

hydroxygruppierungen (dies ist überraschend, da AlCl_3 trotz saurer Reaktion mit allen 3 Flavonoid-Typen Komplexe bildet, wobei deren Beständigkeit gegenüber Säuren vom o-Dihydroxy-Flavonoid über Apigenin bis zum 3-OH-Flavonoid zunimmt⁴⁾). Die Komplexe aller drei untersuchten Flavonoid-Typen sind im alkalischen Milieu beständig. Im sauren Milieu (bis pH 3,8) bleiben lediglich die Komplexe der 3-OH-Flavonoide erhalten, während die Komplexe der 5-OH- und o-Dihydroxy-Flavonoide zerfallen. Die IR-spektroskopischen Befunde scheinen darauf hinzudeuten, daß die gebildeten Komplexe Chelate sind. Für die Praxis ergibt sich aus den beschriebenen Versuchen, daß MgO die brauchbarste Verbindung zur Isolierung von Flavonoiden aus Extrakten ist, da ZnO nur 3-OH-Flavonoide und o-Dihydroxy-Flavonoide bindet, während CaO wohl alle drei zur Chelatbildung befähigten Flavonoid-Typen bindet, aber alkaliempfindliche Flavonoide teilweise zerstört.

- 4 T.J. Mabry, K.R. Markham und M.B. Thomas, *The Systematic Identification of Flavonoids*, p. 52, Springer Verlag, New York 1970.

Anschrift: Prof. Dr. T. Kartnig, Universitätsplatz 4/I, A-8010 Graz.

[Ph 890]

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 615–621 (1978)

Ulf Pindur

Zur Reaktion von Tryptophan mit Aldehyden: 2,2'-Diindolylmethane

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität Marburg/Lahn
(Eingegangen am 2. August 1977)

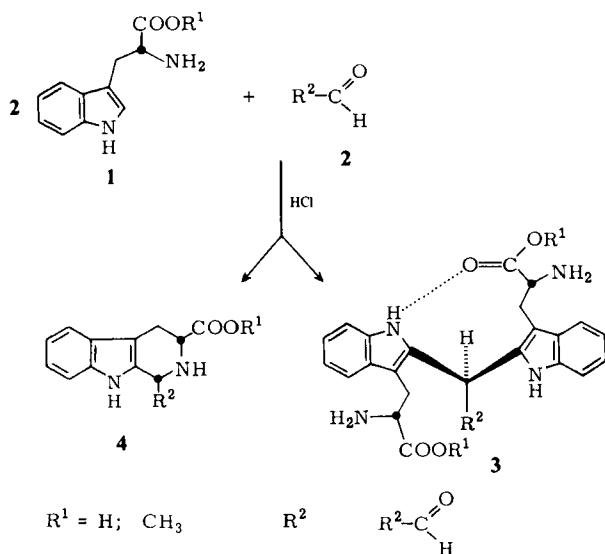
Bei der Farbreaktion von Tryptophan bzw. dessen Methylester mit 4-Dimethyl-aminobenzaldehyd und auch mit einigen anderen Aldehyden konnten 2,2'-Diindolylmethane 3 sowie 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carboline 4 isoliert werden.

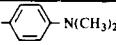
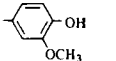
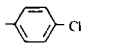
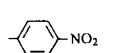
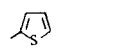
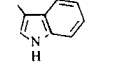
Reaction of Tryptophan with Aldehydes: 2,2'-Diindolylmethanes.

The color reaction of tryptophan or its methyl ester with 4-(dimethylamino)benzaldehyde and other aldehydes yields 2,2'-diindolylmethanes 3 and 1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolines 4 which were isolated.

Tryptophan (**1**) gibt bekanntlich mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd (**2a**) sowie mit Formaldehyd und Glyoxylsäure in Gegenwart oxidationsmittelhaltiger Mineralsäuren eine empfindliche Farbreaktion¹⁻⁸), deren Ursache bisher nicht eindeutig geklärt ist.

Bei der Behandlung von **1** ($R^1 = H$) mit **2a** in Fe(III)-chloridhaltiger methanolischer Salzsäure konnte ich aus der rotvioletten Lösung **3a** als oxidationsempfindliche Leukobase sowie die Tetrahydro- β -carboline **4** ($R^1 = H$, $R^2 = 4$ -Dimethylaminophenyl) isolieren, welche bei Abwesenheit des Oxidationsmittels in größerer Ausbeute anfielen.



