Zur Struktur von Tris(1,3-dimethyl-2-indolyl)-methan: Ein chiraler C₃-Propeller aus der Trishetarylmethan-Reihe

The Structure of Tris(1,3-dimethyl-2-indolyl)methane:
a Chiral C₃-Propeller in the Trishetarylmethane Series

Werner Massa

Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg, Hans-Meerwein-Straße, D-3550 Marburg

Thomas Kämpchen

Institut für Pharmazeutische Chemie der Philipps-Universität Marburg, Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg

Johann Müller und Ulf Pindur*

Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstraße 21, D-6500 Mainz

Z. Naturforsch. **41b**, 762–767 (1986); eingegangen am 24. Januar 1986

¹H NMR Spectra, Crystal Structure, Tris(1,3-dimethyl-2-indolyl)methane

The structure of tris(1,3-dimethyl-2-indolyl)methane (**1**) as a model compound for C₃-skeleton symmetric trishetaryl-methanes is elucidated by X-ray diffraction and temperature dependant ¹H NMR spectroscopy. The results demonstrate, that **1** adopts a chiral C₃-propeller conformation (P/M-helix) as well in crystal as in solution.

Einleitung

In der Reihe der Triphenylmethane [1–6] und Triaryl-Derivate mit zentralem Phosphor, Arsen, Bor [4, 6, 7, 8] und Stickstoff [9] existieren zahlreiche Arbeiten, die eine Analyse der 3-Blatt-Propellerkonformationen und Stereoisomerisierungsprozesse beinhalten. Dagegen sind in der Trishetarylmethan-Reihe in dieser Hinsicht u. W. noch keine Arbeiten bekannt. Wir bearbeiten Synthese, Struktur und Reaktivität von Trisindolylmethanen [10, 11] und berichten hier mit Tris(1,3-dimethyl-2-indolyl)methan (**1**) erstmals über die Molekülstruktur eines Vertre-

C₁-Baustein säurekatalytisch in 4% Ausbeute zugänglich [10]. Legt man die erstmals von K. Mislow an Triarylmethanen und Derivaten aufgestellten Chiralitätsbetrachtungen zu Grunde [4], so wären bei **1**, C₃-Skelett-Symmetrie vorausgesetzt, maximal 8 chirale 3-Blatt-Propellerkonformationen (4 P/M-Helices; 1 P/M-Helix-Paar: **1a** und **1b**) in den Minima einer Potentialkurve denkbar.

Zur Klärung der tatsächlich in **1** vorliegenden Verhältnisse wurden für den festen Zustand eine Röntgenstrukturanalyse, in Lösung ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen vorgenommen und die Er-

ters dieser Verbindungsklasse, dem deshalb gewisser Modellcharakter zukommt.

1 ist durch Reaktion von 1,3-Dimethylindol mit dem S_N1-aktiven Orthoameisensäuretriethylester als

gebnisse mit analogen Untersuchungen an Trimesitylmethan [2, 4] verglichen.

Röntgenstrukturanalyse von **1** · CHCl₃ (C₃₂H₃₂N₃Cl₃)

a) Strukturbestimmung

Ein Einkristall von **1** · CHCl₃ in Form eines farblosen trigonalen Prismas (Kante ca. 0,7, Höhe ca. 0,5 mm) wurde bei Raumtemperatur (293 K) auf

* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. U. Pindur.

einem 4-Kreis-Diffraktometer (CAD4, Enraf-Nonius) vermessen (MoK α -Strahlung, Graphitmonochromator): Raumgruppe P2 $_1$ /c, $Z = 4$, Gitterkonstanten $a = 855,3(1)$, $b = 2129,6(7)$, $c = 1598,6(5)$ pm, $\beta = 90,14(3)^\circ$, $d_c = 1,289$ g cm $^{-3}$.

Mit ω -Scans über $(1,5+0,35 \text{ tg } \theta)^\circ$ – und jeweils 25% vor und nach jedem Reflex zur Untergrundmessung – wurden im Bereich von $\theta = 2\text{--}22^\circ$ (h : 0 bis 9, k : 0 bis 22, l : -16 bis $+16$) 3818 Reflexe vermessen (max. Meßzeit 15 s/Reflex), von denen 2144 unabhängige mit $F_o > 3\sigma$ verwandt wurden.

