

253. Nukleophile Reaktionen an 2-Phenylindolenin-3-onen

von Jean-Marie Adam* und Tammo Winkler

Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel

(21.VIII.84)

Nucleophilic Reactions on 2-Phenylindolenin-3-ones

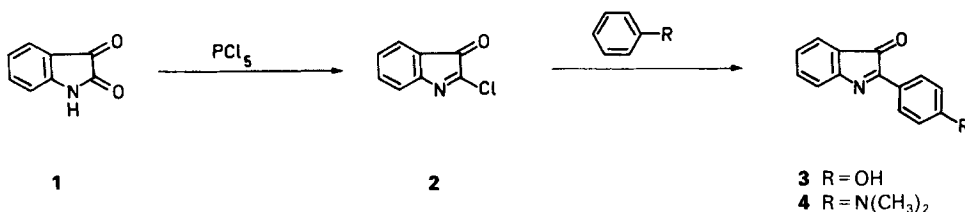
Summary

Nucleophilic reagents such as 4-nitrophenylhydrazine, malonic acid derivatives, and hydrogen peroxide react with 2-phenylindolenin-3-ones giving, in the first step, addition products to the N=C(2) bond. This addition can be reversible, but in most cases new rearrangement products are formed. The structure of the new compounds were elucidated by ^1H - and ^{13}C -NMR spectroscopy.

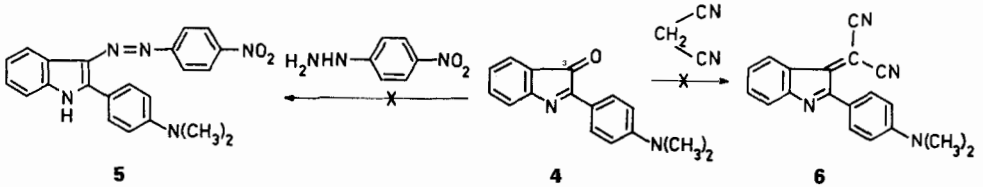
α -Hydroxyazoverbindungen lassen sich durch Kondensation von Arylhydrazinen mit α -Dioxoverbindungen herstellen, wenn eine entsprechende Keto-Enol-Tautomerie dies zulässt [1]. Diese Herstellungsmethode von Azoverbindungen ist dann von Bedeutung, wenn jene durch Azokupplung nur schwer oder überhaupt nicht zugänglich sind. In dieser Hinsicht können die α -Dioxoverbindungen als Pseudokupplungskomponente betrachtet werden. Im Rahmen unserer Arbeiten über die Verwendungsmöglichkeiten von Isatin (**1**) als eine derartige Kupplungskomponente für Azofarbstoffe haben wir untersucht, ob 2-Phenylindolenin-3-one als Grundelemente für neue Chromophorsysteme eingesetzt werden können.

Durch Chlorierung von Isatin (**1**) mit PCl_5 und Kondensation des nicht isolierten Chlorisatin **2** mit Phenol oder *N,N*-Dimethylanilin können nämlich leicht 2-(4'-Hydroxyphenyl)indolenin-3-on (**3**) oder 2-(4'-(Dimethylamino)phenyl)indolenin-3-on (**4**) erhalten werden [2] (Schema 1). Verbindung **4**, die für unsere Untersuchungen als Modellsubstanz verwendet wurde, kann wegen ihrer schwachen Absorption im sichtbaren Bereich ($\epsilon = 9700$ bei λ_{max} 555 nm in Dimethylformamid (DMF)) nicht als eigentlicher Farbstoff betrachtet werden.