3a	3b		2a
	3c		2b
	3d		2c
	3e		2d
	3f		2e
	3g		2f
	3h	$-\text{CH}_3$	2g

Führte ich die Reaktion mit den Aldehyden **2b–2g** durch, so erhielt ich reine Carbo-line **4**, deren Eigenschaften später beschrieben werden sollen, und lediglich Rohprodukte von **3** ($R^1 = H$), die nicht zu reinigen waren. Ein besseres Ergebnis lieferte die Umsetzung von **1** ($R^1 = CH_3$) unter Chlorwasserstoff-Einwirkung; denn in diesem Fall konnten die Methylester von **3** und **4** durch präparative DC rein erhalten werden.

Ausgehend von (RS)-Tryptophan (**1**) ($R^1 = H$) bzw. dessen Methylester ($R^1 = CH_3$) sind bei der Diindolylmethanbildung die Kombinationen RS, SS und RR möglich. An Hand von Modellbetrachtungen läßt sich erkennen, daß **3** in allen Fällen durch Ausbildung einer intramolekularen H-Brücke stabilisiert werden sollte. Um eine Klärung dieses Problems herbeizuführen, wurden die Untersuchungen an der reinen SS-Form von **3b** vorgenommen. Das IR-Spektrum von **3b** (SS) zeigt eine konzentrationsunabhängige intramolekulare Indol-NH-Valenzschwingung bei 3160 cm^{-1} sowie zwei Ester-Carbonyl-Streckschwingungen bei 1735 cm^{-1} und 1729 cm^{-1} . Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **3b** (SS) erscheinen zwei Methylestersignale ($\delta = 3,69$ und

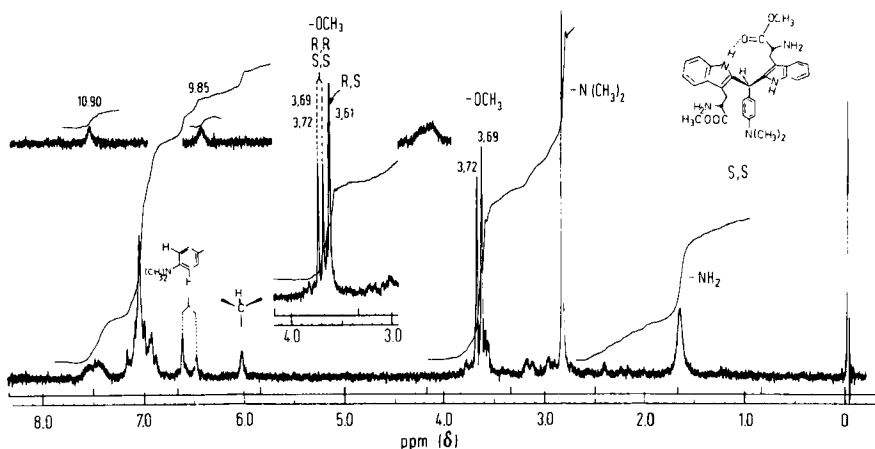


Abb. 1: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) von **3b** (SS); Ausschnitt: RS-, SS- und RR-Gemisch von **3b**.

- 1 A. Adamkiewicz, *Pfluegers Arch. Gesamte Physiol. Menschen Tiere* **9**, 156 (1874).
- 2 F. G. Hopkins und S. W. Cole, *Proc. R. Soc. London* **68**, 21 (1901).
- 3 C. E. May und E. R. Rose, *J. Biol. Chem.* **54**, 213 (1922); H. W. Van Urk, *Pharm. Weekbl.* **66**, 473 (1929).
- 4 D. G. Harvey, E. J. Miller und W. Robson, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.* **1941**, 153.
- 5 H. v. Dobeneck und G. Maresch, *Z. Physiol. Chem.* **289**, 271 (1952); H. v. Dobeneck und H. Prietzel, *Z. Physiol. Chem.* **299**, 214 (1955).
- 6 C. H. Brieskorn und W. Reiners, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **673**, 203 (1960).
- 7 H. W. Dibbern und H. Rochelmeyer, *Arzneim.-Forsch.* **13**, 7 (1963).
- 8 E. Neuzil, M. Labadie und J. L. Breton, *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, **105**, (1), 20 (1966).

