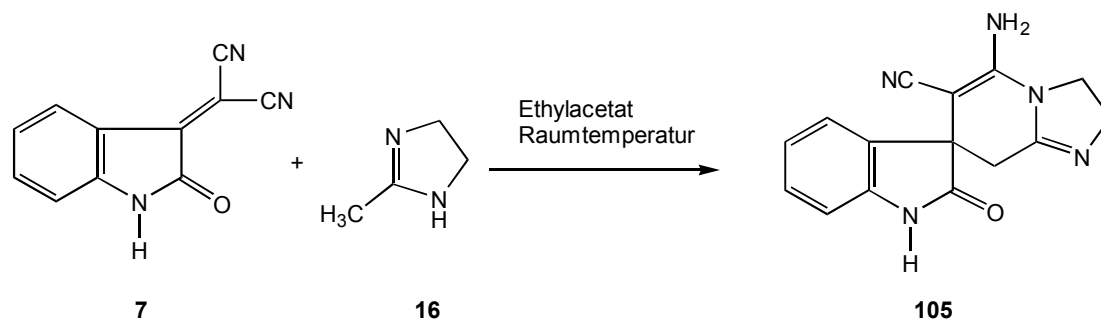


3.4. Reaktionen von Imidazol- und Amidinderivaten mit 2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yliden)propandinitril (DMIO,7)

Als drittes Cyclo-Ylidenmalodinitril wurde 2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yliden)propandinitril (**7**) in seine Reaktionen mit verschiedenen Imidazolderivaten **16-21** und N,N'-Diarylacetamidinen (**22a,c,d,g**) untersucht.

3.4.1 Reaktion von 4,5-Dihydro-2-methyl-imidazol (**16**) mit DMIO (**7**)

Die Umsetzung der beiden Komponenten in Ethylacetat innerhalb von 30 Minuten bei Raumtemperatur liefert einen rosafarbenen Feststoff (**105**) mit einer Ausbeute von 71%. (Schema 52)



