

204. Gustav Wanag und Arnold Lode: Versuche zur Darstellung des Ninhydrins aus 2-Nitro-indandion-(1.3).

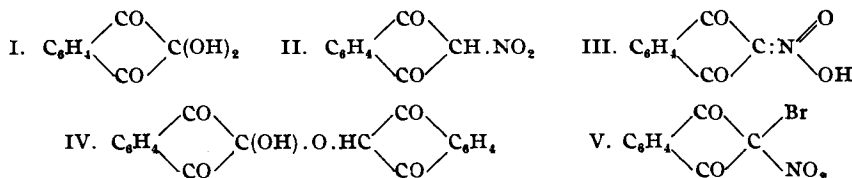
[Aus d. Synthet. Laborat. d. Universität Riga.]

(Eingegangen am 6. Mai 1938.)

Ninhydrin (I), das Hydrat des Indantrions (Triketohydrindenhydrat), das besonders in der physiologischen Chemie immer größere Verwendung findet, ist schwer zugänglich und daher ziemlich teuer. S. Ruhemann¹⁾ stellte es als erster durch Hydrolyse des Kondensationsprodukts von Indanon-(1) mit *p*-Nitroso-dimethylanilin dar und berichtete später²⁾, daß es auch durch Hydrolyse der Kondensationsprodukte von Indanon-(2) sowie Indandion-(1.3) mit *p*-Nitroso-dimethylanilin darstellbar ist, was jedoch präparativ nicht von Vorteil ist.

Vor einigen Jahren untersuchten W. Teeters und R. Shriner³⁾ die Darstellung des Ninhydrins aus Indandion-(1.3), dem leichtest zugänglichen Keton der Indangruppe. Es zeigte sich, daß, entgegen Behauptungen Ruhemanns, durch Hydrolyse des Kondensationsproduktes von Indandion mit *p*-Nitroso-dimethylanilin kein Ninhydrin entsteht. Ebenso ist das aus Indandion leicht darstellbare β -Oxim des Indantrions nicht hydrolysierbar⁴⁾. Auch bei der Oxydation des Indandions mit Ceriumsulfat entstehen nur hochmolekulare Produkte. Dagegen gelangten die Autoren durch Oxydation des Indandions mit Selenioxyd in viel Dioxan nach ziemlich langwieriger Aufarbeitung zum Ninhydrin mit einer Ausbeute von 31—35% d. Theorie.

Vor etwa zwei Jahren habe ich das 2-Nitro-indandion-(1.3) (II) beschrieben⁵⁾. Da dieses auch in seiner Nitronsäureform (III) existieren kann, und da es bekannt ist⁶⁾, daß durch Oxydation der Nitronsäuren auch



die entsprechenden Ketone entstehen können, wurde versucht, aus Nitro-indandion Ninhydrin darzustellen. Anstoß zu diesen Versuchen gab die Beobachtung, daß die Zersetzungsprodukte des Nitro-indandions häufig die Haut violett färbten und die Ninhydrin-Reaktion zeigten. Erhitzt man z. B. Nitro-indandion bis zum Schmelzen oder längere Zeit nur etwas über 50°, so entwickeln sich Stickstoffoxyde, und der Rückstand, mit wäßriger Glykokoll-Lösung gekocht, färbt die Flüssigkeit violettblau. Auch die Tatsache, daß verschiedene Salze des Nitro-indandions sich im Licht blau, grün, rot oder violett färben⁶⁾⁷⁾, kann man so erklären, daß sich Ninhydrin oder diesem nahestehende Produkte bilden.

¹⁾ Journ. chem. Soc. London **97**, 1438 [1910].

²⁾ Journ. chem. Soc. London **99**, 792 [1911].

³⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **55**, 3026 [1933].

⁴⁾ Diese Erscheinung findet ihre Erklärung darin, daß das β -Oxim des Indantrions in der Tat kein wahres Oxim, sondern 2-Nitroso-indandion ist, worüber später berichtet werden wird.

⁵⁾ G. Wanag, B. **69**, 1066 [1936].

⁶⁾ S. Nametkin u. E. Posdujakowa, Journ. Russ. phys.-chem. Ges. **45**, 1420 [1913].

