

## TETRAHEDRON REPORT NUMBER 51

### DIE CHEMIE DES NINHYDRINS UND ANDERER CYCLISCHER 1,2,3-TRICARBONYLVERBINDUNGEN

ALEXANDER SCHÖNBERG

Technische Universität Berlin, D-1000 Berlin 12, Strasse des 17. Juni 135, Deutschland

und

ERICH SINGER

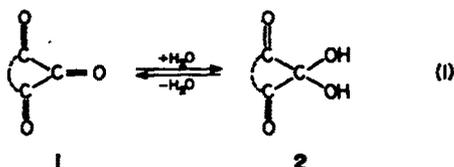
Technische Fachhochschule Berlin, D-1000 Berlin 65, Luxemburger Strasse 10, Deutschland

(Received in UK for publication 5 September 1977)

#### INHALT

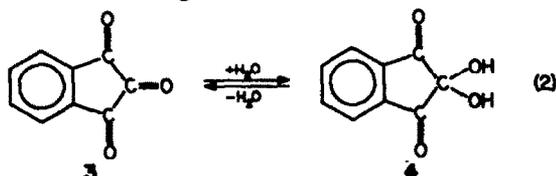
1. Synthesen cyclischer 1,2,3-Tricarbonylverbindungen.
  - 1.1 Synthesen cyclischer 1,2,3-Tricarbonylverbindungen aus den entsprechenden 1,3-Dicarbonylverbindungen.
  - 1.2 Synthesen aus anderen Ausgangsstoffen.
2. Reaktionen an der mittleren Carbonylgruppe.
  - 2.1 Einfache Reaktionen an der mittleren Carbonylgruppe.
  - 2.2 Spiroverbindungen durch Reaktionen an der mittleren Carbonylgruppe.
  - 2.3 Annäherungsreaktionen unter Beteiligung der mittleren Carbonylgruppe.
  - 2.4 Reaktionen mit Diazoalkanen.
3. Redoxreaktionen cyclischer 1,2,3-Tricarbonylverbindungen.
  - 3.1 Umsetzungen von Ninhydrin mit Diphenyldiazomethan in Alkoholen.
  - 3.2 Umsetzungen des Ninhydrins mit organischen Phosphorverbindungen.
  - 3.3 Photochemische Umsetzungen der cyclischen Tricarbonylverbindungen.
  - 3.4 Radikale aus cyclischen Tricarbonylverbindungen.
4. Struktur und Eigenschaften.
  - 4.1 Kristallstrukturanalysen.
  - 4.2 Bindungsverhältnisse der Hydroxylgruppen an C (2).
  - 4.3 Spektroskopische Untersuchungen an Tricarbonylverbindungen.
  - 4.4 Abbaureaktionen.
5. Schlussbetrachtungen.
  - 5.1 Offene Fragen der Ninhydrin-Chemie.
  - 5.2 Indantrion, ein Formaldehyd-Analogon?

Die Chemie der cyclischen 1,2,3-Tricarbonylverbindungen des Typs 1 und der entsprechenden Hydrate des Typs 2 hat in den letzten Jahren durch die Publikationen verschiedener Arbeitskreise neue Aspekte gewonnen, so dass der Versuch gerechtfertigt erscheint, wenige Jahre nach der Übersicht von M. Rubin<sup>1</sup> erneut zusammenfassend über dieses Gebiet zu berichten. Alle im Folgenden behandelten Tricarbonylverbindungen sind durch die Bildung stabiler Hydrate nach (1) ausgezeichnet.



Da der Artikel von D. J. McCaldin<sup>2</sup> über das Ninhydrin (4) die Literatur bis 1958 referiert, haben wir uns bemüht, die Arbeiten über das Triketohydrinden (3) und sein Hydrat 4, soweit uns die Literatur zur Verfügung stand, bis zum Jahre 1975 vollständig zu erfassen. Artikel oder Patente über die Farbreaktion des Ninhydrins (4) mit Aminosäuren und ähnlichen Verbindungen sowie anwendungsorientierte Arbeiten, z.B. über die Verwendung von Ninhydrin (4) im pharmazeutischen Bereich, bei der Verarbeitung von Wolle, zum

Entwickeln von Fingerabdrücken u.s.w., wurden dabei nicht berücksichtigt.



Auf die russische Monographie von V. P. Oshkaya<sup>139</sup> über das Ninhydrin und analoge Verbindungen aus dem Jahr 1974 mit Literaturangaben bis einschliesslich 1972 sei hingewiesen.

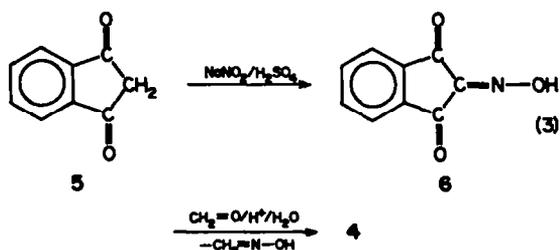
#### 1. SYNTHESEN CYCLISCHER 1,2,3-TRICARBONYLVERBINDUNGEN

Mit wachsender Bedeutung des Nachweises von Aminosäuren und der Einführung von Automaten für die Aminosäure-Analyse ist der Bedarf an Ninhydrin (4) ständig gestiegen. Es sind daher gerade in den letzten Jahren eine Reihe von Patenten zur Darstellung dieser Verbindung erarbeitet worden.

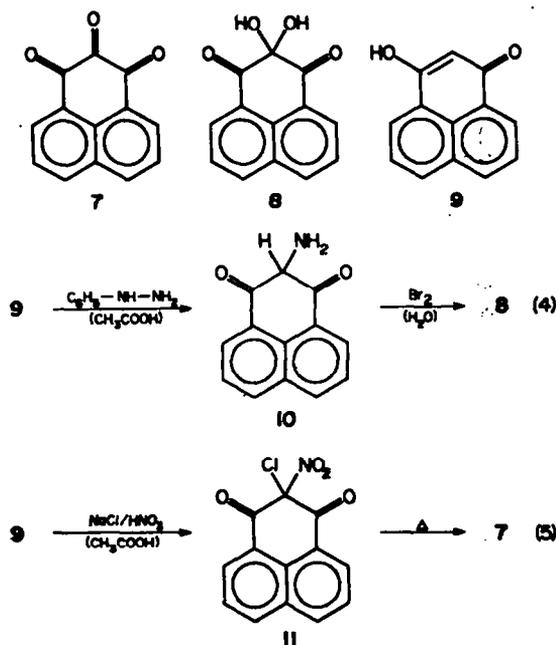
Der übliche Syntheseweg für cyclische 1,2,3-Tricarbonylverbindungen führt über die entsprechenden 1,3-Dicarbonylverbindungen.

1.1 *Synthesen cyclischer 1,2,3-Tricarbonylverbindungen aus den entsprechenden 1,3-Dicarbonylverbindungen*  
 Indandion-1,3 (5) ist über eine Esterkondensation von

Phthalsäure-diäthylester mit Essigsäureäthylester relativ leicht zugänglich.<sup>3,4a</sup> Die Oxidation von 5 zu 3 bzw. 4 (bei Gegenwart von Wasser) liefert bei Anwendung klassischer Oxidationsmittel geringe Ausbeuten, z.B. bei Verwendung von Selenoxid etwa 30%.<sup>3,4</sup> Neuere Verfahren arbeiten in Dimethylsulfoxid mit Chlor oder Brom als Oxidationsmittel<sup>5</sup> sowie in einem System aus Dimethylsulfoxid und HCl bzw. HBr.<sup>6,6a</sup> Eine weitere Methode, die über das Oxim 6 führt, beschreibt Schema (3).<sup>7</sup>



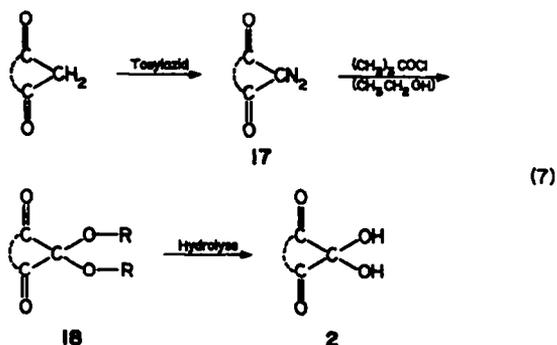
1,2,3-Trioxo-2,3-dihydro-phenalen (7) bzw. das Hydrat 8 werden aus 1,3-Dioxo-2,3-dihydro-phenalen (9), das aus Naphthalindicarbonsäure - (1,8) - anhydrid und Malonester bei Gegenwart von Zinkchlorid hergestellt werden kann und in der Enolform 9 vorliegt, erhalten.



Beschrieben ist die direkte Oxidation von 9 zu 8 in Dimethylsulfoxid/HCl bzw. HBr,<sup>6</sup> eine Synthese nach Schema (4) über das 2-Amino-1,3-dioxo-2,3-dihydro-phenalen (10)<sup>8</sup> und eine weitere nach (5) über das 2-Chlor-2-nitro-dioxo-2,3-dihydro-phenalen (11), die das Triketon 7 direkt liefert.<sup>9</sup>

Die Darstellung des Chinisatinhydrats (15) kann nach (6) ausgehend vom sogenannten 4-Hydroxycarboystyrl (12), das als Mononatriumsalz im Handel ist, über das Dichlorderivat 13 und das Amino 14 erfolgen.<sup>10-12</sup>

Die Überführung der 1,3-Di- in die 1,2,3-Tricarbonylverbindungen ist auch über die entsprechenden Diazoverbindungen 17 und Ketale 18 nach Schema (7) möglich. Dieser Weg wurde bisher zur Darstellung von Ninhydrin (4)<sup>13</sup> und Chinisatinhydrat (15)<sup>14</sup> beschritten.

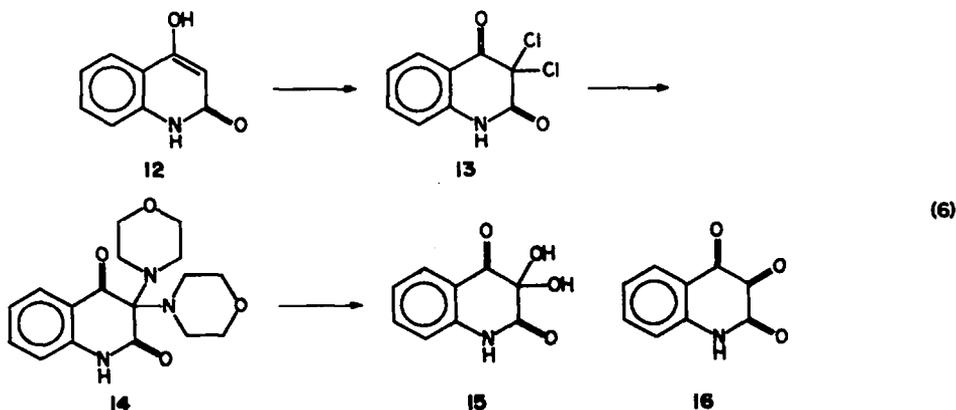


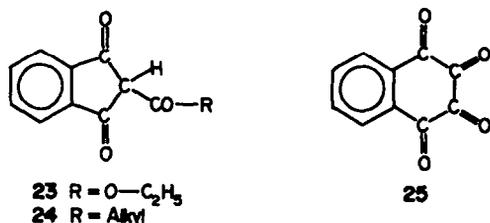
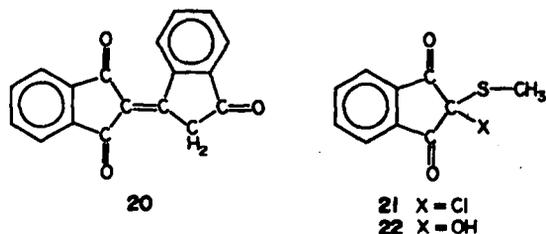
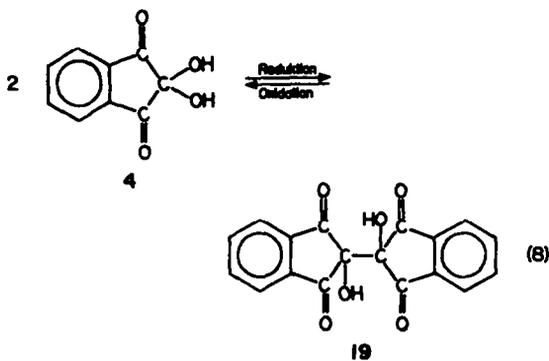
## 1.2 Synthesen aus anderen Ausgangsstoffen

Die Oxidation von Hydrindantin (19) zu Ninhydrin (4) wurde mehrfach beschrieben. Als Oxidationsmittel dienen Chlor bzw. Brom<sup>15</sup> oder Salpetersäure.<sup>16</sup> Diese Reaktionen sind von besonderem Interesse, weil sie auf Grund von (8) die Reaktionsfolge (9) gestatten.<sup>17</sup> 19 ist in Wasser schwerlöslich und lässt sich aus Reaktionsgemischen besser als 4 isolieren.

