

**IR- und NMR-spektroskopische Untersuchungen
an Aryl-substituierten 2,2'-Diindolylmethan-3,3'-bis-
[2-(acetylamino)propionsäure-methylestern]**

Diindolylmethane, 3. Mitteilung¹

Ulf Pindur

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Marburg,
D-3550 Marburg/Lahn, Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen 16. Mai 1979. Angenommen 13. Juli 1979)

Diindolylmethanes, III¹: IR- and NMR-spectroscopic Investigations of Aryl-substituted 2,2'-Diindolylmethan-3,3'-bis[2-(acetylamino)propionic acid Methyl-esters]

N^α-Acetyltryptophanmethylester yields with aromatic aldehydes 2,2'-diindolylmethanes on hydrogen chloride catalysis. These compounds are stabilized in solution by intramolecular H-bonds. The racemic ester should form 32 stereoisomers. At roomtemperature there exist however four: one pair of enantiomers and two mesoforms. These results were supported by IR-, ¹H- and ¹³C-NMR-spectrometric methods.

(*Keywords:* ¹³C NMR; ¹H NMR, diindolylmethanes; 2,2'-Diindolylmethanes, subst.; Stereoisomers)

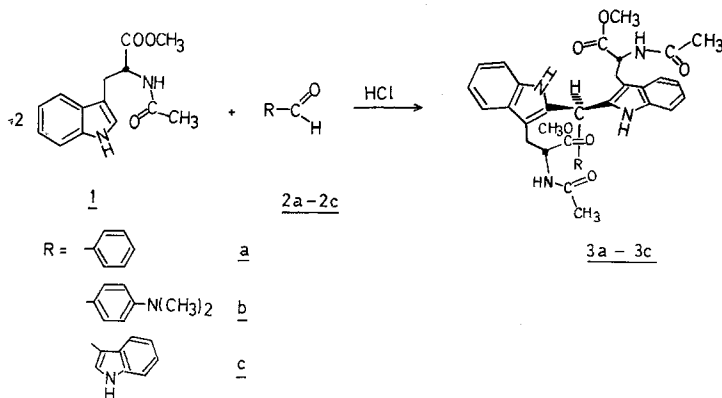
Einleitung

Tryptophan bzw. dessen Ester bilden mit Aldehyden unter Chlorwasserstoff-Katalyse 2,2'-Diindolylmethane²⁻⁵ und 1,2,3,4-Tetrahydro-β-carboline^{5,6}. N^α-Acetyltryptophanmethylester (1) reagiert unter den gleichen Bedingungen mit den aromatischen Aldehyden **2a—c** lediglich zu den 2,2'-Diindolylmethanen **3a²—c**, da Carbine nicht gebildet werden können. Da durch diese Methode die 2,2'-Diindolylmethane **3a—c** erstmals rein erhalten werden konnten, schien es lohnend, die spektroskopischen Eigenschaften dieser Moleküle näher zu untersuchen.

Ergebnisse und Diskussion

Beim Einsatz von optisch aktivem N^α -Acetyltryptophanmethylester (**1**) werden die (*RR*)- oder (*SS*)-seitenkettenkonfigurierten Produkte, bei Verwendung vom Racemat **1** zusätzlich die (*RS*)- und (*SR*)-

Schema 1



seitenkettenkonfigurierten Verbindungen **3a–c** erhalten. Diese Systeme sind zur Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrücken befähigt. An Hand von Modellbetrachtungen und den IR-spektroskopischen Daten (Tab. 1) sollten bei **3** durch H-Brücken stabilisierte Konformere möglich sein. Bei den IR-Spektren von **3b** und **c** (**3a** ist in Chloroform unlöslich) werden eine intramolekular assoziierte Indol—NH-Valenzschwingung sowie aufgespaltene Ester—Carbonyl- und Acetyl—Carbonyl-Streckschwingungen beobachtet. Die sekundäre Amid—NH-Valenzschwingung (*cis* und *trans*), die beim (*S*)-Ester von **1** bei 3420 cm^{-1} zur Resonanz kommt, fällt bei **3a–c** mit der