Schema 1



Schema 2

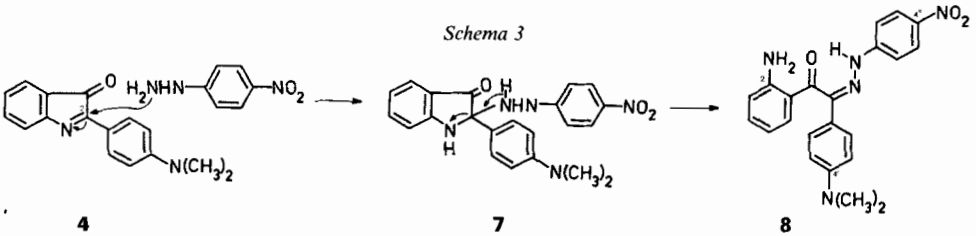


Im Hinblick auf eine Verbesserung der Farbstoffeigenschaften von **4** wurde versucht, die Oxogruppe in 3-Stellung mit *p*-Nitrophenylhydrazin (\rightarrow **5**) und Malonodinitril (\rightarrow **6**) abzuwandeln (Schema 2). Unter allen Reaktionsbedingungen wurden weder **5** noch **6** erhalten¹⁾, hingegen konnte ein nukleophiler Angriff an der [N=C(2)]-Bindung nachgewiesen werden. Es soll hier über die Aufklärung der Strukturen dieser Anlagerungsprodukte sowie über eine nähere Untersuchung der Reaktionen berichtet werden.

Umsetzung des 2-(4'-(Dimethylamino)phenyl)indolenin-3-ons (4) mit *p*-Nitrophenylhydrazin. – Die Umsetzung von **4** mit *p*-Nitrophenylhydrazin in DMF bei RT. führte quantitativ zum *p*-Nitrophenylhydrazon **8**, dessen Struktur durch NMR-Daten bestätigt wurde.

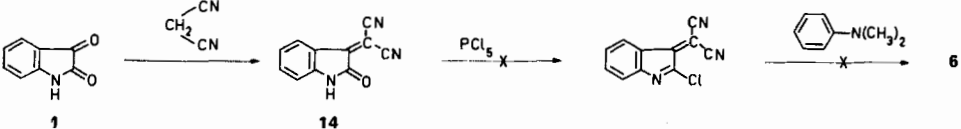
So beobachtet man im ¹H-NMR-Spektrum eine aromatische NH₂-Gruppe bei 7,66 ppm und ein Hydrazon-NH bei 10,4 ppm. Die Lage der Ketogruppe ergibt sich aus ihrem Signal im ¹H-gekoppelten ¹³C-NMR-Spektrum (196,5 ppm (*d*)), das nur die Kopplung zu einem *o*-ständigen Arylproton aufweist. In der isomeren Verbindung, in der Keto- und Hydrazongruppe vertauscht sind, müsste das Ketosignal wegen der Kopplung mit zwei *o*-Protonen ein *t* sein.

Der erste Schritt der Reaktion ist also ein nukleophiler Angriff an der [N=C(2)]-Bindung. Das Zwischenprodukt **7** wird nicht gefasst, sondern lagert sich sofort zu **8** um (Schema 3).

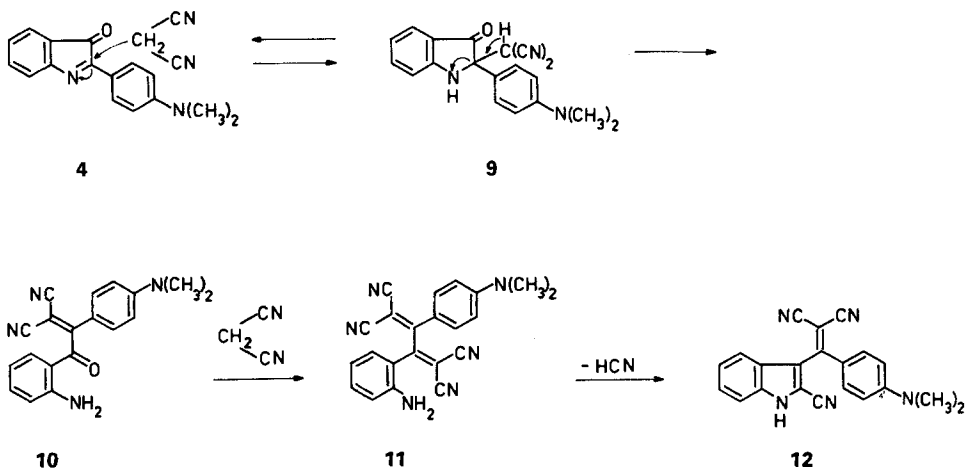


Umsetzung des 2-(4'-(Dimethylamino)phenyl)indolenin-3-ons (4) mit Malonodinitril. – Im Gegensatz zu *p*-Nitrophenylhydrazin verläuft die Umsetzung von **4** mit Malonodinitril einheitlich und mit guter Ausbeute erst, wenn man mit 2 Äquiv. Malonodinitril operiert. Die Struktur des Reaktionsproduktes **12** erklärt diesen Sachverhalt (Schema 4). Sie ergibt sich aus der Elementarzusammensetzung, dem Massenspektrum und dem ¹H-gekoppelten ¹³C-NMR-Spektrum.