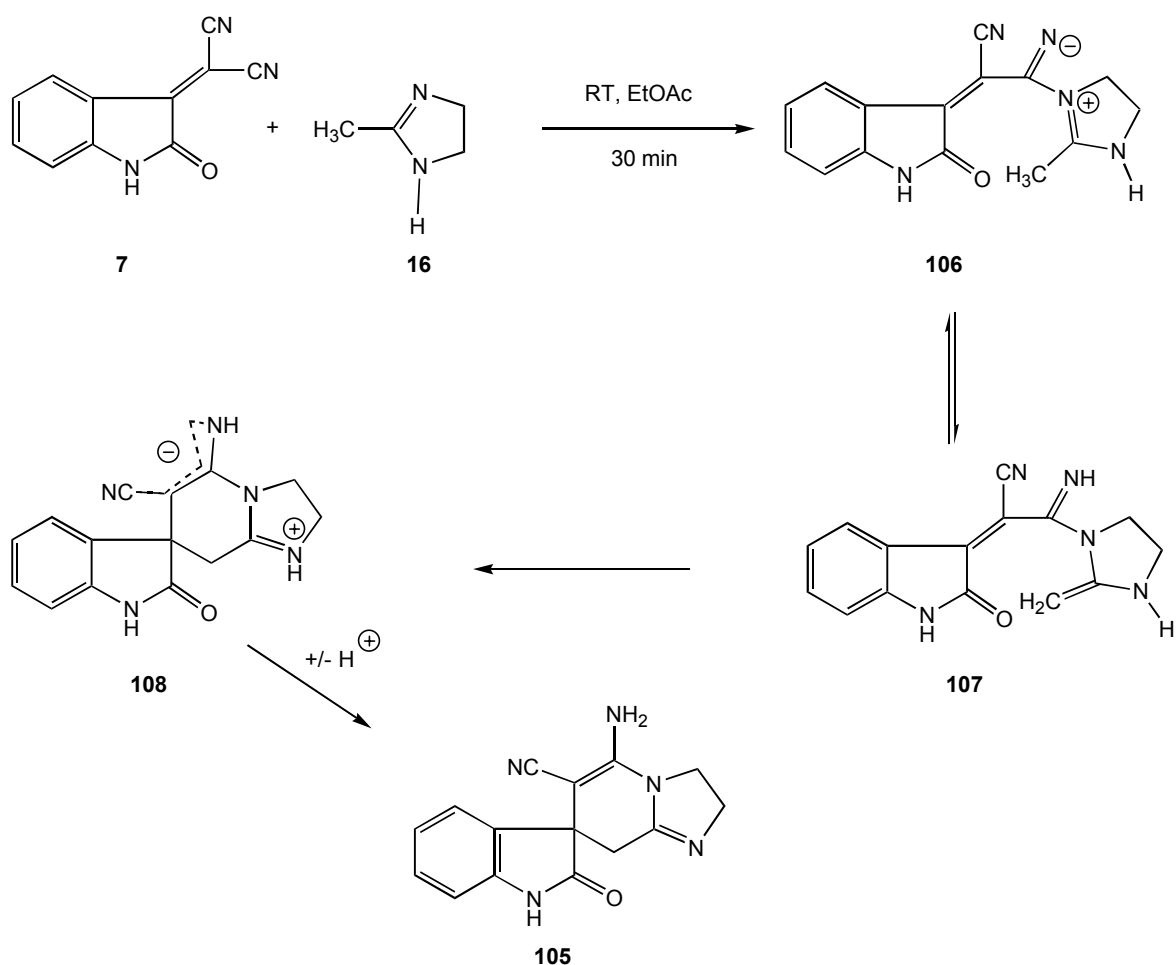
Schema 52

Das Hauptprodukt **105** zeigt im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wegen der Nachbarschaft des Chiralitätszentrums C-3 ein AB-System bei $\delta_{\text{A}} = 2.6$ und $\delta_{\text{B}} = 2.7$ ppm mit einer Kopplungskonstante von $|^2J_{\text{AB}}| = 15$ Hz. Die weiteren Methylenprotonen des Imidazolins geben ein Multiplett bei 3.83 ppm. Bei 6.55 ppm findet man die Resonanz der NH_2 -Protonen und bei 10.46 ppm das Proton am Indolon-Stickstoff. Zwischen 6.83 und 7.19 ppm zeigen sich die 4 Aryl-Protonen.

Im $^{13}\text{C-DEPT}$ -Spektrum findet man das Signal der Methylengruppe bei 32.95 ppm und die beiden weiteren Methylen-Kohlenstoffatome des Imidazolins bei 45.11 und 53.22 ppm, sowie die Carbonylfunktion bei 179.01 ppm.

Die Molekülmasse von 279.2 dieser Verbindung wird durch das Auftreten des Molekülionenpeaks im Massenspektrum bei $m/z = 279$ bestätigt. Im IR-Spektrum findet man Absorptionen bei 3431 und 3302 cm^{-1} für NH und NH_2 . Darüberhinaus absorbiert die Verbindung bei 2174 cm^{-1} (CN) und bei 1696 cm^{-1} (C=O). Auch die

Elementaranalyse unterstützt die angenommene Zusammensetzung. Die Bildung dieser Verbindung kann man sich folgendermaßen vorstellen (Schema 53):