$\delta = 3,72$ ppm) sowie zwei Indol-N-H-Signale ($\delta = 9,85$ und $\delta = 10,90$ ppm) gleicher Intensität. Jeweils ein Signal gehört der H-Brückenbildenden Gruppe an⁺⁾ (¹H-NMR-Daten von **3a** und **3c–3h** s. Tab. 1).

Tab. 1: ¹H-NMR-Daten von **3a–h**, δ (ppm)⁺⁾

Verb.		-OCH ₃		
3a ⁺⁺⁾			6,20	
3b	RS	3,61	6,10	9,10; 10,10
	SS	3,69; 3,72	6,06	9,85; 10,90
3c	RS	3,62	6,08	9,40; 10,35
	SS	3,66; 3,71	6,12	10,20; 11,30
3d	RS	3,66	6,22	9,10; 10,05
	SS	3,75; 3,80	6,18	9,80; 10,95
3e	RS	3,66; 3,68	6,34	10,10; 10,82
	SS	3,74; 3,79	6,24	10,42; 11,80
3f	RS	3,59; 3,62	6,28	9,55; 10,25
	SS	3,69; 3,74	6,20	10,50; 11,50
3g	RS	3,58; 3,64	6,62	9,54; 9,56; 10,75
	SS	3,55; 3,58	6,62	10,08
3h	RS	3,75	4,75 qu	9,61; 10,16
	SS	3,80	4,70 qu	10,36; 10,88

+) TMS als int. Stand.

++) **3a** in DMSO-d₆/H₂SO₄, **3b–h** in CDCl₃

Ein Hochtemperaturspektrum von **3b** (SS) in CDBr₃ bis zur Schmelztemperatur zeigt, daß eine freie Rotation der Indolkerne um ihre Methinbindungsachsen nicht erfolgt. Im ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃) kommen zwei Ester-Methylkohlenstoffe bei $\delta = 52,3$ und $\delta = 52,4$ ppm sowie zwei Ester-Carbonylkohlenstoffe bei $\delta = 176,5$ und $\delta = 176,6$ ppm zur Resonanz (¹³C-NMR-Daten von **3a** und **3c–3h** (s. Tab. 2).

Bei dem aus (RS)-Tryptophanmethylester erhaltenen RS-, SS- und RR-Diindolmethangemisch **3b** wird im ¹H-NMR-Spektrum neben den beiden Methylestersignalen für die SS- bzw. RR-Form (s. Ausschnittspektrum in Abb. 1) ein einziges Signal für die Methylester-Gruppen der RS-Form registriert. Bei dieser Verbindung und bei den RS-Formen **3c**, **3d** und **3h** fallen die Methylestersignale trotz der H-Brückenbil-

+ Eine Zuordnung der an der H-Brücke beteiligten Signale ($\text{>NH} \cdots \text{O} = \text{C} \begin{array}{l} \diagup \\ \text{OCH}_3 \end{array}$) wurde bisher nicht getroffen.

Tab. 2: ^{13}C -NMR-Daten von 3a und SS 3b–h, δ (ppm)⁺

Verb.	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{H} \end{array}$	-OCH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array}$
3a ⁺⁺)	40,7		170,9
3b	40,8	52,4; 52,5 ⁺⁺⁺)	176,5; 176,6 ⁺⁺⁺)
3c	41,4	52,3; 52,6	176,5
3d	41,5	52,3; 52,4	176,5; 176,6
3e	41,7	52,7	176,1; 176,4
3f	37,8	52,2; 52,6	176,7; 176,9
3g	34,7	52,1; 52,4	175,9; 176,0
3h	32,1	52,6; 52,7	176,6; 176,8

+) relativ zu TMS

++) 3a in Methanol-d₄/D₂SO₄, 3b–h in CDCl₃

+++)) Eine Zuordnung der an der H-Brücke beteiligten Signale wurde bisher noch nicht getroffen.

