

## BEOBACHTUNGEN ZUM MECHANISMUS DER NENITZESCU-REAKTION<sup>1</sup> – II

U. KUCKLÄNDER\*

Pharmazeutisches Institut der Freien Universität Berlin

(Received in Germany 23 October 1972; Received in UK for publication 7 November 1972)

**Zusammenfassung**—Die Pyrroloindole 9, 10 und 12 werden als Nebenprodukte der Nenitzescu-Reaktion isoliert. Die Struktur einer möglichen Vorstufe der Pyrrole [2,3-*f*] indole, das Carbinolamin 13, wurde mit chemischen und spektroskopischen Methoden untersucht. 13 konnte unter Nenitzescu-Bedingungen nicht zum Pyrroloindol 11, sondern zum Furano-indolenin 16 umgesetzt werden. Die Entstehung des Pyrrolo [3,2-*e*] indols 12 aus dem Carbinolamin 17 wird durch entsprechende Umsetzung nachgewiesen. Ein Reaktionsverlauf über das ringoffene Indol 19 wird ausgeschlossen und damit ein direkter Ringschluß von *F* wahrscheinlich gemacht. Reaktionsversuche zeigen, dass 17 in einem apolaren, aprotischen Reaktionsmedium nicht als Vorstufe der Hydroxyindole anzusehen ist. Somit ist eine Umsetzung nach dem Oxydations-Reduktions-Mechanismus unter diesen Bedingungen nicht möglich. Die Untersuchungen lassen in diesem Fall auf einen anderen Mechanismus, nämlich eine direkte Cyclisierung von *H* schliessen.

**Abstract**—The pyrrolo-indoles 9, 10 and 12 have been isolated as by-products. The structure of carbinolamine 13, a potential precursor of pyrrolo [2,3-*f*] indoles, was examined by chemical and spectroscopic methods. Under Nenitzescu-conditions 13 could not be reduced to the pyrroloindole 11, but the furano-indolenin 16 was isolated. The origin of the pyrrolo [3,2-*e*] indole 12 from carbinolamin 17 was proved by a corresponding reaction. The course of the reaction via the ring-opening of the indole 19 can be excluded and thus a direct ring-closure of *F* is made probable. Attempts to reduce 17 show that the carbinolamine can not be considered as a precursor of hydroxyindoles in an apolar, aprotic medium. Thus a reaction corresponding to an oxidation-reduction mechanism is not possible under these conditions. The experiments indicate that another mechanism, namely the direct cyclisation of *H* in this case leads to indole formation.

Nach der Durchführung der Nenitzescu-Reaktion mit den *N*-Alkyl- $\beta$ -aminocrotonester-Derivaten 1 und 2 in Chloroform konnte ich außer den bekannten<sup>2,3</sup> 5-Hydroxyindol-Abkömmlingen 4 und 5 jeweils die Pyrrolo[2,3-*f*] indole 9 und 10 aus den Mutterlaugen isolieren. Aus 2 entsteht in Benzol auch bei einem Mol-Verhältnis 1:1 (Chinon/Enamin) neben 5 das bekannte<sup>3</sup> Hydrochinon-Derivat 6. Bei der Umsetzung mit überschüssigem 2 erhielt ich neben 5 und 10 das Pyrrolo [3,2-*e*] indol-Derivat 12.

