Kurzmitteilungen

Zur Reaktion von Reserpin mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd

Ulf Pindur

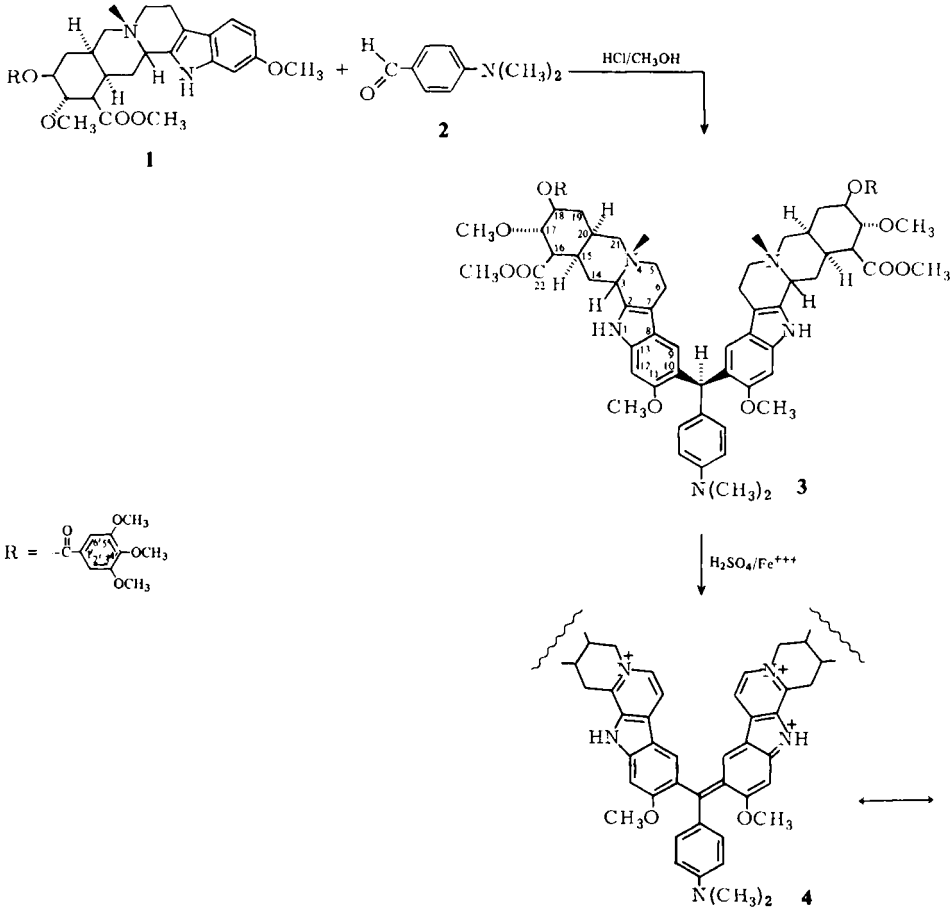
Institut für Pharmazeutische Chemie der Philipps-Universität, Marbacher Weg 6, 3550 Marburg/Lahn

Eingegangen am 10. November 1978

Reserpin (**1**) wird in einigen Arzneibüchern[1)2)3)] durch säurekatalysierte Reaktionen mit Vanillin (Rotfärbung) oder 4-Dimethylaminobenzaldehyd (**2**) (Grünfärbung) kolorimetrisch erfaßt. Bei dieser Reaktion besteht wie generell bei 2,3-disubstituierten Indolen Unklarheit über den chemischen Ablauf[4)].

