

Hermann J. Roth und Wolfgang Kok

Zur Kenntnis der Ninhydrin-Reaktion, 3. Mitt.<sup>2)</sup>

## Reaktionen mit Dimethoxyanilinen und reaktiven Aromaten

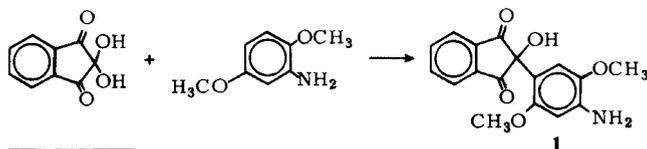
Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn  
(Eingegangen am 5. März 1975)

Die Umsetzungen von Ninhydrin mit Dimethoxyanilinen und mit reaktiven Aromaten werden durchgeführt, um zu sehen, ob die mit 2-Anisidin beobachteten Reaktionen auf andere Verbindungen übertragbar sind. Es werden jedoch stets nur Monosubstitutionsprodukte der eingesetzten Aromaten gefunden. Die in der Literatur angegebene Formel für das Reaktionsprodukt aus Ninhydrin und 2-Aminophenol wird korrigiert.

### Investigation of Ninhydrin Reaction

The reactions between ninhydrin and dimethoxyanilines and other reactive aromatics are performed in comparison to the reactions with 2-anisidine. They yield only monosubstituted products. The literature structure of the reaction product from ninhydrin and 2-aminophenol is corrected.

Nach vorangehenden Untersuchungen<sup>1)2)</sup> sollte die Umsetzung von Ninhydrin mit 2,4- und 2,5-Dimethoxyanilin die Isolierung eines Ketonimins ermöglichen, da eine Substitution des aromatischen Ringes in 4-Stellung unmöglich bzw. durch sterische Hinderung erschwert erscheint. Beide Verbindungen reagieren mit Ninhydrin in Eisessig bei Raumtemperatur spontan unter Dunkelgrünfärbung der Lösung. Die Farbe ist aber noch unbeständiger als beim Versuch mit 2-Anisidin, und es gelingt in keinem Fall, das farbige Reaktionsprodukt zu isolieren. Beide Lösungen verfärben sich sehr schnell braun. Aus diesen braunen Lösungen kann im Fall des 2,4-Dimethoxyanilins, bei dem keine Substitution in 4-Stellung möglich ist, keine definierte Verbindung isoliert werden. Bei der Reaktion mit 2,5-Dimethoxyanilin isoliert man das ringsubstituierte **1**:

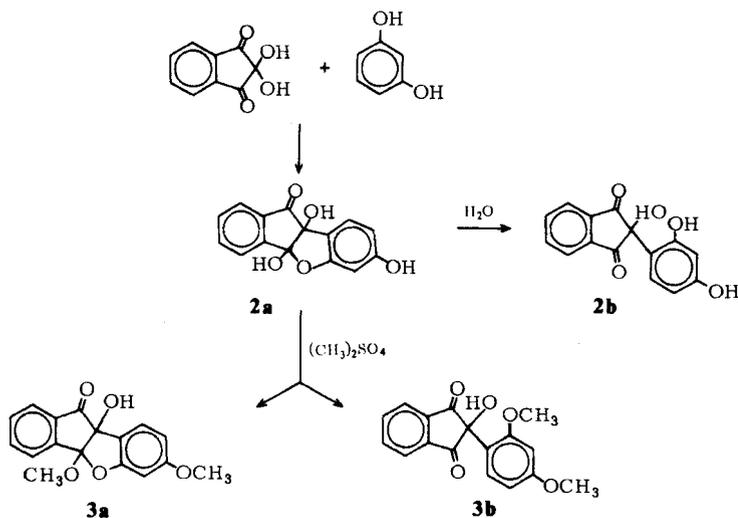


1 H.J. Roth und W. Kok, Arch. Pharmaz. 308, 401 (1975).

2 2. Mitt.: W. Kok und H. J. Roth, Arch. Pharmaz. 308, 301 (1975).

Die Entstehung von **1** bestätigt noch einmal, daß die Alkylierung in 4-Stellung erfolgt, wie beim Reaktionsprodukt mit 2-Anisidin<sup>1)</sup> schon aus den spektroskopischen Daten geschlossen wurde. Es fällt weiter auf, daß sich unter völlig gleichen Bedingungen auch nur ein Monosubstitutionsprodukt bildet, selbst wenn ein großer Überschuß an Amin bei der Reaktion eingesetzt wird.

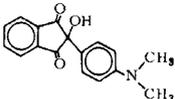
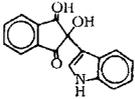
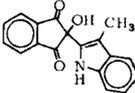
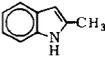
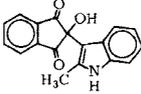
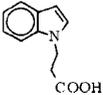
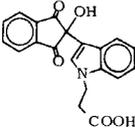
Dafür sind zwei Gründe denkbar: Es kann sich um eine sterische Hinderung handeln, da das Amin durch die zusätzliche Methoxygruppe sperriger wird, oder beide Reaktionen verlaufen nach verschiedenen Mechanismen. Die folgenden Untersuchungen sprechen für diese Annahme, beweisen sie jedoch nicht. Dazu soll Ninhydrin unter den gleichen Bedingungen mit reaktiven Aromaten ohne freie Aminogruppe umgesetzt werden. Bei Einsatz von Resorcin erhält man **2a**, d.h. Ninhydrin substituiert in diesem Fall nur einen Aromaten. Dabei hat die der Substitutionsstelle benachbarte Hydroxylgruppe eine der beiden Carbonylgruppen des Indandions unter Bildung eines cyclischen Halbketals angegriffen. Die 1,3-Diketonstruktur am Indangerüst ist damit aufgehoben. Infolgedessen verschwindet das für diese Struktur charakteristische UV-Maximum bei 227 nm; ebenso ist im IR-Spektrum nur eine Carbonylbande sichtbar. Da der aromatische Ring des Indans nicht mehr symmetrisch substituiert ist, geben seine Protonen im NMR-Spektrum nicht mehr ein Singulett, wie es für das Indan-1,3-dion charakteristisch ist, sondern ein unsymmetrisches Multiplett. Dieses wandelt sich schon beim Austausch mit D<sub>2</sub>O wieder in ein Singulett um, ein Anzeichen dafür, daß die Halbketalstruktur instabil ist und bereits unter der Einwirkung von Wasser wieder zu **2b** geöffnet wird. Um die phenolische von den alkoholischen Hydroxylgruppen zu unterscheiden, wird **2a** unter milden Bedingungen methyliert. Bei zwei unterschiedlichen Ansätzen erhält man die beiden Dimethyl-



