

**Das Reaktionsprodukt von Phenylalanin und Ninhydrin: Eine Strukturrevision.  
Protonentransfer in einem *N*-unsubstituierten, hochstabilisierten Azomethin-Ylid**

L. Preu und W. Kliegel

Braunschweig, Technische Universität Carolo-Wilhelmina, Institut für Pharmazeutische Chemie

Eingegangen am 22. November 1995 bzw. 5. März 1996

**The Reaction Product of Phenylalanin and Ninhydrin: Revision of Its Structure. Proton Transfer in an *N*-Unsubstituted, Highly Stabilized Azomethinyliide**

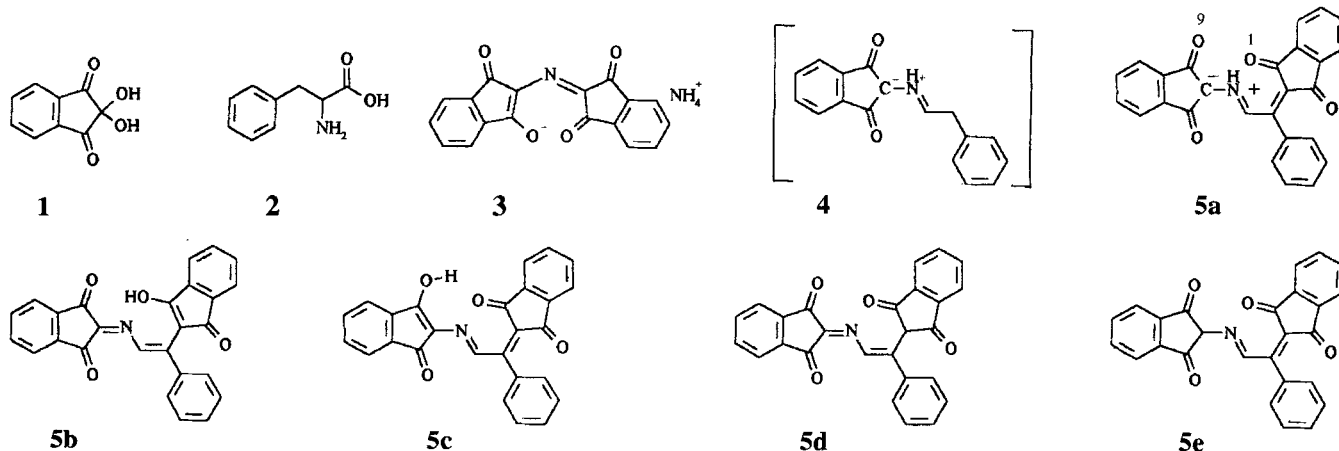
**Abstract.** The formerly proposed structures **6** and **7** for the intense colored reaction product of ninhydrin and phenylalanin are revised in favour of **5a**, for which four other tautomeric forms **5b–5e** have to be taken into account. Representing a highly stabilized *N*-unsubstituted azomethinyliide **5a** can be trapped with *N*-phenylmaleimide as dipolarophile; 1,3-

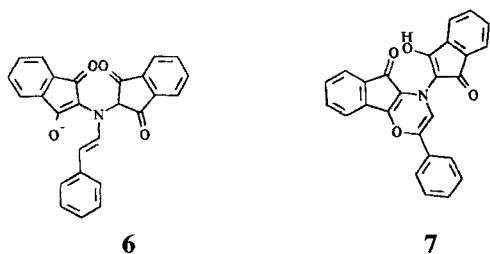
dipolar cycloaddition and subsequent double bond shift leads to two diastereomeric products **15a** and **15b**. UV spectroscopic data and dynamic <sup>1</sup>H NMR measurements reveal an intramolecular proton transfer by hydrogen bonding between **5a** and **5b** dominating the tautomeric equilibrium.

Die zur qualitativen und quantitativen Bestimmung von Aminosäuren verwendete Ninhydrin-Reaktion beruht auf der Bildung des violetten Ruhemann-Purpurs **3** [1]. Bekanntlich liefert die Umsetzung von Ninhydrin **1** mit Phenylalanin **2** bei diesem klassischen Aminosäurenachweis neben **3** ein in Lösung blau gefärbtes Nebenprodukt, das auf der Grundlage eines papierchromatographischen Verfahrens zur spezifischen quantitativen Bestimmung dieser Aminosäure verwendet werden kann [2, 3]. Die Verbindung wird in präparativ befriedigenden Ausbeuten zugänglich, wenn die Reaktion in wasserfreiem Ethanol durchgeführt wird [2, 4].

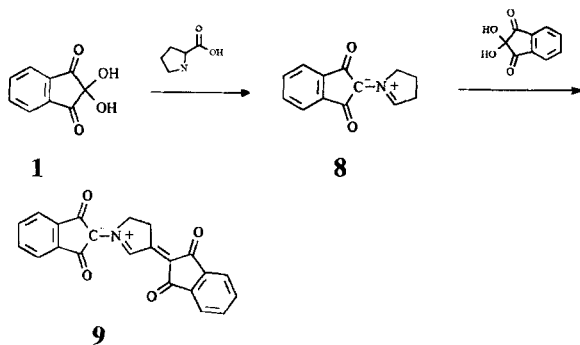
Die Struktur dieses Reaktionsproduktes war bereits Gegenstand mehrerer Untersuchungen. Der zunächst

von *Iominaga* gemachte Strukturvorschlag **6** [4], der von *Riemschneider et al.* durch unabhängig durchgeführte Versuche mit *p*-substituierten Phenylalanin-Derivaten gestützt wurde [5], ist später von *Wittmann und Wurm* zugunsten von **7** revidiert worden [6]. Aufbauend auf den Arbeiten von *R. Grigg et al.* zur Prototropie bei X=Y–ZH-Systemen [7a,b] – insbesondere auch im Zusammenhang mit der Ninhydrin-Reaktion [8] – läßt sich jedoch auch der Strukturvorschlag **7** widerlegen; nach unseren Ergebnissen liegt ein *N*-unsubstituiertes Azomethinyliid **5a** vor, das durch Delokalisierung der negativen Ladung eine beträchtliche Stabilität erwarten läßt [9]. Neben **5a** sind vier weitere Tautomere **5b–5e** formulierbar, wobei für **5b** und **5d** zusätzlich eine

