

Konformation und Rotationsbarrieren substituierter GlyoxylsäureamideMartina Spaeth ¹⁾, Peter Plischka ¹⁾, Frank-Michael Bohnen ²⁾, Regine Herbst-Irmer ²⁾
und Hartmut Laatsch ¹⁾¹⁾ Göttingen, Institut für Organische Chemie der Georg-August-Universität²⁾ Göttingen, Institut für Anorganische Chemie der Georg-August-Universität

Eingegangen am 25. April bzw. 11. November 1996

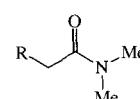
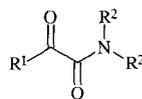
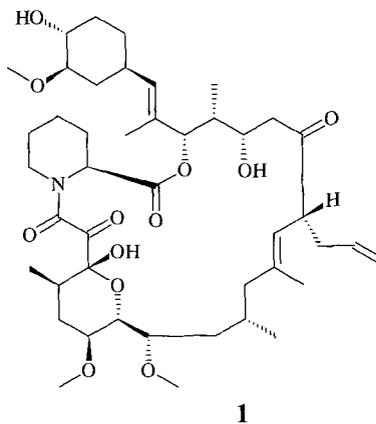
Conformation and Rotation Barriers of Substituted Glyoxylic Acid Amides**Abstract.** *Semiempirical* calculations predict an orthogonal orientation of the carbonyl groups in tertiary glyoxylic acid amides, which is in good agreement with an X-ray structure analysis of **5**. Due to the influence of the α -carbonyl group,the rotation barrier in the substituted glyoxylic acid amides **2a–d**, **3a**, **3b**, and **4–6** ($\Delta G_c^\ddagger = 84\text{--}92\text{ kJ mol}^{-1}$) is about 10 kJ/mol higher than in simple acid amides, as was found by dynamic NMR line shape analysis.

Glyoxylsäureamide zeigen nach jüngsten Untersuchungen von Black *et al.* [1] eine ausgesprochene Fähigkeit zur Selbstorganisation durch Wasserstoffbrücken, wenn die Substituenten eine Planarität der Carbonylgruppen erlauben. Im kristallinen Zustand wurden bei 1,2-Dicarbonylverbindungen *ohne* acide Protonen allerdings verschiedentlich auch orthogonale Einstellungen der CO-Gruppen gefunden, was durch sterische und die besonderen elektronischen Verhältnisse bedingt ist, bisher aber nicht näher untersucht wurde.

Bei Amiden besitzt die CO,N-Bindung bekanntlich einen partiellen Doppelbindungscharakter, was eine Rotationsbarriere von 58–96 kJ mol⁻¹ [2, 3] bewirkt und für die Substituenten am Stickstoff eine unterschiedliche chemische und magnetische Umgebung und damit die Verdopplung des Signalsatzes im NMR-Spektrum zur Folge hat. Substituenten mit *-I/-M*-Effekt am Carbonyl-Kohlenstoff bringen eine Erhöhung der Rotationsbarriere mit sich, indem sie den Übergangszustand destabilisieren [4]. Auf gleiche Weise wirken Elektronendonoren am Stickstoff durch Stabilisierung des Grundzustands. Dagegen wird durch Substituenten mit *+I-* oder *+M*-Effekt am Kohlenstoff oder mit *-I/-M*-Effekt am Stickstoff der Übergangszustand stabilisiert und damit die Rotationsbarriere herabgesetzt. Substituenten, die die Planarität der Amidgruppe sterisch behindern, senken die Barriere ebenfalls.

In Glyoxylsäureamiden sollte die Wechselwirkung der α -CO-Gruppe mit der Amidfunktion deren Elektronendichte daher senken und damit den C,N-Doppel-

bindungscharakter weiter erhöhen: In Glyoxylsäureamiden sollte die Rotationsbarriere dementsprechend höher als in Alkylcarboxamiden sein.



	R ¹	R ²	R	
2a :	Phe	Me	3a :	H
2b :	Me	Me	3b :	3-Indolyl
2c :	3-Indolyl	Et, Me		
2d :	3-Indolyl	Bu		

Im Gegensatz zu den zahlreichen Untersuchungen über Rotationsbarrieren einfacher Amide hat es entsprechende Arbeiten an Glyoxylamiden bisher nicht gegeben. Wir haben daher nun verschiedene tertiäre Glyoxylsäureamide näher untersucht, die uns aus synthetischen Arbeiten in anderem Zusammenhang zur Verfügung standen. Dabei war vor allem der Einfluß von α -Carbonylgruppe und β -Substitution auf die Rotationsbarriere der Amidbindung und die Vorzugskonformation der Glyoxylamid-Gruppe von Interesse.

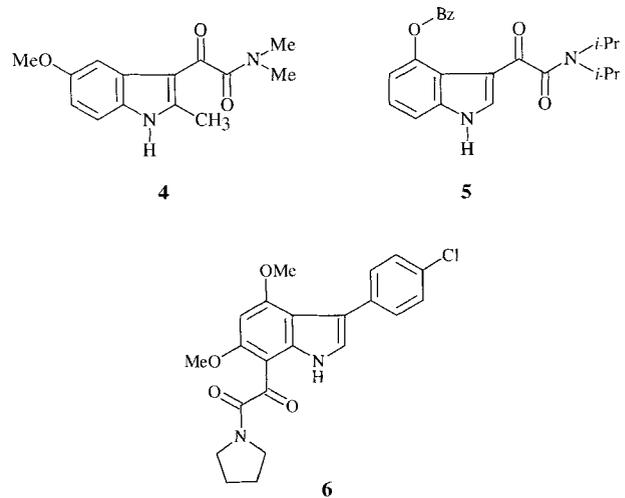
Entsprechende Faktoren könnten auch bei den mehr als 50 biologisch aktiven natürlich vorkommenden Glyoxylsäureamiden einen Einfluß auf die Konformation und damit die Rezeptorbindung und Wirkstärke haben. Chromatographische Untersuchungen am immunsuppressiv wirkenden FK-506 (**6**) [5] wiesen z.B. in Lösung ein Gleichgewicht zweier Konformerer nach [6], an dem die Homoprolin-Einheit beteiligt zu sein scheint. Ob dies auf Gleichgewichte zwischen einer planaren und einer orthogonalen Form der Glyoxylamid-Substruktur zurückgeht, ist allerdings noch unbekannt.