Eine andere Synthese geht vom Bindon (20) aus. Bei der Oxidation dieser Verbindung mit Dimethylsulfoxid/HBr entsteht Ninhydrin (4).<sup>18</sup> Das Chlorhalbmercaptal 21, das durch eine Pummerer-Reaktion aus Phthalsäurediäthylester und Dimethylsulfoxid leicht zugänglich ist, lässt sich zu 4 hydrolysieren.<sup>19,20,20a,21</sup> Aus 21 lässt sich auch das entsprechende Halbmercaptal 22 herstellen<sup>22,23</sup> und oxidativ (Chlor bzw. Brom) in Ninhydrin (4) überführen.<sup>24</sup>

Verbindung 4 erhält man auch durch Oxidation von 23, dem Primärprodukt der Esterkondensation von Phthal-





säuredi- und Essigsäureäthylester, mittels Dimethylsulfoxid/Brom.<sup>17</sup> 2 - Acyl - indandione - 1,3 des Typs 24 lassen sich durch Salpetersäure zu 4 oxidieren.<sup>21</sup> Die bekannte Überführung des 1,2,3,4-Tetraketo-tetralins (25) in 4<sup>26</sup> wurde erneut untersucht.<sup>27</sup>

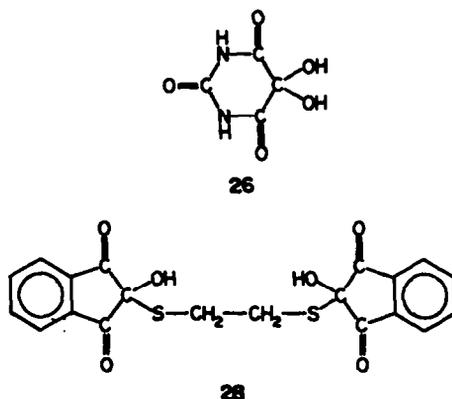
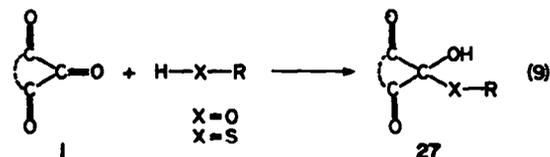
## 2. REAKTIONEN AN DER MITTLEREN CARBONYLGRUPPE

Die mittlere Carbonylgruppe in cyclischen 1,2,3-Tricarbonylverbindungen ist von besonderer Reaktivität. Das gilt insbesondere für ihre Akzeptoreigenschaften in Additionsreaktionen. Wegen (1), das vermutlich ein lösungsmittelabhängiges Gleichgewicht ist, laufen Additionen an der mittleren Carbonylgruppe in vielen Fällen auch dann ab, wenn man von den entsprechenden Hydraten (2) ausgeht.

Für die Überführung der Hydrate (2) in die entsprechenden Tricarbonylverbindungen (1) sind zwei Verfahren beschrieben worden, z.B. im Falle des Ninhydrins (4) durch Thionylchlorid oder durch Sublimation.<sup>28</sup> Beim Thionylchlorid-Verfahren bereitet jedoch die restlose Entfernung von HCl Schwierigkeiten und bei der Sublimation die Verunreinigung des Sublimats mit dem Hydrat (4). Wie wir fanden, lassen sich die Hydrate vollständig und ohne Aufwand durch Stehen unter oder gelöst in einem inerten Lösungsmittel über Molekularsieb 3 Å entwässern. Dieses Verfahren wurde bei der Entwässerung der Hydrate 4, 8, 15 und 26, angewendet.<sup>29,30</sup>

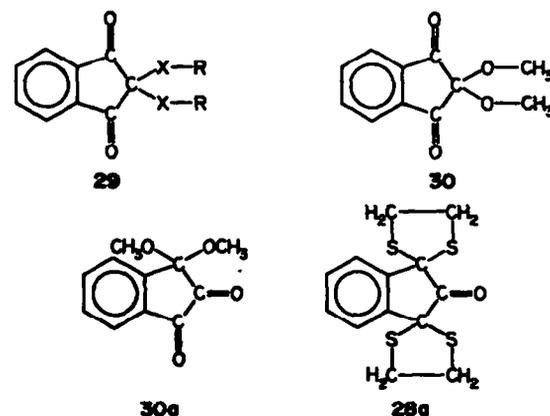
## 2.1 Einfache Reaktionen an der mittleren Carbonylgruppe

Die ausgeprägte Additionsfähigkeit der mittleren Carbonylgruppe zeigt sich in ihrem Verhalten gegenüber Alkoholen und Mercaptanen, vgl. Schema (9). Für das Vorliegen von Halbketalen des Typs 27 in alkoholischen Lösungen sprechen im Falle des Triketons 3 Folgereaktionen.<sup>31,32</sup> Im Falle von 7 wurden sie isoliert.<sup>33</sup> Die Addition von Methylmercaptan an 3 beschrieb H.-D. Becker,<sup>21</sup> die Addition von Alkyl- und Arylmercaptanen ein Patent.<sup>34</sup> Bei der unkatalysierten Einwirkung von Äthandithiol auf 3 entsteht 28.<sup>35</sup>

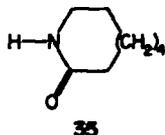
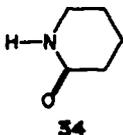
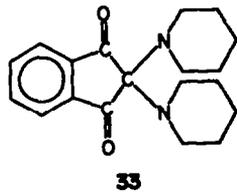
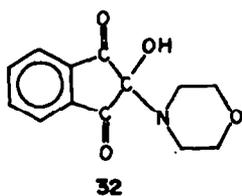
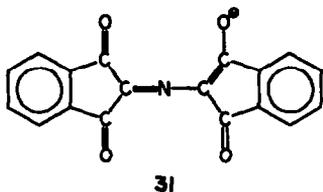


Auffällig ist, dass in der Literatur nur eine Stelle zu finden ist, in der die Darstellung eines Ketalen oder Mercaptals des Typs 29 ausgehend von 3 oder 4 beschrieben wird. Dabei handelt es sich um 30, das durch Einwirkung von Methyljodid auf 4 bei Gegenwart von Kaliumcarbonat, also unter typischen Methylierungsbedingungen, dargestellt wurde.<sup>36</sup> Mit Dimethylsulfid in Methanol wird 3 dagegen an einer seitenständigen Carbonylgruppe ketalisiert, vgl. 30a.<sup>36</sup> Katalysiert man die Umsetzung zwischen 3 und Äthandithiol mit Bortrifluorid, so erhält man das Bismercaptal 28a.<sup>35</sup>

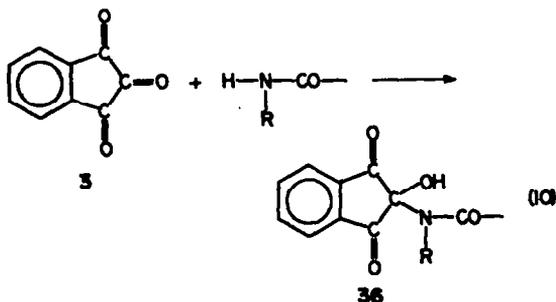
Mit Aminen reagieren Verbindungen des Typs 1 in unterschiedlicher Weise. Primäre aliphatische Amine setzen sich mit 4 meist unter Bildung des als Rubemanns



Purpur bekannten Farbstoffes 31 um.<sup>37</sup> Sekundäre aliphatische Amine können Verbindungen des Typs 27 oder 29 (X = N) bilden. So entsteht aus 4 und Morpholin 32<sup>38</sup> und mit Piperidin 33.<sup>39</sup> Beide Verbindungen bilden unter dem Einfluss von Wärme oder Acetanhydrid Farbstoffe. Ähnliche Farbstoffe entstehen bei der Einwirkung von Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin oder Prolin auf 4.<sup>40,143</sup>

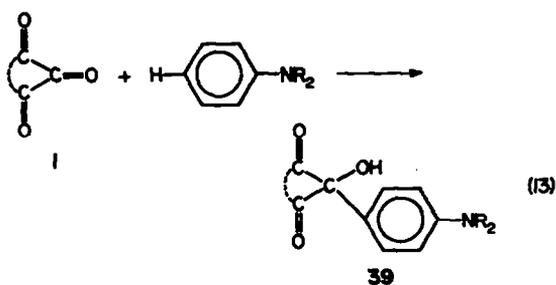
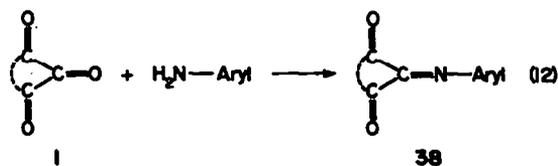
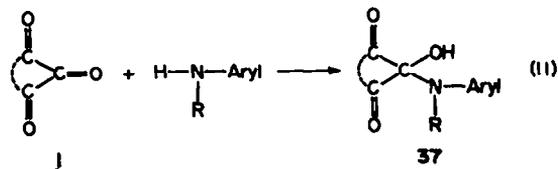


Amide werden an 3 nach (10) addiert.



Diese Addition wurde mit den Amiden *p*-Chlorbenzamid und *p*-Methyl-benzamid<sup>41</sup> sowie mit Formamid, Acetamid, Buttersäureamid, Benzamid, 34 und 35<sup>42</sup> durchgeführt.

Aromatische Amine können mit Verbindungen des Typs 1 auf drei verschiedenen Wegen, (11), (12) und (13), reagieren.



Über Umsetzungen von Tricarbonylverbindungen 1 mit aromatischen Aminen sind in den letzten 10 Jahren zahlreiche Untersuchungen durchgeführt worden. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die wichtigsten Resultate.

Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass bei solchen Reaktionen auch Ringschlüsse auftreten können, die im Abschnitt 2.3 behandelt werden.

Die Arylierung der mittleren Carbonylgruppe nach (13) oder zu 43 ist nicht auf Arylamine beschränkt. So reagiert 3 mit Benzol bei Gegenwart von Schwefelsäure zu 44<sup>54</sup> und 16 mit Phenol zu 45.<sup>55</sup>

Die mittlere Carbonylgruppe in cyclischen 1,2,3-Tricarbonylverbindungen addiert nach (14) Verbindungen mit aktiven Wasserstoffatomen. Wird die H-aktive Verbindung durch mindestens eine Carbonylgruppe aktiviert, so laufen die Aldol-Additionen unkatalsiert ab. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die durchgeführten Reaktionen.

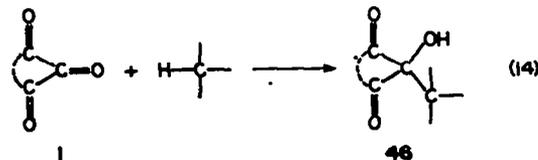
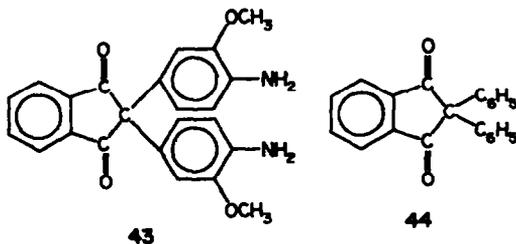
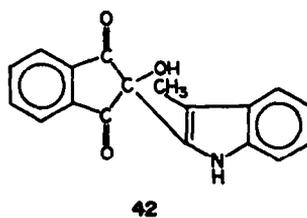
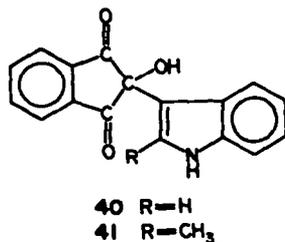
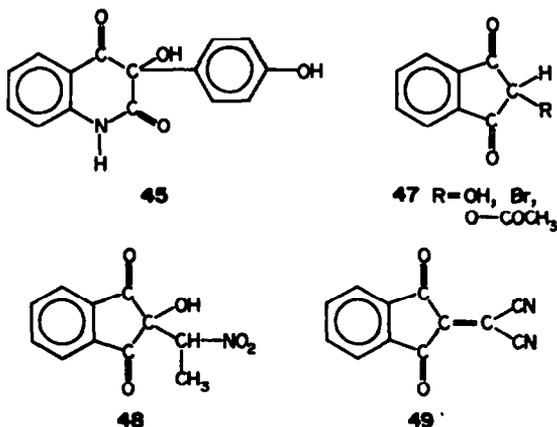


Tabelle 1. Reaktionen cyclischer 1,2,3-Tricarbonylverbindungen mit aromatischen Aminen nach (11), (12) und (13)

