Arch. Pharm. (Weinheim), *317*, 502–505 (1984)

2,2′-Diindolylmethane, 7. Mitt.[1)]

Diindolylmethan-Leukobasen bei der van Urk-Reaktion mit physiologisch aktiven Indolen

Ulf Pindur

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg, Am Hubland, 8700 Würzburg

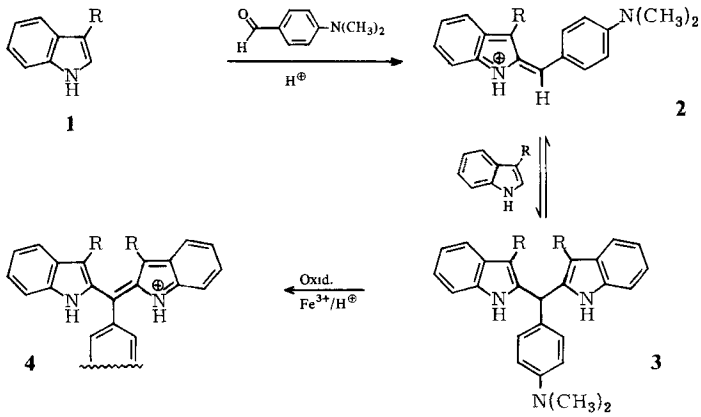
Eingegangen am 16. März 1983

Präparative Studien mit C-3-funktionalisierten Indolen zeigen, daß sterische und/oder elektronische Effekte den Ablauf der *van Urk*-Farbreaktion beeinflussen. Leukobasen vom Typ **3** sind in acidem Milieu nur präparativ zugänglich, wenn die funktionellen Gruppen an der Indol-C-3-Position in der Regel um mindestens eine C_2-Einheit vom π-System entfernt sind.

2,2′-Diindolylmethanes, VII[1)]: Influence of Diindolylmethane Leucobases on the Course of the van Urk Reaction with Physiologically Active Indoles

Synthetic studies show that steric and/or electronic effects have an influence on the course of the *van Urk* Color Reaction. Leucobases of the type **3** can be isolated, if, as a rule, the functional groups at C-3 are at least two carbon-atoms away from the indole π system.

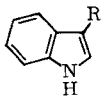
Die *van Urk*-Reaktion stellt eine qualitativ und quantitativ auswertbare Farbreaktion in der biochemischen und pharmazeutischen Analytik dar[2)]. 3-Substituierte Indole **1** reagieren unter Protonenkatalyse mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd zum Cyanin **2**, welches mit der 2,2′-Diindolylmethan-Leukobase **3** in einem säureabhängigen Gleichgewicht steht[3)]. Die Oxidation von **3** führt im Zuge der Farbreaktion zum trinuklearen Cyanin **4**. Die Kationen **2** und **4** repräsentieren die dominierenden farbgebenden Komponenten.



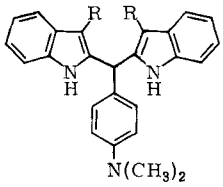
0365–6233/84/0606–0502 $ 02.50/0

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1984

In der vorliegenden Arbeit wird durch präparative Untersuchungen gezeigt, daß sterische und/oder elektronische Effekte, durch Substituenten an der Indol-C-3-Position hervorgerufen, einen signifikanten Einfluß auf die Bildungstendenz von **3** ausüben. Es ist in der Indol-Analytik bekannt[2], daß die typische *van Urk*-Reaktion (Violettrot- bis Blaufärbung) bei 3-substituierten Indolen gehemmt bzw. völlig unterdrückt wird, wenn die Indol-π-Reaktivität im Pyrrolkern durch sterische und/oder elektronische Substituenteneffekte vermindert ist. Die präparativen Ergebnisse belegen diese Feststellung. Beim Einsatz der Indole **5a–5f** gelang es daher nicht, nach der bewährten Darstellungsmethode in chlorwasserstoffgesättigtem Methanol mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd Diindolylmethane vom Typ **3** präparativ zu erfassen. Die funktionellen Gruppen an der C-3-Position in **5a–5f** führen demnach, je näher sie am Pyrrolkern des Indols lokalisiert sind, zu einer Desaktivierung des π-Systems gegenüber dem elektrophilen Aldehyd. Durch die Protonierungsmöglichkeit der basischen Zentren in den Seitenketten wird der Reaktivitätsverlust infolge von –I und –M-Effekten verstärkt. Beim Gramin **(5f)** sollte durch die Raumbeanspruchung der Seitenkette der Angriff des Elektrophils blockiert werden.

