

CCA-915

YU ISSN 0011-1643

547.547

Originaler wissenschaftlicher Beitrag

## Synthese und Hydrogenolyse von 6a-Substituierten-6a,11-dihydro-5H-isoindolo[2,1-a] [3,1]benzoxazin-5,11-dionen und Verwandten Verbindungen

I. Butula, G. Bašić, R. Arneri und M. Lačan

Pharmazeutisch-biochemisches Fakultät der Universität Zagreb und Technologisches Fakultät der Universität Zagreb, Kroatien, Jugoslawien

Eingegangen am 8. Mai 1975

Durch Reaktion von 2-(2-Carboxy-benzamido)- oder 2-Phthalimido-benzoesäure mit Thionylchlorid und anschließender Behandlung des Chlorids VII mit Methanol in Ggw. von Dimethylanilin, entsteht das 6a-Methoxy-6a,11-dihydro-5H-isoindolo[2,1-a] [3,1]benzoxazin-5,11-dion (III), in 90% iger Ausbeute.

Hydriert man III an Pd/BaSO<sub>4</sub> in Methanol oder Eisessig bei Raumtemperatur und 1 Atü, so wird die C—O Bindung in 2—3 Stellung des Benzoxazinringes aufgespalten unter Bildung von 1-Methoxy-2-(2-carboxy-phenyl)-isoindolinon-(3).

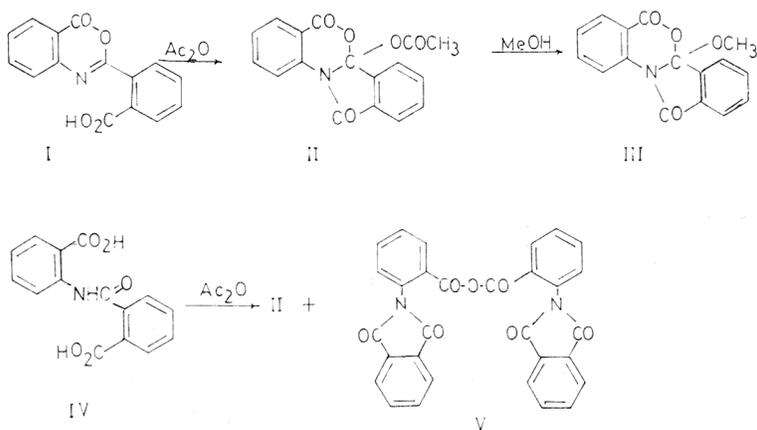
Es wurden unter gleichen Bedingungen auch einige 2-substituierte 3,1,4-Benzoxazinone hydriert:

Beim Hydrieren von 2-(2-Carboxy-phenyl)-3,1,4-benzoxazinon(I) entstanden mehrere Produkte, von denen man durch Destillation nur 6a,11-Dihydro-5H-isoindolo[2,1-a] [3,1]benzoxazin-5,11-dion(XI) isolieren konnte. Das 2-Phenyl-derivat XIII lieferte Anthranilsäure, Toluol und 2-Benzamido-benzylalkohol(XIV) und beim Hydrieren von 2-Methyl-3,1,4-benzoxazinon(XV) wurde das N-Acetyl-toluidin(XVI) isoliert.

2-[2-Carboxy-phenyl]-3,1,4-benzoxazinon (I) reagiert mit Keten oder Acetanhydrid unter Bildung von 6a-Acetoxy-6a,11-dihydro-5H-isoindolo[2,1-a] [3,1]benzoxazin-5,11-dion (II), das beim Auflösen in Methanol in die entsprechende 6a-Methoxy-Verbindung III übergeht<sup>1</sup>.

