

## BEOBACHTUNGEN ZUM MECHANISMUS DER NENITZESCU-REAKTION

U. KUCKLÄNDER

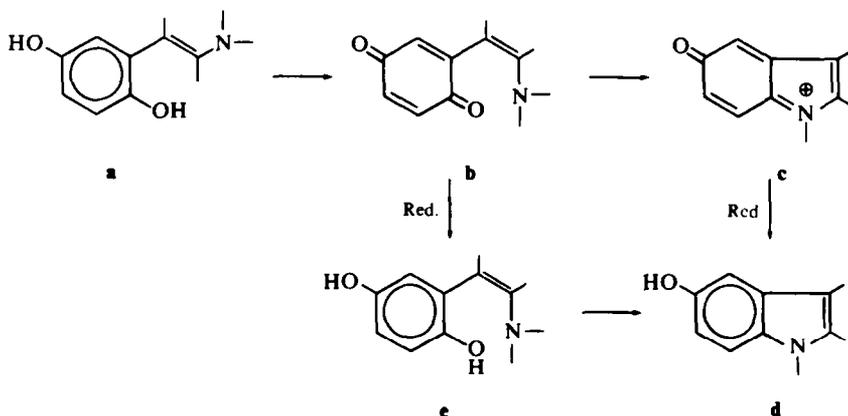
Pharmazeutisches Institut der Freien Universität Berlin

(Received in Germany 31 May 1972; Received in the UK for publication 19 June 1972)

**Zusammenfassung**—Ein bisher als Chinon-Derivat **3** formuliertes Zwischenprodukt der Nenitzescu-Reaktion wurde aufgrund spektroskopischer Untersuchungen als Carbinolamin **5** erkannt. Der letzte Teilschritt des Reaktionsverlaufs der Nenitzescu-Reaktion in Eisessig konnte durch eine Reduktion des Carbinolamins **5** mit Hydrochinon zum 5-Hydroxyindol **6** geklärt werden. Die 4,4'- und 4,6'-Diindol-Derivate **11** und **12**, sowie das Acetoxy-hydroxy-indol-Derivat **10** wurden als Nebenprodukte isoliert und ihre Entstehung aus dem Carbinolamin **5** bei Abwesenheit von Hydrochinon nachgewiesen.

**Abstract**—The structure of the carbinolamine **5** was recognised as an intermediate in the Nenitzescu-reaction but until recently it had been formulated as the quinone derivative **3**. The course of the Nenitzescu-reaction in acetic acid would be understood if the last step by reduction with hydroquinone of **5** to the 5-hydroxy-indol derivative **6** could be clarified. The 4,4'- and 4,6'-diindole derivatives **11** and **12** as well as the acetoxy-hydroxy-indole derivative **10** have been isolated as by-products. Their formation from the carbinolamine **5** in the absence of hydroquinone were established.

DER Mechanismus der nach Nenitzescu benannten Reaktion<sup>1</sup> ist trotz eingehender Untersuchungen noch nicht endgültig geklärt. Der von Nenitzescu und Raileanu<sup>2</sup> sowie Allen u.a.<sup>3</sup> angegebene Reaktionsverlauf ist in verschiedenen Monographien<sup>4a,b</sup> aufgenommen worden. Es wird angenommen, dass der Ringschluss über das Chinon **b** erfolgt (Weg **a-b-c-d**). Nach Grinev<sup>5</sup> soll man das Indol **d** aber auch durch Reduktion des Chinon-Derivatives **b** erhalten.



Ein derartiger Mechanismus wird von Domschke,<sup>1b,6</sup> Yamada<sup>7</sup> und Grinev<sup>8</sup> diskutiert, obwohl er nach Raileanu,<sup>2</sup> Weiss<sup>3b</sup> und Littell<sup>3c</sup> nicht möglich ist. Ferner werden für die Struktur der unmittelbaren Vorstufe des Endprodukts **d** zur Zeit mehrere Möglichkeiten in Betracht gezogen.<sup>10</sup>

Um näheren Aufschluss über den Verlauf der Nenitzescu-Reaktion zu erhalten, erschien es nützlich, die Arbeit von Grinev<sup>5</sup> zu überprüfen. Die angegebenen Strukturen **2** und **4** können aufgrund spektroskopischer Untersuchungen bestätigt werden. Die bei Behandlung des violetten Chinons **4** mit verschiedenen Lösungsmitteln entstehende rote Substanz von Schmp. 156° (Lit.<sup>5</sup>: 146–147°) hatte Grinev als Chinon **3** formuliert. Das im Massenspektrum registrierte Molekülion  $m/e = 249$  bestätigt hierfür die Bruttoformel  $C_{13}H_{15}NO_4$ . Folgende spektroskopische Beobachtungen lassen den Schluss zu, dass der roten Substanz nicht die Struktur des Chinons **3**, sondern die Struktur des Cyclisierungsprodukte **5** zukommt:

1. Das langwellige UV-Absorptionsmaximum des violetten Chinons **4** (520 nm) ist bei dem roten Umwandlungsprodukt (450 nm) um 70 nm hypsochrom verschoben. Diese Tatsache kann durch das Vorliegen von *cis-trans*-Isomeren kaum erklärt werden.\*