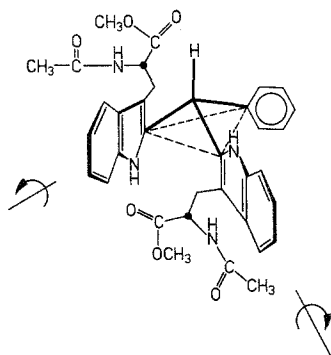
Tabelle 1. IR-spektroskopische Daten in $\nu\text{ (cm}^{-1}\text{)}$ von (*SS*)/(*RR*) **3a–c**

3	Amid-NH und freies Indol-NH	Assoziiertes Indol-NH	Ester-C=O	Acetyl-C=O
a ^a	3400	3300	1745	1663
b ^b	3435	3300	1740	1672
			1735	1665
c ^b	3430	3290	1741	1672
			1735	1665

^a KBr, ^b In CHCl_3 .

Indol—NH-Bande zusammen. Die aufgespaltenen Carbonyl-Banden können jedoch auch von einer Kopplung (s-, as-Streckschwingungen), wie bei Diestern oft beobachtet herrühren.

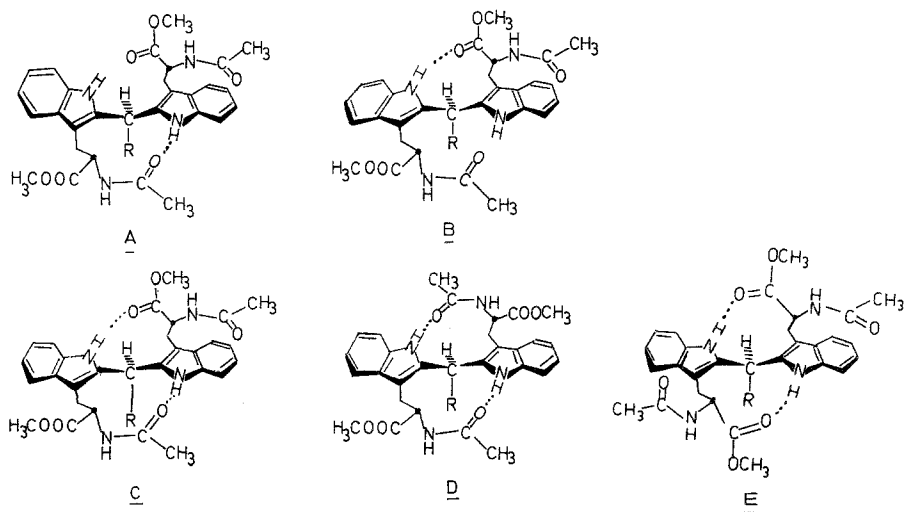
Schema 2



Durch Konstruktion einer Ebene, die durch die 3 Aryl-C-Atome, die unmittelbar am Zentralatom fixiert sind, definiert ist, wird die „reference plane“ für Propeller-Konformationen erhalten⁷.

Eine sterisch günstige Anordnung der Aryl-Substituenten ist dann gegeben, wenn die beiden Indolyl-Gruppen zu dieser Ebene um 180°

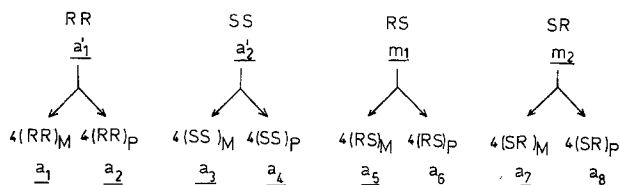
Schema 3



zueinander verdreht sind. In dieser sterischen Anordnung können die 2,2'-Diindolylmethane **3** durch leichte Verdrillung der beiden Indolyl-Gruppen im entgegengesetzten Sinn stabilisierende intramolekulare H-Brücken zwischen den Carbonyl-Sauerstoffen und dem gegenüberliegenden Indol-NH (**A—E**) ausbilden.

