

158. Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen

187. Mitteilung¹⁾

Synthese des 3-Isobutyl-4,5-dimethylisindolin-1-ons, eines Abbauproduktes von Aspochalasin D

von Ernst Kupfer und Walter Keller-Schierlein

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule, CH-8092 Zürich

(4.IV.79)

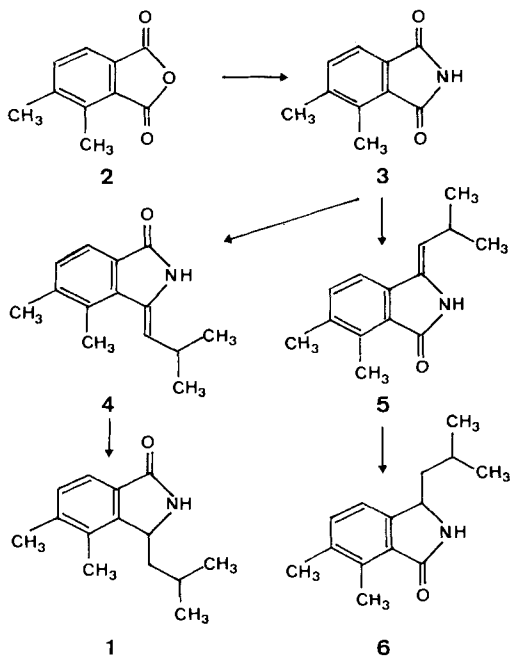
Metabolites of Microorganisms. Synthesis of 3-Isobutyl-4,5-dimethylisindolin-1-one, a Degradation Product of Aspochalasin D

Summary

3-Isobutyl-4,5-dimethylisindolin-1-one (**1**) and 3-isobutyl-6,7-dimethylisindolin-1-one (**6**) were synthesized in a non-regioselective way. The structures could be assigned unequivocally by spectroscopic means. Compound **1** was identical with a degradation product of Aspochalasin D.

Durch einen mehrstufigen Abbau des Antibioticums Aspochalasin D wurde ein Isobutyl-dimethyl-isindolinon erhalten, dem wir die hypothetische Strukturformel **1** zuteilten [1]. Zur unabhängigen Synthese von **1** diente das durch eine Dien-synthese und anschliessende Dehydrierung [2] leicht zugängliche 3,4-Dimethyl-phthalsäure-anhydrid (**2**) als Ausgangsmaterial. Das Ring-O-Atom wurde in Analogie zu [3] durch eine NH-Gruppe ausgetauscht. Die Grignard-Reaktion des Imids **3** mit Isobutylmagnesiumbromid verlief nicht regioselektiv, sondern gab zu etwa gleichen Anteilen die beiden ungesättigten Isoindolinonderivate **4** und **5**. Die Zuordnung der Strukturen erfolgte eindeutig durch die ¹H-NMR.-Spektren. Beim Isomeren **4** wirkt sich die Lactam-Carbonylgruppe auf das benachbarte aromatisch gebundene Proton durch eine Verschiebung nach tieferem Feld aus (H-C(7) von **4** bei 7,61 gegenüber H-C(4) von **5** bei 7,35 ppm), beim Isomeren **5** ist eine analoge Verschiebung des Signals der benachbarten Methylgruppe erkenntlich (2,64 gegenüber 2,44 ppm, vgl. [4]). Die katalytische Hydrierung der Isobutylidenverbindung **4** gab das 3-Isobutyl-4,5-dimethylisindolin-1-on (**1**), das in allen Eigenschaften mit dem entsprechenden Abbauprodukt des Aspochalasins D [1] übereinstimmt, während das Hydrierungsprodukt **6** aus **5** deutliche Unterschiede im Rf-Wert und in den Spektren zeigte. Die oben diskutierten Einflüsse

