

NMR-Spektroskopische Untersuchungen an chiralen und achiralen 2,2'-Diindolylmethanen mit Tryptophanester-Strukturelement

Ulf Pindur

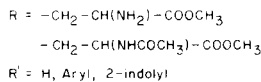
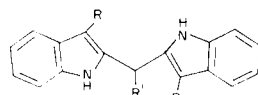
Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg,
8700 Würzburg, West Germany
Eingegangen am 27 Juli 1981

The symmetric properties of some new 2,2'-diindolylmethanes with chiral centers in the sidechains were investigated on the NMR time scale. Shift experiments of the chiral 2,2'-diindolylmethanediesters **1a** in the presence of 3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoic acid were discussed.

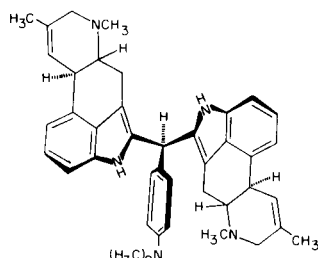
J. Heterocyclic Chem., **19**, 1371 (1982).

Einleitung.

Da 2,2'-Diindolylmethane vom Strukturtyp **1** bzw. **2** in säurekatalysierten elektrophilen Substitutionsreaktionen aus chiralen substituierten Indolen mit Aldehyden erstmals rein dargestellt wurden (2-7), sollte diese Verbindungsklasse aufgrund ihrer charakteristischen Chiralitätselemente einer NMR-spektroskopischen Analyse unterworfen werden. Die spektroskopischen Ergebnisse werden in folgender Abhandlung zur Diskussion gestellt.



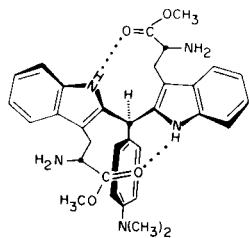
1



2

Diskussion der Symmetrieeigenschaften von 2,2'-Diindolylmethanen im Rahmen der NMR-Zeitskala.

Aufgrund von Modellbetrachtungen, gestützt durch die IR-spektroskopischen Daten, sollten bei **1** (R' = Aryl) die aromatischen Substituenten propellerartig um den zentralen Methinkohlenstoff so angeordnet sein, daß sich diese Moleküle - zumindest in Lösung - durch Ausbildung von intramolekularen Wasserstoff-Brücken konformativ stabilisieren können (Tabelle 1).



1a

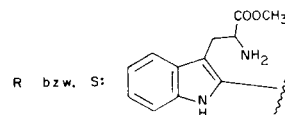
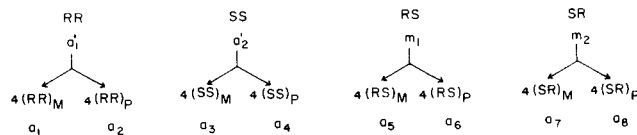


Tabelle 1
IR-spektroskopische Daten von (SS)- bzw. (RR)-**1a** in Chloroform

		cm ⁻¹
freies Indol-NH	(ν)	3440
assoz. Indol-NH	(ν)	3160
-NH ₂	(ν _{as})	3360
	(ν _s)	3300
>C=O	(ν)	1735; 1729

Bei den IR-Spektren (Tabelle 1, (SS)- bzw. (RR)-**1a**) werden in Lösung eine intramolekular assoziierte Indol-NH-Valenzschwingung beobachtet (weitere Daten s. Tabelle 1).

Der Strukturtyp **1**, wenn R' = Aryl, besitzt die Chiralitätselemente zentrale Chiralität in den Seitenketten, sowie zusätzlich das axiale Chiralitätselement und zentrale Chiralität im Molekülzentrum. Legt man die von K. Mislow (8-11,14) an chiralen Triphenylmethanen aufgestellten Chiralitätsbetrachtungen zu Grunde, so lassen sich bei **1** (R' = Aryl) unter Berücksichtigung der Chiralitätselemente 32 Stereoisomere diskutieren, vorausgesetzt der Arylkern weist 'nur' eine lokale C₂-Achse auf (Schema 1), die mit der Methanbindungsachse zusammenfällt.



Schema 1. Einteilung der Stereoisomere von **1** (R' = Aryl) anhand der Chiralitätselemente 'zentrale Chiralität' (a'₁, a'₂, m₁, m₂) axiale Chiralität und zentro-zentrale Chiralität (a₁-a₆).

