

1,2,3-Tricarbonylverbindungen, XII¹⁾

Konstitutionsermittlung der Reaktionsprodukte von Ninhydrin mit 2-Aminophenol bzw. 2-Aminothiophenol

Alexander Schönberg* und Erich Singer

Technische Universität Berlin,
Straße des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12, und

Georg-A. Hoyer und Douwe Rosenberg

Schering AG, Berlin und Bergkamen,
Müllerstr. 170–178, D-1000 Berlin 65

Eingegangen am 16. Mai 1977

1,2,3-Tricarbonyl Compounds, XII¹⁾

Elucidation of the Constitution of the Reaction Products of Ninhydrin with 2-Aminophenol and 2-Aminothiophenol

Ninhydrin (1) reacts with 2-aminophenol (2) and 2-aminothiophenol (6) to give products the constitutions of which were elucidated by means of the ¹H- and ¹³C NMR spectra to be 10a-hydroxy-indeno[2,1-b]benz[1,4]oxazine-11(10aH)-one (3) and 10a-hydroxy-indeno[2,1-b]benz[1,4]thiazine-11(10aH)-one (7), respectively. Structures mentioned in the literature are on the one hand corrected and on the other hand doubtless established.

Roth und *Kok*²⁾ haben im Zuge ihrer Untersuchungen der Reaktion von Ninhydrin (1) mit Anilinen auch die Umsetzungen von 1 mit 2-Aminophenol (2) bzw. 2-Aminothiophenol (6) durchgeführt. Sie geben an, daß aus 1 und 2 die Verbindung 4 entsteht, ohne die mögliche Bildung von 3 zu diskutieren (s. Schema). Bei der Reaktion von 1 mit 6 bevorzugen *Roth* und *Kok* die Konstitution 7 für das Hauptprodukt und verwerfen 8 allein auf Grund von Reaktivitätsbetrachtungen der HS-Gruppe (s. Schema). Eine eindeutige Entscheidung erfolgte nicht.

Im Rahmen unserer Untersuchungen über cyclische 1,2,3-Tricarbonylverbindungen wurde Ninhydrin (1) mit 2 bzw. 6 umgesetzt und eine spektrometrische Konstitutionsanalyse der Reaktionsprodukte durchgeführt. Da unsere Ergebnisse teilweise von denen von *Roth* und *Kok*²⁾ abweichen, seien sie im folgenden kurz dargelegt.

Die ¹H-NMR-Daten sind im Schema bei den Konstitutionsformeln angegeben. Die übrigen spektrometrischen Daten werden im Experimentellen Teil aufgeführt. Die Zuordnung der Signal-lagen zu den einzelnen Protonen im ¹H-NMR- bzw. Kohlenstoffatomen im ¹³C-NMR-Spektrum erfolgte mit den Inkrementen für den Einfluß von Substituenten auf die chemische Verschiebung

¹⁾ XI. Mittel.: A. Schönberg, E. Singer, M. Osch und G.-A. Hoyer, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3217.

²⁾ H. J. Roth und W. Kok, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **309**, 81 (1976).

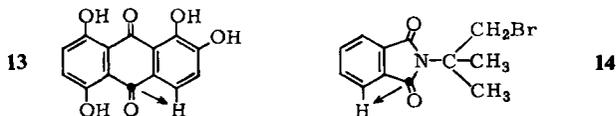
von Benzol^{3,4)}. Für die Konstitutionsanalyse benötigten wir spektrometrische Daten der Verbindungen 1⁵⁾, 10, 11 und 12^{6,7)} zum Vergleich. Die spektrometrischen Daten, vor allem die Massenspektren, belegen die angegebenen, früher^{6,7)} nicht bewiesenen Konstitutionen. Während 11 die charakteristischen Absorptionen für ein Indan-1,3-dion-System im NMR-, IR- und UV-Spektrum⁸⁾ zeigt, weist 12 das typische UV-Spektrum für ein Indan-1,2-dion-System auf⁹⁾.

Bei Betrachtung der Spektren, vor allem der ¹H-NMR- und der ¹³C-NMR-Spektren, fallen die sehr ähnlichen Signallagen von dem Teil der Moleküle auf, der aus dem Ninhydrin stammt, so daß die Reaktionsprodukte aus 1 und 2 bzw. 6 analoge Konstitutionen besitzen müssen, und nicht, wie Roth und Kok²⁾ meinen, unterschiedlichen Strukturtypen angehören können.