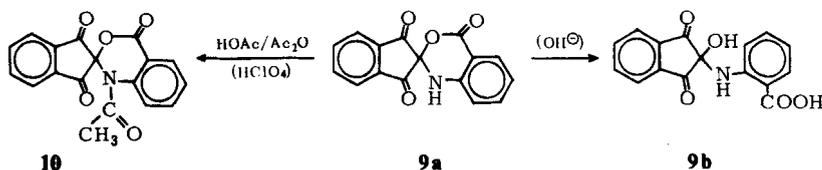
derivate **3a** und **3b**. Die Acidität der Hydroxylgruppe des Halbketals **2a** erweist sich dabei als so groß, daß sie unter den gleichen Bedingungen wie eine phenolische OH-Gruppe methyliert wird.

Wenn in diesem Fall noch die Ausbildung eines Halbketals dafür verantwortlich gemacht werden kann, daß trotz des eingesetzten Überschusses an Resorcin nur ein Monosubstitutionsprodukt entsteht, so ist dies bei den folgenden Versuchen nicht mehr möglich. Dabei werden *N,N*-Dimethylanilin, Indol und substituierte Indole mit Ninhydrin umgesetzt. Man erhält die in Tab. 1 aufgeführten Verbindungen. Es entstehen stets Monosubstitutionsprodukte, auch wenn – wie bei den Versuchen mit Indol und *N,N*-Dimethylanilin – ein bis zu zehnfacher Überschuß des reaktiven Aromaten mit Ninhydrin umgesetzt wird.

Tabelle 1: Umsetzungsprodukte mit Ninhydrin

Ausgangsstoff	Produkt	Verbindungs-Nr.
		4
		5
		6
		7
		8

Bei der Reaktion von Ninhydrin mit Anthranilsäure erhält man in guter Ausbeute das cyclische Kondensationsprodukt **9a**, das bei der Aufarbeitung leicht zum ring-offenen **9b** hydrolysiert. Eine Substitution des Aromaten findet hier nicht statt, was durch die elektronenziehende Carbonylgruppe zu erklären ist. Zur Struktur-sicherung wird das Acetylderivat **10** hergestellt (IR, NMR).



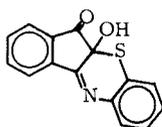
Obwohl 2-Aminothiophenol keinen elektronenziehenden Substituenten enthält, entsteht bei der Umsetzung mit Ninhydrin keine ringsubstituierte Verbindung. Bei der Reaktion molarer Mengen erhält man ein Gemisch aus zwei Verbindungen, die sich durch fraktionierte Kristallisation trennen lassen. In beiden Fällen muß eine Ringschlußreaktion unter Beteiligung sowohl der Sulphydryl- als auch der Aminogruppe stattgefunden haben, da beide Gruppen weder spektroskopisch noch chemisch durch die Jodazid-Reaktion bzw. Diazotierung und Kupplung oder Reaktion mit Ehrlichs Reagens nachgewiesen werden können. Daher stehen die drei Strukturen **11a**, **11b**, und **12** zur Diskussion. **12** läßt sich eindeutig der in geringer Ausbeute entstehenden Verbindung zuordnen. Bei dieser Spiroverbindung ist die 1,3-Diketonstruktur des Ninhydrins erhalten geblieben. Sie muß daher mit den gleichen spektroskopischen Daten in Erscheinung treten wie bei allen bisher dargestellten Verbindungen mit dieser Teilstruktur. So ist das charakteristische UV-Maximum bei 230, 5 nm vorhanden, im IR-Spektrum sind zwei Banden im Ketonbereich erkennbar, im NMR-Spektrum geben die aromatischen Protonen ein symmetrisches Multiplett, das nur bei einer symmetrischen 2-Substitution möglich ist.

Somit bleibt für das Hauptprodukt der Reaktion die Entscheidung zwischen den beiden Strukturen **11a** und **11b**. Dabei ist die Formel **11a** wahrscheinlicher, da nach der Untersuchung von *Friedmann* und *Sigel*<sup>3)</sup> eine SH-Gruppe ca. 300 mal schneller am C-2 des Ninhydrins angreift als eine gleichzeitig vorhandene Aminogruppe. Der Grund dafür liegt in der größeren Nukleophilie der Sulphydrylgruppe. Da die Elementaranalyse von **11a** auch nach mehrfachem Umkristallisieren nur schlechte Werte ergibt, werden Derivate dargestellt. Das Monomethylderivat zeigt exakt die erwarteten Daten. Dagegen führen alle Versuche, eine Acetylierung zu erreichen, zu einer bisher nicht aufgeklärten Verbindung, die weder eine Acetylgruppe noch eine NH- oder OH-Schwingung im IR-Spektrum zeigt.

