

Zur Chemie der vicinalen Triketone, 2. Mitt.

Synthesen von Heterocyclen, 164. Mitt.

Von

Helga Wittmann und G. Wurm*

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 12. November 1971)

The Chemistry of Vicinal Triketones, III. Syntheses of Heterocycles, CLXIV

The reaction products of ninhydrin and phenyl- and p-chlorophenyl-alanine are not N,N-disubstituted styryl-amines as postulated by *Tominaga* and *Riemschneider*. On the basis of their physical and chemical properties these compounds have been identified as indeno-oxazinones **2 a** and **2 b**.

Die von *Tominaga* bzw. *Riemschneider* als N,N-disubstituierte Styrylamine formulierten Umsetzungsprodukte aus Ninhydrin mit Phenyl- bzw. p-Chlorphenyl-alanin sind auf Grund ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften als Indeno-oxazinone **2 a** und **2 b** erkannt worden.

Auf Grund augenscheinlicher Parallelen zu der von *Strecker*¹ beobachteten Reaktion von Alloxan mit Aminosäuren hat *Ruhemann*² als Prinzip der allgemein als „Ninhydrin-Reaktion“ bezeichneten Umsetzung von Ninhydrin mit α -Aminosäuren eine oxydative Desaminierung formuliert. Gleichzeitig mit diesem Vorgang erfolgt eine Decarboxylierung der jeweiligen Aminosäure.

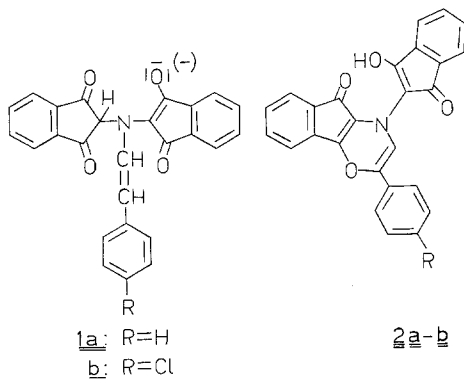
Obwohl *Ruhemann* die Allgemeingültigkeit dieses Reaktionsschemas gezeigt hat, ließen sich doch in einigen Fällen Farbnuancierungen feststellen, so daß Nebenreaktionen vermutet worden sind³, wenngleich der sogenannte „*Ruhemann*-Purpur“ stets das Hauptprodukt darstellte. Es ist dann verschiedentlich auch tatsächlich gelungen, in wäßr. Lösung Produkte zu isolieren, die unter Erhaltung des gesamten Aminosäuregerüsts entstanden waren. So berichteten z. B. *Kuhn* und *Hammer*⁴ über ein dementsprechendes Kondensationsprodukt aus Ninhydrin und Cystein bzw. Cysteinesterhydrochlorid. Kürzlich fanden *Heesing* et al.⁵, daß Tryptophan sowie Asparagin in neutraler, gepufferter Lösung neben „*Ruhemann*-Purpur“ auch andere Farbstoffe bilden, die das Gesamtgerüst der Aminosäure enthielten.

* Herrn Prof. Dr. *Erich Ziegler*, Graz, mit besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

Das Verhalten des Ninhydrins gegenüber α -Aminosäuren in nicht-wäßrigen Medien ist wohl wegen der meist außerordentlich geringen Löslichkeit der Komponenten nur wenig untersucht worden.

In der Literatur ist lediglich die Umsetzung von Phenylalanin⁶ sowie von p-substituierten Phenylalaninen⁷ in absol. Äthanol mit Ninhydrin beschrieben. Für die jeweils erhaltenen Reaktionsprodukte werden die Strukturen **1 a** und **1 b** formuliert, aus denen hervorgeht, daß die Aminosäuren nur eine Decarboxylierung erfahren haben.