Es zeigte sich nun, dass II einfacher als früher beschrieben, durch Behandlung von 2-[2-Carboxy-benzamido]-benzoesäure (IV) mit Acetanhydrid bei 60 °C entsteht. Als Nebenprodukt bildet sich dabei das [2-Phthalimido-benzoesäure]-anhydrid (V), dessen Anteil mit der Erhöhung der Reaktionstemperatur ansteigt, da V wie schon beschrieben<sup>1</sup> durch Erhitzen von II entsteht. Wenn rohes II mit Methanol zum III umgesetzt wurde, konnte aus methanolische Lösung, das reaktionsträge, schwer lösliche Anhydrid V abfiltriert werden.

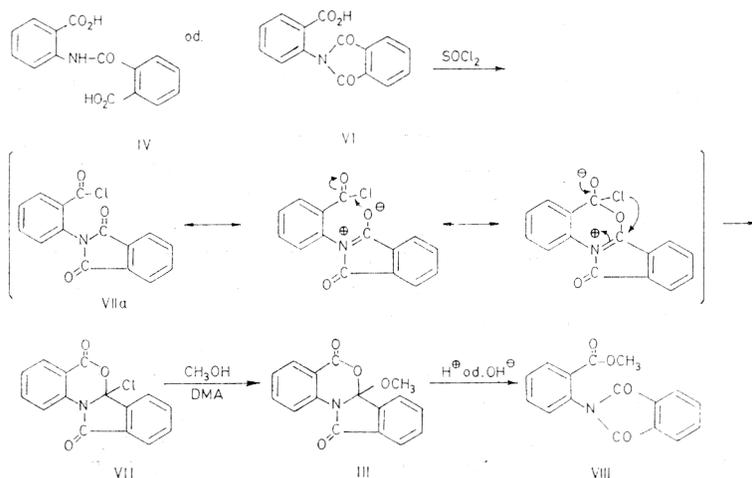
Wenn man anstelle von Acetanhydrid, die Säure IV mit Thionylchlorid behandelt, sobekommt man eine reaktionsfähige Verbindung, die bei Auflösen im Methanol wie ein Säurechlorid reagiert und eine Mischung von III und 2-Phthalimidobenzoesäure-methylester lieferte (VIII). Die gleiche Substanz gewann man auch aus 2-Phthalimido-benzoesäure (VI) und Thionylchlorid. Auf Grund des ir-Spektrums konnte man nicht unterscheiden ob es sich hier um 6a-Chlor-6a,11-dihydro-5H-isoindolo[2,1-a] [3,1]benzoxazin-5,11-dion (VII),



2-Phthalimidobenzoylchlorid (VIIa) oder um eine Mischung der beiden Chlorverbindungen VII und VIIa handelt. Das Spektrum zeigt eine für die Lactone oder Säurechloride passende CO-Bande bei  $1770\text{ cm}^{-1}$  und eine wesentlich stärkere, für die Lactam oder Imid-Struktur passende CO-Bande bei  $1730\text{ cm}^{-1}$ . Aus dem früher diskutierten ir-Spektren der Verbindungen II und III ist bekannt, dass die CO-Bande des Lactams fast Doppelt so stark ist wie die der Lactons<sup>1</sup> und dieses Intensitätsverhältnis wäre auch in Falle der Struktur VIIa zu erwarten.

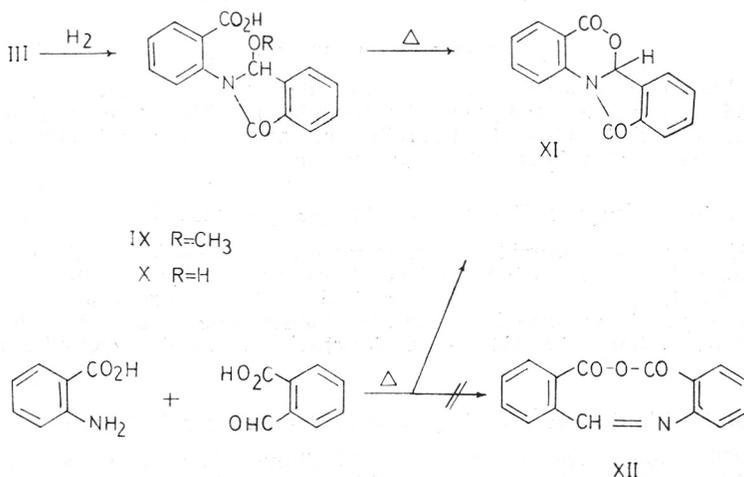
Chemische Reaktionen stehen im Einklang mit der Struktur VII und man muss annehmen, dass die beiden Säuren IV und VI mit Thionylchlorid entsprechend den vorgeschlagenen Mechanismen das cyclische Chlorid VII liefern.