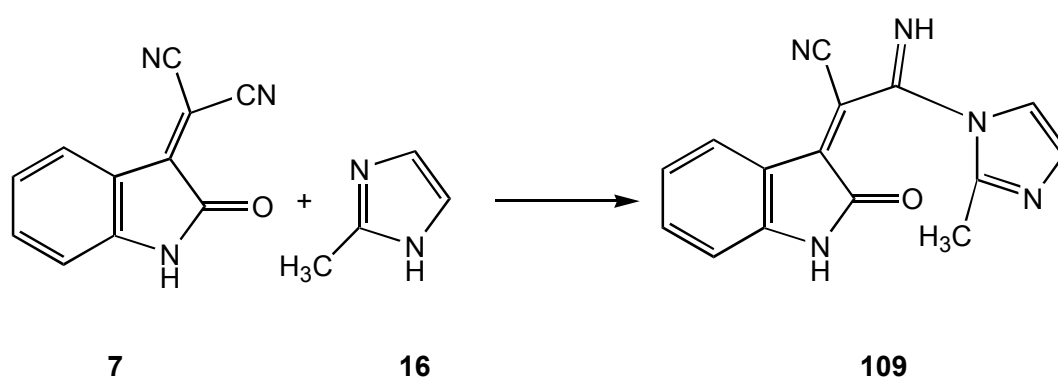


Schema 53

3.4.2 Reaktion von 2-Methylimidazol (17) mit DMIO (7)

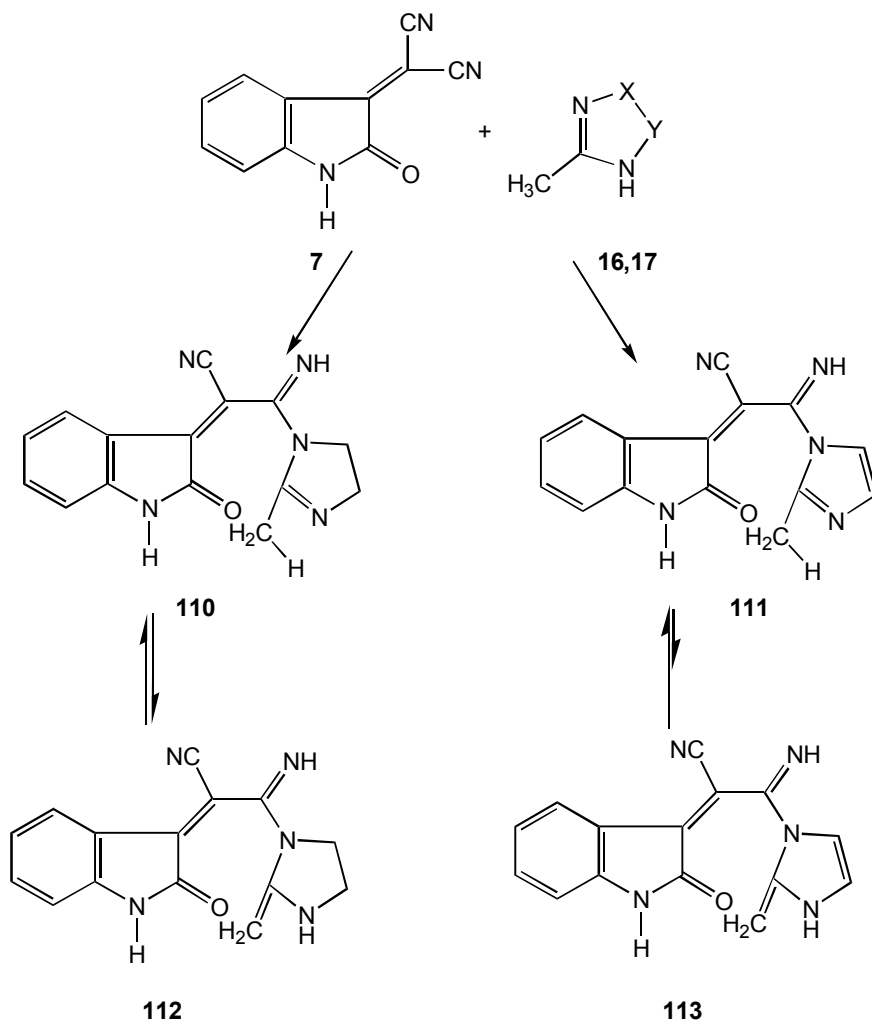
Im Gegensatz zur Reaktion von 7 mit 16 findet bei der Reaktion mit dem aromatischen 17 kein Ringschluß statt (Schema 54). Die aus der Reaktion erhaltenen farblosen Kristalle schmelzen bei 203 °C und zeigen im Protonen-NMR kein AB-System für eine Methylengruppe. Dafür erkennt man bei 2.25 ppm die Methylgruppe, sowie zwischen 5.94 und 7.36 ppm die 6 Aryl-Protonen. Zusätzlich dazu treten bei 11.03 und 11.89 ppm die NH-Signale auf.

Das ^{13}C -Spektrum zeigt die Methylgruppe bei 14.18 ppm und darüberhinaus die Carbonylgruppe bei 175.42 ppm. Das hochaufgelöste Massenspektrum zeigt deutlich die für diese Verbindung postulierte Elementarzusammensetzung. Darüberhinaus stützt das Massenspektrum durch den Moleküllionenpeak bei $m/z = 277.3$ und die für diese Verbindung charakteristische Fragmentierung, die Struktur. Im Infrarot-Spektrum findet man Absorptionen für NH bei 3276 cm^{-1} und bei 1710 cm^{-1} für die Carbonylgruppe. Die Reaktion dürfte also wie bei **15** beginnen, bleibt aber beim Addukt **109** stehen.



Schema 54

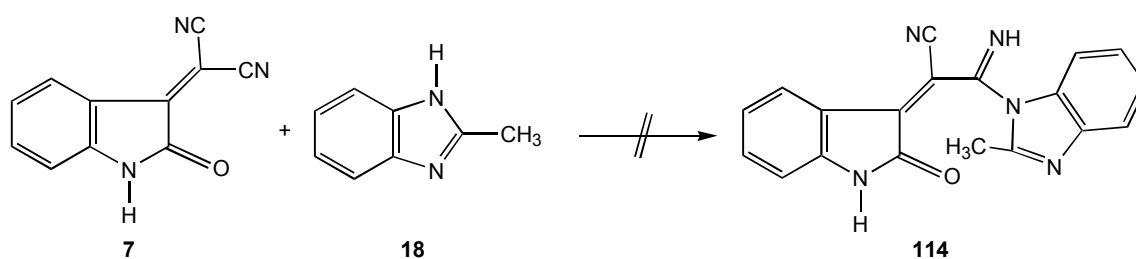
Wegen der Einbindung der Imin-Doppelbindung des Imidazolrings in das aromatische π -System wird offenbar das Methylen-Tautomer **113** von **111** energetisch zu ungünstig und steht für die Weiterreaktion nicht zur Verfügung (Schema 55)