Legt man die von *K. Mislow*⁸ an Triarylmethanen aufgestellten Chiralitätsbetrachtungen zugrunde, so sind ausgehend vom racemischen Ester bei **3a—b** prinzipiell 32 Stereoisomere möglich (bei **3c** infolge der lokalen C_1 -Achse, die durch den Methin-Kohlenstoff und der an der 2-Position unsubstituierten Indol-Gruppierung führt, 64 Stereoisomere).

Schema 4



Diese Stereoisomere lassen sich in Enantiomerenpaare [$4(a_1 + a_4)$; $4(a_2 + a_3)$; $4(a_5 + a_8)$; $4(a_6 + a_7)$] und diastereomere Konformationsisomere⁷ [$4(a_1 + a_2)$; $4(a_3 + a_4)$; $4(a_5 + a_6)$; $4(a_7 + a_8)$] aufgliedern.

In Analogie zum Trimesitylmethan⁷ sollten auch bei diesen Molekülen Propeller-Konformationen am Grundzustand beteiligt sein. Propeller-Konformationen entstehen durch gleichsinniges Verdrillen der drei Aryl-Gruppen um ihre C—C-Methin-Achsen^{7,8}, so daß in diesen Fällen infolge der räumlichen Entfernung von Indol-NH und Carbonyl-Gruppen keine intramolekularen H-Brücken ausgebildet werden können.

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der aus optisch aktivem (*R* oder *S*) N^α -Acetyltryptophanmethylester erhaltenen Verbindungen stehen im Einklang mit jeweils einer einzigen Spezies (a'_1 bzw. a'_2), so daß zumindest bei Raumtemperatur die Drehung um die Indolyl-C-Methinbindung im Rahmen der NMR-Zeitskala schnell erfolgt. D. h. bei Raumtemperatur finden bereits zahlreiche Umwandlungen von Stereoisomeren im Bereich der NMR-Zeitskala ineinander statt.

Bei freier Drehbarkeit (Raumtemp.) der Indolyl-Substituenten um die C-Methinbindung verhalten sich die (*RR*)- und (*SS*)-seitenkettenkonfigurierten Verbindungen (a'_1 und a'_2) zueinander wie Bild und Spiegel-

bild. Die für a'_1 und a'_2 identischen ^1H -NMR-Spektren im Falle von **3b** in CDCl_3 * zeigen zwei Acetyl-Methylsignale bei 1,50 und 1,68 ppm, zwei Methylestersignale bei 3,60 und 3,64 ppm und zwei in der chemischen Verschiebung konzentrationsabhängige Indol-NH-Signale bei 8,75 und 8,85 ppm (Tab. 2).

Tabelle 2. ^1H -NMR-Daten (δ/ppm ; TMS) *

3	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{O}-\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \vdots \\ \blacktriangleleft \text{C} \blacktriangleright \\ \end{array}$	Lösungsmittel
<i>RS</i> a oder <i>SR</i>	1,60	3,60	6,28	<i>DMSO-d</i> ₆
<i>SS/RR</i> <i>RS</i>	1,60; 1,65	3,44; 3,52	6,19	
b oder <i>SR</i>	1,70	3,64	6,19	CDCl_3
<i>SS/RR</i> <i>RS</i>	1,50; 1,68	3,60; 3,64	6,12	
c oder <i>SR</i>	1,59; 1,61	3,44; 3,46	6,72	<i>Aceton-d</i> ₆
<i>SS/RR</i>	1,55	3,51	6,78	

* Die konzentrationsabhängigen Indol-NH-Signale sind bei **3a** *RS/RS* bei 10,55, *SS/RR* bei 10,50 und 10,60; bei **3b** *RS/RS* bei 8,60, *SS/RR* bei 8,75 und 8,85; bei **3c** *RS/RS/SS/RR* bei 10,08 und 10,28 ppm registriert.