Tricarbonylverb.	Arylamin	Produkttyp	Lit.	
3	Anilin	37	43	
	<i>p</i> -Chloranilin	37	43, 144	
	<i>m</i> -Hydroxyanilin	37	43	
	2-Aminopyridin	37	43	
	<i>N</i> -Methyl-anilin	37	44	
	<i>N</i> -Äthyl-anilin	37	44	
	<i>N</i> -Benzyl-anilin	37	44	
	Anthranilsäure	37	45	
	<i>p</i> -Hydroxy-anilin	38	43	
	<i>p</i> -Amino-anilin	38	43	
	<i>p</i> -Amino-azobenzol	38	46	
	4-Anisidin	38	47	
	2-Anisidin	37, 43	47, 48	
	2,5-Dimethoxy-anilin	37	49	
	<i>N,N</i> -Dimethylanilin	39	49	
	Indol, 2,3-Methylindol	40, 41, 42	49	
	<i>p</i> -Dimethylamino-anilin	38	50	
	7	Anilin	37, 39	51
		2,6-Dimethylanilin	37 oder 39	52
		39	51	
2,6-Diäthyl-, 2,6-Dichlor- und 2-Chlor-6-methyl-anilin		39	51	
16	Anilin	37	53	
	2-Chloranilin	37	53	
	2,6-Dimethylanilin	37	53	

Tabelle 2. Unkatalysierte Aldol-Additionen an Tricarbonylverbindungen des Typs 1

Tricarbonylverb.	H-aktive Verbindung	Lit.
3, 7, 16, 26	Pentaadion-2,4, Acetessigester, Malonester, Dimedon	30, 29
3, 26	Dibenzoylmethan	30, 29
3	Cyanessigester, Fluoren-9-carbonsäureester, 5	30, 29
3	47	56
7	Diazoessigsäureäthylester	57
26	Diazoessigsäureäthylester	58
3, 7	H-CN <sub>2</sub> -P O	59, 60



Die Addition von Dimedon an 3 unter Säurekatalyse<sup>61</sup> und die Anlagerung von Malonester an 16 unter Basenkatalyse<sup>53</sup> sind beschrieben.

Bekannt ist auch die basenkatalysierte Addition von Nitroäthan an 3 zu 48.<sup>62</sup> Der Befund, dass Nitroalkane nur katalysiert und  $\alpha$ -Ketomethylene unkatalysiert an 3 addiert werden—auch bei vergleichbaren  $pK_A$ -Werten der beiden Verbindungstypen—legt die Vermutung nahe, dass die nichtkatalysierten Aldol-Additionen über einen Synchronmechanismus ablaufen, bei dem die benachbarte Carbonylgruppe ein Rolle spielt.<sup>30</sup> Diese Vermutung nannte M. B. Rubin<sup>1</sup> ohne nähere Angabe von Gründen ungerechtfertigt, was u.E. nur auf ein Missverständnis zurückgeführt werden kann.

Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass Versuche zur Abspaltung von Wasser aus den Aldol-Addukten erfolglos waren. 49, das durch Einwirkung von Tetracyanoäthylen auf 5 oder 3 hergestellt wurde,<sup>63</sup> lässt sich auch aus 3 bzw. 4 und Malonsäuredinitril synthetisieren.<sup>64,65,30</sup> Das entsprechende Aldol-Addukt ist in diesem Fall nicht fassbar.

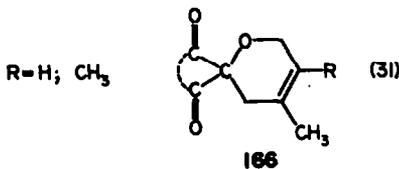
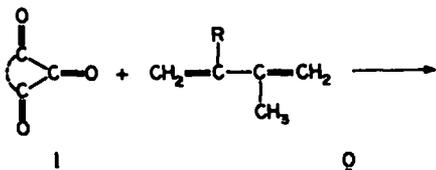
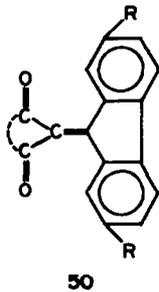
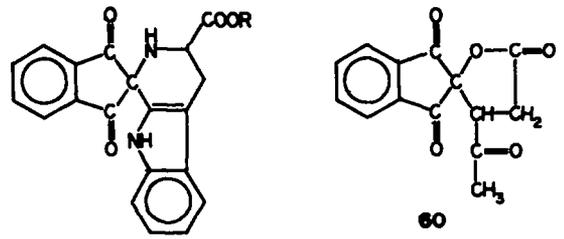
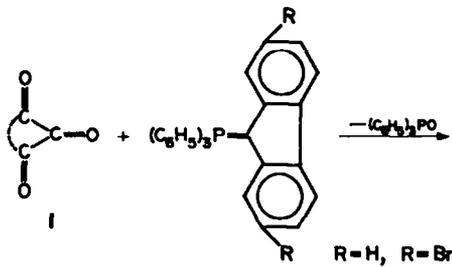
Überraschend leicht verläuft die Wittig-Olefinierung von Verbindungen des Typs 1 mit Fluorenylidetriphenylphosphoranen nach (15). Die vier Tricarbonylverbindungen 3, 7, 16 und 26 reagieren bei Raumtemperatur exotherm mit beiden Phosphoranen. Von den Reaktionsprodukten konnten nur die aus 3 und 7 entstandenen Verbindungen analysenrein erhalten werden.<sup>66</sup>

## 2.2 Spiroverbindungen durch Reaktionen an der mittleren Carbonylgruppe

Eine Anzahl von Arbeiten der letzten Jahre beschreibt Reaktionen der mittleren Carbonylgruppe in Verbindungen des Typs 1, die zu Spiroverbindungen mit dem C-Atom 2 als Spiro-C-atom führen.

Die Tricarbonylverbindungen 3, 7, 16 und (26-H<sub>2</sub>O) sind Dienophile und reagieren im Sinne einer Diels-Alder-Reaktion nach (31) mit Isopren und 2,3-Dimethylbutadien bei Raumtemperatur zu Verbindungen des Typs 166.<sup>140</sup>

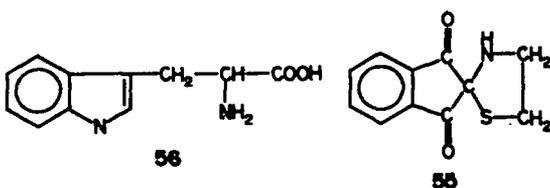
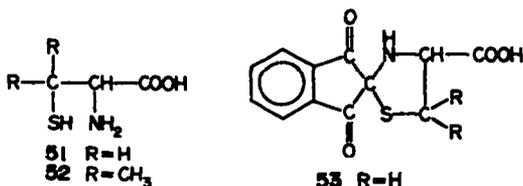
Cystein (51), eine Aminosäure, bildet unten geeigneten



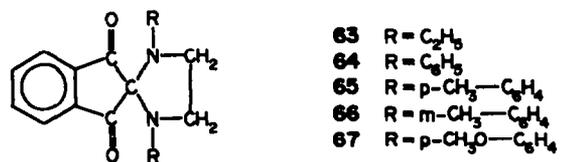
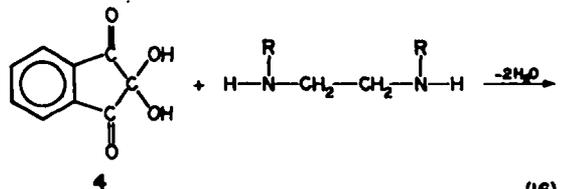
Bedingungen mit Ninhydrin (4) nicht Ruhemanns Purpur 31 sondern ein gelbliches Produkt,<sup>67</sup> dessen Struktur Protta und Ponsiglione<sup>68</sup> im Sinne von 53 klären konnten. Mit den Cystein-Analoga Penicillamin (52) und 2-Mercapto-äthylamin entstehen die Verbindungen 54 und 55.<sup>68</sup>

Die Reaktion von Ninhydrin (4) mit Tryptophan (56) liefert neben 31 das gelbe 57.<sup>69</sup> Mit den entsprechenden Tryptophanestern entstehen die Verbindungen 58 und 59.<sup>69</sup>

Die Bildung des farblosen 60 aus Ninhydrin (4) und Lävulinsäure (CH<sub>3</sub>-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH) ist beschrieben.<sup>70</sup> Die Reaktion dürfte über eine Aldol-Addition



Bei der Einwirkung von N,N'-Äthylendiamin-Derivaten auf 4 (Raumtemperatur, unkatalysiert) erhielten wir überraschenderweise nach (16) rote Reaktionsprodukte der Strukturen 63 bis 67.<sup>73</sup>

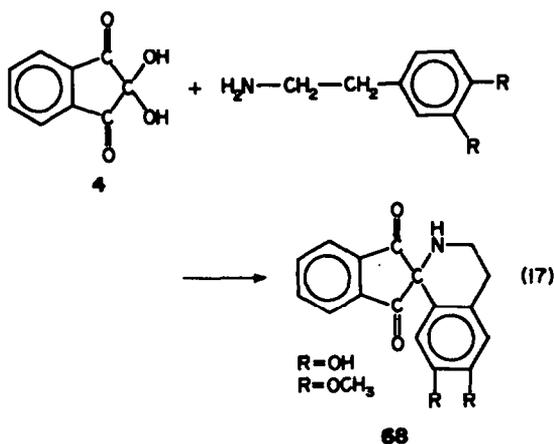


Das N,N'-Bis-(*o*-tolyl)-äthylendiamin reagiert unter diesen Bedingungen, vermutlich aus sterischen Gründen, nicht mit 4. Eine zusammenfassende ausführliche Publikation über die Verbindungen 63 bis 67 und weitere Untersuchungen ist in Vorbereitung.<sup>35</sup> Die Massenspektren der Verbindungen 64 bis 67 wurden untersucht.<sup>74</sup>

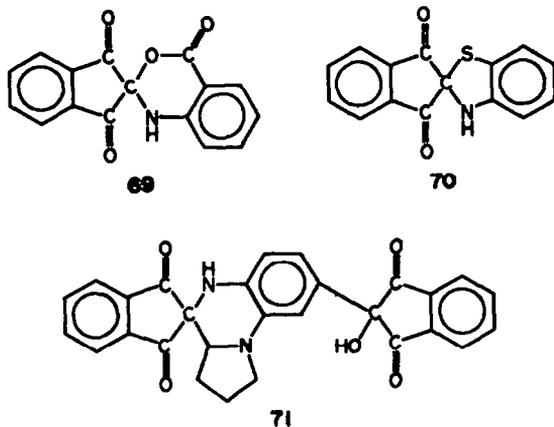
Die Ursache der gelben Farbe von 61 ist auf einen Spirokonjugationseffekt zurückgeführt worden.<sup>71</sup> Die rote Farbe der Verbindungen 63 bis 67 dürfte dagegen eher durch einen "charge transfer"-Effekt verursacht werden. Eine Untersuchung der PE-Spektren der Verbindungen 61, 62, 63 und 64 zur Klärung dieser Frage steht kurz vor dem Abschluss.<sup>75</sup>

2-Phenyläthylamine mit aktivierten Phenylgruppen reagieren bei Gegenwart von Salzsäure mit Ninhydrin (4) zu Spiroverbindungen des Typs 68.<sup>76</sup>

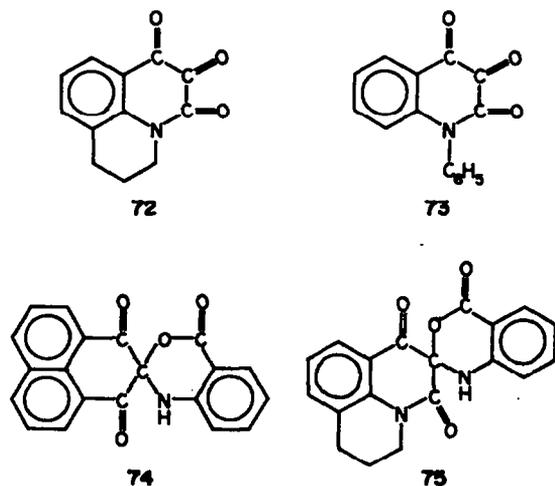
Eine Spiroverbindung 69 erhielten Roth und Kok<sup>69</sup> aus 4 und Anthranilsäure in Eisessig und beschreiben die



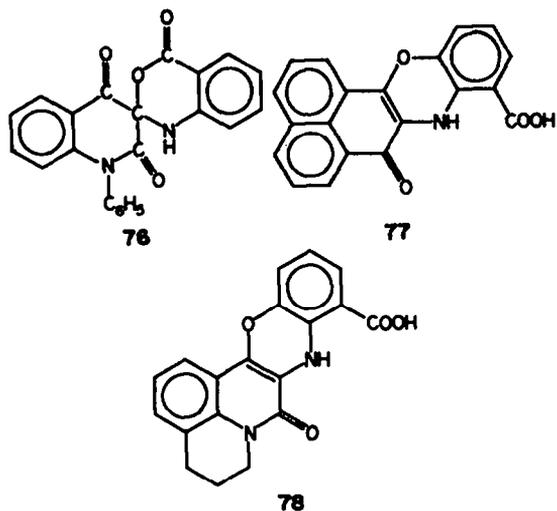
Hydrolyse des Laktoneingangs zu einer Verbindung des Typs 37, die bereits früher direkt dargestellt wurde.<sup>45</sup> Als Nebenprodukt der Einwirkung von *o*-Aminothiophenol auf 4 erhielten die gleichen Autoren 70.<sup>49</sup> In einer anderen Arbeit<sup>50</sup> beschreiben sie 71, dargestellt aus 4 und 2-Pyrrolidinoanilin.



