

ÜBER DIE BILDUNG EINES NEUEN UMSETZUNGSPRODUKTES  
BEI DER NENITZESCU-REAKTION

Uwe Kuckländer

Pharmazeutisches Institut der Freien Universität Berlin

(Received in Germany 20 January 1971; received in UK for publication 3 May 1971)

Bei der Nenitzescu-Reaktion<sup>1)</sup> von  $\beta$ -Aminocrotonsäureester-Derivaten können Hydroxy-indol-Derivate<sup>2)3)4)</sup> als Endprodukte und Hydrochinon-Abkömmlinge<sup>5)</sup> als Zwischenprodukte isoliert werden. Die Aufarbeitung der teerartigen Nebenprodukte führte bisher nicht zur Isolierung definierter Verbindungen<sup>6)</sup>.

Bei der Umsetzung von p-Benzochinon mit dem Enamin 1 in Eisessig konnte ich nun neben dem bekannten 5-Hydroxy-indol-Derivat 2<sup>7)</sup> durch fraktionierte Kristallisation aus den Mütterlaugen die Substanz 3a (farblose Kristalle, Fp = 237°C, aus Dioxan) isolieren.

Im Massenspektrum<sup>+)</sup> von 3a tritt das Molekülion bei einer Massenzahl von 616 auf; dieser Wert entspricht dem doppelten, um zwei verringerten Molekulargewicht von 2, also einer Bruttoformel von  $C_{38}H_{36}N_2O_6$ <sup>++)</sup>. Die Substanz 3a läßt sich daher als Dimeres von 2 formulieren. In Übereinstimmung mit dieser Struktur stehen folgende Tatsachen:

1.) Im Massenspektrum von 3a werden Bruchstückionen bei m/e 570 und m/e 524 registriert, was einer Abspaltung von einem und zwei Molekülen Aethanol entspricht und auf das Vorliegen von zwei 2-Methyl-indol-3-carbonsäure-athylester-Gruppen<sup>4)</sup> hinweist. Die beiden Hydroxyl-Gruppen von 3a lassen sich sowohl im Massenspektrum<sup>+++)</sup> des Diacetyl-Derivates 3b (Fp = 244°C<sup>++++)</sup> als auch im NMR-Spektrum (Pyridin-d<sub>2</sub>) am Auftreten

---

+) Varian MAT CH 7, 70 eV, 200°C

++) Mol.-Gew.: 616,7 Ber. C 74,01 H 5,89 N 4,54 %

Gef. C 74,36 H 5,71 N 4,54 %

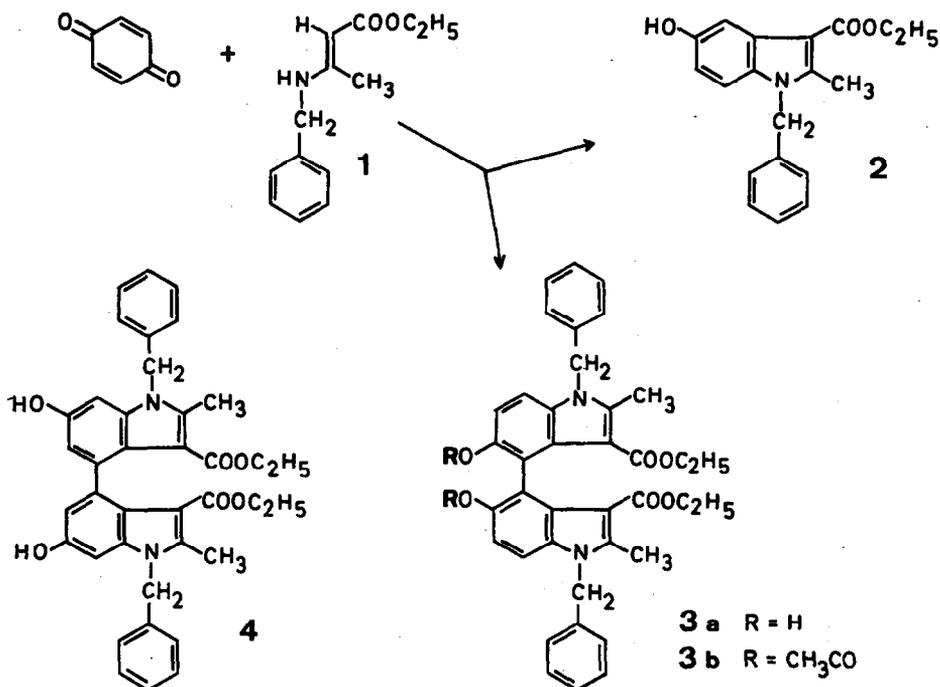
+++) m/e (70 eV, 130°C): 700 (M<sup>+</sup>), 658 (M<sup>+</sup>-Keten), 612 (658-Aethanol)

570 (612-Keten), 524 (570-Aethanol)

++++)  $C_{42}H_{40}N_2O_8$  (700,8) Ber. C 71,99 H 5,75 N 4,00 %

Gef. C 72,17 H 5,72 N 4,17 %

eines im Vergleich zum Spektrum von 3a zusätzlichen Signals für 2 Acetylgruppen bei  $\delta = 1,83$  ppm (s) nachweisen.