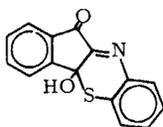
Außerdem erhält man bei der Reaktion von Ninhydrin mit 2-Aminothiophenol noch weitere Nebenprodukte, die sich im DC nachweisen lassen. Zwei davon können säulenchromatographisch isoliert werden, wenn bei der Reaktion ein Überschuß an Thiophenol eingesetzt wird. Man kann ihnen auf Grund spektroskopischer Daten die Strukturen **13** und **14** zuordnen. Dabei ist Struktur **13** durch die zur Verfügung stehenden Daten gesichert. **14** wird dagegen bisher nur in sehr geringen Mengen er-

3 M. Friedmann und C.W. Sigel, *Biochemistry* 5, 478 (1966).

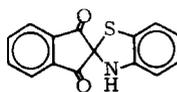
halten, so daß die Daten noch unvollständig sind und weitere Untersuchungen erforderlich machen.



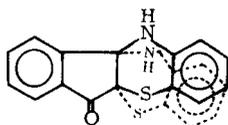
11a



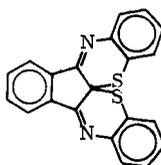
11b



12



13

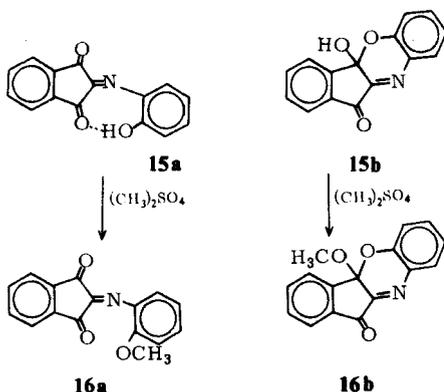


14

Um Vergleichsmaterial für spektroskopische Untersuchungen zu bekommen, wurde im Verlauf unserer Untersuchungen zur Ninhydrinreaktion das von *Friedmann*<sup>4)</sup> beschriebene Reaktionsprodukt aus Ninhydrin und 2-Aminophenol hergestellt. Dabei stellen sich Unstimmigkeiten bezüglich der von *Friedmann* aufgestellten Formel heraus. Im UV-Spektrum fehlen die für die Indan-1,3-dionstruktur charakteristischen Maxima bei ca. 227 und 250 nm; das IR-Spektrum enthält nur eine Carbonylbande. NMR-Daten werden von *Friedmann* nicht angegeben. Da die Verbindung schwer löslich ist, wird durch Methylieren mit Dimethylsulfat ein Monomethylderivat dargestellt. Auch hier zeigt das IR-Spektrum nur eine Carbonylbande. Das UV-Spektrum ist gegenüber dem Spektrum der Ausgangssubstanz nahezu unverändert, im NMR-Spektrum erscheinen die Signale der aromatischen Protonen des Indandions als unsymmetrisches, kompliziertes Multipllett bei  $\delta = 7,4$  bis  $8,3$  ppm. Alle diese Daten sprechen für das Fehlen der Indan-1,3-dionstruktur. Daraus kann geschlossen werden, daß die Verbindung aus Ninhydrin und 2-Aminophenol nicht Struktur **15a**, sondern **15b** hat. Dem Methylderivat kommt dann Formel **16b** zu.

Aus der von *Friedmann* postulierte Azomethinstruktur **15a** müßte das Monomethylderivat **16a** entstehen. Dieses müßte identisch sein mit der Schiffschen Base, die aus Ninhydrin und 2-Anisidin<sup>2)</sup> erhalten wurde. Beide Verbindungen sind aber nicht identisch. Der Grund für die Farblosigkeit von **15b** ist also nicht die von *Friedmann* postulierte Wasserstoffbrücke, sondern die Ausbildung eines Halbketals, das die Indan-1,3-dionstruktur und damit auch die Symmetrie der Molekel aufhebt. Der Umfang des konjugierten  $\pi$ -Elektronensystems wird dadurch stark reduziert.

4 M. Friedmann, *Canad. J. Chem.* 45, 2271 (1967).



Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für Sachbeihilfen.

### Beschreibung der Versuche

#### 2-Hydroxy-2-(4-amino-2,5-dimethoxyphenyl)-indan-1,3-dion (1)

1,78 g (0,01 Mol) Ninhydrin werden in 50 ml Eisessig unter Erwärmen gelöst. Dazu wird eine Lösung von 3,06 g (0,02 Mol) 2,5-Dimethoxyanilin in 30 ml Chloroform gegeben. Die Mischung wird 20 Min. zum Sieden erhitzt, nach dem Erkalten wird mit 50 ml Chloroform versetzt, durch Schütteln mit Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert, die organische Phase abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der ölige Rückstand wird kristallisiert. Ausbeute: 1,2 g (35 %). Je nach dem zum Umkristallisieren verwendeten Lösungsmittel erhält man sehr verschieden aussehende Präparate: Aus Dichlormethan-Petroläther gelbe Kristallnadeln, die bei der Aufbewahrung schnell unter Entstehung eines grünlichweißen Pulvers verwittern. Die Bestimmung des Trocknungsverlustes ergibt, daß 1 Mol  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  im Kristall eingeschlossen ist.

Aus Methanol erhält man orangefarbene Kristalle. Auch sie enthalten, wie das NMR-Spektrum ergibt, 1 Mol des Lösungsmittels, es läßt sich jedoch selbst durch dreitägiges Trocknen bei  $120^\circ$  i. Vak. nicht vollständig entfernen.