⁷⁾ G. Wanag u. A. Lode, B. **70**, 547 [1937].

Die Zersetzungsreaktion des Nitro-indandions wurde systematisch durchforscht, indem man diese bei verschiedenen Temperaturen mit wachsender Geschwindigkeit sich abspielen ließ. Der Rückstand gab fast immer die Ninhydrin-Reaktion, aber es konnte nichts Krystallisiertes isoliert werden. Dann wurde versucht, das Nitro-indandion im Vakuum zu zersetzen. Einige Gramm des Nitro-indandions wurden in einem Destillationskolben im Wasserbade erhitzt. Im Laufe von mehreren Stunden konnte man außer einer Gelbfärbung unter Krystallwasser-Verlust keine Veränderung oder Stickstoffoxyd-Entwicklung beobachten. Plötzlich aber zersetzte sich die Masse unter starker Explosion und Zertrümmerung der Apparatur. Das war um so unerwarteter, als es bisher bei gewöhnlichem Druck nicht gelungen war, das Nitro-indandion mit oder ohne Krystallwasser weder bei langsamem noch bei raschem Erhitzen zur Explosion zu bringen.

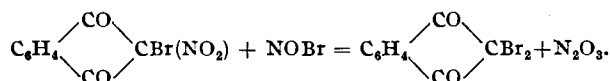
Da sich die Darstellung des Ninhydrins durch Zersetzung des festen Nitro-indandions als aussichtslos erwies, wurde versucht, die Zersetzung in Lösungsmitteln durchzuführen. Nach vielen Versuchen gelang es endlich, mit Hilfe von Eisessig und Verdünnung mit Wasser zu einem krystalinischen Produkt zu kommen. Dieses erwies sich als Hydrindantin (IV), welches seinerzeit schon S. Ruhemann durch Reduktion des Ninhydrins mit Schwefelwasserstoff dargestellt hatte²⁾. Bei der Zersetzung des Nitro-indandions in Eisessig entsteht als Nebenprodukt ein gelbes in Wasser unlösliches stickstoffhaltiges Produkt, das nicht krystallinisch erhalten werden konnte und nicht weiter untersucht wurde.

Viele Oxydationsversuche des Nitro-indandions gaben auch kein Ninhydrin. In einigen Fällen zeigten die Lösungen nach oder während der Oxydation schwächere oder stärkere Ninhydrin-Reaktion, aber isolieren konnte man nur Phthalsäure.

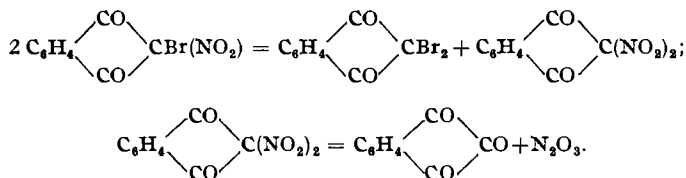
Weiter wurde auch die Zersetzung des Brom-nitro-indandions (V) untersucht, da Beispiele bekannt sind³⁾, daß Brom-nitro-Verbindungen beim Erwärmen Nitrosylbromid (oder Brom und Stickoxyd) abspalten und in die entsprechenden Ketone übergehen. Und in der Tat zeigte Brom-nitro-indandion nach dem Erhitzen über seinen Schmelzpunkt die Ninhydrin-Reaktion, das Ninhydrin konnte aber nicht rein isoliert werden. Da W. Wislicenus und H. Göz³⁾ gute Ergebnisse bei der Zersetzung der Brom-nitro-Verbindungen in Ligroin-Lösung erhielten, wurde auch versucht, die Zersetzungen des Brom-nitro-indandions in Benzin und anderen Lösungsmitteln durchzuführen. Und in der Tat konnte man hier schon etwas Ninhydrin in Substanz isolieren. Diese Versuche zeigten, daß erstens die Zersetzung des Brom-nitro-indandions bei viel höherer Temperatur als bei den bisher bekannten Beispielen stattfindet, und zweitens, daß nur in solchen Fällen bessere Ausbeute erwartet werden kann, wo ein Lösungsmittel verwendet wird, in welchem sich das Brom-nitro-indandion selbst wie auch das Indantrion in der Hitze leicht löst. Scheidet sich das Indantrion aber während der Reaktion aus, so findet starke Verharzung statt, und die Ausbeuten an Ninhydrin sind klein.

