

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 142–147 (1981)

Diindolylmethane, 5. Mitt.¹⁾

Chlorwasserstoffkatalysierte Kondensation von Yohimbin mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd – Untersuchungen zur Yohimbin-Farbreaktion

Ulf Pindur

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

Eingegangen am 28. März 1980

Yohimbin (**1**) reagiert mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd (**2**) unter Chlorwasserstoffkatalyse über die isolierbaren Methylbenzhydrylether **3** zu den konstitutionsisomeren Diindolylmethanen **4**. Die Konstitutionsisomere von **3** und von **4** werden ¹H-NMR-spektroskopisch diskutiert. Die Diindolylmethane **4** sollten u. a. als oxidationsempfindliche Zwischenstufen in der säurekatalysierten Farbreaktion von **1** mit **2** einen entscheidenden Beitrag leisten.

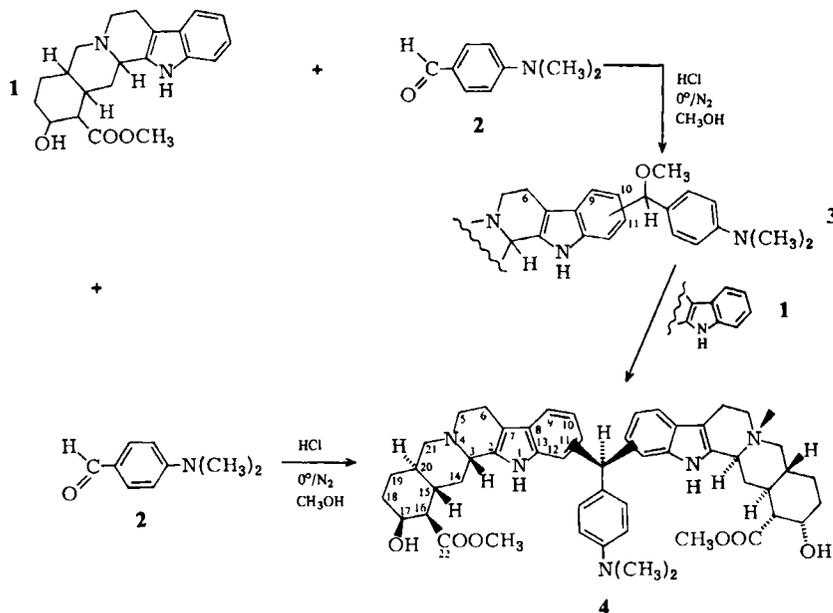
Hydrogen Chloride Catalysed Condensation of Yohimbine with 4-Dimethylaminobenzaldehyde – Investigations of the Yohimbine Color Reaction

Yohimbine (**1**) reacts with 4-dimethylaminobenzaldehyde (**2**) in the presence of hydrogenchloride/methanol to give the isomeric diindolylmethanes **4** via the methylbenzhydryl ethers **3** which can be isolated. The structures of compounds **3** and **4** were determined by ¹H-NMR spectroscopy. In the acidcatalysed color reaction of **1** with **2** the diindolylmethane **4** might be an intermediate.

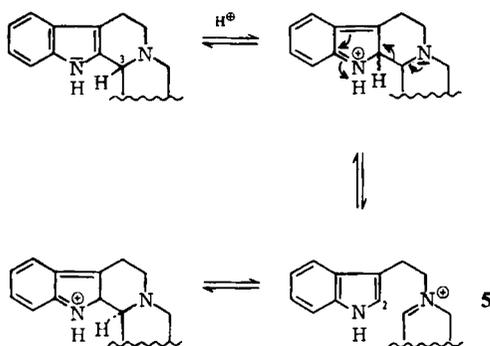
Vor kurzem konnte ich über die Reaktion von Reserpin mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd berichten²⁾. In dieser Umsetzung bildet sich durch den ortho-dirigierenden Effekt der C-11-OCH₃-Gruppe und dem paradirigierenden Effekt der 'Amin'-Struktur des Indols ausschließlich das 10,10'-Diindolylmethan. Die präparative Modifikation der Identitätsreaktion unter Einsatz von Vanillin^{3,4)} liefert ein analoges Produkt⁵⁾. Nun soll die gleiche Reaktion mit Yohimbin (**1**) erörtert werden, das bekanntlich auf diese Weise in einer Farbreaktion mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd unter Säurekatalyse identifiziert^{5,6)} bzw. quantitativ⁷⁾ bestimmt wird.