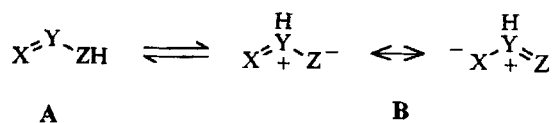




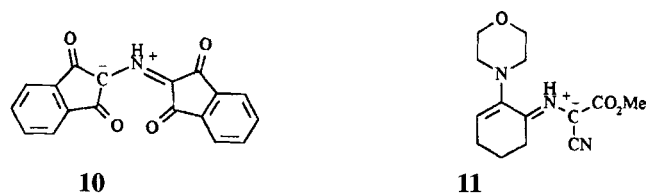
*E/Z*-Isomerisierung an der acylischen C=C-Doppelbindung bzw. für **5a**, **5c** und **5e** eine *s-cis/s-trans* Isomerisierung an dieser Position möglich ist. Eine *E/Z*-Isomerisierung an der C=N-Doppelbindung kann auf Grund starker sterischer Wechselwirkungen vernachlässigt werden. Die Bildung von **5a** – ein vinyloges Einschubderivat des protonierten Ruhemann-Purpurs **10** – erfolgt durch Kondensation von Ninhydrin **1** mit dem intermediär auftretenden Azomethinylid **4** [8], das bei der Umsetzung von **1** mit Phenylalanin **2** unter Decarboxylierung gebildet wird. Der Strukturvorschlag **5a** zeigt dabei eine enge Verwandtschaft zu **9**, das unter geeigneten Bedingungen aus der Umsetzung von Prolin und Ninhydrin resultiert [10]. Für die isolierbare Vorstufe **8** dieser Verbindung ist der Azomethinylid-Charakter durch 1,3-dipolare Cycloadditionen nachgewiesen worden [11].



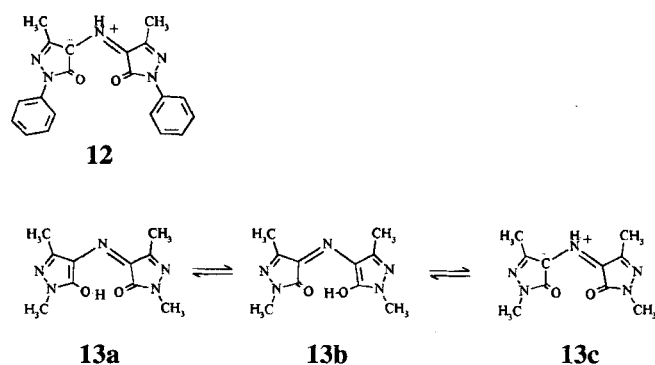
Neben dem Strukturbeweis für **5** war die Frage zu beantworten, ob ein Gleichgewicht zwischen den Tautomeren **5a-5e** und ein Protonentransfer zwischen ylidischer und nicht-ylidischer Form nachweisbar ist. Bei den bisher bekannten X=Y-ZH-Systemen (X,Z = C, Y = N) ist das Gleichgewicht zwischen nicht-ylidischer Form **A** und dem Ylid **B** praktisch vollständig zugunsten von **A** verschoben; es wurden jedoch auch stabile NH-Azomethin-Derivate beschrieben, die ausschließlich als Ylid **B** vorliegen sollen. Im ersten Fall entzieht sich **B** einer direkten spektroskopischen Beobachtung und kann nur indirekt durch kinetische Studien oder



durch 1,3-dipolare Cycloadditionen charakterisiert werden [12]. Für den zweiten Fall sind bisher lediglich zwei Verbindungen dokumentiert: der protonierte Ruhemann-Purpur **10** [13, 14] und die Substanz **11** [15].



In Analogie zu **10** wurde kürzlich auch für die strukturverwandte Rubazonsäure **12** die Azomethinylid-Struktur vorgeschlagen, wengleich hier ausdrücklich auf die Möglichkeit eines Tautomeriegleichgewichts hingewiesen wird [16]. In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, daß A. C. Olivieri, J. Elguero *et al.* bei Untersuchungen zum Protonentransfer von **13** keinen Hinweis auf **13c** geben, sondern nur ein Tautomeriegleichgewicht **13a/13b** diskutieren [17].