Spiroverbindungen aus Anthranilsäure und den Tricarbonylverbindungen 7, 72 und 73 sind kürzlich beschrieben worden, vgl. 74, 75 und 76.<sup>77</sup>

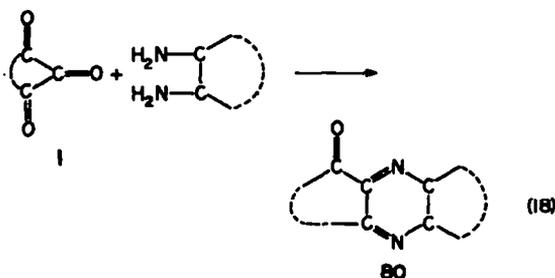


Die Spiroverbindungen 74 und 75 lagern sich in der Wärme in die Phenoxazine 77 und 78 um.<sup>77</sup>

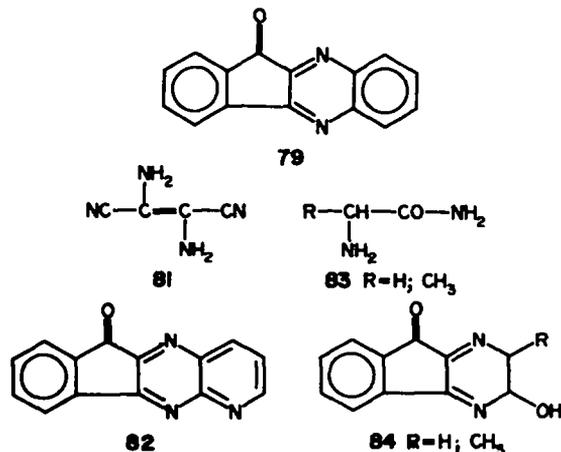


### 2.3 Anellierungsreaktionen unter Beteiligung der mittleren Carbonylgruppe

Die erste Reaktion dieser Art zwischen Ninhydrin (4) und *o*-Phenylendiamin hat Rubemann<sup>78</sup> beschrieben. Sie verläuft nach dem allgemeinen Schema (18) überraschend schnell, ist unkatalysiert und liefert 79.

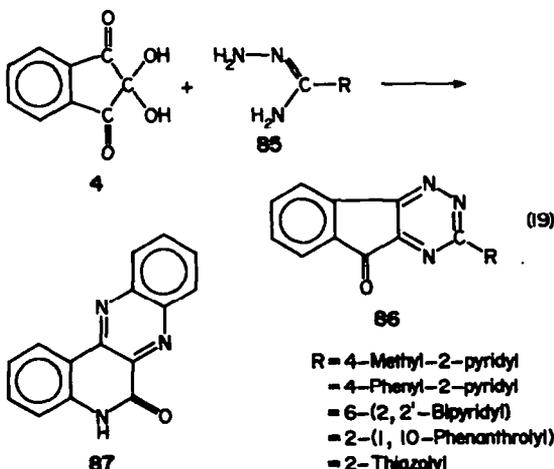


Analoge Verbindungen erhielt Popp<sup>79</sup> aus Ninhydrin (4) und 2,3-Diaminonaphthalin, 4,5 - Dimethyl - 1,2 - phenylendiamin, 2,3-Diaminopyridin, 4,5-Diaminopyrimidin, 3,4-Diaminopyridin und Diaminomaleinsäuredinitril (81). Saint-Ruf<sup>80</sup> setzte 4 mit 4,5-Diaminopyrimidin, 3,4-Diaminopyridin, 2,3-Diaminopyridin, 4,5,6-Triaminopyrimidin, 2,4,5,6-Tetraaminopyrimidin, 4,5,6 - Triamino - 2 - hydroxy - pyrimidin, 4,5 - Diamino - 6 - hydroxy - 2 - mercaptopyrimidin und 4,5-Diaminouracil um. Das Kondensationsprodukt 82 aus 4 und 2,3-Diaminopyridin wurde bereits früher beschrieben.<sup>81</sup>

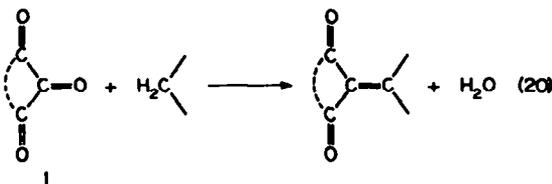


Im Falle der Diaminopyridine oder-pyrimidine erfolgt die Kondensation der mittleren Carbonylgruppe immer mit einer  $\beta$ -ständigen Aminogruppe im stickstoffhaltigen Ringsystem, vgl. z.B. 82.

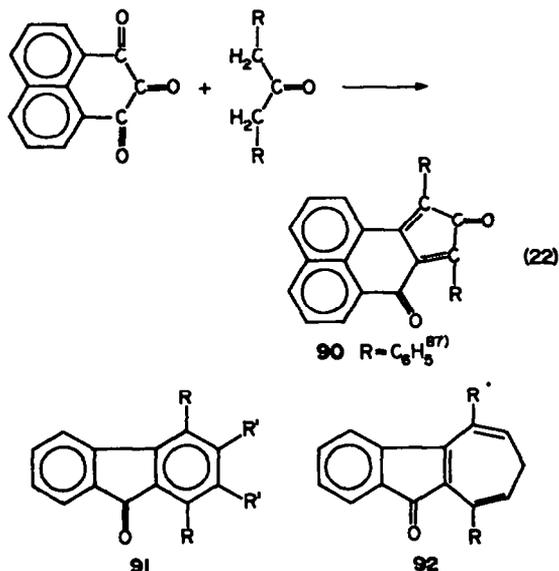
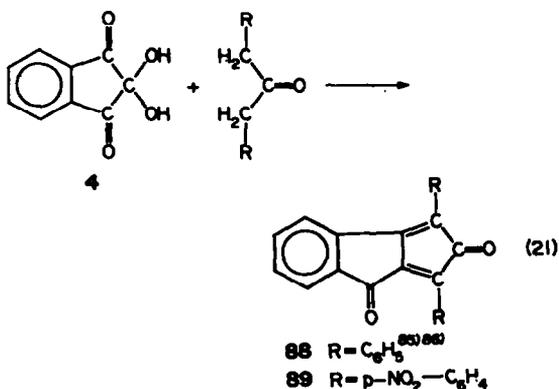
Mit Carboxyamidhydrazonen des Typs 85 reagiert 4 nach dem allgemeinen Schema (19) zu Verbindungen des Typs 86.<sup>82</sup> Eine ähnliche Reaktion konnte auch bei der Einwirkung von Glycin- bzw. Alaninamid (83) auf 4 beobachtet werden.<sup>83</sup> Es entstand 84.



Aus 15 und *o*-Phenylendiamin entsteht 87.<sup>84</sup> Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass die mittlere Carbonylgruppe in Verbindungen des Typs 1 nur in Ausnahmefällen nach (20) mit methylenaktiven Stoffen unter Bildungen exocyclischer Doppelbindungen kondensiert werden kann. In der Regel erfolgt in solchen Fällen nur die Addition zum Aldol-Addukt. Umso überraschender

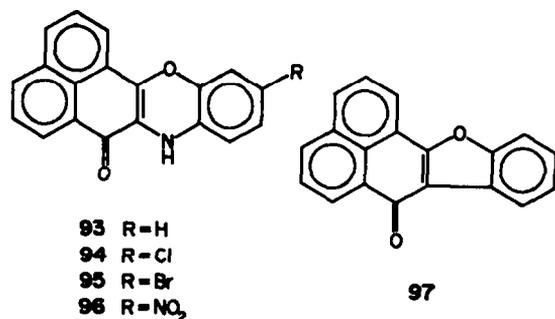


ist der Befund, dass die Kondensationen (21) und (22) mit guten Ausbeuten durchführbar sind. Die Reaktionsprodukte bilden mit  $R'-C\equiv C-R'$  Diels-Alder-Addukte, die in der Wärme Kohlenmonoxid abspalten.<sup>85-87</sup> Im Falle von 88 entsteht so 91.<sup>85,86</sup> Verbindungen des Typs 88 reagieren mit Cyclopropen unter Bildung von 92.<sup>88</sup>



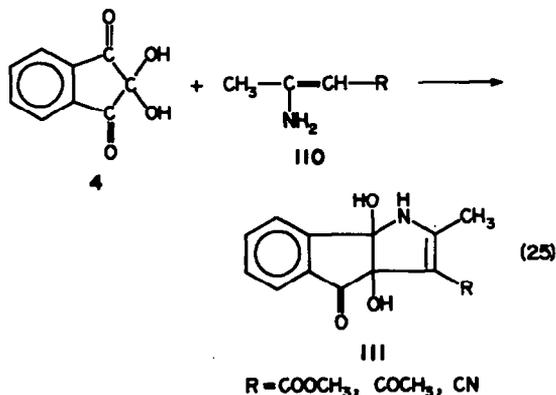
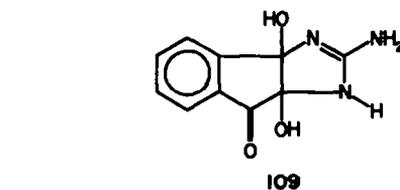
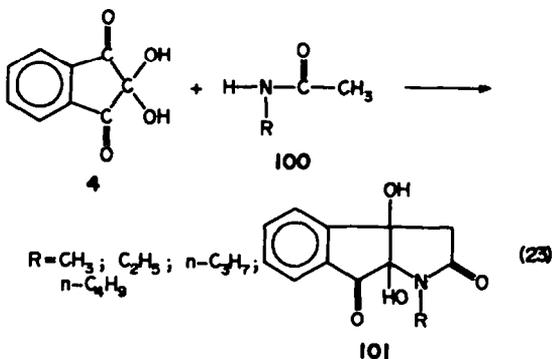
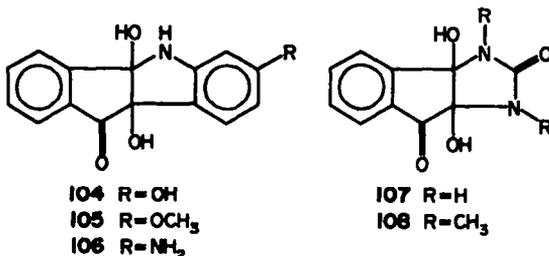
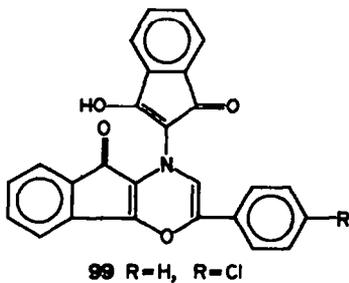
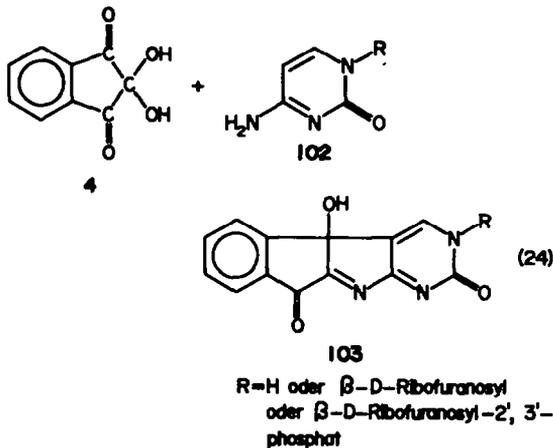
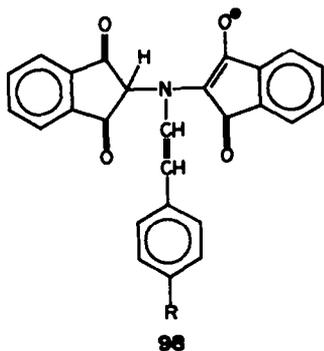
Wie bereits erwähnt, können die cyclischen Tricarbonylverbindungen 72 und 7 mit Anthranilsäure über die Spiroverbindungen 74 und 75 zu den Phenoxazin-Derivaten 77 und 78 reagieren.<sup>77</sup> Phenoxazin-Derivate entstehen auch bei der Einwirkung von Anilin oder *p*-substituierten Anilinen auf 7,<sup>89</sup> mit Anilin 93, mit *p*-Chloranilin 94, mit *p*-Bromanilin 95 und mit *p*-Nitroanilin 96.

