

Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 617–620 (1987)

Ein 1,3-Indandion-Derivat aus Phthalaldehyd

Jürgen Dusemund* und Eckhard Kröger

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2+4, 1 Berlin 33

Eingegangen am 8. Spetember 1986

Durch Erhitzen von Phthalaldehyd (**1**) mit NaOCH_3 in MeOH entsteht das Indandion **4**, das mit dem Pyran **6a** im Gleichgewicht steht. Aus **4** und Hydroxylamin bzw. Ammoniak lassen sich die Indeno[1,2-c]-isochinoline **7a** und **b** bzw. **8a** darstellen.

A Derivative of 1,3-Indandione from Phthalaldehyd

Heating of phthalaldehyde (**1**) with NaOCH_3 in MeOH leads to the indandione **4**, which is in equilibrium with the pyran **6a**. From **4** and hydroxylamine or ammonia the indeno[1,2-c]isoquinolines **7a**, **b** and **8a** are formed.

Beim Erhitzen von Phthalaldehyd (**1**) mit NaOCH_3 in MeOH erhielten wir Phthalid (**2**), sein Hydrolyseprodukt **3** und das 1,3-Indandion **4**.

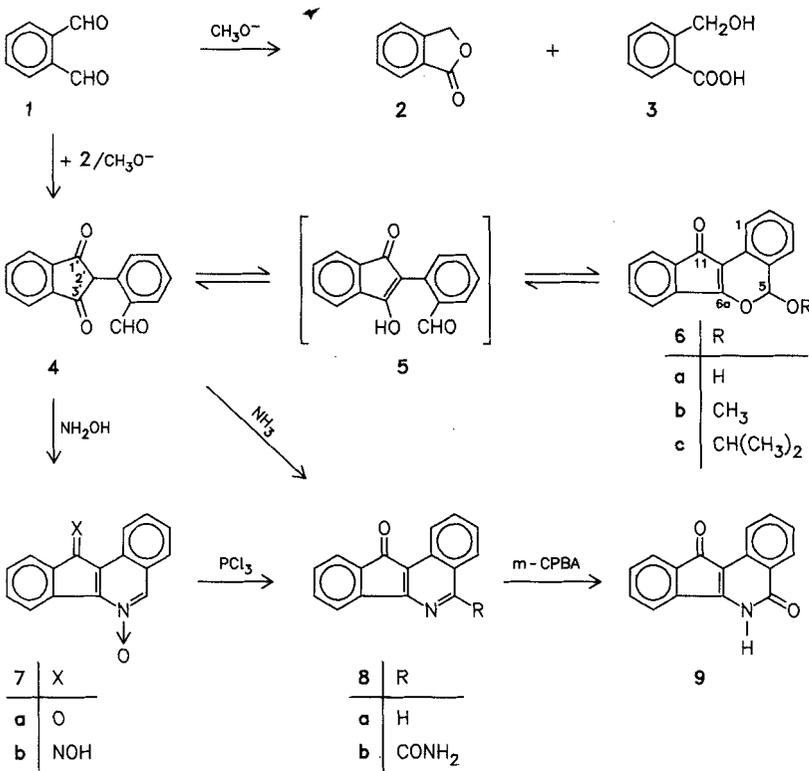
Wir vermuteten, daß die Reaktion in 2 Stufen abläuft: an eine intramolekulare Cannizzaro-Reaktion von **1** → **2**, die schon in wäßriger NaOH beschrieben ist¹, schließt eine Kondensations- und Umlagerungsreaktion von **2** mit **1** zu **4** an. Diese verläuft analog zu Alkoholat-katalysierten Umsetzungen von **2** mit Benzaldehyd-Derivaten²⁻⁵.

Unsere Vermutung wurde dadurch bestätigt, daß bei der Umsetzung von **1** mit **2** und NaOCH_3 die Ausbeute an **4** (bezogen auf **1**) um das Sechsfache erhöht wurde, jedoch nur 16 % beträgt.

Nach NMR-Spektren steht der Aldehyd **4** mit dem cyclischen Halbacetal **6a** im Gleichgewicht (Ring-Ketten-Tautomerie). In CDCl_3 liegt zu über 90 % die Aldehyd-, in $[\text{D}_8]$ -Dioxan die Halbacetalform vor. In $[\text{D}_6]$ -Aceton treten **4** und **6a** bei Raumtemp. zu etwa gleichen Teilen auf.

Die Identifizierung der Tautomeren **4** und **6a** nach der Gleichgewichtseinstellung ist einfach. In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zeigt **4** ein Singulett für das Aldehyd-H im Bereich von $\delta = 9.90\text{--}9.75$ ppm und **6a** ein Multiplett oder breites Singulett für das Acetal-H H-5 im Bereich von $\delta = 7.1\text{--}6.7$ ppm. In den $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren sind Signale bei $\delta = 197$ (s, C-1' und 3'), 193 (d, $\underline{\text{C}}\text{HO}$), 142 (s, C-3'a und 7'a) und 60 ppm (d, C-2') für **4** charakteristisch. Im Bereich von $\delta = 120\text{--}97$ ppm treten nur Signale der cyclischen Halbacetalform **6a** auf: $\delta = 108$ (s, C-11'a) und 99 ppm (d, C-5).

