

2-Spiro-indan-1,3-dione

Hans Möhrle*, Sigrid Dörnbrack und Hans-Joachim Novak

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Düsseldorf,
D-4000 Düsseldorf 1, Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen 30. März 1981. Angenommen 21. April 1981)

2-Spiro-indan-1,3-diones

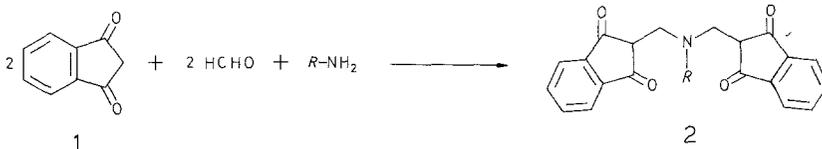
The reaction of 1,3-indandione, formaldehyde and primary amines does not give double *Mannich* bases as described in literature, but the title compounds.

(Keywords: Aminoalkylation; Enaminones; Tetrahydro-indeno-pyridines)

Einleitung

Umsetzungen von 1,3-Dicarbonyl-Derivaten als CH-acide Komponenten mit Aldehyden und Aminen zu *Mannich*basen sind kaum bekannt, da im allgemeinen dabei nur die Methylene-bis-Verbindungen entstehen^{1,2}. Daher überrascht, daß *Lauria* und *Zamboni*³ die „zangenförmige Aminomethylierung“ des 1,3-Indandions zu stabilen Produkten vom Typ **2** in ausgezeichneten Ausbeuten beschreiben.

Deshalb sollte die Struktur der Substanzen überprüft, und gegebenenfalls der Grund für die bemerkenswerte Stabilität ermittelt werden.



Ergebnisse und Diskussion

Die Umsetzung von **1** hatten *Lauria* und *Zamboni*³ mit wäßriger Formaldehyd-Lösung und Methyl- bzw. Butylamin in ethanolischer

* Herrn Professor Dr. F. Bohlmann zum 60. Geburtstag gewidmet.

Lösung vorgenommen und braune kristalline Produkte erhalten, denen sie die Konstitution **2** zuschrieben. Diese *Mannichbasen* wurden nur durch den Schmelzpunkt und den Stickstoffgehalt charakterisiert.

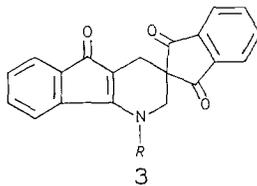
Bei Nacharbeitung der Vorschrift konnten von uns entsprechende Verbindungen erhalten werden, die etwas höhere Schmelzpunkte als ursprünglich angegeben, aufwiesen. Die Elementaranalyse ergab hinsichtlich der Stickstoffwerte nahezu Übereinstimmung, jedoch wurden besonders beim Kohlenstoffgehalt erhebliche Abweichungen gefunden. Auffallend ist, daß die von uns gefundenen Werte formal denen des Strukturvorschlages **2** abzüglich 1 mol Wasser entsprechen.

Tabelle I

Derivat <i>R</i>	Strukturvorschlag <i>Lauria/Zamboni 2</i> berechnet	—H ₂ O berechnet	ermittelte Werte
CH ₃	C 72,58	76,66	76,41
	H 4,93	4,59	4,39
	N 4,03	4,25	3,98 (3,95 ³)
<i>n</i> -C ₄ H ₉	C 74,02	77,61	77,52
	H 5,95	5,70	5,63
	N 3,60	3,77	3,45 (3,59 ³)

