

MAGNETISCHE NICHTÄQUIVALENZ UND KONFORMATIONEN IN ÄTHYL-, BENZYL- UND ISOPROPYL-SUBSTITUIERTEN 3H-INDOLEN^{1,2}

H. KESSLER und B. ZEEH

Chemisches Institut der Universität Tübingen, Germany

(Received in Germany 2 July 1968; Received in the UK for publication 9 July 1968)

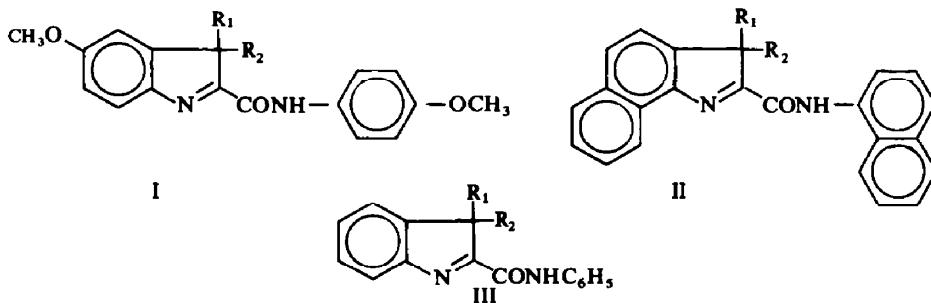
Zusammenfassung—Die magnetische Nichtäquivalenz geminaler X-Gruppen in 3H-Indolen, die in 3-Stellung CX₂Y-Gruppen tragen, kann durch Konformationsbetrachtungen erklärt werden. Bei Äthyl- und Benzyl-Verbindungen liegt ein Gleichgewicht zwischen zwei energetisch günstigen Rotameren vor, während in Isopropyl-substituierten Verbindungen bei Raumtemperatur ein Rotameres stark bevorzugt ist.

Abstract—The magnetic nonequivalence of geminal X groups in 3H-indoles containing CX₂Y groups at C-3 may be explained by conformational considerations. In the case of ethyl and benzyl derivatives an equilibrium between two energetically similar rotamers is assumed whereas in the case of isopropyl substituted derivatives one rotamer is strongly favoured at room temperature.

MAGNETISCHE Nichtäquivalenz (MNE) für Substituenten X in CX₂Y-Gruppen kann in NMR-Spektren immer dann gefunden werden, wenn der Molekülrest von der CX₂Y-Gruppe aus gesehen chiral ist.³ Die Ursachen dieses Effektes sind einerseits in der Asymmetrie des Molekülrestes zu suchen; diese bewirkt, dass die Gruppen X diastereotop⁴ werden. Andererseits wird die Aufspaltung durch unterschiedliche Beteiligung der Rotameren am Gleichgewicht bewirkt. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit Untersuchungen über MNE in 3-substituierten 3H-Indol-Derivaten. Ziel und Zweck der Arbeit ist die Erklärung der zum Teil extrem grossen Aufspaltungen (Δ) durch MNE sowie die Gewinnung von Aussagen über die Konformation der Moleküle.

I. ERGEBNISSE

Alle untersuchten 3H-Indol-Derivate der Typen I–III weisen im aromatischen Bereich des NMR-Spektrums Multipletts bei $\tau = 1\cdot0$ – $3\cdot5$ auf; in den Spektren des Typs I beobachtet man zwei Singulette bei $\tau = 6\cdot0$ – $6\cdot2$ für die CH₃O-Gruppen.



CX_2Y -Gruppen in 3-Stellung des Indol-Ringes (R_1 bzw. R_2) zeigen MNE der X. Als Beispiel ist das Spektrum der Substanz Ic abgebildet.