Linienformanalyse

Alle hier untersuchten Glyoxylamide **1–5** zeigen bei Raumtemperatur wie erwartet für die Amidgruppe einen Doppelsatz der Signale mit einer Koaleszenz zwischen 80 und 150 °C. Zur Bestimmung der Rotationsbarrieren durch Linienformanalyse [7] haben wir die digitalisierten ¹H-NMR-Spektren vor allem mit dem Computerprogramm DNMR5 [8, 9] ausgewertet: Die Berechnung der Aktivierungsparameter mit den auf diese Weise erhaltenen Geschwindigkeitskonstanten führte allerdings zu meist unbefriedigenden Korrelationskoeffizienten und zu Entropiewerten, die im Vergleich zu Literaturdaten viel zu groß waren.

Diese Anfälligkeit der computerisierten Linienformanalyse gegenüber systematischen Fehlern ist bekannt [4]. Daher haben wir die Spektren von **3a** und **4** zusätzlich auch manuell mit den bei Gasparro [10] und Allershand *et al.* [11] angegebenen Näherungsformeln berechnet und erheblich bessere Anpassungen erzielt. Bei Ersatz der Näherungsgleichungen durch mathematisch exakte Lösungen ließen sich die Ergebnisse weiter verbessern: Dazu wurden die von Takeda und Stejskal [12] angegebenen Beziehungen in die Normalform gebracht und die erhaltenen Gleichungen 3. und 4. Grades mit Hilfe des Newtonschen Näherungsverfahrens gelöst (s. exp. Teil). Aus der Temperaturabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten ließen sich die Aktivierungsparameter auf übliche Weise bestimmen (s. Tab. 1).

Für die übrigen Verbindungen war die Auswertung entweder aufgrund von auftretenden Kopplungen (**2d**, **5**, **6**), eines durch das Signal wandernden Wasserpeaks



(**2b**, **3b**) oder wie bei **2c** wegen ungleicher Populationen nur mit DNMR5 möglich. Obwohl die auf diesem Wege iterativ bestimmten Werte oberhalb und unterhalb der Koaleszenztemperatur zum Teil erheblich von den mit den exakten Gleichungen oder (bei **3a**) den aus der Literatur [2,13] erhaltenen Daten abwichen, stimmten die nach unterschiedlichen Methoden ermittelten Ergebnisse bei der Koaleszenztemperatur T_c alle innerhalb von 0,1 kJ überein, was der allgemeinen Erfahrung entspricht [4].

Die Koaleszenztemperaturen unserer untersuchten Verbindungen liegen alle in einem Bereich von $\Delta T = 70$ K. Wenn die Aktivierungsentropie auch der anderen Glyoxylamide wie bei **4** und **3a** oder einfachen Alkylamiden [4] einen Wert von $|\Delta S^\ddagger| \approx 10 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ hat, wirken sich unterschiedliche Meßtemperaturen nach ($\Delta T \times \Delta S$) in ΔG^\ddagger nur mit ca. 1% aus. Zur Abschätzung des Substituenteneinflusses können daher ohne größeren Fehler auch die mit DNMR5 für T_c genügend genau bestimmbareren Freien Aktivierungsenergien (Tab. 1) anstelle der auf Standardbedingungen umgerechneten Werte benutzt werden.

Während die Bestimmung von ΔG_{T_c} also kaum fehleranfällig ist, gelingt die Messung verlässlicher Werte für die übrigen Aktivierungsparameter nur unter Bedingungen, die an handelsüblichen NMR-Geräten kaum realisierbar sind; auf die Wiedergabe entsprechender Rechenergebnisse haben wir daher verzichtet.

Die bei der Koaleszenztemperatur erhaltenen Freien Aktivierungsenthalpien zeigen, daß die Rotationsbarrieren von Glyoxylsäureamiden in DMSO entsprechend den Erwartungen um ca. 10–15 kJ mol⁻¹ höher liegen als die der gewöhnlichen Amide: Im Vergleich besitzen Indol-3-yllessigsäuredimethylamid (**3b**) und Essigsäuredimethylamid (**3a**) wegen der fehlenden α -Carbonylgruppe die niedrigsten Rotationsbarrieren. Wegen des größeren +M-Effekts des Indolylsubstituenten (Elektronenüberschuß-Aromat) kommt **3b** mit 74,8 kJ mol⁻¹

Tab. 1 Mit DNMR5 ermittelte Freie Aktivierungsenthalpien bei der Koaleszenztemperatur T_c und mit PM3 berechnete Elektrodichten q am Carboxamid-C-Atom

Verbindung	$\Delta G^\#_{T_c}$ (kJ mol ⁻¹)	T_c (K)	q
Indol-3-ylessigsäuredimethylamid [16] (3b)	74,8 ± 0,5	356	0,2542
Essigsäuredimethylamid (3a)	76,6 ± 0,5 ^{a,b})	364	0,2533
(3- <i>p</i> -Chlorphenyl-4,6-dimethoxyindol-7-yl)-glyoxylsäurepyrrolidid (6)	84,3 ± 0,5	414	0,2155
(4-Benzoyloxyindol-3-yl)glyoxylsäurediisopropylamid (5)	85,9 ± 0,5	421	0,2211
Brenztraubensäuredimethylamid [17, 18] (2b)	86,1 ± 0,5	383	0,2053
Phenylglyoxylsäure-dimethylamid [24] (2a)	87,5 ± 0,5 ^a)	417	0,2121
Indol-3-ylglyoxylsäure- <i>N,N</i> -ethylmethylamid (2c)	87,8 ± 0,5	398	0,2141
Indol-3-ylglyoxylsäuredibutylamid (2d)	88,3 ± 0,5	415	0,2129
(5-Methoxy-2-methylindol-3-yl)glyoxylsäuredimethylamid (4)	91,6 ± 0,5 ^{a,c})	426	0,2087