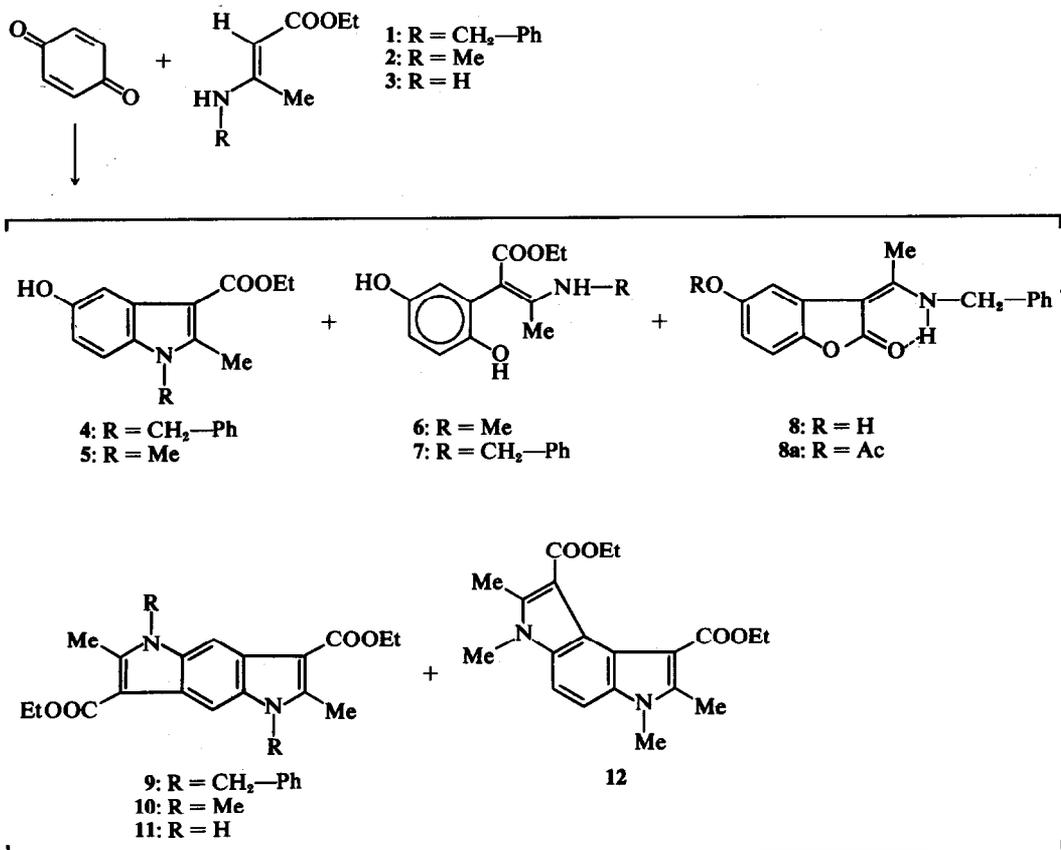
Die Strukturen von 9, 10 und 12 wurden aufgrund der Elementaranalysen und der spektroskopischen Untersuchung erkannt. In den Massenspektren von 9, bzw. 10 und 12 findet man die Molekülionen  $M^+ = 508$  bzw. 356 als Basis-Peak. Die beiden Aethylestergruppen werden bei 9 und 10 bevorzugt unter Aethylenabspaltung abgebaut, z. B. bei 10:  $m/e$  (130°) = 328 rel. I. 44% und 300 rel. I. 37%. Im IR-Spektrum (KBr) der Pyrroloindole tritt die Ester-carbonylbande bei 1680 bis

1700  $\text{cm}^{-1}$  auf, eine OH- oder NH-Absorption fehlt. Das langwellige Absorptionsmaximum bei 345 nm im UV-Bereich spricht für die Pyrrolo [2,3-*f*] indol-Struktur<sup>4</sup> von 9 und 10. Die Pyrrolo [3,2-*e*] indol-Struktur von 12 ergibt sich aus dem kürzerwelligen Absorptionsmaximum bei 315 nm. Die Pyrroloindol-Struktur von 12 wird ferner durch das NMR-Spektrum in DMFA-*d*<sub>7</sub> bestätigt. Es treten in Übereinstimmung mit der symmetrischen Struktur Signale für je zwei chemisch äquivalente Gruppen bei  $\delta = 1.22$  t und 4.25 q (Aethyl); 2.65 s (Methyl); 3.80 s (N-Methyl) und 7.37 s (Aryl-H) auf.

Bei der alkalischen Aufarbeitung der  $\text{CHCl}_3$ -Mutterlaugen eines Nenitzescu-Ansatzes mit 1 fällt ferner das Benzofuranon 8 an.

Die Struktur† geht aus den Elementaranalysen und dem spektroskopischen Befund von 8 und dessen Acetyl-Derivat hervor. Das Signal der *N*-Methylengruppe im NMR-Spektrum von 8 in Pyridin-*d*<sub>5</sub> und von 8a in  $\text{CDCl}_3$  bildet aufgrund der Kopplung mit dem NH-Proton ( $\delta = 10.3$  und 10.0 ppm) ein Dublett bei 4.60 ppm/I = 6 Hz. Die Kopplung entfällt beim Austausch mit  $\text{D}_2\text{O}$ . Diese Tatsache spricht für das Vorliegen einer exocyclischen Enaminstruktur.

†Dieser Verbindungstyp wurde von Raileanu<sup>5</sup> beim Versuch der alkalischen Methylierung von Hydrochinon-Derivaten des Typs 6 (R=H) erhalten. Entsprechend dürfte sich 8 aus 7 bei der Aufarbeitung gebildet haben.



Bei der Nenitzescu-Reaktion in Chloroform oder Dichloraethan mit  $\beta$ -Aminocroton- bzw.  $\beta$ -Aminozimtsäureestern wurden disubstituierte Hydrochinon- bzw. Chinon-Derivate (B bzw. C) erhalten.<sup>6,7</sup> Es wird angenommen,<sup>5</sup> dass Verbindungen vom Typ B aus dem Chinon A durch Michael-Addition eines weiteren Enamin-Moleküls entstehen. Es wäre nun denkbar, dass die Pyrroloindole 9 und 10 über C und Verbindungen des Typs 13 durch doppelten Nenitzescu-Ringschluß nach einem Oxydations-Cyclisierungs-Reduktions-Mechanismus<sup>1</sup> (Mech. A) in Analogie zur Bildung von 5-Hydroxyindol-Derivaten entstehen.