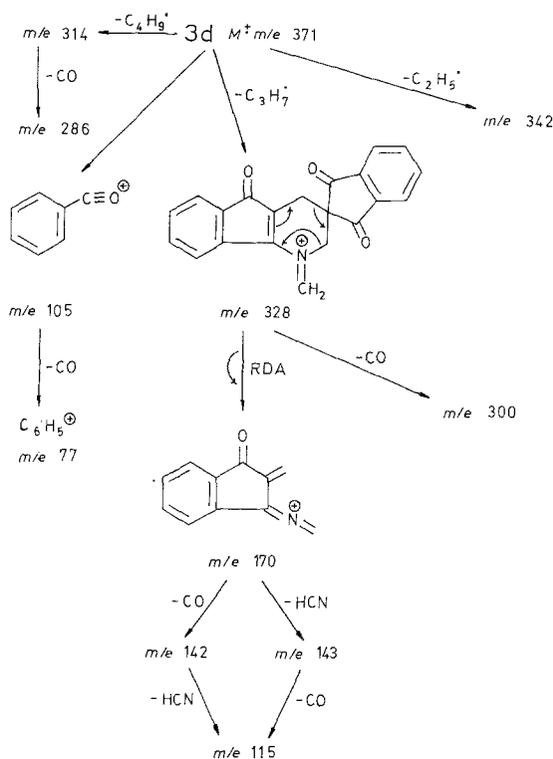
Dies wird durch die Massenspektren bestätigt, die nicht die entsprechend **2** zu erwartenden Molekülonen *m/e* 347 bzw. 389, sondern in Übereinstimmung mit unseren Befunden die Molmassen 329 bzw. 371 ergeben.

Damit war der Strukturtyp **2** nicht mehr haltbar, vielmehr ergab sich aus den weiteren Untersuchungen die Konstitution **3**.



<i>R</i>		<i>R</i>	
a	CH ₃	f	C ₆ H ₅
b	C ₂ H ₅	g	C ₆ H ₄ - <i>p</i> -CH ₃
c	C ₃ H ₇	h	C ₆ H ₄ - <i>p</i> -OCH ₃
d	<i>n</i> -C ₄ H ₉	i	C ₆ H ₂ -3,4,5-(OCH ₃) ₃
e	CH ₂ -C ₆ H ₅	k	C ₆ H ₄ - <i>p</i> -NO ₂

Die Konstitutionsklärung wurde aus Löslichkeitsgründen zunächst am *n*-Butyl-Derivat **3d** vorgenommen. Das Massenspektrum kann nach folgendem Schema interpretiert werden:



Dabei ist der Molpeak bei m/e 371 gleichzeitig der Basispeak. Auch die Fragmentierung ist mit der Struktur **2** unvereinbar.

Im IR-Spektrum in KBr werden zwei intensive Carbonylbanden bei 1740 und 1710 cm^{-1} registriert, die auch in Chloroform erhalten bleiben. Diese Absorptionen sind aber für das 1,3-Indandionsystem charakteristisch^{4,5}. Die Banden bei 1660, 1605 und 1570 cm^{-1} müssen dem $O=C-C=C-N<$ -System zugeordnet werden, was sich mit Untersuchungen von *Dabrowski*⁶ deckt, der im Doppelbindungsbereich die Enaminoketonstruktur für das Auftreten starker Schwingungskopplungen und somit für „nicht-charakteristische“ Schwingungsfrequenzen verantwortlich macht.

Den endgültigen Beweis liefert das 1H -NMR-Spektrum, das in $CDCl_3$ bei $\delta = 8,1-7,7$ und $7,5-7,2$ ppm zwei deutlich getrennte

Multipletts für die aromatischen Protonen zeigt und damit dokumentiert, daß diese nicht gleichartigen Resten zuzuordnen sind. Die zum Stickstoffatom α -ständigen Methylenprotonen der *n*-Butylgruppe bei $\delta = 3,67$ ppm werden von einem scharfen Singulett bei $\delta = 3,57$ überlagert, das den dem Stickstoff benachbarten Methylen-Protonen im Heterocyclus zukommt. Das Singulett bei $\delta = 2,67$ ppm gibt die Methylen-Protonen, die der Doppelbindung benachbart sind, wieder. Die restlichen sieben Protonen des Alkylrestes werden als unstrukturiertes Multiplett im Bereich von $\delta = 2,1$ – $0,9$ ppm registriert.

Damit scheiden aber symmetrische Strukturen aus.