^a) mit den Gln. (4) und (5) errechnete Werte; ^b): $E_a = 75,9 \pm 2$ kJ mol⁻¹, $\ln(k_0) = 29,4$ s⁻¹, $\Delta G^\#_{298} = 76,0 \pm 0,5$ kJ mol⁻¹, $\Delta H^\#_{298} = 73,4$ [72,9] kJ mol⁻¹, $\Delta S^\#_{298} = -9$ [-10] J mol⁻¹ K⁻¹, $r = 0,998$; ^c): $E_a = 87,8 \pm 2$ kJ mol⁻¹, $\ln(k_0) = 28,8$ s⁻¹, $\Delta G^\#_{298} = 89,5 \pm 0,5$ kJ mol⁻¹, $\Delta H^\#_{298} = 85,3$ [84,2] kJ mol⁻¹, $\Delta S^\#_{298} = -14$ [-17] J mol⁻¹ K⁻¹, $r = 0,998$; Daten in [] beziehen sich auf die Ergebnisse bei der Koaleszenztemperatur.

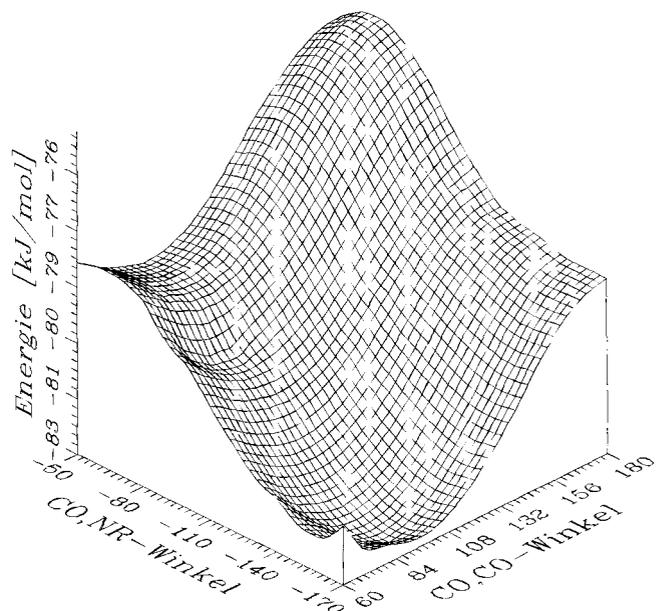
gegenüber **3a** mit 76,6 kJ mol⁻¹ die kleinere Rotationsbarriere zu. Bei den Glyoxylsäureamiden hat (3-*p*-Chlorphenyl-4,6-dimethoxyindol-7-yl)-glyoxylsäurepyrrolidid (**6**) mit 84,3 kJ mol⁻¹ den geringsten $G^\#$ -Wert. Dies ist auf die starke Mesomeriestabilisierung durch den +M-Effekt der beiden Methoxygruppen sowie den Indolstickstoff zurückzuführen. In **6** wird daher der -I-Effekt der α -Carbonylgruppe am besten kompensiert. Entsprechend lassen sich die Rotationsbarrieren auch bei den anderen Verbindungen durch elektronische Effekte erklären.

Auf Kraftfeldrechnungen [14] aufbauende PM3-Rechnungen [15] kommen zum gleichen Ergebnis wie die Linienformanalysen. Danach sollten sich die Barrieren von Dimethylacetamid und **2b** um ca. 6 kJ/mol unterscheiden, was mit unseren Messungen ($\Delta\Delta G^\# \approx 10$ kJ/mol) durchaus übereinstimmt.

Wie erwartet, stehen die Amidgruppe und ihre Substituenten auch in den Glyoxylsäureamiden koplanar, und in **2c** ist die *N*-Ethylgruppe *anti*-periplanar zur Amid-Carbonylgruppe angeordnet (68% *anti*, 32% *syn*). Diese Konformation der Amidgruppen wird nach der Rechnung auch bei einer Rotation um die CO,CO-Bindung beibehalten. Auffällig im globalen Minimum der berechneten Glyoxylsäureamide ist allerdings die Einstellung der C=O-Gruppen zueinander, deren Diederwinkel zwischen 83 und 117° (**2a**: 83°, **4**: 107°, **2b**: 117°) liegen. Nach der Rechnung wechselt die Wellenfunktion zwischen den Carbonyl-C-Atomen im HOMO ihr Vorzeichen, was zu antibindenden Wechselwirkungen führt und damit die errechneten Geometrien erklärt.

Die Bindungsordnungen der Amidbindung im Indolylglyoxylsäureamid **4** (1,07), im Phenylglyoxylsäuredimethylamid (**2a**, 1,06) und Brenztraubensäuredimethylamid (**2b**, 1,06) sind weitgehend gleich, so wie auch

die experimentellen Energiebarrieren weitgehend übereinstimmen. Die Bindungsordnungen der Amidbindung in Dimethylacetamid (1,03) und Indolylacetamid (**3b**, 1,00) sind wie erwartet kleiner. Der Einfluß der α -Carbonylgruppe auf die Höhe der gemessenen Rotationsbarriere ist auch an der Parallelität von Meßwerten und Gesamtladungsdichte q am Carbonyl-C-Atom (Tab. 1) erkennbar.

**Abb. 1** Grundzustandsenergie von Brenztraubensäure-dimethylamid (**2**) bei Rotation um die CO-NR- und CO-CO-Achse, Quadrant um das globale Minimum; 1200 PM3-Rechnungen mit Einstellung PRECISE

Kristallstruktur-Analyse

Zur Kontrolle der Validität von Messungen und Rechnungen – insbesondere in Hinsicht auf die Verdrillung der Carbonylgruppen – haben wir das aus Ethylacetat/Dichlormethan als monokline Plättchen kristallisierende 4-Benzyloxy-3-indolylglyoxylsäure-*N,N*-diisopropylamid (**5**) durch eine Kristallstrukturanalyse untersucht.