Die Resonanzlagen der um die „gleichartigen“ Asymmetriezentren lokalisierten Gruppen einer Spezies (a'_1 oder a'_2) allein sind auch trotz freier Drehbarkeit nicht identisch, da die örtliche Umgebung z. B. der Methylester-, Acetyl- und Indol-Gruppierungen im Zeitmittel der NMR-Skala ungleich ist (diastereomere Gruppen). Folglich spiegeln die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von a'_1 und a'_2 [(*RR*)/(*SS*) Tab. 2; Tab. 3] mit Ausnahme zufälliger Koinzidenzen einiger Signale [Tab. 2: Methylsignale von (*RR*)/(*SS*)-**3c** in *Aceton-d*₆; Tab. 3: einige ^{13}C -Signale von (*RR*)/(*SS*)-**3b** in CDCl_3] im Zeitmittel der NMR-Skala die volle C_1 -Symmetrie dieses Systems wider.

* Die chemischen Verschiebungen der Methyl-, Methin- und Indol-NH-Protonen sind stark vom Lösungsmittel abhängig.

Tabelle 3. ^{13}C -NMR-Daten (δ/ppm ; TMS auß. Stand.)

3	Lösungs- mittel	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$	$-\text{CH}_2-$	$\text{H} \begin{array}{c} \vdots \\ \text{C} \end{array} \begin{array}{c} \text{H} \\ \text{---} \end{array}$	$\text{CH}_3\text{O}-$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{---C---NH}_2 \\ \end{array}$	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$
a <i>RR/SS</i>	<i>DMSO-d₆</i>	22,2	26,4	38,8	51,7	53,2	169,2	172,3
		22,3	26,5		51,8	53,6	169,3	172,4
b <i>RR/SS</i>	CD_3OD	22,2	27,9	40,8	52,7	55,1	172,9	174,0
		22,4					173,0	
<i>RR/SS</i> <i>SR/RS</i>	CDCl_3	22,7	27,6	39,6 40,1	52,5	52,7	170,5	173,0
		22,8 23,0	27,7		52,6	53,3	170,6	

Die Hochtemperatur- ^1H -NMR-Spektren in Diphenylether der (*RR*) bzw. (*SS*)-Spezies von **3b** zeigen (bis 195°) keine Koaleszenz der Methyl- und Indol-NH-Resonanzen. Infolge der beiden gleichartigen Chiralitätszentren der Tryptophan-Gruppierungen bleibt die Diastereotopie (diastereomere Umgebung) der Indolyl-Gruppen in der NMR-Zeitskala voll erhalten. Dieses Ergebnis ist mit den HT- ^1H -NMR-Untersuchungen beim Trimesityl-methan nicht vergleichbar. Die achiralen diastereotopen *o,o*-Methyl-Resonanzen dieser Verbindung koaleszieren infolge eines schnellen Wechsels der Umgebung bei erhöhter Temperatur^{7,8}.

Wird die Symmetrie der (*SS*)- bzw. (*RR*)-2,2'-Diindolylmethane **3a**—**b** durch Austausch der Aryl-Gruppe durch eine weitere N^α -Acetyl-Tryptophanmethylester-Einheit erhöht, so erhält man die *SSS*- bzw. *RRR*-2,2',2''-Triindolylmethane*. Diese Verbindungen (C_3 , chiral) zeigen in der NMR-Zeitskala isochrone Resonanzen für die 3 Indolyl-Gruppierungen.