Das gelbe Kristallisat aus Dichlormethan ist gut löslich in Dichlormethan, Chloroform, Aceton und DMSO, wenig löslich in Methanol und Äthanol. Die orangefarbenen Kristalle aus Methanol sind wenig löslich in Chloroform und Aceton, löslich in DMSO, schwer löslich in Methanol und Äthanol. Schmelzverhalten: ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) bei  $40$  bis  $60^\circ$  Verfärbung nach Orange, ab  $184^\circ$  Mikrodestillat, Schmp.  $194$ – $196^\circ$ ; (Methanol) bei  $82$  bis  $85^\circ$  Umwandlung unter teilweisem Schmelzen, ab  $185^\circ$  Mikrodestillat, Schmp.  $196$ – $198^\circ$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_5 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$  (345,34). Ber.: C 62,60 H 5,55; Gef.: C 62,68 H 5,32. IR-Spektrum: Banden bei  $3390$ ,  $3320$  (breit)  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu \text{NH}' \nu \text{OH}$ );  $1715$  und  $1745$   $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu \text{C=O}$ ). NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ): Bei  $\delta = 8,00$  ppm Singulett (4H, Aromaten des Ninhydrins);  $7,19$  ppm Singulett (1H am C-2 des Amins);  $6,87$  ppm Singulett (1H, am C-5 des Amins);  $4,80$  ppm breites Singulett, verschwindet nach Austausch mit  $\text{D}_2\text{O}$  (2H,  $\text{NH}_2$ -Gruppe);  $4,07$  ppm Quartett,  $J = 5,5$  Hz, verschwindet nach Austausch mit  $\text{D}_2\text{O}$  (1H, OH des Kristall-Methanols);  $3,80$  ppm Singulett (3H,  $\text{OCH}_3$ -Gruppe);  $3,39$  ppm Singulett, verschiebt sich beim Austausch mit  $\text{D}_2\text{O}$  nach  $3,95$  ppm (HDO);  $3,20$  ppm Dublett,  $J = 5,5$  Hz, nach Austausch mit  $\text{D}_2\text{O}$  Singulett (3H,  $\text{CH}_3$  des Kristallmethanols);  $3,11$  ppm Singulett (3H,  $\text{OCH}_3$ -Gruppe).

**4b,9b-Dihydro-2,4b,9b-trihydroxy-5-oxo-indano[1,2-b]benzofuran (2a)**

1,78 g (0,01 Mol) Ninhydrin werden in 70 ml warmem Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 2,20 g (0,02 Mol) Resorcin in 10 ml Eisessig versetzt. Die Lösung wird 10 Min. am Sieden gehalten, i. Vak. bis zur Trockne eingengt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 2,4 g (89 %). Farblose Kristallblättchen, löslich in DMSO, wenig löslich in Methanol und Äthanol, schwer löslich in Chloroform, leicht löslich in wässrigen Laugen unter Zers. Ab 205° Zersetzung und Mikrodestillat, Schmp. 240–242° (Äthanol). C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub> (270,23). Ber.: C 66,67 H 3,73; Gef.: C 66,81 H 3,65. UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}} = 215 \text{ nm Sch. } (\epsilon = 2700)$ , 241 nm (13400), 289 nm (4790), 340 nm Sch. (1530). IR-Spektrum: Banden bei 3413, 3190 Sch. und 3040 (breit) cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{OH}}$ ); 1722 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{C=O}}$ ).

**4b,9b-Dihydro-9b-hydroxy-2,4b-dimethoxy-5-oxo-indano[1,2-b]benzofuran (3a)**

2,5 g **2a** (0,01 Mol) werden in 100 ml Aceton gelöst, mit 5 g Dimethylsulfat (0,04 Mol, 33 % Überschuß) und 10 g Kaliumcarbonat versetzt und 24 Std. unter Rühren bei Raumtemp. stehen gelassen. Dann werden 50 ml Wasser zugegeben und zur Hydrolyse des überschüssigen Dimethylsulfats 6 Std. gerührt. Die Lösung wird mit 100 ml Chloroform versetzt, nach Abtrennung der wässrigen Phase noch zweimal mit gesättigter Natriumhydrogenkarbonatlösung ausgeschüttelt, dann die organische Phase abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Das zurückbleibende, gelbe Öl kristallisiert nach dreimonatigem Stehen im Kühlschrank. Die Kristalle werden mehrfach aus Dichlormethan-Petroläther umkristallisiert. Ausbeute: 2,2 g (80 %). Farblose Kristalle, sehr leicht löslich in allen organischen Lösungsmitteln. Sintern und Mikrodestillat ab 122°; Schmp. 150° (Methanol). C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> (298,28). Ber.: C 68,45 H 4,73; Gef.: C 68,51 H 4,88. UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}} = 221 \text{ nm Sch. } (\epsilon = 19500)$ , 239 nm Sch. (13800), 291 nm (4620), 340 nm Sch. (1230). IR-Spektrum: Banden bei 3433 und 3380 cm<sup>-1</sup> (breit) ( $\nu_{\text{OH}}$ ); 1743, 1724 und 1709 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{C=O}}$ ).

