁻¹ stützen die Anwesenheit einer sekundären Säureamidgruppe, während die niedrige Wellenzahl der Ester-carbonyl-Streckschwingung bei 1690 cm⁻¹ sowie die intensive Bande bei 1595 cm⁻¹ das Strukturelement RO-CO-C=C-N \leftarrow nahelegen³⁾. Somit verbleibt für die sekundäre Säureamidgruppe - in Übereinstimmung mit den NMR.- und MS.-Spektren - das Strukturelement CH₃-CO-NH-.

¹⁾ XI zeigt analoge spektroskopische Befunde.

²⁾ Die Bande bei 3490 cm⁻¹ ist rund zweimal so intensiv wie die Absorptionen bei 3412 und 3318 cm⁻¹.

³⁾ Da im IR.-Spektrum (1-proz. Lösung in CH₂Cl₂) der Bereich zwischen 3300 und 3000 cm⁻¹ keine Anhaltspunkte auf N-H...O=C-Brücken enthält, ist die *trans*-Anordnung von Aminogruppe und Ester-Carbonylgruppe wahrscheinlich.

Die saure Hydrolyse des Äthylesters XII führt zum bekannten 2-Phenylindol-3-carbonsäure-äthylester (VII) [3]⁴⁾. Analog liefert der Methylester XI den Methylester VI, der sich aus der entspr. Carbonsäure mit Diazomethan erhalten lässt. Mit diesen Umsetzungen ist die Stellung des in VIII eingeführten Restes zu den aromatischen Ringen des Ausgangsmaterials festgelegt. Die alkalische Hydrolyse liefert aus beiden Estern, XI und XII, die gleiche alkoxyfreie Substanz XVIII. Deren Konstitution kann aus folgenden Umsetzungen abgeleitet werden: Saure Hydrolyse liefert Oxindol (XVII) und Benzoesäure (XVI). Aus der LiAlH_4 -Reduktion resultiert 3-Benzylidenindolin-2-on (XIX) [4], das mit weiterem LiAlH_4 in 3-Benzylindol (XX) [5]⁵⁾ übergeht. Das NMR.-Spektrum von XVIII (in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) enthält ein 5 Protonen entsprechendes Signal bei 7,56 ppm (monosubstit. Aromat), die Multiplette von 4 Protonen zwischen 7,0 und 5,9 ppm (*o*-disubstit. Aromat mit + M-Substituenten), sowie die Signale von 3 mit D_2O austauschbaren Protonen bei 7,95, 9,45 und 10,3 ppm. Das IR.-Spektrum (1-proz. Lösung in CH_2Cl_2) enthält im Bereich der N–H-Streckschwingungen ausser einer Doppelbande bei 3475 und 3450 cm^{-1} breite Absorptionen zwischen 3350 und 3000 cm^{-1} , während die beiden intensiven Banden bei 1662 und 1612 cm^{-1} für das Strukturelement >N-C=C-CO-N< denkbar sind. Die N–H-Streckschwingungen des IR.-Spektrums sowie die sehr tiefe Lage eines N–H-Signals im NMR. (10,3 ppm) belegen die Existenz einer Wasserstoffbrücke zwischen primärer Aminogruppe und Carbonylgruppe, und damit die Konfiguration von XVIII⁶⁾. Ebenso ist das Hochauflösungs-Massenspektrum auf Grund der folgenden Pike in guter Übereinstimmung mit XVIII: 236 (M^+); 220 ($M - 16$, Abtrennung von NH_3); 219 ($M - 17$, Eliminierung von NH_3); 208 ($M - 28$, Eliminierung von CO); 193 ($M - 43$, Eliminierung von HN=C=O); 190 (Abspaltung von NH_3 und CHO); 159 ($M - 77$, Abtrennung von C_6H_5); 104 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=N}$) und 90 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$ aus dem Indol-Teil).

Die Konstitution XVIII stützt zunächst die aus dem Verlauf der sauren Hydrolyse getroffene Ableitung der Stellung der Estergruppierung in XI und XII (das Ester-carbonyl von XI und XII liegt in XVIII als Amidcarbonyl im Oxindol-Ring vor). Sie liefert ausserdem Hinweise auf die Stellung des zweiten, bisher nicht erfassten N-Atoms. Die endgültige Bestätigung erbringt der Ozon-Abbau von XII: Die reduktive Aufspaltung des Ozonides liefert Benzamid (V) und *o*-Acetamido-mandelsäure-äthylester (IV), indem der beim oxydativen Abbau zunächst gebildete N-Acetylisatinsäure-äthylester (III) [6] durch Zn zu IV reduziert wird. Die spektroskopischen Daten und das krist. Phenylurethan bestätigen die Struktur von IV.