Das Carbinolamin 13 ist bereits 1929 von Nenitzescu<sup>6</sup> erhalten worden, ohne daß die Struktur bisher geklärt wurde.\*

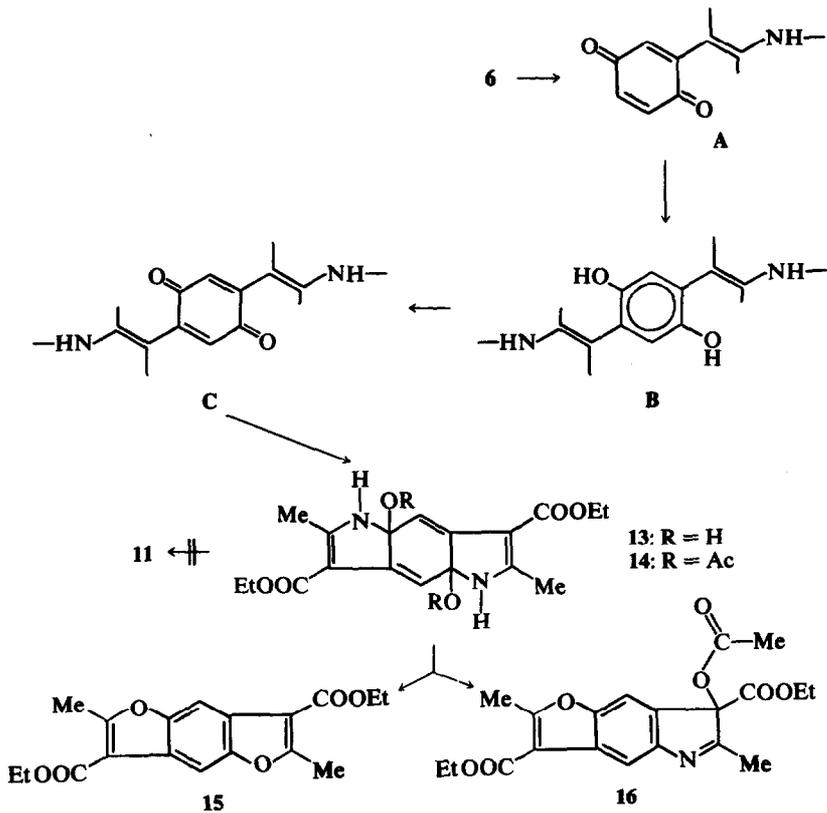
Die UV-Absorption von 13 mit einem langwelligen Maximum bei 400 nm ( $\lg \epsilon = 4.40$ ) steht ebenso, wie das im Massenspektrometer regis-

trierte Molekülion  $M^+ = 362$  und einer Carbonylbande bei 1690, sowie Schwingungen für OH- und NH-Gruppierungen bei 3320 und 3380  $\text{cm}^{-1}$  im Einklang mit der Struktur. Die Pyrrolo [2,3-f] indol-Struktur wird durch Umsetzung von 13 und 14 zu dem bekannten<sup>9</sup> Difuran 15 bei Behandlung von 13 mit Zink in Eisessig bewiesen. Das im Massenspektrometer registrierte Molekülion des Acetyl-Derivates 14  $M^+ = 446$  zeigt ebenso wie die Elementaranalysen die Einführung von 2 Acetylgruppen an. Die Grundstruktur von 13 ist bei der Acetylierung erhalten geblieben, wie aus der kaum veränderten Lage der langwelligen UV-Absorption von 14 bei 405 nm ( $\lg \epsilon = 4.65$ ) hervorgeht. Das NMR-Spektrum von 14 in Pyridin-d<sub>5</sub> bestätigt die symmetrische Struktur aufgrund entsprechender Signale für je zwei chemisch äquivalente Gruppen bei 2.1 ppm s (Methyl); 1.1 t und 4.2 q (Aethyl); 2.0 s (Acetyl); 6.8 s (olef. H); 9.7 s (NH).

Die Überführung von 13 in das Pyrrolo-indol 11 gelang bisher jedoch nicht. Bei der Umsetzung von 13 oder 14 mit Eisessig entsteht auch in Gegenwart von Hydrochinon 16.