**2-Hydroxy-2-(2,4-dimethoxyphenyl)-indan-1,3-dion (3b)**

Die Darstellung des Methylierungsproduktes **3a** wird mit rohem Ausgangsmaterial und offensichtlich nicht ganz trockenem Aceton wiederholt. Das anfallende Öl wird, um eine schnellere Kristallisation zu erreichen, über eine Säule mit Kieselgel (Elutionsmittel Chloroform : Methanol = 87 : 13) gereinigt. Es fällt jedoch die isomere Verbindung **3b** an. Ausbeute: 1,05 g (38 %). Gelbliche Kristallnadeln, gut löslich in Chloroform, löslich in Methanol und Äthanol, sehr schwer löslich in Ligroin. Schmp. 156–157° (Methanol). UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}} = 226 \text{ nm } (\epsilon = 56800)$ , 245 nm Sch. (14700), 280 nm Sch. (3630). IR-Spektrum: Banden bei 3365 cm<sup>-1</sup> (breit) ( $\nu_{\text{OH}}$ ); 1762, 1741, 1723 und 1705 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{C=O}}$ ). NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,08 \text{ ppm Singulett (4H, aromat. Protonen des Indans); } 7,63 \text{ ppm Dublett, } J = 8,5 \text{ Hz (1H, am C-6 des Phenolringes); } 7,02 \text{ ppm Singulett, verschwindet nach Austausch mit D}_2\text{O (1H, OH); } 6,68 \text{ ppm 2 Dubletts, } J = 8,5 \text{ und } 2,5 \text{ Hz (1H, am C-5 des Phenolringes); } 6,41 \text{ ppm Dublett, } J = 2,5 \text{ Hz (1H, am C-3 des Phenolringes); } 3,74 \text{ ppm Singulett (3H, OCH}_3\text{); } 3,20 \text{ ppm Singulett (3H, OCH}_3\text{)}$ .

**2-Hydroxy-2-(4-dimethylaminophenyl)-indan-1,3-dion (4)**

3,56 g Ninhydrin (0,02 Mol) werden in 200 ml Eisessig in der Wärme gelöst. Zu der 80° heißen Lösung gibt man eine Lösung von 4,88 g N,N-Dimethylanilin (0,04 Mol) in 50 ml Eisessig. Die Lösung wird 10 Min. zum Sieden erhitzt, langsam abgekühlt, i. Vak. bei Raumtemp. eingengt. Das zurückbleibende Öl wird mit 100 ml Chloroform aufgenommen, durch Schütteln mit gesättigter Natriumhydrogenkarbonatlösung neutralisiert, mit Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingengt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 4,1 g (73 %). Leuchtend gelbe Kristallblättchen oder -würfel, gut löslich in Dichlormethan, löslich in Chloroform, Äthanol

und Methanol, wenig löslich in Tetrachlormethan. Ab 200° Mikrosublimat und Destillat; Schmp. 222–223° (Äthanol).  $C_{17}H_{15}NO_3$  (281,18). Ber.: C 72,58 H 5,37; Gef.: C 73,03 H 5,86. UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}^{EtOH} = 229$  nm ( $\epsilon = 47000$ ); 257,5 nm (35100); 305 nm (8100). IR-Spektrum: Banden bei 3420  $cm^{-1}$  ( $\nu_{OH}$ ); 1752, 1670, 1624 und 1612 Sch.  $cm^{-1}$  ( $\nu_{C=O}$ ). NMR-Spektrum (Aceton- $d_6$ ): Signale bei  $\delta = 8,01$  ppm Singulett (4H, arom. Protonen des Indanons); 6,95 ppm symm. Multiplett (4H, arom. Protonen des Amins); 5,44 ppm Singulett (1H, OH-Gruppe); 2,88 ppm Singulett (6H, N- $CH_3$ -Gruppen).

#### 2-Hydroxy-2-(indolyl-3)-indan-1,3-dion (5)

1,78 g Ninhydrin (0,01 Mol) werden in siedendem Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 2,34 g Indol (0,02 Mol) in Eisessig gemischt. Nach dem Erkalten auf Raumtemp. wird das Reaktionsgemisch in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und das ausgeschiedene Rohprodukt aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 2,4 g (82 %). Gelbe Kristalltafeln, gut löslich in DMSO und Aceton, wenig löslich in Chloroform und Methanol. Ab 203° Zersetzung, Mikrodestillat ab 210°, Schmp. 215° (Äthanol).  $C_{17}H_{11}NO_3$  (277,28). Ber.: C 73,64 H 4,00 N 5,05; Gef.: C 73,03 H 4,16 N 5,23. UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}^{EtOH} = 225,5$  nm ( $\epsilon = 61600$ ), 247,5 nm (8000); 315,5 nm (1600). IR-Spektrum: Banden bei 3415 und 3365  $cm^{-1}$  ( $\nu_{NH}$ ,  $\nu_{OH}$ ); 1704 und 1743  $cm^{-1}$  ( $\nu_{C=O}$ ). NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ): Signale bei  $\delta = 8,01$  ppm Singulett (4H, arom. Protonen des Indanons); 6,8 bis 7,9 ppm Multiplett (5H, arom. Protonen des Indols); 6,58 ppm Singulett, verschwindet beim Austausch  $D_2O$  (1H, Hydroxylgruppe). Da beim unsubstituierten Indol das Proton am C 3 ein Signal bei  $\delta = 6,5$  ppm gibt und in diesem Bereich die vorliegende Verbindung keine Energie absorbiert, wird eine Substitution am C-3 des Indolgerüsts angenommen.

#### 2-Hydroxy-2-(3-methylindolyl-2)-indan-1,3-dion (6)

Darstellung wie bei 5. Ausbeute: 2,1 g (72 %). Gelbe Kristalle, löslich in Methanol und Äthanol, wenig löslich in Chloroform, sehr schwer löslich in Tetrachlormethan. Ab 210° Mikrodestillat; Schmp. 222–225° (Zers.) (Methanol).  $C_{18}H_{13}NO_3$  (291,29). Ber.: C 74,21 H 4,50 N 4,81; Gef.: C 74,10 H 4,65 N 5,15. IR-Spektrum: Banden bei 3435, 3345 und 3275  $cm^{-1}$  ( $\nu_{OH}$ ,  $\nu_{NH}$ ); 1697 und 1735  $cm^{-1}$  ( $\nu_{C=O}$ ). NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ): Signale bei  $\delta = 8,0$  ppm Singulett (4H, arom. Protonen am Indan); 6,7 bis 7,6 ppm Multiplett (4H, arom. Protonen des Indols); 6,60 ppm Singulett, verschwindet beim Austausch mit  $D_2O$  (1H, Hydroxylgruppe); 2,38 ppm Singulett (3H, Methylgruppe).