¹⁾ Es wurde auch versucht, **6** aus **1** über **14** herzustellen. Die Verbindung **14** liess sich aber nicht chlorieren.



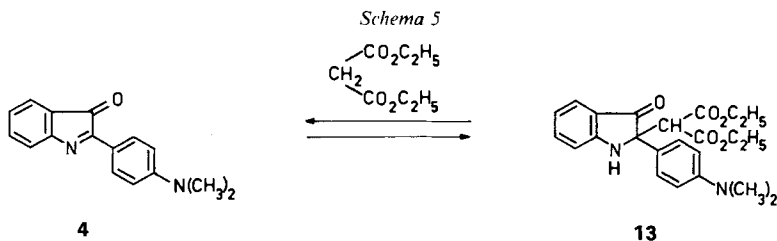
Schema 4



Im ^{13}C -NMR-Spektrum erkennt man neben dem *p*-(Dimethylamino)phenylrest ein Indolsystem, 3 CN-Gruppen und eine polarisierte Doppelbindung (84,0 (*s*) und 148,9 (*t*) ppm), wie man es für ein 1,1-Dicyanoäthen-Element erwarten würde [5]. Die Aufspaltung des Signals bei 148,9 ppm in ein *t* zeigt ferner, dass das dazugehörige C-Atom den *p*-(Dimethylamino)phenylrest tragen muss (wegen der vicinalen Kopplung zu den *o*-ständigen Protonen). Die alternative Chinolonstruktur, die durch Angriff am anderen Ende des Tetracyanobutadiensystems von **11** entstehen würde, ist gleichzeitig durch die Multiplizität des Signals bei 148,9 ppm ausgeschlossen, da man dann ein *d* wegen der Kopplung mit dem *peri*-ständigen Proton beobachten müsste. Auch sind die chemischen Verschiebungen der H-tragenden C-Atome des Benzorings besser mit einem Indolsystem [6] als mit einem Chinolonsystem [7] vereinbar.

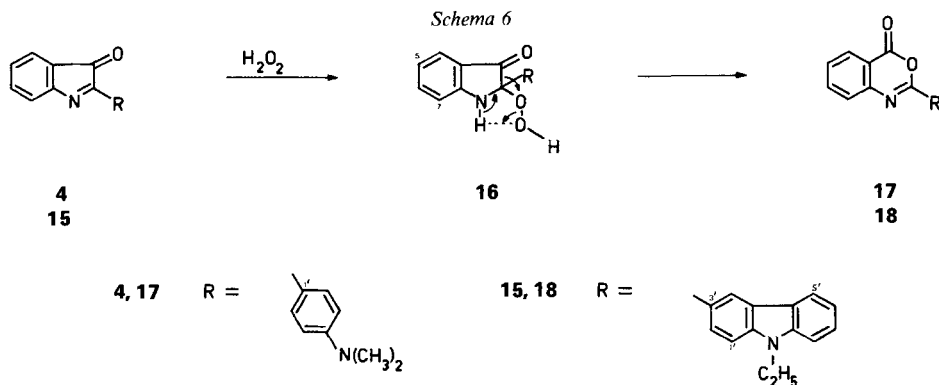
Der im *Schema 4* postulierte Reaktionsmechanismus²⁾ kann folgendermassen bewiesen werden. Wenn diese Reaktion mit 1 Äquiv. Malonodinitrile durchgeführt wird, erhält man als Hauptkomponente ebenfalls **12** und als Nebenkomponeute eine im UV absorbierende Substanz, aus der sehr leicht das Ausgangsmaterial **4** regeneriert und der die Struktur **9** zugeordnet werden kann. Der erste Schritt der Reaktion ist also wie beim *p*-Nitrophenylhydrazin der nukleophile Angriff an der $[\text{N}=\text{C}(2)]$ -Bindung und nicht die erwartete *Knoevenagel*-Kondensation mit der Ketogruppe.