2. Auch bei Betrachtung der NMR-Spektren ergeben sich signifikante Unterschiede. So tritt im NMR-Spektrum von **4** in  $CCl_4$  das Signal der N-Methyl-Gruppe als Dublett ( $I = 6$  Hz) in Erscheinung. Beim Austausch des NH-Protons mit  $D_2O$  entfällt die Kopplung und das Signal der N-Methylgruppe bildet ein Singulett. Das gleiche Phänomen kann bei **2** in Pyridin- $d_5$  beobachtet werden. Im NMR-Spektrum der roten Verbindung in Pyridin- $d_5$  tritt dagegen das N-Methyl-Signal bereits ohne Austausch als Singulett auf. Diese Tatsache lässt auf das Fehlen eines NH-Protons schliessen. Besonders aufschlussreich ist der Vergleich der Ringprotonen-Signale. Im NMR-Spektrum von **4** findet man für  $H_5$  und  $H_6$  erwartungsgemäss\*\* ein Signal für chemisch äquivalente Protonen bei 6-66 ppm. Das Signal für  $H_3$  tritt bei 6-38 auf. Wäre nun die rote Verbindung das *cis*-Isomere von **4**, so sollte man eine ähnliche chemische Verschiebung der Ringprotonen und ebenfalls eine Äquivalenz der Protonen  $H_5$  und  $H_6$  erwarten. Im NMR-Spektrum des roten Umwandlungsproduktes **5** findet man aber Signale für nicht äquivalente Protonen bei stark abweichender chemischer Verschiebung:  $H_7 = 7.20$ ;  $H_6 = 5.92$  und  $H_4 = 6.15$  ppm (in DMFA- $d_6$ ).

Das *trans*-Chinon **4** muss demnach in verschiedenen Lösungsmitteln zum *cis*-Chinon **3** isomerisieren und dann zum Halbamin **5** cyclisieren. Die Entstehung eines derartigen Carbinolamins als Zwischenprodukt der Nenitzescu-Reaktion ist von Allen<sup>3a</sup> und Raileanu<sup>2</sup> postuliert worden.

Brown<sup>4b</sup> formuliert die Umlagerung des *cis*-Chinons vom Typ **3** in das Carbinolamin von Typ **5** als eine reversible Gleichgewichtsreaktion. Demnach müsste ein Gleichgewicht  $4 \rightleftharpoons 3 \rightleftharpoons 5$  bestehen. Folgende Tatsachen sprechen jedoch gegen dieses Gleichgewicht:

1. Das Carbinolamin **5** kann nach erfolgter Umlagerung in sehr guter Ausbeute isoliert und umkristallisiert werden.

\* Die Bezeichnungen *cis* und *trans* beziehen sich auf die Stellung der Aminogruppe zum Ring. Yamada<sup>7</sup> hat bei einem ähnlichen Chinon-Derivat, dem er eine *cis*-Konfiguration zuschreibt, ebenfalls eine violette Farbe festgestellt. Die UV-Absorption anderer Aminovinylchinon-Derivate<sup>9</sup> kann ebenfalls verglichen werden. Beim Vergleich der UV-Maxima der Verbindungen **4** und **5** mit den in der Literatur für Chinone von Typ **4** angegebenen Werten<sup>3a, 10</sup> stellt man aber eine Übereinstimmung mit **5** nicht dagegen mit **4** fest. Da die Messungen in Alkohol durchgeführt wurden, ist anzunehmen, dass nicht die UV-Absorption der Chinone von Typ **4**, sondern die der entsprechenden Cyclisierungsprodukte aufgenommen wurde.

\*\* Vergleiche das NMR-Spektrum eines Chloraethylamino-chinon-Derivates in DMSO- $d_6$ .<sup>11</sup>

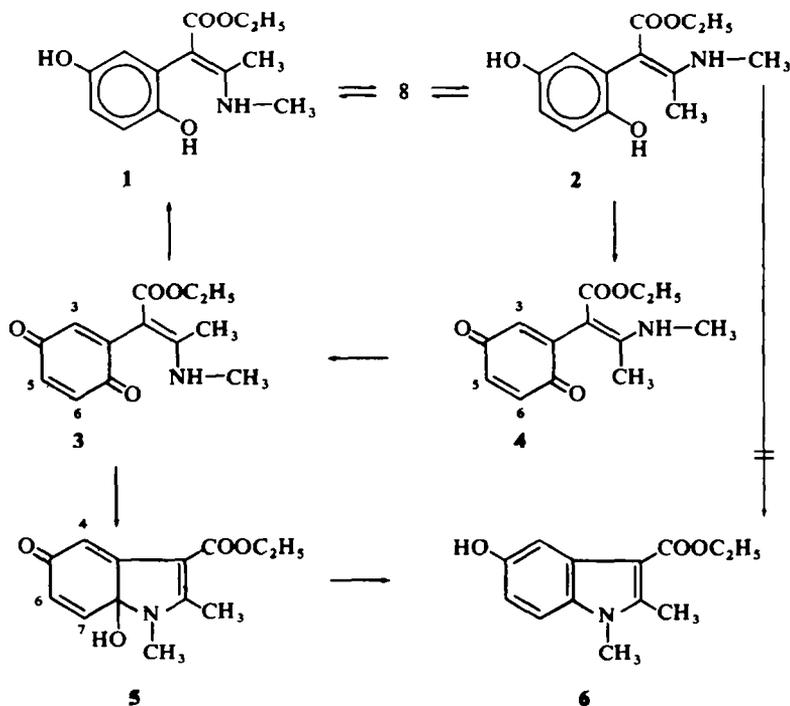
2. Bei der UV-spektroskopischen Untersuchung der Umlagerung konnte ich anhand der Intensitätsabnahme des Maximums bei 520 nm und der Zunahme des Maximums bei 450 nm feststellen, dass sich das Chinon **4** in Methanol bei 25° innerhalb von 5 Minuten quantitativ in **5** umwandelt.\*

3. Bei der Untersuchung des NMR-Spektrums einer Lösung von **5** in Dimethylformamid-d<sub>6</sub> und in Pyridin-d<sub>5</sub> ist die Existenz von **4** nicht nachweisbar.

4. Bei der UV-spektroskopischen Untersuchung von **5** in verschiedenen Lösungsmitteln bei verschiedenen Temperaturen habe ich ebenfalls keinen Hinweis für eine Umlagerung **5** → **4** erhalten.