Setzt man das aus IV oder VI erhaltene Chlorid mit Methanol in Ggw. von N,N-Dimethyl-anilin um, so wird in einer Ausbeute von über 90% das 6a-



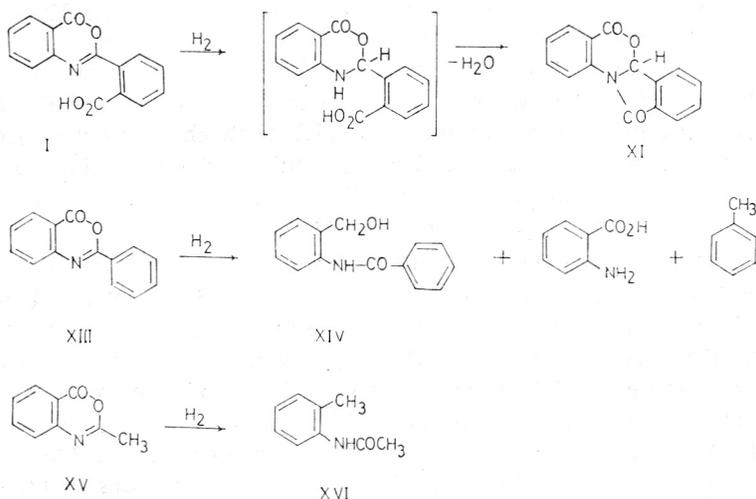
-Methoxy-derivat III gewonnen. Wird aber die Reaktion ohne HCl-Akzeptor durchgeführt so bildet sich neben III noch Metylester VIII, der durch Umlagerung von III in Ggw. von HCl entsteht. Wenn III bei Raumtemperatur in methanolischer HCl gelöst wurde, so konnte schon nach kurzer Zeit dünnschichtchromatographisch, die Bildung von VIII beobachtet werden. Der Ester VIII wurde dann nach einiger Zeit Hauptprodukt und konnte auch präparativ isoliert werden. Eine Umlagerung von VIII in III in neutralem, saurem oder basischem Milieu konnten wir nicht feststellen.

Hydriert man III an Pd/BaSO<sub>4</sub> im Methanol oder Eisessig bei Raumtemperatur und 1 atü, so wird die C—O Bindung in 2—3 Stellung des Benzoxazinringes aufgespalten, unter Bildung von 1-Methoxy-2-(2-carboxy-phenyl)-isoin-dolinon-(3) (IX). IX und die durch Hydrolyse von X gewonnene Hydroxyverbindung X cyclisieren sich beim Kochen im Xylol oder beim Erhitzen über den Schmelzpunkt in das 6a,11-Dihydro-5H-isindolo[2,1-a] [3,1]benzoxazin-5,11-dion (XI). Auch beim Schmelzen von equimolaren Mengen von Anthranilsäure und Phthalaldehydsäure bildet sich XI und nicht etwa das N-(2-Carboxybenzal)-anthranilsäure-anhydrid (XII) wie in der Literatur irrtümlich beschrieben wurde<sup>2</sup>. XI wurde schon früher durch oxydative Abbau von Indigo-tinfarbstoffen<sup>3</sup> oder aus 2-(Dibrommethyl)- benzoylbromid und Anthranilsäure<sup>4</sup> erhalten.