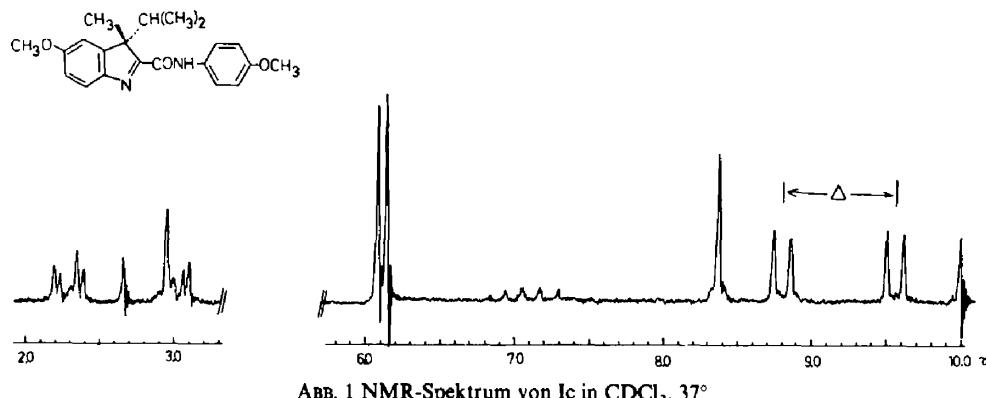


ABB. 1 NMR-Spektrum von Ic in CDCl_3 , 37° .

Die Methylgruppen der Isopropylgruppe erscheinen als zwei Doublets bei $\tau = 8.82$ und $\tau = 9.57$. Diese Aufspaltung ist mit 46 Hz für eine Isopropylgruppe extrem gross, denn üblicherweise beobachtet man nur Aufspaltung in der Größenordnung einiger Hz.⁵ Die CH_2 -Gruppe von Benzylresten in 3-Stellung des 3*H*-Indol-Systems erscheint als AB-Spektraltyp bei $\tau = 6.1\text{--}6.6$ (Abb. 2). Die Kopplung $J_{AB} = (-) 13.2 \pm 0.2$ Hz ist typisch für geminale Protonen.

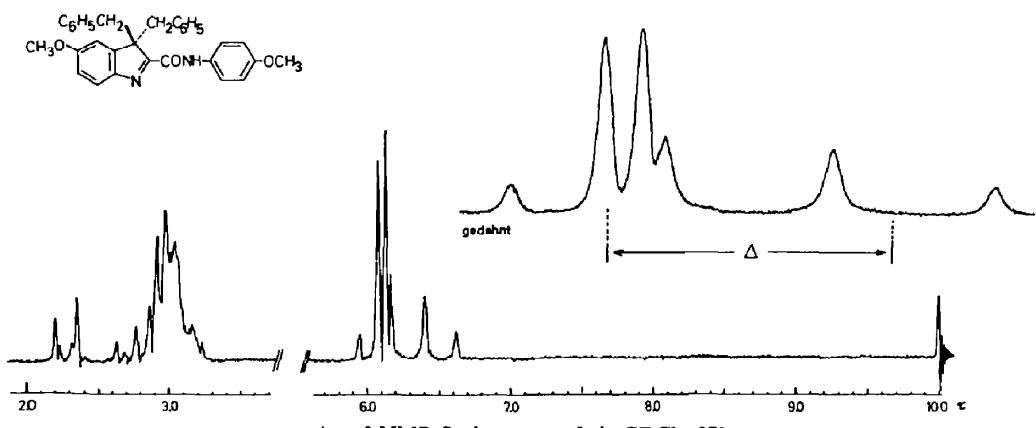
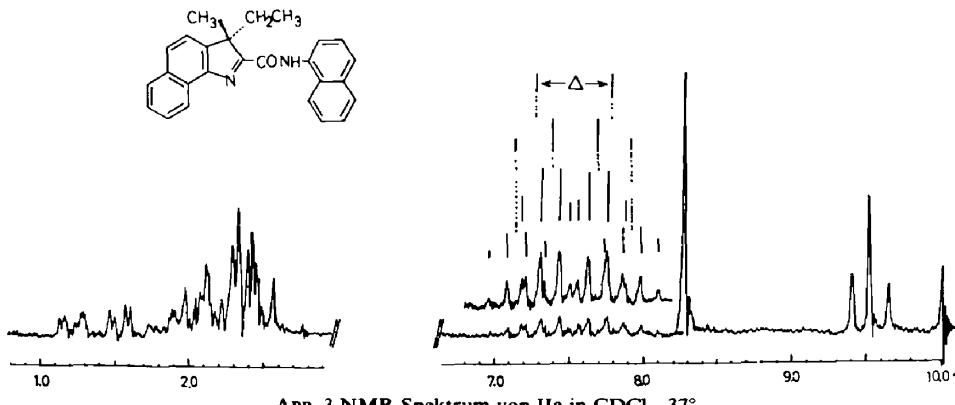