Nach den Massenspektren sind die Reaktionsprodukte aus einem Molekül Ninhydrin (1) und einem Molekül 2 bzw. 6 unter Austritt von einem Molekül Wasser entstanden. Als mögliche Konstitutionen kommen deshalb 3, 4 und 5 bzw. 7, 8 und 9 in Frage (s. Schema). Wegen der Unsymmetrie der Signallagen im ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektrum und wegen des Vorhandenseins nur einer Ketobande im IR können 5 bzw. 9 ausgeschlossen werden. Eine Unterscheidung zwischen 3 und 4 bzw. 7 und 8 kann über die ¹H-NMR-Spektren im Vergleich mit denen der beiden Ninhydrin-dimethylacetale 11 und 12 sowie dem des Ninhydrins (1) getroffen werden.

Bei 1 und 11 erscheinen alle vier aromatischen Protonen oberhalb 8 ppm wegen der ortho-Substitution des Benzolrings mit zwei elektronenziehenden und magnetisch stark anisotropen Carbonylgruppen. Bei 12 dagegen ist das H_D-Signal (δ = 7.77) diamagnetisch verschoben, weil ein sp³-Zentrum benachbart ist. Bei beiden Reaktionsprodukten erscheinen H_A und H_B ebenfalls oberhalb 8 ppm. Die Signallagen ähneln denen von 1 und 11, aber nicht denen von 12. Deshalb kommen nur die Konstitutionsformeln 3 und 7 in Frage.

Zur weiteren Strukturabsicherung haben wir noch die unentkoppelten ¹³C-NMR-Spektren aufgenommen. Toma et al.¹⁰⁾ und von Philipsborn¹¹⁾ haben gefunden, daß in den Verbindungen 13 und 14 die vicinale cis-Kopplung zwischen Carbonylkohlenstoffatom und aromatischem



Proton ³J_{CH(cis)} ungefähr 3 bzw. = 3.2 Hz beträgt. Bei entsprechenden Messungen von uns an 1 und 11 konnten nur Verbreiterungen des Signals der Carbonylgruppe (W_{1/2} = 4 Hz) festgestellt werden, die jedoch in der erwarteten Größe liegen.

Instruktiv sind die Ergebnisse bei 10. Hier konnten wir die folgenden Aufspaltungen messen: ³J_{(C=O)H(cis)} = 3.5 Hz; ⁴J_{(C^{10a}=N)H} = 0 Hz; ³J_{(C^{4b}=N)H(cis)} = 3.5 Hz. Mit diesen Referenzdaten sollte eine Unterscheidung zwischen den Konstitutionen 3 und 4 bzw. 7 und 8 möglich sein.

Unsere Messungen ergaben nach H/D-Austausch mit D₂O in beiden Fällen Dubletts für die C=O- und C=N-Signale:

³⁾ L. M. Jackman und S. Sternhell, Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, 2nd. Edit., S. 202, Pergamon Press, Oxford-London-Edinburgh-New York-Toronto-Sidney-Paris-Braunschweig 1969.

⁴⁾ J. T. Clerc, E. Pretsch und S. Sternhell, ¹³C-Kernresonanzspektroskopie, Band 16 der Methoden der Analyse in der Chemie, S. 101, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt a. M. 1973.

⁵⁾ Produkt der Firma Fluka AG, Buchs.

⁶⁾ S. Ruhemann, J. Chem. Soc. 97, 1438 (1910).

⁷⁾ R. Kuhn und H. Trischmann, Chem. Ber. 94, 2258 (1961).

⁸⁾ H. E. Simmons und T. Fukunaga, J. Am. Chem. Soc. 89, 5208 (1967).

⁹⁾ J. F. Arnett, G. Newkome, W. L. Mattice und S. P. McGlynn, J. Am. Chem. Soc. 96, 4385 (1974).

¹⁰⁾ F. Toma, J. C. Bouhet, P. Pham Van Chuong, P. Fromageot, W. Haar, R. Rüterjans und W. Maurer, Org. Magn. Reson. 7, 496 (1975).

