

Rolf Haller und Elke Lüttke

Einfluß der A^{1,3}-Spannung auf die Stereochemie substituierter Dicyanomethylen-piperidine

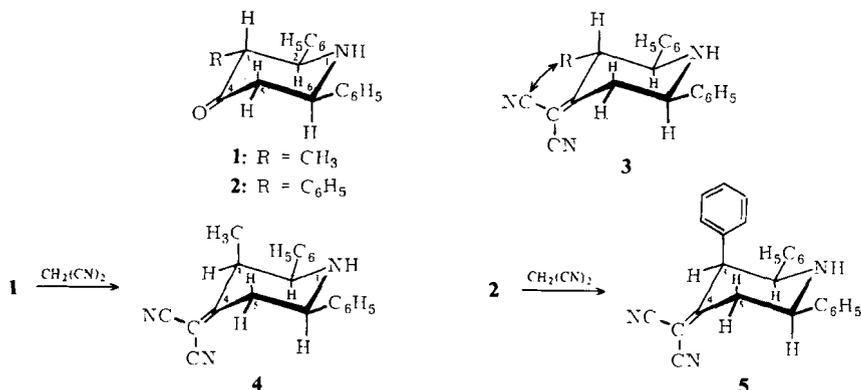
Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg
(Eingegangen am 29. September 1975).

Die Kondensation von 2,6-Diphenyl-3-methyl- und 3-Phenyl-piperidonon mit Malonsäuredinitril führt zu Verbindungen, in welchen eine A^{1,3}-Spannung durch Epimerisierung vermieden worden ist. In den erhaltenen Dicyanomethylen-piperidinen weist, wie durch die NMR-Spektren bewiesen wird, der in den Ketonen äquatoriale Substituent an C-3 axiale Stellung auf.

Influence of A^{1,3} Strain on the Stereochemistry of Substituted Dicyanomethylene-piperidines

In the reaction of 2,6-diphenyl-3-methyl- and 3-phenyl-4-piperidones with malononitrile compounds are obtained in which the A^{1,3} strain is avoided by epimerization. In the dicyanomethylene-piperidines substituents at C-3 have axial position, unlike substituents in the parent ketones; this is shown by the NMR spectra.

Konfiguration und Konformation des 2,6-Diphenyl-3-methylpiperidons-(4) (**1**) sind bekannt^{1,2}): Die Substituenten an C-2 und C-3 weisen trans-, an C-2 und C-6 cis-Konfiguration auf. Alle Substituenten nehmen in der Sesselkonformation des Piperidonrings eine äquatoriale Stellung ein. Dieselbe Anordnung der Substituenten läßt sich auch für das 2,3,6-Triphenyl-piperidon-(4) (**2**) aus seinem NMR-Spektrum (Tab. 1) ableiten ($J_{2a, 3a} = 11$ Hz).