Vergleichend zum III, hydrierten wir unter gleichen Bedingungen auch einige 2-substituierte 3,1,4-Benzoxazinone.

Beim Hydrieren von 2-(2-Carboxy-phenyl)-3,1,4-benzoxazinon (I) entstanden mehrere Produkte von denen man durch Destillation nur XI in 40%iger Ausbeute isolieren konnte. Das 2-Phenyl-derivat XIII lieferte Anthranilsäure Toluol und 2-Benzamido-benzylalkohol (XIV) und beim Hydrieren von 2-Methyl-3,1,4-benzoxazinon (XV) gelang es aus der Hydrierungslosung das N-Acetyl-toluidin (XVI) zu isolieren.



Walker<sup>5</sup> und Elliot et al<sup>6</sup> berichteten dagegen dass Benzoxazinone XIII und XV am Palladium/Kohle Katalysator in Äthylacetat quantitativ zu den 2-Benzamido-bzw. 2-Acetamido-benzylalkohol hydriert werden.

#### EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden in Berl-Block bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Verbindungen wurden analysiert, die gefundenen CHN Werte entsprachen den berechneten innerhalb einer Fehlerbreite von  $\pm 0,3\%$ . Die ir-Spektren wurden mit einem Gerät Perkin Elmer 457 aufgenommen.

#### 6a-Acetoxy-6a,11-dihydro-5H-isoindolo[2,1-a][3,1]benzoxazin-5,11-dion (II)

5 g 2-[2-Carboxy-benzamido]-benzoesäure (IV)<sup>1</sup> wurden in 50 ml Acetanhydrid bis zum Lösen bei 60 °C erwärmt und anschliessend im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde mit etwas Äther versetzt, das rohe II abgenutscht (etwa 4,5 g) und falls nötig aus Benzol umkristallisiert. Die Substanz schmolz bei cca 150 °C wurde wieder fest und schmolz bei 270—280 °C. Mischschmp. mit Vergleichsubstanz<sup>1</sup> ohne Depression.

#### 6a-Chlor-6a,11-dihydro-5H-isoindolo[2,1-a][3,-]benzoxazin-5,11-dion (VII)

2,85 g (10 mMol) IV oder 2,75 g (10 mMol) 2-Phthalimidobenzoessäure<sup>7</sup> (VI) wurden in 25 ml Thionylchlorid 1 Std unter Rückfluss gekocht. Anschliessend wurde das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum entfernt und das gewonnene Chlorid VII ohne weitere Reinigung verwendet. Zersetzungspunkt über 110 °C.  
 ir-Spektrum:  $\nu$  (CO) 1770<sub>s</sub> und 1730<sub>ss</sub> cm<sup>-1</sup>.

#### 6a-Methoxy-6a,11-dihydro-5H-isoindolo[2,1-a][3,1]benzoxazin-5,11-dion (III)

a) Das gewonnene Chlorid VII wurde in einer Mischung von 20 ml Benzol, 5 ml Methanol und 2 ml N,N-Dimethylanilin gelöst und 1/2 Stde bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in 10 ml Benzol gelöst, die Lösung mit Wasser, verd. Salzsäure, verd. Soda-Lösung und Wasser gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und bis zur Trockene abgedampft. Der Rückstand gab nach Umkristallisieren aus Methanol 2,5 g (89%)

III mit Schmp. 148—149 °C. (Lit.<sup>1</sup> Schmp. 130—132 °C war zu niedrig, da dies Substanz wahrscheinlich mit VIII verunreinigt war).

ir-Spektrum identisch mit dem beschriebenen<sup>1</sup>.

b) Die aus IV und Acetanhydrid gewonnene rohe Acetoxy-Verbindung II wurde in Methanol gelöst, falls nötig von ungelösten Anhydrid V filtriert und das Filtrat bis zur Kristallisation eingeeengt. Man erhielt III in 50—65% iger Ausbeute.