Um unkontrollierbare Oxidationen und komplexe Nebenreaktionen weitgehend zu vermeiden, wurde eine chlorwasserstoffkatalysierte Kondensation von **1** mit dem Aldehyd **2** in Methanol unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Hierbei bilden sich die konstitutionsisomeren Methylbenzhydrylether **3** sowie die am Phenylkern des Indols substituierten Diindolylmethane **4**, welche über die präp. DC zu trennen sind.

* U. Pindur, Unveröffentlichte Ergebnisse.



Eine chlorwasserstoffkatalysierte Epimerisierung am Yohimbin C-3 in Analogie zur Reserpin-Isoserpin-Umlagerung⁸⁾ über ein ringgeöffnetes Produkt 5 wird unter diesen Bedingungen nicht beobachtet.



5 könnte nämlich mit dem Aldehyd zum 2,2'-Diindolylmethan weiterreagieren, was aufgrund der DC-Analyse ausgeschlossen werden kann. Im Gegensatz zur Umsetzung mit Reserpin werden bei der Reaktion von 1 mit 2 konstitutionsisomere Verbindungen von 3 und 4 beobachtet. Infolge der erhöhten Reaktivität der 10- und 11-Stellung im Pyrido[3,4-b]indol-System⁹⁾ des Yohimbins fallen primär die C-10- und C-11-Isomere von 3 und von 4 neben den C-9-Konstitutionsisomeren von 3 an, was durch die NMR-spektroskopischen Daten belegt wird.

Die Ermittlung der Substitution am Phenylkern des Indols wurde bei diesen Verbindungen durch die ¹H-NMR-Spektroskopie vorgenommen.

So zeigt z.B. der durch präp. DC mit dem C-10-Konstitutionsisomer angereicherte Methylbenzhydrylether **3** neben den in der chemischen Verschiebung weitgehend mit der Yohimbin-Base übereinstimmenden aliphatischen H-Resonanzen für die Indolprotonen ein ABM sowie für die 4-Dimethylaminophenylwasserstoffe ein AA'BB'-System (Abb. 1).

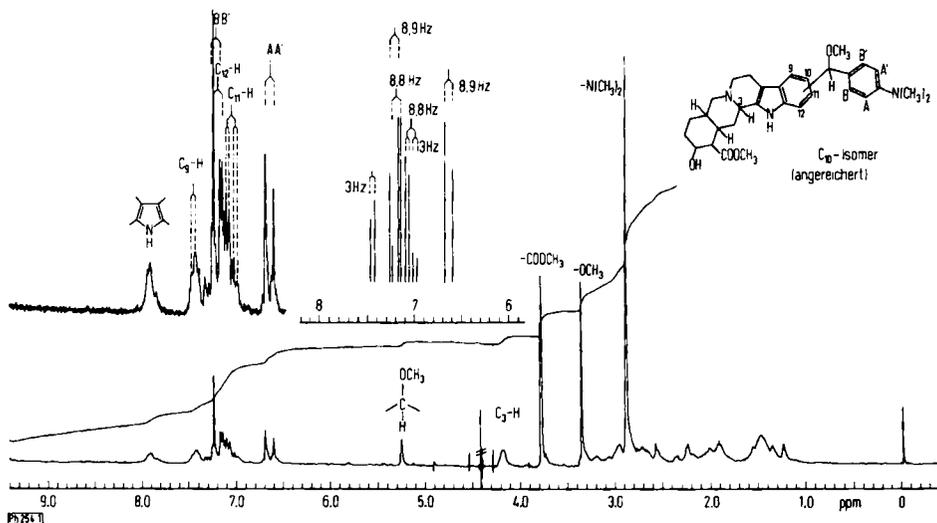


Abb. 1: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **3** mit angereichertem C-10-Isomer (CDCl_3 , 100 MHz); Ausschnitt: berechnetes ABM- und AA'BB'-System.