Schema 55

3.4.3 Versuchte Umsetzung von 2-Methylbenzimidazol (18) mit DMIO (7)

Bedingt durch den Elektronenreichtum dieser Verbindung 18 sollte zumindest die erste Teilreaktion, die Addition an eine Nitrilgruppe möglich sein (Schema 56).

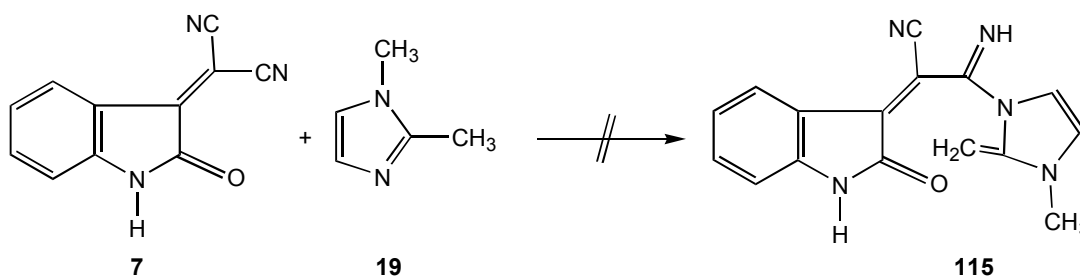


Schema 56

Reaktionen in Ethylacetat und Acetonitril bei Raumtemperatur und unter Rückfluß ergaben keine Reaktionsprodukte. Die eingesetzten Edukte konnten fast vollständig zurückgewonnen werden.

3.4.4 Versuchte Umsetzung von 1,2-Dimethylimidazol (19) mit DMIO (7)

Bei der Verbindung **19** ist N¹ des Imidazols durch eine Methylgruppe blockiert, so daß das Tautomerie-Gleichgewicht nur bei Verbindung **115** liegen kann. Somit ergäbe sich eine methylenaktive Verbindungen, die einen neuen Heterocyclus bilden kann.

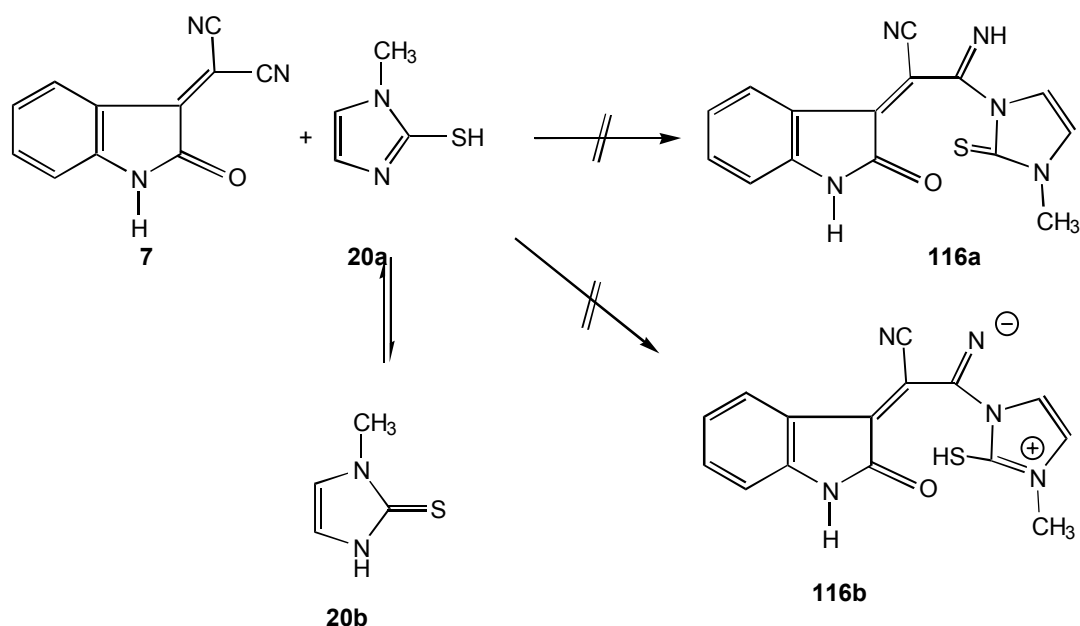


Schema 57

Bei Reaktionen in Ethylacetat ergab sich kein Reaktionsprodukt. Wahrscheinlich ist schon der Angriff von **19** auf **7** aufgrund der N-Methylgruppe energetisch zu ungünstig.

