

Zur Konstitutionsaufklärung trisubstituierter Indolderivate: NMR-spektroskopische Untersuchung von Bis(2,3-dimethyl-6-indolyl)-arylmethanen

Ulf Pindur* und Erich Schiffli

Fachbereich Pharmazie, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz,
 D-6500 Mainz, Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen 17. Dezember 1985, Umarbeitung 24. Februar 1986,
 Annahme 5. März 1986)

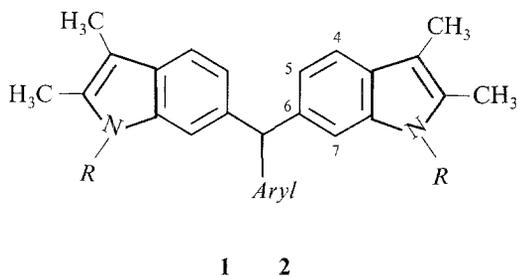
Elucidation of Constitution of Trisubstituted Indoles: NMR-Spectroscopic Investigation of Bis(2,3-dimethyl-6-indolyl)-arylmethanes

The application of combined ^1H - and ^{13}C -NMR-technics is used exemplarily for the elucidation of the type of substitution at the phenyl nucleus of indoles in 6,6'-bis-indolylarylmethanes (**1**, **2**). These methods can be applied in general to analogous structure problems.

(*Keywords:* ^1H -, ^{13}C -NMR-Spectroscopy; Structure elucidation; Substituted indoles)

Einleitung

Die elektrophile Substitution am Phenylkern von 2,3-disubstituierten Indolen kann zu einer Mischung aller vier möglichen Konstitutionsisomeren führen [1]. In den meisten Fällen überwiegen die 5- und 6-Konstitutionsisomeren [2—4]. Ein strukturanalytisches Problem stellt



	<i>Aryl</i>	<i>R</i>
1		H
2 a		H
2 b		Ac

die verlässliche Aufklärung der Konstitutionen dar, die z. B. durch unabhängige Synthesen [5], chemischen Abbau zu definierbaren Produkten [6] oder durch gezielte Anwendung spektroskopischer Techniken realisiert werden kann [7]. In der vorliegenden Arbeit berichten wir über ein besonders elegantes Verfahren der kombinierten ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie, das sicher — hier an zwei Modellverbindungen der Bisindolylarylmethan-Reihe aufgezeigt — zur weiteren Konstitutionsaufklärung bei anderen Indolderivaten ebenso erfolgreich angewendet werden kann.

Ergebnisse und Diskussion

Die (3 + 3)-Protonen des Indolgerüsts zeigen bei **1** und **2 a** im 400-MHz- ^1H -NMR-Spektrum infolge der Molekülsymmetrie* und der in der NMR-Zeitskala uneingeschränkten Rotation der Indolyl- und Phenylreste um die zentralen Methinbindungen ein AMX-System. Diese Multiplizitäten weisen *a priori* auf eine symmetrische 5,5'- oder 6,6'-Verknüpfung der beiden Indolreste hin. Ein erster Hinweis zur Konstitution der Titelverbindungen ist die in der Literatur häufig zitierte Angabe, daß bei Indolen (auch am Phenylkern des Gerüsts substituiert) in der Regel das C4-H bei tiefstem Feld aller CH-Kerne resoniert [9, 10].

Wir haben uns jedoch nicht allein auf diese Aussagen verlassen und daher nach weiteren NMR-spektroskopischen Möglichkeiten gesucht, um die Konstitutionen weiter abzusichern. So ist bekannt, daß insbesondere die ^1H -NMR-spektroskopische Verschiebung des H-7 am Indolgerüst (neben dem NH) sehr empfindlich von der Polarität des verwendeten Lösungsmittels kontrolliert wird [11]. Das 400-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **1** (analoges gilt für **2 a**) zeigt beim Wechsel des Lösungsmittels von CDCl_3 nach $\text{DMSO}-d_6$ für das C7,7'-H einen signifikanten paramagnetischen Shift von 0.40 ppm. Demgegenüber wird C4,4'-H (weniger markant) um 0.14 ppm diamagnetisch verschoben [11].