Die Lösung der Struktur (MULTAN 80 [16]) und Verfeinerung (SHELX 76 [17], Atomformfaktoren nach [18]) erfolgten im System STRUX [19] auf der Sperry 1100/62-Anlage des Rechenzentrums der Universität Marburg. Obwohl sich alle H-Atome aus Differenzfouriersynthesen lokalisieren ließen, wurden sie mit idealisierter Geometrie auf den C-Atomen „reitend“ ($d(\text{C-H}) = 95$ pm) in die F_c -Rechnungen einbezogen, damit das Reflex/Parameter-Verhältnis nicht zu niedrig wurde. Sie wurden mit gruppenweise gemeinsamen isotropen, die schwereren Atome mit anisotropen Temperaturfaktoren verfeinert. Die relativ hohen U-Werte für die Atome des mit im Kristall eingebauten CHCl $_3$ -Moleküls können z. T. möglicherweise auf das Vorliegen einer Lagefehlordnung zurückgeführt werden. Mit Gewichten $w = 2,7/\sigma^2(F_o)$ resultieren $R_w = \Sigma \sqrt{w} \Delta / \Sigma \sqrt{w} F_o = 0,0488$ und $R_g = \{\Sigma w \Delta^2 / \Sigma w F_o^2\}^{1/2} = 0,0495$.

Die größte Parameterverschiebung lag in den letzten Zyklen der Verfeinerung im Block-Diagonalmatrix-Verfahren unter dem 0,02-fachen der Standardabweichung, die Restmaxima bzw. -minima einer abschließend gerechneten Differenzfouriersynthese lagen bei 0,44 bzw. 0,35 e/Å. Die erhaltenen Atomparameter sind in Tab. I, die Bindungslängen und -winkel in Tab. II zusammengestellt*.

b) Diskussion der Struktur im Kristall

Wie Abb. 1 zeigt, liegt **1** tatsächlich in der C $_3$ -Propeller-Konformation vor, wobei entsprechend der zentrosymmetrischen Raumgruppe beide enantiomeren Formen **1a** und **1b** nebeneinander im Kristall vorliegen. Kristallographisch sind die Moleküle sym-

Tab. I. Atomparameter (mit 10^4 multipliziert) und äquivalente isotrope Temperaturfaktoren^a in **1** (ohne H-Atome).

Atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	B _{aq}
C1	948(6)	7750(2)	5719(3)	3,2(2)
N10	3209(5)	8017(2)	6653(3)	3,5(2)
C10	2019(5)	7594(2)	6448(3)	3,0(2)
C11	2034(6)	7100(2)	7002(3)	3,2(3)
C12	3257(6)	7222(2)	7587(3)	3,3(3)
C13	3820(7)	6903(3)	8289(3)	4,2(3)
C14	5057(7)	7147(3)	8730(4)	4,9(3)
C15	5756(7)	7712(3)	8480(4)	5,3(4)
C16	5227(7)	8040(3)	7802(4)	4,5(3)
C17	3959(6)	7795(3)	7356(3)	3,4(3)
C18	975(7)	6534(2)	7058(3)	5,1(3)
C19	3632(7)	8590(3)	6197(4)	5,2(3)
N20	– 611(5)	8673(2)	5214(3)	4,3(2)
C20	– 44(6)	8326(2)	5886(3)	3,3(3)
C21	– 569(6)	8585(2)	6617(3)	3,2(3)
C22	– 1520(6)	9107(2)	6396(3)	3,5(3)
C23	– 2396(7)	9539(3)	6861(4)	4,7(3)
C24	– 3211(7)	10003(3)	6450(5)	5,8(4)
C25	– 3168(8)	10046(3)	5587(5)	6,5(4)
C26	– 2342(7)	9634(3)	5104(4)	6,0(4)
C27	– 1528(6)	9158(2)	5521(4)	4,0(3)
C28	– 305(7)	8370(3)	7496(3)	4,9(3)
C29	– 313(7)	8562(3)	4330(3)	5,9(4)
N30	718(5)	6713(2)	4979(3)	3,7(2)
C30	– 14(6)	7195(2)	5421(3)	3,2(3)
C31	– 1568(6)	7062(2)	5517(3)	3,3(3)
C32	– 1801(6)	6463(2)	5131(3)	3,6(3)
C33	– 3120(7)	6069(3)	5025(4)	5,2(3)
C34	– 2946(10)	5504(3)	4604(4)	5,9(4)
C35	– 1534(11)	5328(3)	4288(4)	6,2(4)
C36	– 222(9)	5693(3)	4371(3)	5,1(3)
C37	– 383(7)	6259(3)	4806(3)	3,4(3)
C38	– 2844(6)	7420(3)	5949(4)	6,0(4)
C39	2372(6)	6681(3)	4741(4)	5,3(3)
C2	7476(7)	9644(3)	1987(4)	4,9(3)
C11	8933(2)	9912(1)	2651(1)	6,3(1)
C12	6516(2)	8995(1)	2428(1)	7,4(1)
C13	6157(2)	10258(1)	1769(1)	7,3(1)