Die Bildung von Phenoxazin-Derivaten scheint auf Tricarbonylverbindungen wie 7 oder 16 beschränkt zu sein. Mit 3 sind analoge Reaktionen nicht bekannt. Die Bevorzugung von Anellierungen bei 7 wird auch durch die Kondensation mit Benzol bei Gegenwart von Schwefelsäure belegt. Es entsteht 97,<sup>90</sup> während unter gleichen Bedingungen aus 3 das 2,2-Diphenyl-Derivat 44 gebildet wird.<sup>54</sup>

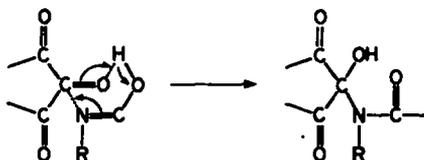


In absolutem Alkohol reagiert Ninhydrin (4) mit Phenylalanin<sup>91</sup> und mit *p*-substituierten Phenylalaninen<sup>92</sup> unter Bildung tieffarbiger Produkte, für die die Struktur 98 vorgeschlagen wurde. Nach Wittmann und Wurm<sup>93</sup> haben die Verbindungen die Konstitution 99.

Anellierungsprodukte mit einer oder zwei Hydroxylgruppen an den verknüpfenden Kohlenstoffatomen scheinen für das Indantrion-System charakteristisch zu sein. So führt die Einwirkung von *N*-Alkylacetamiden (100) auf Ninhydrin (4) nach (23) zu Verbindungen des Typs 101.<sup>94</sup> Crooks<sup>94</sup> formuliert für diese Reaktion einen Mechanismus, dessen erste Stufe eine Addition der Enolform des Acetamids an die mittlere



Carbonylgruppe ist und dem von uns für die un-  
katalysierte Aldol-Addition vorgeschlagenen Ablauf, vgl.



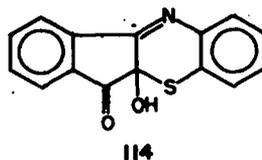
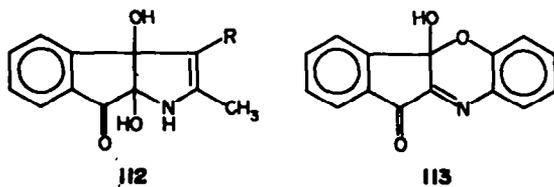
S. 5 und l.c.,<sup>30</sup> entspricht. Cytosin-Derivative 102  
reagieren mit Ninhydrin (4) nach (24).<sup>25</sup> Bei der Ein-  
wirkung m-substituierter Aniline auf 4 entstehen die  
Anellierungsprodukte 104 bis 106.<sup>36</sup> In der gleichen  
Arbeit werden für die Reaktionsprodukte aus 4 und  
Harnstoff, N,N'-Dimethylharnstoff und Guanidin die  
Strukturen 107 bis 109 vorgeschlagen.

Enamine 110 reagieren mit 4 nach (25) zu Verbind-  
ungen des Typs 111.<sup>37</sup>

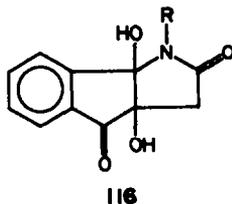
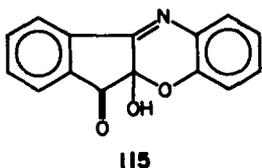
Als Endprodukt eines oxidativen Abbaues von 111  
isolierten die Autoren Phthalimid. Dieser Befund  
schliesst eine umgekehrte Addition des Enamins im  
Sinne von 112 aus.

Nach Roth und Kok<sup>38</sup> entsteht bei der Umsetzung  
von 4 mit o-Aminophenol 113 und mit o-Amino-  
thiophenol 114. Die Strukturzuordnung erfolgte auf  
Grund von Reaktivitätsbetrachtungen.

Eine spektrometrische Konstitutionsanalyse der

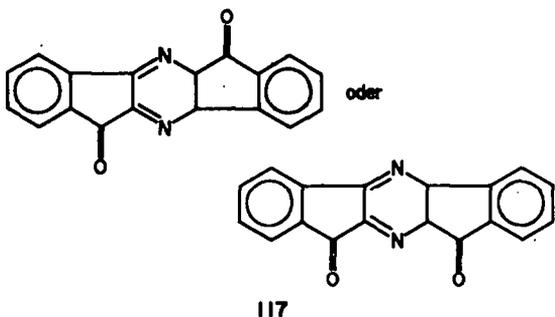


beiden Reaktionsprodukte<sup>98</sup> zeigt, dass die Struktur 114 zutrifft und 113 durch 115 ersetzt werden muss.



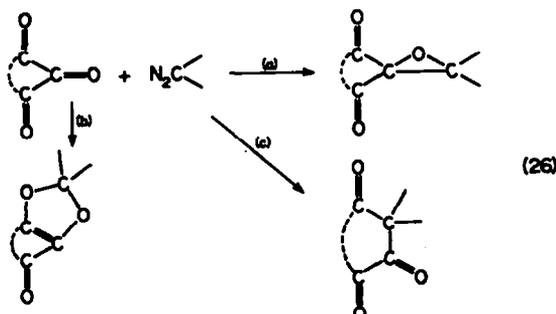
Im Lichte dieser Befunde sind die für eine Reihe von Anellierungsprodukten vorgeschlagenen Konstitutionen in Zweifel zu ziehen. Das gilt besonders für die Fälle, bei denen Basizitäts- oder Reaktivitätsbetrachtungen für die Strukturzuordnung entscheidend waren. Beispiele dafür sind Kondensationen nach (18) mit 2,3-Diaminopyridin oder 4,5-Diaminopyrimidin, vgl. z.B. 82, und die Addition von N-Alkylacetamiden nach (23) für deren Produkte die Alternativstruktur 116 nicht diskutiert wurde und auf Grund der vorgelegten Befunde nicht ausgeschlossen werden kann.

Die Einwirkung von Formamid auf 4 untersuchte Palazzo,<sup>99</sup> der dem roten Reaktionsprodukt die Struktur 117 zuordnet.



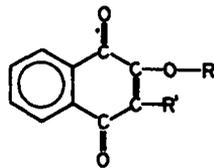
#### 2.4 Reaktionen mit Diazoalkanen

Cyclische 1,2,3-Tricarbonylverbindungen können mit Diazoalkanen auf drei unterschiedlichen Wegen reagieren. Schema (26) gibt einen Überblick.



Welcher oder welche der drei möglichen Wege bei der Umsetzung eingeschlagen werden, hängt sowohl vom Diazoalkan als auch von der Tricarbonylverbindung ab.

Mit Diazoalkanen des Typs  $N_2CH-R$  reagiert Indantrion (3) ausschliesslich nach [c] unter Ringerweiterung. So entsteht mit Diazomethan 118, mit Diazoäthan 119, mit Diazoessigsäureäthylester 120 und mit Phenyldiazomethan 121.<sup>100</sup> Bei Gegenwart von Feuchtigkeit entsteht neben 118 auch 122.<sup>101</sup>

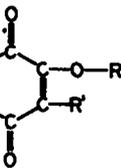


118 R=CH<sub>3</sub>

119 R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

120 R=H

121 R=H



122

R'=H

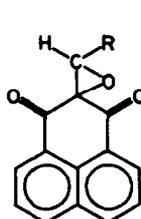
R'=CH<sub>3</sub>

R'=COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

R'=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

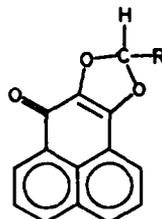
Das Phenaltrion 7 reagiert dagegen mit Diazomethan nach [a] zu 123 und mit Diazoäthan bzw. Phenyldiazomethan nach [b] zu 124 bzw. 125.<sup>57</sup> Mit Diazoessigsäureäthylester entsteht ohne Katalysator das Aldol-Addukt 126 und bei Gegenwart von Zinkchlorid das Epoxid 127 (Weg [a]).<sup>57</sup> 126 lässt sich thermisch in das Ringerweiterungsprodukt 128 überführen.<sup>57</sup>

Mit Chinisatin (16) reagiert Diazomethan nach [a] zum Epoxid 129,<sup>14</sup> während Diazoäthan direkt und Diazoessigsäureäthylester über ein Aldol-Addukt (vgl. Tabelle 2) nach [c] Ringerweiterungsprodukte vom Typ 130 bilden.<sup>14</sup>



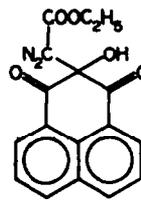
123 R=H

127 R=COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

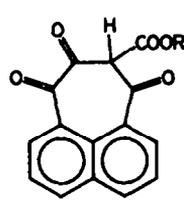


124 R=CH<sub>3</sub>

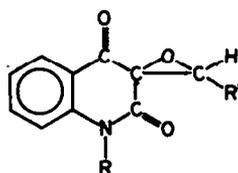
125 R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



126



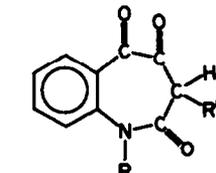
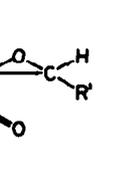
128



129 R=H

131 R=CH<sub>3</sub>

136 R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



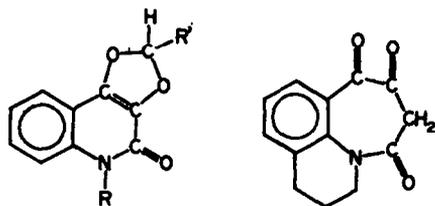
130 R=H

132 R=CH<sub>3</sub>

134 R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

N-Methylchinisatin liefert mit Diazomethan nach [a] das Epoxid 131, mit Diazoäthan neben dem Ringerweiterungsprodukt 132 das Dioxol 133.<sup>14</sup> N-Phenylchinisatin (73) und 1,8-Trimethylenchinisatin (72) reagieren mit Diazomethan über Aldol-Addukte zu den Ringerweiterungsprodukten 134<sup>102</sup> und 135.<sup>14</sup>

Nach dem <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum ist 134 durch 136 zu ersetzen.<sup>103</sup> Durch diesen Befund wird eine erneute Strukturuntersuchung des Produktes 135 notwendig. Die Vermutung liegt nahe, dass der Weg [c] in Schema (26) nur dann eingeschlagen wird, wenn die cyclische Tricarbonylverbindung ein Fünfring-System besitzt.



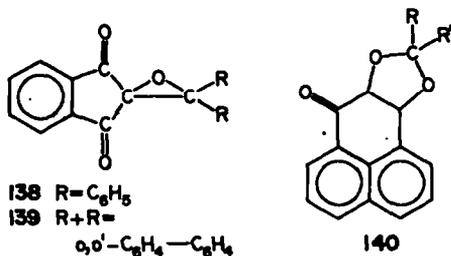
133 R = CH<sub>3</sub> R' = CH<sub>3</sub>  
137 R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> R' = H

135

Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass 136 durch Erhitzen in *N,N*-Dimethylanilin in das Dioxol 137 umgelagert werden kann.<sup>103</sup> Das ist der erste beobachtete Fall dieser Art und von besonderem Interesse, da sich nach den bisherigen Erfahrungen die Wege [a] und [b] in (26) gegenseitig ausschließen, vgl. dazu *l.c.*<sup>105</sup>

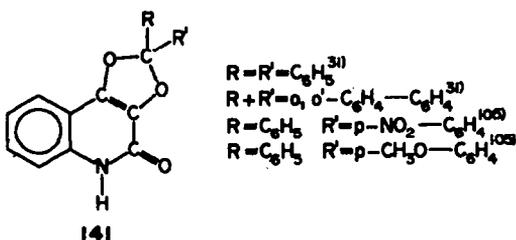
Diaryldiazomethane reagieren mit Indantrion (3) eindeutig nach [a] und liefern die Epoxide 138<sup>104</sup> und 139.<sup>31</sup>

Mit Phenalentrion (7) und Chinisatin (16) oder den entsprechenden Hydraten 8 bzw. 15 bilden sie die Dioxole 140 und 141.<sup>31,105</sup>



138 R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
139 R + R' =  
o, o' - C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> - C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

140



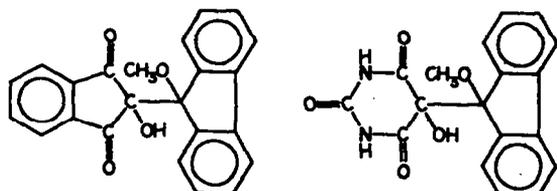
R = R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>31</sup>  
R + R' = o, o' - C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> - C<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>30</sup>  
R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> R' = p-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>105</sup>  
R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> R' = p-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>105</sup>

141

Der unter Arylwanderung verlaufende massenspektrometrische Abbau der Dioxole 140 und 141 wurde untersucht.<sup>106</sup>

Bei der Einwirkung von 9-Diazofluoren auf Indantrion (3) und Alloxan (26-H<sub>2</sub>O) bei Gegenwart geringer Mengen Methanol in 1,2-Dimethoxyäthan entstehen die Verbindungen 142 und 143.<sup>22</sup> Bei dieser Reaktion dürfte es sich um eine Insertion der Diazoverbindung in das primär entstandene Halbketal handeln, vgl. (9).