In der Elementarzelle befinden sich vier Moleküle, die durch *intermolekulare* Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem Indol-NH und dem Sauerstoff der Amidgruppe verbunden sind. Der Amidstickstoff (N22) besitzt eine Winkelsumme von $360,0^\circ$ und ist demnach planar (Abb. 2); der Carbonylsauerstoff O21 liegt annähernd in dieser Ebene (Torsionswinkel O21-C21-N22-C31 $0,6(5)^\circ$, O21-C21-N22-C34 $-177,3(3)^\circ$). Der Torsionswinkel O20-C20-C21-O21 beträgt dagegen $81,0(4)^\circ$, was im Einklang mit den Rechenergebnisse steht. O20 liegt nicht ganz in der Indolebene (O20-C20-C3-C2 $-169,2(4)^\circ$); die Amidebene steht fast senk-

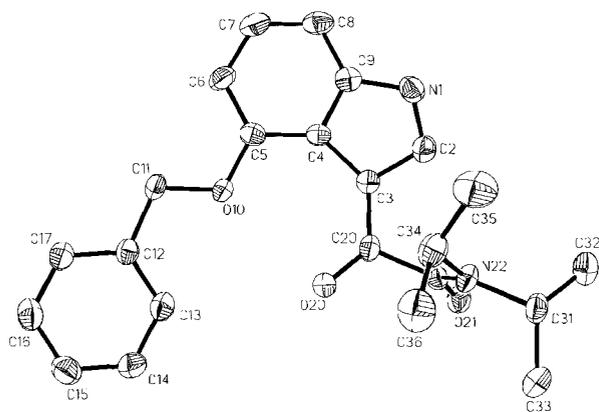


Abb. 2 Ortep-Plot der Struktur von 4-Benzyloxy-3-indolylglyoxylsäure-*N,N*-diisopropylamid (**5**) nach der Kristallstrukturanalyse

recht auf der Indolebene (Winkel $87,5(1)^\circ$), während die Ebene des Benzylethers kaum gegen die Indolebene ($11,4(2)^\circ$) verdreht ist. Der Winkel zwischen Amid- und Benzolebene beträgt $83,4(1)^\circ$. Die Amidbindung ist mit $132,5(4)$ pm um 16 pm kürzer als N22-C31 bzw. N22-C34 und nähert sich damit einer typischen C–N-Doppelbindung (129 pm [19]) an.

Ähnliche Geometrien findet man bei den besser untersuchten α -Diketonen: Die meisten weisen wie Benzil zwischen den Sauerstoffatomen einen Torsionswinkel von ca. 108° auf. Im sterisch gehinderten Mesital [20] liegt dagegen eine *s-trans*-Konformation der Carbonylgruppen vor, bei der die Dipol-Dipol-Abstoßung der Sauerstoffatome minimiert ist und ein Überlappen der π -Orbitale im Dionsystem erzwungen wird. Wei-

terhin sind auch Polyketone wie Diphenyl-tri- und Diphenyl-tetraketon kristallographisch untersucht worden [21], deren Bindungsverhältnisse und Winkel denen des Benzils sehr ähnlich sind.

Im Gegensatz zur Kristallstruktur von **5** läßt die *semiempirische* Berechnung eine orthogonale Stellung von Indol- und Benzyloxyrest erwarten. Diese Abweichung erklärt sich aus der Tatsache, daß die Berechnungen auf ein isoliertes Molekül angewendet werden. In die Rechnungen geht die abstoßende Wechselwirkung der freien Elektronenpaare am Benzyloxyrest mit dem Indolring ein. Der daraus resultierende konformative Energiegewinn einer orthogonalen Anordnung wird offensichtlich durch die Packungseffekte im Kristall überkompensiert. Eine identische Orientierung der Indol- und Benzylebenen erlaubt eine höhere Packungsdichte im Kristall.

Ein Fitting der Kristallstrukturdaten mit der nach *semiempirischen* Rechnungen erhaltenen Struktur für **5** veranschaulicht jedoch den hohen Grad der Übereinstimmung im restlichen Molekülteil (Abb. 3), was auch die anderen durch Rechnung erhaltenen Daten verläßlich erscheinen läßt.

In der Literatur wurden bisher erst wenige Kristallstrukturen von Glyoxylsäureamiden beschrieben: Auch für Phenylglyoxylsäure*diisopropylamid* (**2a**) wurde eine gegenüber einfachen Amidinen um 16 pm verkürzte C–N-Bindung gemessen und eine Planarität der Amidebene nachgewiesen [22, 23]. Die Carbonylgruppen stehen ebenfalls annähernd orthogonal zueinander ($87,9^\circ$), und Benzolring und α -CO-Gruppe sind koplanar. Wie Black *et al.* inzwischen nachgewiesen haben [1], nehmen die Carbonyle in primären und sekundären Glyoxylamiden dagegen eine antiperiplanare Anordnung ein, was sich auf Wasserstoffbrücken zurückführen läßt. Wie sich cyclische Glyoxylamide verhalten, ist Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Herrn Dr. D. S. Stephenson danken wir für seine Unterstützung bei der Benutzung von DNMR5, Herrn R. Machinek danken wir für die Aufnahme der NMR-Spektren, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für Sach- und Personalmittel.

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte wurden im Heizbad (Electrothermal) in offenen Kapillaren bestimmt und sind nicht korrigiert. – $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (Tetramethylsilan als interner Standard): Varian FT 80, Varian XL 200, Varian VXR 200. – Massenspektren: EI-MS mit Varian MAT 311 A (70 eV), Hochauflösungen durch "peak-matching" mit Perfluorkerosin als Vergleichssubstanz (Auflösung 1000), Varian MAT 731.