Um Oxidationen sowie unkontrollierbare Nebenreaktionen zu vermeiden, wandelte ich die Reaktion[5)] von Reserpin (**1**) mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd (**2**) ab, indem ich **1** und **2** mit Chlorwasserstoff behandelte und das dabei entstandene Leukobasen-Rohprodukt durch mehrmalige präparative DC auftrennte. Auf diese Weise ließ sich das Diindolylmethan **3** neben nicht unzersetzt eluierbaren Fraktionen rein erhalten und NMR-spektroskopisch eindeutig charakterisieren. Auf Grund der Resonanzlagen im ^{1}H-NMR-Spektrum (100 MHz) ist der Substitutionstyp zu ermitteln. So zeigt der Aromaten-Resonanzbereich, daß die 2+2 Indolprotonen nicht miteinander koppeln (keine o- oder m-Kopplung) und somit p-ständig angeordnet sein müssen. Die Protonen am C-12,12′ bilden ein Singulett bei 6,92 ppm, die Protonen am C-9,9′ aber ein Dublett bei 6,80 ppm, welches durch eine long range-Kopplung mit dem zentralständigen Methin-Proton (J = 1,5 Hz) zustande kommt. Das zentralständige Methinproton seinerseits ist bei 6,22 ppm, der zentrale Methinkohlenstoff im ^{13}C-NMR-Spektrum, für am Phenyl-Kern der Indole substituierte Diindolylmethane charakteristisch[6)], bei 56,8 ppm registriert. Im Felddesorptionsspektrometer erfolgt bei **3** keine M^+-Registrierung, sondern infolge eines intermolekularen Methyl-Gruppen-Transfers wird als Massenbruchstück mit größter Masse ein Hofmann-Eliminierungsprodukt[7)] (m/e 1373, 70 %) gebildet. Die kolorimetrische Bestimmung des Reserpins führt man z. B. nach *Hakkestegt*[5)] bei 610 nm durch. Die Farbrohlösung besitzt, wie ich fand, langwellige Maxima bei 609, 557 und 412 nm, die mit den Maxima der Leukobase **3** in konzentrierter Schwefelsäure / Fe*** gut im Einklang stehen (langwellige Maxima bei 609, 559 und 420 nm). Damit sollte bewiesen sein, daß **4** als Oxidationsprodukt von **3** in der Farbreaktion von **1** mit **2** den entscheidenden Beitrag leistet.

0365-6233/79/0303-0270 $ 01.00/0
© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1979



1 2 3 4

Experimenteller Teil

^{1}H-NMR-Spektren: Varian XL 100 (δ (ppm), TMS als int. Stand.). *^{13}C-NMR-Spektren:* Varian XL 100, δ (ppm), relativ zu TMS. *Felddesorptionsspektren:* Varian MAT 711. *Elektronenspektren:* Beckmann Spektrophotometer ACTA MVI. Schmp. (unkorr.): Linströmgerät. Desaga-Ausrüstung zur präp. DC.

9,9'-Diindolylmethan **3**

0,02 mol **1** werden mit 0,01 mol **2** in Methanol unter Eiskühlung und Luftausschluß ca. 2 h mit Chlorwasserstoff gesättigt. Man alkalisiert mit Ammoniak und extrahiert das mit Wasser gewaschene Rohprodukt nach dem Trocknen mit Chloroform am Soxhlet. Der Chloroformextrakt wird einer präparativen DC unterworfen: Kieselgel 'Merk' PF 60_{254}, Fließm.: Chloroform/ Aceton 9:1, Elutionsmittel: Chloroform. 4 Zonen, unterste Zone **3**, 3 obere Zonen Zersetzungsprodukte. Ausb. < 10 % d. Th. Schmp.: 220° (oxidationsempfindlich) $C_{75}H_{89}N_5O_{18}$ (1348,57) Felddesorptionsspektrum: m/e 1363 (70 %, gebildet aus 1349 (MG) + 15 (CH_3) = 1364 – 1 H (Hofmann-Eliminierung); m/e 212 (100 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = $-N(CH_3)_2$ 2,85; C-17-OCH_3 3,50; CH_3O-C=O 3,84; C-18-H_{ax} 5,00; C-3-H ('e' zu Ring C) 4,45; Phenyl-OCH_3 3,91; 3,93; –CH (zentrales Methin-H) 6,22; $(CH_3)_2N$-Phenyl (AA'BB', ber.) 6,61 (d, J = 9,3 Hz); 6,95 (d, J = 9,3 Hz); C-9-H 6,80 (d, J = 1,5 Hz, long range-Kopplung mit zentralem Methin-Proton); C-12-H 6,92(s); –NH (Indol) 7,50.
^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) = C-6,C-14,C-19 17,2; 24,6; 29,9; C-15,C-20 32,5; 34,2; $-N(CH_3)_2$ 41,1 C-5,C-21 49,1; 51,7; C-16 52,0; C-3 54,1; –CH (zentraler Methin-C) 56,8; C-18,C-17 77,4; 77,4; CH_3OC = O 52,0; CH_3O-C-17 56,5; CH_3O-(Trimethoxyphenyl) C-5,C-3 56,5; CH_3O-(Trimethoxyphenyl) C-4 und CH_3O- an Indol C-11 60,9; 61,0; Indol-C: 94,5; 107,0; 108,4; 119,2; 121,4; 129,5; 134,9; 142,5.
Trimethoxyphenyl-C-1 125,6; C-2 107,0; C-3,5 153,2; C-4 155,0; Dimethylaminophenyl-C-2,6 130,3; C-3,5 112,8; C-4 149,0.
Elektronenspektren: λ max (nm): Farbrohlösung[5]: 609; 557; 412 (konz. Schwefelsäure/Fe***) Diindolymethan **3**: 609; 559; 420; 310 (konz. Schwefelsäure/Fe***). 300 (s); 265 ($CHCl_3$).