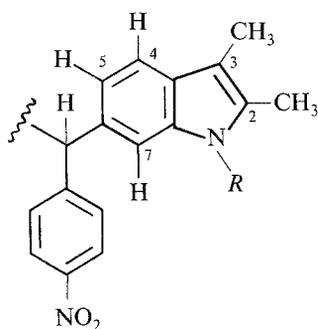
Durch regioselektiven Einbau einer Funktionalität mit anisotropen Eigenschaften in Nachbarschaft zu C7,7'-H sollte ein „intramolekularer“ Verschiebungseffekt induziert werden. Für diese Studien haben wir das N,N'-Bisacetylderivat **2 b** [8] ^1H -NMR-spektroskopisch vermessen und zur weiteren Absicherung ein Shift-Experiment unter Zusatz von $\text{Eu}(dpm)_3$ durchgeführt (Tabelle 1). Die Carbonylgruppe bewirkt z. B. bei N-Acetyl-2,3-dimethylindol durch induktive, mesomere und vor allem Anisotropie-Effekte eine signifikante paramagnetische Verschiebung des C7-Protons [12], da offenbar nur ein Rotamer im Rahmen der NMR-Nachweisgrenze existiert. Zusätzlich wird durch die polare Funktionalität auch die C2-ständige Methylgruppe am Indolgerüst paramagnetisch

* C_s -Symmetrie im Rahmen der NMR-Zeitskala.

verschoben. Das 400-MHz- ^1H -NMR-Experiment an **2b** steht mit den Literaturaussagen voll im Einklang (Tabelle 1). So führt der Einbau von zwei N1-Acetylfunktionen in **2a** für die C7,7'-Protonen und auch für die C2,2'-CH₃-Kerne (buttering effect) zu einer deutlichen paramagnetischen Verschiebung. Die Resonanzlagen der anderen Kerne am Indolgerüst werden durch die Existenz der Acetylgruppe nur geringfügig beeinflusst.

Tabelle 1. 400-MHz- ^1H -NMR-Daten charakteristischer Protonen von **2a** und **2b** (δ -Skala, CDCl₃)

	2b	2a	Δ ppm [2a — 2b]
C7,7'-H	7.89	6.78	- 1.11
C6,6'-H	—	—	—
C5,5'-H	7.02	6.84	- 0.18
C4,4'-H	7.35	7.36	+ 0.01
Methin-H	5.87	5.78	- 0.09
C2,2'-CH ₃	2.52	2.28	- 0.24
C3,3'-CH ₃	2.17	2.18	+ 0.01



Durch Zusatz von $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ zur CDCl₃-haltigen Lösung von **2b** wird durch Komplexierung dieses Shift-Reagenzes an der Acetylcarbonylgruppe [13] ein weiterer signifikanter paramagnetischer Shift für die C7,7'-Protonen induziert (1.9×10^{-4} mol **2b** + 4.9×10^{-4} mol $\text{Eu}(\text{dpm})_3$; $\delta = 9.74$ ppm). Durch diese NMR-Operationen läßt sich die Resonanzlage der C7,7'-Protonen in **1** und **2** sicher zuordnen und aus dem Spinmuster der Indol-Protonen eine 6,6'-Konstitution ableiten.

Zur weiteren Absicherung dieser Strukturen haben wir noch am Beispiel von **1** das Gated- ^{13}C -NMR-Spektrum aufgenommen und zusätzlich ein selektives $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -Entkopplungsexperiment durchgeführt. Da ein unsubstituiertes C7 des Indolgerüsts durchweg um $\delta = 110$ (± 2.5) ppm resoniert [14], sollte nach seiner Zuordnung über das

Spinmuster im Gated- ^{13}C -NMR-Spektrum und selektiver Einstrahlung in die Frequenz eines „long-range“-koppelnden Protons (z. B. in das zentrale Methin-Proton) eine 6,6'-Konstitution zweifelsfrei erkannt werden [7]. Wie nun das Gated- ^{13}C -NMR-Spektrum von **1** zeigt (Ausschnitt, Abb. 1),