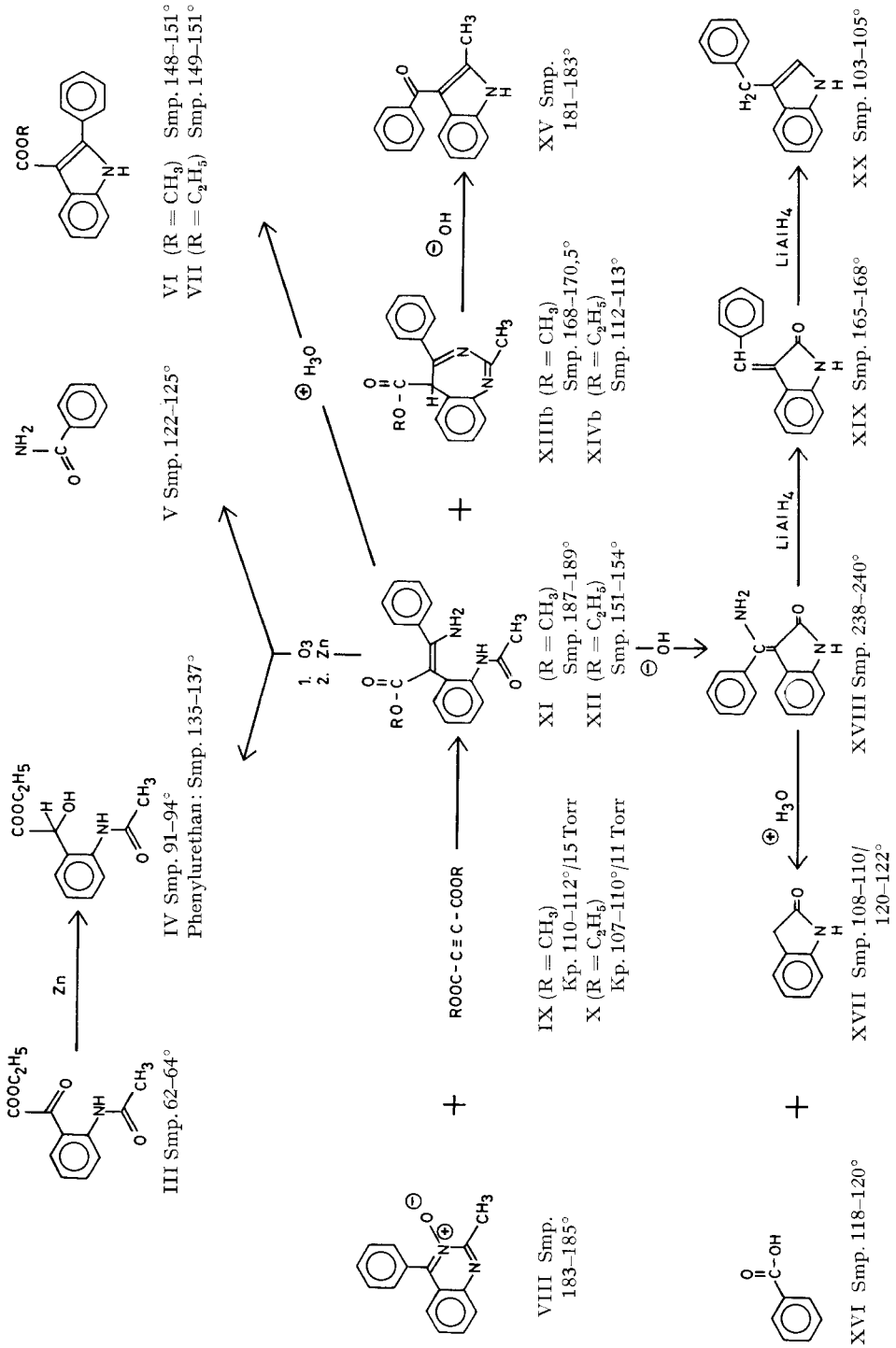
*Konstitutionsermittlung von XIIIb bzw. XIVb*⁷⁾: Elementaranalyse und Massenspektrum ergeben für XIIIb und XIVb die Summenformeln $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ und $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Das NMR.-Spektrum des Methylesters XIIIb enthält in CDCl_3 zwei je

¹⁾ In Abweichung von den Angaben der Literatur wurde VII aus der Carbonsäure durch Veresterung mit Dimethylformamid-diäthylacetal gewonnen.