5. Das Carbinolamin **5** erleidet bei Einwirkung von Eisessig keine Ringöffnung, † sondern reagiert zu einem Acetoxyhydroxyindol-Derivat (**10**). **5** ist somit als Endprodukt der Umlagerung anzusehen.

Ich habe untersucht, ob **5** unter den Bedingungen der Nenitzescu-Reaktion in das Indol **6** überführbar ist. Hier kann Hydrochinon selbst oder das Hydrochinon-Derivat **2** als Reduktionsmittel fungieren. Die Reduktion des Carbinolamins **5** gelang tatsächlich bereits bei Raumtemperatur in Eisessig bei Anwesenheit von Hydrochinon in guter Ausbeute. Das erhaltene Umsetzungsprodukt ist mit **6** identisch, wie sich aus dem IR-spektroskopischen Vergleich und dem Mischschmelzpunkt mit authentischem Material ergab.<sup>12</sup>



\* Die Umlagerung **4** → **5** findet ferner in Pyridin (25°, etwa 4 Std.) und Chloroform-Methanol/3:1 (25°, etwa 4 Std.) statt. Alle Messungen wurden in Uvasol-Lösungsmitteln der Fa. Merck AG durchgeführt.

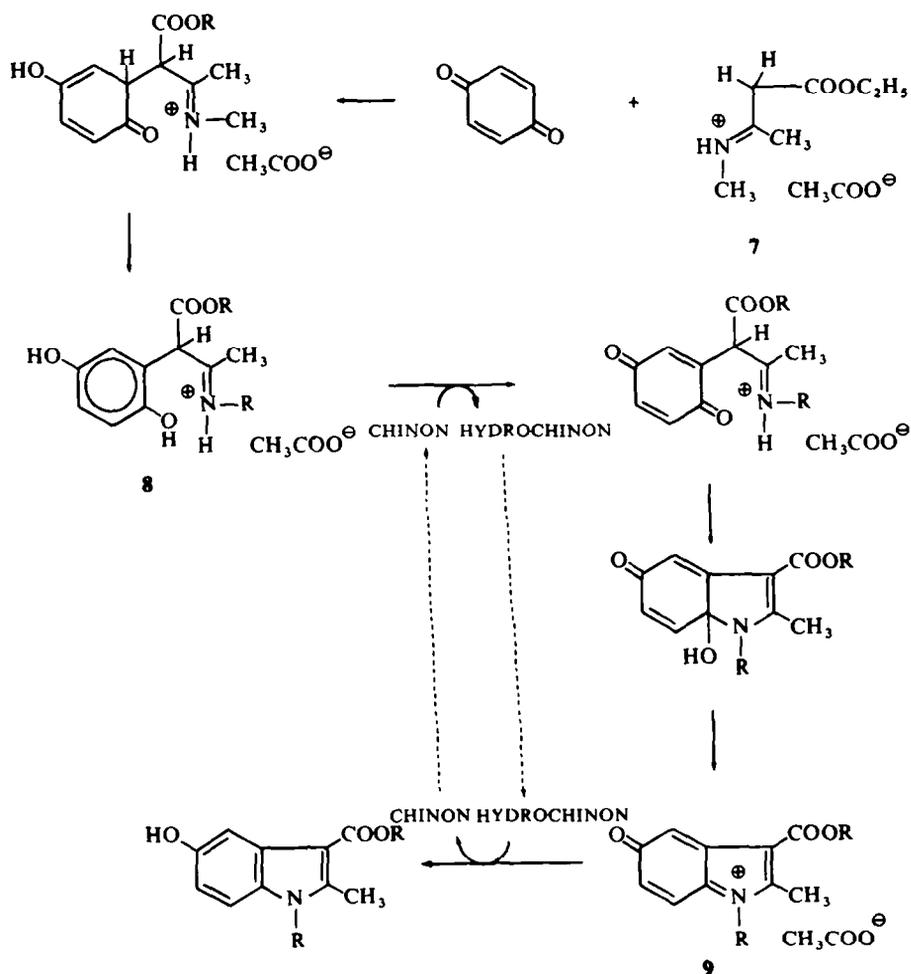
† Brown glaubt, dass die Ringöffnung eines anderen Carbinolamin-Derivates<sup>3c</sup> mit niedrigerer Oxydationsstufe in Eisessig die Formulierung eines Gleichgewichtes bestätigt.

Die Überführung der roten Verbindung in das Hydroxyindol 6 bestätigt die Struktur des Carbinolamins 5 aus folgenden Gründen:

1. Derartige Cyclohexadienon-Abkömmlinge lagern sich bei der Reduktion in das entsprechende Phenol-Derivat um.<sup>13</sup>

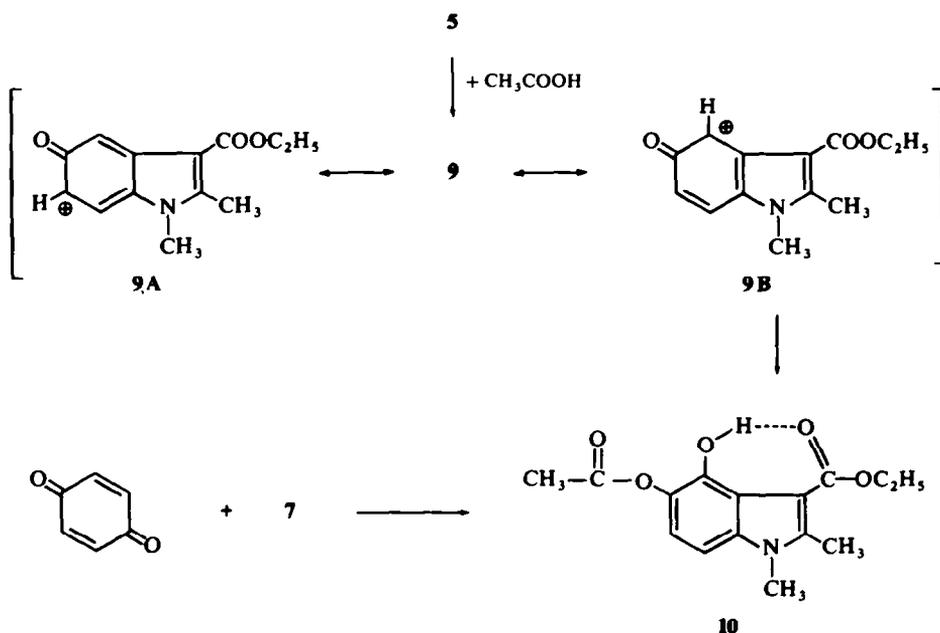
2. Als Reduktionsprodukt des *cis*-Chinons 3 ist das Hydrochinon-Derivat 1 zu erwarten.<sup>5</sup> Derivate dieses Typs können aber unter diesen Bedingungen nicht zum 5-Hydroxyindol umgesetzt werden.<sup>2, 3b, 3c, \*</sup>

