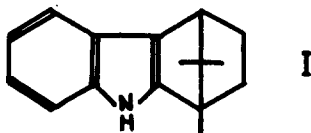


DIE STRUKTUR DES SOGENANNTEN CAMPHERINDOLS

D.Beck, K.Schenker, F.Stuber und R.Zürcher
Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT
Pharmazeutische und Physikalische Abteilungen
Basel (Schweiz)

(Received 20 May 1965)

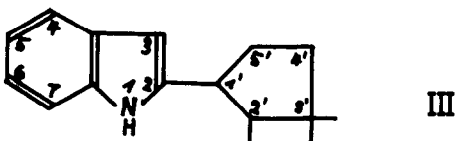
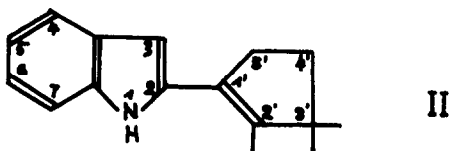
KURODA (1) unterwarf Campherphenylhydrazon der FISCHER-Indolsynthese und isolierte eine Reihe von Produkten, darunter eines vom Fp. 94°, dem er aufgrund einer starken EHRlich-Reaktion und der Bruttozusammensetzung $C_{16}H_{19}N$ die Struktur I zuschrieb.



SPARATORE (2,3) untersuchte diese Reaktion von neuem, wobei er die Struktur weiterer Reaktionsprodukte aufklären konnte. Der einzigen EHRlich-positiven Verbindung teilte er, wenn auch mit gewissen Bedenken, ebenfalls die Struktur I zu.

Im Rahmen unserer Arbeiten mit polycyclischen Indolen stellten wir auch das sogenannte Campherindol her. Fehlen der optischen Aktivität und spektroskopische Eigenschaften der Verbindung stehen aber mit der Formel I nicht im Einklang. Das UV-Spektrum (λ_{max} : 303, E = 21 000; 240, E = 23 000; 205, E = 19 000) deutet vielmehr auf das Vorhandensein einer

zum Indolkern konjugierten Doppelbindung hin. Katalytische Hydrierung liefert eine Substanz $C_{16}H_{21}N$ (Fp. 60 - 62°), deren UV-Spektrum typische Indolabsorption zeigt (λ_{max} : 292, E = 6 800; 283, E = 8 100; 223, E = 36 100). Der Vergleich der UV-Spektren von 2-Phenylindol (λ_{max} : 310, E = 23 000; 241, E = 17 000) und 3-Phenylindol (λ_{max} : 270, E = 15 000; 225, E = 31 200) mit dem des "Campherindols" zeigt, dass die konjugierte Doppelbindung mit der 2-Stellung des Indolkerns verknüpft ist. Die unmittelbar auftretende, sehr intensive Rotviolettfröbung mit EHRlich-Reagenz spricht ebenfalls dafür, dass die 3-Stellung nicht substituiert ist. Protonenresonanzspektren führten schliesslich zur Aufstellung der Formeln II und III für "Campherindol" und sein Hydrierungsprodukt.



Die Protonenresonanzspektren zeigen die für Indol typische Gestalt (vgl. die Spektren Nr. 231 [3-Methylindol] und Nr. 255 [2,5-Dimethylindol] des Varian Spektrenkataloges), mit dem Schwerpunkt der beiden Multipletts bei $\delta \approx 7,1$ und

<u>II</u>		<u>III</u>	
<u>Protonen</u>	<u>δ-Werte</u>	<u>Protonen</u>	<u>δ-Werte</u>
HN(1)	8,0 (b)	HN(1)	7,7 (b)
HC(3)	6,45 (m)	HC(3)	6,21 (m)
HC(4-7)	6,95-7,65 (m)	HC(4-7)	6,88-7,56 (m)
		HC(1')	3,53 (q, ~ 9 Hz)
		HC(2')	$\sim 1,70$ (DR)
CH ₃ C(2')	1,90 (t, ~ 2 Hz)	CH ₃ C(2')	0,55 (d, $\sim 7,5$ Hz)
(CH ₃) ₂ C(3')	1,08 (s)	(CH ₃) ₂ C(3')	0,95(s) + 1,07(s)
H ₂ C(4')	1,77 (A)	H ₂ C(4')	} 1,35-2,30 (m)
H ₂ C(5')	2,65 (B)	H ₂ C(5')	

0,3 molare Lösungen in Deuteriochloroform bei 60 MHz mit Tetramethylsilan als Referenzsubstanz (Varian A-60 Protonenresonanzspektrograph)

(A) bzw. (B) Schwerpunkt des A₂- bzw. B₂-Teils eines A₂B₂C₃-Spektrums

- (b) breit
- (d) Dublett
- (DR) Messung aufgrund eines Doppelresonanzexperiments
- (m) Multiplett
- (q) Quartett
- (s) Singlett
- (t) Triplet