Diphenyldiazomethan reagiert unter analogen Bedingungen anders, vgl. 3.1.



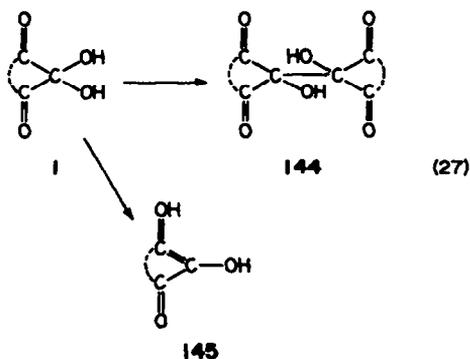
142

143

### 3. REDOXREAKTIONEN CYCLISCHER 1,2,3-TRICARBONYLVVERBINDUNGEN

Cyclische 1,2,3-Tricarbonylverbindungen sind Oxidationsmittel mit starkem Oxidationspotential.

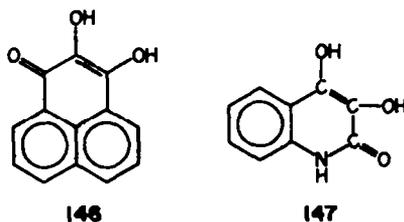
Als Reduktionsprodukte der Tricarbonylverbindungen 1 können nach (27) Pinakole vom Typ 144 oder Endiöle vom Typ 145 entstehen.



(27)

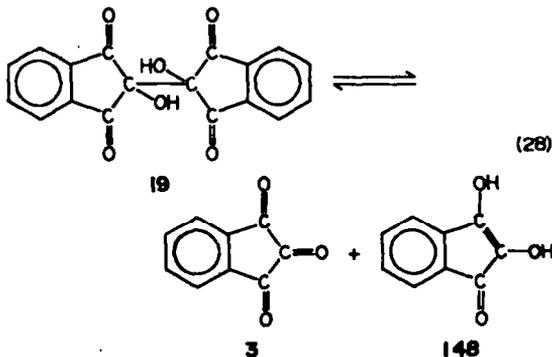
So wird Ninhydrin (4) nach (8) zu Hydrindatin (19) und Alloxanhydrat (26) zum entsprechenden Alloxantin reduziert. Phenalentrionhydrat (8) und Chinisatinhydrat (15) scheinen dagegen bevorzugt die Endiöle 146 und 147 zu bilden. Für das Hydrindatin (19) konnte allerdings auch in inerten organischen Lösungsmitteln das Aldol-Gleichgewicht (28) nachgewiesen werden,<sup>36</sup> so dass theoretisch auch in diesem Fall die Reduktion bis zum Endiol 148 erfolgen könnte.

Wichtigste Oxidationsreaktion des Ninhydrins (4) ist der Strecker Abbau<sup>145</sup> der Aminosäuren unter Bildung von Ruhemanns Purpur (31). Die Stöchiometrie dieser Reaktion wurde untersucht.<sup>37a</sup> Über Umsetzungen von Aminosäuren mit anderen cyclischen Tricarbonylverbindungen, z.B. mit 72 und 73 wurde berichtet.<sup>107-110</sup>



146

147



(28)

19

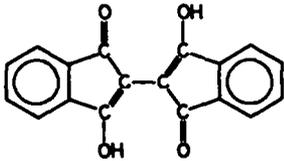
3

148

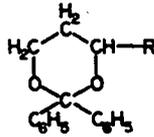
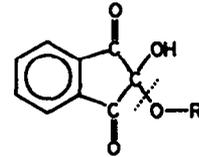
Ein weiteres Reduktionsprodukt des Ninhydrins (4) ist 149, das man bei der Einwirkung mäßig verdünnter Schwefelsäure auf 4<sup>111</sup> oder in einigen Fällen durch saure Hydrolyse von Aldol-Addukten des Typs 46<sup>30</sup> erhält.

### 3.1 Umsetzungen von Ninhydrin mit Diphenyldiazomethan in Alkoholen

Bei Gegenwart von Ninhydrin (4) reagiert Diphenyldiazomethan mit Methanol und Benzylalkohol zu den entsprechenden Benzophenonketalen und mit 1,3-Propandiol und 1,3-Butandiol zu den Dioxanen 150. Aus 4 entsteht 19.<sup>112</sup> Wegen (28) liegt die Ausbeute an Benzophenonketal bei einem Ansatz 1 Mol 4:1 Mol Diphenyldiazomethan und Überschuss des Alkohols höher als die nach (8) theoretisch möglichen 50%.<sup>112</sup>



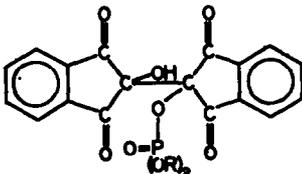
149

150 R=H; CH<sub>3</sub>

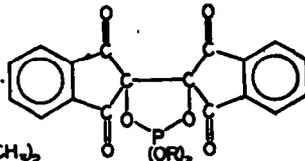
155 R=H oder alkyl

### 3.2 Umsetzungen des Ninhydrins mit organischen Phosphorverbindungen

Indantrion (3) reagiert mit Dialkylphosphiten (RO)<sub>2</sub>POH unter Bildung von 2:1-Addukten, für die die Struktur 151 vorgeschlagen wurde.<sup>113</sup> Mit Trialkylphosphiten (RO)<sub>3</sub>P entstehen dagegen Verbindungen des Typs 152.<sup>114</sup>



151

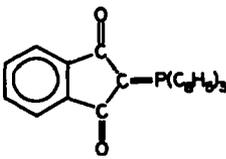


152

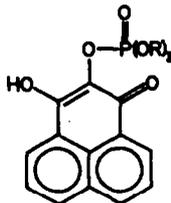
R=CH<sub>3</sub>; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

Die Umsetzung von 3 mit -Triphenylphosphoran (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>P liefert das Ylid 153 und Triphenylphosphinoid.<sup>114</sup>

Phenalentrion (7) wird von Trialkylphosphiten zum Endiol 146 reduziert und von Dialkylphosphiten in die Verbindungen 154 überführt.<sup>115</sup> Die Einwirkung von Tri- und Dialkylphosphiten auf Alloxan bzw. Alloxanhydrat (26) studierten Ramirez *et al.*<sup>141</sup>



153

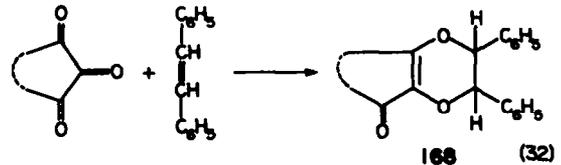
154 R=CH<sub>3</sub>; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

### 3.3 Photochemische Umsetzungen der cyclischen Tricarbonylverbindungen

I. Indantrion (3) unterliegt in Isopropanol einer Photopinakolisierung zu Hydrindantin (19).<sup>116</sup> Diese Reaktion

wurde bisher als Photoreduktion einer Carbonylgruppe aufgefasst. Eine neuere Untersuchung, bei der die Photopinakolisierung auch in Wasser durchgeführt wurde, zeigt, dass es sich um eine homolytische Spaltung einer C-O-Bindung der hydratisierten bzw. ins Halbketal überführten mittleren Carbonylgruppe im Sinne von 155 handelt.<sup>117</sup> Die Reaktion wurde auch auf das Alloxanhydrat (26) übertragen<sup>117</sup> und in Anbetracht der Tatsache, dass mit Hilfe von 4 oder 26 aus Wasser photochemisch Wasserstoff hergestellt werden kann, ausführlich untersucht.<sup>116,119</sup>

II. Unter der Einwirkung von Sonnenlicht addieren die cyclischen Tricarbonylverbindungen 3 und 7 nach (32) Stilben unter Bildung von 1,4-Dioxinen des Typs 168.<sup>146</sup>

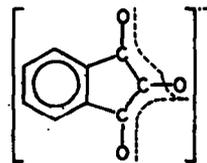


168 (32)

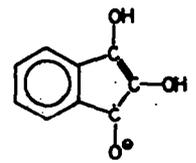
### 3.4 Radikale aus cyclischen Tricarbonylverbindungen

Freie Radikale bei der Einwirkung von Aminosäuren, Glyoxal oder Natriumdithionit auf Ninhydrin (4) in Wasser beobachteten mit Hilfe der ESR-Spektroskopie erstmals Lagercrantz und Yhland.<sup>120</sup> Die Autoren vermuteten eine Einelektron-Reduktion, die zu einem Radikal-Anion führt. Analoge Radikal-Anionen in methanolischer Lösung konnte Orr<sup>121</sup> feststellen.

Russel und Young<sup>122</sup> fanden, dass Ninhydrin (4) in Dimethylsulfoxid bei Gegenwart von Kalium-*t*-butylat in ein Radikal Anion überführt wird, dem sie die Struktur 156 gaben. Das gleiche Radikal-Anion entsteht unter analogen Bedingung aus Hydrindantin (19).



156



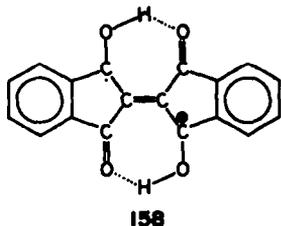
157

In wässriger Lösung erhält man 156 aus 4 durch Zink und Basen bei niedrigen pH-Werten. Bei höheren pH-Werten wird ein anderes Radikal-Anion gebildet, dem die Autoren<sup>122</sup> die Konstitution 157 gaben.

Ein elektrolytisch erzeugtes Radikal-Anion aus 4 in Dimethylformamid untersuchten Sioda und Koski.<sup>123</sup>

In konzentrierter Schwefelsäure liefert 4 ein Radikal-Kation, besonders leicht bei Zusatz von Reduktionsmittel wie z.B. Natriumdithionit, für das die Struktur 158 vorgeschlagen wurde.<sup>124</sup> Das gleiche Radikal-Kation

erhält man bei der Einwirkung konzentrierter Schwefelsäure auf 149.<sup>124</sup> Der Strukturvorschlag und die ESR-Daten von 158 weichen von den Angaben einer früheren Arbeit<sup>122</sup> ab.



#### 4. STRUKTUR UND EIGENSCHAFTEN

##### 4.1 Kristallstrukturanalysen

Die Kristallstrukturanalyse des Indantrions (3) zeigt eine deutliche Verringerung des C-O-Abstandes der mittleren Carbonylgruppe (1.189 Å) im Vergleich mit einer isolierten Carbonylgruppe (1.21 Å).<sup>125</sup> Der entsprechende Wert für die mittlere Carbonylgruppe im Alloxan (26-H<sub>2</sub>O) liegt bei 1.186 Å.<sup>126</sup> Das Indantrion (3) ist eben.<sup>125</sup>

Die Hydratisierung von 3 zum Ninhydrin (4) ist mit einer Vergrößerung der Bindungslängen zwischen C(1) und C(2) bzw. C(3) und C(2) verbunden.<sup>127</sup> Die Werte liegen bei 1.553 und 1.545 Å. Sie sind grösser, als man für den Bindungsabstand zwischen einem sp<sup>2</sup>- und einem sp<sup>3</sup>-Kohlenstoffatom erwarten sollte.<sup>127</sup> Auffällig ist ferner, dass die Abstände zwischen dem C(2) und den Sauerstoffatomen der beiden geminalen Hydroxylgruppen (1.414 bzw. 1.360 Å) kleiner sind, als bei einer normalen C-O-Bindung (1,43 Å).<sup>127</sup> Der Unterschied der C-O-Längen in der C(OH)<sub>2</sub>-Struktur ist auf eine unterschiedliche Beteiligung der Sauerstoffatome an Wasserstoffbrücken im Kristall zurückzuführen.<sup>127</sup> Ähnliche Resultate lieferte die Strukturanalyse des Alloxanhydrats (26).<sup>128</sup>

##### 4.2 Bindungsverhältnisse der Hydroxylgruppen am C(2)

Die besonders feste Bindung der Wasserstoffatome der beiden geminalen Hydroxylgruppen in 4 wurde über Isotopenaustausch-Gleichgewichte in Deuteriumoxid ermittelt.<sup>129</sup>

Aus der Kristallstrukturanalyse von 4 und aus experimentellen Erfahrungen schliessen wir aber auch, dass Hydroxylgruppen am C(2), z.B. in 4 oder in Verbindungen des Typs 46, nur schwer ablösbar sind. Dafür spricht, dass sich mit 159 keine Wasserabspaltung zu 160 durchführen lässt,<sup>30</sup> während der Übergang 161 → 160 leicht gelingt.<sup>130</sup>

##### 4.3 Spektroskopische Untersuchungen an Tricarbonylverbindungen

Spektroskopische Daten cyclischer 1,2,3-Tricarbonylverbindungen finden sich in vielen experimen-

tellen Arbeiten. Wir referieren in diesem Abschnitt nur solche Befunde, die von unmittelbarer Bedeutung für das Thema dieser Zusammenfassung sind.