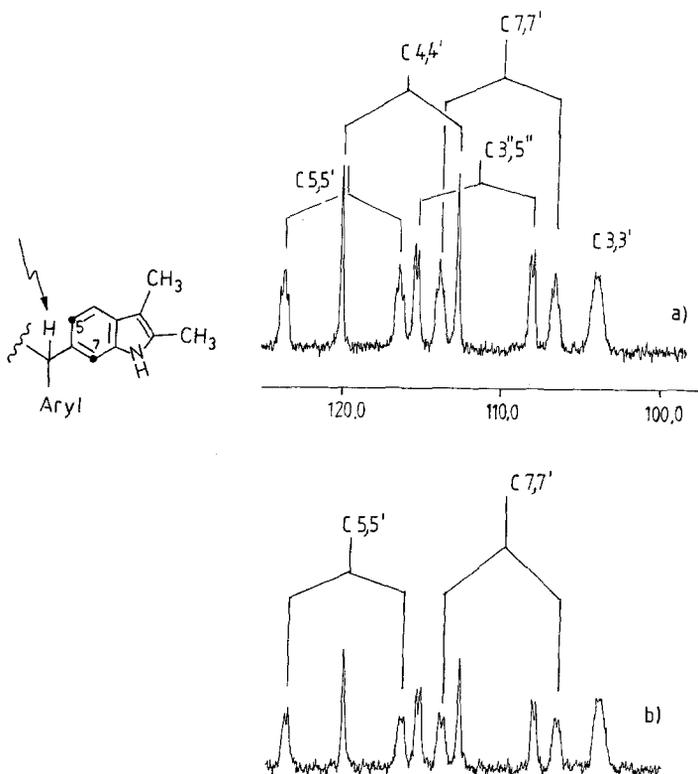


Abb. 1. Gated-22.5-MHz- ^{13}C -NMR-Spektrum von **1** ($\text{DMSO}-d_6$), Ausschnitt von 100–124 ppm. a) Gated-Spektrum; b) Gated-Spektrum, selektiv $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -entkoppelt (Einstrahlung in die Resonanzfrequenz des zentralen Methin-Protons; Einstrahlungsfrequenz: 54.8018 KHz)

spaltet das C7,7' (ebenso C5,5') zu einem Triplet (bzw. Multiplet) von einem Dublett ($^1J_{\text{CH}} = 162 \text{ Hz}$) auf. Diese Multiplizität resultiert aus den „long-range“-Kopplungen mit C5,5'-H und dem zentralen Methin-Proton an der „Brücke“. Selektives Einstrahlen in die Resonanzfrequenz des zentralen Methin-Protons führt zu einer eindeutigen Vereinfachung der Multiplizitäten von C7,7'. Es ist nun lediglich neben der Hauptkopplung $^1J_{\text{C,H}}$ die $^3J_{\text{C,H}_5}$ -„long-range“-Kopplung zu erkennen (Abb. 1 b). Durch diese Operation erfährt erwartungsgemäß auch das C5,5' infolge

Elimination der „long-range“-Kopplung mit dem „Brücken“-Proton eine analoge Vereinfachung des Spinsystems (dd).

Aufgrund der vorliegenden NMR-spektroskopischen Untersuchungen sollte die Konstitution der Bisindolylaryl-methane **1** und **2** erschöpfend geklärt sein. Der hier beschriebene Vorgang einer kombinierten spektroskopischen Strukturanalyse läßt sich sicher auf weitere Probleme ähnlicher Art in der Heterocyclen-Reihe anwenden, wenn z. B. die Erstellung einer Röntgenstrukturanalyse nicht realisierbar ist oder das Instrument der zeitaufwendigen 2D-NMR-Spektroskopie nicht zur Verfügung steht.

Dank

Für die gated-¹³C-NMR-spektroskopischen Messungen mit selektiver Entkopplung sind wir Prof. Dr. H. Achenbach, Universität Erlangen-Nürnberg, zu Dank verpflichtet. Prof. Dr. S. Hünig und Dr. D. Scheutzw, Universität Würzburg, danken wir für die Meßmöglichkeit am 400-MHz-NMR-Spektrometer.

Experimenteller Teil

¹H,¹³C-NMR-Spektren: Bruker WM 400 und WM 90. Darstellung und allgemeine analytische Daten von **1**, **2a** und **2b** s. Lit. [8].