⁵⁾ Die der Reduktionslösung zugesetzte Menge LiAlH_4 war genügend, um von XVIII zu XIX und daraus zu XX zu gelangen. Die Reaktion blieb bei XIX stehen, weil diese offenbar primär zu einem nicht gefassten Produkt geführt hat, aus dem bei der Aufarbeitung XIX entstand.

⁶⁾ Mit der alkalischen Hydrolyse ist somit eine Änderung der Stereochemie der tetrasubstituierten Doppelbindung in XI und XII verbunden.

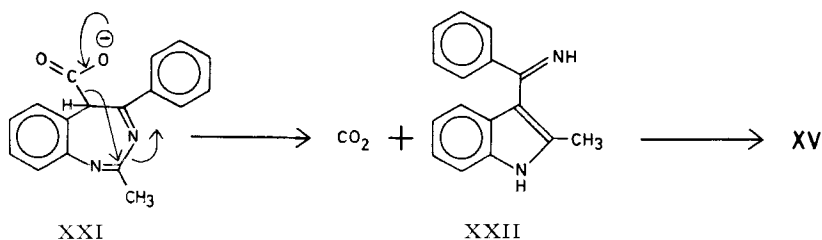
⁷⁾ XIII und XIV zeigen analoge spektroskopische Befunde. Auf Grund der NMR.- und IR.-Spektren betragen die Anteile von XIIIb und XIVb im Tautomerengleichgewicht mindestens 90%.



drei Protonen entsprechende Singulette bei 3,55 und 2,45 ppm, womit die Existenz einer Methoxycarbonylgruppe sowie einer an einer Doppelbindung sitzenden Methylgruppe bestätigt wird, sowie das Singulett eines Protons bei 5,45 ppm. Die Signale der insgesamt 9 aromatischen H-Atome liegen zwischen 8,1 und 7,1 ppm, wobei die tiefe Lage des Multipletts zweier Protonen bei 7,9 ppm auffällt. Das IR.-Spektrum von XIVb enthält in CH_2Cl_2 im Bereich der OH- und N-H-Streckschwingungen keine Banden. Die Lage der intensiven Carbonylabsorption bei 1738 cm^{-1} weist auf einen α,β -gesättigten Ester hin, was durch das NMR.-Spektrum bestätigt wird, während eine weitere intensive Bande bei 1625 cm^{-1} Streckschwingungen konjugierter $\text{C}=\text{N}$ -Gruppen zugeschrieben werden kann. Das UV.-Spektrum von XIVb enthält in Äthanol Banden bei 253 ($\epsilon = 15000$) und 314 (5880) nm, deren Ausläufer sich bis gegen 400 nm erstreckt.

Die Kombination der spektroskopischen Daten macht für XIIIb und XIVb die Struktur von 2-Methyl-4-phenyl-5H-benzo[d][1,3]diazepin-5-carbonsäure-estern wahrscheinlich. Damit steht das Hochauflösungs-Massenspektrum von XIVb in voller Übereinstimmung: Wesentliche Fragmentierungen sind einerseits Abspaltung von Benzonitril bzw. Acetonitril aus dem intensiven Molekel-Ion, gefolgt von einem Verlust der Äthoxycarbonylgruppe, andererseits $M - \text{C}_2\text{H}_5\text{O} - \text{CO}$, gefolgt von einer Abspaltung von Benzonitril, Acetonitril oder Phenylacetylen.

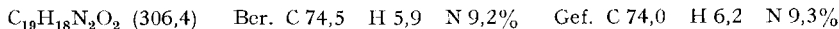
Die alkalische Hydrolyse von XIIIb und XIVb führt zu einer Umlagerung der Diazepine: In beiden Fällen wird 2-Methyl-3-benzoyl-indol (XV) gebildet, das mit einer authentischen Probe von XV identisch ist. Zur Erklärung der Reaktion bietet sich folgender Mechanismus an: Das durch alkalische Verseifung der Estergruppe entstehende Anion XXI bildet nach der Decarboxylierung ein Carbanion, das an C(2) des 1,3-Diazepinringes nucleophil angreifen kann. Die hydrolytischen Reaktionsbedingungen führen das zunächst gebildete Ketimin XXII in 2-Methyl-3-benzoyl-indol (XV) über.