Die Lage der Carbonylbanden in den IR-Spektren von 154 1,3-Indandion-Derivaten (u.a. 4) untersuchten Perjéssy und Hrnčiar.<sup>131</sup>

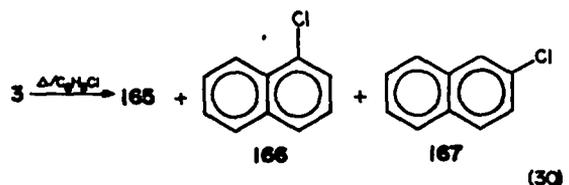
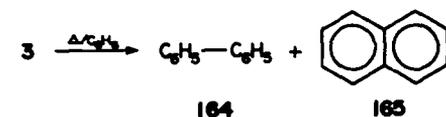
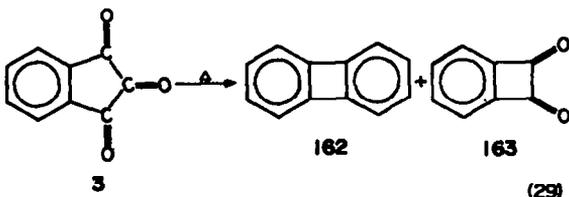
In Zusammenhang mit Untersuchungen über die Akzeptor-Eigenschaften des Indantrions (3) in "charge-transfer"-Komplexen<sup>132,133</sup> wurde über die starke Lösungsmittelabhängigkeit der Lösungsfarbe von 3 berichtet. Sie reicht von violett in Aceton über blau in Acetonitril bis grün in Chloroform oder Benzol.<sup>133</sup>

In 1,2-Dimethoxyäthan löst sich 3 mit gelblicher Farbe.<sup>134</sup> Über die massenspektrometrische Fragmentierung von 3 berichteten Brown und Solly.<sup>137</sup> Der Abbau erfolgt durch eine dreifache Eliminierung von Kohlenmonoxid.

Im Massenspektrum des Hydrats 4 fanden wir keinen Molekülionenpek.<sup>32</sup> Einziger signifikanter Unterschied in den Massenspektren von 3 und 4 ist ein Signal bei *m/e* 150 im Spektrum von 4, das durch Abspaltung von Kohlenmonoxid aus dem kein Signal liefernden Molekülion 4<sup>+</sup> entstanden sein muss.

##### 4.4 Abbaureaktionen

Die Pyrolyse des Indantrions (3) untersuchten Brown und Solly. Sie verläuft nach (29) und liefert Biphenylen (162) und Benzocyclobuten-dion (163).<sup>135</sup> Bei Gegenwart eines grossen Überschusses an Benzol oder Chlorbenzol entsteht nach (30) im ersten Fall Diphenyl (164) und Naphthalin (165) und im zweiten Naphthalin (165), 1-Chlornaphthalin (166) und 2-Chlornaphthalin (167).<sup>136</sup>



In beiden Fällen läuft die Reaktion nach Ansicht der Autoren über das Dehydrobenzol.<sup>135,136</sup>

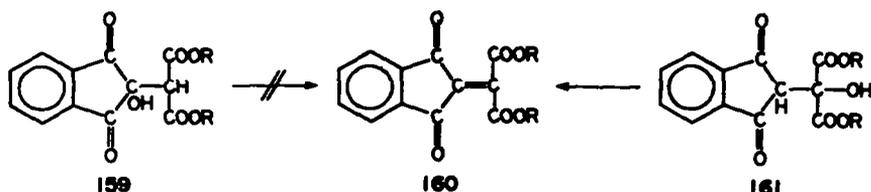


Tabelle 3. Reaktionen der mittleren Carbonylgruppe von 3 und von Formaldehyd

Reagenz	Reaktionsprodukt mit 3	H <sub>2</sub> C=O
H <sub>2</sub> O		
H-N<		
H-C<		
aktivierter Aromat		

Für die Berechtigung dieser Analogie spricht in gewisser Weise auch die Wittig-Olefinierung (15). Triphenyl-fluorenyliden-phosphoran reagiert üblicherweise nur mit Aldehyden, nicht mit Ketonen.<sup>14</sup>

Untersucht wurde auch der oxidative Abbau des Ninhydrins (4) zu Phthalsäure durch Wasserstoffperoxid in alkalischer Lösung.<sup>13b</sup>

### 5. SCHLUSSEBETRACHTUNGEN

Im folgenden Kapitel sei der Versuch unternommen, die hier referierten präparativen Arbeiten über das Ninhydrin (4) und andere cyclische 1,2,3-Tricarbonylverbindungen unter dem Gesichtspunkt ihrer Reaktivität kritisch zu würdigen, offene Fragen herauszustellen und Analogien aufzuzeigen.

#### 5.1 Offene Fragen der Ninhydrin-Chemie

Die sehr variablen Reaktionsweisen der cyclischen 1,2,3-Tricarbonylverbindungen insbesondere des Indantrions (3) bzw. seines Hydrats, des Ninhydrins (4) machen Untersuchungen an dieser Stoffklasse in zweierlei Weise interessant. Zum Ersten haben, wie das Literaturverzeichnis zeigt, präparative Arbeiten mit diesen Verbindungen als Ausgangsmaterial zunehmende Bedeutung erlangt, weil entweder die Syntheseprodukte aus anwendungstechnischen Gründen von Interesse sind, oder weil Ausnahmen bei den Farbreaktionen mit Aminosäuren solche Untersuchungen initiierten.

Andererseits könnten Studien an cyclischen 1,2,3-Tricarbonylverbindungen wegen der Sonderstellung der mittleren Carbonylgruppe theoretische Bedeutung erlangen. In diesem Zusammenhang möchten wir auf einige der offenen Fragen hinweisen:

(a) Welche Konstitution haben die Anellierungsprodukte von 3 bzw. 4 mit unsymmetrischen Reaktionspartnern? Vgl. dazu die Ausführungen in Abschnitt 2.3!

(b) Wann greift eine Reaktion an der mittleren und wann an den äusseren Carbonylgruppen an? Vgl. dazu 28 und 28a bzw. 30 und 30a in Abschnitt 2.1!

Auf das von Ruhemann<sup>7a</sup> hergestellte 1,3-Bis-phenylhydrazon von 3, das Regitz und Heck<sup>14c</sup> erneut untersuchten, sei an dieser Stelle hingewiesen.

(c) Welche Faktoren steuern die katalysierten und die nichtkatalysierten Additionsreaktionen an der mittleren Carbonylgruppe? Vgl. dazu Abschnitt 2.1!

(d) Wie lassen sich die sehr unterschiedlichen Lösungsfarben des Indantrions (3) erklären? Vgl. dazu Abschnitt 4.3!

#### 5.2 Indantrion, ein Formaldehyd-Analogon?

Das Indantrion (3) zeigt in dem reaktiven Verhalten der mittleren Carbonylgruppe eine auffallende Übereinstimmung mit Formaldehyd. In Tabelle 3 sind die wichtigsten Übereinstimmungen zusammengestellt.

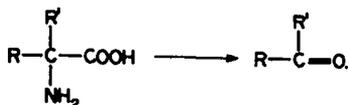
#### LITERATURVERZEICHNIS

- M. B. Rubin, *Chem. Rev.* **75**, 177 (1975).
- D. J. McCaldin, *Ibid.* **60**, 39 (1960).
- W. O. Teeters und R. L. Shriner, *J. Am. Chem. Soc.* **55**, 3026 (1933).
- X. A. Dominguez, *J. Chem. Educ.* **30**, 624 (1953); \*H. Gruen und B. E. Norcross, *Ibid.* **42**, 268 (1965).
- U. S. Offen. 3 385 894; *Chem. Absts* **70**, 3560p.
- U. S. Offen. 3 435 064; *Chem. Absts* **70**, 96 483d; \*E. Schipper, M. Cinnamon, L. Rascher, Y. H. Chiang und W. Oroshnik, *Tetrahedron Letters* 6201 (1968).
- U. S. Offen. 3 419 616; *Chem. Absts* **70**, 67 996f.
- Dissertation S. 111. W. Eißler, Univ. Saarbrücken 1964.
- B. Eister und O. Ganster gemeinsam mit W. Ried, *Liebigs Ann. Chem.* **723**, 198 (1969).
- E. Ziegler, R. Salvador und Th. Kappe, *Mh. Chem.* **93**, 1376 (1962).
- Th. Kappe, E. Lender und E. Ziegler, *Ibid.* **99**, 990 (1968).
- Th. Kappe, E. Lender und E. Ziegler, *Ibid.* **99**, 2157 (1968).
- M. Regitz und H.-G. Adolph, *Chem. Ber.* **101**, 3604 (1969); Vgl. auch M. Regitz und H. G. Adolph, *Z. Naturforsch.* **23b**, 1269 (1968).
- B. Eister und P. Donath, *Chem. Ber.* **106**, 1537 (1973).
- U. S. Offen. 3 775 481; *Chem. Absts* **80**, 47 696y.
- U. S. Offen. 3 366 690; *Chem. Absts* **69**, 35 812t.
- Ger. Offen. 2 220 830; *Chem. Absts* **79**, 126 149e.
- Ger. Offen. 2 330 129; *Chem. Absts* **80**, 82 492a.
- H.-D. Becker und G. A. Russel, *J. Org. Chem.* **28**, 1896 (1963).
- Br. Offen. 1 079 748; *Chem. Absts* **68**, 2737y; \*Ger. (East) Offen. 79 010; *Chem. Absts* **76**, 34 013r.
- H.-D. Becker, *J. Org. Chem.* **29**, 1358 (1964).
- Ger. Offen. 1 207 381, *Chem. Absts* **64**, 8107c.
- Ger. Offen. 1 229 080; *Chem. Absts* **66**, 37 698x.
- Ger. Offen. 1 270 040; *Chem. Absts* **69**, 43 658a.
- Fr. Offen. 1 348 567; *Chem. Absts* **60**, 11 962h.
- A. S. Kholov, L. A. Shchakina und M. M. Shemyakin, *J. Gen. Chem. USSR* **21**, 997 (1951).
- B. Eister, G. Bock, E. Kosch und F. Spalink, *Chem. Ber.* **93**, 1451 (1960).
- A. Schönberg und R. Moubacher, *J. Chem. Soc.* **71** (1943).
- A. Schönberg und E. Singer, *Tetrahedron Letters* 4571 (1969).
- A. Schönberg und E. Singer, *Chem. Ber.* **103**, 3871 (1970).
- A. Schönberg und E. Singer, *Ibid.* **105**, 2246 (1972).
- A. Schönberg, E. Singer und H. Schulze-Pannier, *Ibid.* **106**, 2672 (1973).
- L. C. S. 14.
- Ger. Offen. 2 145 645, *Chem. Absts* **78**, 159 320m.
- A. Schönberg, E. Singer, B. Eschenkof und G.-A. Hoyer, *Chem. Ber.* eingereicht.
- R. Kuhn und H. Trischmann, *Chem. Ber.* **94**, 2258 (1961).
- Vgl. dazu L. C. 2, S. 47 und C. Neuberg, *Biochem. Z.* **56**, 495 (1913); \*M. Friedmann und L. D. Williams, *Bioorg. Chem.* **3**, 267 (1974).
- A. W. Johnson und D. J. McCaldin, *J. Chem. Soc.* **817** (1958).
- W. Grassmann und K. v. Arnim, *Liebigs Ann. Chem.* **509**, 288 (1934).