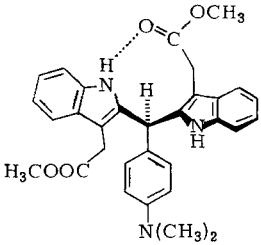


5 6



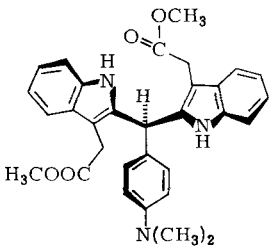
7

R	5	6	R	7
Ph	a	a	$-CH_2-CH_2-OH$	a
$-CH_2OH$	b	b	$-CH_2-CH_2-NH_2$; C-5(5')–OH	b
–CHO	c	c	$-CH_2-COOCH_3$	c
–CN	d	d	$-CH_2-CH_2-COOCH_3$	d
$-\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}-CH_3$	e	e	$-CH_2-CH_2-NH_2$	e
$-CH_2-N(CH_3)_2$	f			



I

7c



II

Sind jedoch die funktionellen Gruppen durch mindestens zwei C-Atome vom Pyrrolkern getrennt, eine Ausnahme bildet der (3-Indolyl)essigsäuremethylester **(6c)**, so wird die typische *van Urk*-Reaktion entwickelt, was durch die präparativen Untersuchungen eindeutig bewiesen wird. So ließen sich in der Reaktion mit den physiologisch aktiven Indolen **6a–6e***) und 4-Dimethylaminobenzaldehyd nach dünnschichtchromatographischer Trennung die Leukobasen **7a–7e** isolieren. Aus Serotonin **(6b)** gebildetes **7b** war infolge erhöhter Labilität nur als Rohprodukt zugänglich. Die Konstitutionen von **7** wurden durch die strukturanalytischen Daten belegt.

Ein Strukturcharakteristikum dieser Verbindungsklasse stellen die NMR-spektroskopischen Verschiebungen der zentralen Methingruppe dar. Das Methinproton ist in den ^{1}H-NMR-Spektren bei $\delta = 6.00$–6.38 ppm, der zentrale Methinkohlenstoff in den ^{13}C-NMR-Spektren bei $\delta \approx 40$ ppm (**7a 7c**, **7d**, **7e**) anzutreffen (vgl. Lit.[3]). Die IR-Spektren von **7c** und **7d** in $CHCl_3$ zeigen, daß bei diesen Methanen die Einstellung einer Propellerkonformation[4] durch die Ausbildung von intramolekularen Wasserstoff-Brücken konformativ beeinflußt wird (s. Formelbeispiel **7c**, **I** und **II**). Bei **7c** ist die freie Indol-NH-Valenzschwingung bei 3450, die assoziierte Bande bei 3350 cm^{-1} anzutreffen. Bei **7d** werden die analogen Banden bei 3440 und 3300 cm^{-1} registriert.

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). *IR-Spektren:* Perkin-Elmer PE 257. *Massen- und Felddesorptionsspektren:* Varian MAT 711. *Elementaranalysen:* CHN-Autoanalyser Hewlett Packard. *Schmp.* (unkorr.): Linströmgerät. Desaga Ausrüstung zur *präp. DC.*

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 4-Dimethylaminophenyl-2,2'-diindolylmethane **7**

20 mol **6a–6e** werden mit 10 mmol (1,49 g) 4-Dimethylaminobenzaldehyd in ca. 150 ml wasserfreiem Methanol 2–3 Std. unter Eiskühlung und Sauerstoffauschluß mit HCl-Gas gesättigt. Danach wird unter Eiskühlung mit Ammoniak neutralisiert und das gefällte Rohprodukt mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen mit Ether im Soxhlet extrahiert. Der Etherextrakt wird eingedampft und der Rückstand nach Aufnahme in wenig Chloroform einer präparativen DC auf Kieselgel (60 PF_{254}, Merck) unterworfen.

[4-Dimethylaminophenyl]-bis-[3-(2-hydroxyethyl)-indol-2-yl]-methan **(7a)**

Präp. DC: Fließm. Chloroform; Elutionsm. Methanol; farblose oxidationsempfindliche Kristalle. Schmp. 101–102°; Ausb. 400 mg (9 %). $C_{29}H_{31}N_3O_2$ (453.6) Ber. C 76.8 H 6.89 N 9.3 Gef. C 76.2 H 6.55 N 8.9 Mol.-Masse 453 (ms). – IR(KBr): 3650–2750 (OH,NH), 1605 (C=C), 1510, 1460, 1400, 1035, 1005, 740 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.95 (br. s, 2H, OH), 3.02 (s,N$(CH_3)_2$), 3.00 (t,J=6Hz, 4H, –CH_2–), 3.90 (t,J=6Hz, 4H, –CH_2–OH), 6.36 (s, 1H,–CH–), 6.9 u. 7.29 (2d,J=9Hz,AA',BB',4H,4-Dimethylaminophenyl), 7.30–8.00 (2m,8H,H-Indol), 8.50 (br. s, 2H,NH). – ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 27.9 (–CH_2–), 39.8(–CH–), 40.8 (N$(CH_3)_2$), 62.7(–CH_2–OH), C-Aromat u. Indol: 109.5, 111.3, 113.0, 118.7, 119.9, 122.0, 127.9, 128.9, 129.2, 135.8, 136.8, 149.8.