Im Zuge unserer Arbeiten über die Ninhydrin-Reaktion⁸ sind diese Verbindungen **1 a** und **1 b** nach den beschriebenen Methoden^{6, 7} dargestellt worden. Überraschenderweise erhielten wir bei der spektroskopischen Untersuchung Ergebnisse, die mit den Strukturen **1 a** und **1 b** nicht vereinbar sind. Wie im folgenden erläutert werden soll, sind **1 a** und **1 b** vielmehr als Indeno-oxazinone **2 a** und **2 b** aufzufassen:



1. In den zitierten Veröffentlichungen^{6, 7} wird für das jeweilige Reaktionsprodukt eine Salzstruktur angeführt, die aber mit den physikalischen und spektroskopischen Eigenschaften nicht in Einklang zu bringen ist. Hingegen hat man für die Berechnung der Elementarzusammensetzung die jeweiligen Hydroxyverbindungen, die sogenannten „Farbsäuren“, zugrunde gelegt.

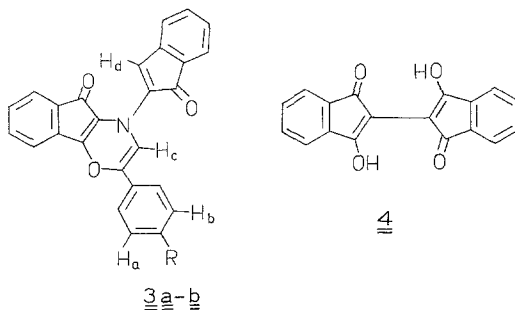
2. Die IR-spektroskopischen Ergebnisse, von *Tominaga*⁶ vorwiegend zur Strukturermittlung herangezogen, sind mit der cyclischen Formulierung **2** wesentlich besser zu vereinbaren als mit der Styrylaminformel **1**. Als besonders charakteristisch ist dabei die extrem tiefe Carbonylabsorption bei 1640 cm^{-1} anzusehen, die dem Indeno-oxazinonssystem zuzuordnen ist. Ähnlich tief auftretende Carbonylbanden — bei 1620 cm^{-1} — zeigen die durch Umsetzung von Perinaphthindantrion mit Anilinen synthetisierbaren Naphtho-phenoxazinone⁹. Im vorliegenden Fall der Indeno-oxazinone wirkt vor allem die Assoziation mit der Hydroxygruppe des enolisierten Diketoindanylrestes erniedrigend auf die Schwingungsfrequenz der Carbonylgruppe. *Tominaga* hingegen schreibt

diese Bande bei 1640 cm^{-1} dem Aromaten des Phenylalanins zu. Darüber hinaus spricht die auffallend tiefe Farbigekeit von **1 a** und **1 b** ebenfalls für ein Indeno-oxazinonsystem, da auch die Naphthophenoxazinone dunkelblaue Verbindungen darstellen.

3. Bei der NMR-spektroskopischen Untersuchung N,N-disubstituierter Styrylamine haben *Caserio et al.*¹⁰ eine für die beiden Vinylprotonen charakteristische chemische shift-Differenz von 92 cps beobachtet. Diese auf die $(2p-2p)\pi$ -Überlappung in solchen Enaminen zurückzuführende Verschiebung kann jedoch im NMR-Spektrum der Farbstoffe **2 a** und **2 b** nicht festgestellt werden.

4. 2-Amino-1,3-indandion und sich davon ableitende Verbindungen haben sich, soweit sie bisher überhaupt bekannt sind¹¹, als sehr instabil erwiesen. So ist die entsprechende Farbsäure, deren Ammoniumsalz der „*Ruhemann-Purpur*“ darstellt, in freier Form unbeständig. Auch die von *Mannich* und *Davidson*¹² aus Phenylacetaldehyd und sekundären Aminen synthetisierten N,N-disubstituierten Enamine sind ziemlich instabile, gelbliche Öle. Auffallend ist, ihren Untersuchungen zufolge, die leichte Spaltbarkeit mit verdünnten Säuren zu den Ausgangsverbindungen. Diese Hydrolysierbarkeit ist im Gegensatz dazu an den vermeintlichen Enaminen **1 a** und **1 b** nicht beobachtet worden.

5. Styrylamine lassen sich ohne Schwierigkeiten zu den entsprechenden β -Phenyläthylamin-derivaten hydrieren¹². Die Hydrierung von **2 a** und **2 b** führt jedoch nicht unter Addition von H_2 zum Dihydrophenoxazin, sondern zu einer Verbindung, für welche auf Grund der Elementaranalyse und der spektroskopischen Daten die Struktur **3 a** bzw. **3 b** angenommen werden kann. Nach *Zelinsky et al.*¹³ ist die reduktive Eliminierung von Hydroxylgruppen, die sich in α -Stellung zu einem Benzolkern befinden, mittels Pd/Aktivkohle möglich; sie erhielten damit z. B. aus 3-Hydroxy-indan-1-on das Indan.