Diese Untersuchungen zeigen, dass chinolartige Halbaminale wie 5 tatsächlich die unmittelbare Vorstufe der 5-Hydroxyindole bei der Nenitzescu-Reaktion in Eisessig darstellen. Der Mechanismus ist demnach, wie im folgenden Schema ausgeführt, zu formulieren.



\* 1 dürfte ebenso wie 2 in Eisessig in Form des *cis-trans*-Gleichgewichtes  $2 \rightleftharpoons 8 \rightleftharpoons 1$  vorliegen (vergl. R. K. Brown<sup>4b</sup>, S. 430). Ich konnte 6 durch Behandlung von 2 mit Essigsäure nicht darstellen.

Bei der Durchführung der Nenitzescu-Reaktion mit N-Aryl-Enaminen in Eisessig können anormale Indol-Derivate<sup>14</sup> entstehen. Analog kann bei der Umsetzung des N-Alkyl-Enamins **7** mit *p*-Benzochinon in Eisessig als Endprodukt das Indol **10** erhalten werden. Diese Reaktion ist demnach allgemeingültig.\* Die gleiche Substanz erhielt ich auch bei der Behandlung des Carbinolamins **5** mit Essigsäure in Abwesenheit eines Reduktionsmittels. Hieraus kann geschlossen werden, dass das Indol **10** während der Nenitzescu-Reaktion aus **5** entsteht. Die Umsetzung kann unter diesen Bedingungen durch Addition eines Acetatians an das energetisch günstigste Carboniumion **9B** formuliert werden.

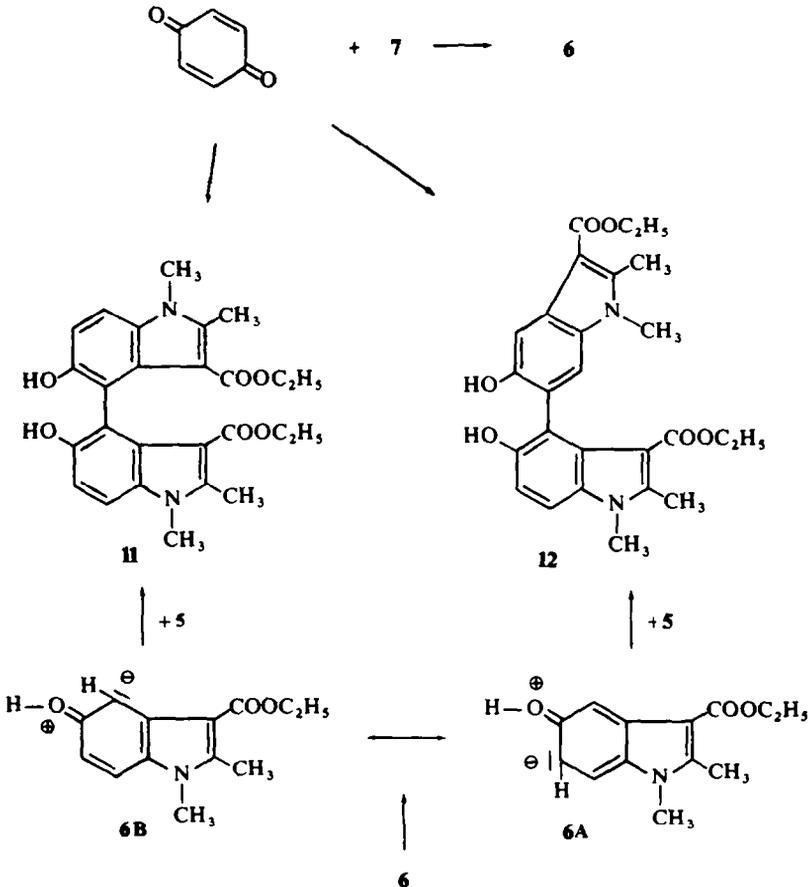


Wie bereits kurz mitgeteilt<sup>18</sup> entstehen auch 4,4'-Diindol-Derivate als Nebenprodukte bei der Nenitzescu-Reaktion. Bei der Umsetzung von Chinon mit **7** in Eisessig bei Raumtemperatur habe ich neben dem 5-Hydroxyindol-Abkömmling **6** noch zwei dimere Indole isoliert. Aufgrund der Analyse der NMR-Spektren der erhaltenen Substanzen, sowie der Acetylierungsprodukte und bzw. eines Methylierungsproduktes können den erhaltenen dimeren Verbindungen die 4,4'- und 4,6'-Diindol Strukturen **11** und **12** zugeordnet werden. Bei der Behandlung des Carbinolamins **5** mit **6** in Eisessig entstehen ebenfalls die dimeren Indol-Abkömmlinge **11** und **12**. Dies konnte dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden. Auch gelang die Isolierung und Identifizierung der Verbindung **12**. Diese Umsetzungen zeigen, dass die Bildung dimerer Indol-Derivate bei der Nenitzescu-Reaktion aus dem Carbinolamin **5** möglich ist.