Das C-9-Proton wird als Multiplett (meta-Kopplung mit C-11-H, $J = 3,0\text{ Hz}$, Long range-Kopplung mit dem Methinproton) mit dem Schwerpunkt bei $\delta = 7,45\text{ ppm}$ (M-Teil) registriert. Die Resonanzlage des M-Teils stimmt generell mit dem entsprechenden Proton bei am Phenylkern monosubstituierten Indolen (am Indol-C-4) überein¹⁰. Der A-Teil (C-12-H) bildet ein Dublett bei $\delta = 7,18\text{ ppm}$ (o-Kopplung mit C-11-H, $J = 8,8\text{ Hz}$), der B-Teil (C-11-H) zwei Dubletts mit den Schwerpunkten bei $\delta = 7,02$ und $7,09\text{ ppm}$ (o-Kopplung, $J = 8,8\text{ Hz}$, meta-Kopplung, $J = 3,0\text{ Hz}$). Durch Berechnung (Iterationsprogramm) konnte diese Zuordnung des ABM-Systems sowie die des AA'BB'-Systems der Dimethylaminophenylwasserstoffe, welche zusätzlich durch ein Entkopplungsexperiment (Einstrahlung bei $664\text{ Hz} \triangleq \delta = 6,64\text{ ppm}$) erhärtet wurde, eindeutig getroffen werden¹¹.

In Abb. 2 ist ein Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums vom Konstitutionsisomere gemisch **3** dargestellt. Das Integral der Methinprotonresonanzen repräsentiert annähernd die Konzentrationsverhältnisse der Isomere von **3**. Das Überwiegen des C-10-Isomers ($\delta = 5,25\text{ ppm}$, Methin-H) läßt sich mit der erhöhten Reaktivität am Indol-C-10 (paradirektierender Effekt der 'Amin'-Struktur des Indols in der Umsetzung mit dem Aldehyd) erklären. Das Methinproton des C-9-Isomers wird bei auffällig tiefem Feld ($\delta = 5,78\text{ ppm}$) registriert, was durch einen Van der Waals-Effekt zwischen diesem Proton und den C-6-Methylenprotonen erklärt werden könnte¹¹.

** Ich danke Herrn Dr. Th. Kämpchen, Marburg, für die Berechnungen und Entkopplungsexperimente.

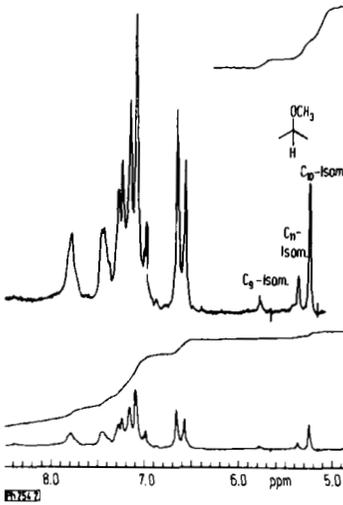


Abb. 2: ^1H -NMR-Spektrum des Isomerengemisches von **3**; Ausschnitt von $\delta = 5\text{--}8$ ppm (100 MHz, CDCl_3).

In der chlorwasserstoffkatalysierten Kondensation von **1** mit **2** sowie auch von den Isomeren **3** mit **1** bilden sich lediglich die C-10,10'- und C-11,11'-Diindolylmethane **4**, die in energetisch günstigen Propellerkonformationen vorliegen sollten. Die Bildung des C-9,9'-Isomers wird infolge sterischer Hinderung durch den ankondensierten Piperideinring offensichtlich unterdrückt. Auch in diesem Fall demonstriert das ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 3) des Isomerengemisches von **4** durch die Intensitätsverhältnisse der Methinresonanzen das Überwiegen des C-10,10'-Isomers. Eine klare Interpretation der aromatischen