Tab. 3: 2,2'-Diindolylmethane 3c–h

Verb.	Schmp. ^o	Formel (Mol-M)	MS m/e
3c	RS, SS, RR: 118–119 SS: 126–128	C ₃₂ H ₃₄ N ₄ O ₆ (570,37)	570(M ⁺), 482(M ⁺ -C ₃ H ₆ NO ₂), 395 (C ₂₆ H ₂₃ N ₂ O ₂ ⁺), 352 (M ⁺ -C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂), 217 (C ₁₂ H ₁₃ N ₂ O ₂ ⁺), 130 (C ₉ H ₈ N ⁺)
3d	RS, SS, RR: 118–120 SS: 105	C ₃₁ H ₃₁ ClN ₄ O ₄ (559,07)	559, 561 (M ⁺), 470, 472 (M ⁺ -C ₃ H ₇ NO ₂), 341, 343 (M ⁺ -C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂), 217 (C ₁₂ H ₁₃ N ₂ O ₂ ⁺), 130 (C ₉ H ₈ N)
3e	RS, SS, RR: 119–121 SS: 106	C ₃₁ H ₃₁ N ₅ O ₆ (569,62)	569 (M ⁺), 481 (M ⁺ -C ₃ H ₆ NO ₂), 217 (C ₁₂ H ₁₃ N ₂ O ₂ ⁺), 130 (C ₉ H ₈ N ⁺)
3f	RS, SS, RR: 75–76 SS: 116–117	C ₂₉ H ₃₀ N ₄ O ₄ S (530,65)	530 (M ⁺), 442 (M ⁺ -C ₃ H ₆ NO ₂), 311 (M ⁺ -C ₁₂ H ₁₅ N ₂ O ₂), 217 (C ₁₂ H ₁₃ N ₂ O ₂ ⁺), 130 (C ₉ H ₈ N ⁺)
3g	RS, SS, RR: 79–80 SS (Rohpr.)	C ₃₃ H ₃₃ N ₅ O ₄ (563,66)	563 (M ⁺), 218 (M ⁺ -C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₂), 130 (C ₉ H ₈ N ⁺)
3h	RS, SS, RR: 110–111 SS: 115–116	C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₄ (462,55)	462 (M ⁺), 400 (M ⁺ -C ₂ H ₆ O ₂), 244 (C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂ ⁺), 218 (C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ ⁺), 130 (C ₉ H ₈ N ⁺)

dung zufällig zusammen. Bei **3e–3g** (s. Tab. 1) werden auch für die RS-Formen zwei Methylestersignale gleicher Intensität beobachtet*).

Im Massenspektrometer erfolgt bei **3a–3d** und **3f** die Spaltung einer Methinbindung unter Eliminierung eines Tryptophan- (**3a**) bzw. Tryptophanmethylesterbruchstücks (**3b–3d** und **3f**). Als "base peak" ist in allen Fällen das für 2,3-disubstituierte Indole charakteristische Chinoliniumkation (m/e 130) registriert (weitere m/e -Fragmente s. Tab. 3).

Mit Fe(III)-chlorid-haltigen Mineralsäuren bilden die Leukobasen **3** intensiv gefärbte Lösungen, deren langwelligste Maxima mit denen der Gemische aus **1** und **2a–2g** in Gegenwart Fe(III)-chlorid-haltiger Mineralsäuren übereinstimmen. **3** sollte daher bei der Farbreaktion von Tryptophan mit **2** die entscheidende Zwischenstufe darstellen.

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren: Varian A 60 A u. T. 60 (δ [ppm], TMS als int. Stand.). ¹³C-NMR-Spektren: Varian XL 100 (δ [ppm], relativ zu TMS). Massenspektren: Varian MAT CH 7 A. Desaga Ausrüstung zur präp. DC. Elementaranalysen: Hewlett-Packard CHN-Autoanalyzer. Schmp. (unkorr.): Linstromgerät.

4-Dimethylaminophenyl-2,2'-diindolylmethan-3,3'-diaminopropionsäure (**3a**) und 1-(4-Dimethylaminophenyl)-3-carboxy-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin (**4**)

0,02 Mol (R,S)-Tryptophan werden mit 0,01 Mol **2a** in 100 ml Methanol und 40 ml konz. Salzsäure 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Man neutralisiert mit Ammoniak und kristallisiert das gefällte Rohprodukt mehrmals aus Methanol um. Wird die Reaktion im Molverhältnis 1 : 1 durchgeführt, so ist die Ausbeute an **4** erhöht, und **4** kann durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol in die Diastereomere getrennt werden⁹⁾.

3a: Schmp.: 205° (Methanol); C₃₁H₃₃N₅O₄ · 2H₂O (575,67) Ber.: C 64,68 H 6,48 N 12,17; Gef.: C 65,01 H 6,47 N 12,36; MS m/e : 539 (M⁺ – 2 H₂O), 420 (M⁺-C₈H₉N), 336 (M⁺-C₁₁H₁₁N₂O₂), 217 (C₁₂H₁₃N₂O₂⁺), 130 (C₉H₈N⁺).