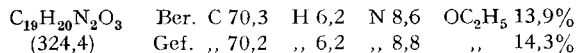
Möglicher Bildungsmechanismus von XI, XII und XIII, XIV: Als primäres Produkt der 1:1-Addition zwischen VIII und den Acetylenestern IX bzw. X ist XXIII ($\text{R} = \text{CH}_3$ bzw. C_2H_5) zu erwarten. Das C(4a)-Atom des Chinazolin-Gerüsts in XXIII kann nach den eingezeichneten Elektronenverschiebungen das benachbarte C-Atom des Maleinsäureester-Teiles unter Ausbildung des Diazanorcaradien-Systems XXIV nucleophil angreifen. Ein weiterer nucleophiler Angriff durch den als Lösungsmittel dienenden Alkohol oder durch Wasser führt unter Eliminierung von Oxalester bzw. Oxalhalbester und Rearomatisierung zum Diazepin XIII, während durch Hydrolyse des vinylogenen *Michael*-Systems (vgl. XIII a, XIV a) eine Ringöffnung zu XI bzw. XII eintritt.

2,19 g der öligen Mutterlauge wurden an 80 g basischem Al_2O_3 chromatographiert. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten je 220 ml Lösungsmittel.

2-Methyl-4-phenyl-5-äthoxycarbonyl-5H-benzo[d][1,3]diazepin (XIVb): Die aus den Fraktionen 14–18 (Tab. 1) erhaltenen Kristalle wurden aus Äther/Hexan umkristallisiert: farblose Platten, Smp. 112–113°. UV. (Äthanol): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 253 (15000), 314 (5880) \text{ nm}$; in 0,01 N HCl: 255 (10100) nm. Die Substanz lässt sich bei 0,05 Torr und 130° Badtemperatur im Molekularkolben unzersetzt destillieren.



3-Amino-3-phenyl-2-(2-acetamidophenyl)-acrylsäure-äthylester (XII): Die aus den Fraktionen 23–29 (Tab. 1) erhaltenen Kristalle wurden aus Äther/Hexan umkristallisiert: farblose Stäbchen, Smp. 151–154°. UV. (Äthanol): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 232 (17000), 305 (11400) \text{ nm}$; nach Zusatz von Säure unverändert.

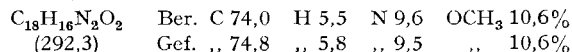


Reaktion von 2-Methyl-4-phenyl-chinazolin-3-oxid (VIII) und Acetylendicarbonsäure-dimethylester (IX): Einer Lösung von 3,6 g 2-Methyl-4-phenyl-chinazolin-3-oxid, Smp. 183–185°, in 60 ml Benzol und 30 ml Methanol wurden 3,0 ml Acetylendicarbonsäure-dimethylester zugesetzt und 24 Std. bei 20° stehengelassen. Der Rückstand, der im Vakuum eingedampften Lösung, 6,8 g rotes, ätherlösliches Öl, wurde an 200 g basischem Al_2O_3 chromatographiert. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten je 680 ml Lösungsmittel.

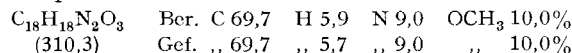
Tabelle 2. Chromatographie von 6,8 g Reaktionsprodukt von VIII und IX an 200 g Al_2O_3

Fraktions-Nr.	Lösungsmittel	mg Eindampf- Rückstand	Kristalle
1–4	Benzol/Hexan 2:8	9	amorph
5–7	Benzol/Hexan 5:5	6	amorph
8–15	Benzol	303	180 mg, Smp. 161–168°
16–17	Benzol/Äther 8:2	409	Smp. 154–163°
18–20	Benzol/Äther 8:2	490	amorph
21–25	Benzol/Äther 8:2	911	Smp. 182–184°
26	Benzol/Äther 5:5	43	Smp. 183–186°
27–29	Benzol/Äther 5:5	523	Smp. 124–169°
30–34	Benzol/Äther 2:8	298	Smp. 140–154°
35–37	Äther	106	Smp. 132–151°
38–40	Äther/Chloroform 8:2	99	amorph
41–43	Äther/Chloroform 5:5	129	amorph
44–46	Äther/Chloroform 2:8	101	amorph
47–49	Chloroform	146	amorph

2-Methyl-4-phenyl-5-methoxycarbonyl-5H-benzo[d][1,3]diazepin (XIIIb): Die aus den Fraktionen 8–15 (Tab. 2) erhaltenen Kristalle wurden aus Aceton/Äther/Hexan umkristallisiert: farblose Nadeln, Smp. 168–170,5°.



3-Amino-3-phenyl-2-(2-acetamidophenyl)-acrylsäure-methylester (XI): Die Kristalle aus den Fraktionen 21–26 (Tab. 2) waren nach Smp. und Misch-Smp. untereinander identisch; diejenigen aus der Fraktion 24 wurden aus Aceton/Äther/Hexan umkristallisiert: schwach rosastichige Drusen von Prismen, Smp. 187–189°.