¹¹⁾ W. von Philipsborn, persönliche Mitteilung.

$$3: \quad {}^3J_{(C=O)H(cis)} = 3.0 \text{ Hz}; \quad {}^3J_{(C=N)H(cis)} = 3.0 \text{ Hz}$$

$$7: \quad {}^3J_{(C=O)H(cis)} = 3.0 \text{ Hz}; \quad {}^3J_{(C=N)H(cis)} = 3.0 \text{ Hz}.$$

Vor dem Austausch bildeten die Signale jeweils diffuse Triplets durch die zusätzliche Kopplung mit dem Proton der HO-Gruppe. Die Größe der Aufspaltungen im Vergleich mit den obigen Referenzdaten beweist zweifelsfrei, daß die Konstitutionen 3 und 7 vorliegen. Die aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren gezogenen Schlüsse werden voll bestätigt.

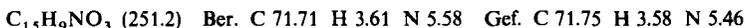
Wir danken Herrn Prof. Dr. *W. von Philipsborn* für die Anfertigung der 360-MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektren und wertvolle Hinweise bei der Interpretation der Spektren. Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* sind wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden im Apparat nach Dr. Tottoli der Firma Büchi bestimmt und sind unkorrigiert. Die Spektren wurden mit folgenden Geräten gemessen: IR-Spektren: Perkin-Elmer PE 621; UV-Spektren: Cary 17; ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren: Bruker HX 90 und WP 80 sowie Varian HXS 360 mit TMS als internem Standard in CD_3SOCD_3 ; Massenspektren: Varian MAT CH 7 bei 70 eV.

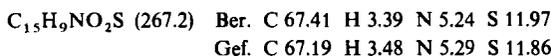
10a-Hydroxyindeno[2,1-b]benz[1,4]oxazin-11(10aH)-on (3): 1.78 g (10 mmol) Ninhydrin (1) in 40 ml Ethanol wurden mit 1.09 g (10 mmol) 2-Aminophenol (2) im verschlossenen Kolben 8 d bei Raumtemp. stehengelassen. Dann filtrierte man die Lösung, brachte i. Vak. zur Trockne und kristallisierte den leicht grünlichen Rückstand aus viel Toluol um. Farblose Kristalle vom Schmp. 255°C (Zers.) (Lit. ^{2, 12}) $242 - 243^\circ\text{C}$, $239 - 240^\circ\text{C}$), die sich an der Luft leicht bräunlich verfärben. Ausb. 2.05 g (82%). Das IR- und das UV-Spektrum stimmt mit den veröffentlichten Daten ^{2, 12} überein.

UV (Methanol): λ_{max} (ϵ) 220 (23400), 238 (23800), 280 (12100), 293 (12900), 327 nm (10800). – IR (KBr): 3440, 3010, 2740, 2490, 2350 (OH), 1745 (C=O), 1645 (C=N), 1600, 1585, 1470 (ar C=C), 1060 (C–O), 760, 720, 705 cm^{-1} (C–H). – ^{13}C -NMR: $\delta = 86.0$ (C-10a), 118.3 (C-9), 123.5 (C-7), 123.8 und 125.0 (C-1 und -4), 127.8 und 129.0 (C-8 und -6), 134.0 und 137.5 (C-2 und -3), 134.3 (C-5a), 136.3 und 142.0 (C-11a und -4a), 145.0 (C-9a), 158.3 (C=N), 192.5 (C=O). – MS: $m/e = 251$ (100; M^+), 195 (79; $\text{M}^+ - 2\text{CO}$), 167 (16; $195 - \text{CO}$).



10a-Hydroxyindeno[2,1-b]benz[1,4]thiazin-11(10aH)-on (7): 1.78 g (10 mmol) Ninhydrin (1) in 40 ml Ethanol wurden mit 1.25 g (10 mmol) 2-Aminothiophenol (6) im verschlossenen Kolben 2 d bei Raumtemp. stehengelassen. Der entstandene Niederschlag wurde aus viel Toluol umkristallisiert. Gelbe Kristalle vom Schmp. 228°C (Zers.) (Lit. ²) $225 - 228^\circ\text{C}$). Ausb. 1.60 g (60%). Das IR- und das UV-Spektrum stimmt mit den veröffentlichten Daten ² überein.