- <sup>46</sup>Vgl. dazu *l.c.* 2, S. 48; W. Grassmann und K. v. Arnim, *Liebigs Ann. Chem.* 519, 192 (1935).
- <sup>47</sup>D. Matthies und K. Hain, *Synthesis* 154 (1973).
- <sup>48</sup>P. A. Crooks, *Chem. Ind.* 495 (1974).
- <sup>49</sup>M. Friedmann, *Can. J. Chem.* 45, 2271 (1967).
- <sup>50</sup>M. G. Ahmed, A. Hyd. und M. Ahmed, *J. Indian Chem. Soc.* 594 (1973).
- <sup>51</sup>H. Wittmann, A. K. Müller und E. Ziegler, *Mh. Chem.* 101, 1388.
- <sup>52</sup>G. Wurm und H. Wittmann, *Liebigs Ann. Chem.* 1282 (1973).
- <sup>53</sup>H. J. Roth und W. Kok, *Arch. Pharmaz.* 308, 401 (1975).
- <sup>54</sup>W. Kok und H. J. Roth, *Ibid.* 308, 301 (1975).
- <sup>55</sup>H. J. Roth und W. Kok, *Ibid.* 309, 81 (1976).
- <sup>56</sup>H. J. Roth und W. Kok, *Ibid.* 309, 92 (1976).
- <sup>57</sup>H. Wittmann, H. Platzer, H. Sterk, A. K. Müller und E. Ziegler, *Mh. Chem.* 103, 1253 (1972).
- <sup>58</sup>H. Wittmann, A. K. Müller und E. Ziegler, *Ibid.* 100, 497 (1969).
- <sup>59</sup>H. Wittmann und R. Herzog, *Z. Naturforsch.* 31b, 1401 (1976).
- <sup>60</sup>A. Schönberg und M. Mamluk, *Chem. Ber.* 106, 849 (1973).
- <sup>61</sup>Th. Kappe, E. Ziegler, E. Reichel-Lender und P. Fritz, *Mh. Chem.* 100, 951 (1969).
- <sup>62</sup>M. Regitz, H. Schwall, G. Heck, B. Eistert und G. Bock, *Liebigs Ann. Chem.* 690, 125 (1965).
- <sup>63</sup>B. Eistert, W. Eißer und O. Ganster, *Chem. Ber.* 102, 1988 (1969).
- <sup>64</sup>B. Eistert und P. Donath, *Ibid.* 102, 1725 (1969).
- <sup>65</sup>M. Regitz, *Synthesis* 351 (1972).
- <sup>66</sup>U. Felcht und M. Regitz, *Chem. Ber.* 108, 2040 (1975).
- <sup>67</sup>D. A. MacFadyen, *J. Biol. Chem.* 186, 1 (1950).
- <sup>68</sup>B. Lukáts und O. Clauder, *Acta Chem. Budapest* 71, 93 (1972).
- <sup>69</sup>H. Junek und H. Sterk, *Tetrahedron Letters* 4309 (1968).
- <sup>70</sup>S. Chatterjee, *J. Chem. Soc. B* 725 (1969).
- <sup>71</sup>USSR 400 577, *Chem. Absts* 60, 47 698a.
- <sup>72</sup>A. Schönberg, E. Singer und H. Schulze-Pannier, *Chem. Ber.* 106, 2663 (1973).
- <sup>73</sup>R. Kuhn und I. Hammer, *Ibid.* 84, 91 (1951).
- <sup>74</sup>G. Prota und E. Pongiglione, *Tetrahedron* 29, 4271 (1973).
- <sup>75</sup>A. Heesing, R. Müller-Mathesius und H. Rose, *Liebigs Ann. Chem.* 735, 72 (1970).
- <sup>76</sup>E. D. Schilling, P. I. Burchill und R. A. Clayton, *Anal. Biochem.* 5, 1 (1963).
- <sup>77</sup>H. E. Simmons und T. Fukunaga, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 5208 (1967).
- <sup>78</sup>A. Schönberg, E. Singer, B. Eshenkof und G.-A. Hoyer, *Chem. Ber.* eingereicht.
- <sup>79</sup>A. Schönberg, E. Singer, M. Osch und G.-A. Hoyer, *Tetrahedron Letters* 3217 (1975).
- <sup>80</sup>H. Schwarz, A. Schönberg, E. Singer, U. Rapp, H. Kaufmann und S. Meier, *J. Heterocyclic Chem.* 13, 877 (1976).
- <sup>81</sup>F. Marschnev, Privatmitteilung.
- <sup>82</sup>Japan Kokai 73 48, 477; *Chem. Absts* 79, 105 093s.
- <sup>83</sup>H. Wittmann, H. Taleban und R. Herzog, *Z. Naturforsch.* 31b, 1407 (1976).
- <sup>84</sup>S. Ruhemann, *J. Chem. Soc.* 97, 1438 (1910).
- <sup>85</sup>F. D. Popp, *J. Heterocycl. Chem.* 9, 1399 (1972).
- <sup>86</sup>G. Saint-Ruf, *Ibid.* 11, 13 (1974).
- <sup>87</sup>M. Israel, L. C. Jones und E. J. Modest, *Ibid.* 9, 255 (1972).
- <sup>88</sup>F. H. Case, *Ibid.* 9, 457 (1972).
- <sup>89</sup>A. W. Johnson und D. J. McCaldin, *J. Chem. Soc.* 3412 (1960).
- <sup>90</sup>Th. Kappe, E. Reichel-Lender und E. Ziegler, *Mh. Chem.* 100, 458 (1969).
- <sup>91</sup>W. Ried und D. Freitag, *Chem. Ber.* 99, 2675 (1966).
- <sup>92</sup>W. Ried und D. Freitag, *Naturwiss.* 53, 251 (1966).
- <sup>93</sup>W. Ried und M. L. Mehrotra, *Liebigs Ann. Chem.* 718, 120 (1968).
- <sup>94</sup>L. A. Kapicak und M. A. Battiste, *Synthesis* 153 (1971).
- <sup>95</sup>H. Wittmann, A. K. Müller, G. Wurm und E. Ziegler, *Mh. Chem.* 101, 380 (1970).
- <sup>96</sup>A. Schönberg und M. Mamluk, *Chem. Ber.* 105, 1562 (1972).
- <sup>97</sup>N. Tomimaga, *Bull. Chem. Soc. Japan* 35, 851 (1962).
- <sup>98</sup>R. Riemschneider, R. Koka und H. Kieseler, *Mh. Chem.* 94, 1131 (1963).
- <sup>99</sup>H. Wittmann und G. Wurm, *Ibid.* 103, 633 (1972).
- <sup>100</sup>P. A. Crooks, *Chem. Ind.* 176 (1975).
- <sup>101</sup>R. Shapiro und S. C. Agarwal, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 474 (1968).
- <sup>102</sup>R. Shapiro und N. Chatterjee, *J. Org. Chem.* 35, 447 (1970).
- <sup>103</sup>N. Chatterjee, R. Shapiro, S.-G. Quo und R. A. Stephani, *Tetrahedron Letters* 2535 (1975).
- <sup>104</sup>A. Schönberg, E. Singer, G.-A. Hoyer und D. Rosenberg, *Chem. Ber.* 110, 3954 (1977).
- <sup>105</sup>S. Palazzo, *Ann. Chim. Roma* 51, 88 (1961).
- <sup>106</sup>B. Eistert und R. Müller, *Chem. Ber.* 92, 2071 (1959).
- <sup>107</sup>W. I. Awad, A. I. Hashem und S. M. Shendy, *Indian J. Chem.* 13, 477 (1975).
- <sup>108</sup>B. Eistert und P. Donath, *Chem. Ber.* 103, 993 (1970).
- <sup>109</sup>H. Wittmann, E. Ehrlich, H. Siegel und H. Sterk, *Z. Naturforsch.* 31b, 1716 (1976).
- <sup>110</sup>A. Schönberg und K. Junghans, *Chem. Ber.* 96, 3328 (1963).
- <sup>111</sup>A. Schönberg, E. Singer, H. Schulze-Pannier und H. Schwarz, *Ibid.* 108, 322 (1975).
- <sup>112</sup>H. Schwarz, A. Schönberg, E. Singer und H. Schulze-Pannier, *Org. Mass Spekt.* 9, 660 (1974).
- <sup>113</sup>H. Wittmann, *Mh. Chem.* 95, 1198 (1964).
- <sup>114</sup>H. Wittmann, *Ibid.* 96, 523 (1965).
- <sup>115</sup>H. Wittmann, W. Dreveny und E. Ziegler, *Ibid.* 99, 1205 (1968).
- <sup>116</sup>H. Wittmann, W. Dreveny und E. Ziegler, *Ibid.* 99, 1543 (1968).
- <sup>117</sup>A. Schönberg und R. C. Azzam, *J. Chem. Soc.* 1428 (1939); vgl. auch A. Schönberg und R. Moubasher, *Ibid.* 366 (1944).
- <sup>118</sup>A. Schönberg, E. Singer und K. Junghans, *Liebigs Ann. Chem.* 711, 98 (1968).
- <sup>119</sup>A. Mustafa, M. M. Sidky und F. M. Soliman, *Tetrahedron* 23, 99 (1967).
- <sup>120</sup>A. Mustafa, M. M. Sidky, S. M. A. D. Zayed und M. R. Mahran, *Liebigs Ann. Chem.* 712, 116 (1968).
- <sup>121</sup>M. M. Sidky, M. R. Mahran und W. M. Abdo, *Tetrahedron* 28, 5715 (1972).
- <sup>122</sup>A. Schönberg und R. Moubasher, *J. Chem. Soc.* 212 (1949).
- <sup>123</sup>T. Matsuura, R. Sugae, R. Nakashima und K. Omura, *Tetrahedron* 24, 6149 (1968).
- <sup>124</sup>Y. Otsuji, S. Wake und E. Imoto, *Ibid.* 26, 4139 (1970).
- <sup>125</sup>Y. Otsuji, S. Wake und E. Imoto, *Ibid.* 26, 4293 (1970).
- <sup>126</sup>C. Lagercrantz und M. Yhland, *Acta Chem. Scand.* 17, 277 (1963).
- <sup>127</sup>J. C. Orr, *Nature* 205, 1008 (1965).
- <sup>128</sup>G. A. Russell und M. C. Young, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 2007 (1966).
- <sup>129</sup>R. E. Sioda und W. S. Koski, *Ibid.* 89, 475 (1967).
- <sup>130</sup>G. A. Russell, R. Tanikaga und E. R. Talaty, *Ibid.* 94, 6125 (1972).
- <sup>131</sup>W. Bolton, *Acta Cryst.* 18, 5 (1965).
- <sup>132</sup>W. Bolton, *Ibid.* 17, 147 (1964).
- <sup>133</sup>R. C. Medrud, *Ibid.* 25, 213 (1969).
- <sup>134</sup>C. Singh, *Ibid.* 19, 759 (1965).
- <sup>135</sup>J. F. Mata-Segreda, S. Wint und R. L. Schowen, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 5608 (1974).
- <sup>136</sup>A. Carotti, G. Casini und M. Ferappi, *Bull. Chim. Farm.* 113, 359 (1974).
- <sup>137</sup>A. Perjéssy und P. Hrnčiar, *Tetrahedron* 27, 6159 (1971).
- <sup>138</sup>A. R. Lepley und J. P. Thelman, *Ibid.* 22, 101 (1966).
- <sup>139</sup>A. R. Lepley, J. P. Thelman, W. R. Knolle und C. C. Thompson, Jr., *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 153, 758 (1969).
- <sup>140</sup>A. Schönberg und E. Singer, unveröffentlicht.
- <sup>141</sup>R. F. C. Brown und R. K. Solly, *Chem. Ind.* 1462 (1965).
- <sup>142</sup>R. F. C. Brown und R. K. Solly, *Ibid.* 181 (1965).
- <sup>143</sup>R. F. C. Brown und R. K. Solly, *Aust. J. Chem.* 19, 1045 (1966).
- <sup>144</sup>H. S. Isbell, H. L. Frush und Z. Orhanovic, *Carbohydrate Research* 43, 93 (1975).
- <sup>145</sup>V. P. Oshkaya, Ninhydrin-Reaktionen, (Zinatsne: Riga, Latv. SSR) (1974); *Chem. Absts* 81, 119 463 r.
- <sup>146</sup>A. Schönberg und E. Singer, *Chem. Ber.* 104, 160 (1971).
- <sup>147</sup>F. Ramirez, S. B. Bhatia und C. P. Smith, *J. Org. Chem.* 31, 4105 (1966).
- <sup>148</sup>M. Regitz und G. Heck, *Chem. Ber.* 97, 1482 (1964).
- <sup>149</sup>C. B. Hudson und A. V. Robertson, *Austral. J. Chem.* 20, 1511, (1967).

<sup>144</sup>Shapiro und Chatterjee<sup>95</sup> erhielten aus 3 und *p*-Chloraniline eine Aminoanal analog 33.

<sup>145</sup>Unter dem Strecker-Abbau versteht man die oxidative Desaminierung von Aminosäuren zu Carbonylverbindungen



Als Oxidationsmittel werden meist 1,2-Di- oder 1,2,3-Tricarbonylverbindungen eingesetzt. Vgl. A. Schönberg und R. Moubasher, *Chem. Rev.* **90**, 261 (1952).

<sup>146</sup>A. Schönberg, A. Mustafa, M. Z. Barakat, N. Latif, R. Moubasher und A. Mustafa, *J. Chem. Soc.* 2126 (1948).