²⁾ R. Willstätter u. V. Hottenroth, B. **37**, 1778 [1904]; W. Wislicenus u. M. Waldmüller, B. **41**, 3334 [1908]; W. Wislicenus u. H. Elvert, B. **41**, 4121 [1908]; W. Wislicenus u. R. Schäfer, B. **41**, 4169 [1908]; W. Wislicenus u. H. Göz, B. **44**, 3491 [1911].

Endlich gelang es, im Nitrobenzol ein geeignetes Lösungsmittel zu finden. Erhitzt man Brom-nitro-indandion mit Nitrobenzol, so geht alles rasch in Lösung, nach Aufkochen des Nitrobenzols entwickeln sich nitrose Gase, und nach dem Erkalten scheidet sich Indantrion krystallinisch aus, z. Tl. als weißes Hydrat, z. Tl. als rotes Anhydrid. Nach Umkrystallisieren aus wenig Wasser bekommt man völlig weißes reines Ninhydrin. Ausb. um 40% d. Th. Als Nebenprodukt entsteht in größeren Mengen 2.2-Dibrom-indandion-(1.3). Dessen Bildung ist die Ursache der ziemlich kleinen Ausbeuten an Ninhydrin. Die Entstehung des Dibrom-indandions ist aber nicht leicht verständlich. Frühere Autoren haben bei der Zersetzung der Brom-nitro-Verbindungen unter Bildung der entsprechenden Ketone kein Dibromprodukt beobachtet. Es kann sein, daß das Brom-nitro-indandion unter der Einwirkung von Nitrosylbromid seine Nitrogruppe gegen Brom austauscht:



Sorgt man für eine raschere Beseitigung des Nitrosylbromids, so müßte man hier bessere Ausbeuten erwarten. Deshalb wurden einige Zersetzungen des Brom-nitro-indandions unter Einleiten eines heftigen Kohlendioxid-Stromes durch das Nitrobenzol ausgeführt. Die Ausbeuten waren aber ungefähr dieselben. Da die Zersetzung sich hier bei viel höherer Temperatur als in den bisher bekannten Fällen abspielt, so ist es möglich, daß anfangs eine Disproportionierung des Brom-nitro-indandions in Dibrom-indandion und Dinitro-indandion stattfindet und dieses dann unter Stickstofftrioxyd-Abspaltung in Ninhydrin übergeht:



Da die Gesamtausbeute an Ninhydrin (als Substanz isoliertes + in Lösung gebliebenes und als Phenazin ausgefälltes) gewöhnlich etwa 50% betrug, ist dieser Reaktionsverlauf am wahrscheinlichsten.

W. Wislicenus und R. Schäfer⁸⁾ wiesen nach, daß die Chlor-nitro-Derivate sich noch glatter als Brom-nitro-Derivate zersetzen und bis 95% Ausbeute an Ketonen geben. Daher wurde auch das Chlor-nitro-indandion dargestellt und seine Zersetzung untersucht. In der Tat gab auch Chlor-nitro-indandion in Nitrobenzol Ninhydrin. Die Ausbeuten schwankten aber hier in weiteren Grenzen, ohne über 50% hinauszugehen. Als Nebenprodukt entstand auch hier entsprechend Dichlor-indandion.

Teeters und Shriner stellten das Ninhydrin aus Indandion in einer Operation dar. Hier muß die Darstellung die Nitro-indandion- und Brom-nitro-indandion-Stufe durchschreiten. Auch unsere Ausbeuten an Ninhydrin (aus Indandion berechnet) sind nur wenig höher als die von Teeters und Shriner erhaltenen. Doch glauben wir, daß unser Verfahren einige Vorteile hat: es ist einfacher und auch billiger.

Beschreibung der Versuche.

Hydrindantin (IV) aus 2-Nitro-indandion-(1.3).