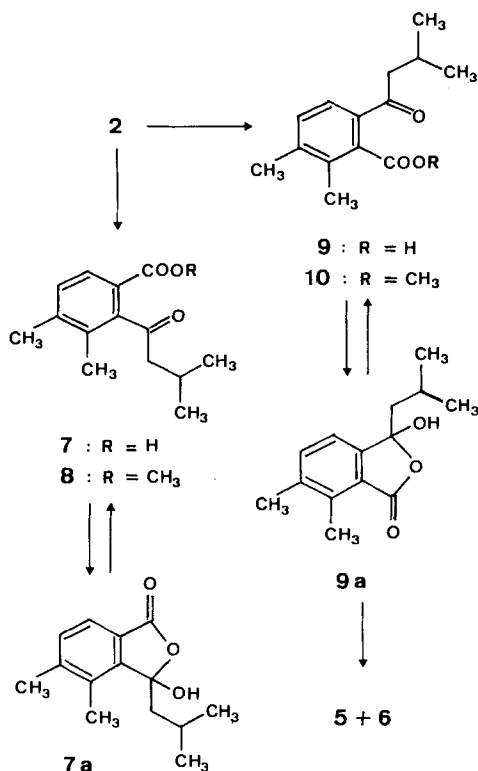
¹⁾ 186.Mitt. s. [1].



der Carbonylgruppe auf benachbarte Protonen sind auch bei den gesättigten Isoindolinonen **1** und **6** wieder klar erkennbar (s. den exper. Teil).

Die *Grignard*-Reaktion mit Isobutylmagnesiumbromid verlief auch mit dem Anhydrid **2** uneinheitlich und führte zu einem Gemisch der Ketosäuren **7** und **9**, die aufgrund ihrer IR.- und NMR.-Spektren weitgehend als die Hydroxylactone **7a** und **9a** vorliegen (IR.: 1755 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR.}$: HO-Signale bei 4,30 bzw. 3,72 ppm). Eine partielle Trennung erfolgte durch Chromatographie des Methyl-ester-Gemisches **8/10**, die vollständige Reinigung durch Kristallisation der aus den angereicherten Methylestern bereiteten Säuren. Die Zuordnung erfolgte in diesem Falle am besten anhand der IR.-Spektren der reinen Methylester **8** und **10**. Während das Isomere **10** erwartungsgemäss im $\nu(\text{CO})$ -Gebiet 2 Banden zeigt, bei 1730 cm^{-1} für die Estercarbonylgruppe, bei 1683 cm^{-1} für die konjugierte Keto-Gruppe, zeigt der Ester **8** nur eine breite Bande bei 1715 cm^{-1} für beide Carbonylgruppen. Im letzteren ist demnach die Konjugation weitgehend aufgehoben. Offenbar wird die Carbonylgruppe durch die beidseitigen *o*-ständigen Substituenten aus der Ebene des aromatischen Ringes herausgedreht. Unterschiede in den UV.- und $^{13}\text{C-NMR.}$ -Spektren stützen diesen Befund. Das Keton-Signal im $^{13}\text{C-NMR.}$ -Spektrum von **10** bei 200,1 ppm entspricht dem einer konjugierten Keto-Gruppe, während die chemische Verschiebung von 207,8 ppm beim Isomeren **8** derjenigen eines nicht konjugierten Keton-C-Atoms nahekommt.

Die Ketosäure **9** konnte durch reduktive Aminierung ohne Schwierigkeit in die Isoindolinonderivate **5** und **6** übergeführt werden. Die Keto-Gruppe der Säure **7** erwies sich dagegen erwartungsgemäss («*Ortho*-Effekt») als chemisch inert. Sie



reagierte weder mit Hydroxylamin, noch liess sich die Säure 7 durch reduktive Aminierung in das gewünschte Isoindolinon 1 umwandeln. Andererseits gab das auf dem ersten Weg bereitete ungesättigte Lactam 4 durch energische saure Hydrolyse [5] die Ketosäure 7.

Dem Stipendienfonds der *Schweizerischen Gesellschaft für chemische Industrie* und der *ETH, Zürich*, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Siehe [1].

Herstellung von 3,4-Dimethylphthalimid (3). Analog zu einer Vorschrift für Phthalimid [3] wurden 3,23 g 3,4-Dimethylphthalsäure-anhydrid [2] und 2,45 g konz. NH₃-Lösung zu starkem Sieden erhitzt. Nach 10 Min. war alles Wasser verdampft und der gebildete Festkörper begann zu schmelzen. Nach weiteren 10 Min. erreichte die Temp. 250–260°. Im abgekühlten Rohprodukt war gemäss DC. noch etwas Anhydrid enthalten, weshalb das Erhitzen mit konz. NH₃-Lösung wiederholt wurde. Das Rohprodukt wurde in Benzol mit Aktivkohle entfärbt und der nach dem Eindampfen des Filtrats erhaltene gelbliche Rückstand (Smp. 188–190°, 1,81 g, 57%) aus Benzol umkristallisiert; farblose Kristalle, Smp. 191°. – IR. (CHCl₃): 3420, 3220 br., 1764, 1727, 1602. – UV. (EtOH): 206 Sch. (4,29), 224 (4,65), 242 Sch. (4,12), 311 (3,62).