3.4.5 Versuchte Umsetzung von 1-Methyl-2-sulfanylimidazol (20) mit DMIO (7)

Sowohl in der Sulfanyl- als auch in der Thion-Form sollte **20** hinreichende Nucleophilie am Schwefel aufweisen, um mit einem methylenaktiven Acetamidin verglichen werden zu können. Hierzu sollte die erste Teilreaktion, nämlich der Angriff an eine CN-Gruppe in **7** durch das unsubstituierte N-Atom des Heterocyclus **20** gelingen (Schema 58).

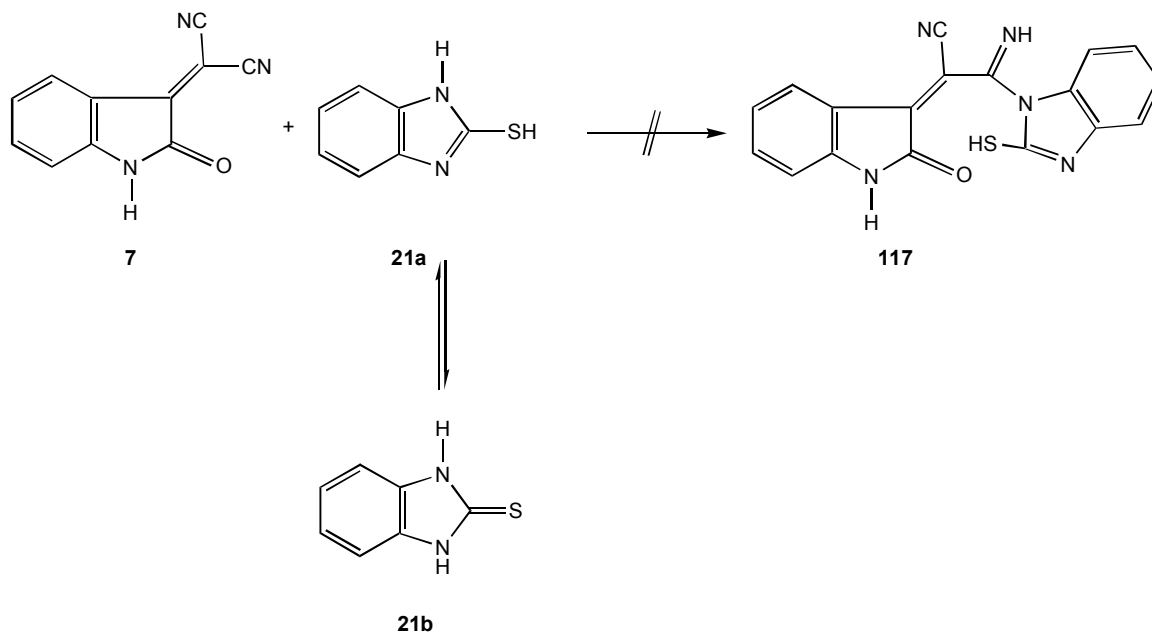


Schema 58

Die versuchte Umsetzung in siedendem Ethylacetat, Acetonitril, DMF und Eisessig ergaben jedoch auch nach 48 Stunden keine Reaktionsprodukte. Die Aromatizität von **20a**, die in der Thionform aufgegeben ist und die verminderte Verfügbarkeit des einsamen Elektronenpaares an N¹ machen eine Reaktion offenbar zu ungünstig.

3.4.6 Versuchte Umsetzung von 2-Sulfanylbenzimidazol (**21**) mit DMIO (**7**)

Aufgrund der Nucleophilie am Schwefel, sowohl in der Sulfanyl-, als auch in der Thion-Form, sollte es möglich sein, **21** mit einem methylenaktiven Acetamidin zu vergleichen, wenn nur die erste Teilreaktion, nämlich der Angriff an eine CN-Gruppe in **7** durch das unsubstituierte N-Atom des Heterocyclus **21** gelingt. Dabei ist die Thionform **21b** günstiger als im Falle von **20b**, weil auf jeden Fall die Aromatizität des Benzolringes erhalten bleibt.