ABB. 2 NMR-Spektrum von Ie in CDCl_3 , 37° .

In den Äthyl-substituierten Verbindungen (Ia, Id, IIa, IIc und IId) beobachtet man einen ABX_3 -Spektraltyp, der infolge der relativ grossen Verschiebung von A, B und X nach erster Ordnung interpretierbar ist. Der AB-Teil gibt dabei ein 16-Linien-Spektrum (4 Quadrupletts); der X-Teil erscheint als Triplet (J_{AX} = J_{BX}) bei hohem Feld ($\tau = 9.5\text{--}9.6$) (Abb. 3).

Die chemischen Verschiebungen und Kopplungen in den vermessenen Verbindungen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

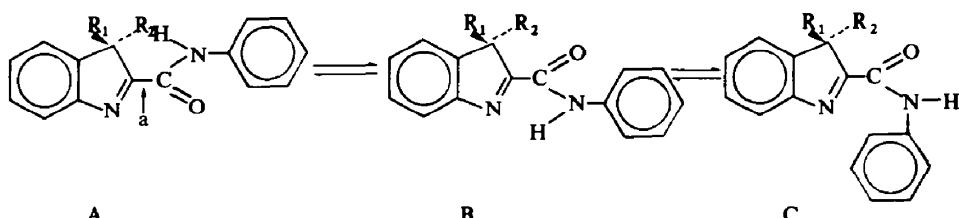
ABB. 3 NMR-SPEKTRUM von IIa in CDCl_3 , 37° .TABELLE I. NMR-SPEKTREN DER 3H-INDOL-DERIVATE^a

Nr.	R_1	$\text{R}_2 = \text{CX}_2\text{Y}$	J_{xx}^b	X	X'	Δ_{xx}^b	R_1	Y
Ia	CH_3	C_2H_5	13.2	7.44	7.98	32.2	8.41	9.56
Ib	CH_3	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	13.2	6.35	6.60	15.2	8.30	‘
Ic	CH_3	i-C ₃ H ₇	—	8.82	9.57	45.5	8.38	7.08
Id	C_2H_5	C_2H_5	13.1	7.43	7.97	32.0	= R ₂	9.58
Ie	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	13.2	6.10	6.50	24.2	= R ₂	‘
IIa	CH_3	C_2H_5	13.3	7.30	7.80	29.6	8.29	9.53
IIb	CH_3	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	13.1	6.20	6.47	16.2	8.18	‘
IIc	C_2H_5	C_2H_5	13.3	7.30	7.77	28.3	= R ₂	9.55
IId	C_2H_5	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	R ₁ 13.2	7.12	7.68	34.1	9.57	
			R ₂ 13.2	6.17	6.46	17.3	‘	
IIIa	CH_3	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	13.0	6.28	6.58	18.1	8.25	‘

^a 0.3 molare Lösung in CDCl_3 , 37° , τ -Skala, Messfrequenz 60 MHz.^b In Hz.^c Multiplett im aromatischen Bereich nicht zugeordnet.