Da die Synthese von Pyrrolo-indolen auf dem Weg A-B-C-13-11 offenbar nicht realisiert werden

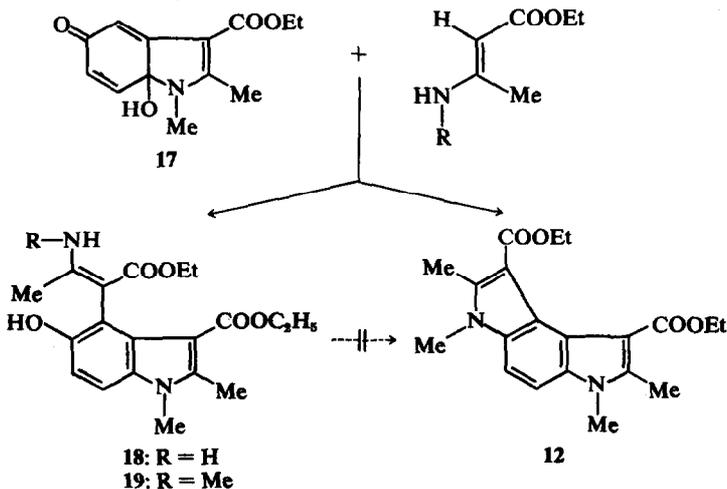
\*Monti<sup>6</sup> dürfte die gelbe Verbindung 13 ebenfalls isoliert haben, die von ihm mit 7 bezeichnete Substanz stimmt in dem angegebenen physikalischen Verhalten mit dem von 13 überein. Die von Monti angegebene Struktur eines Chinon-Derivates vom Typ A ist schon aufgrund der gelben Farbe auszuschließen.



kann, wurde untersucht, ob ein anderes Zwischenprodukt der Nenitzescu-Reaktion zu einem Pyrroloindol umgesetzt werden kann. Kürzlich<sup>1</sup> wurde die Entstehung von 5, sowie einigen Nebenprodukten aus dem Carbinolamin 17 nachgewiesen. Tatsächlich reagiert 17 mit 2 in Eisessig in 50% iger Ausbeute direkt zu 12. Aus den Mutterlaugen des Reaktionsansatzes kann 19 in 1% iger Ausbeute isoliert werden. Bei der Umsetzung von 17 mit 3

kann dagegen nur die Additions-Verbindung 18 in sehr guter Ausbeute isoliert werden. Die Bildung von 12, 18 und 19 aus 17 kann in siedendem Chloroform oder Benzol bei längerer Reaktionszeit und geringerer Ausbeute ebenfalls beobachtet werden.

Der Sitz der Enamingruppe in 4-Stellung bei 18 bzw. 19 geht aus dem im NMR-Spektrum in DMFA- $d_7$  bzw. DMSO- $d_6$  sichtbaren AB-System



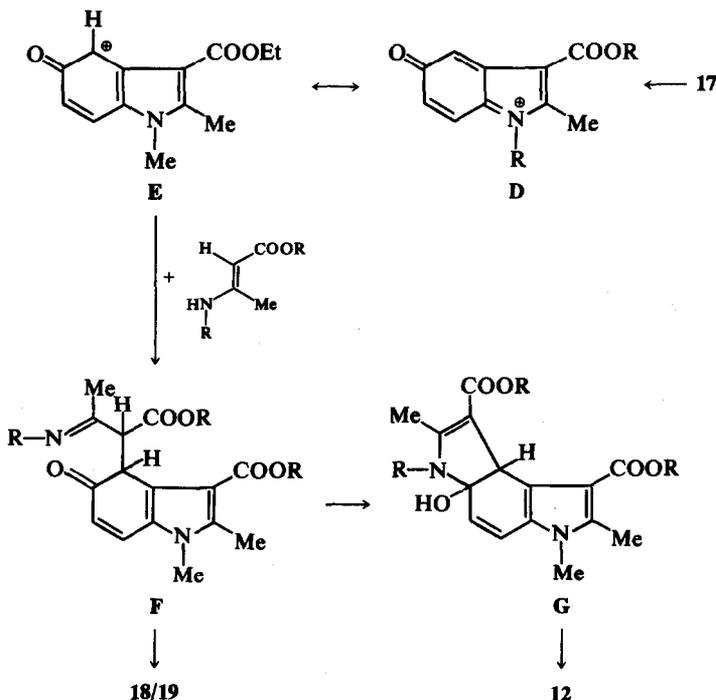
der Protonen  $H_6$  und  $H_7$  bei 6.8 und 7.2 ppm mit einer ortho-Kopplung von 8 Hz hervor. Die Bildung von 12, 18 und 19 zeigt ebenso wie die Addition von Essigsäure<sup>1</sup> eine unter diesen Bedingungen begünstigte nukleophile Substitution bei 17 in 4-Stellung.