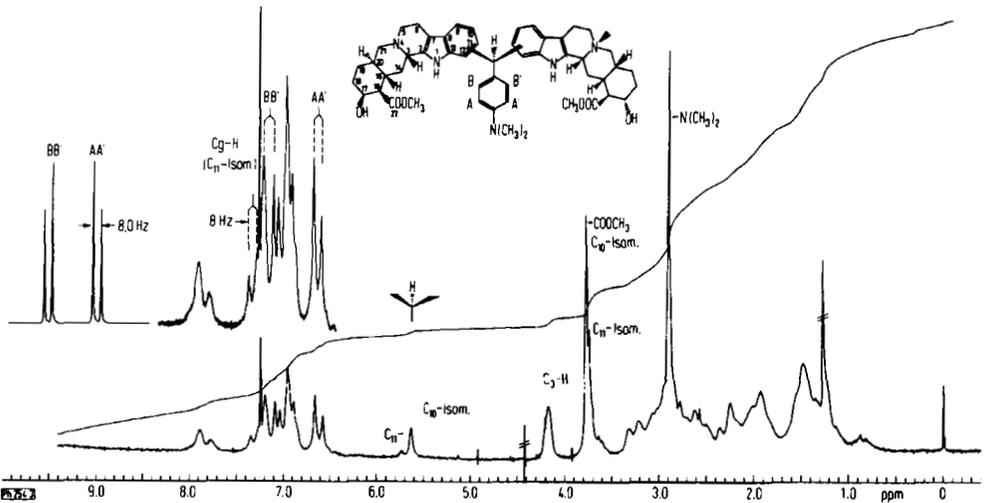
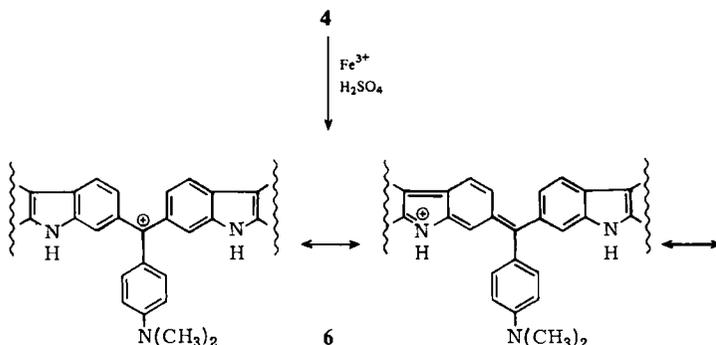


Abb. 3: ^1H -NMR-Spektrum von **4**(C-10,10'- und C-11,11'-Isomer, 100 MHz, CDCl_3); AA'BB'-System berechnet.

Bei $\delta = 1,25$ ppm Signal einer durch die Chromatographie eingeschleppten Verunreinigung.

Spinsysteme wird durch die Überlagerung der Resonanzen beider Isomere erschwert, da eine optimale Trennung noch nicht gelang. Lediglich das Dublett des C-9-Protons vom C-11-Isomer (das zu tiefstem Feld verschobene Proton am Indol¹⁰), $\delta = 7,32$ ppm, $J = 8,0$ Hz, M-Teil) und das AA'BB'-System, welches berechnet wurde ¹¹, sind einer Interpretation zugänglich (Abb. 3).

Yohimbin bildet nach Zusatz einer stark sauren Lösung von 4-Dimethylaminobenzaldehyd (**2**) einen rot gefärbten Komplex, dessen Farbe nach Hinzufügen eines Oxidationsmittels (Fe^{3+} -Ionen, HNO_2 , Wasserstoffperoxid) nach Blau bis Violett umschlägt und nach einiger Zeit über gelbe Farbtöne eine rotbraune Endfärbung liefert⁷⁾. Das Elektronenspektrum der Farbrolösung^{6,7)} (Oxidation mit Wasserstoffperoxid) besitzt Schultern bei $\lambda = 515$ und $\lambda = 380$ nm. Die mit Fe^{3+} -Ionen oder Wasserstoffperoxid oxidierte Leukobase **4** zeigt in schwefelsaurer Lösung Schultern bei 609 und 560 nm und ein Maximum bei 430 nm im Vis-Bereich. Die nicht völlige Übereinstimmung der Elektronenspektren deuten auf den komplexen Verlauf der Yohimbin-Farbreaktion mit **2** hin. Dennoch sollte auch ein intermediär gebildetes Diindolylmethan **4** infolge Rotfärbung seines Oxidationsproduktes **6** (Diindolylaryl-alkylidensalz, Diindolyl-aryl-carbenion) einen Beitrag zur Gesamtfarbreaktion liefern.



Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren: Varian XL 100 (δ (ppm), TMS als int. Stand.). ¹³C-NMR-Spektren: Varian XL 100 (δ (ppm), relativ zu TMS). Felddesorptionsspektren: Varian MAT 711. Elektronenspektren: Beckmann Spektralphotometer ACTA MVI. Schmp. (unkorr.): Linströmgerät. Desaga-Ausrüstung zur präp. DC. Elementaranalysen: Hewlett-Packard CHN-Autoanalyser.

9-10- und 11-(4'-Dimethylaminophenyl-1'-methinmethoxy)-(16 α , 17 α)-16-methoxycarbonyl-17-hydroxy-(4aR-(4a α , 13b β , 14a β))-1,2,3,4,4a,5,7,8,13,13b,14,14a-dodecahydrobenz[g]indolo[2,3-a]chinolizin (**3**). (4'-Dimethylaminophenyl)-10,10' und 11,11'-di(16 α , 17 α)-16-methoxycarbonyl-17-hydroxy-(4aR-(4a α , 13b β , 14a β))-1,2,3,4,4a,5,7,8,13,13b,14,14a-dodecahydrobenz[g]indolo[2,3-a]chinolizinyllmethan (**4**)

0,02 mol Yohimbin (**1**) werden mit 0,01 mol 4-Dimethylaminobenzaldehyd (**2**) bei 0° unter Stickstoff in Methanol mit Chlorwasserstoff ca. 2 h gesättigt. Man alkalisiert mit Ammoniak, saugt ab, wäscht mit Wasser neutral und extrahiert den getrockneten Rückstand mit Chloroform an Soxhlet. Der Chloroformextrakt wird einer präp. DC auf Kieselgel 60 PF₂₅₄ 'Merck', 2 mm Schichtdicke unterworfen; Flicßmittel: Methanol; Elutionsmittel: Methanol/Chloroform 1 : 1.

Obere Zone (mit $\text{Fe}^{3+}/\text{H}_2\text{SO}_4$ rote Färbung): **3** (C-9,-10,-11-Substitutionsisomeregemisch). Das C-10-Isomer von **3** läßt sich durch 4mal präp. DC auf Kieselgel (Elution des oberen Teils der oberen Zone) und einmal DC auf silanisiertem Kieselgel 60 PF₂₅₄ silan. 'Merck' (Fließmittel: Methanol/Wasser 8 : 1) annähernd rein, jedoch nicht völlig von nicht umgesetzter Yohimbin-Base (praktisch identische RF-Werte) abgetrennt, erhalten. Ausb.: < 10 % d. Th. (Gesamtisomeregemisch) Schmp.: 125–127°. $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4$ (517,7) Felddesorptionsspektrum: m/e 518 (M^+ , 51 %); 517 ($\text{M}^+ - 1$, 100 %). C-10-Isomer **3**: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,00–3,30 (m, aliph. H an den Cyclen C, D u. E.); 2,89 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 3,35 (s, CH_3O); 3,79 (s, CH_3OOC); 4,18 (s, C3-H); 5,25 (s, CH-Methin); 6,64 (d, AA', 4-Dimethylaminophenyl, J = 8,9 Hz); 7,20 (d, BB', 4-Dimethylaminophenyl, J = 8,9 Hz); 7,02 u. 7,09 (2d, C11-H, o-Kopplung J = 8,8 Hz, m-Kopplung J = 3,0 Hz); 7,18 (d, C12-H, o-Kopplung J = 8,8 Hz); 7,45 (d, C9-H, m-Kopplung J = 3,0 Hz, Long range-Kopplung mit Methin-H); 7,90 (br. s, Indol-NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 21,7; 23,2 (C-18, C-19); 31,4; 34,2 (C-6, C-14); 36,6 (C-20); 40,5 (C-16); 40,6 ($(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 51,9 (CH_3OOC); 52,2 (C-15); 52,8 (C-5); 56,6 (CH_3O); 59,8 (C-21); 61,2 (C-3); 66,9 (C-17); 85,7 (C-Methin); Indol-C u. Phenyl-C: 108,2; 110,8; 112,4 (Phenyl-C-3,5); 118,0; 119,3; 121,3; 127,9 (Phenyl-C-2,6); 131,0; 133,6; 135,3; 136,0; 149,8 (Phenyl-C-4); 175,5 (C=O).