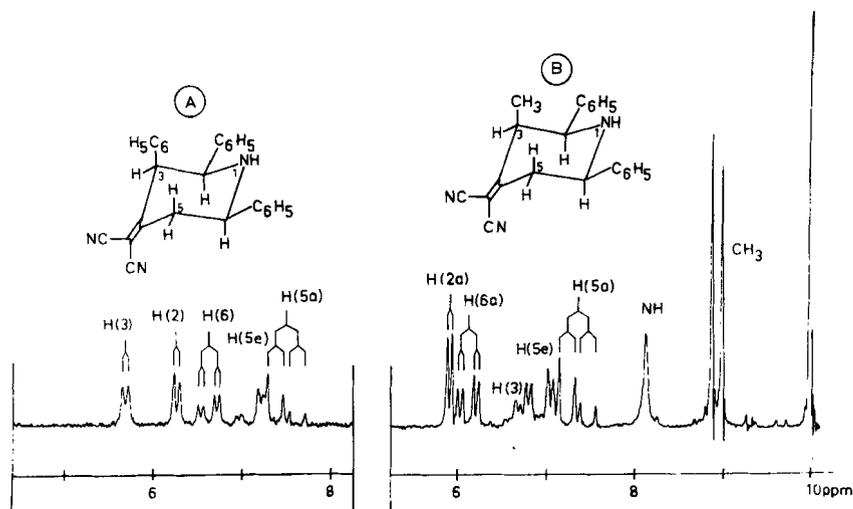


1 J. Ebersberg und R. Haller, Arch. Pharm. (Weinheim) 302, 248 (1969).

2 R. Haller und W. Ziriakus, Tetrahedron 28, 2863 (1972).

Bei der Überführung dieser Piperidone in Dicyanmethylenpiperidine durch Umsetzung mit Malonsäuredinitril, wobei ein von *Schneider* und Mitarb.³⁾ vorgeschlagenes schonendes Verfahren gewählt wurde, sind bei Vorliegen einer Struktur **3** sterische Wechselwirkungen zwischen dem äquatorialen Substituenten R und einer der Cyangruppen an der exocyclischen C=C-Bindung zu erwarten. Wechselwirkungen dieser Art werden nach *Johnson*⁴⁾ als A^{1,3}-Spannung bezeichnet. Trotz der vergleichsweise geringen Raumerfüllung einer CN-Gruppe führt die A^{1,3}-Spannung hier dazu, daß Verbindungen der Struktur **3** in keinem Fall isoliert wurden. Bei den Dicyanmethylen-piperidinen **4** und **5** ist einer A^{1,3}-Spannung vielmehr durch Epimerisierung an C-3 ausgewichen worden. Wie die NMR-Spektren zeigen (Abb. 1; Tab. 1), nehmen in **4** und **5** die Methyl- bzw. Phenylgruppen an C-3 axiale Stellung ein (und damit cis-Konfiguration zur Phenylgruppe an C-2). Trotz der hohen Konformationsenergie speziell eines Phenylsubstituenten muß eine solche Struktur folglich gegenüber einer Struktur mit bestehender A^{1,3}-Spannung energetisch begünstigt sein.

Die Epimerisierung geht aus den Kopplungskonstanten der Ringprotonen eindeutig hervor (Tab. 1), die für H(2)/H(3) nur mit einer a/e-Stellung zu vereinbaren sind ($J_{2,3}=3$ bzw. 4Hz). Andererseits sprechen die den Signalen von



Ph 632.1

Abb. 1: A: NMR-Spektrum von **5** in C₆D₆ B: NMR-Spektrum von **4** in CDCl₃

3 W. Schneider, F. Schumann und G. Modjesch, *Pharmazie* 25, 724 (1970).

4 F. Johnson, *Chem. Rev.* 68, 375 (1968).

H(5) und H(6) (ABX-Spektrum) zu entnehmenden Kopplungskonstanten für eine Sesselkonformation des Ringes auch bei **4** und **5** mit äquatorialer Stellung des Phenylsubstituenten an C-6. Eine Ringinversion zur Vermeidung der A^{1,3}-Spannung, wie sie bei anderen Verbindungen beobachtet wurde^{2,4}, ist hier somit nicht eingetreten. Der Anisotropieeffekt der CN-Gruppe führt zu einer paramagnetischen Verschiebung der Signale der angenähert in derselben Ebene wie diese Gruppen befindlichen H(3e) und H(5e). Die Zuordnung der Signale von H(2) und H(3) erfolgte bei **2** und **5** (Abb. 1; Tab. 1) unter Berücksichtigung dieses Effekts und eines für H(2) und H(6) als gleichartig zu erwartenden Lösungsmittel-einflusses bei Aufnahme des Spektrums in Benzol-d₆ anstelle Chloroform-d.

Tab. 1: Chemische Verschiebungen (τ , ppm) und Kopplungskonstanten J in den NMR-Spektren von **2,4,5**.

a) in CDCl ₃	b) in C ₆ D ₆ 2a)	4a)	5a)	5b)
H(2)	5,78(D)	5,87(D)	} 5,57	6,27(D)
H(3)	6,23(D)	6,68		} ~6,8
H(5e)	} ~7,2	6,90	} ~6,8	
H(5a)		7,31		7,51
H(6)	5,71(Q)	6,10(Q)	5,90(Q)	6,64(Q)
NH	7,86	8,08	7,72	8,60
$J_{2,3}$	11	3		4
$J_{5a, 6a}$		10,5		11
$J_{5e, 6a}$		3		3
$J_{5a, 6} + J_{5e, 6}$	15		14	
$J_{5a, 5e}$		14		14,5