## Ergebnisse und Diskussion

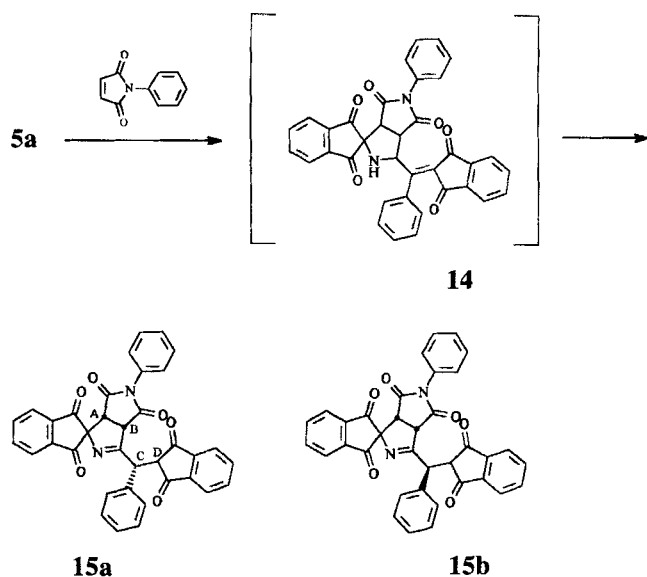
Verbindung **5** fällt als grünes Pulver mit metallischem Glanz an und ist in allen gängigen Lösungsmitteln sehr schwer löslich. Lösungen der Substanz zeigen in Abhängigkeit vom Lösungsmittel eine violette bis blaue Farbe (s.u.) und zersetzen sich bei längerem Stehen insbesondere unter Lichteinwirkung [6].

### Umsetzung mit *N*-Phenylmaleimid

Die Umsetzung mit dem dipolarophilen Reagenz *N*-Phenylmaleimid sollte einen Hinweis auf das Azomethinylid **5a** erbringen und zugleich die Strukturen **6** und **7** widerlegen. Nach den Arbeiten von Grigg *et al.* [7,12] war als Ergebnis einer 1,3-dipolaren Cycloaddition die Bildung eines Produkts **14** zu erwarten.

Die Frage alternativer Reaktionswege, die ausgehend von anderen tautomeren Formen über asynchrone Prozesse zum gleichen Endprodukt führen könnten, ist eingehend in [7a] diskutiert.

Tatsächlich reagiert das in Dichlormethan suspendierte **5** mit *N*-Phenylmaleimid schon nach 30 min Erhitzen



zu zwei isomeren Produkten **15a** und **15b**, wobei **15a** im Überschuß entsteht; die spektrometrischen Daten sind mit der Struktur **14** nicht zu vereinbaren.

So treten in den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren beider Verbindungen statt des erwarteten 3-Spin-Systems von **14** jeweils 4 Dubletts paarweise miteinander koppelnder Protonen in Erscheinung, die auf Grund des  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums als aliphatische CH-Gruppen angesprochen werden können. Diese Befunde deuten auf die Konstitution **15a** bzw. **15b**, die auch durch ein COLOC-Spektrum von **15b** abgesichert ist.

Die Bildung der Substanzen aus **14** läßt sich über eine Verschiebung der Doppelbindung verstehen, bei der die C=C-Doppelbindung hydriert und der gebildete Pyrrolidinring dehydriert wird. Über die Dehydrierung vergleichbarer Cycloadditionsprodukte mit DDQ wurde berichtet [18]. Die leichte Hydrierbarkeit der C=C-Doppelbindung wird auch bei anderen Cycloadditionsprodukten von **5** beobachtet [19].

Die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der beiden Isomeren weisen deutliche Unterschiede für die chemischen Verschiebungen der Protonen A–D und die Kopplungskonstanten der Protonen C und D auf, vgl. Tabelle 1. Die Beobachtungen lassen sich durch die Annahme erklären, daß es sich bei den Verbindungen um die Diastereomeren **15a**

**Tab. 1**  $^1\text{H-NMR}$ -spektrometrische Daten von **15a/15b**

	<b>15a</b>		<b>15b</b>	
	$\delta$ (ppm)	$J$ (Hz)	$\delta$ (ppm)	$J$ (Hz)
$\text{H}_A$	4.06		3.88	
$\text{H}_B$	5.00	9.2	4.37	9.1
$\text{H}_C$	4.88		5.20	
$\text{H}_D$	4.31	6.0	3.65	3.8

und **15b** handelt. Die mit einem empirischen Kraftfeldmodell erstellte Konformationsanalyse von **15a** und **15b** zeigt, daß nur in den energetisch begünstigten Konformationen von **15b** der am chiralen Zentrum befindliche Phenylring mit seiner Ebene vor den Brückenkopf-Protonen B und A sowie dem Proton D liegt und damit einen diamagnetischen Effekt ausüben kann. Damit ergibt sich die relative Konfiguration von **15b**. Ein ähnliches Verfahren hat sich zur Konfigurationsbestimmung chiraler sekundärer Alkohole bewährt [20]. Die bei **15b** beobachtete Entschirmung des Protons C ist bedingt durch den Einfluß einer C=O-Gruppe des *N*-Phenylmaleimid-Teils des Moleküls.

#### Spektroskopische Untersuchung von **5**

Das IR-Spektrum (KBr) weist im Bereich der Carbonylschwingungen zwei Banden bei  $1680\text{ cm}^{-1}$  und  $1650\text{ cm}^{-1}$  auf. IR-Banden im gefundenen Bereich sind typisch für entsprechende Enole bzw. Enolate oder 1,3-Indandione, die in 2-Stellung eine exocyclische Doppelbindung aufweisen [21a, 22–24]. Insbesondere tritt auch bei **9** die Carbonylbande bei  $1661\text{ cm}^{-1}$  in Erscheinung [10b]. Für die Diketoform eines in 2-Position monosubstituierten 1,3-Indandions ist dagegen ein Bandendublett bei ca.  $1700\text{ cm}^{-1}$  und  $1740\text{ cm}^{-1}$  für die symmetrische und asymmetrische Carbonylschwingung kennzeichnend [21b]. Die IR-Daten sprechen somit für das Vorliegen von **5a**, **5b** oder **5c** zumindest im Festzustand.

Die UV/VIS-Spektren zeigen zwischen 500–600 nm zwei Maxima, deren Lage und Intensität lösungsmittelabhängig sind, und belegen damit, daß zumindest zwei Tautomere von **5** vorliegen, vgl. Tabelle 2.