5-Hydroxyindol-Derivate vom Typ **6** werden erfahrungsgemäss<sup>19</sup> in 4 bzw. 6-Stellung elektrophil substituiert. Die Reaktion von **5** über **9B** kann daher mit den mesomeren Formen **6B** und **6A** zu **11** und **12** formuliert werden.

\* Die Bildung von 6-Hydroxyindol-Derivaten<sup>15</sup> ist dagegen als Sonderfall<sup>16</sup> anzusehen. Die Umsetzung gelingt nur mit einigen N-Aryl-Enaminen, die einen elektronenspendenden Substituenten am Aryl-Rest tragen.<sup>17</sup>

Bei diesen dimeren 5-Hydroxy-indol-3-carbonestern kann ein interessantes NMR-spektroskopisches Phänomen beobachtet werden: Da die Indolringe aus sterischen Gründen verdrillt angeordnet sind, stehen die Äthylgruppen des Esters in der Ebene über dem Aromaten und erfahren eine diamagnetische Abschirmung. Entsprechend werden die Signale zu höherem Feld verschoben. Das lässt sich an der chemischen Verschiebung der Signale für die Methyl- und Methylengruppe des Äthylesters verfolgen. Während die Signale bei den monomeren Indol-Derivaten im Bereich von 1.2 bis 1.4 (CH<sub>3</sub>-C=O) und 4.3 bis 4.4 ppm (C-CH<sub>2</sub>-O) liegen, findet man bei den 4,4'-Diindol-Derivaten von Typ 11 und den entsprechenden N-Benzyl-Derivaten<sup>18</sup> Signale bei 0.7 (CH<sub>3</sub>-C=O) und 3.4 bis 3.6 ppm (C-CH<sub>2</sub>-O), also eine diamagnetische Verschiebung um 0.5 bis 0.7 ppm (CH<sub>3</sub>-C=O) bzw. um 0.7 bis 1 ppm (C-CH<sub>2</sub>-O). Bei den 4,6'-Diindol-Derivaten steht nur eine der beiden Äthylgruppen in der Ebene über dem Aromaten, während die andere Äthylgruppe frei in den Raum ragt. In Übereinstimmung hiermit beobachtet man bei Derivaten von Typ 12 Signale für eine abgeschirmte (CH<sub>3</sub>-C=O): 0.6 bis 0.8 ppm: C-CH<sub>2</sub>-O: 3.4 bis 3.5 ppm und für eine freie Äthylgruppe (CH<sub>3</sub>-C=O: 1.3 bis 1.4: C-CH<sub>2</sub>-O: 4.3 bis 4.5 ppm).



Bei der Reduktion des Carbinolamins 5 mit dem Hydrochinon-Derivat 2 in Eisessig konnte ich die gleichzeitige Bildung von 10, 11 und 12 neben dem 5-Hydroxy-indol 6 dünn-schichtchromatographisch nachweisen. Diese Tatsache kann folgendermassen erklärt werden: Unter diesen Bedingungen wird 5 durch 2 zu 6 reduziert. Hierbei entsteht aus 2 wiederum 5, das dann durch Addition von 6 zu 11 und 12 und durch Addition von Essigsäure zu 10 weiterreagiert.

Aus den durchgeführten Untersuchungen kann geschlossen werden, dass 6 während der Nenitzescu-Reaktion überwiegend durch Reduktion von 5 mit Hydrochinon entsteht. Bei der Reduktion von 5 mit 2 treten dagegen die beobachteten Nebenreaktionen ein.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Schmp.: Linström; UV-Spektren: Zeiss-Spektralphotometer M4 QII, in Dioxan; IR-Spektren: Photometer 237 (Perkin-Elmer), in KBr; NMR-Spektren: A 60 A (Varian); Tetramethylsilan als innerer Standard, Angabe der chemischen Verschiebung: in ppm nach der  $\delta$ -Skala; Massenspektren: Varian MAT CH 7; Abkürzungen: DMFA = Dimethylformamid; dc = dünnschichtchromatographisch; Lösungsmittel für die DC: I =  $\text{CHCl}_3$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; Äthylacetat 85:10:5; ( $\text{CHCl}_3$  enthält 1% Äthanol), II = Benzol: Äthanol 90:10; (Äthanol enthält 1% Methyläthylketon); DC auf DC-Folien, Woelm, Kieselgel F 254/366.

#### 7a-Hydroxy-1,2-dimethyl-5-oxo-5,7a-dihydro-indol-3-carbonsäureäthylester 5

Das Chinon<sup>45</sup> wird mit Methanol bzw. Dimethylformamid versetzt oder in Tetrachlorkohlenstoff gelöst und Nitromethan dazugegeben. Nach kurzer Zeit, ggf. nach Erwärmen, schlägt die Farbe von violett nach rot um und 5 fällt in Form von roten Kristallen aus. Die Kristalle werden abgesaugt, mit Methanol gewaschen und aus viel Benzol umkristallisiert. Schmp. 156°. UV: 240 nm ( $1\text{g } \epsilon = 4.14$ ), 290 (4.08), 450 (3.76). IR: 1510, 1580, 1645, 1675, 3120 (OH)  $\text{cm}^{-1}$ . NMR (Pyridin- $d_5$ ): 1.20 t ( $\text{CH}_3\text{—C—O}$ ): 2.42 s (2- $\text{CH}_3$ ); 3.10 s (N- $\text{CH}_3$ ); 4.25 q (C- $\text{CH}_2\text{—O}$ ); 6.30 dd I = 2 u. 10 Hz ( $\text{H}_6$ ); 6.83 d I = 2 Hz ( $\text{H}_4$ ); 7.30 d I = 10 Hz ( $\text{H}_7$ ); 9.3 (OH), MS = 249, 233, 220, 205, 203. ( $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4$  (249.3). Ber: C, 62.63; H, 6.07; N, 5.62; Gef: C, 62.75; H, 6.22; N, 5.42%).