Sarve Hydrolyse von 3-Amino-3-phenyl-2-(2-acetamidophenyl)-acrylsäure-äthylester (XII): Eine Lösung von 140 mg XII, Smp. 148–150°, in 5 ml Äthanol und 2,5 ml 4 N HCl wurde 5 Std. unter Rückfluss g:kocht. Nach Zusatz von 5 ml Wasser destillierte man das Äthanol im Vakuum ab und

nutschte die aus der wässrigen Lösung ausfallenden Kristalle ab (92 mg, Smp. 125–148°). Diese wurden aus Aceton/Äther/Hexan umkristallisiert: farblose Stäbchen, Smp. 149–151°. UV. (Äthanol): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 242(25600), 299(13400) \text{ nm}$; nach Ansäuern unverändert; nach den üblichen Kriterien identisch mit 2-Phenylindol-3-carbonsäure-äthylester (VII).

$C_{17}H_{15}NO_2$	Ber. C 76,9	H 5,7	N 5,3	OC_2H_5 17,0%
(265,3)	Gef. „ 76,8	„ 5,4	„ 5,4	„ 16,5%

Saure Hydrolyse von 3-Amino-3-phenyl-2-(2-acetamidophenyl)-acrylsäure-methylester (XI): 97 mg XI, Smp. 185–188°, in 5 ml Äthanol und 2,5 ml 4N HCl wurden wie oben beschrieben hydrolysiert. Nach Einengen fielen 67 mg Kristalle, Smp. 127–140°, aus: aus Äther/Hexan gelbstichige Spiesse, Smp. 148–151°; UV. (Äthanol): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 242(28300), 300(15000) \text{ nm}$; nach den üblichen Kriterien identisch mit einer authentischen Probe von 2-Phenylindol-3-carbonsäure-methylester (VI).

$C_{16}H_{13}NO_2$	Ber. C 76,5	H 5,2	N 5,6	O 12,7	OCH_3 12,3%
(251,3)	Gef. „ 76,7	„ 5,4	„ 5,7	„ 13,2	„ 12,2%

Alkalische Hydrolyse von 3-Amino-3-phenyl-2-(2-acetamidophenyl)-acrylsäure-äthylester (XII): Eine Lösung von 140 mg XII, Smp. 147–150°, in 5 ml Äthanol und 0,2 ml 50-proz. KOH-Lösung wurde während 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Der abgekühlten, goldgelb gefärbten Lösung wurden 5 ml Wasser zugesetzt. Die dabei ausfallenden Kristalle wurden abgenutscht, mit Wasser gewaschen und trocken gesaugt: 60 mg 3-(α -Aminobenzyliden)-indolin-2-on (XVIII), Smp. 235–239°. Aus dem Filtrat wurde das Äthanol im Vakuum abdestilliert und die alkalische Lösung 2mal mit Chloroform/Äther extrahiert. Die organischen Phasen wurden 3mal mit 2N NaOH, 2mal mit Wasser und 2mal mit Sole gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft: 18 mg neutrale Anteile. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden durch Zusatz von konz. HCl auf pH 2,5 gestellt und 4mal mit Chloroform extrahiert. Die mit Wasser und Sole gewaschenen organischen Phasen lieferten 10 mg Rückstand⁸⁾. Aus den neutralen Extrakten wurden aus Aceton/Äther/Hexan 12 mg Platten, Smp. 238–240°, erhalten, die mit dem direkt ausgefallenen Produkt keine Smp.-Depression gaben. UV. von XVIII (Äthanol): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 265(12000), 344\text{--}347(10200) \text{ nm}$; nach Ansäuern unverändert.

$C_{15}H_{12}N_2O$	Ber. C 76,3	H 5,1	N 11,9	O 6,8%
(236,3)	Gef. „ 76,1	„ 5,1	„ 12,0	„ 6,8%

Alkalische Hydrolyse von 3-Amino-3-phenyl-2-(2-acetamidophenyl)-acrylsäure-methylester (XI): 121 mg XI, Smp. 185–188°, in 5 ml Äthanol wurden mit 0,2 ml 50-proz. KOH-Lösung wie oben beschrieben hydrolysiert. Die gleiche Aufarbeitung lieferte 76 mg gelbe Plättchen, Smp. 236–240°, die mit dem oben beschriebenen Präparat XVIII nach den üblichen Kriterien identisch waren.