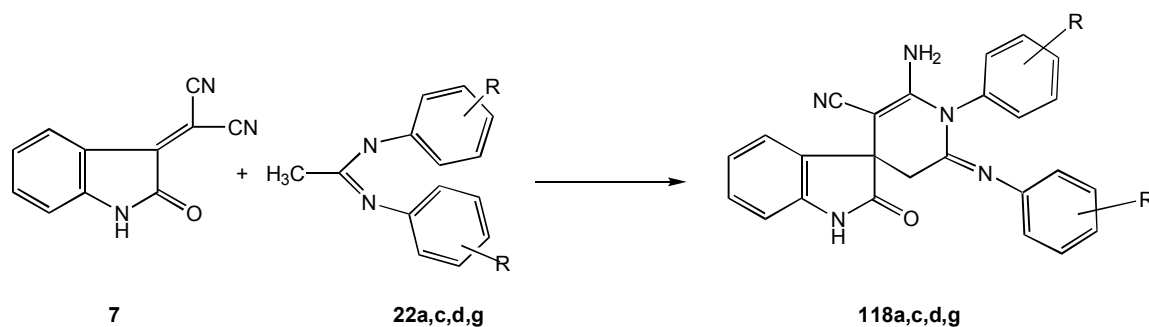


Schema 59

Aber auch hier scheint der Aromat aus energetischen Gründen einer Reaktion mit **7** auszuweichen. Aus Umsetzungen der Verbindungen **7** und **21** in siedendem Ethylacetat und Acetonitril konnten auch nach 48 Stunden keine Reaktionsprodukte isoliert werden. Es konnten ausschließlich die Edukte zurückgewonnen werden.

3.4.7 Reaktion der acyclischen *N,N'*-Diarylacetamidine (**22a,c,d,g**) mit DMIO (**7**)

Äquimolare Mengen des Akzeptors und der Amidine wurden in Ethylacetat 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Spiro[2,3-dihydroindol-3,4'-pyridino]-5'-carbonitrile **118a,c,d,g** fielen in Ausbeuten zwischen 9 und 15 % an (Schema 60).



Schema 60

Die IR-Spektren zeigen Absorptionen bei 3440 und 3310 cm^{-1} für die Amino-Gruppe und bei 3200 cm^{-1} für die NH-Gruppe, bei 2190 cm^{-1} für die Nitril-Gruppe und bei 1720 cm^{-1} für die Carbonylgruppe. Das $^1\text{H-NMR}$ zeigt wegen der Natur des Spiro-C-Atoms als stereogenes Zentrum ein AB-System ($\delta_{\text{A}}=2.66$ ppm, $\delta_{\text{B}}= 2.87$ ppm) mit einer Kopplungskonstante von $|\text{}^2J_{\text{AB}}|= 14.95$ Hz. Zusätzlich untermauert wird die Struktur durch die Signale bei 4.62 ppm und 8.67 ppm für die NH_2 -und NH-Protonen. Das $^{13}\text{C-NMR-DEPT}$ -Spektrum zeigt ein negatives Signal bei $\delta= 33.60$ ppm für die CH_2 -Gruppe. Darüberhinaus tritt ein Signal für den Spirokohlenstoff bei 45.90 ppm auf. Die Massenspektren der Verbindungen zeigen jeweils die erwarteten Molekülionenpeaks, und auch das jeweilige Fragmentierungsmuster bestätigt den vorgeschlagenen Strukturtyp.

Tabelle 3.4 gibt einen Überblick über signifikante spektroskopische Daten.

Tabelle 3.4: Signifikante Daten der Verbindungen **118a,c,d,g**

Verbindung	$^{13}\text{C-NMR}$			$^1\text{H-NMR}$		IR NH-und CN- Valenzen [cm^{-1}]	MS (M^+ -Peak) m/z
	CH_2 δ [ppm]	CN δ [ppm]	Spiro-C δ [ppm]	AB-System δ [ppm] $ \text{}^2J $ [Hz]	Anzahl Aryl-H δ [ppm]		
118a	33.25	119.46	45.61	2.66, 2.87 $ \text{}^2J = 15$	14 7.05-7.54	3469 2175	405.4
118c	33.49	119.21	45.65	2.68, 2.92 $ \text{}^2J = 14.95$	12 6.56-7.58	3471 2182	474.3
118d	33.37	119.63	45.78	2.67, 2.86 $ \text{}^2J = 14.94$	12 6.24-7.43	3433 2200	433.2
118g	33.01	119.46	45.72	2.73, 2.83 $ \text{}^2J = 14.81$	12 6.32-7.3	3441 2179	491.4