C₁₀H₉NO₂ (175,19) Ber. C 68,56 H 5,18 N 8,00% Gef. C 68,66 H 5,23 N 7,91%

Herstellung von 3-Isobutyliden-4,5-dimethylisindolin-1-on (4) und 3-Isobutyliden-6,7-dimethylisindolin-1-on (5). Eine heisse, filtrierte Lösung von 1,93 g **3** in 36 ml Äthanol wurde unter Rühren zu 617 mg KOH in 3,6 ml Wasser/Äthanol 1:5 gegeben. Der weisse Niederschlag, 1,77 g Kaliumsalz von **3**, wurde mit Aceton gewaschen und getrocknet. Die Mutterlaugen gaben 0,51 g Imid, das in gleicher Weise mit 164 mg KOH zu 0,38 g Kaliumsalz umgesetzt wurde [6]. Zum fein pulverisierten Kaliumsalz, suspendiert in 20 ml abs. Äther, wurde Isobutylmagnesiumbromid in 90 ml Äther (aus 1,5 g Isobutylbromid bereitet) getropft, vgl. [7]. Nach 2 Std. Kochen und 15 Std. Stehen bei 20° wurde mit verd. HCl-Lösung zersetzt. Das nach Waschen mit NaCl-Lösung und Eindampfen erhaltene Rohprodukt (1,81 g) wurde an 200 g Kieselgel mit CHCl₃/AcOme 19:1 chromatographiert und gab 366 mg (19%) **5**, 348 mg (18%) **4** und 735 mg (46%) Ausgangsmaterial **3**. Die erste Fraktion gab durch Umkristallisieren aus Chloroform/Äther und Sublimation im Hochvakuum **5** als farblose Kristalle vom Smp. 195–197°. - UV. (EtOH): 218 (4,36), 224 (4,36), 230 Sch. (4,28), 267 (4,25), 320 (4,09), 330 Sch. (4,01). - IR. (CHCl₃): 3450, 3180 br., 1690, 1614. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,14 (*d*, *J* = 6,5, 6 H); 2,31 (*s*, 3 H); 2,64 (*s*, 3 H); 2,65–3,05 (*m*, 1 H); 5,34 (*d*, *J* = 9,5, 1 H); 7,25 (*d*, *J* = 8, 1 H); 7,35 (*d*, *J* = 8, 1 H); 9,2 (br., HN). - MS.: 215 (*M*⁺, 28), 200 (100), 186 (2), 184 (2).

C₁₄H₁₇NO (215,29) Ber. C 78,10 H 7,96 N 6,51% Gef. C 78,12 H 7,99 N 6,50%

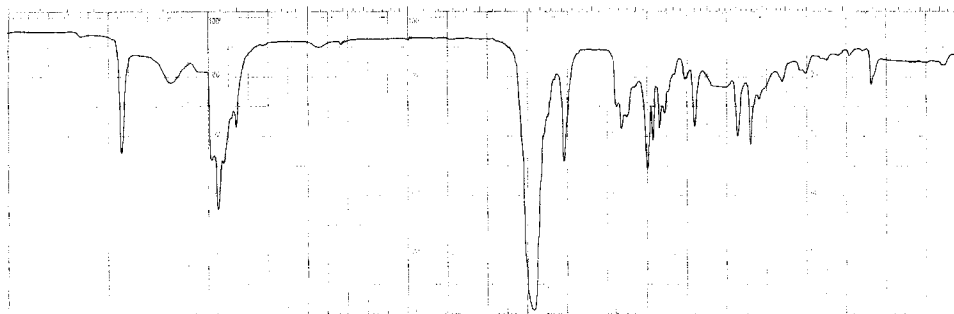
Die zweite Fraktion gab durch 2maliges Umkristallisieren aus Chloroform/Petroläther reines **4** mit Smp. 210–212°. - UV. (EtOH): 224 (4,46), 230 (4,49), 264 (4,34), 313 (4,04), 323 Sch. (4,00). - IR. (CHCl₃): 3440, 3180 br., 1700, 1610. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,17 (*d*, *J* = 7, 6 H); 2,40 (*s*, 3 H); 2,44 (*s*, 3 H); 2,6–3,0 (*m*, 1 H); 5,55 (*d*, *J* = 9,5, 1 H); 7,24 (*d*, *J* = 8, 1 H); 7,61 (*d*, *J* = 8, 1 H); 8,92 (br. *s*, HN). - MS.: 215 (*M*⁺, 26), 200 (100), 184 (5), 182 (5).