#### 2-Hydroxy-2-(2-methylindolyl-3)-indan-1,3-dion (7)

Darstellung wie bei 5. Tieforangefarbene Kristalle, löslich in DMSO, Methanol und Äthanol, wenig löslich in Chloroform, sehr schwer löslich in Tetrachlormethan. Ab 190° Mikrodestillat, ab 195° Mikrosublimat, Schmp. 208–209° (Zers.).  $C_{18}H_{13}NO_3$  (291,29). Ber.: C 74,21 H 4,50 N 4,81; Gef.: C 73,65 H 4,35 N 4,46. IR-Spektrum: Banden bei 3420 Sch. und 3380  $cm^{-1}$  ( $\nu_{OH}$ ,  $\nu_{NH}$ ); 1728, 1740 und 1763  $cm^{-1}$  ( $\nu_{C=O}$ ). NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8,0$  ppm Singulett (4H, arom. Protonen des Indans); 6,7 bis 7,5 ppm Multiplett (4H, arom. Protonen des Indols); 7,1 ppm Singulett, verschwindet beim Austausch mit  $D_2O$  (1H, Hydroxylgruppe); 1,94 ppm Singulett (3H, Methylgruppe).

#### 2-Hydroxy-2-[N-(2-carboxyäthyl)-indolyl-3]-indan-1,3-dion (8)

1,89 g  $\beta$ -(Indolyl-1)-propionsäure (0,01 Mol) werden in 100 ml Eisessig gelöst. Die Lösung wird zu einer 70° warmen Lösung von 1,78 g Ninhydrin in 100 ml Eisessig innerhalb 10 Min. getropft.

Nach dem Erkalten auf Raumtemp. wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand zweimal aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 1,3 g (37 %). Gelbe Kristalle, löslich in DMF und DMSO, wenig löslich in Methanol und Äthanol, schwer löslich in Chloroform. Schmp. 184° (Zers.) (Äthanol), bei schnellem Erhitzen (Heizblock DAB 7).  $C_{20}H_{15}NO_5$  (349,33). Ber.: C 68,76 H 4,33 N 4,01; Gef.: C 68,59 H 4,40 N 4,01. IR-Spektrum: Banden bei 3445 und 3250 (breit)  $cm^{-1}$  ( $\nu_{OH}$ ); 1761, 1734, 1719 und 1692  $cm^{-1}$  ( $\nu_{C=O}$ ). NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ): Signale bei  $\delta = 8,10$  ppm Singulett (4H, arom. Protonen des Indanons); 6,9 bis 8,1 ppm Multiplett (5H, arom. Protonen des Indols); 6,65 ppm breites Singulett, verschwindet beim Austausch mit  $D_2O$  (1H, OH am C 2 des Indanons); 4,32 ppm Triplett,  $J = 6,5$  Hz (2H,  $\beta$ - $CH_2$ -Gruppe des Propionylrestes); 3,0 bis 4,0 ppm sehr breites Singulett, verschwindet beim Austausch mit  $D_2O$  (1H, OH der Carboxylgruppe); 2,66 ppm Triplett,  $J = 6,5$  Hz (2H,  $\alpha$ - $CH_2$ -Gruppe des Propionylrestes).

### 1,2-Dihydro-4H-3,1-benzoxazin-4-on-2-spiro-2'-indan-1',3'-dion (9a)

3,56 g Ninhydrin (0,02 Mol) werden in 200 ml heißem Eisessig gelöst, ebenso 2,74 g Anthranilsäure (0,02 Mol) in 100 ml Eisessig. Die heißen Lösungen werden vereinigt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der ölige Rückstand wird mit 300 ml Chloroform aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonatlösung neutral gewaschen, abgetrennt und i. Vak. eingeeengt. Nach 24 Std. bei 0° kristallisiert die Substanz aus; sie wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 3,2 g (57 %). Hellgelbe Kristalle, mäßig löslich in Methanol und Äthanol, wenig löslich in DMSO, sehr schwer löslich in Chloroform. Schmp. 190–191° (Äthanol).  $C_{16}H_9NO_4$  (279,24). Ber.: C 68,82 H 3,25 N 5,02; Gef.: C 67,98 H 3,52 N 5,40. IR-Spektrum: Banden bei 3240  $cm^{-1}$  ( $\nu_{NH}$ ), 1718 und 1762  $cm^{-1}$  ( $\nu_{C=O}$ ). NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ): Signale bei  $\delta = 8,18$  ppm Singulett (4H, arom. Protonen des Indandions); 6,6 bis 8,2 ppm Multiplett (4H, arom. Protonen des Benzoxazinons).