* Indolessigsäure und Indolpropionsäure wurden wegen der leichteren Isolierbarkeit der Produkte als Methylester eingesetzt.

[4-Dimethylaminophenyl]-bis-[5-(hydroxy)-3-(2-aminoethyl)-indol-2-yl]-methan **(7b)**

Rückstand der Etherextraktion (Rohprodukt); sehr oxidationsempfindliche Substanz. $C_{29}H_{33}N_5O_2$ (483.6) Mol.-Masse 483 (Felddesorption).

[4-Dimethylaminophenyl]-bis-[3-(2-methoxyacetyl)-indol-2-yl]-methan **(7c)**

Präp. DC: Fließm. Chloroform/Methanol 8: 2; Elutionsm. Methanol; farblose, oxidationsempfindliche Kristalle. Schmp. 80–82°; Ausb. 700 mg (12 %). $C_{31}H_{31}N_3O_4$ (509.6) Ber. C 73.1 H 6.13 N 8.3 Gef. C 72.9 H 6.22 N 8.2 Mol.-Masse 509 (ms). – IR ($CHCl_3$): 3450 (NH), 3350 (NH, assoz.), 1730 cm^{-1} (C=O). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.92 (s,$N(CH_3)_2$), 3.58 (d, 4H, $-CH_2-$), 3.65 (s, 6H,OCH_3), 6.15 (s,1H,–CH–), 6.62 (d,J=8 Hz, BB', 2H, 4-Dimethylaminophenyl), 6.90–7.68 (m,8 H, Indol, 2H,4-Dimethylaminophenyl), 9.30 (br. s,2H,NH). – ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 29.8 ($-CH_2-$), 40.8 ($N(CH_3)_2$), 41,0 (–CH–), 52.4 (OCH_3), C-Aromat u. Indol: 104.6, 111.3, 112.8, 118.2, 119.6, 122.0, 126.4, 128.7, 129.4, 135.7, 137.1, 149.9; 174.2 (C=O).

[4-Dimethylaminophenyl]-bis-[3-(3-methoxypropionyl)-indol-2-yl]-methan **(7d)**

Präp. DC: Fließm. Chloroform, Essigester 9:1; Elutionsm. Methanol; farblose, oxidationsempfindliche Kristalle. Schmp. 65–67°; Ausb. 800 mg (15 %). $C_{33}H_{35}N_3O_4$ (537.7) Ber. C 73.7 H 6.56 N 7.8 Gef. C 73.4 H 6.44 N 7.7 Mol.-Masse 537 (ms). – IR($CHCl_3$): 3440 (NH), 3300 (NH, assoz.), 1732 cm^{-1} (C=O). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.60 u. 3.00 (2 m,8H,$-CH_2-CH_2-$), 2.93 (s,$N(CH_3)_2$), 3.56 (s,6 H,OCH_3), 6.19 (s, 1H,–CH–), 6.60 (d,J=8Hz, BB', 2H, 4-Dimethylaminophenyl), 6.90–7.63 (2m, 8H, Indol, 2H,4-Dimethylaminophenyl), 8.00 (br. s, 2H, NH). – ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 19.5 ($-CH_2-$), 34.4 ($-\underline{C}H_2-COOCH_3$), 39.5 (–CH–), 40.5 ($N(CH_3)_2$), 51.5 ($OCH_3$), C-Aromat u. Indol: 110.9, 112.7, 118.4, 119.4, 121.5, 127.6, 128.4, 129.0, 135.0, 135.3, 149.7; 173.9 (C=O).

[4-Dimethylaminophenyl]-bis-[3-(2-aminoethyl)-indol-2-yl]-methan **(7e)**

Analyt. Daten s. Lit.[5].

Literatur

1 6. Mitt.: U. Pindur, J. Heterocycl. Chem. *19*, 1371 (1982).
2 H.W. Dibbern und H. Rochelmeyer, Arzneim. Forsch. *13*, 7 (1963); B. Kakáč und Z.J. Vejdělek, Handbuch der Photometrischen Analyse Organischer Verbindungen, Bd. 2, S. 745, Verlag Chemie, Weinheim 1974.
3 U. Pindur, Arch. Pharm. (Weinheim) *311*, 615 (1978).
4 K. Mislow, D. Gust, P. Finocchiaro und R.J. Boettcher, Top. Curr. Chem. *47*, 1 (1974).
5 U. Pindur, Arch. Pharm. (Weinheim) *312*, 615 (1979).

[Ph 767]