II. DISKUSSION

Die Amidbindungs-Ebene sollte infolge der Konjugations-Möglichkeit mit dem Indol-Ring coplanar zu letzterem liegen.* Beide Rotamere um die Bindung a (A und B) sollten infolge des partiellen Doppelbindungscharakters eine beträchtliche Rotations-hinderung ($\Delta G^\ddagger > 5$ kcal/Mol) aufweisen.†



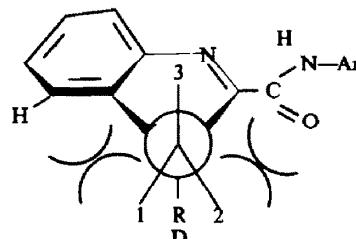
* Die Wechselwirkung zwischen Carboxamid-Gruppe und Indol-Ring zeigt sich auch durch eine bathochrome Verschiebung der UV-Maxima.⁶

† Vergleiche entsprechende Werte in Diazoketonen.⁷

Durch die sterische Hinderung zwischen dem NH-Proton und den Substituenten R in A wird die Konformation B gegenüber A bevorzugt sein. Eine mögliche *cis*-Anordnung an der Amidbindung (Formel C) kann nach unseren Erfahrungen an N-mono-substituierten Aniliden⁸ nicht in nennenswertem Ausmass am Gleichgewicht beteiligt sein.

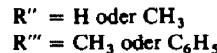
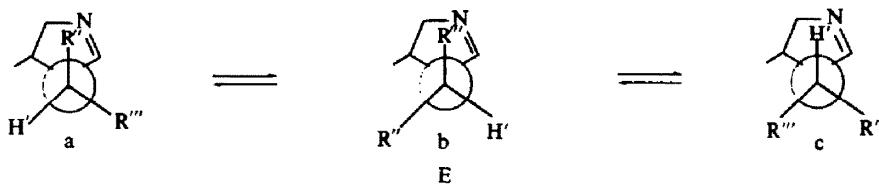
Der *ortho*-unsubstituierte Phenylring liegt nahezu in der Amidbindungs-Ebene,⁸ der Naphthylrest (im Verbindungstyp II) wird etwas herausgedreht sein. Die Formel B wird der wahren Struktur am nächsten kommen.

Zur Deutung der MNE vergleichen wir die sterischen Effekte in den verschiedenen staggered-Konformationen an der CX₂Y-Bindung (siehe D).



Modellbetrachtungen zufolge unterscheiden sich die drei Lagen 1, 2 und 3 energetisch beträchtlich. In Lage 1 weist ein Substituent eine starke sterische Wechselwirkung mit dem Proton am Phenylring auf. Eine geringere Hinderung hat ein Substituent mit der Lage 2 in D (mit der Carbonylgruppe), während ein Substituent mit der Lage 3 in D die geringste sterische Wechselwirkung aufweisen sollte.

Für CX₂Y-Gruppen kommen die folgenden drei Konformeren E a-c in Betracht:



Zusammen mit den Energiebetrachtungen in D kann man jetzt abgeschätzte Energiediagramme für die jeweiligen CX₂Y-Gruppen aufstellen (Abb. 4).

Ein solches Vorgehen—d.h. der energetische Vergleich von Konformeren durch rein sterische Effekte—is nur sinnvoll, wenn alle anderen Einflüsse vernachlässigt werden können. Hat man X- oder Y-Gruppen, die Wasserstoffbrücken-Bindungen ausbilden oder starke polare Wechselwirkungen mit dem Molekülerrest aufweisen, so sind die beobachteten Effekte meist sehr schwierig abschätzbar.⁹ Wir nehmen an, dass bei den hier vorliegenden Verbindungen I-III im CX₂Y-Teil (X und Y = H, CH₃, C₆H₅) die sterischen Effekte weit überwiegen.

CH₂Y (Äthyl- und Benzyl-) Gruppen unterscheiden sich nach Abb. 4 stark von C(CH₃)₂Y (Isopropylgruppen). Bei der Isopropylverbindung zeichnet sich eine Konformation durch einen besonders geringen Energieinhalt aus, während im ersten Falle zwei energetisch günstige Konformationen ähnlichen Energieinhalts vorliegen. Für die chemische Verschiebung im NMR-Spektrum muss man berücksichtigen, dass ein Substituent oberhalb der Ring-Ebene (Lage 3 in D) infolge der Anisotropie