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Methylester von **3** und **4**

0,02 Mol (R,S)- oder (S)-Tryptophanmethylester-hydrochlorid werden mit 0,01 Mol Aldehyd in 150 ml Methanol 2–3 Std. mit HCl-Gas gesättigt. Es wird mit Ammoniak neutralisiert und das gefällte Produkt 12 Std. mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand wird einer präp. DC unterworfen. (Kieselgel 60 PF₂₅₄ „Merck“, Fließm. und Elutionsmittel: Methanol). Zur Reinigung muß die präp. DC 1–2 mal wiederholt werden.

Untere Zone **3b–h**, obere Zone Methylester von **4b–h**

3b: Schmp.: RS, SS, RR-Gemisch: 94°, SS : 98°; C₃₃H₃₇N₅O₄ (567,69) Ber.: C 69,82 H 6,56 N 12,33; Gef.: 69,15 H 6,03, N 11,95; MS m/e : 568 (M⁺), 479 (M⁺-C₃H₇NO₂), 349 (M⁺-C₁₂H₁₅N₂O₂), 218 (C₁₂H₁₄N₂O₂⁺), 130 (C₉H₈N⁺).

* Zur gezielten Darstellung von **4** s. auch ⁹⁾.

9 H. R. Snyder, C. H. Hansch, L. Katz, St. M. Parmerter und E. C. Spaeth, J. Am. Chem. Soc. 70, 219 (1948).

Anmerkung bei der Korrektur:

Das Auftreten der doppelten Anzahl von Signalen für die beiden Indolyl-Teile bei den meisten (SS)- bzw. (RR)-Antipoden in den NMR-Spektren könnte evtl. auch so interpretiert werden, daß bei ungehinderter Rotation um die Indolyl-C-Methinbindung, die (S)- bzw. (R)-Teile im zeitlichen Mittel der NMR-Skala C¹-Symmetrie widerspiegeln. Bei den RS bzw. SR-Mesoformen könnten unter den gleichen Bedingungen aufgrund der im zeitlichen Mittel der NMR-Skala vorhandenen S₂-Symmetrie die R- und S-Teile in einem Molekül exakt zusammenfallen.

Anschrift: Dr. U. Pindur, Marbacher Weg 6, 355 Marburg/Lahn.

[Ph 891]

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 621–628 (1978)

Karl E. Schulte, Volker von Weissenborn und Horst H. Brandt

Synthese und Eigenschaften einiger Naphthoxazinone⁺

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Westf. Wilhelms-Universität Münster
(Eingegangen am 3. August 1977)

Naphthoxazinone lassen sich mit befriedigenden Ausbeuten in Gegenwart von Montmorillonit-Katalysator KSF/O oder dem Kationenaustauscher Lewasorb AC 10/H aus 3-Hydroxynaphthalin-2-carbonsäureamid und Aldehyden bzw. Ketonen darstellen. Wird anstelle der Oxo-Verbindungen Orthoameisensäureäthylester in die Reaktion eingesetzt, dann entsteht 2-Äthoxynaphthoxazinon, das auf Grund der Acetal-Teilstruktur sehr reaktiv ist und u. a. mit sek. Aminen Naphthoxazinon-Derivate mit O-N-Acetal-Teilstruktur ergibt.

Die dargestellten Naphthoxazinone sind im Rattenpfotenödemtest bei o-Applikation nicht antiphlogistisch wirksam.

Synthesis and Properties of Some Naphthoxazinones

Naphthoxazinones can be synthesized with fair yields from 3-hydroxynaphthalene-2-carboxamides and aldehydes or ketones in the presence of the montmorillonite catalyst KSF/O or the cation exchanger Lewasorb AC 10/H. Replacement of the oxo compounds by ethyl orthoformate gives rise to 2-ethoxynaphthoxazinone which, because of its acetyl-type structure, is very reactive and with secondary amines yields naphthoxazinone derivatives with O-N-acetal structures. When administered orally, the synthesized naphthoxazinones did not exhibit antiphlogistic activity in the rat paw edema test.

+ Auszug aus der Dissertation H. H. Brandt, Münster 1973.