**Tab. 2** UV/VIS-spektrometrische Daten von **5**

	$\lambda_{\text{max}}$	$\lg \epsilon$	$\lambda_{\text{max}}$	$\lg \epsilon$
Acetonitril	548	4.79	600	4.59
Chloroform	558	4.73	605	4.69
Toluol	562	4.68	611	4.73

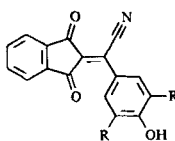
In nichtprotischen Lösemitteln weisen die Maxima eine leichte negative Solvatochromie auf, die ein typisches Kennzeichen für einen zwitterionischen Grundzustand ist, wie er bei Yliden und mesomeriestabilisierten Betainen gefunden wird [25, 26]. Die Intensität des längerwelligen Maximums nimmt beim Übergang zu unpolareneren Lösemitteln zu. Die Beeinflussung der Gleichgewichtslage der Tautomeren durch die Lösungsmittelpolarität wurde auch bei anderen vergleichbaren Verbindungen festgestellt [27–30].

Auf Grund der langwelligen Banden lassen sich zunächst **5d** und **5e** ausschließen: das Absorptionsmaximum würde hier nicht über 400 nm liegen [21c, 31]. Dagegen kann das Maximum bei 548 nm **5b** bzw. **5c** zugerechnet werden, während das längerwellige Maxi-

zum durch den Polymethinfarbstoff **5a** verursacht sein sollte, der formal als protoniertes Azaoxonol aufzufassen ist [32].

In Acetonitril/Wasser-Gemischen nimmt mit steigendem Wassergehalt die Extinktion des längerwelligen auf Kosten des kürzerwelligen Maximums zu; ein annähernd isosbestischer Punkt liegt bei 567 nm. Eine entsprechende Beobachtung machten bereits *M. Labadie et al.* [2] an **5** in Ethanol/Wasser-Gemischen. Dieser Vorgang kann auf einer Verschiebung des Prototropiegleichgewichts (zwischen **5a** und **5b/5c**), die auch bei anderen OH-N-Protonentransfer-Reaktionen in Gegenwart von Wasser beobachtet wird [33], oder auf der Dissoziation von **5** beruhen.

Analoges Verhalten wird beispielsweise auch bei **16** beobachtet und ebenfalls auf die in wässrigem Milieu verstärkte Dissoziation der Verbindung zurückgeführt [34].

**16**

Eine Unterscheidung zwischen beiden Prozessen ist auf Grundlage der UV-spektroskopischen Daten nur schwer zu treffen, da die Absorptionsmaxima des Ylids **5a** und des Anions von **5** nahezu identisch sind. So bewirkt die Zugabe von Natronlauge zu einer Acetonitrillösung von **5** die Ausbildung eines Maximums bei 604 nm (blau).

Dieser Befund steht nicht in Einklang mit der hypsochromen Verschiebung, die man beim Übergang vom Ruhemann-Purpur **3** zu seiner protonierten Form **10** findet. Bereits *J. Fabian* und *R. Zahradnik* [32] haben darauf hingewiesen, daß eine Verschiebung zu kleineren Wellenlängen bei der Protonierung von Azaoxonolen der Erfahrung widerspricht. Im Licht von neueren Untersuchungen zur Tautomerie von strukturverwandten Rubazonsäuren [17] (vgl. weiter oben) könnte dies ein Indiz dafür sein, daß bei **10** in Lösung statt der Azomethinylid-Struktur andere tautomere Formen dominieren.

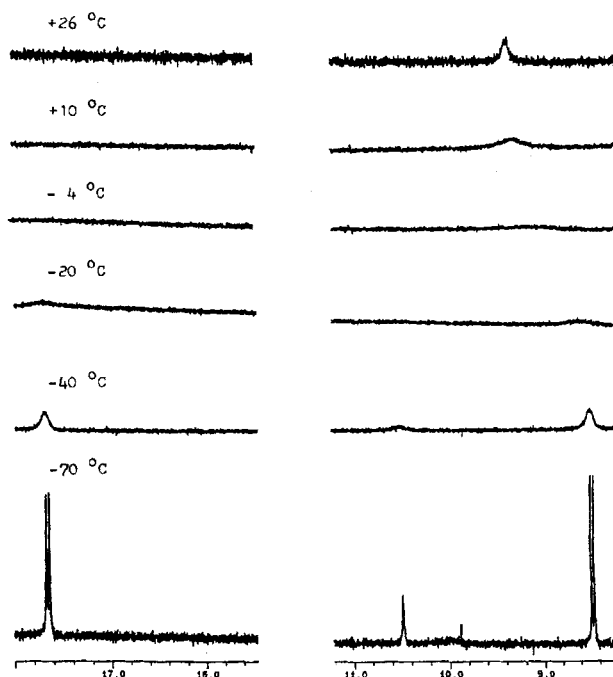
Andererseits hat der Zusatz von Salzsäure die Ausbildung eines Maximums bei 548 nm (violett) mit einer ange deuteten Schulter bei 600 nm zur Folge. Diese Beobachtung stützt die oben getroffene Zuordnung der Maxima zu den Tautomeren und weist **5** als Säure-Base Indikator aus.

Auf Grund der extremen Schwerlöslichkeit und Instabilität bei langen Meßzeiten konnten von **5** keine aussagekräftigen  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten gewonnen werden. Es war jedoch möglich, unter Verwendung von  $\text{CDCl}_3$  bzw.  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  als Lösungsmittel befriedigende  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren zu erhalten. Bei Raumtemperatur tritt neben den Multiplikts für die aromatischen Protonen das ver-

breiterte Singulett eines nicht austauschbaren Protons bei 9.3 ppm auf, das dem CH-Methinproton der Azomethinfunktion zugeordnet werden kann. Ein NH-, OH- oder austauschbares CH-Proton ließ sich bei Raumtemperatur nicht detektieren.