Die freie Aminogruppe befindet sich bei 18 und 19 in *cis*-Stellung zur Estergruppierung, wie aus der chemischen Verschiebung der Vinylmethyl-Gruppe in den NMR-Spektren mit 1.6 bzw. 1.5 ppm hervorgeht.\*

Die Struktur von 18 und 19 kann durch den im Massenspektrometer (150°) erfolgenden Zerfall belegt werden: 18:  $M^+ = 360$ , rel. I. 60%; 343/62% ( $M^+ - NH_3$ ) 314/62% ( $M^+ - Aethanol$ ); 297/56% (343-Aethanol); 268/100% (314-Aethanol). 19:  $M^+ = 374$ , rel. I. 48%; 343/52% ( $M^+ - CH_3NH_2$ ); 328/74% ( $M^+ - Aethanol$ ); 297/52% (343-Aethanol); 282/100% (328-Aethanol). Die Umsetzung von 17 zu 18 bzw. 12 ist somit als weiterer Hinweis dafür anzusehen, daß das Carbinolamin 17 unter den

Bedingungen der Nenitzescu-Reaktion nicht unter Ringöffnung in 7a-Stellung reagiert. Aufgrund der durchgeführten Untersuchungen ist anzunehmen, daß das Pyrroloindol 12 während der Nenitzescu-Reaktion von Chinon mit 2 aus dem intermediär gebildeten 17 entsteht.

Der Ringschluss von 19 zu 12 gelingt unter den Bedingungen der Bildung von 12, also in Eisessig und in Gegenwart von 17 nicht; es kann unverändertes 19 und das Reaktionsprodukt<sup>1</sup> aus 17 und Essigsäure isoliert werden. Eine Entstehung von 12 aus 17 über 19 nach dem Indol-Ringschluss-Mechanismus A (Oxydation-Reduktion) kann daher bei der Pyrrolo [3,2-*e*] indolbildung ausgeschlossen werden. Ein derartiger Ringschluss findet wohl aufgrund der fehlenden Hydrochinonstruktur von 19 nicht statt. Es muss daher in Abhängigkeit von der je nach Substitution unterschiedlichen Nukleophilie des Imin-Stickstoffs eine direkte Cyclisierung des primären Reaktionsproduktes F zu G bzw. eine Aromatisierung zu 18 erfolgen:

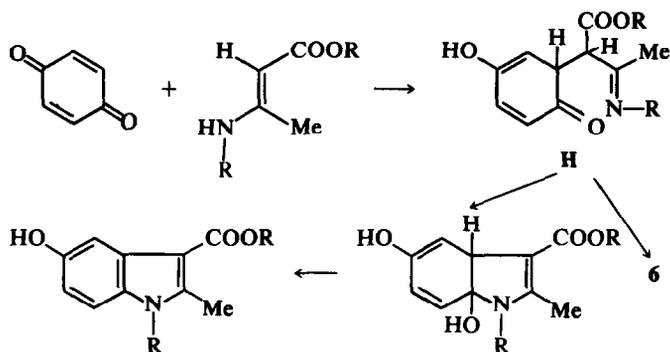


\*Bei einer *trans*-Stellung (Amin/Ester) ist für die dann *cis*-ständige Vinyl-methyl-Gruppe eine chem. Verschiebung von 2.6 ppm zu erwarten.<sup>10</sup>

†Brown<sup>11</sup> führt als Grund die Notwendigkeit einer Oxydation für die Überführung von Hydrochinon-Der. d. Typs 6 in die Hydroxyindolder. an. Dies schließt aber eine direkte Cyclisierung des primären Reaktionsproduktes H nicht aus.

In Analogie zu diesem Pyrrolo [3,2-*e*] indol-Ringschluss kann nun auch bei der Bildung von 5-Hydroxy-indol-Der. nach Nenitzescu ein Indolringschluss durch eine direkte Cyclisierung des primären Reaktionsproduktes H (Mech. B) postuliert werden:

Ein derartiger Mechanismus bei der normalen Nenitzescu-Reaktion ist von Brown kürzlich verworfen worden.†



Ein weiterer Hinweis für den Ablauf der Nenitzescu-Reaktion nach diesem Mechanismus B ergibt sich aus folgender Tatsache: Die Umsetzung des Carbinolamins 17 durch Reduktion mit 6 oder Hydrochinon zum Hydroxy-indol 5 erfolgt in einem aprotischen unpolaren Lösungsmittel nicht.\* Die Nenitzescu-Reaktion mit Chinon und Enamin 2 läuft dagegen unter den gleichen Reaktionsbedingungen (Dioxan, 1 Std., 50°) unter Bildung des Hydroxy-indols mit 35% iger Ausbeute ab.

Das Carbinolamin 17 ist somit unter aprotischen Bedingungen nicht als Zwischenprodukt der Nenitzescu-Reaktion anzusehen. Die Indol-Bildung kann demnach unter diesen Bedingungen nicht nach dem Mech. A, also nicht über eine Oxydation des primären Reaktionsproduktes, sondern sie muß über eine direkte Cyclisierung von H ablaufen.

Die beobachtete Reaktionsträgheit des Carbinolamins gegenüber den genannten organischen Reduktionsmitteln spricht dafür, daß das Indol aus dem entsprechenden Chinonimmoniumion gebildet wird und daß kein Gleichgewicht<sup>11</sup> zwischen Carbinolamin und Chinonimmoniumion existiert. Hierfür ergab sich auch im NMR-Spektrum<sup>1</sup> des Carbinolamins kein Anhaltspunkt.