In MeOH oder 2-Propanol cyclisierte **4** bei Raumtemp. in 4 h vollständig zu **6b** bzw. **6c**. Durch Erhitzen und Säurekatalyse läßt sich die Acetalbildung beschleunigen. Die vinyloge Esterstruktur von **6b** wird durch das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum ($[\text{D}_6]$ Aceton) belegt: $\delta = 191.1$ (s, C-11), 172.7 (s, C-6a), 107.5 (s, C-11a) und 104.6 ppm (d, C-5).



Bei der Umsetzung von **4** mit äquimolaren Mengen Hydroxylamin in MeOH entstand das N-Oxid **7a**, mit einem Hydroxylamin-Überschuß das zusätzlich an C-11 oximierte **7b**.

7a ließ sich mit PCl_3 zu **8a**⁶⁾ reduzieren⁷⁾, das auch aus **4** und konz. NH_3 in EtOH in 90 proz. Ausbeute entsteht. Beim Versuch, **8a** mit m-Chlorperbenzoesäure zu **7a** zu oxidieren, entstand ein Gemisch, aus dem das Amid **9**⁶⁾ kristallisierte (Ausb. 10 %).

Wawzonek et al.⁶⁾ erhielten bei der Umsetzung von **1** mit NaCN und NaHCO_3 -Lösung in EtOH **8b** und postulierten als Zwischenprodukt das Indandion **4**, das sie aber nicht isolieren konnten. Wir arbeiteten die Vorschrift nach, konnten aber im Verlauf der Reaktion dc kein **4** nachweisen. Auch reagierte **4** unter den o. g. Bedingungen nicht zu **8b**. Damit ist der von den Autoren vorgeschlagene Mechanismus zur Bildung von **8b** auszuschließen.

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

Experimenteller Teil

2-(1,3-Dioxo-indan-2-yl)-benzaldehyd (**4**) bzw. 5-Hydroxy-5,11-dihydro-benzo[d]indenol[1.2-b]pyran-11-on (**6a**)

A. Lösungen von 0.46 g Na in 20 ml MeOH und 2.68 g (20 mmol) **1** in 100 ml MeOH wurden vereint und 6 h unter Rühren unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i.Vak. wurde der Rückstand in Wasser gelöst, mit NaHCO₃-Lösung versetzt und mehrmals mit Ether ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt, angesäuert und mit Ether ausgeschüttelt. Nach Einengen der org. Phase wurde der Rückstand in 20 ml CHCl₃ gelöst. Nach 1 d wurde **3⁸** abgesaugt. Das Filtrat lieferte nach Einengen i.Vak. auf Zusatz von 15 ml Ether rote Nadeln (Aceton/Petrolether), die bei 140–145° farblos werden und bei 193–196° unter Rotfärbung schmelzen. Ausb. 140 mg.

B. 2.68 g (20 mmol) **2** wurden in einer Lösung von 0.46 g Na in 100 ml MeOH gelöst. Dazu ließ man in 15 min unter Rühren 2.68 g (20 mmol) **1** in 50 ml MeOH tropfen. Dann wurde 6 h unter Rückfluß erhitzt und wie bei **A.** beschrieben aufgearbeitet. Ausb. 0.81 g, C₁₆H₁₀O₃ (250.3) Ber. C 76.8 H 4.03 Gef. C 76.8 H 3.94 Mol.-Masse 250 (ms). – IR (KBr): 3250 (OH), 1670, 1620 cm⁻¹ (**6a**); (CHCl₃): 2856, 2749, 1751, 1716⁹ cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.83 (s, 1H, CHO), 8.15–7.25 (m), 4.87 (s, 1H, H-2'); (d₈-Dioxan): δ (ppm) = 8.17–8.03 (m, 1H, H-1), 7.58–7.23 (m, 7H), 6.80 (br. s, 1H, H-5). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 196.6 (s, C-1', 3'), 192.9 (d, CHO), 141.6 (s, C-3' a, 7' a), 136.3 (d), 135.4 (d), 134.7 (d), 133.4 (s), 132.1 (s), 129.1 (d), 123.3 (d), 62.0 (d, C-2'). – UV (Dioxan): λ max (log ε) = 284 (4.52), 308 (3.72), 322 (3.79), 336 (3.73), 438 nm (3.10).