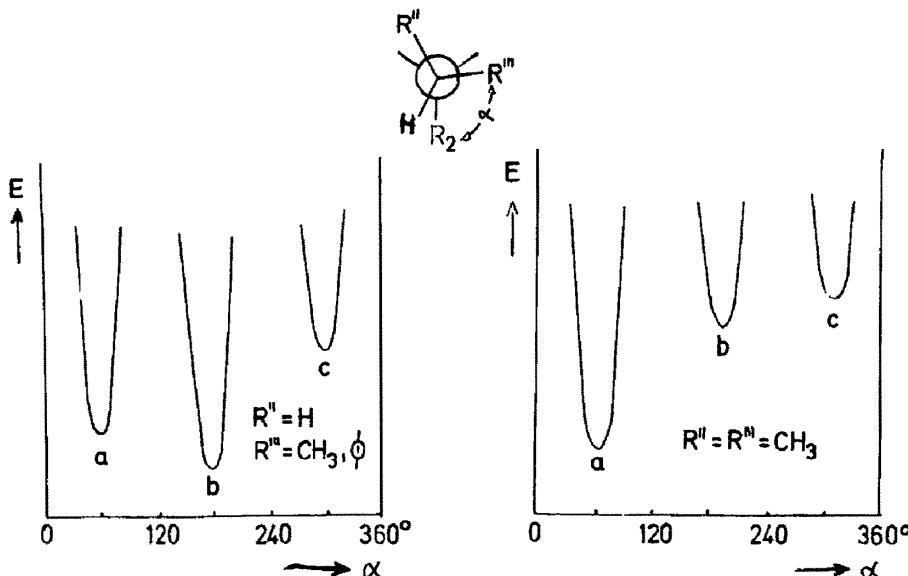
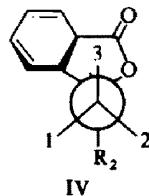


ABB. 4 Energiediagramm für die Rotameren um die CX_2Y , C-3-Bindung in 3H-Indol-Derivaten.

des Benzolringes,¹⁰ der CN-Doppelbindung und der Carbonylgruppe^{11,*} abgeschirmt ist, also bei sehr hohem Feld absorbiert. In der Ring-Ebene (Lage 1 und 2 in D) sind "normale" shift-Werte zu erwarten.

Äthyl- und Benzyl-Verbindungen. Die Konformation c in E kann in Verbindungen mit Substituenten $\text{CH}'\text{H}''\text{R}'''$ wegen ihres hohen Energieinhalts unberücksichtigt bleiben. H' und H'' haben in b eine ähnliche chemische Verschiebung, in a sollte H'' beträchtlich nach hohem Feld verschoben sein. Je stärker das Rotamere a am Gleichgewicht beteiligt ist, desto grösser ist die Aufspaltung Δ infolge MNE. Je grösser R''' ist (Phenyl > Methyl), desto grösser ist der Energieunterschied zwischen a und b (geringere Beteiligung von a); man findet daher bei Benzylverbindungen im allgemeinen eine geringere Aufspaltung als in den entsprechenden Äthylverbindungen (vgl. z.B. in Id).

Infolge der starken Beteiligung von b liegt das Triplett der Methylgruppe in den Äthylverbindungen bei sehr hohem Feld ($\tau = 9.5-9.6$).



* Die Amidgruppierung ist für den beobachteten Effekt offenbar aus sterischen Gründen und wegen der Anisotropie notwendig, denn in 2-unsubstituierten Indoleninen werden nur geringe Aufspaltungseffekte gefunden.¹²

Die hier gegebene Deutung vermag auch die Befunde an Phthaliden^{5b} des Typs IV befriedigend zu erklären. In diesen Verbindungen liegen ähnliche Verhältnisse der CX₂Y-Gruppen vor wie in den 3H-Indolen.

Man kann jedoch annehmen, dass durch das Fehlen des Zweisubstituenten im 5-Ring der Phthalide die Stellungen 2 und 3 (siehe IV) energetisch nahezu gleichberechtigt sind. Das entspräche einer Energiegleichheit der Konformationen a und b in Abb. 4A.