Eine unmittelbare Cyclisierung des primären Reaktionsproduktes (Mech. B) in Eisessig, wie sie bei der Pyrrolo[3,2-e]indol-Bildung stattfindet, ist bei der Nenitzescu-Reaktion nicht anzunehmen, da bei der Durchführung der Reaktion mit einem Enaminüberschuß in Eisessig die Ausbeute an 5-Hydroxy-indol äußerst gering ist.<sup>12, 13</sup>

Der Ablauf der Indolcyclisierung in Eisessig nach dem Mech. A bei der Nenitzescu-Reaktion

\*17 wurde mit einem dreifachen molaren Überschuß von Hydrochinon bzw. 6 in Dioxan (Konzentration:  $2 \cdot 5 \cdot 10^{-4}$  Mol/l) für 5 Std. auf 50° erwärmt. Bei stündlichen Messungen der Intensität des Absorptionsmaximums im UV-Bereich bei 450 nm läßt sich keine Andeutung einer Intensitätsabnahme feststellen. Zu dem gleichen Ergebnis kommt man in Gegenwart einer Spur Essigsäure (1 Tr./50 ml Dioxan). Eine Lösung von 17 und Hydrochinon in Dioxan/Eisessig (1:1) wird dagegen spontan entfärbt.

und nach dem Mech. B bei der Pyrrolo-indol-Bildung macht den Einfluß der Bildung von *cis-trans*-isomeren Enaminen auf den Reaktionsverlauf unwahrscheinlich, da unter diesen Bedingungen eine Umsetzung aus den entsprechenden Ketiminen bzw. Ketimmoniumsalzen anzunehmen ist.

Das Reaktionsmedium, die Reaktionsbedingungen und die Substitution am Amin üben einen entscheidenden Einfluss auf den Verlauf der Nenitzescu-Reaktion aus. Aus dem primären Reaktionsprodukt H kann in aprotischen Lösungsmitteln unter direktem Ringschluss das 5-Hydroxyindol oder unter Aromatisierung über 6 ein Carbinolamin vom Typ 17 gebildet werden. Hieraus kann in einer Nebenreaktion ein Pyrroloindol vom Typ 12 entstehen. In protonischen Lösungsmitteln (z. B. Eisessig) setzt sich H überwiegend zu 6 um und reagiert über 17 in der beschriebenen Weise<sup>1</sup> weiter.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Schmp.: Linström; UV-Spektren in Dioxan: Zeiss Spektralphotometer M4Q II, IR-Spektren in KBr: Photometer 237 (Perkin-Elmer), NMR-Spektren: A 60 A (Varian): Tetramethylsilan als innerer Standard, Angabe der chem. Verschiebung: in ppm nach der  $\delta$ -Skala, Massenspektren: Varian MAT C H 7.

1,2-Dimethyl-5-hydroxy-indol-3-carbonsäureäthylester 5 und *trans*-2-(2,5-dihydroxyphenyl)-3-methylamino-crotonsäureäthylester 6

*p*-Benzoquinon (0.1 Mol) und 2 (0.1 Mol) werden in 250 ml Benzol gelöst und für 30 Min. zum Sieden erhitzt. Der nach dem Erkalten gebildete Niederschlag wird abgesaugt, mit Benzol gewaschen und mit 250 ml Toluol ausgekocht. Aus der filtrierten Toluollösung kristallisiert 6<sup>6</sup> aus, das nach Umkristallisation aus Essigester in einer Ausbeute von 15% erhalten wird. Der in Toluol unlösliche Anteil wird aus Alkohol umkristallisiert. Man erhält 5 in 65%iger Ausbeute.

2,3,6,7-Tetramethyl-3,6-dihydro-pyrrolo [3,2-e] indol-1,8-dicarbonensäure diaethylester 12 und 1,2,5,6-Tetramethyl-1,5-dihydro-pyrrolo [2,3-f] indol-3,7-dicarbonensäure diaethylester 10

(a) Chinon (0.1 Mol) und 2 (0.1 Mol) werden in 200 ml Chloroform gelöst. Es wird 45 Min. zum Sieden erhitzt.

Der nach dem Erkalten gebildete Niederschlag wird abgenutscht und mit Chloroform gewaschen. Man erhält rohes **5** in 65% iger Ausbeute. Die Chloroform-Mutterlaugen werden eingengt und mit heißem Eisessig versetzt. Nach dem Erkalten wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und das verbleibende Öl mit Isopropanol und Toluol zur Kristallisation gebracht. Der Niederschlag wird abgenutscht und mit Alkohol gewaschen. Man erhält ein Gemisch von **12** und **10** in 7% iger Ausbeute. Durch fraktionierte Kristallisation kann das Gemisch getrennt werden.