5 g Nitro-indandion übergießt man mit 25 ccm Eisessig und kochte 30—45 Min. Es entwickelten sich Stickstoffoxyde. Dann verdünnte man mit 200 ccm Wasser und filtrierte den Niederschlag nach 3—5 Stdn. ab. Nach dem Trocknen war er ein blaßgelbes amorphes Pulver (0.7—1.5 g), das eine schwache Ninhydrin-Reaktion gab und 5.01% Stickstoff enthielt. Nach nochmaligem Auflösen in Eisessig und Ausscheiden mit Wasser zeigte es keine Ninhydrin-Reaktion mehr, enthielt 5.19% Stickstoff und schmolz unscharf um 135° (Zers.). Es konnte nicht krystallinisch erhalten werden und wurde nicht näher untersucht.

Das Filtrat wurde 1—2 Tage sich selbst überlassen. Es schieden sich gelbliche Krystalle des Hydrindantins aus (0.6—1.2 g, gewöhnlich 0.8 g). Nach Umkrystallisieren aus Aceton Schmp. 236°; bei etwa 200° Rotfärbung.

5.268 mg Sbst.: 11.768 mg CO₂, 1.800 mg H₂O.

C₁₈H₁₆O₆·2H₂O (358.1). Ber. C 60.32, H 3.94. Gef. C 60.92, H 3.82.

Durch Trocknen bei 105° verliert das Hydrindantin sein Krystallwasser:

5.117 mg Sbst.: 12.568 mg CO₂, 1.450 mg H₂O.

C₁₈H₁₀O₆ (322.08). Ber. C 67.06, H 3.13. Gef. C 66.98, H 3.17.

Das erhaltene Produkt löst sich im Natriumcarbonat dunkelrot, in Natronlauge dunkelblau, in Ammoniumcarbonat bläulich und in Ammoniak rotviolett. Mit α -Aminosäuren gibt es blaue Färbung. Diese Eigenschaften stimmen völlig mit denen des von Ruhemann dargestellten Hydrindantins überein²⁾.

Ninhydrin (I) aus Brom-nitro-indandion (V).

Das Brom-nitro-indandion stellt man dar durch Zugabe von Bromwasser zur wäßr. Lösung des Nitro-indandions (man kann auch rohes, nicht umkrystallisiertes Nitro-indandion verwenden), wie schon früher beschrieben ist⁵⁾. Nach Absaugen und Trocknen ist das Brom-nitro-indandion fertig zur Verwendung; weitere Reinigung ist nicht nötig. (Sehr rein kann man das Brom-nitro-indandion durch Umkrystallisieren aus Benzin erhalten, Schmp. 115°.) Ausbeute so gut wie quantitativ: aus 20 g Nitro-indandion 22 g Brom-nitro-indandion = 98.9% d. Th.

6.75 g Brom-nitro-indandion übergießt man mit 10 ccm Nitrobenzol und kocht auf. Brom-nitro-indandion löst sich leicht auf, die Flüssigkeit färbt sich grün, und es entweichen braune Gase. Nimmt deren Entwicklung ab, so muß man das Erhitzen sofort unterbrechen (Kochdauer nicht länger als 2—3 Min.). Beim Stehenlassen bis zum nächsten Tag scheiden sich rote Krystalle des Indantrions aus; die oberen Teile des Niederschlags sind stets mit weißen Krystallen des Indantrionhydrats (Ninhydrins) bedeckt. Nach Absaugen und Auswaschen mit etwas Chloroform erhält man 2.1 g Rohprodukt. Dieses krystallisiert man aus 4.5—5 ccm heißem Wasser um. Ausb. bis 1.9 g, also 42.7% d. Th. Das erhaltene Ninhydrin färbt sich bei 125° rot und schmilzt bei 240°.

5.720 mg Sbst.: 12.620 mg CO₂, 1.660 mg H₂O.

C₉H₆O₄ (178.05). Ber. C 60.67, H 3.37. Gef. C 60.17, H 3.25.

Zur Charakterisierung des Ninhydrins wurde sein Kondensationsprodukt mit *o*-Phenylendiamin und sein Diphenylhydrazon dargestellt (nach Ruhemann).