Beschreibung der Versuche

2,3,6-Triphenyl-piperidon-(4) (2)

Die Lösung von 0,5 mol Benzaldehyd und 0,25 mol wasserfreiem Ammoniumacetat in 50 ml Methanol wird unter Rühren mit 0,25 mol 1-Phenyl-propan-2-on versetzt, 30 min bei Raumtemp. gerührt, dann langsam erhitzt und 10 min im Sieden gehalten. Nach mehrtägigem Aufbewahren bei Raumtemp. kristallisiert **2** aus. Ausb. 36 %; Schmp. 170° (Äthanol).

C₂₃H₂₁NO (327,4) Ber.: C 84,37 H 6,46 N 4,28; Gef.: C 84,08 H 6,52 N 4,22.

2,6-Diphenyl-3-methyl-4-dicyanmethylen-piperidin (4)

Eine gesättigte Lösung von 25 mmol **1** in absol. Tetrahydrofuran wird mit 0,3 g wasserfreiem Natriumacetat und 0,5 ml Eisessig versetzt und mit 50 ml Benzol gemischt. Nach Zugabe von 15 g wasserfreiem Natriumsulfat und 50 mmol Malonsäuredinitril wird 15 h bei 40–60° gerührt. Die anorganischen Salze werden abfiltriert, die Lösungsmittel i.Vak. entfernt; der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen, diese Lösung mehrfach mit Wasser ausgeschüttelt. Nach Abdestillieren des Dichlormethans i.Vak. wird der Rückstand aus Äthanol zur Kristallisation gebracht. Ausb. 35 %; Schmp. 157°.

$C_{21}H_{19}N_3$ (313,4) Ber.: C 80,48 H 6,12 N 13,41; Gef.: C 80,45 H 6,14 N 13,27.

2,3,6-Triphenyl-4-dicyanmethylen-piperidin (5)

Die Darstellung erfolgte aus **2** und Malonsäuredinitril nach der für **4** angegebenen Methode. Ausb. 43 %, Schmp. 148°.

$C_{26}H_{21}N_3$ (375,5) Ber.: C 83,17 H 5,64 N 11,19; Gef.: C 83,02 H 5,73 N 11,08.

Anschrift: Prof. Dr. R. Haller, 7800 Freiburg i.Br., Hermann-Herder-Str. 9 [Ph632]

Maria Kuhnert-Brandstätter und Wolfgang Heindl

Polymorphe Modifikationen und Solvate von Ajmalin und Isoajmalin

Aus dem Institut für Pharmakognosie der Universität Innsbruck
(Eingegangen am 29. September 1975)

Die Handespräparate (A und B) von Ajmalin liegen als Hydrat vor, das enantiotrop dimorph ist. Das Schmelzverhalten der Hochtemperaturform des Hydrats ist ungewöhnlich und schwierig zu deuten. Das Schmelzen der wasserfreien Form verläuft unterschiedlich: Präparat A schmilzt homogen bei 195–202°, Präparat B dagegen inhomogen unter Abscheidung einer metastabilen Modifikation von Isoajmalin (Schmp. 240–245°, Zers.). Stabiles Isoajmalin (Schmp. ca. 254–264°, Zers.) tritt dabei nur selten auf.

Neben dem Hydrat wurden von Ajmalin Solvate mit Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol und Formamid hergestellt. Bei Isoajmalin gelang dagegen die Darstellung von Solvaten (einschließlich des Hydrates) nicht.

Die IR-Spektren der Alkoholsolvate des Ajmalins sind einander sehr ähnlich; sie unterscheiden sich jedoch deutlich vom Spektrum des Hydrats und der desolvatisierten Substanz. Bemerkenswert ist, daß Isoajmalin I beinahe dasselbe Spektrum aufweist wie die Alkoholsolvate des Ajmalins, während sich Isoajmalin II davon wesentlich unterscheidet.