(b) Eine Lösung von Chinon (0.1 Mol) in Chloroform wird langsam zu einer siedenden Lösung von 0.5 Mol **2** in Chloroform getropft, während das gebildete Wasser azeotrop abdestilliert wird. Nach dem Erkalten wird das abgeschiedene Indol **5** abfiltriert. Aus der eingengten Mutterlauge scheidet sich nach Behandlung mit Alkohol zunächst **10** und nach etwa 1 Monat **12** ab. **10**: UV: 230 nm ( $\lg \epsilon = 4.61$ ); 275 (4.48); 310 (4.08); 330 (4.12); 345 (4.20);  $C_{20}H_{24}N_2O_4$  (356.4); Schmp. 308°, aus Dioxan. [Ber: C, 67.40; H, 6.78; N, 7.86; Gef: C, 67.66; H, 6.89; N, 8.05.] **12**: Schmp. 288°,  $[C_{20}H_{24}N_2O_4$  (356.4). Ber: C, 67.40; H, 6.79; N, 7.86; Gef: C, 67.68; H, 6.72; N, 7.95%.]

**1,5-Dibenzyl-2,6-dimethyl-1,5-dihydro-pyrrolo [2,3-f] indol-3,7-dicarbonsäureäthylester 9 bzw. 10**

Eine Lösung von Chinon (0.1 Mol) und **1** bzw. **2** (0.1 Mol) in Chloroform wird für 4 Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird vom abgeschiedenen Indol (**4** bzw. **5**) getrennt und die Chloroform-Mutterlaugen werden i. Vak. eingengt. Das verbleibende Öl wird mit Isopropanol versetzt. Nach einiger Zeit kristallisiert in geringer Menge **9** bzw. **10** aus. **9**: UV: 230, 265, 310, 325, 340 nm. Schmp. 330° (Dioxan)  $[C_{32}H_{32}N_2O_4$  (508.6); Ber: C, 75.57; H, 6.34; N, 5.51; Gef: C, 75.85; H, 6.19; N, 5.56%.]

**5-Hydroxy-3-(1-benzylamino-äthyliden)-2,3-dihydro-benzo [b] furan-2-on 8 und 9**

Die nach der vorstehenden Vorschrift erhaltenen Mutterlaugen werden mit 10% iger Natronlauge versetzt. Nach einiger Zeit kann das abgeschiedene feste Material abgetrennt und aus Eisessig und Dioxan fraktioniert umkristallisiert werden. Man erhält **8** und **9**. **8**: Schmp.: 260° (Dioxan); UV: 270 nm ( $\lg \epsilon = 4.18$ ); 350 (4.27). MS: 281 ( $M^+$ ); IR: 3260, 1665, 1625, 1595  $cm^{-1}$   $[C_{17}H_{16}NO_3$  (281.3). Ber: C, 72.59; H, 5.38; N, 4.98; Gef: 72.17; H, 5.69; N, 4.81%]. **8a**: Acetyl-Derivat von **8**: UV: 260, 345 nm; IR: 3420, 1750, 1705/1690, 1600  $cm^{-1}$ , MS (150°): 323 ( $M^+$ ) rel. I. 92%; 281 ( $M^+$ -Keten) 100%; 190 (281-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>) 30%. Schmp. 160°  $[C_{19}H_{17}NO_4$  (323.3). Ber: C, 70.58; H, 5.30; N, 4.33; Gef: C, 70.55; H, 5.49; N, 4.34%].

**2,6-Dimethyl-4a,1a-diacetoxy-1,4a,5,8a-tetrahydropyrrolo [2,3-f] indol-3,7-dicarbonsäureäthylester 14**

**13** wird in Acetanhydrid 3 Std. gelinde erwärmt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. wird der gelbe Rückstand aus Benzol bzw. Dioxan umkristallisiert. Schmp. 140° (Zers.) bzw. 286° (Zers.).  $[C_{22}H_{26}N_2O_8$  (466.5) Ber: C, 59.18; H, 5.87; N, 6.27; Gef: C, 59.33; H, 5.93; N, 6.29%]

**2,6-Dimethyl-furano 2',3'-1,2 benzo [4,5-b] furan-3,7-dicarbonsäure diaethylester 15**

**13** oder **14** wird in Eisessig mit überschüssigem Zinkpulver bei Raumtemperatur bis zur Entfärbung der gelben Lösung behandelt und filtriert. Der Rückstand wird mit Dioxan gewaschen und das Filtrat mit Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abgenutscht und aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 50%. Schmp. 184°. Die Substanz ist identisch (Mischschmelzpunkt u. IR-Spektrum) mit authentischem<sup>14</sup> Material.