1.2-Indenophenazin-on-(3): 0.5 g Ninhydrin löst man in 10 ccm Wasser und fügt 0.5 g *o*-Phenylendiamin in 10 ccm verd. Essigsäure zu. Den ausgeschiedenen gelben Niederschlag (0.7 g) krystallisiert man aus Alkohol um. Schmp. 218° (nach Ruhemann¹⁾ 218—219°).

5.100 mg Sbst.: 0.516 ccm N (19°, 770 mm).

$C_{15}H_8ON_2$ (232.1). Ber. N 12.07. Gef. N 11.98.

Di-phenylhydrazon des Indantrions: 0.5 g Ninhydrin löst man in Eisessig und fügt 1.5 ccm Phenylhydrazin in Eisessig zu. Den ausgeschiedenen Niederschlag krystallisiert man aus Alkohol um. Schmp. 180° (nach Ruhemann¹⁾ 207—208°).

3.820 mg Sbst.: 0.531 ccm N (18°, 770 mm).

$C_{21}H_{16}ON_4$ (340.16). Ber. N 16.47. Gef. N 16.52.

Das Nitrobenzol-Filtrat destilliert man nach Absaugen des Ninhydrins mit Wasserdampf. Ist alles Nitrobenzol übergetrieben, so bleiben im Kolben Krystalle des Dibrom-indandions zurück (2.3 g = 60% d. Th., unter der Annahme, daß aus 2 Mol. Brom-nitro-indandion 1 Mol. Dibrom-indandion entsteht). Nach Umkrystallisieren aus Alkohol oder Eisessig Schmp. 178° (nach W. Wislicenus⁹⁾ 176—177°).

0.2284, 0.2306 g Sbst.: 0.2826, 0.2846 g AgBr.

$C_8H_4O_2Br_2$ (303.9). Ber. Br 52.60. Gef. Br 52.65, 52.53.

Um ungefähr festzustellen, wieviel Ninhydrin noch in der Lösung bleibt, wurde das Filtrat nach dem Absaugen des Dibrom-indandions mit *o*-Phenylendiamin behandelt. Es wurden 0.6 g des Phenazins, Schmp. 218°, erhalten, was ungefähr 0.4 g Ninhydrin entspricht. Die Gesamtausbeute an Ninhydrin ist also 2.3 g oder rund 52% d. Th. Da nicht ausgeschlossen ist, daß etwas Ninhydrin auch während der Wasserdampf-Destillation aus Dibrom-indandion entsteht, wurde letzteres längere Zeit mit Wasser gekocht. Die Flüssigkeit gab aber keine Ninhydrin-Reaktion.

Das wäßrige Filtrat nach Abdestillieren des Nitrobenzols (aus einer anderen Portion) wurde auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft. Es blieben 2.2 g eines Rückstandes, welcher eine Mischung von Phthalsäure mit Ninhydrin ist. Durch Umlösen aus wenig Wasser unter Zusatz von Tierkohle wurden 0.7 g weißes krystallinisches Produkt erhalten. Dieses gab 0.25 g Phenazin, enthielt also 0.2 g Ninhydrin.

Chlor-nitro-indandion.

10 g Nitro-indandion löst man in 200 ccm Wasser und sättigt rasch mit Chlor. Es scheidet sich ein weißer Niederschlag aus. Nach Absaugen erhält man 8.5 g des Chlor-nitro-indandions (89.1% d. Th.), Schmp. 123—124°. Zur völligen Reinigung kann man aus Benzin umkrystallisieren. Schöne weiße seidenglänzende Nadeln. Schmp. 124°, bei etwa 150° erfolgt Zers. unter Gasentwicklung und Grünfärbung.

5.400 mg Sbst.: 0.304 ccm N (22°, 754 mm). — 0.2390 g Sbst.: 0.1490 g AgCl.

$C_8H_4O_4NCl$ (225.5). Ber. N 6.21, Cl 15.72. Gef. N 6.46, Cl 15.42.

Je länger Chlor in die Nitro-indandion-Lösung eingeleitet wird, um so schlechter sind die Ausbeuten an Chlor-nitro-indandion, da leicht eine weitere Oxydation zu Phthalsäure stattfindet. Nach Eindampfen des Filtrats bleiben weiße glänzende Blättchen der Phthalsäure zurück, die sublimiert und als Anhydrid identifiziert wird (Schmp. und Mischschmp. 128°, gibt mit Resorcin Fluorescin).