Zwei in den Spektren in geringer Intensität auftretende Signale bei 7.3 ppm und bei 14.6 ppm (mit  $\text{D}_2\text{O}$  löslich) sind auf eine schon von *Wittman* und *Wurm* [6] beschriebene Verunreinigung mit 3,3'-Dihydroxy-[2,2'-bi-1*H*-inden]-1,1'-dion zurückzuführen [35].

Das breite Methinprotonen-Signal deutet auf einen Austausch zwischen zumindest zwei tautomeren Formen von **5** hin, der bei Erniedrigung der Meßtemperatur zum Verschwinden des Methinprotonen-Signals im Grundrauschen führt, vgl. Abb. 1. Um  $-20^\circ\text{C}$  treten zwei neue Signale bei 8.6 und 17.5 ppm hervor, ein weiteres Signal wird bei  $-35^\circ\text{C}$  bei 10.5 ppm sichtbar. Dieses Signal stellt sich bei  $-70^\circ\text{C}$  als verbreitertes Singulett dar, während die beiden erstgenannten Resonanzen als Dubletts bei 8.5 und 17.7 ppm mit einer Kopplungskonstanten von 12.6 Hz erscheinen. Das Auftreten dieser CH/NH-Kopplung erlaubt die Identifizierung des Signals bei 17.7 ppm als NH-Proton und stellt einen direkten spektrometrischen Nachweis für die Protonierung der Azomethinfunktion und damit für **5a** dar [36a,b]. Das nicht koppelnde Signal bei 10.5 ppm muß dem CH-Azomethinproton der nicht-cyclidischen Formen zugesprochen werden. Nach den Flächenverhältnissen der beiden CH-Signale überwiegt bei  $-70^\circ\text{C}$  das Ylid **5a** im Verhältnis von 3.5 : 1.



**Abb.1** Ausschnitt aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **5** (in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) bei verschiedenen Temperaturen

Die Hochfeldverschiebung von ca 2 ppm des koppelnden CH-Protons gegenüber dem nicht koppelnden CH-Proton weist auf die Verminderung des Doppelbindungscharakters der CH=N-Bindung [36, 37] und die Erhöhung der Elektronendichte am Ylid-Kohlenstoffatom hin. Ein vergleichbares Verhalten findet sich beim Übergang von Pyridiniumsalzen zu Pyridinium-Yliden, der mit einer Hochfeldverschiebung für die 2,6-Protonen des Pyridinrings verbunden ist [9].

Auch das bei der tiefsten erreichten Temperatur von  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  aufgenommene Spektrum zeigt für das nicht-cyclidische CH-Signal bei 10.5 ppm noch eine deutliche Austauschverbreiterung, die im Gegensatz zu den scharf erscheinenden Dubletts von **5a** bei 17.7 und 8.5 ppm steht. Eine Parallele dazu findet sich im Aromatenbereich, wo ein abgesetztes Signal für ein einzelnes 4-H bzw. 7-H-Indanylproton darauf hindeutet, daß das Carbonyl-Sauerstoffatom des Indanyl-Restes in eine intramolekulare Wasserstoffbrücke eingebunden ist (s. unten), so daß 4-H und 7-H unterschiedlich beeinflusst werden [38]. Das Signal tritt bei  $26\text{ }^{\circ}\text{C}$  bei 8.05 ppm auf und spaltet sich bei  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  in zwei Signale bei 8.09 und bei 7.98 ppm auf, von denen das erste relativ scharf, das andere jedoch stark verbreitert erscheint. Andere Aromatensignale weisen bei tiefer Temperatur ebenfalls noch eine Austauschverbreiterung auf.

Diese Befunde belegen, daß noch bei tiefer Temperatur Umwandlungsreaktionen zwischen nicht-ylidischen Molekülformen ablaufen, die mit einer geringeren Energiebarriere behaftet sind als der zu **5a** führende Protonentransfer. In Übereinstimmung hiermit steht, daß kein Signal für ein OH/CH-Proton der nicht-cyclidischen Formen identifizierbar ist. Auch bei höherer Temperatur wird auf Grund der starken Austauschverbreiterung kein gemittelttes Signal für ein OH/NH/CH-Proton gefunden.

Bemerkenswert ist die beachtliche Tieffeldverschiebung des NH-Protons. Sie ist vergleichbar mit derjenigen für Keto-Enol-Tautomere oder Protonenschwämme, bei denen starke intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen bestehen [17, 39]. Dies spricht dafür, daß im Falle von **5** der das Ylid bildende Protonentransfer über eine intramolekulare Wasserstoffbrücke abläuft. Diese kann als 5-Ring-Chelat (in **5a** und **5c**) formuliert werden, das als Ursache für den definierten stereochemischen Ablauf 1,3-dipolarer Cycloadditionen bei ähnlichen Azomethinyliiden verantwortlich gemacht wird [40]. Andererseits kann auch ein 7-Ring-Chelat (in **5a** und **5b**) ausgebildet werden, das die sterisch günstigere Konstellation darstellen sollte. Zur Absicherung dieser Einschätzung wurden **5a** und **5b** über die relevante Partialstruktur des konjugierten  $\pi$ -Elektronensystems nach der AM1 Methode geometrioptimiert, vgl. Tabelle 3. **5a** nimmt dabei eine Konformation ein, bei der ein Indandionenteil um  $34.8^{\circ}$  aus der ansonsten planaren