#### 5-Hydroxy-1,2-dimethyl-indol-3-carbonsäureäthylester 6

a. 200 mg Hydrochinon werden in 20 ml Eisessig kalt gelöst und 120 mg 5 dazugegeben. Die Suspension bleibt bei gelegentlichem Umschwenken 24 Std. bei Zimmertemperatur stehen, dann wird abgentscht, mit Eisessig, Wasser und Isopropanol gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 70 mg (63% d. Th.), Schmp. 209°, Mischschmp. mit authentischem Material:<sup>12</sup> 210°, IR-Spektrum und  $R_f$ -Werte (I: 0.13; II: 0.33) sind mit 6 identisch.

b. 50 mg 2 und 50 mg 5 werden in 10 ml Eisessig kalt gelöst. Nach 24 stdg. Stehen bei Zimmertemperatur wird vom Niederschlag abgentscht. Der Niederschlag wird mit Aceton gründlich gewaschen. Die Kristalle schmelzen bei 305°, der Mischschmp. mit reinem 12 beträgt 315°. Das Filtrat wird i. Vak. abgezogen. Im DC des in heissem Aceton teilweise löslichen Rückstandes können durch Vergleich mit den gleichzeitig aufgetragenen Reinsubstanzen 6, 2, 5, 10, 11 und 12 folgende Stoffe nachgewiesen werden: Lösungsmittel I: 11 ( $R_f = 0.03$ ), 12 ( $R_f = 0.06$ ), 6 ( $R_f = 0.13$ ), 10 ( $R_f = 0.38$ ); Lösungsmittel II: 11 ( $R_f = 0.27$ ), 6 ( $R_f = 0.33$ ) und 12 ( $R_f = 0.35$ ), 10 ( $R_f = 0.47$ ).

c. 50 mg 2 werden in 10 ml Eisessig gelöst. Nach 1 stdg. Erhitzen zum Sieden oder nach 24 stdg. Stehen bei Zimmertemperatur wird i. Vak. zur Trockne eingengt. Aus dem Rückstand kann durch Behandlung mit Benzol oder Eisessig oder Isopropanol kein Indol 6 isoliert werden, auch dc ist 6 nicht nachweisbar.

#### 5-Acetoxy-4-hydroxy-1,2-dimethyl-indol-3-carbonsäureäthylester 10

a. 11 g *p*-Benzochinon werden in absolutem Eisessig (300 ml) gelöst und 30 Min. zum Sieden erhitzt. Zu der siedenden Lösung gibt man langsam eine Lösung von 7 g *N*-Methyl- $\beta$ -aminocrotonsäureäthylester unter gutem Rühren. Nach beendeter Zugabe wird noch 1 Std. zum Sieden erhitzt, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und das verbleibende Öl mit Toluol bzw. Isopropanol zur Kristallisation gebracht, abgentscht und mit Eisessig gewaschen. Umkristallisation aus Isopropanol oder Benzol. Ausbeute: etwa 15%, Schmp. 207°.

b. 50 mg 5 (oder 4, das sich unter diesen Bedingungen in 5 umlagert) werden bei Zimmertemperatur in absolutem Eisessig oder in Benzol bzw. Dioxan gelöst und dann mit einigen Tropfen Essigsäure versetzt. Die entfärbte Lösung wird eingengt. Die nach kurzer Zeit gebildeten Kristalle werden abgentscht und mit Benzol und Isopropanol gewaschen. Zweimalige Umkristallisation aus Isopropanol. Schmp. 206°. Die Substanz ist aufgrund eines Mischschmelzpunktes (207°), eines DC (Lösungsmittel I) und IR-spektroskopischen Vergleichs mit der nach Vorschrift (a) erhaltenen Substanz identisch. UV: 218 nm ( $1\text{g } \epsilon = 4.35$ ); 246 (4.11); 295 (3.81). IR: 1595, 1620, 1640, 1755, 2800-2900 (OH)  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.4 t ( $\text{CH}_3\text{—}$

C—O); 2.40 s und 2.60 s (2-CH<sub>3</sub> und CH<sub>3</sub>COO); 3.50 s (N—CH<sub>3</sub>); 4.40 q (C—CH<sub>2</sub>—O); 6.70 d (H<sub>7</sub>) I = 8 Hz; 6.95 d (H<sub>6</sub>) I = 8 Hz; 11.75 s (OH). MS: 291 (M<sup>+</sup>), 249 (M<sup>+</sup>-Keten), 203 (249-Aethanol), 174 (203-CHO). (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub> (291.3). Ber: C, 61.86; H, 5.88; N, 4.81; Gef: C, 62.13; H, 5.94; N, 4.90%).

#### Acetyl-Derivat

4,5-Diacetoxy-1,2-dimethyl-indol-3-carbonsäureethylester. C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub> (333.4). Schmp. 155° (Ligroin): Ber: C, 61.26; H, 5.74; N, 4.20; Gef: C, 61.10; H, 5.51; N, 4.49% UV: 225 nm (lg ε = 4.53), 285 (4.06). IR: 1700, 1765 cm<sup>-1</sup>; NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.37 t (CH<sub>3</sub>—C—O); 2.32 s und 2.38 s (CH<sub>3</sub>COO); 2.64 s (2-CH<sub>3</sub>), 3.60 s (N—CH<sub>3</sub>), 4.32 q (C—CH<sub>2</sub>—O); 7.03 s (H<sub>6</sub> u. H<sub>7</sub>); MS: 333 (M<sup>+</sup>), 291 (M<sup>+</sup>-Keten), 249 (291-Keten), 203 (249-Aethanol).