1: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.16 (s, 12 H, CH₃ an Indol C2,3), 2.86 [s, 6 H, N(CH₃)₂], 5.66 (s, 1 H, Methin-H), 6.44 (s, 2 H, C7,7'-H), 6.52 (d, 2 H, J = 9 Hz, C3,5-Phenyl-H), 6.70 (s, 2 H, NH), 6.88 (d, 2 H, J = 9 Hz, C2,6-Phenyl-H), 6.92 (dd, 2 H, J = 8.5 und 1.5 Hz, C5,5'-H), 7.34 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, C4,4'-H). ¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 8.4 (C3,3'-CH₃), 11.3 (C2,2'-CH₃), 40.7 [N(CH₃)₂], 55.7 (CH), 106.3 (C3,3'), 111.7 (C7,7'), 112.5 (C3'', 5'', Phenyl), 116.9 (C4,4'), 121.6 (C5,5'), 127.1 (C6,6'), 130.5 (C2,2' und C2'', 6'', Phenyl), 134.1, 135.1, 138.8 (C3a, 7a, C1'', Phenyl), 148.8 (C4'', Phenyl).

2a: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.18 (s, 6 H, Indol-CH₃), 2.28 (s, 6 H, Indol-CH₃), 5.78 (s, 1 H, Methin-H), 6.78 (s, 2 H, C7,7'-H), 6.84 (dd, 2 H, J = 8.0 und 1.5 Hz, C5,5'-H), 7.26 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, C2,6-Phenyl-H), 7.36 (d, 2 H, J = 8 Hz, C4,4'-H), 7.44 (s, 2 H, NH), 8.00 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, C3,5-Phenyl-H).

2b: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.17 (s, 6 H, Indol-CH₃), 2.52 (s, 6 H, Indol-CH₃), 2.57 (s, 6 H, COCH₃), 5.87 (s, 1 H, Methin-H), 7.02 (dd, 2 H, J = 8 und 1.5 Hz, C5,5'-H), 7.31 (d, 2 H, J = 9 Hz, C2,6-Phenyl-H), 7.35 (d, 2 H, J = 8 Hz, C4,4'-H), 7.89 (s, 2 H, C7,7'-H), 8.12 (d, 2 H, J = 9 Hz, C3,5-Phenyl-H).

2b + Eu(dpm)₃ (1.9 × 10⁻⁴ mol + 4.9 × 10⁻⁴ mol): ¹H-NMR (400 MHz): δ = 3.80 (s, 6 H, CH₃), 4.98 (s, 6 H, CH₃), 5.34 (s, 6 H, CH₃CO), 6.50 (s, 1 H, Methin-H), 7.66, 7.76, 7.96, 8.27 (4 d, 8 H, H-Indol, Phenyl), 9.74 (br. s, 2 H, C7,7'-H).

Literatur

- [1] Übersicht zur elektrophilen Substitution am Phenylkern des Indols: *Budylin VA, Yudin LG, Kost AN* (1980) *Khim Geterotsikl Soedin* 9: 1181; *Budylin VA, Yudin LG, Kost AN* (1981) *Chem Abstr* 94: 14627n
 [2] *Zaugg HE* (1984) *Synthesis* 106 und dort zitierte Literatur

- [3] *Deschner R, Pindur U* (1984) *J Heterocyclic Chem* 21: 1485
- [4] *Pindur U, Akgün E* (1984) *Chem Ztg* 108: 371 und dort zitierte Literatur
- [5] Indolisierungsmethode: *Kim PT, Guillard R, Dodey P, Sorney R* (1981) *J Heterocyclic Chem* 18: 1373
- [6] *Freter K, Hübner HH, Merz H, Schroeder HD, Zeile K* (1965) *Justus Liebigs Ann Chem* 684: 159
- [7] *Achenbach H, Renner C, Addae-Mensah I* (1984) *Heterocycles* 22: 2501;
Achenbach H, Renner C, Addae-Mensah I (1985) *Heterocycles* 23: 2075
- [8] *Schiff E, Pindur U* (1986) *J Heterocyclic Chem* 23: 651
- [9] *Black PJ, Heffernan ML* (1965) *Aust J Chem* 18: 353
- [10] *Thymiak AA, Rinehart KL Jr, Bakus GS* (1985) *Tetrahedron* 41: 1039
- [11] *Reinecke MG, Johnson HW Jr, Sebastian JF* (1969) *J Am Chem Soc* 91: 3817
- [12] *Elguero J, Marzin C, Peck ME* (1975) *Organ Magn, Reson* 6: 445
- [13] *Lewin AH* (1971) *Tetrahedron Lett* 39: 3583; *Meier H, Zeeh B* (1984) *Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie*. G Thieme, Stuttgart, S 184
- [14] *Parker RG, Roberts JD* (1970) *J Org Chem* 33: 996; *Fraser RR, Passamanti S* (1976) *Can J Chem* 54: 2915