Reduktion von 3-(α -Aminobenzyliden)-indolin-2-on (XVIII) durch $LiAlH_4$: Eine Suspension von 100 mg XVIII in 60 ml abs. Ae wurde mit 40 mg $LiAlH_4$ 26 Std. unter Rückfluss mit $CaCl_2$ -Verschluss gekocht. Die abgekühlte Lösung wurde mit Eis und 2N HCl versetzt, mit 50 ml Ae verdünnt und im Scheidetrichter getrennt. Die organische Phase wurde 4mal mit 2N HCl, 1mal mit Wasser und 1mal mit Sole gewaschen und die wässrigen Lösungen 1mal mit Ae nachextrahiert. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wurde eingedampft: Rückstand 36 mg; aus Äther/Hexan gelbe Klötze, Smp. 233–236° (identisch mit Ausgangsmaterial). Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit Ammoniak alkalisch gestellt und 2mal mit Ae ausgeschüttelt. Die mit Wasser und Sole gewaschenen, über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge lieferten 71 mg Rückstand. Aus Äther/Hexan 18,5 mg gelbe Kristalle, Smp. 152–162°. Zur Reinigung wurde im Molekularkolben bei 0,05 Torr und 140° Badtemperatur sublimiert. Das Sublimat lieferte aus Äther/Hexan gelbe Prismen, Smp. 165–168°, die mit 3-Benzylidenindolin-2-on (XIX) keine Smp.-Depression gaben.

$C_{15}H_{11}NO$ (221,3)	Ber. C 81,4	H 5,0	N 6,3%	Gef. C 81,4	H 5,2	N 6,5%
--------------------------	-------------	-------	--------	-------------	-------	--------

Reduktion von 3-Benzylidenindolin-2-on (XIX) durch $LiAlH_4$: Eine Lösung von 100 mg XIX, Smp. 165–168°, und 42 mg $LiAlH_4$ in 60 ml abs. Ae wurde 16 Std. unter Rückfluss mit $CaCl_2$ -Verschluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit Eis und 2N HCl zersetzt und die wässrige Phase 1mal mit Ae nachextrahiert. Die organische Phase wurde 4mal mit 2N HCl, 2mal mit Wasser und 1mal mit Sole gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft; Rückstand 94 mg. (Aus den wässrigen Lösungen konnten nach dem Alkalisieren mit Ammoniak und Extraktion mit CH_2Cl_2 keine Basen erhalten werden.) Der neutrale Rückstand lieferte aus Äther/Hexan 45 mg

⁸⁾ Aus dieser Fraktion wurden aus Äther/Hexan gelbe, mondsichelförmige Kristalle, Smp. 185–190°, erhalten, die nicht weiter untersucht wurden.

Kristalle, Smp. 85–98°. Zur Reinigung wurde im Molekularkolben bei 0,05 Torr und 120° Badtemperatur destilliert. Aus Äther/Hexan farblose Nadeln, Smp. 103–105°: *3-Benzylindol* (XX).

$C_{15}H_{13}N$ (207,3) Ber. C 86,9 H 6,3 N 6,8% Gef. C 86,7 H 6,4 N 6,8%

Saure Hydrolyse von 3-(α -Aminobenzyliden)-indolin-2-on (XVIII): Eine Lösung von 100 mg XVIII, Smp. 238–240°, in 8 ml Äthanol und 4 ml 4N HCl wurde 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Die anfänglich gelbe Lösung war am Schluss der Hydrolyse farblos. Nach dem Abkühlen wurden 5 ml Wasser zugesetzt und das Äthanol im Vakuum abdestilliert. Die wässrige Lösung wurde 2mal mit Ae ausgeschüttelt. Die organischen Phasen wurden gewaschen: 3mal mit 5 ml 2N HCl, 4mal mit 5 ml 2N Na_2CO_3 , 1mal mit 5 ml Wasser und 1mal mit 5 ml Sole; Rückstand 39 mg neutrale Anteile. Aus Äther/Hexan 14 mg Platten, Doppel-Smp. 108–110°/120–122°; ident. mit *Oxindol* (XVII).

Aus den vereinigten Sodalösungen wurden nach dem Sauerstellen mit konz. HCl und Extraktion mit CH_2Cl_2 24 mg Säuren erhalten. Zur Reinigung wurde im Molekularkolben bei 0,05 Torr und 90° Badtemperatur sublimiert; das Sublimat lieferte aus Äther/Hexan farblose Platten, Smp. 118–120°; ident. mit *Benzoessäure* (XVI).

Die vereinigten salzsauren Auszüge wurden mit Ammoniak alkalisch gestellt und durch Ausschütteln mit CH_2Cl_2 die Basen isoliert: Rückstand 1 mg (nicht untersucht).