Die NMR-Spektren (^1H , ^{13}C , ^{15}N) der aus dem racemischen Gemisch von Tryptophanmethylester bzw. $\text{N}\alpha$ -Acetyltryptophanmethylester in der Reaktion mit aromatischen Aldehyden erhaltenen 2,2'-Diindolylmethane stehen allderdings nur mit der Anwesenheit von vier Spezies, den Enantiomeren a'_1 und a'_2 sowie den diastereomeren Mesoformen m_1 und m_2 im Einklang (in Analogie zur Trihydroxyglutarsäure und ähnlichen Systemen.), so daß zumindest bei RT die Rotationen um die drei Arylbindungen bzw. die Enantiomerisierung spiegelbildlicher Propellerkonformation ($a_1 \rightleftharpoons a_2 / a_3 \rightleftharpoons a_4$ etc.) im Rahmen der NMR-Zeitskala schnell erfolgen. Die NMR-Spektren repräsentieren lediglich die zentrale Chiralität der Seitenketten dieser Moleküle und spiegeln daher bei den optisch aktiven Formen a'_1 und a'_2 - jede für sich allein - im Zeitmittel der NMR-Skala die C_1 -Symmetrie wider. Demnach werden bei jeder Antipode für die konstitutionell identischen, jedoch diastereotopen Indolyl-Gruppen - von zufälligen Koinzidenzen abgesehen - doppelte Resonanzen für die ^1H -, ^{13}C - und ^{15}N -Kerne beobachtet (Tabelle 2).

Tabelle 2

^1H -, ^{13}C - und ^{15}N -NMR-spektroskopische Daten von (*RR*)- bzw. (*SS*)-**1a** ($\text{R}' = 4$ -Dimethylaminophenyl)

	^1H -NMR δ (ppm) (Deuteriochloroform)
-NH ₂	1,68 (br. s)
-N(CH ₃) ₂	2,89 (s)
-COOCH ₃	3,69, 3,72 (2 s)
-CH-	6,06 (s)
H-3', 5'-Aromat	6,70 (d, J = 8 Hz)
H-2', 6'-Aromat	7,00 (d, J = 8 Hz)
Indol-H	6,80-7,65 (m)
Indol-NH	9,85, 10,90 (2 br. s)
	^{13}C -NMR δ (ppm) (Deuteriochloroform)
-CH ₂ -	29,6, 29,8
-CH-	40,8
-N(CH ₃) ₂	40,8
-OCH ₃	52,3, 52,4
>CH-NH ₂	55,5
Aromat- u. Indol-C	107,6, 108,1, 110,9, 111,0, 112,8, 118,3, 119,0, 119,1, 121,5, 121,7, 127,3, 128,0, 129,1, 129,3, 135,6, 136,2, 136,9, 138,8, 149,8
>C=O	176,5, 176,6
	^{15}N -NMR δ (ppm) (Deuteriochloroform), relativ zu fl. NH ₃ (25°)
-NH ₂	30,5, 32,0
-N(CH ₃) ₂	46,2
Indol-N	135,4, 136,4

Diese Diastereotopie wird zweifelsfrei durch Fehlen jeglicher Koaleszenzen im Hochtemperatur-NMR-Spektrum bestätigt. Bei Temperaturerniedrigung (Messung bis -80° C in Deuteriochloroform) beobachtet man in den ^1H -NMR-Spektren bei den Diindolylmethandiestern (a'_1 und a'_2) eine Verbreiterung der beiden diastereotopen Methylester-Resonanzen, was auf die bei diesen Temperaturen wesentlich langsamere Umwandlung der Propellerkonformationen im Bereich der NMR-Zeitskala zurückgeführt werden kann.

Die beiden zueinander diastereomeren Mesoformen m_1 und m_2 (Schema 1) besitzen im Zeitmittel der NMR-Zeitskala eine Symmetrieebene, wodurch die Kerne der Indolylgruppierungen Isochronie aufweisen (Tabelle 3).

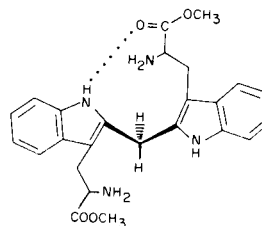
Tabelle 3

^1H - und ^{15}N -NMR-spektroskopische Daten von (*RS*)- und (*SR*)-**1a** (m_1, m_2)

	^1H -NMR δ (ppm) (Deuteriochloroform)
-NH ₂	1,70 (br. s)
-N(CH ₃) ₂	2,89 (s) (a)
-COOCH ₃	3,61 (s) (a)
-CH-	6,10, 6,12 (2 s)
Aromat- u. Indol-H	6,49-7,65 (m)
Indol-NH	9,10, 10,10 (2 br. s)
	^{15}N -NMR δ (ppm) (Deuteriochloroform), relativ zu fl. NH ₃ (25°)
-NH ₂	31,24
-N(CH ₃) ₂	46,20
Indol-N	136,3, 136,6