Das Produkt der Reaktion mit Malonsäure-diäthylester anstelle von Malonodinitrile unterstützt ebenfalls diesen Mechanismus. Die Reaktion bleibt dort nach dem ersten Schritt stehen, was die Isolierung des Analogons von **9** (= Verbindung **13**) erlaubt (*Schema 5*).



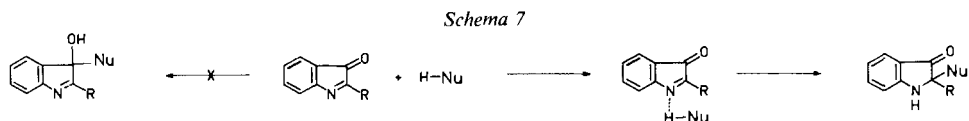
²⁾ Über die nukleophile Substitution der CN-Gruppe in **11** s. [3].

Umsetzung mit Wasserstoffperoxid. – Die Umsetzung von 2-Phenylindolenin-3-onen mit Persäuren wurde schon beschrieben [4], der Reaktionsmechanismus konnte aber nicht aufgeklärt werden. Aufgrund der oben beschriebenen Resultate wurde die Reaktion mit H_2O_2 näher untersucht. Die Verbindungen **4** und **15** reagieren leicht mit H_2O_2 (oder sogar mit peroxidhaltigen Lösungsmitteln wie Methyl- oder Äthylcellosolve) zu Benzoxazinen der Formel **17** bzw. **18** (Schema 6). Der nukleophile Angriff des Peroxidions HOO^- an die $[N=C(2)]$ -Bindung konnte anhand einer im NMR-Röhrchen durchgeführten Reaktion gezeigt werden, bei der die Zwischenstufe **16** nachgewiesen wurde.



Das Zwischenprodukt **16** (R = *N*-Äthylcarbazolyl) erkennt man an den Signalen von H-C(5) (6,80 ppm) und H-C(7) (7,09 ppm; vgl. die 1H -NMR-Spektren von **4** mit denjenigen von **13** im *Exper. Teil*). Die Aufhebung der $[N=C(2)]$ -Bindung führt nämlich zu einem stärker elektronenabgebenden N-Atom in **16** und **13**, was die Hochfeldverschiebung von H-C(5) und H-C(7) verursacht. Damit wird der ebenfalls denkbare Angriff des $[HOO^-]$ -Ions an der Ketogruppe mit anschließender *Baeyer-Villiger*-Umlagerung ausgeschlossen, da dann keine Benzoprotonen bei höherem Feld als *ca.* 7,4 ppm beobachtet werden dürften. So absorbieren z. B. die Benzoprotonen in 2-Aryl-3,3-dimethyl-3*H*-indolen bei 7,5 ppm (H-C(4), H-C(5) und H-C(6)) und 7,7 ppm (H-C(7)) [8].

Allgemeines über den Reaktionsmechanismus. – Die bevorzugte Affinität der nukleophilen Reagenzien gegenüber der $[N=C(2)]$ -Bindung anstelle der Ketogruppe kann auf die Bildung einer Wasserstoffbrücke zwischen dem Edukt **4** und dem nukleophilen Reagenz H-Nu zurückgeführt werden, die sich vorzugsweise am N-Atom bildet. Die Nettoladung an C(2) ist aber bei voller Protonierung des N-Atoms immer noch kleiner als an C(3); da jedoch der LUMO-Koeffizient an jener Stelle grösser³⁾ ist, wird das Zentrum C(2) für weiche Nucleophile attraktiver als C(3) (Schema 7).



³⁾ Rechenmethode: VEPPPM-Programm (SCF-CI-Rechnung nach *Pariser, Parr* und *Pople* [9] mit Variation der Elektronegativität nach *Zahradnik* [10] und *Mataga-Nishimoto*-Näherung der Zwei-Zentren-Repulsionsintegrale [11]). Wir danken Herrn PD Dr. *R. Naef* für seine Hilfe bei der Interpretation des Reaktionsmechanismus.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Vgl. [12]. Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit Bruker-WM-250- und Varian-XL-100- und -XL-300-Spektrometern aufgenommen. Die Zuordnungen der ^{13}C -NMR-Signale beruhen auf den ^1H -gekoppelten Spektren.