UV (Methanol): λ_{max} (ϵ) 208 (20200), 240 (37400), 290 s (9610), 298 (10400), 335 nm (8340). – IR (KBr): 3440, 3010, 2730, 2420 (OH), 1735 (C=O), 1635 (C=N), 1600, 1580, 1460 (ar C=C), 1020, 1010 (C–O), 775, 760, 715, 700 cm^{-1} (C–H). – ^{13}C -NMR: $\delta = 71.3$ (C-10a), 121.0 (C-9a), 124.0 und 125.0 (C-1 und -4), 127.5 ($2 \times$), 128.5 und 129.5 (C-9, -8, -7 und -6), 134.3 und 137.8 (C-2 und -3), 135.3 und 142.5 (C-11a und -4a), 143.3 (C-5a), 156.0 (C=N), 195.5 (C=O). – MS: $m/e = 267$ (100; M^+), 238 (23; $\text{M}^+ - \text{CHO}$), 234 (17; $\text{M}^+ - \text{SH}$), 211 (40; $\text{M}^+ - 2\text{CO}$), 210 (26; $211 - \text{H}$), 108 (28; $\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$).



¹²) *M. Friedman*, Can. J. Chem. **45**, 2271 (1967).

11H-Indeno[1,2-b]chinoxalin-11-on (10) wurde nach Ruhemann⁶⁾ hergestellt. Nach Umkristallisieren aus Ethanol erhielt man gelbe Kristalle vom Schmp. 220–221°C (Lit.^{6, 12)} 218–219°C, 225–226°C). Das IR- und das UV-Spektrum stimmt mit den veröffentlichten Daten¹²⁾ überein.

UV (Methanol): λ_{\max} (e) 217 s (23900), 222 (24800), 235 s (11300), 289 (40700), 337 s (6880), 365 s (2850), 386 nm (2720). – IR (KBr): 1730 (C=O), 1620, 1605, 1570, 1510 (ar C=C und C=N), 775, 740 cm^{-1} (C–H). – ¹³C-NMR: δ = 122.8 und 124.5 (C-1 und -4), 129.8, 130.8, 131.5, 133.0, 133.3 und 137.5 (C-2, -3, -9, -8, -7, -6), 137.0, 141.5, 142.3 und 142.8 (C-11a, -4a, -9a, -5a), 150.0 (C-10a), 157.0 (C-4b), 189.8 (C=O). – MS: m/e = 232 (100; M⁺), 204 (68; M⁺ – CO), 177 (23; 204 – HCN), 150 (9; 177 – HCN).

2,2-Dimethoxy-1,3-indandion (11) wurde nach Kuhn und Trischmann⁷⁾ erhalten. Nach Umkristallisieren aus wäßrigem Methanol erhielt man farblose Kristalle vom Schmp. 70.5°C (Lit.⁷⁾ 70–71°C).

UV (Methanol): λ_{\max} (e) 230 (46700), 249 (10900), 281 (960), 290 (860), 305 (370), 357 nm (160). – IR (KBr): 1745, 1715 (C=O), 1595 (ar C=C), 1055, 1035 (C–O), 725, 715 cm^{-1} (C–H). – ¹³C-NMR: δ = 51.3 (2 × OCH₃), 90.5 (C-2), 124.0 (C-4, -7), 137.5 (C-5, -6), 138.5 (C-3a, -7a), 193.0 (C=O). – MS: m/e = 206 (54; M⁺), 175 (6; M⁺ – OCH₃), 163 (100; M⁺ – COCH₃), 147 (13; M⁺ – CO₂CH₃), 135 (12; 163 – CO), 133 (17; 163 – CH₂O), 105 (17; C₇H₅O), 104 (27; C₇H₄O), 77 (38; C₆H₅), 76 (36; C₆H₄).

3,3-Dimethoxy-1,2-indandion (12) wurde nach Kuhn und Trischmann⁷⁾ durch Einwirkung von Dimethylsulfid auf 1,2,3-Indantrion hergestellt. Man erhielt ein rotes Öl, das nicht kristallisierte.

UV (Acetonitril): λ_{\max} (e) 226 s (12140), 269 s (5240), 275 (6180), 283 (6100), 308 s (3520), 514 nm (40). – IR (Film): 1775, 1730 (C=O), 1605, 1585, 1470 (ar C=C), 1070, 1060 (C–O), 765 cm^{-1} (C–H). – MS: m/e = 206 (2; M⁺), 178 (17; M⁺ – CO), 175 (5; M⁺ – OCH₃), 163 (100; M⁺ – COCH₃), 147 (16; M⁺ – CO₂CH₃), 135 (8; 163 – CO), 133 (8; 163 – CH₂O), 105 (30; C₇H₅O), 104 (23; C₇H₄O), 77 (39; C₆H₅), 76 (22; C₆H₄).

[168/77]