Veresterungen von 2-Phenylindol-3-carbonsäure. – a) *Äthylester VII*: 2,5 g 2-Phenylindol-3-carbonsäure, Smp. 177–181°, in 150 ml abs. Benzol wurden mit 2,7 g Dimethylformamid-diäthylacetal $3\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde von den ungelösten Anteilen abgenutscht (1,0 g, Smp. 188–197°/218–224°; nicht untersucht). Das Filtrat wurde mit dem gleichen Volumen Ae verdünnt und 3mal mit 2N Na_2CO_3 , 2mal mit Wasser und 2mal mit Sole gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (1,9 g) wurde an 20 g basischem Al_2O_3 chromatographiert. Aus den mit Hexan/Benzol 1:1 und Benzol eluierten Fraktionen wurden aus Äther/Hexan 1,25 g farblose Prismen, Smp. 153–155°, erhalten.

$C_{17}H_{15}NO_2$ (265,3) Ber. C 76,9 H 5,7 N 5,3% Gef. C 77,0 H 5,8 N 5,2%

b) *Methylester VI*: Eine Lösung von 102 mg 2-Phenylindol-3-carbonsäure, Smp. 177–181°, in 5 ml Methanol wurde mit ätherischer Diazomethan-Lösung im Überschuss versetzt. Nach 5 Min. bei 20° wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Äther/Hexan kristallisiert: farblose Spiesse, Smp. 148–151°.

$C_{16}H_{13}NO_2$ (251,3) Ber. C 76,5 H 5,2 N 5,6% Gef. C 76,7 H 5,2 N 5,7%

Ozon-Abbau von 3-Amino-3-phenyl-2-(2-acetamidophenyl)-acrylsäure-äthylester (XII): In eine auf –80° abgekühlte Lösung von 254 mg XII in 20 ml Essigsäureäthylester wurde so lange ein mit Ozon beladener Sauerstoffstrom geleitet, bis die Lösung blau gefärbt war ($2\frac{1}{2}$ Std.). Die auf 20° erwärmte Lösung dampfte man im Vakuum ein, rührte die Lösung des Rückstandes in 1 ml AcOH und 1 ml Wasser mit 1,25 g Zinkstaub während 30 Min., filtrierte sie über Hyflo-Supercel, verdünnte das Filtrat mit Wasser und schüttelte 3mal mit Ae aus. Die organischen Phasen wurden 1mal mit Wasser, 2mal mit 2N Na_2CO_3 , 1mal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft: 161 mg neutraler Rückstand.

Der erste saure wässrige Auszug sowie das erste Waschwasser wurden mit konz. NaOH alkalisiert und die Basen durch Ausschütteln mit CH_2Cl_2 extrahiert: Rückstand 22mg (nicht untersucht).

Die Sodalösungen sowie das zweite Waschwasser wurden mit konz. HCl angesäuert und die Säuren durch Ausschütteln mit CH_2Cl_2 extrahiert: Rückstand 10 mg (nicht untersucht).

Die neutralen Anteile der Reaktion lieferten aus Ae 35 mg Kristalle, Smp. 102–115°; aus Ae farblose Platten, Smp. 122–125°; identisch mit *Benzamid* (I).

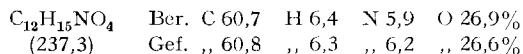
C_7H_7NO (121,1) Ber. C 69,4 H 5,8 N 11,6% Gef. C 69,4 H 5,8 N 11,5%

Die gesammelten Mutterlaugen (117 mg) wurden im Molekularkolben bei 0,09 Torr destilliert; dabei wurden die folgenden Fraktionen aufgefangen: bis 110° (Badtemp.) 13 mg; 130–140° (Badtemp.) 98 mg; 140–160° (Badtemp.) 2mg. Die mittlere kristalline Fraktion wurde mehrere Male mit Ae ausgekocht; ungelöst blieben dabei 17 mg Kristalle, Smp. 88–91°; diese wurden aus Aceton/Äther/Hexan umkristallisiert; farblose Platten, Smp. 91–94°; identisch mit *o-Acetamido-mandelsäure-äthylester* (IV).

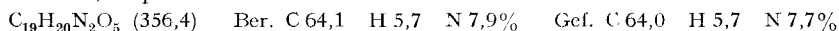
$C_{12}H_{15}NO_4$ (237,3) Ber. C 60,7 H 6,4 N 5,9% Gef. C 60,9 H 6,5 N 5,9%

Aus dem in Ac löslichen Teil wurden 47 mg Kristalle, Smp. 80–95°, gewonnen. Diese wurden in 2 ml Benzol gelöst, mit 0,05 ml Phenylisocyanat während 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Der Rückstand der eingedampften Lösung lieferte aus Äther/Hexan 22 mg Kristalle, Smp. 130–135°; aus Äther/Hexan umkristallisiert farblose Klötze, Smp. 133–135°; nach den üblichen Kriterien identisch mit dem unten beschriebenen Phenylurethan von IV.