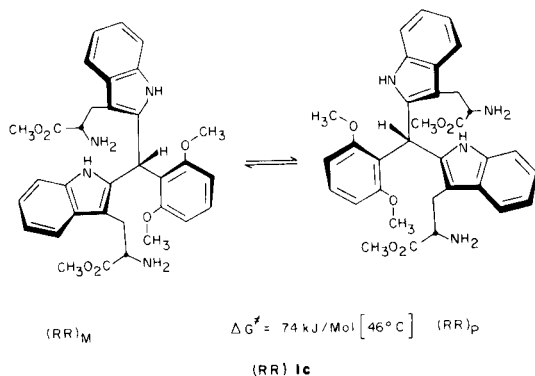
(a) Zufällige Koinzidenz der Signale jeder Mesoform.

Wird die Aryl-Gruppe bei den Enantiomeren a'_1 oder a'_2 durch Wasserstoff ersetzt (**1b**), so werden die Kerne der beiden Indolyl-Strukturen chemisch äquivalent, da sich die zentralen Methylenprotonen durch eine C_2 -Operation austauschen lassen ((*RR*)- bzw. (*SS*)-**1b**); ^1H -NMR (Deuteriochloroform): δ (ppm) = 1,85 (s, NH₂), 3,89 (s, OCH₃), 4,08 (s, CH₂), 7,07-7,00 (m, Indol-H), 10,90 (br. s, Indol-NH).

**1b**

Durch Einbau eines sterisch anspruchsvollen Arylkernes in **1** wird die Rotation um die Arylbindung bzw. die Inversion enantiomerer Propellerkonformationen im Bereich der NMR-Zeitskala verlangsamt. Infolge sterischer

Hinderung werden am Strukturbeispiel **1c** (a'_1, a'_2, m_1, m_2) die beiden *ortho*-ständigen Methoxy-Gruppen diastereotop (8-11). Die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Messung der



Koaleszenz der *ortho*-ständigen Methoxy-Protonen erlaubt eine Ermittlung der Inversionsbarriere enantiomerer Propellerkonformationen. Sie beträgt bei (*RR*)- bzw. (*SS*)-**1c** 74 kJ mol^{-1} in Deuterobromoforn. (vgl. Inversionsbarrieren an Triphenylmethanen und 9-Arylfluorenen Lit (12, 13); dynamische Stereochemie an Trimesitylmethanen Lit (9,10); Übersichtsreferate Lit (14).)

Wird die Symmetrie dieser Systeme (a'_1, a'_2) durch Austausch der Aryl-Gruppe gegen ein weiteres konstitutionell identisches Indolyl Strukturelement erhöht, so werden (*RRR*)- bzw. (*SSS*)-seitenkettenkonfigurierte Triindolylmethane erhalten. Am Beispiel der Modellverbindung **1d** wird infolge der C_3 -Symmetrie in den NMR-Spektren Isochronie der Kerne aller drei Indolylgruppierungen beobachtet (Tabelle 4).

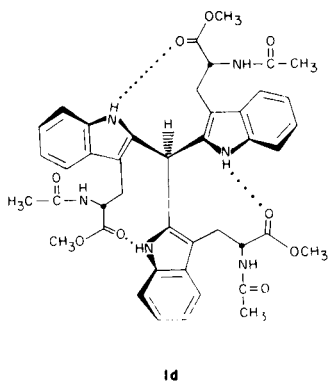


Tabelle 4

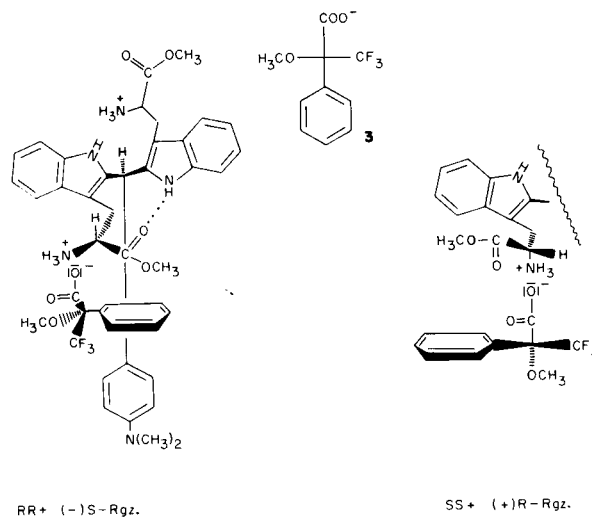
$^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Daten von (*RRR*)- und (*SSS*)-**1d** in Deuteriochloroform

