

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

Diindolylmethane, 3. Mitteilung<sup>1</sup>

Ulf Pindur

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

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

*Diindolylmethanes, III<sup>1</sup>: IR- and NMR-spectroscopic Investigations of Aryl-substituted 2,2'-Diindolylmethan-3,3'-bis[2-(acetylamino)propionic acid Methyl-esters]*

N<sup>α</sup>-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-, <sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C-NMR-spectrometric methods.

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

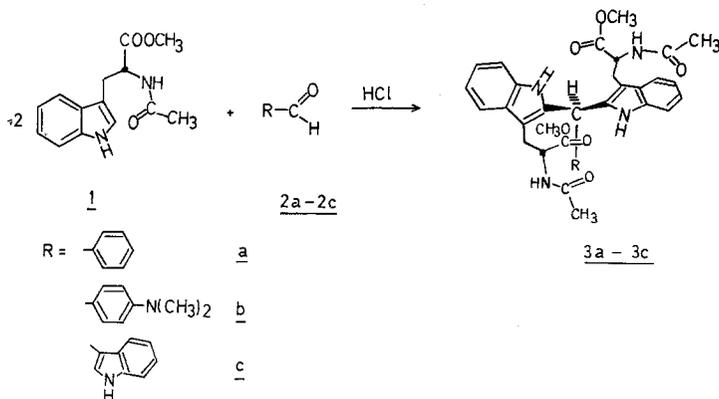
**Einleitung**

Tryptophan bzw. dessen Ester bilden mit Aldehyden unter Chlorwasserstoff-Katalyse 2,2'-Diindolylmethane<sup>2-5</sup> und 1,2,3,4-Tetrahydro-β-carboline<sup>5,6</sup>. N<sup>α</sup>-Acetyltryptophanmethylester (1) reagiert unter den gleichen Bedingungen mit den aromatischen Aldehyden **2 a—c** lediglich zu den 2,2'-Diindolylmethanen **3 a<sup>2</sup>—c**, da Carbine nicht gebildet werden können. Da durch diese Methode die 2,2'-Diindolylmethane **3 a—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  $N^\alpha$ -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 aufgesplante Ester—Carbonyl- und Acetyl—Carbonyl-Streckschwingungen beobachtet. Die sekundäre Amid—NH-Valenzschwingung (*cis* und *trans*), die beim (*S*)-Ester von **1** bei  $3420\text{ cm}^{-1}$  zur Resonanz kommt, fällt bei **3a-c** mit der

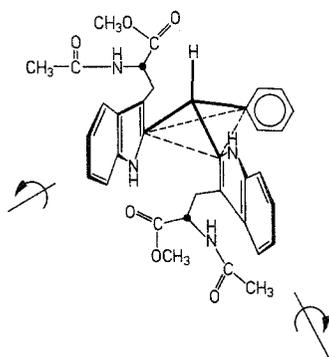
Tabelle 1. IR-spektroskopische Daten in  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) von (*SS*)/(*RR*) **3a-c**

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

<sup>a</sup> KBr, <sup>b</sup> In  $\text{CHCl}_3$ .

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

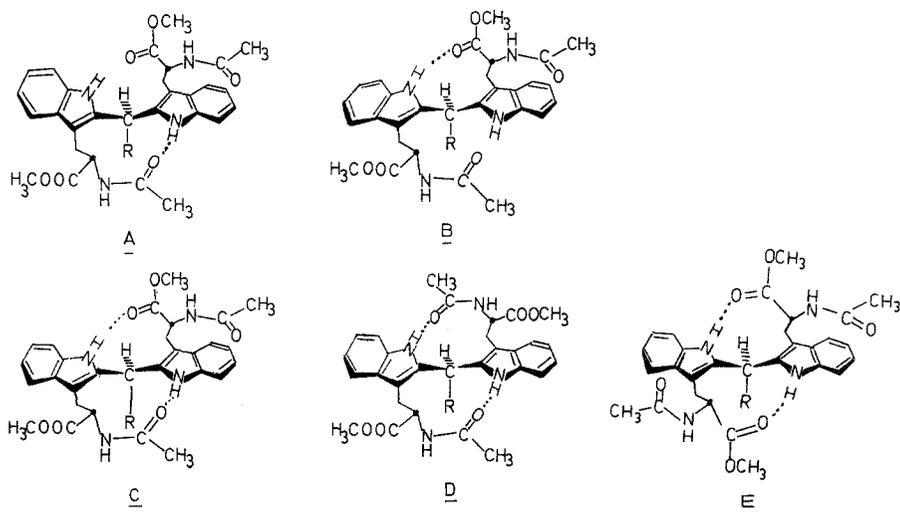
Schema 2



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 erhalten<sup>7</sup>.

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

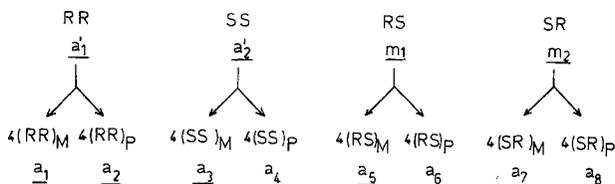
Schema 3



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*<sup>8</sup> an Triarylmethanen aufgestellten Chiralitätsbetrachtungen zugrunde, so sind ausgehend vom racemischen Ester bei **3 a—b** prinzipiell 32 Stereoisomere möglich (bei **3 c** 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 Konformationsisomere<sup>7</sup>  $[4(a_1 + a_2); 4(a_3 + a_4); 4(a_5 + a_6); 4(a_7 + a_8)]$  aufgliedern.