Tab. 3 AM1-Parameter von **5a/5b** und **13a/13b**

Verb.	Gruppen	Abstand (Å)	Winkel ( $^{\circ}$ )
<b>5a</b>	N-H	1.017	
	H...O(1)	2.071	
	H...O(9)	2.616	
	N...O(1)	2.761	
	N...O(9)	2.957	
	N-H...O(1)		
	N-H...O(9)		99.36
<b>5b</b>	O-H	0.971	
	H...N	2.183	
	O(1)...N	2.861	
	O-H...N		
<b>13a/13b</b>	O-H	0.978	
	O...H	1.968	
	O...O	2.817	

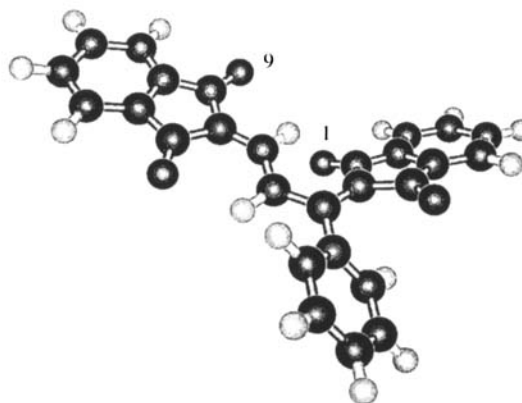


Abb. 2 AM1-optimierte Struktur von **5a**

Molekülebene herausgedreht ist (Abb. 2). Eine ähnliche Verdrehung wird auch bei dem niederen Vinylogen, dem protonierten Ruhemann-Purpur **10** und bei der Geometrieoptimierung strukturverwandter Rubazonsäuren [17] beobachtet. Der berechnete N...O- sowie der NH...O-Bindungsabstand sprechen für die Ausbildung eines starken 7-Ring-H-Brückenchelats. Zum Vergleich sind die bei der Geometrieoptimierung der Rubazonsäure **13** für das dort vorliegende intramolekulare 8-Ring-H-Brückenchelat **13a/13b** berechneten Werte mit aufgeführt (die chemische Verschiebung für das OH-Proton beträgt hier in  $\text{CDCl}_3$  17.30 ppm) [17]. Die Geometrie des 5-Ring-Brückenchelats von **5a** deutet auf eine nur schwache Wasserstoffbrücke hin, welche für sich allein die starke Tieffeldverschiebung des NH-Protons nicht erklären kann. Denkbar wäre allerdings auch eine gegabelte Wasserstoffbrücke.

### Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Linström-Block (Modell SPA-1, Fa. Bühler). – Elementaranalysen: Carlo-Erba-Gerät C-H-

N-O-Elemental Analyser 1106. – IR-Spektren: Pye-Unicam Geräte SP1100, SP3-200. – UV-Spektren: Philipps PU 8730 UV/VIS-Spektrometer. – <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren: Bruker AM 400 (Meßfrequenz 400 MHz bei <sup>1</sup>H-, 100 MHz bei <sup>13</sup>C-NMR-Spektren); die Angabe der chemischen Verschiebung erfolgt in ppm nach der  $\delta_{TMS}$ -Skala. – Massenspektren: Finnigan-MAT 8430. – DC-Fertigfolien: Polygram® SIL GV/UV<sub>254</sub>-Kieselgel: Silica Woelm® 63–200  $\mu$ m, aktiv. – Kraftfeld- und AM1-Berechnungen wurden mit dem Programm MOBY, Version 1.5, durchgeführt.

2-[[2-(3-Hydroxy-1-oxo-1H-inden-2-yl)-2-phenyl-ethenyl]imin]indan-1,3-dion (**5**), nach [4]

F. 222 °C (Zers.) (Lit. [6]); 226 °C (Zers.). – IR (KBr): 1680 (C=O), 1660 (sh), 1650 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 24 °C):  $\delta$  = 9.31 (s, br., 1H, CH=N); 8.06 (ddd, <sup>3</sup>J = 6.80 Hz, <sup>4</sup>J = 1.44 Hz, <sup>5</sup>J = 0.96 Hz, 1H, Indanyl-H); 7.74–7.82 (m, 5H, Indanyl-H); 7.65–7.69 (m, 2H, Indanyl-H); 7.52–7.58 (m, 3H, 3',4',5'-H Phenyl); 7.33–7.35 (m, 2H, 2',6'-H Phenyl).

C<sub>26</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> Ber.: C 77.03 H 3.73 N 3.46  
(405.41) GeF.: C 77.10 H 3.77 N 3.34

#### Umsetzung von **5** mit N-Phenylmaleimid

405 mg (1 mmol) und 173 mg N-Phenylmaleimid (1 mmol) werden in 80 ml Dichlormethan 30 min zum Sieden erhitzt. Der nach dem Eindampfen verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch aufgetrennt. Dabei wird zunächst mit Dichlormethan **15b**, anschließend mit Dichlormethan/Aceton (90/10 V/V) **15a** eluiert. Ausbeute: **15a** 200 mg (30%) und **15b** 110 mg (19%), jeweils gelbe Kristalle

(±)-(3'aS,6'aR)-1',3'a-Dihydro-3'-[(R)- $\alpha$ -(1,3-(dioxoindanyl)-benzyl]-5'-phenyl-spiro[indan-2,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-1,3,4',6'(5H,6'aH)-tetron (**15a**)