Während *Lauria* und *Zamboni*³ lediglich Methylamin und *n*-Butylamin in die Reaktion eingesetzt haben, wurden von uns neben weiteren primären aliphatischen auch aromatische Amine eingesetzt und dabei insgesamt die Verbindungen **3 a**–**k** erhalten. Dabei ist bemerkenswert, daß ein zur Aminogruppe *para*-ständiger Elektronendonator höhere Ausbeuten bewirkt, während *para*-ständige Substituenten mit $-I$ - und $-M$ -Effekt die Bildung der Spiroverbindung auf ein Minimum reduzie-

Tabelle 2

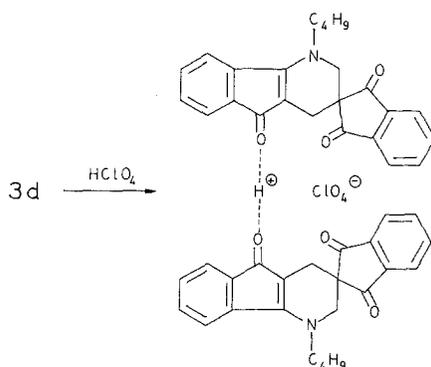
Verbindung (orangerot)	Schmp.	Ausb. [%]		Summen- formel (Molmasse)	Ber. : Gef. :		
		Methode 1.	Methode 2.		C	H	N
3 b	232° (Methylen- chlorid/Petrolether)	70,4		C ₂₂ H ₁₇ NO ₃ (343,4)	76,88	4,99	4,08
		49,8			76,62	4,71	4,02
3 c	198 – 199° (Chloro- form/Petrolether)	73,8		C ₂₃ H ₁₉ NO ₃ (357,4)	77,29	5,36	3,91
		53,8			77,81	5,19	3,78
3 e	244 – 245° (Chloro- form/Petrolether)	72,6		C ₂₇ H ₁₉ NO ₃ (405,5)	79,98	4,72	3,45
		64,4			79,72	4,57	3,36
3 f	246 – 248° (Chloro- form/Petrolether)	82,1		C ₂₆ H ₁₇ NO ₃ (391,4)	79,78	4,38	3,58
		81,8			79,85	4,50	3,25
3 g	255° (Methylen- chlorid/Petrolether)	83		C ₂₇ H ₁₉ NO ₃ (405,4)	79,99	4,72	3,45
		93			79,80	4,86	3,42
3 h	261° (Essigester/ Petrolether)	85,5		C ₂₇ H ₁₉ NO ₃ (421,4)	76,95	4,54	3,32
		85,8			76,67	4,66	3,10
3 j*	269 – 271° (Essig- ester/Petrolether)	82,2		C ₂₉ H ₂₃ NO ₆ (481,5)	72,43	4,81	2,91
		66,1			72,12	5,13	2,84
3 k	269 – 271° (Essig- ester/Petrolether)	< 1		C ₂₆ H ₁₆ NO ₅ (436,4)	71,56	3,70	6,42
		5,7			71,69	3,86	6,30

* ¹³C-NMR (CDCl₃): (ohne aromatische C-Atome) 199,5 (C-1' und C-3'), 190,3 (C-5), 159,5 (C-1a), 105,1 (C-4a), 56,4 (CH₃O), 54,9 (C-2), 49,5 (C-3), 24,4 (C-4).

ren, wie die Umsetzung mit Nitroanilin beweist. Offensichtlich ist der Ablauf der Reaktion stark von der Nucleophilie des aromatischen Amins abhängig. Im Vergleich zu den Umsetzungsprodukten mit aliphatischen Aminen zeigen **3f–k** im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum für den Aromatenbereich des Indenonsystems ein abweichendes Verhalten. Dabei ist jeweils ein Aromatenproton um ca. 1 ppm hochfeldverschoben und tritt bei ca. 6 ppm auf. Durch heteronukleare Doppelresonanzexperimente konnte bewiesen werden, daß es sich dabei um 9-H handelt und die Hochfeld-Verschiebung durch sterische Effekte verursacht wird*.

Bei den bisherigen Ansätzen zur Darstellung der Spiroverbindungen wurden — auch nach wiederholtem Umkristallisieren — jeweils braune Produkte erhalten, die dünnschichtchromatographisch die Spiroverbindung **3** immer mit der Spur einer blauen Substanz mit etwas größerem *R_f*-Wert verunreinigt zeigen. Nach säulenchromatographischer Trennung an Aluminiumoxid konnten die Spiroverbindungen als rote bis orangefarbene Substanzen rein gewonnen werden.