	δ (ppm)
CH_3CO	1,30 (s)
CH_3OCO	3,40 (s)
-CH-	6,48 (s)
-NH-	6,62 (d, $J = 5 \text{ Hz}$)
Indol-H	6,75-7,49 (m)
Indol-NH	9,40 (br. s)

Ist das Kohlenstoffgerüst der Tryptophan-Gruppierung in ein relativ starres cyclisches System, wie z.B. beim 'Mutterkornalkaloid'-Diindolylmethan **2**, eingebaut, so beobachtet man auch in diesem Fall infolge der konstitutionell identischen Chiralitätszentren im Bicyclus "CD" eine Widerspiegelung der C_1 -Symmetrie im Zeitmittel der NMR-Skala. Dies steht im Einklang mit dem NMR-spektroskopischen Verhalten der Diindolylmethandiester (a'_1 bzw. a'_2). Demnach weist das Agroclavin-Diindolylmethan **2**, insbesondere für die nicht unmittelbar koppelnden Protonen, die *N*-6-Methyl- und die Indolyl-*N*-Protonen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum doppelte Resonanzen für diese diastereotopen Wasserstoffe auf ($^1\text{H-NMR}$ (Deuteriochloroform): δ (ppm) = 2,17 u. 2,22 (2 s, $>\text{N}(\text{CH}_3)$), 7,85 u. 7,89 (2 s, Indol-NH).

$^1\text{H-NMR}$ -Shift-Experimente am (*RR*)- und (*SS*)-Diindolylmethan **1a**.

In diesem Rahmen soll der Chiralitätseinfluß von **1** in Gegenwart eines chiralen Verschiebungsreagenzes auf das NMR-Spektrum diskutiert werden. (*RR*)- bzw. (*SS*)-**1a** bildet als Aminosäure-Derivat mit dem Reagenz 3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropansäure (**3**) diastereomere Salze, die NMR-spektroskopisch unterscheidbar wären (15). In relativ unpolaren Lösungsmitteln, wie z.B. Chloroform, sollte **1a** mit **3** Ionenpaare ausbilden, die sich durch eine bevorzugte konformative Wechselwirkung stabilisieren.



In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren beobachtet man bei den diastereomeren Salzpaaren (a_1 und a_2) sowie (a_3 und a_4) zufällige Koinzidenz der Methylester-Resonanzen (s. Tabelle 5), die auch bei tieferen Temperaturen bestehen bleibt. Koinzidenz zeigt auch die CF_3 -Resonanz des Reagenzes bei (a_1 und a_2) sowie (a_3 und a_4) im $^{19}\text{F-NMR}$ -Spektrum ($^{19}\text{F-NMR}$ (Deuteriochloroform): δ (ppm) = -66 ppm (s, CF_3), Standard Fluortrichlormethan).

Tabelle 5

¹H-NMR-Daten der Methylesterprotonen der Ionenpaare a₁-a₄ von **1a** (S---S; R---R) mit dem (-)S- oder (+)R-Shiftreagenz

(-)S---(-)S	(-)R---(-)R	(+)S---(+)S	(+)R---(+)R
(a ₁ = a ₂) ≠	(a ₃ = a ₄)		
Δν = 18 Hz (60 MHz)	Δν = 16 Hz (60 MHz)		
38 Hz (100 MHz)	34 Hz (100 MHz)		
-COOCH ₃	-COOCH ₃		
δ = 3,29 ppm (Zentrum)	δ = 3,35 ppm (Zentrum)		
(-) = (-)S-Reagenz;	(+) = (+)R-Reagenz		

Unterschiedliche Resonanzlagen der Methylester-Protonen werden erwartungsgemäß bei den diastereomeren Salzen (a₁ und a₂) sowie (a₃ und a₄) und überraschend auch bei den enantiomeren Salzen (a₁ und a₃) sowie (a₂ und a₄) beobachtet. D.h. die chemische Verschiebung der pro Diindolylmethan registrierten zwei Methylester-Resonanzen (Tabelle 5) sollte daher nur von der Konfiguration des chiralen Reagenzes abhängig und offenbar unabhängig von der R- oder S- Seitenketten-Zentrochiralität des optisch reinen **1a** sein.

An Modellbetrachtungen läßt sich eine unterschiedliche konformative Wechselwirkung des chiralen Reagenzes mit den Ester-OCH₃-Gruppen im Ionenpaar demonstrieren. Während bei allen (-)S-Reagenz-Salzen die Methylester-Gruppen - sowohl bei der RR- und SS-Form von **1a** - im abschirmenden Bereich des Reagenz-Phenylringes lokalisiert sind, stehen die Ester-OCH₃-Gruppen aller (+)R-Reagenz-Salze weiter vom Phenylring entfernt. Folglich führt das (-)S-Reagenz (**3**) zur diamagnetischen, das (+)R-Reagenz dagegen zur paramagnetischen Verschiebung der Methylester-Protonen.