F. 227 °C (Z.) (Ethanol/CHCl<sub>3</sub>). – IR (KBr): 1720 (C=O), 1650 (C=N). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 4.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H, 6'a-H); 4.31 (d, J = 6.0 Hz, 1H, 2-H Indanyl); 4.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H, Ph-CH-); 5.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H, 3'a-H); 7.14 (tt, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, 1H, 4-H N-Ph); 7.19 (t, J = 7.3 Hz, 2H, 3,5-H N-Ph); 7.27 (d, J = 9.3 Hz, 2H, 2,6-H N-Ph); 7.31 (d, J = 7.3 Hz, 2H, 2,6-H C-Ph); 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H, 4H C-Ph); 7.47 (t, J = 7.4 Hz, 2H, 3,5-H C-Ph); 7.67 (t, J = 7.4 Hz, 1H, 5(6)-H); 7.72–7.76 (m, 2H, 4(7)-H, 6(5)-H); 7.86–7.89 (m, 2H, 5-H und 6-H Indanyl); 7.91 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J = 0.9 Hz, 1H, 4(7)-H); 7.97–8.01 (m, 2H, 4-H und 7-H Indanyl). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 47.8 (Ph-CH); 48.4 (C-6'a); 55.8 (C-2 Indanyl); 60.5 (C-3'a); 86.1 (C-2); 123.1 (C-4(7)); 123.2 (C-7(4)); 124.5 (C-4(7) Indanyl); 124.6 (C-7(4) Indanyl); 126.7 (C-2,6 C-Ph); 127.8 (C-4 C-Ph); 128.4 (C-3,5 C-Ph); 129.0 (C-4 C-Ph); 129.3 (C-3,5 N-Ph); 129.7 (C-2,6 N-Ph); 131.4 (C-1 N-Ph); 135.3 (C-1, C-Ph); 135.3 (C-5(6)); 135.7 (C-6(5)); 136.8 (C-5 und C-6 Indanyl); 141.1, 141.9, 142.1, 142.8 (C-3a, C-7a, C-3a (Indanyl), C-7a (Indanyl)); 171.4 (C-4'(6')); 173.8 (C-6'(4')); 175.8 (C-3'); 194.8, 195.4, 197.0, 199.2 (C-1, C-3, C-1 (Indanyl), C-3 (Indanyl)). Die Zuordnungen sind durch <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H- und <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-COSY-Spektren abgesichert. – MS (EI, 200 °C, %): m/z 578 (100) [M]<sup>+</sup>

C<sub>36</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>6</sub> Ber.: C 74.73 H 3.83 N 4.84  
(578.58) GeF.: C 74.60 H 3.92 N 4.72

(±)-(3'aS,6'aR)-1',3'a-Dihydro-3'-[(S)- $\alpha$ -(1,3-(dioxoindanyl)-benzyl]-5'-phenyl-spiro[indan-2,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-1,3,4',6'(5H,6'aH)-tetron (**15b**)

F. 222 °C (Ethanol/CHCl<sub>3</sub>). – IR (KBr): 1720 (C=O), 1645 (C=N). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3.65 (d, J = 3.8 Hz, 1H, Ph-CH-); 3.88 (d, J = 9.1 Hz, 1H, 6'a-H); 4.37 (J = 9.1 Hz, 1H, 3'a-H); 5.20 (d, J = 3.8 Hz, 1H, Ph-CH-); 7.31 (tt, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, <sup>4</sup>J = 1.1 Hz, 1H, 4-H (C-)Ph); 7.37–7.42 (m, 5H, 3,4,5-H (N-)Ph und 3,5-H (C-)Ph); 7.46–7.53 (m, 5H, 2,6-H (N-)Ph und 5(6)-H); 7.58 (dt, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J = 1.1 Hz, 1H, 6(5)-H); 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H, 4(7)-H); 7.78 (dd, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J = 0.8 Hz, 1H, 7(4)-H); 7.83–7.91 (m, 3H, 4(7), 5,6-H Indanyl); 8.03 (dd, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, <sup>4</sup>J = 0.8 Hz, 1H 7(4)-H Indanyl). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 46.9 (Ph-CH-); 47.9 (C-6'a); 55.9 (C-2 Indanyl); 58.6 (C-3'a); 86.0 (C-2); 122.5 (C-4(7)); 122.9 (C-7(4)); 124.2 (C-4(7) Indanyl); 124.6 (C-7(4) Indanyl); 126.8, 128.2, 129.0, 129.2, 130.1, 131.4, (Phenyl); 134.6 (C-5(6)); 134.9 (C-6(5)); 135.2 (Phenyl); 136.5 (C-5(6) Indanyl); 136.7 (C-6(5) Indanyl); 140.8 (C-3a(7a) Indanyl); 141.4 (C-7a(3a) Indanyl); 141.6 (C-3a(7a)); 142.6 (C-7a(3a)); 170.8 (C-4'(6')); 173.6 (C-6'(4')); 174.9 (C-3'); 194.0 (C-1(3)); 195.0 (C-3(1)); 197.6 (C-1 und C-3 Indanyl). Die Zuordnungen sind durch <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H- und <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-COSY-Spektren sowie ein COLOC-Spektrum abgesichert. – MS (EI, 220 °C, %): m/z 578 (100) [M]<sup>+</sup>

C<sub>36</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>6</sub> Ber.: C 74.73 H 3.83 N 4.84  
(578.58) GeF.: C 74.63 H 3.70 N 4.81