C₁₄H₁₇NO (215,29) Ber. C 78,10 H 7,96 N 6,51% Gef. C 78,15 H 8,08 N 6,43%

Herstellung von 3-Isobutyl-6,7-dimethylisindolin-1-on (6). Die Hydrierung von 150 mg **5** in 15 ml AcOEt mit 40 mg 10proz. Pd/BaSO₄ während 35 Min. gab nach dem Abfiltrieren des Katalysators, Eindampfen und Umkristallisieren aus Chloroform/Petroläther 138 mg **6** als farblose Kristalle mit Smp. 148–150°. - UV. (EtOH): 214 Sch. (4,47), 223 (4,23), 232 Sch. (4,10), 282 (3,51), 290 (3,51). - IR. (CHCl₃): 3450, 3200 br., 1690, 1617. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,96 (*d*, *J* = 6, 3 H); 1,03 (*d*, *J* = 6, 3 H); 1,2–2,0 (*m*, 3 H); 2,29 (*s*, 3 H); 2,64 (*s*, 3 H); 4,48 (br., *d* × *d*, *J*₁ = 9,5, *J*₂ = 4,5, 1 H); 7,07 (*d*, *J* = 8, 1 H); 7,08 (br. *s*, HN); 7,27 (*d*, *J* = 8, 1 H). Signal bei 7,08 auf Zugabe einer Spur CF₃COOH nach tieferem Feld verschoben. - MS.: 217 (*M*⁺, 14), 202 (2), 200 (3), 174 (2), 160 (100).

C₁₄H₁₉NO (217,31) Ber. C 77,38 H 8,81 N 6,45% Gef. C 77,19 H 8,75 N 6,41%

Herstellung von 3-Isobutyl-4,5-dimethylisindolin-1-on (1). Die analoge Hydrierung von 169 mg **4** und Umkristallisieren des Rohproduktes aus Chloroform/Petroläther gab **1** als farblose Kristalle mit Smp. 195–196°. - UV. (EtOH): 214 Sch. (4,47), 237 (4,16), 275 (3,38), 284 (3,30). - IR. (CHCl₃): *Figur*. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,91 (*d*, *J* = 6, 3 H); 1,07 (*d*, *J* = 6, 3 H); 1,34 (*m*, 1 H); 1,6–2,05 (*m*, 2 H);



Figur. IR.-Spektrum (CHCl₃) von 3-Isobutyl-4,5-dimethylisindolin-1-on (**1**; synthetisch)

2,24 (s, 3 H); 2,32 (s, 3 H); 4,64 (br. d, $J=10$, 1 H); 7,26 (br. s, HN); 7,22 (d, $J=8$, 1 H); 7,57 (d, $J=8$, 1 H). - MS.: 217 (M^+ , 6), 202 (2), 200 (3), 174 (2), 160 (100). - Übereinstimmung nach UV., IR., $^1\text{H-NMR}$., MS. und Rf mit dem entsprechenden Abbauprodukt von Aspochalasin D.

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$ (217,31) Ber. C 77,38 H 8,81 N 6,45% Gef. C 77,40 H 8,78 N 6,45%