Bis auf **4** und **5** waren alle in die Untersuchung eingesetzten α -Ketoamide bekannt oder nach Literaturmethoden zugänglich; sie sind thermisch meist wenig stabil: Phenylglyoxylsäure-dimethylamid [24] (**2a**) geht bereits bei 100°C un-

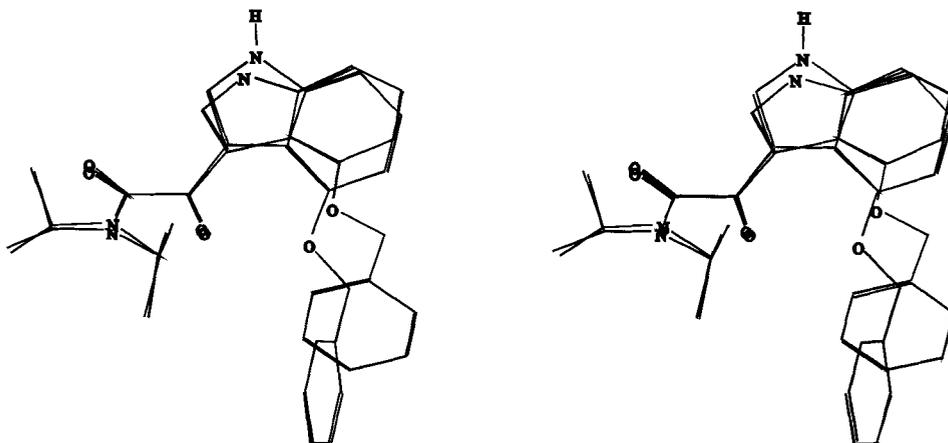


Abb. 3 Fitting der Röntgenstruktur mit dem Ergebnis der *semiempirischen* Berechnung von 4-Benzyloxy-3-indolyl-glyoxylsäure-*N,N*-diisopropylamid (**5**) als Stereoezeichnung. Im Kristall steht der Benzolring coplanar zum Naphthalinsystem.

ter Decarboxylierung vorwiegend in Benzoesäure-dimethylamid über, die Indolyl-glyoxylsäureamide sind auch bei Raumtemperatur nur begrenzt haltbar.

5-Methoxy-2-methyl-3-indolyl-glyoxylsäure-*N,N*-dimethylamid (**4**)

Eine Lösung von 3,5 g (20 mmol) 5-Methoxy-2-methylindol in 40 ml absol. Diethylether wurde unter Eiskühlung langsam mit 2,0 ml (23 mmol) Oxalylchlorid versetzt. Nach 30 min gab man 9 ml einer 40proz. wäßrigen Dimethylamin-Lösung (80 mmol) zu und beschallte 15 min mit Ultraschall. Das ausgefallene Amid (**4**) wurde nach Kristallisation aus Methanol als farblose, mikrokristalline kleine Prismen mit F . 138 °C erhalten; Ausb. 2,86 g (55%). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 200 MHz): δ 8,55 (s; 1 H, NH), 7,56 (d, $^4J = 2$ Hz; 1 H, 4-H), 7,26 (d, $^3J = 8$ Hz; 1 H, 7-H), 6,90 (dd, $^3J = 8$ Hz, $^4J = 2$ Hz; 1 H, 6-H), 3,90 (s; 3 H, OCH_3), 3,15, 3,04 (2 s; 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,57 (s; 3 H, Ar- CH_3). – MS (70 eV): m/z (%) = 260,116093 (15) [ber. 260,1160925, M^+], 226 (5), 188,4 [$\text{M}^+ - \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 153 (16), 136 (8,6), 107 (14), 89 (16), 77 (38), 43 (14).

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ (260,3) Ber. C 64,59, H 6,20, N 10,77; gef. C 64,48, H 6,20, N 10,64.

4-Benzyloxy-3-indolyl-glyoxylsäure-*N,N*-diisopropylamid (**5**)

Das aus 5,0 g (30 mmol) 4-Benzyloxyindol nach Literaturangaben [25]) erhaltene Glyoxylsäurechlorid wurde bei 0 °C durch Reaktion mit überschüssigem Diisopropylamin in trockenem Ether in das Amid übergeführt. SC (30 × 3 cm) ergab nach Abtrennung weniger polarer Verunreinigungen mit Dichlormethan bei anschließender Elution mit Ethylacetat 6,1 g (90%) **5** als blaßgelbe Nadeln, die bis 200 °C nicht schmolzen. – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 200 MHz): δ 12,06 (s; 1 H, N H), 7,86 (s; 1 H, 2-H), 7,68 (m; 2'-H, 6'-H), 7,33 (m; 3 H, 3', 4', 5'-H), 7,22 (m; 2 H, 6-H, 7-H), 6,80 (dd, $^3J = 7$ Hz; $^4J = 2$ Hz; 1 H, 5-H), 5,24 (s; 2 H, OCH_2), 3,82, 3,60 (2 sept, $^3J = 6,5$ Hz; 2 H, 2 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,46, 1,10 (2 d, $^3J = 6,5$ Hz; 12 H, 2 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ (378,5) Ber. C 72,99, H 6,92, N 7,40, gef. C 72,90, H 6,89, N 7,35.

Kristallstruktur von 4-Benzyloxyindol-3-yl-glyoxylsäure-*N,N*-diisopropylamid (**5**)

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ [26]: $M_r = 378,46$, monoklin, Raumgruppe Cc, $a = 983,1(2)$, $b = 2208,2(4)$, $c = 928,2(2)$ pm, $\beta = 96,75(3)$, $V = 2,0010(7)$ nm 3 , $Z = 4$, $d_{\text{calc}} = 1,256$ g·cm $^{-3}$, $\mu = 0,083$ mm $^{-1}$. Die Daten wurden auf einem Siemens-Stoe-AED-Diffraktometer mit graphitmonochromatisierter Mo- K_{α} -Strahlung ($\lambda = 71,073$ pm) nach einer „Learnt Profile“ Methode [27] bei –120 °C an einem schockgekühlten Kristall mit den Abmessungen 0,7 × 0,5 × 0,2 mm 3 im Öltropfen nach der $2\theta/\omega$ -Methode im Bereich von $8^\circ \leq 2\theta \leq 45^\circ$ gesammelt. Von den 2743 Reflexen sind 2202 unabhängig. Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst (SHELXS-90 [28]) und gegen F^2 verfeinert [29]. Sämtliche Nichtwasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert. Die Wasserstoffe an den Kohlenstoff-Atomen wurden geometrisch ideal positioniert und nach dem Reitermodell verfeinert. Das Wasserstoffatom am Stickstoff wurde mit einem Abstandsrestraint verfeinert. Insgesamt wurden 260 Parameter zu einem $wR_2 = 0,0928$ für alle Daten verfeinert. Der R_1 -Wert wurde mit 0,0417 für alle Reflexe mit $F > 4\sigma(F)$ berechnet. Die Restelektronendichte besitzt ein Maximum von 122 und ein Minimum –135 e nm $^{-3}$.