5,5'-Dihydroxy-1,1',2,2'-tetramethyl-4,4'-diindol-3,3'-dicarbonsäure-diäthylester **11** und 5,5'-Dihydroxy-1,1',2,2'-tetramethyl-4,6'-diindol-3,3'-dicarbonsäure-diaethylester **12**

a. 12 g *p*-Benzochinon werden in 300 ml Essigsäure (90, 99 oder 100%) gelöst und unter Rühren bei Wasserkühlung langsam mit einer Lösung von 13 g N-Methyl-β-amino-crotonsäureethylester in 20 ml Essigsäure versetzt. Nach 12 stdg. Rühren und Stehen über Nacht wird der gebildete Niederschlag abgutscht und mit 600 ml Methanol ausgekocht. Die Methanollösung enthält **6** und **10**. Der in Alkohol unlösliche Rückstand wird mit 600 ml Aceton ausgekocht. Die Acetonlösung enthält **11** und **12** neben wenig **6** bzw. **10**. Der in Aceton unlösliche Rückstand wird aus DMFA umkristallisiert. Man erhält reines **12**. Schmp. 320°. Ausbeute: etwa 7% d. Th. Aus den Eisessig-Mutterlaugen kann nach dem Abziehen des Lösungsmittels und Bearbeitung des zurückbleibenden Öls mit Aether ein kristalliner Niederschlag erhalten werden, der in Alkohol schwer löslich ist und aus Eisessig und Dioxan umkristallisiert wird. Man erhält **11** in etwa 5%iger Ausbeute d. Th. Schmp. 280°. Nach Abziehen der Acetonlösung (s.o.) kann durch fraktionierte Kristallisation des Rückstandes aus DMFA ebenfalls **11** und **12** erhalten werden.

b. 100 mg **5** werden zu einer Suspension von 200 mg **6** in 25 ml Eisessig gegeben und unter gelegentlichem Umschwenken 24 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und der feste Rückstand aus Dioxan umkristallisiert. Man erhält ein Gemisch von **11** und **12**, wie dc nachgewiesen werden kann: Lösungsmittel I: **12** (R<sub>f</sub> = 0.06), **11** (R<sub>f</sub> = 0.03); Lösungsmittel II: **12** (R<sub>f</sub> = 0.35); **11** (R<sub>f</sub> = 0.27). Bei der weiteren Umkristallisation des Gemisches aus DMFA erhält man **12** (Schmp. 308°; Mischschmp. 312°).

c. Siehe bei der Darstellung von **6** nach Methode (b)

**11**: C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (464.5); Ber: C, 67.23; H, 6.08; N, 6.03; Gef: C, 67.06; H, 5.86; N, 6.54. IR: 1570, 1650, 1660, 3400 cm<sup>-1</sup>; NMR (Pyridin-d<sub>2</sub>): 0.70 (CH<sub>3</sub>—C—O); 2.50s (2-CH<sub>3</sub>); 3.44s (N—CH<sub>3</sub>); 3.6m (C—CH<sub>2</sub>—O); 7.25 (Aryl-H), MS (200°): 464 (M<sup>+</sup>) rel. I. 100%; 418 (464-Aethanol) 52%; 372 (418-Aethanol) 38%.

#### Acetylierungsprodukt von **11**

5,5'-Diacetoxy-1,1',2,2'-tetramethyl-4,4'-diindol-3,3'-dicarbonsäurediaethylester. C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (548.6). Schmp. 233° (Alkohol). Ber: C, 65.68; H, 5.88; N, 5.11; Gef: C, 65.90; H, 5.82; N, 5.16. IR: 1700, 1750 cm<sup>-1</sup>; NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.70 t (CH<sub>3</sub>—C—O); 1.85 s (CH<sub>3</sub>COO); 2.60 s (2-CH<sub>3</sub>); 3.35 m (C—CH<sub>2</sub>—O); 3.75 (N—CH<sub>3</sub>); 7.2 d I = 10 Hz und 7.3 d I = 10 Hz (H<sub>6</sub> und H<sub>7</sub>), MS(220°): 548 (M<sup>+</sup>) rel. I. 100%; 506 (548-Keten) 100%; 460 (506-Aethanol) 89%; 418 (460-Keten) 89%; 372 (418-Aethanol) 100%; 344 (372-CO) 89%.

**12**: C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (464.5). Schmp. 320° (DMFA). Ber: C, 67.23; H, 6.08; N, 6.03; Gef: C, 67.30; H, 5.92; N, 5.89. IR: 1620, 1635, 1685, 3140, 3300 cm<sup>-1</sup>; NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 0.63 t (CH<sub>3</sub>—C—O), 1.40 t (CH<sub>3</sub>—C—O); 2.50 s (2-CH<sub>3</sub>); 3.15 m (C—CH<sub>2</sub>—O); 3.54 s (N—CH<sub>3</sub>); 3.66 s (N—CH<sub>3</sub>); 4.33 q (C—CH<sub>2</sub>—O); 6.88 d (H<sub>6</sub>) I = 8 Hz; 7.05 s (H<sub>7</sub>); 7.27 d (H<sub>7</sub>) I = 8 Hz; 7.55 s (H<sub>4</sub>). MS (260°): 464 (M<sup>+</sup>) rel. I. 54%; 418 (464-Aethanol) 100%; 390 (418-CO) 26%; 345 (390-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O) 17%; 317 (345-CO) 9%.