Herstellung von 3,4-Dimethyl-2-(3-methyl-1-oxobutyl)benzoesäure (7) und 2,3-Dimethyl-6-(3-methyl-1-oxobutyl)benzoesäure (9). Zu 5 g 3,4-Dimethylphthalsäure-anhydrid (2) in 25 ml abs. Benzol wurden unter Rühren 25 ml ätherische Lösung von Isobutylmagnesiumbromid (aus 5 g Isobutylbromid und 760 mg Magnesium) getropft. Der Äther wurde abdestilliert und die benzolische Lösung nach Zugabe von weiteren 10 ml Benzol 2,5 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Zersetzen mit verd. HCl-Lösung und Verdünnen mit 100 ml Äther wurde die Lösung mit verd. K_2CO_3 -Lösung ausgezogen, die wässrige Lösung mit HCl angesäuert und das Säuregemisch wieder in Äther aufgenommen. Nach dem Waschen und Trocknen wurde mit 68 ml ca. 1M Diazomethan in Äther bei 0° verestert und das Rohprodukt (5,52 g gelbes Öl) an 500 g Kieselgel mit Benzol/Chloroform 2:1 chromatographiert. Es wurden 2,20 g Methylester 8 und 2,38 g Methylester 10 eluiert, die gemäss Kapillar-GC. noch 18 bzw. 30% des anderen Isomeren enthielten. Durch nochmaliges Chromatographieren an der 190fachen Menge Kieselgel wurde nur eine geringfügige weitere Anreicherung erzielt. Die beiden Präparate wurden daher mit je ca. 30 ml 0,6M KOH 32 Std. bei 20° verseift. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden aus 8 1,74 g rohe Säure 7 erhalten, die nach dem Umkristallisieren aus Äther/Hexan 1,6 g farblose Nadeln mit Smp. 132-133° bildete. - UV. (EtOH): 212 (4,31), 244 (4,06), 277 (3,92), 286 (3,88). - IR. (CHCl_3): 3565, 3350 br., 1755, 1695, 1600. - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,94 (d, $J=6,5$, 6 H); 1,7 (m, 1 H); 2,19 (br. d, $J=6$, 2 H); 2,34 (br. s, 6 H); 4,30 (br., austauschbar, HO der Hydroxylacton-Form); 7,28 (d, $J=8$, 1 H); 7,55 (d, $J=8$, 1 H). - MS.: 234 (M^+ , 1), 216 (15), 201 (61), 177 (100), 149 (17), 132 (12).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (234,30) Ber. C 71,77 H 7,74% Gef. C 71,92 H 7,87%

Aus dem angereicherten Ester 10 wurden in gleicher Weise 1,67 g Säure 9 erhalten; nach Umkristallisieren aus Äther/Hexan, Smp. 111-112°. - UV. (EtOH): 213 (4,33), 238 (3,91), 288 (3,40), 293 (3,40). - IR. (CHCl_3): 3560, 3380 br., 1757, 1600. - $^1\text{H-NMR}$.: 0,87 (br. d, $J=6,5$, 6 H); 1,73 (m, 1 H); 1,9-2,1 (br., 2 H); 2,31 (s, 3 H); 2,49 (s, 3 H); 3,72 (br. s, austauschbar, HO der Hydroxylacton-Form); 7,22 (d, $J=8$, 1 H); 7,41 (d, $J=8$, 1 H). - MS.: 234 (M^+ , 1), 216 (13), 201 (42), 177 (100), 149 (10), 132 (33).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (234,30) Ber. C 71,77 H 7,74% Gef. C 71,75 H 7,87%

Herstellung von 3,4-Dimethyl-2-(3-methyl-1-oxobutyl)benzoesäure-methylester (8). Die kristalline Säure 7 gab mit Diazomethan bei 0° einen flüssigen Methylester 8, nach Kapillar-GC. einheitlich, Retentionszeit 11,4 Min. - UV. (EtOH): 243 (4,14). - IR. (CHCl_3): 1715, 1590. - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,04 (d, $J=6$, 6 H); 2,1-2,5 (m, 1 H); 2,12 (s, 3 H); 2,29 (s, 3 H); 2,61 (d, $J=6$, 2 H); 3,80 (s, 3 H); 7,18 (d, $J=8$, 1 H); 7,75 (d, $J=8$, 1 H). - $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 15,6 (qa), 20,5 (qa), 22,9 (2 qa), 23,4 (d), 52,1 (qa), 53,0 (t), 124,3 (s), 127,9 (d), 129,7 (d), 132,1 (s), 143,3 (s), 144,4 (s), 166,5 (s), 207,8 (s). - MS.: 248 (M^+ , $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$, 0,2), 217 (2), 201 (2), 191 (100), 175 (2), 163 (4), 148 (1), 105 (5).