Aufnahme der Temperaturspektren: Für die $^1\text{H-NMR}$ -Messungen wurden jeweils 10–20 mg Substanz in ca. 0,35 ml $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ (Deuterierungsgrad 99,8%) der Firma Deuterio-GmbH gelöst und in 5 mm NMR-Röhrchen bei 200 MHz (Varian XL 200) vermessen. Temperaturstabilität nach Angaben des Herstellers am Ort der Probe bei konstantem Gasstrom $\pm 0,3$ K (75 – +125 °C) und $\pm 0,5$ K (125–200 °C). Nach Erreichen der Meßtemperatur wurde die Probe jeweils 10 min äquilibriert, bevor man mit der Aufnahme des NMR-Spektrums begann.

Linienformanalysen

Verwendete Symbole: T : Meßtemperatur; T_c : Koaleszenztemperatur; T_2 : Spin-Spin-Relaxationszeit (transversale Relaxationszeit) der beobachteten Kerne; in x, y -Richtung wirksam ($T_2 = 1/\pi(\Delta\nu_0)_{1/2}$); $\Delta\nu_0$: Abstand der Signale in Abwesenheit

Tab. 2 Ausgewählte Bindungslängen und -winkel der Kristallstruktur von 4-Benzoyloxyindol-3-yl-glyoxyssäure-*N,N*-diisopropylamid (5)

Bindung	Bindungslänge (pm)	Bindung	Bindungswinkel (°)	Bindung	Torsionswinkel (°)
C(20)-O(20)	122,4(4)	C(21)-N(22)-(31)	121,2(3)	O(20)-C(20)-C(21)-O(21)	81,0(4)
O(21)-C(21)	123,9(4)	C(21)-N(22)-(34)	121,2(3)	O(21)-C(21)-N(22)-C(31)	0,6(5)
N(22)-C(31)	148,5(4)	C(31)-N(22)-(34)	117,5(3)	O(21)-C(21)-N(22)-C(34)	-177,3(3)
C(20)-C(21)	153,2(5)			C(2)-C(3)-C(20)-O(20)	-169,2(4)
C(21)-N(22)	132,5(4)				
N(22)-C(34)	148,6(4)				

von Austausch, d. h. hier bei Raumtemperatur; Δv : Abstand der Signale in Anwesenheit von Austausch; $\Delta v_{(0)1/2}$: Halbwertsbreite des Signals in Abwesenheit von Austausch, d. h. hier bei Raumtemperatur; $\Delta v_{1/2}$: Halbwertsbreite des Signals in Anwesenheit von Austausch; τ mittlere Lebensdauer eines Zustands, der an einer Austauschreaktion beteiligt ist; $\delta\omega_e$ Abstand der beiden Intensitätsmaxima in Anwesenheit von Austausch ($\delta\omega_e = 2\pi \Delta v$); $\delta\omega$: Differenz der Winkelgeschwindigkeiten zwischen den Intensitätsmaxima der Signale in Abwesenheit von Austausch ($\delta\omega = 2\pi \Delta v_0$); k Geschwindigkeitskonstante der inneren Rotation.

Die Geschwindigkeitskonstante bei der Koaleszenztemperatur T_c wurde angenähert durch Gleichung (1) [10]:

$$k_{T_c} = \frac{\pi}{\sqrt{2}} \Delta v_0 \quad (1)$$

Exakte Lösungen

Nach Takeda und Stejskal [12] läßt sich aus den Blochschen Gleichungen für $T < T_c$ Gleichung (2) für den Abstand der beiden Intensitätsmaxima in Anwesenheit von Austausch $\delta\omega_e$ ableiten:

$$\frac{\delta\omega_e}{\delta\omega} = \left\{ 4T_2\delta\omega \left(\frac{2}{\tau\delta\omega} + \frac{1}{T_2\delta\omega} \right)^3 + (T_2^2\delta\omega^2 + 8) \times \left(\frac{2}{\tau\delta\omega} + \frac{1}{T_2\delta\omega} \right)^2 + (T_2^2\delta\omega^2 + 2) \times \left(\frac{2}{\tau\delta\omega} + \frac{1}{T_2\delta\omega} \right) \times \left[\frac{2}{T_2\delta\omega} + 1 \right]^2 - 4 \left(\frac{2}{\tau\delta\omega} + \frac{1}{T_2\delta\omega} \right)^2 - \left(\frac{2}{\tau\delta\omega} + \frac{1}{T_2\delta\omega} \right) T_2\delta\omega \right\}^{1/2} \quad (2)$$

Bei $T \geq T_c$ gilt für die Halbwertsbreite des beobachteten Signals in Anwesenheit von Austausch $\delta\omega_{1/2}$ Gleichung (3):

$$\frac{\delta\omega_{1/2}}{\delta\omega} = \left\{ \left(\frac{1}{\tau\delta\omega} + \frac{1}{T_2\delta\omega} \right)^2 \left[\frac{2}{\tau\delta\omega} + \frac{1}{T_2\delta\omega} - \frac{8}{\tau\delta\omega} \right]^2 + \left(\frac{4}{T_2\delta\omega} \left[\frac{2}{\tau\delta\omega} + \frac{1}{T_2\delta\omega} \right] + 1 \right)^2 \right\}^{1/2} + \left(\frac{1}{\tau\delta\omega} + \frac{1}{T_2\delta\omega} \right) \times \left[\frac{2}{\tau\delta\omega} + \frac{1}{T_2\delta\omega} - \frac{8}{\tau\delta\omega} \right] \quad (3)$$

Nach Substitution von $1/\tau = k$, $T_2 = 1/\pi(\Delta v_0)_{1/2}$, $\delta\omega_{1/2} = 2\pi \Delta v_{1/2}$, $\delta\omega = 2\pi \Delta v_0$ und $\delta\omega_e = 2$ wurden die Gl. (4) für $T < T_c$ und die Gl. (5) für $T \geq T_c$ erhalten; sie gelten für ein ungekoppeltes AB-System gleicher Population.