$$^a B_{\text{aq}} = \frac{8 \pi^2}{3} \sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j.$$

Tab. II. Bindungslängen [pm] und ausgewählte Winkel [°] in **1**. Mittelung über entsprechende Werte der 3 Indolylreste ($n = 1, 2, 3$); gemittelte Standardabweichungen.

C1–Cn0	151,6(7)	H1–C1–Cn0	106,0(7)
Cn0–Cn1	137,1(6)	Cn0–C1–Cn'0	112,7(5)
Cn1–Cn2	142,6(7)	C1–Cn0–Cn1	131,4(6)
Cn2–Cn3	140,4(7)	C1–Cn0–Nn0	119,0(6)
Cn3–Cn4	137,7(8)	Nn0–Cn0–Cn1	109,7(6)
Cn4–Cn5	138,3(9)	Cn0–Cn1–Cn8	130,0(6)
Cn5–Cn6	136,8(9)	Cn0–Cn1–Cn2	106,5(6)
Cn6–Cn7	139,8(8)	Cn2–Cn1–Cn8	123,5(6)
Cn7–Nn0	138,1(7)	Cn1–Cn2–Cn7	108,0(6)
Nn0–Cn0	139,4(6)	Cn2–Cn7–Nn0	107,7(6)
Nn0–Cn9	146,4(7)	Cn7–Nn0–Cn0	108,2(6)
Cn1–Cn8	150,2(7)	Cn7–Nn0–Cn9	124,9(6)
		Cn0–Nn0–Cn9	127,0(6)

* Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturbestimmung können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD 51861, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

Abb. 1. ORTEP-Darstellung [20] der Molekülstruktur von **1** im Kristall. a) Projektion aus Richtung der Propellerachse. Umrisse der Schwingungsellipsoide mit 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit. b) Seitenansicht.

metriolos, doch ist die wohl mit dem Einbau der Chloroform-Moleküle zusammenhängende packungsbedingte Abweichung von C_3 -Symmetrie nur gering. Sie äußert sich vor allem in etwas verschiedenen Anstellwinkeln für die Ebenen der drei Indolylreste zur „Propellerachse“ C1–H1, die Torsionswinkel $H1-C1-Cn0-Nn0$ ($n = 1, 2, 3$), welche $49,1(9)^\circ$, $41,3(9)^\circ$ bzw. $42,4(9)^\circ$ betragen (Mittelwert $44,3^\circ$). Sie sind damit deutlich größer, der Propeller ist also flacher, als in Trimesitylmethan [12] mit jeweils $37,7^\circ$. Dies hat seinen Grund in der im Vergleich zu dieser Verbindung verringerten gegenseitigen sterischen Beeinflussung der Methylgruppen. Durch die an einem nur 5-gliedrigen Ring größeren „äußeren“ Winkel an C10, C20 und C30 wie auch an Nn0 und Cn1 ($n = 1-3$, s. Abb. 2) sind die Methylgruppen hier – trotz verkürztem C1–Cn0-Abstand (151,6 gegenüber 153,9 pm) weiter vom zentralen C1-Atom entfernt. Dadurch wird auch die Einstellung „normalerer“ C–C–C-Bindungswinkel an C1 von im Mittel $112,7^\circ$ ermöglicht, die bei Trimesitylmethan auf $115,9^\circ$ aufgeweitet sind.