Werden 1,3-Indandion, Formaldehyd und primäre Amine in Ethanol nicht unter Erhitzen umgesetzt, sondern längere Zeit bei Raumtemperatur stehengelassen, so bilden sich ebenfalls die roten Spiroverbindungen **3**. Dabei ergibt die Umsetzung mit *n*-Butylamin neben dem Spiroprodukt **3d** noch in etwa 10% Ausbeute eine weiße kristalline



Verbindung, wobei eine Trennung an Aluminiumoxid möglich ist. Die weiße Substanz geht bei kurzem Erhitzen in Ethanol quantitativ in **3d** über.

* Für die Durchführung der heteronuklearen Entkopplungsexperimente danken wir Herrn Dr. *D. Wendisch*, Bayer AG, Leverkusen.

Auf Grund der gesicherten Struktur wurde nunmehr die Darstellung von **3a—k** auch durch Reaktion von Methylenbisindandion (**4**)⁷ mit Formaldehyd und primärem Amin vorgenommen, wobei sofort die reinen Spiroverbindungen ohne blaue Verunreinigung erhalten wurden.

Entsprechend der Partialstruktur eines vinylogenen Amids in fixierter *trans-s-trans*-Konfiguration erfolgt bei der Umsetzung der Spiroverbindungen **3** mit Perchlorsäure in Ethanol bei Raumtemperatur eine O-Protonierung. Bei **3d** führt dies zu einem dunkelroten kristallinen Produkt **5**, das aus 2 Molen Enaminoketon und einem Mol Säure besteht⁸.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Schmp.: *Linström*-Block, unkorrt. IR-Spektren: Perkin-Elmer-Spektrophotometer 237 und 421. ¹H-NMR-Spektren: Varian A-60 A und CFT-20, innerer Standard Tetramethylsilan; chemische Verschiebungen in ppm nach der δ -Skala. UV-Spektren: Beckman-DB-G-Spektralphotometer. Massenspektren: Varian MAT CH 7 A und 711. Dünnschichtchromatographie: DC-Alufohlen Aluminiumoxid F 254 Typ E „Merck“, Kammersättigung, Laufstrecke 10 cm. Detektion: Ioddampf, Fluoreszenzlöschung unter UV-Licht; Fließmittel I: Methylenchlorid/Essigester 80/20; II: Chloroform/Essigester 2/1. Weitere, insbesondere spektroskopische Angaben vgl.⁹.

Allgemeine Vorschriften zur Darstellung der 2-Spiro-indan-1,3-dione

1. aus 1,3-Indandion (**1**)

1,46 g (10 mmol) **1** werden in 50 ml Ethanol mit 20 mmol Amin und 0,91 g (10 mmol) 33% wäßriger Formaldehyd-Lösung 1 h rückfließend erhitzt. Nach Abkühlen der rotbraunen Lösung und Stehenlassen im Kühlschrank wird der gebildete Niederschlag aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

2. aus 2,2'-Methylenbis(indan-1,3-dion) (**4**)

1,52 g (5 mmol) **4**⁷ werden in 50 ml Ethanol mit 10 mmol Amin und 0,91 g (10 mmol) 33% wäßriger Formaldehyd-Lösung 1 h rückfließend erhitzt. Nach Abkühlen der roten Lösung und Stehenlassen im Kühlschrank wird der gebildete Niederschlag aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

Im Gegensatz zu den aus **4** erhaltenen *orange*farbigen Spiroverbindungen kristallisieren die aus **1** erhaltenen Produkte als *braune* Verbindungen, die im DC kurz oberhalb des orangefarbenen Produkts einen blauen Fleck zeigen, der durch Säulenchromatographie an neutralem Aluminiumoxid mit Fließmittel I abgetrennt werden kann.

1-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-indeno[1,2-b]pyridin-[3-spiro-2']indan-1',3',5-trion (3a)

Orangerote Nadeln. Schmp.: 267° (Methylenchlorid/Petrolether), Lit.³: 248°. Ausb.: 2,05 g (62,4%) nach 1.*; 1,18 g (72,2%) nach 2.*. Rf: 0,59 (FMI).