Die Angaben in Hz beziehen sich auf die Absolutgrösse der Kopplungskonstanten

TABELLE 1

Zuordnung der Protonenresonanzsignale der Verbindungen II und III

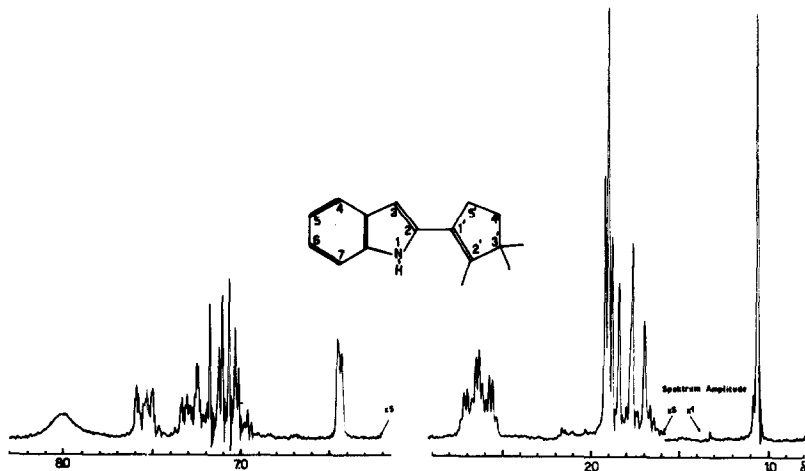


FIG. 1: 100 MHz-Spektrum von II (0,3 molare Lösung in Deuteriochloroform)

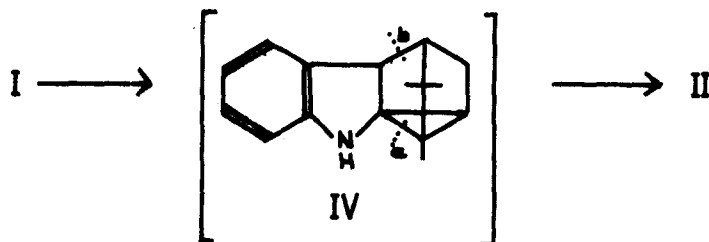
$\delta \approx 7,5$ und dem breiten Signal des Amin-H. Die Lage des C(3)H-Signals von III ($\delta = 6,21$) spricht gleich wie das UV-Spektrum und die EHRlich-Probe für eine Substitution in 2-Stellung, indem das C(3)H-Signal in 2,5-Dimethylindol bei $\delta = 6,10$, das C(2)H-Signal in 3-Methylindol jedoch bei $\delta = 6,78$ auftritt (4). Das C(3)H-Signal liegt bei II und III als noch weiter aufgespaltenes Dublett vor, das, wie STERNHELL (5) für den Fall des 2-Methylindols angibt, durch eine Kopplung zwischen den Protonen in Stellung 3 und 7 zustande kommen soll. Die restlichen Signale von II, die alle bei hoher magnetischer Feldstärke auftreten, lassen sich

zwanglos einem Trimethyl-cyclopentenylrest zuordnen. Das starke Singlett bei $\delta = 1,08$ entspricht 6 H-Atomen und wird auch in Tetrachlorkohlenstoff- und Perdeuterobenzollösungen nicht aufgespalten. Seine Zuordnung zu zwei geminalen Methylgruppen ist naheliegend. Die Lage, Grösse und Aufspaltung des andern markanten Signals ($\delta = 1,90$) - eines Triplettts mit kleiner Kopplungskonstante - ist typisch für eine mit einer Methylengruppe homoallylisch gekoppelte Methylgruppe. Das Signal dieser Methylengruppe [$C(5')H_2$, $\delta = 2,65$] seinerseits ist durch Kopplung mit den Protonen der benachbarten Methylengruppe und der Methylgruppe in ein Triplett von Quartetten aufgespalten. Uebrig bleibt ein Multiplett mit Schwerpunkt bei $\delta = 1,77$, das zwei Wasserstoffatomen entspricht und bei 100 MHz angenähert als Triplett erscheint (siehe Fig. 1). Es wird der Methylengruppe in Stellung 4' zugeordnet.

Das Protonenresonanzspektrum des Hydrierungsproduktes III zeigt die erwarteten Veränderungen bei hoher magnetischer Feldstärke. Das Signal der Methylgruppe $CH_3C(2')$ wird von $\delta = 1,90$ nach $\delta = 0,55$ verschoben und gleichzeitig durch $C(2')H$ in ein Dublett aufgespalten. Die geminalen Methylgruppen sind nun nicht mehr äquivalent, sodass deren Signale getrennt erscheinen. Neu tritt ein Quartett ($J \approx 9$ Hz) bei $\delta = 3,53$ auf, das dem Wasserstoffatom in Stellung 1' zugeordnet werden kann. Zufälligerweise sind die Kopplungskonstanten mit den drei vicinalen Wasserstoffatomen alle ungefähr gleich gross, so-

dass die einzelnen Signale des Quartetts nur unwesentlich verbreitert sind.

Die Entstehungsweise der Verbindung II haben wir nicht untersucht. Wir nehmen an, dass zunächst I gebildet wird, aus dem unter dem Einfluss des sauren Reaktionsmediums das Indolinotricyclen IV entsteht. Durch Brechen der C-C-Bindungen a und b und H-Wanderung geht IV in II über.



LITERATUR

1. S.KURODA, J.Pharm.Soc.Japan 49, 131 (1923)
C.A. 17, 3031 (1923)
2. F.SPATORE, Gazz.Chim.Ital., 88, 755 (1958)
3. F.SPATORE, Gazz.Chim.Ital. 92, 596 (1962)
4. Vgl. auch: L.A.COHEN, J.W.DALY, H.KNY und B.WITKOP,
J.Am.Chem.Soc. 82, 2184 (1960)
5. S.STERNHELL, Rev.Pure and Appl.Chem. 14, 15 (1964)