### 2-Hydroxy-2-(2-carboxyphenylamino)-indan-1,3-dion (9b)

1,78 g Ninhydrin (0,01 Mol) werden in 100 ml Eisessig gelöst, ebenso 1,38 g Anthranilsäure (0,01 Mol). Die Lösungen werden vereinigt und 10 Min. unter Rückfluß im Sieden gehalten. Dann wird die Lösung in 250 ml Wasser gegossen und durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Das Rohprodukt wird aus Methanol-Aceton, dann aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute: roh 1,8 g (61 %); rein 0,25 g (8,4 %). Gelbliche Kristalle, löslich in Methanol und DMSO, kaum löslich in weniger polaren Lösungsmitteln. Bei 115–120° Umwandlung unter Schmelzen, Gasentwicklung und teilweiser Kristallisation; Schmp. 189–191° (Zers.) (Methanol).  $C_{16}H_{11}NO_5$  (297,3). Ber.: C 64,64 H 3,73 N 4,71; Gef.: C 66,25 H 4,21 N 4,56. IR-Spektrum: Banden bei 3320  $cm^{-1}$  ( $\nu_{NH}$ ), breiter Bauch von 2400 bis 3400  $cm^{-1}$  (Carboxylgruppe), 1710 und 1745  $cm^{-1}$  ( $\nu_{C=O}$ ) des Indandions, 1665  $cm^{-1}$  ( $\nu_{C=O}$ ) der Carboxylgruppe.

### 3-Acetyl-1,2-dihydro-4H-3,1-benzoxazin-4-on-2-spiro-2'-indan-1',3'-dion (10)

1 g 9a wird in 40 ml Acetanhydrid und 40 ml Eisessig bei Raumtemp. gelöst. Es werden 2 ml 0,1 N  $HClO_4$  in Eisessig zugesetzt, die Lösung wird 3 Std. auf 50° gehalten. Dabei vertieft sich zunächst die Farbe der Lösung von Gelb nach Orangebraun und schlägt dann nach Gelb um. Nach dem Erkalten wird die Lösung in 200 ml Äthanol eingegossen, kurz erwärmt zur Zerstörung des Acetanhydridüberschusses, zur Neutralisation mit 1 Tropfen konz. Ammoniak versetzt und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 0,65 g (56 %). Fast weiße Kristalle, gut löslich in DMSO, Methanol und Äthanol, löslich in Aceton und wenig löslich in Chloroform. Ab 190° Mikrodestillat, Schmp. 198–200° (Äthanol).

$C_{18}H_{11}NO_5$  (321,3). Ber.: C 67,29 H 3,45 N 4,36; Gef.: C 64,78 H 3,41 N 4,27. IR-Spektrum: Banden bei 1672, 1685 Sch., 1718, 1753 und  $1778\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{C=O}$ ); keine  $\nu_{OH}$  oder  $\nu_{NH}$  Banden. NMR-Spektrum (Aceton- $d_6$ ): Signale bei  $\delta = 8,19$  ppm Singulett (4H, arom. Protonen des Indandions); 7,4 bis 8,3 ppm Multiplett (4H, arom. Protonen des Benzoxazins); 2,44 ppm Singulett (3H, Acetyl- $CH_3$ ).

#### 5a-H-5a-Hydroxy-6-oxo-indano[2,1-b]benz-1,4-thiazin (11a)

3,56 g Ninhydrin (0,02 Mol) werden in 300 ml Chloroform gelöst und eine Lösung von 2,25 ml o-Aminothiophenol (0,02 Mol) in 50 ml Chloroform zugegeben. Nach 24 Std. bei Raumtemp. scheidet sich ein gelbes Kristallpulver aus, das abfiltriert und aus Äthanol oder Aceton umkristallisiert wird.

Ausbeute: 3,1 g (58 %). Gelbe Kristallnadeln oder Blättchen, bei  $210-220^\circ$  unzersetzt sublimierbar, wenig löslich in DMSO, schwer löslich in Methanol, Äthanol, Aceton und Benzol. Schmp. (sublimiert i. Vak.)  $225-228^\circ$  (Zers.).  $C_{15}H_9NO_2S$  (267,2). Ber.: C 67,41 H 3,39 N 5,24; Gef.: C 67,31 H 3,47 N 5,47. UV-Spektrum:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 242,5$  nm, 290 nm Sch., 299,5 nm, 336 nm. IR-Spektrum: Breite Banden bei 3410, 3000 und  $2700\text{ cm}^{-1}$  (chelatisiertes OH); eine Bande bei  $1731\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{C=O}$ ), eine Bande bei  $1631\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{C=N}$ ). NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ): Das Spektrum zeigt nur ein kompliziertes Multiplett arom. Protonen bei  $\delta = 7,1$  bis 8,5 ppm.

#### Indan-1,3-dion-2-spiro-2'-benz [d]thiazolin (12)

Nach dem Einengen der Mutterlauge von 11a scheidet sich neben weiterem 11a tieforangefarbene Kristalle ab. Sie werden zunächst durch mechanisches Auslesen von anhaftendem 11a soweit wie möglich getrennt. Dann wird mehrfach auf folgende Weise umkristallisiert: Das Substanzgemisch wird bei Raumtemp. mit Benzol digeriert, bis alles 12 in Lösung gegangen ist. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 2 bis 3 %. Tieforangefarbene Kristalle, löslich in DMSO, wenig löslich in Methanol und Äthanol, schwer löslich in Benzol und Chloroform, praktisch unlöslich in Tetrachlormethan und Kohlenwasserstoffen. Schmp.  $168^\circ$  (Zers. und teilweise Umlagerung zu 11a mit Schmp.  $222-228^\circ$  und einer anderen Substanz mit Schmp.  $310-320^\circ$ ).  $C_{15}H_9NO_2S$  (267,2). Ber.: C 67,41 H 3,39 N 5,24; Gef.: C 67,78 H 3,86 N 5,47. UV-Spektrum  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 230,5$  nm, 250,05 nm Sch., 295,5 nm, 430,5 nm.