6. Letztlich ist die Summenformel $\text{C}_{26}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (entsprechend **2 a**) — im Gegensatz zu $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ für die Farbsäure **1 a** — mit der Massen-

zahl 405 des parent peak im Massenspektrum bestätigt worden. Ebenso findet man für **2 b** die Massenzahl 439, entsprechend $C_{26}H_{14}ClNO_4$.

Die dunkelblauen Lösungen von **2 a**, namentlich in Benzol, erweisen sich als lichtempfindlich und sind schon nach einigen Tagen vollständig entfärbt.

Über den Mechanismus der hier aufgezeigten Ringschlußreaktion lassen sich keine eindeutigen Aussagen treffen, da die Umsetzung, selbst bei Zimmertemperatur, zu rasch abläuft und überdies mögliche Zwischenprodukte eine zu große Löslichkeit besitzen, so daß sie nicht in Substanz gefaßt werden können¹⁴. Immerhin beobachtet man, daß ein erheblicher Anteil der Aminosäure mit dem Ninhydrin zu „Ruhemann-Purpur“ reagiert, was offenbar der Entstehung von Kondensationswasser zuzuschreiben ist. Das gleichzeitige Auftreten von Biindandion (**4**) ist kürzlich als Folge einer Zersetzung des „Ruhemann-Purpurs“ aufgeklärt worden⁸.

Bemerkenswert erscheint noch, daß die hier beschriebene Cyclisierung auf Phenylalanin und wenige seiner Derivate beschränkt bleibt. Ist schon beim p-Chlorphenylalanin eine wesentlich herabgesetzte Bildungstendenz von **2 b** auffällig, so bleibt beim Tyrosin die Reaktion bereits vollkommen aus. Die außerordentlich geringe Löslichkeit von Tyrosin in absol. Äthanol bedingt aber auch, daß insgesamt ein nur sehr geringer Stoffumsatz festzustellen ist. Von den gebildeten Produkten ist die Hauptmenge allerdings „Ruhemann-Purpur“.

Untersuchungen über das Verhalten von Ninhydrin gegenüber aromatischen Aminen sind zur Zeit im Gange.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der Ciba-Geigy AG, Basel, durchgeführt, wofür wir danken.

Ferner danken wir Herrn Doz. Dr. H. Sterk vom hiesigen Institut für die Aufnahme und Interpretation der IR-, NMR- und Massenspektren.

Experimenteller Teil

1. 4-(1,3-Dioxo-2-indanyl)-2-phenyl-4,5-dihydroindeno-[1,2-b]-1,4-oxazin-5-on (**2 a**) und 4-(1,3-Dioxo-2-indanyl)-2-p-chlor-phenyl-4,5-dihydroindeno-[1,2-b]-1,4-oxazin-5-on (**2 b**)

Die Verbindungen **2 a** und **2 b** wurden nach ^{6, 7} dargestellt, sind aber wegen der beträchtlichen Lichtempfindlichkeit nicht weiter gereinigt worden. Schmp. von **2 a**: 226° (u. Zers.), von **2 b**: 212—215° (u. Zers.).

IR in KBr:	2a	2b	
	1690 cm ⁻¹	1700 cm ⁻¹	Indandion
	1665 cm ⁻¹	1665 cm ⁻¹	
	1640 cm ⁻¹	1645 cm ⁻¹	Indenon
	1585 cm ⁻¹	1585 cm ⁻¹	Aromat-Gerüst
	1520 cm ⁻¹	1525 cm ⁻¹	

NMR-Spektrum von **2a** in CF₃COOD (δ in ppm gegen TMS): 6,4—6,9 arom. Protonen, 7,0 Indanon, 8,6 Phenyl; Rest breit, keine Vinylprotonen.