2-(4'-(Dimethylamino)phenyl)-3H-indol-3-on (**4**) wurde nach [2] hergestellt und aus EtOH umkristallisiert. Schmp. 177–179°. VIS (DMF): 555 (9700). ^1H -NMR ((D_6)Aceton): 8,32, 6,82 (AA'BB', je 2H, H-C(2'), H-C(6'), H-C(3'), H-C(5')); 7,56 (t, H-C(6)); 7,47 (d, H-C(4)); 7,28 (d, H-C(7)); 7,23 (t, H-C(5)); 3,12 (s, (CH_3)₂N). ^{13}C -NMR ((D_6)DMSO): 195,0 (C(3)); 160,8 (C(7a)); 159,1 (C(2)); 152,7 (C(4')); 137,0 (C(6)); 130,5 (C(2'), C(6')); 126,6 (C(5)); 124,2 (C(4)); 123,0 (C(3a)); 120,6 (C(7)); 116,4 (C(1')); 111,7 (C(3'), C(5')); 39,7 ((CH_3)₂N). MS: 250 (M^+ , $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$).

2-Amino-4'-(dimethylamino)benzil-(4"-nitrophenyl)monohydraton (**8**). Eine Lösung von 1,25 g (5 mmol) **4** in 25 ml DMF wurde mit 0,9 g (5,9 mmol) 4-Nitrophenylhydrazin versetzt, 2 Std. bei RT. gerührt und dann mit 50 ml H₂O verdünnt. Das ausgefallene Produkt wurde abgenutscht, mit H₂O gewaschen und getrocknet: 1,7 g (85%) **8**. Dieses Rohprodukt wurde durch Anschlammern in heissem EtOH gereinigt. Schmp. 158–159°. VIS (DMF): 435 (30300). ^1H -NMR ((D_6)DMSO): 8,11 (m, H-C(3''), H-C(5'')); 7,34 (m, H-C(2''), H-C(6''), H-C(2'), H-C(6')); 7,30 (t, H-C(4)); 7,18 (d, H-C(6)); 6,88 (d, H-C(3)); 6,70 (m, H-C(5'), H-C(3')); 6,44 (t, H-C(5)); 10,42 (br. s, NH); 7,66 (br. s, NH₂); 2,92 (s, (CH_3)₂N). ^{13}C -NMR ((D_6)DMSO): 196,5 (d, C=O); 152,3 (t, C(2)); 151,2 (q, C(1'')); 150,8 (br. m, C(4')); 147,7 (br. s, C=N); 138,3 (C(4'')); 135,6 (C(4)); 132,8 (C(6)); 127,0 (C(2'), C(6')); 125,7 (C(3''), C(5'')); 121,8 (C(1')) 117,1 C(5)); 115,3 (C(1)); 114,9 (C(3)); 111,8 (C(3'), C(5'), C(2''), C(6'')); 39,6 ((CH_3)₂N).

[2-Cyano-3-indolyl](4'-(dimethylamino)phenyl)methyliden]malonodinitril (**12**). Ein Gemisch von 2,5 g (10 mmol) und 1,5 g (45 mmol) Malonodinitril wurde in 50 ml DMF 15 Std. bei 85° gerührt und dann mit 50 ml H₂O verdünnt. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit H₂O gewaschen und getrocknet: 2,2 g (74%) **12**. Umkristallisation aus EtOH Schmp. 253–255°. VIS (DMF): 495 (19500). ^1H -NMR ((D_6)DMSO): 7,68 (m, H-C(4)); 7,58 (m, H-C(2'), H-C(6')); 7,55 (m, H-C(7)); 7,33 (m, H-C(5), H-C(6)); 6,90 (m, H-C(3'), H-C(5'')); 12,92 (br. s, NH); 3,06 (s, (CH_3)₂N). ^{13}C -NMR ((D_6)DMSO): 151,9 (m, C(4')); 148,9 (t, C-C(1'')); 136,9 (t, C(7a)); 133,8 (s, C(2)); 131,4 (dd, C(2'), C(6')); 124,9 (m, C(3a)); 124,2, 122,1, 120,8 (je dd, C(4), C(5), C(6)); 115,5 (m, C(1'')); 114,2, 113,9, 113,3 (je s, 3 CN); 112,6 (dm, C(7)); 111,9 (dd, C(3'), C(5'')); 104,9 (m, C(3)); 84,0 (s, C(CN)₂); 39,6 (qm, (CH_3)₂N). MS: 337 (M^+ , $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_5$).