#### Acetylierungsprodukt von **12**

5,5'-Diacetoxy-1,1',2,2'-tetramethyl-4,6'-diindol-3,3'-dicarbonsäurediaethylester. C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (548.6). Schmp. 218° (Methanol). Ber: C, 65.68; H, 5.88; N, 5.11; Gef: C, 65.44; H, 6.00; N, 5.08. IR: 1675, 1700, 1750 cm<sup>-1</sup>; NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.75 t u. 1.46 t (CH<sub>3</sub>—C—O); 1.95 s u. 2.05 s (CH<sub>3</sub>COO); 2.57 s (2-CH<sub>3</sub>); 2.78 s (2-CH<sub>3</sub>); 3.62 s (N—CH<sub>3</sub>); 3.72 s (N—CH<sub>3</sub>); 3.0-3.5 m (C—CH<sub>2</sub>—O); 4.45 q (C—CH<sub>2</sub>—O); 7.09 d (H<sub>6</sub>) I = 9 Hz; 7.14 s (H<sub>7</sub>); 7.33 d (H<sub>7</sub>) I = 9 Hz; 8.00 s (H<sub>4</sub>). MS (175°): 548 (M<sup>+</sup>) rel. I. 36%; 506 (M<sup>+</sup>-Keten) 55%; 464 (506-Keten) 55%; 460 (506-Aethanol) 58%; 418 (460-Keten, 464-Aethanol) 100%; 390 (418-CO) 27%; 345 (390-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O) 21%; 317 (345-CO) 12%.

**Methylierungsprodukt von 12**

5,5'-Dimethoxy-1,1',2,2'-tetramethyl-4,6'-diindol-3,3'-dicarbonsäurediäthylester. 1.5 g 12 werden in 300 ml heissen Dioxan gelöst, unter N<sub>2</sub>-Atm. mit 100 ml Kalilauge (10%) versetzt und 100 ml Wasser zugefügt. Nach dem Erkalten wird mit überschüssigem Dimethylsulfat versetzt und 6 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Der nach der Zugabe von 400 ml Wasser gebildete Niederschlag wird abgenutscht und aus Ligroin umkristallisiert. Ausbeute: 80%; Schmp. 186°; C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (492.6). Ber: C, 68.27; H, 6.55; Gef: C, 67.85; H, 6.14. IR: (1620), 1690 cm<sup>-1</sup>; NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.70 t und 1.48 t (CH<sub>3</sub>-C-O): 2.51 s und 2.73 s (2-CH<sub>3</sub>): ~3.25 m und 4.45 q (C-CH<sub>2</sub>-O): 7.03 d I = 9 Hz (H<sub>6</sub>); 7.07 s (H<sub>7</sub>); 7.18 d I = 9 Hz (H<sub>7</sub>); 7.75 s (H<sub>4</sub>). MS (100°): 492 (M<sup>+</sup>) rel. I. 100%; 446 (M<sup>+</sup>-Aethanol) 23%; 431 (446-CH<sub>3</sub>) 73%.

## LITERATUR

- <sup>1</sup> H. Krauch und W. Kunz, *Reaktionen der organischen Chemie* S. 423. Hüthig Verlag, Heidelberg (1966)
- <sup>2</sup> G. Domschke, *Z. Chem.* **6**, 41 (1966)
- <sup>3</sup> D. Raileanu und C. D. Nenitzescu, *Rev. Roumaine Chim.* **10**, 339 (1965); *Chem. Abstr.* **63**, 9903 (1965)
- <sup>3a</sup> G. R. Allen, Ch. Pidacks und M. J. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 2536 (1966);
- <sup>4</sup> M. J. Weiss, C. R. Allen, G. J. Gibbs, C. Pidacks, J. F. Poletto und W. A. Remers, in R. N. Castle, *Topics in Heterocyclic Chemistry* S. 178. Wiley-Interscience, New York (1969)
- <sup>5</sup> R. Littell, G. O. Morton und G. R. Allen, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 3740 (1970)
- <sup>6a</sup> R. J. Sundberg, *The Chemistry of Indoles, Organic Chemistry* Vol. 18, S. 171. Academic Press, New York (1970);
- <sup>6</sup> R. K. Brown, in W. J. Houlihan, *Indoles* S. 413-436. Wiley-Interscience, New York (1972). (*The Chemistry of Heterocyclic Compounds* Edited A. Weissberger and E. C. Taylor) Vol. 25
- <sup>7</sup> A. N. Grinev, V. N. Ermakova und A. P. Terent'ev, *Z. Obsc. Chim.* **32**, 1948 (1962); *Chem. Abstr.* **58**, 4498 f (1963)
- <sup>8</sup> G. Domschke, *Chem. Ber.* **92**, 3244 (1959)
- <sup>9</sup> Y. Yamada und M. Matsui, *Agr. Biol. Chem.* **34**, 724 (1970)
- <sup>10</sup> A. N. Grinev, G. Y. Uretskaya und S. F. Liberman, *Chim. geteroc. soed.* **3**, 335 (1971)
- <sup>11</sup> D. Buckley, H. B. Henbest und P. Slade, *J. Chem. Soc.* 4891 (1957)
- <sup>12</sup> D. Raileanu, M. Palaghita und C. D. Nenitzescu, *Tetrahedron* **27**, 5031 (1971)
- <sup>13</sup> J. H. Day und A. Joachim, *J. Org. Chem.* **30**, 4107 (1965)
- <sup>14</sup> A. N. Grinev, N. K. Kul'bovskaya und A. P. Terent'ev, *Z. Obsc. Chim.* **25**, 1355 (1955); *Chem. Abstr.* **50**, 4903 g (1956)
- <sup>15</sup> K. D. McMurtrey und G. D. Daves, *J. Org. Chem.* **35**, 4252 (1970)
- <sup>16</sup> U. Kuckländer, *Arch. Pharmaz.* **304**, 602 (1971)
- <sup>17</sup> F. Eiden und U. Kuckländer, *Ibid.* **304**, 57 (1971)
- <sup>18</sup> W. Werner, *Ibid.* **305**, 350 (1972)
- <sup>19</sup> U. Kuckländer, unveröffentlicht
- <sup>20</sup> U. Kuckländer, *Tetrahedron Letters* 2093 (1971)
- <sup>21</sup> M. R. Bell, R. Oesterlin, A. L. Beyler, H. R. Harding und G. O. Potts, *J. med. Chem.* **10**, 264 (1967)