Die beiden Mesoformen m_1 und m_2 [Summe der Stereoisomeren (a_5 und a_6) sowie (a_7 und a_8)] besitzen am Methin-Kohlenstoff ein Pseudoasymmetriezentrum (vgl. die Trihydroxiglutar säure). Sie sind zueinander diastereomer und sollten daher unterschiedliche NMR-Spektren ergeben. Eine vollständige Trennung der Diastereomeren m_1 und m_2 von a'_1 und a'_2 gelang nicht. Es konnten jedoch durch Umkristallisieren aus Ethanol/Methanol die (*RS*)- und (*SR*)-Mesoformen (m_1 und m_2) neben den a'_1 - und a'_2 -Fraktionen von **3b** angereichert werden, wie das ^1H -NMR-Spektrum lehrt. Die NMR-Resonanzen der (*R*)- und (*S*)-Indolyl-Gruppierungen der Mesoformen (m_1 oder m_2) fallen bei ungehinderter Rotation (*RT*) der Indolyl-C-Methinbindung auf Grund der im Zeitmittel der NMR-Skala vorhandenen S_2 -Symmetrie der Indolyl-Strukturen zusammen. Folglich zeigen die ^1H -NMR-Spektren von **3a** und **3b** für die Mesoformen m_1 oder m_2 nur ein Signal für die Acetylmethyl-, Methylester- und Indol-NH-Gruppen. Die Phenyl- und 4-Dimethylaminophenyl-substituierten Mesoformen (**3a** und **3b**) weisen (trotz Diastereomerie) eine rein zufällige Koinzidenz dieser Signale auf (Tab. 2), während bei den heteroaromatisch substituierten Mesoformen **3c** deutlich zwei Acetylmethyl- und zwei Methylestersignale (m_1 neben m_2 registriert) auftreten (Tab. 2).

Dank

Ich danke Herrn Dr. H. Lehner, Institut für Organische Chemie der Universität Wien, für die freundliche Unterstützung bei der Abfassung dieses Manuskriptes.

* Über die spektroskopischen Eigenschaften der 2,2',2''-Triindolylmethane wird gesondert berichtet.

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren: Varian A 60 A und T 60 (δ/ppm, TMS als inn. Stand.). ¹³C-NMR-Spektren: Varian XL 100 (δ/ppm, relativ zu TMS). IR-Spektren: Perkin Elmer Spektrometer 257. Massenspektren: Varian MAT CH 7 A (70 eV). Polarimeter: Zeiss V Dr Na. Elementaranalysen: Hewlett-Packard CHN-Autoanalyser. Schmp. (unkorrigiert): Linströmgerät.

Aryl-substituierte-2,2'-Diindolylmethan-3,3'-bis[2-(acetylamino)-propionsäuremethylester] 3a—b

5,20 g (0,02 mol) racemischer, (*S*) oder (*R*) N^α-Acetyltryptophanmethylester werden mit 0,01 mol aromatischem Aldehyd in Methanol unter Chlorwasserstoffkatalyse etwa 2—3 h zur Reaktion gebracht. Nach dem Alkalisieren mit Ammoniak wird das gefällte Rohprodukt mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Soxhlet mit Ether extrahiert. Zur weiteren Reinigung wird bei **3a** der Etherrückstand mit Aceton, bei **3b** der Etherrückstand mit Chloroform und anschließend erneut mit Ether extrahiert.

(Phenyl)-2,2'-diindolylmethan-3,3'-bis[2-(acetylamino)propionsäuremethylester] 3a

Ausb. 0,91 g (15%). Schmp. *SS/RR* 129—130 °C; *RS/SR/SS/RR* 285 (Zers.); in Lit.² ist für das Isomerengemisch einen Zers.-Pkt. von 300 °C angegeben.

C₃₅H₃₆N₄O₆ (608,70). Ber. C 69,06, H 5,96, N 9,20.
Gef. C 68,85, H 6,10, N 8,95.

MS: *m/e* = 610 (11%, *M*⁺ + H); 609 (28%, *M*⁺); 478 (100%, *M*⁺ — C₅H₉NO₃); 347 (22%, 478 — C₅H₉NO₃); 130 (25%, C₉H₈N⁺). [α]_D²⁰ (*SS*): + 7,5° (1,0% in *DMSO*). IR: Tab. 1. ¹H-NMR: Tab. 2. ¹³C-NMR *SS/RR* (*DMSO-d*₆): 22,2; 22,3; 26,4; 26,5; 51,7; 51,8; 53,2; 53,6 (C-aliph.); 107,7; 111,2; 117,9; 118,1; 118,4; 118,6; 120,9; 121,0; 126,6; 127,4; 127,7; 128,2; 128,7; 129,0; 135,3; 135,4; 135,6; 135,8; 141,2 (C-Indol + Aromat); 169,2; 169,3; 172,3; 172,4 (> C=O).