⁹⁾ A. 246, 354 [1888].

Ninhydrin aus Chlor-nitro-indandion.

4.5 g Chlor-nitro-indandion und 9 ccm Nitrobenzol erhitzt man ebenso, wie bei der Darstellung des Ninhydrins aus Brom-nitro-indandion beschrieben ist. Ausbeute an Rohprodukt 1.4—1.9 g. Nach Umkrystallisieren aus wenig Wasser erhält man 0.8—1.6 g reines Ninhydrin (22.5—45% d. Th.). Schmp. 239°, Rotfärbung bei 125°.

5.960 mg Sbst.: 13.200 mg CO₂, 1.760 mg H₂O.

C₉H₆O₄ (178.05). Ber. C 60.67, H 3.37. Gef. C 60.40, H 3.30.

Nach Abdestillieren des Nitrobenzols mit Wasserdampf ist das Kühlrohr mit feinen weißen Krystallen bedeckt, und auch im Kolben scheiden sich nach dem Erkalten lange glänzende farblose Nadeln aus. Es handelt sich um reines Dichlor-indandion, Schmp. 124° (nach Th. Zincke¹⁰) 124—125°.

0.1000 g Sbst.: 0.1328 g AgCl.

C₉H₄O₄Cl₂ (214.95). Ber. Cl 32.99. Gef. Cl 32.85.

Durch Behandlung des wäßrigen Filtrats mit *o*-Phenylendiamin erhält man 0.4 g des Phenazins, d. entspr. ungefähr 0.3 g Ninhydrin. Die Gesamtausbeute an Ninhydrin liegt also auch hier (in besten Fällen) sehr nahe um 50%.

'205. Hans Vogel: Darstellung eines Tetracetyl-*d*-mannit-dibromhydrins.

(Aus Leitmeritz a. E. eingegangen am 17. Mai 1938.)

E. Fischer und F. Armstrong¹⁾ haben ein Tetracetyl-*d*-mannit-dichlorhydrin dargestellt, dem sie nach Analyse und Eigenschaften die Formel C₆H₈O₄(C₂H₃O)₄Cl₂ gaben. In einer Anmerkung zu ihrer Arbeit bemerkten die beiden Forscher, daß es ihnen nicht gelang, eine analoge Bromverbindung des Mannits herzustellen.

Da ich für andere Zwecke das Tetracetyl-*d*-mannit-dibromhydrin benötigte, habe ich die betreffende Verbindung hergestellt. Die Darstellung dauert geraume Zeit.

Man läßt ein Gemisch von 10 g feingepulvertem Hexacetyl-mannit und 50 g einer kaltgesättigten Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig 3 Mon. in einem fest verschlossenen Gefäß stehen, wobei man öfters einmal umrührt oder durchschüttelt. Die Umwandlung in die Bromverbindung erfolgt sehr langsam, wobei aber nur ein geringer Teil der gebildeten Verbindung in Lösung geht. Man gießt in Eiswasser, saugt ab, wäscht mit kaltem Wasser, trocknet auf Ton und krystallisiert aus heißem Alkohol um.

Das Tetracetyl-*d*-mannit-dibromhydrin bildet schöne farblose Tafelchen, die geruch- und geschmacklos sind. Es schmilzt sehr scharf bei 201° (korr.). Es ist unlöslich in kaltem und heißem Wasser, fast unlöslich in kaltem Alkohol. Löslich in 200 Tln. kochendem absol. Alkohol. Sehr schwer löslich in Äther. Leichter löslich in Chloroform und Benzol, besonders in der Wärme, etwas löslich in heißer Essigsäure, unlöslich in Petroläther.

Die Verbindung ist rechtsdrehend. $[\alpha]_D^{20}$: + 10.26° (c = 2.9216 in Chloroform).

0.2502 g Sbst.: 0.1963 g AgBr.

C₆H₈O₄(C₂H₃O)₄Br₂. Ber. Br 33.58, gef. 33.39.

¹⁰⁾ B. 21, 499 [1888].

¹⁾ B. 35, 842 [1902].