IR-Spektrum Banden bei  $3300\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{NH}$ ); 1704 und  $1745\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{C=O}$ ). NMR-Spektrum ( $CDCl_3$ ): Signale bei  $\delta = 8,0$  ppm symm. Multiplett (4H, arom. Protonen des Indandions); 7,0 ppm symmetr. Multiplett (4H, arom. Protonen des Benzthiazolins).

#### 6-Oxo-indano-bis-[2,1-b]dihydrobenz-1,4-thiazin (13)

0,356 g Ninhydrin (2 mMol) werden in 50 ml Chloroform gelöst und mit 0,9 ml o-Aminothiophenol (8 mMol) versetzt. Die Lösung wird 15 Min. zum Sieden erhitzt, das Lösungsmittel i. Vak. bis auf 5 ml entfernt, die gleiche Menge Petroläther zugegeben und diese Lösung auf eine Säule (2 cm  $\phi$ , 50 cm lang) mit Kieselgel „Merck“ (0,05 bis 0,2 mm) in Chloroform : Petroläther = 1 : 1 gegeben. Zunächst wird mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch eluiert, bis eine gelbgrün fluoreszierende Zone völlig extrahiert ist. Diese Lösung wird aufgearbeitet. (Die weitere Elution der Säule mit polareren Lösungsmitteln ergab die bisher schon beschriebenen Substanzen 11a und 12.) Das fluoreszierende Eluat wird i. Vak. zur Trockne gebracht, der Rückstand in Dichlormethan gelöst, mit einem Überschuß an Petroläther versetzt und die Lösung i. Vak. vorsichtig eingeeengt. Es scheidet sich farblose Kristallnadeln ab. Ausbeute: 120 mg (13 %). Gut löslich in Chloroform und Dichlormethan, wenig löslich in Methanol und Äthanol, schwer löslich in Benzol, sehr schwer löslich in Petroläther. Schmp.  $160-163^\circ$  (Dichlormethan/Petroläther).

$C_{21}H_{14}N_2OS_2$  (392,4). Ber.: C 66,29 H 3,89 N 7,73; Gef.: C 66,80 H 4,01 N 7,45. UV-Spektrum  $\lambda_{\max}^{CHCl_3} = 245$  nm ( $\epsilon = 27500$ ); 293 nm (20500). IR-Spektrum: Banden bei  $3312$   $cm^{-1}$  ( $\nu_{NH}$ );  $1679$   $cm^{-1}$  ( $\nu_{C=O}$ ). NMR-Spektrum ( $CDCl_3$ ): Das Spektrum zeigt nur ein kompliziertes Multiplett im Bereich von  $\delta = 6,5$  bis  $8,4$  ppm.

**Indano-[2,1-b], [2,3-b]-bis-(2H-benz-1,4-thiazin) (14)**

Nachdem 2 Fraktionen **13** wie oben beschrieben, abgetrennt sind, wird die Lösung i. Vak. zur Trockne gebracht, in sehr wenig Methanol gelöst, die Lösung i. Vak. eingengt und bei  $0^\circ$  auskristallisieren gelassen. Ausbeute: ca. 1 mg (0,1 %). Dunkelorangefarbene Kristalle, deren Lösungen intensiv gelbgrün fluoreszieren. Sintern ab  $175^\circ$ , Schmp.  $201-203^\circ$ . IR-Spektrum: Keine Banden über  $3100$   $cm^{-1}$  und keine Carbonylbande. Bei  $1590$  und  $1622$   $cm^{-1}$  sind zwei mittelstarke Banden sichtbar, die der symm. und asymm. C=N-Streckschwingung zugeschrieben werden.

**5a-H-5a-Hydroxy-10-oxo-indano[1,2-b]benz-1,4-oxazin (15b)**

Die Verbindung wird nach der Vorschrift von *Friedmann*<sup>4)</sup> hergestellt. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Äthanol erhält man fast farblose Kristalle. Schmp.  $242-243^\circ$ . Das IR- und UV-Spektrum stimmt mit den veröffentlichten Daten<sup>4)</sup> überein.

**5a-H-5a-Methoxy-10-oxo-indano[1,2-b]benz-1,4-oxazin (16b)**

2,5 g **15b** (0,01 Mol) werden in 100 ml Aceton gelöst. Zu der Lösung gibt man 5 ml Dimethylsulfat und 10 g Kaliumcarbonat und rührt die Suspension 24 Std. bei Raumtemp. Dann wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand mit Wasser und Chloroform aufgenommen; die organische Phase liefert nach Abtrennung und Einengen das Methylderivat. Ausbeute: 2,1 g (79 %). Hellgelbe Kristalle, löslich in Chloroform und Methanol, wenig löslich in Tetrachlormethan und Benzol. Mikrodestillat ab  $108^\circ$ ; Schmp.  $123-125^\circ$  (Äthanol).  $C_{16}H_{11}NO_3$  (265,3). Ber.: C 72,44 H 4,18 N 5,28; Gef.: C 72,31 H 4,29 N 5,26. UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}^{MeOH} = 219$  nm ( $\epsilon = 28800$ ); 237 nm (32700); 279 nm (18000); 294 nm (18500); 320 nm Sch. (14200). IR-Spektrum: Banden bei  $1739$   $cm^{-1}$  ( $\nu_{C=O}$ );  $1642$   $cm^{-1}$  ( $\nu_{C=N}$ ), keine Banden über  $3100$   $cm^{-1}$ . NMR-Spektrum ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 7,4$  bis  $8,4$  ppm Multiplett (4H, arom. Protonen des Indandions);  $7,0$  bis  $7,4$  ppm Multiplett (4H, arom. Protonen des Benzoxazols);  $3,58$  ppm Singulett (3H, Methoxygruppe).