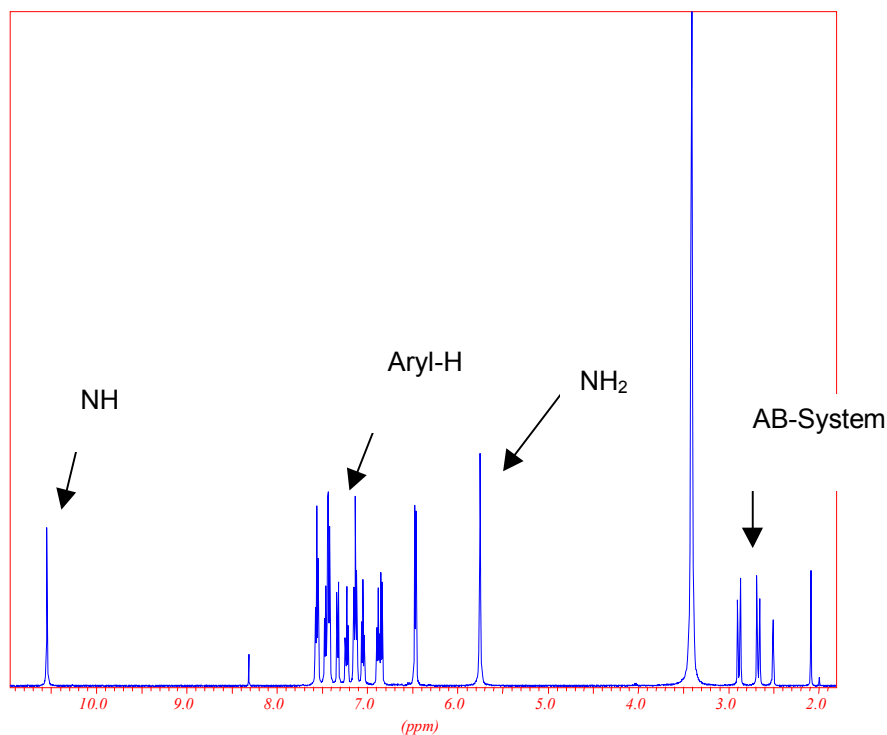
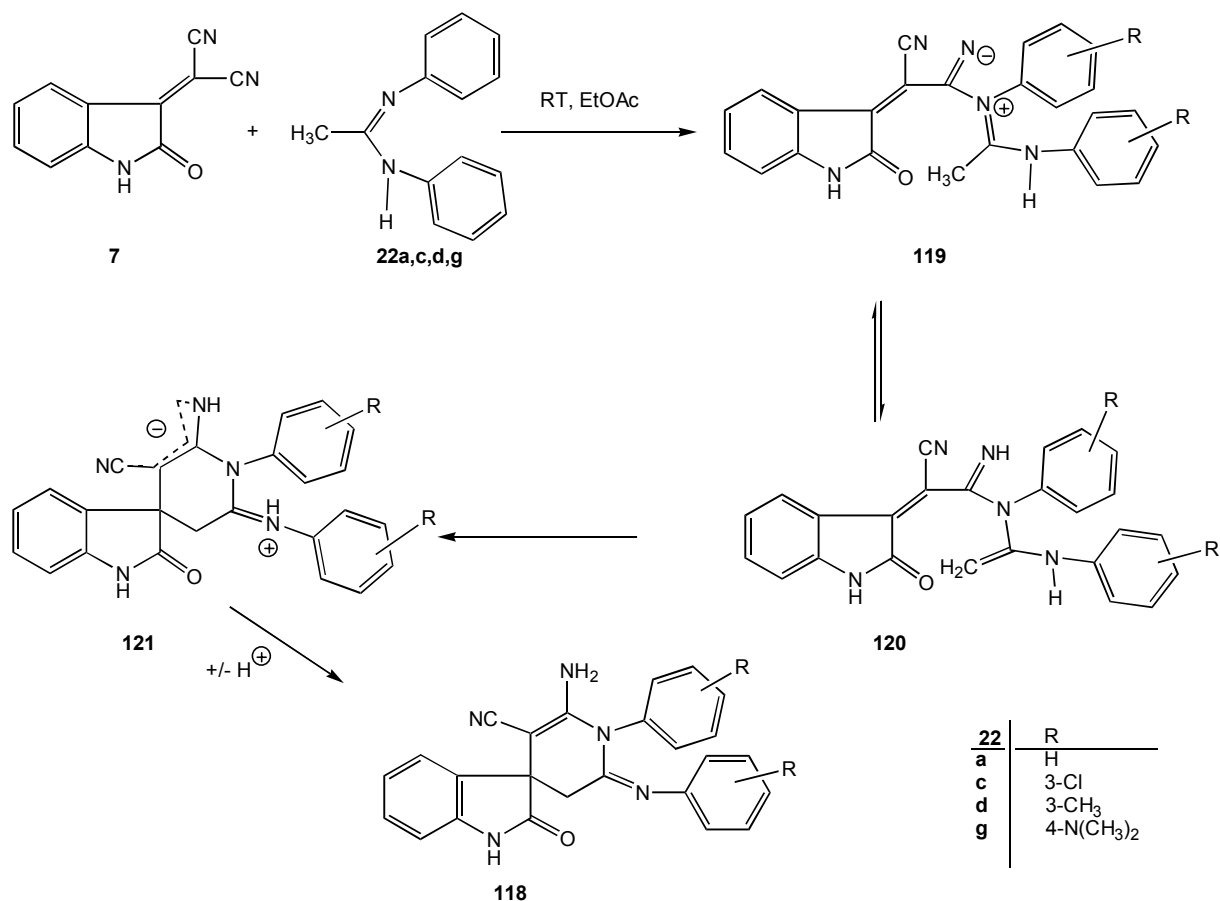