2. 4-(1-Oxo-2-indenyl)-2-phenyl-4,5-dihydroindeno[1,2-b]-1,4-oxazin-5-on (**3a**)

0,4 g (1/1000 Mol) **2a** werden in etwa 300 ml Benzol aufgeschlämmt und unter Schütteln mit Pd/Aktivkohle als Katalysator hydriert. Nach beendeter H₂-Aufnahme filtriert man, wobei das rote **3a** mit dem Katalysator am Filter zurückbleibt; man gewinnt **3a** durch Lösen in Aceton, während die benzol. Mutterlauge zur Trockene gebracht und mit dem Acetonauszug vereinigt wird. Nach abermaligem Eindampfen kristallisiert man aus Benzol um; rote Blättchen, Schmp. 259—261°, Ausb. 0,20 g (50% d. Th.).

C₂₆H₁₅NO₃. Ber. C 80,20, H 3,88, N 3,59.
Gef. C 79,99, H 3,91, N 3,42.

3. 4-(1-Oxo-2-indanyl)-2-p-chlorphenyl-4,5-dihydroindeno[1,2-b]-1,4-oxazin-5-on (**3b**)

Analog **3a** aus 0,6 g (1,4 mMol) **2b**; aus Eisessig gelbbraune Nadeln, Schmp. 265—266° (Dunkelfärbung ab 240°); Ausb. 0,17 g (40% d. Th.).

C₂₆H₁₄ClNO₃. Ber. Cl 8,36. Gef. Cl 8,15.

IR-Spektrum in KBr:	3a	3b	
	1750 cm ⁻¹	1750 cm ⁻¹	Indanon
	1710 cm ⁻¹	1710 cm ⁻¹	
	1675 cm ⁻¹	1685 cm ⁻¹	Indenon
	1595 cm ⁻¹	1600 cm ⁻¹	Aromat-Gerüst
	1490 cm ⁻¹	1490 cm ⁻¹	

100 MHz-NMR-Spektrum von **3b*** in DMSO (δ in ppm gegen TMS): 7,05—8,07 aromatische Protonen, 8,00 H_{a, b} ($J_{a, b} = 8,5$ Hz), 7,33 H_{c, d}.

Literatur

- ¹ A. Strecker, Ann. Chem. **123**, 363 (1862).
- ² S. Ruhemann, J. Chem. Soc. [London] **99**, 793 (1911).
- ³ S. Ruhemann, J. Chem. Soc. [London] **97**, 2031 (1910); H. Riffart, Biochem. Z. **131**, 78 (1922); E. Work, Biochem. J. **43**, 169 (1948).
- ⁴ R. Kuhn und I. Hammer, Chem. Ber. **84**, 91 (1951).
- ⁵ A. Heesing, R. Müller-Matthesius und H. Rose, Ann. Chem. **735**, 72 (1970).

* im Formelbild **3** ist H_b unrichtig eingezeichnet; mit H_b ist das zu dem fälschlich als H_b bezeichneten H in p-Stellung befindliche H (o- zu H_a) gemeint.

- ⁶ *N. Tominaga*, Bull. Chem. Soc. Japan **35**, 851 (1962).
- ⁷ *R. Riemschneider, R. Koka* und *H. Kieseler*, Mh. Chem. **94**, 1131 (1963).
- ⁸ *H. Wittmann, A. K. Müller* und *E. Ziegler*, Mh. Chem. **101**, 1389 (1970).
- ⁹ *H. Wittmann, A. K. Müller, G. Wurm* und *E. Ziegler*, Mh. Chem. **101**, 380 (1969).
- ¹⁰ *M. C. Caserio, R. E. Pratt* und *R. J. Holland*, J. Amer. Chem. Soc. **88**, 5747 (1966).
- ¹¹ *S. Ruhemann*, J. Chem. Soc. [London] **99**, 1486 (1911).
- ¹² *C. Mannich* und *H. Davidsen*, Ber. dtsh. chem. Ges. **69**, 2106 (1936).
- ¹³ *H. D. Zelinsky, K. Packendorff* und *L. Lederer-Packendorff*, Ber. dtsh. chem. Ges. **67**, 300 (1934).
- ¹⁴ Vgl. *D. J. McCaldin*, Chem. Rev. **60**, 39 (1960).