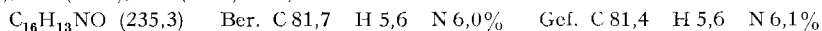
o-Acetamido-mandelsäure-äthylester (IV): 6,2 g N-Acetylisatinsäure-äthylester (III), Smp. 62–64°, in 64 ml 50-proz. AcOH wurden 1 Std. bei 0° mit 8,0 g Zinkstaub gerührt. Die kalte Lösung wurde über Hyflo-Supercel abgenutscht und mit 100 ml Wasser nachgewaschen. Das Filtrat wurde 2mal mit Ac ausgeschüttelt und die Ae-Auszüge der Reihe nach gewaschen mit 2N HCl (1mal), 2N Na₂CO₃ (5mal), Wasser (1mal), Sole (2mal), über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Rückstand 3,4 g orangeroter Schaum; aus Äther/Hexan 2,5 g Kristalle, Smp. 87–92°; aus Aceton/Hexan (nach Filtration durch Kohle) farblose Plättchen, Smp. 91–94°.



Phenylurethan von IV: Eine Lösung von 54 mg IV in 2 ml Benzol wurde mit 0,06 ml Phenylisocyanat 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Der Rückstand der im Vakuum eingedampften Lösung lieferte aus Äther/Hexan 40 mg farblose sechseckige Platten, Smp. 133–135°; aus Äther/Hexan umkristallisiert, Smp. 135–137°.



Alkalische Hydrolyse von 2-Methyl-4-phenyl-5-äthoxycarbonyl-5H-benzo[d][1,3]diazepin (XIVb): Eine Lösung von 100 mg XIV, Smp. 110–112°, in 5 ml Äthanol wurde mit 0,2 ml 50-proz. KOH-Lösung 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Im Laufe des Siedens schied sich ein farbloses krist. Produkt aus. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser verdünnt und die dabei ausgefallenen Kristalle abgenutscht (56 mg). Aus dem Filtrat destillierte man das Äthanol ab und extrahierte die neutralen Anteile durch Ausschütteln mit Ac: Rückstand 11 mg. Nach Sauerstellen der wässrigen Lösung wurden noch 8 mg Säuren ausgeäthert. Die direkt ausgefallenen Kristalle lieferten aus Aceton/Hexan 40 mg farblose Platten, Smp. 182–183,5°; nach den üblichen Kriterien identisch mit einer authentischen Probe von 2-Methyl-3-benzoyl-indol (XV). UV. (Äthanol): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 247$ (14500), 273 (8200), 319 (8600) nm⁹.



Alkalische Hydrolyse von 2-Methyl-4-phenyl-5-methoxycarbonyl-5H-benzo[d][1,3]diazepin (XIIIb): Eine Lösung von 105 mg XIII, Smp. 169–172°, in 5 ml Äthanol wurden wie oben beschrieben mit 0,2 ml 50-proz. KOH hydrolysiert. Die gleiche Aufarbeitung lieferte 69 mg Kristalle, Smp. 180–182°; Smp. nach dem Umkristallisieren aus Aceton/Äther 182–183,5°; nach den üblichen Kriterien identisch mit XV aus XIV.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. Huisgen & H. Seidl, *Tetrahedron Letters* 1963, 2019; R. Huisgen, H. Seidl & J. Wulff, *Chem. Ber.* 102, 915 (1969).
- [2] K. Auwers & F. v. Meyenburg, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 24, 2370 (1891); Korrektur der Konstitution: L. H. Sternbach, S. Kaiser & E. Reeder, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 475 (1960).
- [3] V. Sprio & P. Madonia, *Gazz. chim. ital.* 87, 454 (1957).
- [4] A. Wahl & P. Bayard, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* 148, 716 (1909).
- [5] R. Robinson, R. H. Cornforth & T. F. West, *U.S. Pat.* 2407452 (10. 9. 1946); *Chem. Abstr.* 41, 488 (1947).
- [6] F. J. Meyer, *Chem. Ber.* 99, 3060 (1966).
- [7] B. Oddo, *Gazz. chim. ital.* 43, II, 190 (1913); Ng. Ph. Buu-Hoi, Ng. Hoán & Ng. H. Khôi, *J. org. Chemistry* 15, 131 (1950); A. K. Kiang & F. G. Mann, *J. chem. Soc.* 1953, 594.

⁹) XV zeigt in KBr gepresst, die CO-Absorption bei 1600 cm⁻¹.