5-Methoxy-5,11-dihydro-benzo[d]indenol[1.2-b]pyran-11-on (**6b**)

250 mg (1 mmol) **4** wurden in 50 ml MeOH und 1 ml 6N-HCl 20 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 25 ml Wasser (40°) kristallisierte **5b** in orangefarbenen Nadeln. Schmp. 132–133°, Ausb. 76 % d. Th. C₁₇H₂₂O₃ (264.3) Ber. C 77.3 H 4.58 Gef. C 77.0 H 4.23 Mol.-Masse 264 (ms). – IR (KBr): 1690, 1625 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.2–8.0 (m, 1H, H-1), 7.6–7.2 (m, 7H), 6.43 (s, 1H, H-5), 3.64 (s, 3H, OCH₃). – ¹³C-NMR (d₆-Aceton): δ (ppm) = 191.1 (s, C-11), 172.7 (s, C-6a), 138.0 (s), 134.8 (s), 133.7 (d), 130.7 (d), 127.7 (d), 127.1 (s), 126.7 (s), 122.2 (d), 119.5 (d), 107.5 (s, C-11' a), 104.6 (d, C-5), 56.1 (q, OCH₃). – UV (Methanol): λ max (log ε) = 270 (4.53), 2.79 (4.53), 308 (3.52), 318 (3.56), 334 (3.38), 435 nm (2.58).

5-(2-Propyloxy)-5,11-dihydro-benzo[d]indenol[1.2-b]pyran-11-on (**6c**)

50 mg **4** wurden in 10 ml 2-Propanol unter Zusatz von 3 Tr. 6N-HCl 10 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i. Vak. blieb ein rotes Öl, das nicht kristallisiert werden konnte. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.16–8.04 (m, 1H, H-1), 7.5–7.2 (m, 7H), 6.54 (s, 1H, H-5), 4.33 (Septett, J = 6 Hz, 1H), 1.31 und 1.26 (je d, 3H).

11-Oxo-11H-indenol[1.2-c] isochinolin-6-oxid (**7a**)

Lösungen von 23 mg Na in 5 ml MeOH, 70 mg Hydroxylamin-HCl in 10 ml und 0.25 g (1 mmol) **4** in 20 ml MeOH wurden vereint und 40 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i. Vak wurde der Rückstand in Wasser suspendiert und mit Ether ausgeschüttelt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus CHCl₃/Petrolether umkristallisiert: Rote Kristalle, Schmp. 254° (Zers.), Ausb. 180 mg (73 % d. Th.). C₁₆H₉NO₂ (247.3) Ber. C 77.7 H 3.67 N 5.7 Gef. C 77.5 H 3.54 N 5.4 Mol.-Masse 247 (ms). – IR (KBr): 1710, 1305 (N-O) cm⁻¹. – ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 9.19 (s, 1H, H-5), 8.65–8.37 (m, 2H), 8.03–7.47 (m, 6H).

11-Hydroxyimino-11H-indenol 1.2-clisochinolin-6-oxid (7b)

Eine Suspension von 125 mg **4** und 100 mg Hydroxylamin-HCl in 20 ml EtOH wurde 5 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wurde abgesaugt, mit Wasser und Ethanol gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert. Blaßgelbe Nadeln, Schmp. 310° (Zers.), Ausb. 110 mg (84 % d.Th.). C₁₆H₁₀N₂O₂ (262.3) Ber. C 73.3 H 3.84 N 10.7 Gef. C 72.9 H 3.80 N 10.4 - ¹H-NMR (d-TFA): δ (ppm) = 9.25 (s, H-5), 8.83–8.7 (d), 8.29–7.49 (m, 7H).

11H-Indenol 1.2-clisochinolin-11-on (8a)

A. 0.25 g (1 mmol) **4** wurden in 40 ml MeOH und 10 ml 25proz. NH₃ 30 min unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen kristallisierte **8a**: Gelbe Nadeln (Hexan), Schmp. 199–200° (Lit.⁶⁾: 199–200°, Ausb. 0.21 g (91 % d. Th.). - ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 9.46 (s, 1H, H-5), 8.53 (d, 1H, H-1), 8.12 (dd, 1H, H-10), 8.06–7.40 (m, 6H).

B. Eine Lösung von 0.25 g **7a** in 40 ml CHCl₃ und 1 ml PCl₃ wurde 30 min. bei Raumtemp. gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und aus Hexan umkristallisiert. Ausb. 150 mg (65 % d.Th.).

Literatur

- 1 J. Thiele und O. Günther, Liebigs Ann. Chem. **347**, 106 (1906).
- 2 W. Dieckmann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **47**, 1435 (1914).
- 3 C. F. Koelsch, J. Am. Chem. Soc. **58**, 1331 (1936).
- 4 R. L. Horton und K. C. Murdock, J. Org. Chem. **25**, 938 (1960).
- 5 S. L. Shapiro, K. Geiger und L. Freedman, J. Org. Chem. **25**, 1860 (1960).
- 6 S. Wawzonek, J. K. Stowell und R. E. Karl, J. Org. Chem. **31**, 1004, (1966).
- 7 Herrn G. Amini-Shirazi danken wir für die Synthese von **7a** und **8a** (aus **7a**).
- 8 E. Hjelt, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **25**, 2598 (1884).
- 9 Die Lage der Carbonylbanden ist typisch für 1,3-Indandione^{10, 11}).
- 10 A. Schönberg, E. Singer, G. A. Hoyer und D. Rosenberg, Chem. Ber. **110**, 3954 (1977).
- 11 H. E. Simmons und T. Fukanaga, J. Am. Chem. Soc. **89**, 5208 (1967).

[Ph 258]