### 2-Phthalimido-benzoessäure-methylester (VIII)

2,5 g Chlorid VII wurden in 50 ml Methanol 1/2 Std unter Rückfluss gekocht und dann zur Trockene abgedampft. Durch fraktionierte Kristallisation aus Benzol erhielt man 1 g (40%) VIII mit Schmp. 158—160 °C (Lit.<sup>1</sup> 158 °C).

ir-Spektrum identisch mit dem beschriebenen.

Die Mutterlauge erhielt nach dem Dünnschichtschromatogram eine Mischung von Verbindungen VII und VIII.

### 1-Methoxy-2-[2-carboxy-phenyl]-isoindolin-3-on (IX)

5 g III wurden in 100 ml Methanol an 2g Pd/BaSO<sub>4</sub> während 3 Stdn. hydriert. Die H<sub>2</sub>-Aufnahme betrug 1 Mol H<sub>2</sub>/Mol III. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat in Vakuum abgedampft und der Rückstand aus Äthylacetat umkristallisiert. Ausbeute 4,4 g (88%). Bei langsamen Erhitzen schmolz IX bei 170—173 °C (Lit.<sup>3</sup> 172—173 °C), wurde wieder fest und schmalz dann bei 205—207 °C (dies ist der Schmp. von der entstandenen Verbindung XI).

ir-Spektrum:  $\nu$  (CO) bei 1715 (Lactam),  $\nu$  (CO) 1650 und assoziierte Banden zwischen 2500 und 3400 cm<sup>-1</sup> für die dimere Säure.

### 1-Hydroxy-2-[2-carboxy-phenyl]-isoindolin-3-on (X)

0,3 g IX wurden in 5 ml Aceton + 1 ml 1 M NaOH gc'öst und über Nacht stehen gelassen. Dann wurden 2 ml 1M HCl zugegeben, die Lösung eingeeengt und die ausgefallenen Kristalle abgenutscht. Man erhielt 270 mg (95%) X mit dem ersten Schmp. zwischen 140—150 °C und bei weiteren Erhitzen den zweiten Schmp. vom 206—210 °C (Schmp. von XI).

ir-Spektrum:  $\nu$  (CO) 1725 (Lactam) und  $\nu$  (CO) 1690 sowie assoziierte Banden zwischen 2500 und 3450 cm<sup>-1</sup> für die dimere Carbonsäure und überlagertes OH.

### 6a,11-Dihydro-5H-isoindolo[2,1-a][3,1]benzoxazin-5,11-dion (XI)

a) 100 mg IX wurden in 5 ml Xylol 5 Min. unter Rückfluss gekocht, Xylol abdestilliert und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute 70 mg (79%) XI mit Schmp. 222—224 °C (Lit.<sup>3</sup> 216—217 °C).

ir-Spektrum:  $\nu$  (CO) 1735<sub>ss</sub> (Lactam) und  $\nu$  (CO) 1755<sub>s</sub> (Lacton) cm<sup>-1</sup>.

b) Bei 15 minutigen Erhitzen von 3 g IX auf 175 °C erhielt man quantitativ XI mit Schmp. vom 216—218 °C.

c) Durch Erhitzen wie unter b) einer Mischung von equimolaren Mengen Anthranilsäure und Phthalaldehydsäure um Umkristallisieren der Schmelze aus Essigester. Ausbeute 70%.

### Hydrierung 2-(2-Carboxy-phenyl)-3,1,4-benzoxazinon (I)

0,8 g 2-(2-Carboxy-phenyl)3,1,4-benzoxazinon<sup>1</sup> (I) wurden in 25 ml Methanol an 0,5 g Pd/BaSO<sub>4</sub> während 2 Std. hydriert. H<sub>2</sub>-Aufnahme betrug 1,8 Moläquiv. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Methanol abdestilliert. Der Rückstand wurde im Vakuum bei 0,1 Torr und einer Bad. temp. von 110 °C im Kugelrohr destilliert. Das halbfeste Destillat gab nach Umkristallisieren aus acetone/Äther 0,3 g (40%) XI.