Herstellung von 2,3-Dimethyl-6-(3-methyl-1-oxobutyl)benzoesäure-methylester (10). Der aus der kristallinen Säure 9 bereitete flüssige Methylester 10 war nach Kapillar-GC. ebenfalls einheitlich, Retentionszeit 9,4 Min. unter denselben Bedingungen wie oben. - UV. (EtOH): 255 (4,15). - IR. (CHCl_3): 1730, 1683, 1596. - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,95 (d, $J=6$, 6 H); 2,0-2,44 (m, 1 H); 2,19 (s, 3 H); 2,30 (s, 3 H); 2,73 (d, $J=7$, 2 H); 3,88 (s, 3 H); 7,21 (d, $J=8$, 1 H); 7,55 (d, $J=8$, 1 H). - $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 16,1 (qa), 20,5 (qa), 22,7 (2 qa), 25,3 (d), 48,0 (t), 52,4 (qa), 126,5 (d), 130,2 (d), 133,6 (s), 134,2 (s), 134,5 (s), 142,7 (s), 170,9 (s), 200,1 (s). - MS.: 248 (M^+ , $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$, 1), 217 (4), 201 (3), 191 (100), 175 (6), 163 (6), 148 (3), 105 (5).

Herstellung der Isoindolinone 5 und 6 aus der Ketosäure 9. Eine mit NH_3 -Gas gesättigte Lösung von 200 mg 9 in 5 ml Äthanol wurde mit 100 mg Raney-Nickel im Autoklaven bei 100°/140 atm H_2 24 Std. lang hydriert. Das Rohprodukt wurde mit Chloroform an Kieselgel chromatographiert und gab 61 mg 5, 34 mg Mischfraktion und 60 mg 6. DC. mit $\text{CHCl}_3/\text{AcOMe}$ 4:1: Rf 0,51 für 5;

Rf 0,40 für **6**. Das Produkt **5**, Smp. 193–194° (aus $\text{CHCl}_3/\text{Äther}$) war nach UV., IR., $^1\text{H-NMR}$., MS. und Rf identisch mit dem über das Phthalimid hergestellten Präparat.

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$ (215,29) Ber. C 78,10 H 7,96 N 6,51% Gef. C 77,91 H 7,78 N 6,40%

Die Verbindung **6**, Smp. 153–154° (aus $\text{CHCl}_3/\text{Petroläther}$), gab die gleichen Spektren wie das über das Phthalimid hergestellte Präparat.

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$ (217,31) Ber. C 77,38 H 8,81 N 6,45% Gef. C 77,32 H 8,78 N 6,50%

Spaltung des Isoindolinons 4 mit Salzsäure. In einem zugeschmolzenen Glasröhrchen wurden 10 mg **4** mit 0,5 ml konz. HCl-Lösung 3 Std. auf 160° erhitzt [5]. Das mit Chloroform extrahierte Rohprodukt wurde durch präp. DC. mit $\text{CHCl}_3/\text{AcOMe}$ 4:1 gereinigt und gab 2,7 mg reine Ketosäure **7**, identifiziert durch IR., DC. ($\text{CHCl}_3/\text{AcOMe}$ 4:1, Rf 0,37) und MS. Ein Nebenprodukt mit Rf 0,68 wurde nicht näher untersucht.

Die Mikroanalysen verdanken wir Herrn *D. Manser*, die Massenspektren Herrn Prof. *J. Seibl* und die IR.- und NMR.-Spektren unserer instrumentalanalytischen Abteilung unter Leitung von Prof. *J.F.M. Oth*.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *W. Keller-Schierlein & E. Kupfer*, *Helv.* 62, 1501 (1979).
- [2] *J.C. Nichol & R.B. Sandin*, *J. Amer. chem. Soc.* 69, 2256 (1947); *O. Brunner, H. Hofer & R. Stein*, *Mh. Chem.* 63, 79 (1933).
- [3] *W.A. Noyes & P.K. Porter*, *Org. Synthesis, Coll. Vol. 1*, John Wiley & Sons, New York 1946, S. 457.
- [4] *E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl & W. Simon*, «Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden», Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1976.
- [5] *F. Sachs & A. Ludwig*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 37, 385 (1904).
- [6] *P.L. Salzberg & J.V. Supniewski*, *Org. Synthesis, Coll. Vol. 1*, John Wiley & Sons, New York 1946, S. 119.
- [7] *M. Sekiya & Y. Terao*, *Yakugaku Zasshi* 88, 1085 (1968).