Abb. 2. Bindungswinkel im Bereich der Methin-aryl- und Methin-indolyl-Partialstruktur von Trimesitylmethan A [12] und Tris(1,3-dimethyl-2-indolyl)methan B. Zentrale Methin-C- sp^2 C-Bindungslänge: A = 1,539 Å; B = 1,516 Å.

Die Indolylreste sind in guter Näherung planar (maximale Abweichung von der „besten“ Ebene 1,6 pm), es werden keine besonders kurzen intramolekularen Kontakte beobachtet, auch nicht zu den Solvatmolekülen.

Zur Konformation von **1** in Lösung: ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen

Das 100-MHz-¹H-NMR-Spektrum zeigt bei 20 °C (Abb. 3a) im Mittel der NMR-Zeitskala für **1** C_3 -Symmetrie, d. h. die Propeller-Enantiomerisierungs-

und Diastereoisomerisierungsprozesse [4] finden relativ schnell statt. Demgegenüber wird beim Analogen aus der Phenyl-Reihe, dem Trimesitylmethan (eine P/M-Paar-Grundzustandskonformation), bereits bei 37 °C durch das Auftreten von 3 intensitätsgleichen Methylresonanzen demonstriert, daß hier eine signifikant höhere Stereoisomerisierungs(= Enantio-merisierungs)-Barriere ($\Delta G^\ddagger_{167} = 21,9$ kcal/mol) [2, 4] vorliegt. Dieser Unterschied zu **1** kann aus der Geometrie der Aryl- bzw. Indolyl-Blätter und der damit verbundenen differenzierten Abweichung in der Raumbeanspruchung bei der Rotation um die zentralen C–C-Bindungen abgeleitet werden (Abb. 2). So sind die „äußeren“ Bindungswinkel im Bereich der zentralen Methin-Gruppe am Arylkern des Trimesitylmethans kleiner [12] als die analogen Bindungswinkel am Indolkern von **1** [13]. Demzufolge sollte die Rotation um die zentrale C–C-Bindung im Trisindolylmethan **1** erleichtert sein ($\Delta G^\ddagger < 20$ kcal/mol).

Das Auftreten weiterer (allerdings intensitätsschwacher) Resonanzen für die Methylgruppen und das zentrale Methin-Proton (Abb. 3b; $\delta = 6,00$ und 6,13 ppm) geben einen signifikanten Hinweis, daß bei tieferen Temperaturen nun diskrete Populationen von Propellerkonformationen nahezu eingefroren sind. Da aber auch in den „–70 °C“- bzw. „–90 °C“-Spektren noch zwei intensive Methylresonanzen und ein intensives Methin-Signal (Abb. 3b) auftreten, kann daraus abgeleitet werden, daß diese Resonanzen die Vorzugskonformation von **1**, nämlich **1a/1b** repräsentieren. Eine Analyse der Stereoisomerisierungsprozesse kann an dieser „einfachen“ Struktur mangels definierter prochiraler o-Substituenten zur Diagnose der Austauschprozesse nicht direkt vorgenommen werden [8, 14, 15]. Dazu sind weitere Untersuchungen geplant.

Bei einem Vergleich der chemischen Verschiebungen der Methylresonanzen von **1** mit derjenigen von

1,3-Dimethylindol bei 20 °C stellt man fest, daß die C-3-Methylresonanz bei **1** um 0,64 ppm und die N-1-Methylresonanz dagegen nur um 0,1 ppm diamagnetisch verschoben sind. Diese offensichtlich unterschiedlichen Einflüsse der Anisotropie-Effekte der jeweils zu den Methyl-H-Atomen unmittelbar benachbarten Indolreste sind mit dem Vorliegen einer Vorzugskonformation in der Gleichgewichtsmischung vereinbar, wie sie im Kristall ja ausschließlich vorliegt.