(4-Dimethylaminophenyl)-2,2'-diindolylmethan-3,3'-bis[2-(acetylamino)propionsäuremethylester] 3b

Ausb. 0,78 g (12%). Schmp. *SS/RR* 159—160 °C; *RS/SR/SS/RR* 140 °C (Zers.).

C₃₇H₄₁N₅O₆ (651,77). Ber. C 68,18, H 6,34, N 10,74.
Gef. C 67,95, H 6,20, N 10,55.

MS: *m/e* = 652 (2%, *M*⁺); 521 (11%, *M*⁺ — C₅H₉NO₃); 477 (19%, 521 — C₅H₉N); 390 (14%, 521 — C₅H₉NO₃); 130 (100%, C₉H₈N⁺). [α]_D²⁰ (*SS*): + 5,8° (1,0% in *DMSO*). IR: Tab. 1. ¹H-NMR: Tab. 2. ¹³C-NMR *SS/RR*: 22,2; 22,4; 27,9; 40,8; 41,0; 52,7; 55,1 (C-aliph.); 108,3; 108,4; 112,1; 112,2; 114,3; 119,0; 120,1; 122,4; 129,7; 129,8; 130,3; 137,3; 137,4; 137,6; 151,4 (C-Indol + Aromat); 172,9; 173,0; 174,0 (> C=O).

(3-Indolyl)-2,2'-diindolylmethan-3,3'-bis[2-(acetylamino)propionsäuremethylester] 3c

Der Etherrückstand wird einer präp. DC unterworfen (Kieselgel; Fließmittel: Chloroform/Aceton = 3/2, Elutionsmittel: Aceton). Die über der Start-

zone befindliche orangegelbe Zone wird zur weiteren Reinigung noch 3 mal chromatographiert. *SS/RR*: Rohprodukt (Acetyltryptophanmethylester nicht vollständig abtrennbar).

RS/SS/SS/RR: Ausb. 0,65 g (10%). Schmp. 134—135 °C. $C_{37}H_{37}N_5O_6$ (647,74); MS: $m/e = 648$ (10%, M^+); 388 (3%, $M^+ - C_{14}H_{16}N_2O_3$); 130 (100%, $C_9H_8N^+$). IR: Tab. 1. 1H -NMR: Tab. 2.

Literatur

- ¹ 2. Mitt.: *U. Pindur*, Arch. Pharm. (Weinheim) **312**, 461 (1979).
- ² *H. v. Dobeneck* und *G. Maresch*, Z. Physiol. Chem. **289**, 271 (1952); *H. v. Dobeneck* und *H. Prietzel*, Z. Physiol. Chem. **299**, 214 (1955).
- ³ *C. H. Brieskorn* und *W. Reinert*, Justus Liebigs Ann. Chem. **637**, 203 (1960).
- ⁴ *H. W. Dibbern* und *H. Rochelmeyer*, Arzneim. Forsch. **13**, 7 (1963).
- ⁵ *U. Pindur*, Arch. Pharm. (Weinheim) **311**, 615 (1978).
- ⁶ *H. R. Snyder*, *C. H. Hansch*, *L. Katz*, *St. M. Parmerter* und *E. C. Spaeth*, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 219 (1948).
- ⁷ *P. Finocchiaro*, *D. Gust* und *K. Mislow*, J. Amer. Chem. Soc. **96**, 2165 (1974).
- ⁸ *D. Gust* und *K. Mislow*, J. Amer. Chem. Soc. **95**, 1535 (1973).