2.) Das IR-Spektrum (KBr) von 3a zeigt Absorptionsbanden bei  $1660\text{ cm}^{-1}$  und  $3400\text{ cm}^{-1}$ , die auch bei anderen 5-Hydroxy-indol-3-carbonsäureestern (z.B. bei 2:  $1645\text{ cm}^{-1}$  und  $3280\text{ cm}^{-1}$ ) beobachtet werden. Im IR-Spektrum von 3b treten zwei Carbonylbanden auf:  $1710\text{ cm}^{-1}$  (Aethylester) und  $1760\text{ cm}^{-1}$  (Phenolester).

3.) Die Signale im NMR-Spektrum <sup>+</sup> von 3a stimmen, abgesehen von geringen Unterschieden

<sup>+</sup> 60-MHz-NMR (TMS-Standard) in Pyridin-d<sub>5</sub>:  $\delta$  (ppm) = 7,2 m (Aryl-H); 5,3 s (N-CH<sub>2</sub>-); 3,5 q (O-CH<sub>2</sub>-); 2,6 s (2-CH<sub>3</sub>); 0,8 t (C-CH<sub>3</sub>). Das Signal bei 7,9 s (-OH) in DMSO-d<sub>6</sub> verschwindet bei D<sub>2</sub>O-Zugabe.

in der chemischen Verschiebung, mit denen des monomeren Indols 2 bis auf folgende Abweichung überein: Ein Signal für ein  $H_4$ -Proton, das im Spektrum von 2 als Dublett bei  $\delta = 8,2$  ppm ( $I_m = 2$  Hz) auftritt, ist nicht vorhanden.

Das Fehlen dieses Signals, das für in 4-Stellung unsubstituierte 5-Hydroxy-indol-3-carboxyl-Derivate, typisch<sup>8)</sup> ist, beweist die Struktur eines 4,4'-Diindols. Es könnte sich um das 5,5'-Dihydroxy-4,4'-diindol 3a oder um das 6,6'-Dihydroxy-4,4'-diindol 4<sup>+)</sup>  handeln. Im NMR-Spektrum von 3a in DMSO- $d_6$  ist ein scharfes Dublett für die chemisch äquivalenten Protonen  $H_6$  und  $H_6'$  mit einer ortho-Kopplungskonstanten von  $I_o = 9$  Hz deutlich erkennbar. Diese Tatsache läßt sich nur mit der Struktur 3a in Einklang bringen.

Das UV-Spektrum von 3a sollte bezüglich der Lage der Absorptionsbanden dem des Monomeren 2 sehr ähnlich sein, da eine koplanare Stellung und damit eine Konjugation der beiden Phenylringe des Diphenylsystems aus sterischen Gründen nicht möglich erscheint. Interessanterweise tritt dennoch eine bathochrome Verschiebung auf:

3a/ UV (Dioxan) : 215 nm ( $\lg \epsilon: 4,75$ ), 295 (4,24), 313 (4,22)

2/ UV (Dioxan) : 244 nm ( $\lg \epsilon: 4,29$ ), 287 (4,07).

3b/ UV (Dioxan) : 225 nm ( $\lg \epsilon: 4,68$ ), 300 (4,23).

Die Bildung des dimeren Indol-Derivates 3a bei der Nenitzescu-Reaktion kann offenbar nicht mit einer sekundär eingetretenen Oxydation des monomeren Indols 2 durch überschüssiges Chinon erklärt werden, da sich unter entsprechenden Bedingungen<sup>++)</sup> kein Dimeres bildet.

Vermutlich entsteht 3a durch 1,4-Addition des Hydroxy-indols 2 an ein  $\alpha$ -benzochinonyl- $\beta$ -aminocrotonsäure-Derivat, das als Zwischenprodukt bei der Reaktion gebildet wird.

+) Zur Bildung von 6-Hydroxy-indol-Derivaten bei der Nenitzescu-Reaktion s.<sup>3)</sup>

++) p-Benzochinon und das Indol 2 wurden mehrere Stunden in Eisessig zum Sieden erhitzt. Wie die dc-Untersuchung (DC-Fertigplatten, Kieselgel, F 254, E.Merck AG; Fließmittel:  $CHCl_3/CH_2Cl_2$ /Aethylacetat - 85/10/5) und die Aufarbeitung des Reaktionsansatzes zeigte, hatte keine Umsetzung stattgefunden.

## L I T E R A T U R

- 1.) H. Krauch und W. Kunz, Reaktionen der organischen Chemie, Dr. A. Hüthig Verlag, Heidelberg, 1969, S. 423
- 2.) C.D. Nenitzescu, Bull. Soc. Chim. Romania 11,37 (1929); C.A. 24, 110 (1930)
- 3.) F. Eiden, U. Kuckländer, Arch. Pharmaz. 304,57 (1971)
- 4.) U. Kuckländer, Arch. Pharmaz. im Druck
- 5.) A.N. Grinev, V.N. Ermakova, A.P. Terentev, Zh. Obshch.Khim, 32, 1948 (1962), C.A. 58, 4498 f (1963)
- 6.) G. Domschke, Z. Chem. 6,42 (1966)
- 7.) A.N. Grinev, V. N. Ermakova, A.P. Terentev, Doklady. Akad. Nauk. SSSR, 121,862 (1958), C.A. 53, 1168 e (1959)
- 8.) a. W. A. Remers, J. Amer. chem. Soc. 86, 4608 (1964)  
b. G.R. Allen, C. Piddacks, M. J. Weiss, J. Amer. chem. Soc. 88,2538 (1966)