$$\frac{16}{\pi^4 \Delta v_0^4} k^4 + \left\{ 32 \frac{(\Delta v_0)_{1/2}}{\Delta v_0} + 8 \frac{\Delta v_0}{(\Delta v_0)_{1/2}} \right\} \frac{1}{\pi^3 \Delta v_0^3} k^3 + \left\{ 8 \left(\frac{\Delta v_0}{\Delta v_0} \right)^2 + 24 \left(\frac{(\Delta v_0)_{1/2}}{\Delta v_0} \right)^2 + 4 \right\} \frac{1}{\pi^2 \Delta v_0^2} k^2 + \left\{ \left[\left(\frac{\Delta v_0}{\Delta v_0} \right)^2 + \left(\frac{(\Delta v_0)_{1/2}}{\Delta v_0} \right)^2 + 1 \right] \times \left[8 \frac{(\Delta v_0)_{1/2}}{\Delta v_0} + 4 \frac{\Delta v_0}{(\Delta v_0)_{1/2}} \right] - 8 \frac{\Delta v_0}{(\Delta v_0)_{1/2}} - 16 \frac{(\Delta v_0)_{1/2}}{\Delta v_0} \right\} \frac{1}{\pi \Delta v_0} k + \left[2 \left(\frac{(\Delta v_0)_{1/2}}{\Delta v_0} \right)^2 + 2 \right] \times \left(\frac{\Delta v_0}{\Delta v_0} \right)^2 + \left(\frac{(\Delta v_0)_{1/2}}{\Delta v_0} \right)^4 - 2 \left(\frac{(\Delta v_0)_{1/2}}{\Delta v_0} \right)^2 - 3 = 0 \quad (4)$$

$$\left\{ 8 \frac{\Delta v_0}{(\Delta v_0)_{1/2}} \left(\frac{\Delta v_{1/2}}{\Delta v_0} \right)^2 - 8 \frac{(\Delta v_0)_{1/2}}{\Delta v_0} \right\} \frac{1}{\pi^3 \Delta v_0^3} k^3 + \left\{ 12 \left(\frac{\Delta v_{1/2}}{\Delta v_0} \right)^2 - 12 \left(\frac{(\Delta v_0)_{1/2}}{\Delta v_0} \right)^2 - 8 \right\} \frac{1}{\pi^2 \Delta v_0^2} k^2 + \left\{ 2 \frac{\Delta v_0}{(\Delta v_0)_{1/2}} \left(\frac{\Delta v_{1/2}}{\Delta v_0} \right)^4 - 4 \frac{\Delta v_0}{(\Delta v_0)_{1/2}} \left(\frac{\Delta v_{1/2}}{\Delta v_0} \right)^2 + 4 \frac{(\Delta v_0)_{1/2}}{\Delta v_0} \left(\frac{\Delta v_{1/2}}{\Delta v_0} \right)^2 - 6 \left(\frac{(\Delta v_0)_{1/2}}{\Delta v_0} \right)^3 - 8 \frac{(\Delta v_0)_{1/2}}{\Delta v_0} - 2 \frac{\Delta v_0}{(\Delta v_0)_{1/2}} \right\} \frac{1}{\pi \Delta v_0} k + \left(\frac{\Delta v_{1/2}}{\Delta v_0} \right)^4 - 4 \left(\frac{\Delta v_{1/2}}{\Delta v_0} \right)^2 - \left(\frac{(\Delta v_0)_{1/2}}{\Delta v_0} \right)^4 - 2 \left(\frac{(\Delta v_0)_{1/2}}{\Delta v_0} \right)^2 - 1 = 0 \quad (5)$$

Die Lösungen wurden mit Hilfe des Newtonschen Näherungsverfahrens Gl. (6) bestimmt. Als Startwert verwendete man unterhalb von T_c einen mit Näherungsgleichung (7) [10], oberhalb von T_c einen mit Gleichung (8) [11] berechneten k -Wert.

Gleichung (8) gilt für $T > T_c$, falls $2k$ und $\Delta v_0 \gg (\Delta v_0)_{1/2}$ sind.

$$k_{n+1} = k_n - \frac{f(k_n)}{f'(k_n)} \quad (6)$$

$$k = \frac{\pi}{\sqrt{2}} \sqrt{\Delta v_0^2 - \Delta v^2} \quad (7)$$

$$k = \frac{\pi(\Delta v_0)_{1/2} + \pi \Delta v_{1/2} \sqrt{1 + 2 \left(\frac{\Delta v_{1/2}}{\Delta v_0} \right)^2 - \left(\frac{\Delta v_{1/2}}{\Delta v_0} \right)^4}}{2 \left(\frac{\Delta v_{1/2}}{\Delta v_0} \right)^2 - 2 \left(\frac{(\Delta v_0)_{1/2}}{\Delta v_0} \right)^2} \quad (8)$$

Geschwindigkeitskonstanten k (sec^{-1}) und (in Klammern) zugehörige Meßtemperatur in $^{\circ}\text{C}$; Auswertung mit DNMR5 oder den Gleichungen (4) und (5):

2b (DNMR5): 4,2 (90,3), 10,3 (95,2), 18,2 (100,5), 24,3 (120,6), 31,5 (125,5), 32,4 (130,6).

2c (DNMR5): 1,0 (100,0), 6,3 (105,0), 7,2 (110,0), 9,7 (115,0), 10,6 (120,0), 16,4 (125,0), 54,1 (130,0), 72,3 (135,0).

2d (DNMR5): 17,5 (120,0), 30,8 (125,0), 40,3 (130,0), 48,3 (135,0), 49,1 (140,0), 74,9 (145,0), 113,8 (150,0), 125,0 (155,0).

3a Gl. (4/5): 4,7 (55,0), 8,7 (60,0), 11,5 (65,0), 18,2 (70,0), 23,6 (75,0), 35,1 (80,0), 49,2 (85,0), 67,3 (90,0), 100,9 (95,0), 139,6 (100,0), 228,3 (105,0), 274,2 (110,0).

3b (DNMR5): 20,3 (64,9), 30,1 (70,1), 35,9 (75,1), 52,3 (80,1), 91,7 (84,8), 160,6 (89,8), 235,0 (95,0), 238,0 (100,3).