Sehr aufschlussreich sind die dort gefundenen Kopplungskonstanten mit dem Wasserstoffatom R₂ = H*. So koppelt das Hochfeldproton der CH₂-Gruppe in der Äthylverbindung mit ca. 8·0 Hz, das Tieffeldproton dagegen mit ca. 3·6 Hz.† Die grössere Kopplung stellt einen Wert zwischen einer *gauche*-Kopplung mit J = 3–5 Hz^{13,14} und einer *trans*-Kopplung mit J = 10–14 Hz^{13,14} dar. Dagegen koppelt das Tieffeldproton (H') entsprechend einer *gauche*-Stellung, was darauf hinweist, dass die Konformation mit der Methylgruppe in Stellung 1 in IV nur geringen Anteil am Gleichgewicht hat.

Isopropylverbindungen. Aus Abb. 4 folgt, dass eine Isopropylgruppe nur eine stark bevorzugte Konformation (Ea) einnimmt. Dadurch unterscheiden sich die chemischen Verschiebungen der beiden diastereotopen⁴ Methylgruppen sehr stark (extrem grosse Aufspaltung). Die Hochfeld-Methylgruppe entspricht daher R' in Ea, die weniger abgeschirmte Methylgruppe R'' in Ea.

Übereinstimmend mit dieser Annahme ist die Kopplung des Methinprotons der Isopropylgruppe mit dem Wasserstoff am C-3 im Isopropylphthalid^{5b} (IV, R₁ = i-C₃H₇, R₂ = H) sehr klein (J ~ 2·6 Hz) und entspricht einer *gauche*-Kopplung.

Der Unterschied in der Grösse der Aufspaltung in den Äthyl- und Benzylverbindungen gegenüber der Isopropylverbindung könnte z.T. auch durch den grösseren Abstand der Methylgruppen untereinander im Vergleich mit dem Abstand geminaler Protonen verursacht werden. Dadurch wird der Feldgradient durch das asymmetrische Zentrum stärker wirksam.¹⁵

Temperaturabhängigkeit. Die Temperaturabhängigkeit der Aufspaltung Δ infolge MNE wurde an den Verbindungen Ia, Ib und Ic untersucht. Erwartungsgemäss nimmt Δ in allen drei Fällen mit steigender Temperatur ab (Tabelle 2).

TABELLE 2. TEMPERATURABHÄNGIGKEIT DER AUFSPALTUNG Δ DURCH MNE IN 3H-INDOL-DERIVATEN

Substanz	CX ₂ Y	Temperatur					
		– 50°	– 30°	– 10°	+ 10°	+ 30°	+ 50°
Ia	CH ₂ CH ₃	^a	35·2	34·2	33·3	32·6	31·8
Ib	CH ₂ C ₆ H ₅	19·5	17·9	16·8	16·0	15·3	14·9
Ic	C(CH ₃) ₂ H	51·5	50·0	48·5	47·0	46·0	44·8

^a Nicht bestimmt.

* Die Darstellung von Verbindungen mit R = H ist bei den 3H-Indolen aus präparativen Gründen nicht möglich.

† Die von den Autoren^{5b} gegebene Deutung für Phthalide scheint nicht richtig zu sein. Am Signal des Wasserstoffatoms C-3 (siehe Fig. 1c in 5b) erkennt man, dass das Hochfeldproton stärker mit H₃ koppelt. Diese Kopplung wird durch die zufällige Ähnlichkeit mit denjenigen von A und B mit X im Spektrum verdeckt.