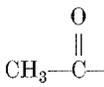
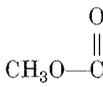
In Analogie zum Trimesitylmethan<sup>7</sup> sollten auch bei diesen Molekülen Propeller-Konformationen am Grundzustand beteiligt sein. Propeller-Konformationen entstehen durch gleichsinniges Verdrillen der drei Aryl-Gruppen um ihre C—C-Methin-Achsen<sup>7,8</sup>, so daß in diesen Fällen infolge der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

Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der aus optisch aktivem (*R* oder *S*) *N*<sup>α</sup>-Acetyltryptophanmethylester erhaltenen Verbindungen stehen im Einklang mit jeweils einer einzigen Spezies (*a'*<sub>1</sub> bzw. *a'*<sub>2</sub>), 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'*<sub>1</sub> und *a'*<sub>2</sub>) zueinander wie Bild und Spiegel-

bild. Die für  $a'_1$  und  $a'_2$  identischen  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren im Falle von **3 b** in  $\text{CDCl}_3$ \* 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.  $^1\text{H-NMR-Daten}$  ( $\delta/\text{ppm}$ ; TMS)\*

| <b>3</b>                                |  |  |  | Lösungsmittel                 |
|---|---|---|---|-------------------------------|
| <i>RS</i><br><b>a</b> oder<br><i>SR</i> | 1,60  | 3,60  | 6,28  | <i>DMSO-d</i> <sub>6</sub>    |
| <i>SS/RR</i><br><i>RS</i>               | 1,60; 1,65  | 3,44; 3,52  | 6,19  |                               |
| <b>b</b> oder<br><i>SR</i>              | 1,70  | 3,64  | 6,19  | $\text{CDCl}_3$               |
| <i>SS/RR</i><br><i>RS</i>               | 1,50; 1,68  | 3,60; 3,64  | 6,12  |                               |
| <b>c</b> oder<br><i>SR</i>              | 1,59; 1,61  | 3,44; 3,46  | 6,72  | Aceton- <i>d</i> <sub>6</sub> |
| <i>SS/RR</i>                            | 1,55  | 3,51  | 6,78  |                               |

\* Die konzentrationsabhängigen Indol-NH-Signale sind bei **3 a** *RS/SR* bei 10,55, *SS/RR* bei 10,50 und 10,60; bei **3 b** *RS/SR* bei 8,60, *SS/RR* bei 8,75 und 8,85; bei **3 c** *RS/SR/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  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -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*)-**3 c** in Aceton-*d*<sub>6</sub>; Tab. 3: einige  $^{13}\text{C}$ -Signale von (*RR*)/(*SS*)-**3 b** in  $\text{CDCl}_3$ ] 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.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten ( $\delta$ /ppm; TMS auß. Stand.)

| 3              | Lösungs-<br>mittel          | $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ |              | $-\text{CH}_2-$ | $\text{H}$<br>:<br>-C- | $\text{CH}_3\text{O}-$ | $\text{H}$<br> <br>-C-NH <sub>2</sub> | $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ | $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ |
|----------------|-----------------------------|--|--------------|-----------------|------------------------|------------------------|---------------------------------------|--|--|
|                |                             | 22,2<br>22,3   | 22,2<br>22,4 | 26,4<br>26,5    | 38,8<br>40,8           | 51,7<br>51,8           | 53,2<br>53,6<br>55,1                  | 169,2<br>169,3   | 172,3<br>172,4                                       |
| a RR/<br>SS    | DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> |  |              |                 |                        |                        |                                       |  |  |
| b RR/<br>SS    | CD <sub>3</sub> OD          |  |              |                 |                        |                        |                                       |  |  |
| RR/SS<br>SR/RS | CDCl <sub>3</sub>           | 22,7<br>22,8<br>23,0                                   |              | 27,6<br>27,7    | 39,6<br>40,1           | 52,5<br>52,6           | 52,7<br>53,3                          | 170,5<br>170,6   | 173,0  |

Die Hochtemperatur- $^1\text{H}$ -NMR-Spektren in Diphenylether der (*RR*) bzw. (*SS*)-Spezies von **3b** zeigen (bis  $195^\circ$ ) 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- $^1\text{H}$ -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<sup>7,8</sup>.

Wird die Symmetrie der (*SS*)- bzw. (*RR*)-2,2'-Diindolylmethane **3a**—**b** durch Austausch der Aryl-Gruppe durch eine weitere  $\text{N}^z$ -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 Trihydroxiglutaräure). 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  $^1\text{H}$ -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  $^1\text{H}$ -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

<sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Varian A 60 A und T 60 (δ/ppm, TMS als inn. Stand.).  
<sup>13</sup>C-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<sup>α</sup>-Acetyltryptophanmethylester  
 werden mit 0,01 mol aromatischem Aldehyd in Methanol unter Chlorwasser-  
 stoffkatalyse 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)propionsäure-  
 methylester] 3a*

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

C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (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*<sup>+</sup> + H); 609 (28%, *M*<sup>+</sup>); 478 (100%,  
*M*<sup>+</sup> — C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>); 347 (22%, 478 — C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>); 130 (25%, C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sup>+</sup>). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> (*SS*):  
 + 7,5° (1,0% in *DMSO*). IR: Tab. 1. <sup>1</sup>H-NMR: Tab. 2. <sup>13</sup>C-NMR *SS/RR*  
 (*DMSO-d*<sub>6</sub>): 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.).

C<sub>37</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> (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*<sup>+</sup>); 521 (11%, *M*<sup>+</sup> — C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>); 477 (19%, 521  
 — C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>N); 390 (14%, 521 — C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>); 130 (100%, C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sup>+</sup>). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> (*SS*): + 5,8°  
 (1,0% in *DMSO*). IR: Tab. 1. <sup>1</sup>H-NMR: Tab. 2. <sup>13</sup>C-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; Fließ-  
 mittel: 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/SR/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

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