**2,6-Dimethyl-3-acetoxy-3H-furano [2,3-f] indol-3,7-dicarbonsäureäthylester 16**

**13** oder **14** werden in Eisessig, der überschüssiges Hydrochinon enthalten kann, bis zur Entfärbung zum Sieden erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. wird der verbleibende Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 60%. Schmp. 179°. UV: 305 nm ( $\lg \epsilon = 3.87$ ), 255 (4.12). IR: 1755, 1705, 1670  $cm^{-1}$ . NMR: (CDCl<sub>3</sub>): 1.30 t und 4.33 q bzw. 1.40 t und 4.40 q (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 1.72 s (2-CH<sub>3</sub>); 2.08 s (CH<sub>3</sub>CO); 2.75 s (6-CH<sub>3</sub>); 7.30 s und 7.42 s (Aryl-H). MS: 387 ( $M^+$ )  $[C_{20}H_{24}NO_7$  (387.4) Ber: C, 62.01; H, 5.46; N, 3.62; Gef: 62.05; H, 5.20; N, 3.62%].

**1,2-Dimethyl-5-hydroxy-4-(1-carbaethoxy-2-methyl-trans-2-amino-vinyl)-indol-3-carbonsäureäthylester 18 und 1,2-Dimethyl-5-hydroxy-4-(1-carbaethoxy-2-methyl-trans-2-methylamino-vinyl)-indol-3-carbonsäureäthylester 19 und 12**

Verbindung **17** wird in einer Lösung von überschüssigem **2** oder **3** in Eisessig suspendiert. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird aus Alkohol umkristallisiert. Man erhält **12** in 50% iger bzw. **18** in 70% iger Ausbeute. Aus den Mutterlaugen von **17** und **2** kann durch fraktionierte Kristallisation **19** in 1% iger Ausbeute isoliert werden. **18**: Schmp. 210° (Zers); UV: 220 nm ( $\lg \epsilon = 4.40$ ); 255 (4.24); 285 (4.25); schulter: 315 (3.90). IR: 3400, 3300, 1680, 1655, 1620  $cm^{-1}$   $[C_{18}H_{24}N_2O_5$  (360.4) Ber: C, 63.32; H, 6.71; N, 7.77; Gef: 63.55; H, 6.63; N, 7.77. **19**: Schmp: 238° (Zers); IR: 3350, 1685, 1645, 1590  $cm^{-1}$   $[C_{20}H_{26}N_2O_5$  (374.4). Ber: C, 64.15; H, 7.00; N, 7.48; Gef: C, 64.26; H, 6.86; N, 7.67%].

Versuch der Cyclisierung von **19**. 75 mg **19** und 50 mg **17** wurden in wenig Eisessig gelöst. Nach Stehen über Nacht wurde die farblose Lösung i. Vak. zur Trockne eingengt und der Rückstand fraktioniert kristallisiert. Es konnte kein **12**, sondern unverändertes **19** und 1,2-Dimethyl-4-hydroxy-5-acetoxy-indol-3-carbonsäureäthylester<sup>1</sup> isoliert und identifiziert werden (Mischschmelzpunkt, IR, DC).

LITERATUR

- <sup>1</sup>I. Teil: U. Kuckländer, *Tetrahedron* **28**, 5251 (1972)
- <sup>2</sup>G. Domschke und H. Fürst, *Chem. Ber.* **92**, 3244 (1959)
- <sup>3</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>4</sup>D. A. Kinsley, S. G. P. Plant, *J. Chem. Soc.* **1** (1958)
- <sup>5</sup>D. Raileanu, M. Palaghita, C. D. Nenitzescu, *Tetrahedron* **27**, 5031 (1971)
- <sup>6</sup>S. A. Monti, *J. Org. Chem.* **31**, 2669 (1966)

- <sup>7</sup>D. Raileanu und C. D. Nenitzescu, *Rev. Roumaine Chim.* **10**, 339 (1965), *Chem. Abstr.* **63**, 9903 (1965)
- <sup>8</sup>C. D. Nenitzescu, *Bull. Soc. Chim. Romania* **11**, 37 (1929); *Chem. Abstr.* **24**, 110 (1930)
- <sup>9</sup>G. Domschke, *J. prakt. Chem.* **32**, 140 (1966)
- <sup>10</sup>G. O. Dudek und G. P. Volpp, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2697 (1963)
- <sup>11</sup>R. K. Brown, in W. J. Houlihan, *Indoles* S.413–436. Wiley-Interscience, New York (1972); *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Edited by A. Weissberger and E. C. Taylor) Vol. 25
- <sup>12</sup>W. Werner, *Arch. Pharmaz.* **305**, 350 (1972)
- <sup>13</sup>F. Eiden und U. Kuckländer, *Ibid.* im Druck
- <sup>14</sup>A. P. Terent'ev, A. N. Grinev, Pan Bon-Khvar, *Z. Obsc. Chim.* **24**, 2050 (1954); *Chem. Abstr.* **49**, 13959 (1955)