[2-(4'-(Dimethylamino)phenyl)-3-oxoindolin-2-yl]malonsäure-diäthylester (**13**). Eine Lösung von 2,5 g (10 mmol) **4** und 5,4 ml (34 mmol) Malonsäurediäthylester in 25 ml DMF wurde 15 Min. bei 110° gerührt und mit 75 ml H₂O verdünnt. Die schmierige Ausfällung wurde abdekantiert und getrocknet: 2,4 g (59%) **13**. Umkristallisation durch Anschlammern in EtOH Schmp. 129–130°. ^1H -NMR ((D_6)DMSO): 7,88 (s, NH); 7,44 (t, H-C(6)); 7,36 (d, H-C(4)); 7,22 (m, H-C(2'), H-C(6')); 7,11 (d, H-C(7)); 6,70 (t, H-C(5)); 6,62 (m, H-C(3'), H-C(5'')); 4,50 (s, H-C(CO₂Et)₂); 3,80–4,00 (m, 2 CH₂CH₂O); 2,82 (s, (CH_3)₂N); 0,93, 0,74 (2t, 2 CH₂CH₂O). ^{13}C -NMR ((D_6)DMSO): 198,1 (C(3)); 166,7, 166,0 (CO₂Et); 161,2 (C(7a)); 149,8 (C(4')); 136,7 (C(6)); 126,0 (C(2'), C(6')); 124,2 (C(4)); 123,4 (C(1'')); 118,4 (C(3a)); 117,6 (C(5)); 112,1 (C(3'), C(5'')); 112,0 (C(7)); 69,6 (C(2)); 61,0, 60,5 (CH₂CH₂O); 58,3 (CH(CO₂Et)₂); 39,8 ((CH_3)₂N); 13,5, 13,0 (CH₂CH₂O).

(2-Oxoindolin-3-yliden)malonodinitril (**14**). In 10 ml DMF wurden 3 g (20 mmol) Isatin (**1**) gelöst und mit 6 g (91 mmol) Malonodinitril versetzt. Man rührte 3 Std. bei 80° und verdünnte mit 20 ml H₂O. Das ausgefallene Produkt wurde abgenutscht, mit H₂O gewaschen und getrocknet: 3,6 g (92%) **14**. Umkristallisation aus EtOH Schmp. 236–238°. ^{13}C -NMR ((D_6)DMSO): 163,6 (s, C(2)); 150,5 (br. m, C(3)); 146,4 (br. t, C(7a)); 137,7 (dd, C(6)); 125,7 (dd, C(4)); 122,8 (dd, C(5)); 118,5 (br. t, C(3a)); 112,9 (s, CN); 111,5 (dd, C(7)); 111,4 (s, CN); 80,5 (s, C(CN)₂). MS: 195 (M^+ , $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{N}_3\text{O}$).

2-(9'-Äthylcarbazol-3'-yl)-3H-indol-3-on (**15**). Analog der Herstellung von **4**. Aus 1,5 g (10 mmol) Isatin (**1**) und 3,9 g (20 mmol) N-Äthylcarbazol wurden 1,5 g (46%) **15** erhalten. Umkristallisation aus Methylcellosolve. Schmp. 219–221°. VIS (DMF): 500 (7600). IR (KBr): 1720 (C=O). ^1H -NMR ((D_6)DMSO): 9,15 (d, H-C(4')); 8,46 (dd, H-C(2')); 8,27 (br. d, H-C(5')); 7,78 (d, H-C(1')); 7,3–7,7 (m, 7H, übrige arom. H); 4,52 (q, (CH_2)₂N); 1,36 (t, CH₃CH₂N).