IR (KBr): 2920, 1740, 1700, 1660, 1610, 1600, 1570, 1500, 1450, 1420, 1370, 1285, 1270, 1250, 1220, 1210, 1120, 1090, 1065, 960, 930, 855, 830, 800, 780, 720, 705 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 8,0 (m, 4 H, arom. H des Indandionteils), 7,7—7,3 (m, 4 H, arom. H des Indenonteils), 3,72 (s, 2 H, 2- H_2), 3,52 (s, 3 H, N- CH_3), 2,5—2,4 (s, 2 H, überlagert vom DMSO -Restsignal, 4- H_2).

MS (250°): m/e (rel. Int./%) = 329 ($M+100$), 314 (15,6), 300 (64,6), 284 (25), 272 (17,7), 196 (15,6), 170 (8,3), 115 (21,8).

$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (329,4). Ber. C 76,57, H 4,59, N 4,27.
Gef. C 76,41, H 4,39, N 3,98.

1-Butyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-indeno[1,2-b]pyridin-[3-spiro-2']indan-1',3',5-trion (3d)

Orangerote Plättchen. Schmp.: $214\text{--}216^\circ$ (Methylenchlorid/Petrolether), Lit. 3: $207\text{--}208^\circ$. Ausb.: 2,98 g (80,4%) nach 1.; 1,21 g (65,4%) nach 2.. *Rf*: 0,66 (FMI).

IR (KBr): 3060, 2920, 1740, 1710, 1660, 1605, 1590, 1570, 1495, 1465, 1450, 1440, 1370, 1345, 1265, 1250, 1230, 1205, 1170, 1100, 1075, 1065, 855, 795, 765, 720, 705 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,1—7,7 (m, 4 H, arom. H des Indandionteils), 7,5—7,2 (m, 4 H, arom. H des Indenonteils), 3,67 (t, 2 H, N- $\text{CH}_2\text{--C}_3\text{H}_7$, wird vom nachfolgenden Singulett überlagert), 3,57 (s, 2 H, 2- H_2), 2,67 (s, 2 H, 4- H_2), 2,1—0,9 (m, 7 H, N- $\text{CH}_2\text{--C}_3\text{H}_7$).

MS (150°): m/e (rel. Int./%) = 371 (M^+ , 100), 342 (27,4), 328 (33,6), 314 (100), 300 (10,8), 286 (37,1), 270 (13,4), 170 (39,8), 143 (24,7), 142 (11,8), 115 (33,3), 105 (15,9), 77 (17,6).

UV (CH_3OH): $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\log \epsilon$) = 222 (4,66), 259 (4,44), 268 (4,45), 456 (3,47).

$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (371,4). Ber. C 77,61, H 5,70, N 3,77.
Gef. C 77,52, H 5,63, N 3,45.

Literatur

- 1 Hellmann H., Opitz G., α -Aminoalkylierungen. Weinheim/Bergstraße: Verlag Chemie, 1960.
- 2 Tramontini M., Synthesis **1973**, 733.
- 3 Lauria F., Zamboni V., Gazz. Chim. Ital. **87**, 27 (1957).
- 4 Schönberg A., Singer E., Hoyer G. A., Rosenberg D., Chem. Ber. **110**, 3954 (1977).
- 5 Simmons H. E., Fukanaga T., J. Amer. Chem. Soc. **89**, 5208 (1967).
- 6 Dabrowski I., Dabrowska U., Chem. Ber. **101**, 2365 (1968).
- 7 Radulescu D., Georgescu V., Bull. Soc. Chim. Fr. **37**, 1069 (1925).
- 8 Möhrle H., Kamper C., Herbke J., Novak H.-J., Wendisch D., Storp S., Mh. Chem. **109**, 1295 (1978).
- 9 Novak H.-J., Dissertation, Freie Universität Berlin, 1980.

* Die Ausbeuten beziehen sich hier und im folgenden auf 1 mol 1,3-Indandion und 1 mol Methylenbisindandion (4).