#### Literatur

- [1] D. J. McCaldin, Chem. Rev. **60** (1960) 39
- [2] M. Labadie, E. Neuzil, J. C. Breton, Bull. Soc. Chim. Biol. **47** (1965) 2125
- [3] A. E. Pasieka, J. F. Morgan, Anal. Chem. **28** (1956) 1964
- [4] N. Tominaga, Bull. Chem. Soc. Jpn. **35** (1962) 851
- [5] R. Riemschneider, R. Koka, H. Kieseler, Monatsh. Chem. **94** (1963) 1131
- [6] H. Wittmann, G. Wurm, Monatsh. Chem. **103** (1972) 633
- [7] a) R. Grigg, H. Q. N. Gunaratne, J. Kemp, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1984**, 41; b) R. Grigg, Bull. Soc. Chim. Belg. **93** (1984) 593
- [8] R. Grigg, J. F. Malone, T. Mongkolaussavaratana, S. Thianpatanagul, Tetrahedron **45** (1989) 3849
- [9] G. Surpateanu, J. P. Cateau, P.A. Karafiloglu, A. Lablache-Combié, Tetrahedron **32** (1976) 2647
- [10] a) W. Grassmann, K. v. Arnim, Justus Liebigs Ann. Chem. **509** (1934) 288; b) A. W. Johnson, D. J. McCaldin, J. Chem. Soc. **1958**, 817; c) C. B. Hudson, A. V. Robertson, Aust. J. Chem. **20** (1967) 1511
- [11] M. F. Aly, H. Ardill, R. Grigg, S. Leong-Ling, S. Rajviroongit, S. Surendrakumar, Tetrahedron Lett. **28** (1987) 6077
- [12] a) R. Grigg, Chem. Soc. Rev. **16** (1987) 89; b) R. Grigg, V. Sridharan, Adv. Cycloaddit. **1993**, 161

- [13] R. Grigg, J. F. Malone, T. Mongkolaussavaratana, S. Thianpatanagul, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 421
- [14] M. M. Joullié, T. R. Thompson, N. H. Nemeroff, *Tetrahedron* **47** (1991) 8791
- [15] J. P. Fleury, J. P. Schoeni, D. Clerin, H. Fritz, *Helv. Chim. Acta* **58** (1975) 2018
- [16] M. F. Aly, G. M. El-Nagger, T. I. El-Emary, R. Grigg, S. A. M. Metwally, S. Sivagnanam, *Tetrahedron* **50** (1994) 895
- [17] A. C. Olivieri, D. Sanz, R. M. Claramunt, J. Elguero, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 1597
- [18] K. Amornraksa, R. Grigg, H. Q. N. Gunaratne, J. Kemp, V. Sridharan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 2285
- [19] unveröffentlichte Ergebnisse
- [20] T. Pehk, E. Lippmaa, M. Lopp, A. Paju, B. C. Borer, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Asymmetry* **4** (1993) 1527
- [21] *Pharmacochemistry of 1,3-Indandiones*; Hrsg. W. Th. Nauta und R. F. Rekker. Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam-Oxford-New York 1981 a) S. 105 ff. b) S. 92 ff.; c) S. 120
- [22] F. Kehrer, P. Niklaus, B. K. Manukian, *Helv. Chim. Acta* **50** (1967) 2200
- [23] S. C. Robert-Piessard, J.-M. Leger, P. Kumar, G. Le Baut, J. D. Brion, *J. Chem. Res. (S)* **1989**, 60
- [24] S. Robert-Piessard, D. Leblois, P. Kumar, J. M. Robert, G. Le Baut, L. Sparfel, B. Robert, E. Khettab, R. Y. Sanchez, J. Y. Petit, L. Welin, *Eur. J. Med. Chem.* **25** (1990) 737
- [25] D. Moderhack, D. O. Bode, *Chem. Ztg.* **115** (1991) 331
- [26] H. Wamhoff, A. Schmidt, *J. Org. Chem.* **58** (1993) 6976
- [27] J. W. Ledbetter, Jr., *J. Phys. Chem.* **70** (1966) 2245
- [28] G. O. Dudek, E. P. Dudek, *J. Am. Chem. Soc.* **88** (1966) 2407
- [29] N. Hocaoglu, T. Uyar, L. Türker, *Dyes and Pigments* **12** (1990) 187
- [30] H. Gotthardt, R. Huisgen, H. O. Bayer, *J. Am. Chem. Soc.* **92** (1970) 4340
- [31] T. Zimmermann, G. W. Fischer; *J. Prakt. Chem.* **333** (1991) 717
- [32] J. Fabian, R. Zahradnik, *Angew. Chem.* **101** (1989) 693
- [33] a) R. Lindemann, G. Zundel, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. II* **73** (1977) 788; b) G. Zundel, J. Fritsch, *J. Phys. Chem.* **88** (1984) 6295
- [34] H. Junek, H. Fischer-Colbrie, A. Hermetter, *Z. Naturforsch.* **32b** (1977) 898
- [35] F. Campagna, A. Carotti, G. Casini, M. Ferappi, *Gazz. Chim. Ital.* **115** (1985) 515
- [36] a) G. M. Sharma, O. A. Roels, *J. Org. Chem.* **38** (1973) 3648; b) H. Le-Thanh, D. Vocelle, *Can. J. Chem.* **68** (1990) 1909
- [37] C. Pattaroni, J. Lauterwein, *Helv. Chim. Acta* **64** (1970) 1969
- [38] C. Franz, G. Heinisch, W. Holzer, K. Mereiter, B. Strohl, C. Zheng, *Heterocycles* **41** (1995) 2527
- [39] H. A. Staab, T. Saupe, *Angew. Chem.* **100** (1988) 895
- [40] O. Tsuge, S. Kanemasa, M. Ohe, K. Yorozu, S. Takenaka, K. Ueno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **60** (1987) 4067
- [41] MOBY, Version 1.5, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, 1992

## Korrespondenzanschrift:

Dr. Lutz Preu  
Institut für Pharmazeutische Chemie  
der TU Braunschweig  
Beethovenstr. 55  
D-38106 Braunschweig