Literatur

1 DAB 7/DDR.
2 HELV. VI.
3 BRIT. 1973.
4 L. S. Malowan, Ciencia (Mexico City) *9*, 124 (1949); Analyst (London) *73*, 338 (1950).
5 T. J. Hakkestegt, Pharm. Weekbl. *103*, 1237 (1968).
6 U. Pindur, Arch Pharm. (Weinheim) im Druck
7 T. Kametani et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 *1975*, 932. [KPH 138]

© Verlag Chemie, GmbH, D-6940 Weinheim, 1979 – Printed in West Germany
Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. J. Knabe, D-6600 Saarbrücken, Fachbereich 14 der Universität des Saarlandes, Fachrichtung 14.2, Pharmazeutische Chemie. – Anzeigenleitung: H. Both, verantwortlich für den Anzeigenteil: H. Schwöbel, D-6940 Weinheim – Verlag Chemie, GmbH (Geschäftsführer: Jürgen Kreuzhage und Hans Schermer), D-6940 Weinheim, Postfach 1260/1280 – Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsmaschinen verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. – All rights reserved (including those of translation into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form – photoprint, microfilm, or any other means – nor transmitted or translated into a machine language without the permission in writing of the publishers. – Von einzelnen Beiträgen oder Teilen von ihnen dürfen nur einzelne Vervielfältigungsstücke für den persönlichen und sonstigen eigenen Gebrauch hergestellt werden. Jede im Bereich eines gewerblichen Unternehmens hergestellte oder benutzte Kopie dient gewerblichen Zwecken gem. § 54 (2) UrhG und verpflichtet zur Gebührenzahlung an die VG WORT, Abteilung Wissenschaft, Goethestraße 49, 8000 München 2, von der die einzelnen Zahlungsmodalitäten zu erfragen sind. Die Weitergabe von Vervielfältigungen, gleichgültig zu welchem Zweck sie hergestellt werden, ist eine Urheberrechtsverletzung. – Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen u. dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, daß solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Es handelt sich häufig um gesetzlich eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie in dieser Zeitschrift nicht als solche gekennzeichnet sind. – Satz: Hans Richarz, Publikationsservice, Sankt Augustin. – Unverlangt zur Rezension eingehende Bücher werden nicht zurückgesandt.
Valid for users in the USA: The appearance of the code at the bottom of the first page of an article in this journal (serial) indicates the copyright owner's consent that copies of the article may be made for personal or internal use, or for the personal or internal use of specific clients. This consent is given on the condition, however, that the copier pay the stated percopy fee through the Copyright Clearance Center, Inc., for copying beyond that permitted by Sections 107 or 108 of the U. S. Copyright Law. This consent does not extend to other kinds of copying, such as copying for general distribution, for advertising or promotional purposes, for creating new collective work, or for resale. For copying from back volumes of this journal see »Permissions to Photo-Copy: Publisher's Fee List« of the CCC.