2-(4'-(Dimethylamino)phenyl)4H-3,1-benzoxazin-4-on (**17**). In 25 ml DMF wurden 2,5 g (10 mmol) **4** gelöst und mit 2 ml (37 mmol) 35 proz. H₂O₂-Lösung versetzt. Das Gemisch wurde 15 Std. bei RT. gerührt und mit 50 ml H₂O verdünnt. Das ausgefallene Produkt wurde abgenutscht, mit H₂O gewaschen und getrocknet: 1,6 g (60%) **17**. Umkristallisation aus EtOH Schmp. 176–177°. ^1H -NMR ((D_6)DMSO): 8,08 (d, H-C(5)); 8,00 (m, H-C(2'), H-C(6')); 7,86 (t, H-C(7)); 7,58 (d, H-C(8)); 7,49 (t, H-C(6)); 6,80 (m, H-C(3'), H-C(5'')); 3,02 (s,

6H, (CH₃)₂N). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO): 159,2 (br. *d*, C(4)); 157,2 (br. *t*, C(2)); 153,0 (*m*, C(4')); 147,2 (*dd*, C(8a)); 136,7 (C(7)); 129,4 (C(2'), C(6')); 127,9, 127,1, 126,2 (C(5), C(6), C(8)); 116,0 (*dd*, C(4a)); 115,6 (*t*, C(1')); 111,3 (C(3'), C(5')); 39,5 ((CH₃)₂N).

2-(9'-Äthylcarbazol-3'-yl)-4H-3,1-benzoxazin-4-on (**18**). Analog der Herstellung von **17**: aus 3,2 g (10 mmol) **15** wurden 1,8 g (53%) **18** erhalten, Schmp. 232–234°. IR (KBr): 1760 (C=O). ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 9,00 (*d*, H–C(4')); 8,38 (*d*, H–C(5')); 8,33 (*dd*, H–C(2')); 8,16 (*d*, H–C(5)); 7,94 (*t*, H–C(7)); 7,80 (*d*, H–C(1')); 7,70 (*m*, H–C(8), H–C(8')); 7,56 (*m*, H–C(6), H–C(7')); 7,30 (*t*, H–C(6')); 4,51 (*q*, CH₃CH₂N); 1,36 (*t*, CH₃CH₂N). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO): 159,1, 157,5 (C(2), C(4)); 146,9 (C(8a)); 142,0 (C(9a')); 140,2 (C(8a')); 136,8 (C(7)); 128,0, 127,7, 126,6, 126,5, 125,6, 122,3, 122,1, 120,8, 120,7, 120,1, 119,9, 116,4 (arom. C); 109,6, 109,5 (C(8'), C(1')); 37,2 (CH₃CH₂N); 13,7 (CH₃CH₂N).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 'Methoden der Organischen Chemie, Houben-Weyl', Bd. X/3, S.355.
- [2] *J. v. Alphen*, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas *60*, 138 (1941).
- [3] *B. C. McKusick, R. E. Heckert, T. L. Cairns, D. D. Coffman & H. F. Mower*, J. Am. Chem. Soc. *80*, 2806 (1958).
- [4] *R. J. Richman & A. Hassner*, J. Org. Chem. *33*, 2548 (1968).
- [5] Vgl. z. B. *L. Knothe, J. Werp, H. Babsch, H. Prinzbach & H. Fritz*, Justus Liebigs Ann. Chem. *1977*, 709.
- [6] Vgl. z. B. *L. Ernst & S. Kang*, J. Chem. Res. M *1981*, 3019.
- [7] Vgl. z. B. *G. M. Coppola, A. D. Kahle & M. J. Shapiro*, Org. Magn. Reson. *17*, 242 (1981).
- [8] *P. Skrabal, J. Steiger & H. Zollinger*, Helv. Chim. Acta *58*, 800 (1975).
- [9] *R. Pariser & G. Parr*, J. Chem. Phys. *21*, 266 (1953); *J. A. Pople*, Trans. Faraday Soc. *49*, 1375 (1959).
- [10] *J. Pancir, I. Matousek & R. Zahradnik*, Collect. Czech. Chem. Commun. *38*, 3039 (1973).
- [11] *N. Mataga & K. Nishimoto*, Z. Phys. Chem. *13*, 140 (1957).
- [12] *J. M. Adam & T. Winkler*, Helv. Chim. Acta *66*, 411 (1983).