### Hydrierung von 2-Phenyl-3,1,4-benzoxazinon (XIII)

1,1 g (5 mMol) XIII wurden a 2g Pd/BaSO<sub>4</sub> im 20 ml Essigester innerhalb 8 Stdn. hydriert. Es wurden 3 Moläquiv. Wasserstoff aufgenommen. Nach Abfiltrieren

des Katalysators wurde das Filtrat abdestilliert und im Destillat gaschromatographisch Toluol nachgewiesen. Der Destillationsrückstand (700 mg) wurde in verd. NaOH gelöst und die Lösung mit Chloroform extrahiert. Aus dem Extrakt erhielt man 188 mg 2-Benzamido-benzylalkohol (XIV) mit Schmp. 88—90 °C (aus Äther/Benzin, Lit<sup>8</sup> 95 °C).

ir-Spektrum:  $\nu$  (OH und NH) 3310 br.,  $\nu$  (CO) 1645 (Amid I) und 1520  $\text{cm}^{-1}$  (Amid II).

Aus der wässrigen Phase erhielt man nach Ansäuern mit verd. HCl und Ausschütteln mit Chloroform 480 mg Anthranilsäure.

#### Hydrierung von 2-Methyl-3,1,4-benzoxazinon (XV)

800 mg (5 mMol) XV wurden an 2 g Pd/BaSO<sub>4</sub> in 25 ml Essigester innerhalb 2 Std. hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel in Vakuum entfernt und der Rückstand im Kugelrohr bei 1 Torr destilliert. Das erstarrte Destillat gab nach Umkristallisieren aus Äther/Petroläther 300 mg N-Acetyl-toluidin mit Schmp. 98—101° (Mischschmp. mit Vergleichsubstanz ohne Depression).

#### LITERATUR

1. I. Butula und W. Otting, *Monatsh. Chem.* **99** (1968) 1320.
2. R. Spalino, *Gazz. Chim. Ital.* **37 II** (1907) 152.
3. E. Hope, R. W. R. Kersey und D. Richter, *J. Chem. Soc.* 1933, 1000.
4. H. Diesbach, E. Heppner und Y. Siegwart, *Hel. Chim. Acta* **31** (1948) 724.
5. G. N. Walker, *J. Am. Chem. Soc.* **77** (1955) 6698.
6. I. W. Elliot, F. Hamilton und D. K. Ridley, *J. Het. Chem.* **5** (1968) 707.
7. S. Gabriel, *Chem. Ber.* **11** (1878) 2261.
8. L. C. Raiford, and E. P. Clark, *J. Am. Chem. Soc.* **48** (1926) 483.

#### SAŽETAK

#### Sinteza i hidrogenoliza 6a-metoksi-6a,11-dihidro-5H-izoindolo[2,1a][3,1]benzoksazin-5,11-diona i srodnih spojeva

I. Butula, G. Bašić, R. Arneri i M. Lačan

Reakcijom 2-ftalimido- ili 2-(2-karboksi-benzamido)-benzojeve kiseline s tionilkloridom i nastalog klorida VII s metanolom u prisustvu dimetilanilina dobiva se 6a-metoksi-6a,11-dihidro-5H-izoindolo[2,1-a] [3,1] benzoksazin-5,11-dion (III) u 90% iskorištenju.

Dok hidrogenolizom spoja III nastaje isključivo 1-metoksi-2(2-karboksifenil)-izoindolinon-(3), kod srodnih spojeva, 2-(2-karboksifenil)-, 2-metil- i 2-fenil-3,1,4-benzoksazinona, nastaje pod istim uvjetima više hidriranih produkata.

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠTA U ZAGREBU

i

TEHNOLOŠKI FAKULTET SVEUČILIŠTA U  
ZAGREBU

Prispjelo 8. svibnja 1975.