Dieser Effekt ist durch die Beteiligung der energetisch ungünstigeren Konformeren am Gleichgewicht erklärbar. Quantitative Aussagen über die Konformeren-Verteilung können daraus nicht erhalten werden, da ein starker Anteil MNE per se möglich ist.¹⁶ Man erkennt jedoch aus der relativ geringen Temperaturabhängigkeit in der Isopropylverbindung, dass der Energieunterschied zwischen dem energetisch ungünstigen a und den günstigen Konformationen Eb und Ec relativ gross sein muss.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die NMR-Spektren wurden mit den Varian-Geräten A-60 und HA-60 aufgenommen. Die Konzentrationen betragen 0,3 bis 0,5 mol/l in CDCl_3 . Die Messtemperatur war im allgemeinen 37°, die anderen Temperaturen wurden mit dem V 6040 Zusatzgerät eingestellt und mit dem Methanol- bzw. Glykol-Thermometer kontrolliert.

Die Darstellung der 3H-Indol-Derivate des Typs I⁶ erfolgte nach einer bereits beschriebenen Methode¹⁷ aus aromatischen Isocyaniden und Ketonen. Die Verbindungen Ic¹⁷ sowie II a-d¹ sind bekannt.

Danksagung—Wir danken der DFG für Sachbeihilfen und Herrn Prof. Dr. E. Müller für seine grosszügige Unterstützung.

LITERATUR

- ¹ V. Mitt.: Heterocyclen aus Isocyaniden; IV. Mitt.: B. Zeeh, *Tetrahedron*, **24**, 6663 (1968).
- ² VIII. Mitt. Nachweis innermolekularer Beweglichkeit durch NMR-Spektroskopie; VII. Mitt.: A. Ricker, N. Zeller und H. Kessler, in Vorbereitung.
- ³ Neuere Zusammenfassungen über diesen Effekt findet man bei: M. L. Martin und G. L. Martin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **II**, 2117 (1966); M. van Gorkom und G. E. Hall, *Quart. Rev.* **22**, 14 (1968); H. Kessler, *Tetrahedron* **24**, 1857 (1968).
- ⁴ J. Shvo, E. C. Taylor, K. Mislow und M. Raban, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 4910 (1967).
- ⁵ ^a S. Goodwin u.a., *Ibid.* **81**, 3065 (1959) und *loc. cit.* in 3;
- grössere Aufspaltungen beobachteten dagegen:
- ^b G. C. Brunlik, R. L. Baumgarten und A. I. Kosak, *Nature, Lond.* **201**, 388 (1965);
- ^c T. S. Sorensen, *Canad. J. Chem.* **45**, 1585 (1967);
- ^d M. Kajtar und L. Radics, *Chem. Commun.* 784 (1967).
- ⁶ B. Zeeh, *Chem. Ber.* in Vorbereitung.
- ⁷ F. Kaplan und G. K. Meloy, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 950 (1966);
- F. Kaplan und G. K. Meloy, *Tetrahedron Letters* 2427 (1964);
- ⁸ H. Kessler und A. Ricker, *Z. Naturforsch.* **22b**, 456 (1967);
- H. Kessler und A. Ricker, *Liebigs Ann.* **708**, 57 (1967).
- ⁹ H. Kessler und H. Möhrle, *Z. Naturforsch.* im Druck.
- ¹⁰ C. E. Johnson und F. A. Bovey, *J. Chem. Phys.* **29**, 1012 (1958).
- ¹¹ G. J. Karabatsos, G. E. Sonnichsen, N. Hsi und D. J. Fenozlio, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5067 (1967).
- ¹² A. H. Jackson und P. Smith, *Tetrahedron* **24**, 2227 (1968).
- ¹³ H. Feltkamp und N. C. Franklin, *Angew. Chem.* **77**, 798 (1965); G. M. Whitesides, J. P. Sevenair und R. W. Goetz, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 1135 (1967).
- ¹⁴ H. S. Gutowski, G. G. Belford und P. E. Mc Mahon, *J. Chem. Phys.* **36**, 3353 (1962); E. I. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 1165 (1966); M. Buza und E. I. Snyder, *Ibid.* **88**, 1161 (1966).
- ¹⁵ E. I. Snyder, *Ibid.* **85**, 2624 (1963).
- ¹⁶ M. Raban, *Tetrahedron Letters* 3105 (1966).
- ¹⁷ B. Zeeh, *Chem. Ber.* **101**, 1753 (1968).