C-9 u. C-11-Isomer **3**: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 5,37 (s, CH-Methin, C-11-Isomer); 5,78 (s, CH-Methin, C-9-Isomer). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 56,6 (CH_3O , C-9 u. -10-Isomer); 85,4 (C-Methin, C-9-Isomer); 85,7 (C-Methin, C-11-Isomer). Untere Zone (mit $\text{Fe}^{3+}/\text{H}_2\text{SO}_4$ graugrüne Färbung) **4** (C-10,10' u. C-11,11'-Diindolylmethan). Ausb.: < 10 % d. Th. (Gesamtisomeregemisch) Schmp.: 190–191°. $\text{C}_{51}\text{H}_{61}\text{N}_5\text{O}_6$ (840,1) Ber.: C 72,9 H 7,32 N 8,3 Gef.: C 72,0 H 7,29 N 7,9. Felddesorptionsspektrum: m/e 840 (M^+ , 60 %); 839 ($\text{M}^+ - 1$, 100 %). C-10,10' u. C-11,11'-Diindolylmethan **4**: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,00–3,40 (m, aliph. H an den Cyclen C, D u. E.); 2,88 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 3,73 (s, CH_3OOC , C-11,11'-Isomer); 3,78 (s, CH_3OOC , C-10,10'-Isomer); 4,19 (s, C3-H); 5,64 (s, CH-Methin, C-10,10'-Isomer); 5,75 (s, C-11,11'-Isomer); 6,62 u. 7,16 (2 d, AA' BB'-Dimethylaminophenyl, J = 8,0 Hz); 6,80–7,40 (m, Indol-H); 7,32 (d, C9,9'-H, J = 8,0 Hz); 7,75 (s, Indol-NH, C-11, 11'-Isomer); 7,90 (s, Indol-NH, C-10,10'-Isomer). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 21,8; 23,3 (C-18, C-19); 31,4; 34,3 (C-6, C-14); 36,7 (C-20); 40,7 (C-16); 40,8 ($(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 51,9 (CH_3OOC); 52,3 (C-15); 52,9 (C-5); 56,1 (C-Methin); 59,9 (C-21); 61,3 (C-3); 66,9 (C-17); Indol-C u. Phenyl-C, C-10,10'-Isomer: 108,3; 110,3; 112,5 (Phenyl-C-3,5); 118,7; 123,7; 127,3; 130,1 (Phenyl-C-2,6); 134,5; 136,1; 136,9; 148,7 (Phenyl-C-4); 175,6 (C=O); C-11,11'-Isomer: 107,9; 111,7; 117,5; 121,8; 125,3; 129,9 (Phenyl-C-2,6); 133,8; 136,5; 139,5; 149,0 (Phenyl-C-4); 175,8 (C=O). UV-Vis-Maxima (FeCl_3 -haltige Schwefelsäure): λ max = 609 (sh); 560 (sh); 430; 307; 242 nm.

Literatur

4. Mitt.: U. Pindur, *Monatsh. Chem.* **111**, 459 (1980).
- U. Pindur, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **312**, 270 (1979).
- DAB 7 DDR.
- Helvet. VI.
- L. S. Malowan, *Ciencia (Mexico City)* **9**, 124 (1949); *Analyst (London)* **73**, 338 (1950).
- E. Voisenet, *C. R. Acad. Sci.* **166**, 789 (1918).
- J. Kolšek, *Z. Anal. Chem.* **140**, 186 (1953).
- A. J. Gaskel und J. A. Joule, *Tetrahedron* **23**, 4053 (1967).
- K. Freter, H. H. Hübner, H. D. Schroeder und K. Zeile, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **684**, 159 (1965).
- T. A. Crabb in E. F. Moony, *Annual Report on NMR-Spectroscopy*, Vol. 6a, S. 340, Academic Press, New York 1975.
- U. Pindur, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **312**, 615 (1979).