4 (Gl. (4/5): 19,8 (135,0), 25,0 (140,0), 30,5 (145,0), 41,4 (150,0), 54,4 ($T_c = 154,0$), 81,0 (160,0), 106,0 (165,0), 139,4 (170,0), 186,8 (175,0), 234,8 (180,0).

5 (DNMR5): 16,4 (110,0), 32,1 (120,0), 43,5 (125,0), 60,5 (130,0), 78,3 (135,0), 90,4 (140,0), 168,2 (145,0), 218,1 (150,0), 367,8 (155,0).

6 (DNMR5): 11,4 (100,0), 30,8 (115,0), 53,8 (125,0), 56,1 (130,0), 76,0 (135,0), 88,0 (140,0), 257,9 (145), 632,2 (150), 997,3 (155).

Die Fehler von Δv_0 und Δv_e wurden zu $\Delta \Delta v_0 = \Delta \Delta v_e = 0,5$ Hz ($\approx 0,5$ mm Ablesefehler auf dem Spektrenblatt) angenommen. Für $T > T_c$ wurde wegen der stärker verrauschten Peaks ein Fehler von $\Delta \Delta v_e = 1$ Hz geschätzt. Der Temperaturmeßfehler wurde zu $\pm 1,5$ K angenommen. Die nach dem Gaußschen Fehlerfortpflanzungsgesetz erhaltenen Größtfehlern bzw. prozentualen Fehler für $\Delta \Delta G^\ddagger$ waren bei allen Messungen wesentlich geringer (0,5–1%) als die Abweichungen der Grenzgeraden, weshalb die Größtfehler in Tabelle 1 ebenfalls aus den Abweichungen der Grenzgeraden von den Ausgleichsgeraden ermittelt wurden. Aus diesen Gründen wurde auch auf die Wiedergabe der Aktivierungsentropie verzichtet.

Semi-empirische Rechnungen wurden mit PM3 aus dem Programmpaket MOPAC von N. L. Allinger, Univ. of Georgia, in der PC-Version von J. Fennen, Univ. Göttingen 1991 mit den Parametern von Stewart [15] durchgeführt. Die für die Kraftfeldrechnungen benötigte Ausgangsgeometrie der Moleküle wurde mit dem Programm PCModel [14] (Version 4.0) ermittelt.

Literatur

- [1] D. St. C. Black, D. C. Craig, D. B. McConnell, J. Am. Chem. Soc. **118** (1996) 8148
- [2] L. M. Jackman, F. A. Cotton, Dynamic Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, Academic Press, New York, 1975
- [3] L. W. Reeves, R. C. Shaddick, K. N. Shaw, Can. J. Chem. **49** (1971) 3683
- [4] W. E. Stewart, T. H. Siddall, III, Chem. Rev. **70** (1970) 517
- [5] H. Tanaka, A. Kuroda, H. Marusawa, H. Hatanaka, T. Kino, T. Goto, M. Hashimoto, J. Am. Chem. Soc. **109** (1987) 5031

- [6] T. Nishikawa, S. Suzuki, H. Ohtani, J. Antibiot. **47** (1994) 1554
- [7] G. Binsch, H. Kessler, Angew. Chem. **92** (1980) 445
- [8] D. S. Stephenson, G. Binsch, Quantum Chem. Progr. Exch. **1978**, Program No. 365
- [9] C. B. Le Master, C. L. Le Master, N. S. True, Quantum Chem. Progr. Exch. **1988**, Program No. 569
- [10] F. P. Gasparro, N. H. Kolodny, J. Chem. Ed. **54** (1977) 258
- [11] A. Allerhand, H. S. Gutowsky, J. Jonas, R. A. Meinzer, J. Am. Chem. Soc. **88** (1966) 3185
- [12] M. Takeda, E. O. Stejskal, J. Am. Chem. Soc. **82** (1960) 25
- [13] R. C. Neumann, Jr., V. Jonas, J. Am. Chem. Soc. **90** (1968) 1970
- [14] Programm PCMODEL, PC-Version PH (89), Parameter von N. L. Allinger, J. Am. Chem. Soc. **99** (1977) 8127
- [15] VAMP, Erlangen Vectorized Molecular Orbital Package, Version 4.20 (based on AMPAC 1.0 and MOPAC 4.0)
- [16] M. S. Fish, N. M. Johnson, E. C. Horning, J. Am. Chem. Soc. **78** (1956) 3668
- [17] J. W. Cornforth, Org. Synth. **1960**, Coll. Vol. IV, 467
- [18] K. Shima, K. Tanabe, S. Furukawa, J. Saito, K. Shirahashi, Bull. Chem. Soc. Jpn. **57** (1984) 1515
- [19] P. Rademacher, Strukturen organischer Moleküle, VCH, Weinheim 1987
- [20] M. Kaftory, M. B. Rubin, J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, **1983**, 149
- [21] R. L. Beddoes, J. R. Cannon, M. Heller, O. S. Mills, V. A. Patrick, M. B. Rubin, A. H. White, Aust. J. Chem., **35** (1982) 543
- [22] F. H. Allen, S. Bellard, B. A. Cartwright *et al.*, The Cambridge Crystallographic Data Centre, Cambridge Structural Data Base, Version **1995**
- [23] A. Sekine, K. Hori, Y. Ohashi, M. Yagi, F. Toda, J. Am. Chem. Soc. **111** (1989) 697
- [24] J. Avison, J. Appl. Chem. **1** **1951**, 469; E. Campaigne, G. Showronski, R. B. Rogers, Synth. Commun. **3** (1973) 325
- [25] T. Nógrádi, Monatsh. Chem. **88** (1957) 768
- [26] Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, D-37344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer 406490 des Autorennamen und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [27] W. Clegg, Acta Cryst. Sect. A **37** (1981) 22
- [28] G. M. Sheldrick, Acta Crystallogr. Sect. A **46** (1990) 467
- [29] G. M. Sheldrick, SHELXL-93, Göttingen 1993

Korrespondenzanschrift:
Prof. Dr. Hartmut Laatsch
Institut für Organische Chemie
Universität Göttingen
Tammannstraße 2
D-37077 Göttingen