Abbildung 3.3: Protonen-NMR eines Spiroindolons **118** am Beispiel von **118a**

Die Bildung dieser neuen Spiroheterocyclen kann man mit einem nucleophilen Angriff von N² der Acetamide auf die Nitril-Gruppe von **7** beschreiben. Dabei bildet sich **119**, das im Gleichgewicht mit **120** steht. Die aktive Methylenfunktion von **120** greift dann unter Bildung **121** an C-3 des DMIO (**7**) an und bildet das stabile Produkt **118** (Schema 61).

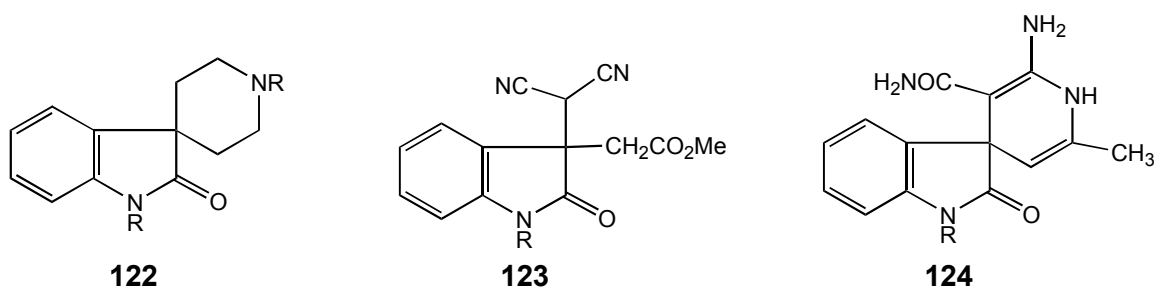


Schema 61

Es ist plausibel, daß die Reaktion analog wie in den bis jetzt behandelten Fällen durch N-Addition an die Nitril-Gruppe und anschließende C-Addition an ein elektrophiles Zentrum stattfindet. Ebenso tritt erwartungsgemäß die C-Addition an C-3 des Indolons und nicht am Carbonyl-Kohlenstoff C-2 auf, denn das C-2 des Isatinderivats **7** ist ein Carbonylkohlenstoffatom mit Amidcharakter. Dieses wird durch das benachbarte Stickstoffatom weniger elektronenarm. Im Gegensatz dazu ist die β -Position der Acrylnitril-Doppelbindung von drei elektronenziehenden Substituenten (C=O, C=NH, CN) beeinflusst und wird dadurch bevorzugt angegriffen. Bei DCID (**6**) hingegen haben die beiden Carbonylfunktionen den gleichen elektrophilen Charakter und somit die gleiche Reaktivität.

Spiro-[3*H*-indol]-3,4'-pyridine sind pharmakologisch interessante Strukturen und werden als Antidepressiva, Antirheumatica etc. eingesetzt [116] und somit kann man auch für die in dieser Arbeit erstmalig dargestellten Spiro[2,3-dihydroindol-3,4'-pyridino]-5'-carbonitrile **118a,c,d,g** pharmazeutische Anwendbarkeit erwarten.

2-Oxindole reagieren mit Natriumamid zu den korrespondierenden Spiro[2-indol-3,4'-piperidin]-2(1*H*)-onen **122**. Einige Spirodihydropyridine **124** wurden durch die Reaktion vom Cyanoderivat des 2-Oxindols **123** mit Hydroxylamin Hydrochlorid beobachtet [116] (Schema 62).



Schema 62