Stehen nämlich, wie in der C₃-Konformation **1a/1b** formuliert, die 3 Stickstoffatome der Indolreste auf einer Seite der Referenzebene des Propellers [4], dann sind die C–CH₃- über den N–CH₃-Gruppen der Nachbarindole lokalisiert. Man kann sicher davon ausgehen, daß der Anisotropie-Kegel des Indols ähnlich wie der beim Pyridin oder Pyrrol nicht symmetrisch über den Heterocyclen verteilt ist, wobei über dem N-Atom als dem Ort höchster Ladungsdichte eine stärkere Abschirmung induziert wird. **1a/1b** sollte demzufolge nach dieser Erklärung über die Verschiebungseffekte bei den Methylgruppen im Einklang mit Modellbetrachtungen die dominierende Gleichgewichtskonformation in Lösung repräsentieren.

Das Vorliegen einer C₃-Vorzugskonformation wird zusätzlich durch die temperaturabhängigen ¹H-NMR-Spektren bis –90 °C unterstützt (Abb. 3).

Experimentelles

Zur Röntgenstrukturanalyse s. unter a); ¹H-NMR-Spektren: Jeol FX 100, δ -Skala.

Darstellung und allgemeine analytische Daten von Tris(1,3-dimethyl-2-indolyl)methan (**1**) s. Lit. [10]. Die Kristallzüchtung erfolgte aus einer Chloroform-Lösung, die ca. 8–10 Wochen bei R.T. stehen gelassen wurde.

- [1] D. Gust und K. Mislow, J. Am. Chem. Soc. **95**, 1535 (1973).
- [2] P. Finocchiaro, D. Gust und K. Mislow, J. Am. Chem. Soc. **96**, 2165 (1974).
- [3] J. D. Andose und K. Mislow, J. Am. Chem. Soc. **96**, 2168 (1974).
- [4] K. Mislow, D. Gust, P. Finocchiaro und R. J. Boettcher, Top. Curr. Chem. **47**, 1 (1974) und dort zit. Literaturstellen.

- [5] H. Kessler, A. Moosmayer und A. Rieker, Tetrahedron **25**, 287 (1969).
- [6] K. Mislow, Acc. Chem. Res. **1976**, 29.
- [7] G. Binsch und H. Kessler, Angew. Chem. **92**, 445 (1980); Int. Ed. Engl. **19**, 411 (1980).
- [8] E. E. Wille, D. S. Stephenson, P. Capriel und G. Binsch, J. Am. Chem. Soc. **104**, 405 (1982).
- [9] R. Glaser, J. B. Blount und K. Mislow, J. Am. Chem. Soc. **102**, 2777 (1980).

- [10] J. Müller und U. Pindur, Arch. Pharm. (Weinheim) **317**, 555 (1984).
- [11] J. Müller, L. Pfeuffer und U. Pindur, Monatsh. Chem. **116**, 365 (1985).
- [12] J. F. Blount und K. Mislow, Tetrahedron Lett. **1975**, 909.
- [13] Bindungswinkel am 3-Alkylindol vgl.: W. A. Remers, Indoles Part One, Hrsg.: W. J. Houlihan, S. 7, Wiley-Interscience, New York – London 1972.
- [14] Privatmitt.: G. Binsch, Universität München.
- [15] J. Sandström, Dynamic NMR Spectroscopy, S. 213 ff., Academic Press, London – New York 1982.
- [16] P. Main, MULTAN 80, A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data, York 1980.
- [17] G. M. Sheldrick, SHELX 76, Program for Crystal Structure Determination, Cambridge 1976.
- [18] D. T. Cromer und J. D. Mann, Acta Crystallogr. **A24**, 321 (1968).
- [19] R. E. Schmidt, M. Birkhahn und W. Massa, STRUX, Programmsystem zur Verarbeitung von Röntgen-daten, Marburg 1980.
- [20] C. K. Johnson, ORTEP, A Fortran Thermal-Ellipsoid Plot Program for Crystal Structure Illustrations, Report ORNL-3794, Oak Ridge, Tennessee 1965.