EXPERIMENTELLER TEIL

IR-Spektrum: Perkin-Elmer 257; ¹H-NMR-Spektren: Varian T 60, XL 100; Jeol JNM-FX 100 (δ (ppm) TMS als int. Standard); ¹³C-NMR-Spektren: Varian XL 100; Jeol JNM-FX 100 (δ (ppm), relativ zu TMS); ¹⁵N-NMR-Spektren: Jeol JNM-FX 100 (δ (ppm), relativ zu fl. NH₃ (25°)); ¹⁹F-NMR-Spektren: Jeol-FX 100 (δ (ppm) Fluortrichlormethan als int.

Standard), Shift-Experimente: 0,002 Mol **1a**, 0,006 Mol (+)R- bzw. (-)S-Reagenz in 3 ml Deuteriochloroform.

Darstellung der phenyl-substituierten 2,2'-Diindolylmethan-3,3'-bis[2-(amino)propansäure-methylester] und 2,2'-Diindolylmethan-3,3'-bis[2-(acetylamino)propansäuremethylester] s. Lit (2-6) I (R' = Aryl).

Agroclavin-Diindolylmethan **2** s. Lit (7).

(RR)- bzw. (SS)-2,2'-Diindolylmethan-3,3'-bis[2-(amino)propansäure-methylester] **1b**.

Aus Tryptophanmethylester und Paraformaldehyd nach Lit. (4). Präparative DC, Fließmittel Chloroform/Methanol 8:2, Elutionsmittel: Chloroform. Oberste Zone (RR)- bzw. (SS) **1b**; Ausb.: < 10% d. Th.; Fp.: 82-84°: C₂₅H₂₈N₄O₄ (448,52); Felddesorption: m/e 448 (100%, M⁺).

(RRR)- bzw. (SSS)-2,2',2''-Triindolylmethan-3,3',3''-tri[2-(acetylamino)propansäuremethylester] **1d**.

(S)- oder (R)-N α-Acetyltryptophanmethylester (0,02 Mol) werden in 50 ml Methanol gelöst und mit 8 ml Orthoameisensäureethylester versetzt. Nach Zugabe von ca. 8 Tr. konz. Schwefelsäure wird 4. Std. am Rückfluß erhitzt und man läßt nach dem Erkalten noch 4 Tage bei RT rühren. Nach Alkalisieren mit Ammoniak wird das Rohprodukt einer präparativen DC unterworfen (Lit. (2)). Fließmittel: Chloroform, Methanol 7:3, Elutionsmittel: Methanol. Oberste Zone (RRR)- bzw. (SSS)-**1d** Ausb.: < 10% d. Th.; Fp.: 215-218°; C₄₃H₄₆N₆O₉ (790,87); Felddesorption: m/e 791 (100%, M⁺).

LITERATUR UND NOTEN

- (1) V. Mitt, Lit. (7).
- (2) U. Pindur, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **311**, 615 (1978).
- (3) U. Pindur, *ibid.*, **312**, 460 (1979).
- (4) U. Pindur, *Monatsh. Chem.*, **111**, 459 (1980).
- (5) U. Pindur, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **312**, 615 (1979).
- (6) U. Pindur, *ibid.*, **313**, 790 (1980).
- (7) U. Pindur, *Pharm. Acta Helv.*, **57**, 112 (1982).
- (8) D. Gust und K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 1535 (1973).
- (9) P. Finocchiaro, D. Gust und K. Mislow, *ibid.*, **96**, 2165 (1974).
- (10) J. D. Andose und K. Mislow, *ibid.*, **96**, 2168 (1974).
- (11) P. Finocchiaro, D. Gust und K. Mislow, *ibid.*, **96**, 2176 (1974).
- (12) H. Kessler, A. Moosmayer und A. Rieker, *Tetrahedron*, **25**, 287 (1969).
- (13) A. Rieker und H. Kessler, *Tetrahedron Letters*, 1227 (1969).
- (14) K. Mislow, D. Gust, P. Finocchiaro und R. J. Boettcher, *Top. Curr. Chem.*, **47**, 1 (1974); K. Mislow, *Acc. Chem. Res.*, **9**, 26 (1976).
- (15) C. A. R. Baxter und H. C. Richards, *Tetrahedron Letters*, 3357 (1972).