

in 10 ml Methylenchlorid getropft. Nach 15 Min. wird mit Natronlauge durchgeschüttelt und aus dem Abdampfrückstand (Isochinolin und Harnstoff) der organischen Phase das Isochinolin mit Petroläther eluiert und destilliert.

Di-tert.-butyl-carbodiimid: Ausb. 90 % Isochinolin

Diisopropylcarbodiimid: Ausb. 90 % Isochinolin

Di-p-tolyl-carbodiimid: Ausb. 80 % Isochinolin

Anschrift: Prof. Dr. Klaus Hartke, 355 Marburg, Marbacher Weg 6

[Ph 112]

R. Haller und W. Ziriakus

Konfigurationszuordnung an Piperidonoximen durch NMR-Spektroskopie¹⁾

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg i.Br.
(Eingegangen am 11. Oktober 1971)

Die Oxime des 2,6-Diphenylpiperidons, des 2,2-Dimethyl-6-phenyl-piperidons und des 1,2,2-Trimethyl-6-phenyl-piperidons werden ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht. Der Anisotropieeffekt der Oximgruppe erlaubt eine eindeutige Aussage über die Stellung der N-OH-Gruppe in bezug auf die Ringprotonen.

Assignment of the Configuration of Piperidoneoximes by means of ¹H-NMR-Spectroscopy

The oximes of 2,6-diphenylpiperidone, of 2,2-dimethyl-6-phenylpiperidone and of 1,2,2-trimethyl-6-phenylpiperidone are studied by ¹H-NMR-spectra. The anisotropy of the oxime group allows an unambiguous recognition of the position of the N-OH group in relation to the ring protons.

In den NMR-Spektren von Oximen ist der Anisotropieeffekt der Oximgruppe ein besonderes Charakteristikum²⁻⁵⁾.

1 Aus der Dissertation W. Ziriakus, Freiburg i.Br. 1971.

2 H. Paulsen, K. Todt und H. Ripperger, Chem. Ber. 101, 3365 (1968).

3 G.J. Karabatsos und N. Hsi, Tetrahedron (London) 23, 1079 (1967).

G.J. Karabatsos und R.A. Taller, Tetrahedron (London) 24, 3347 (1968).

4 D.L. Fox, J.E. Reboulet, R.E. Rondeau und H.M. Rosenberg, J. org. Chemistry 35, 4234 (1970).

5 R. Haller und W. Ziriakus, Arch. Pharmaz. 303, 22 (1970).

Dieser zeigt sich am deutlichsten differenziert bei cyclischen Ketoximen, bei denen auf Grund der Ringsubstitution eine bestimmte Konformation einseitig bevorzugt ist und damit die der Oximgruppe benachbarten Ringprotonen in ihrer räumlichen Stellung als fixiert anzusehen sind⁵⁾. Die Differenz der chemischen Verschiebungen äquatorialer und axialer Protonen wird bei syn-ständigen Gruppen stets wesentlich größer gefunden als bei anti-ständigen⁵⁾.

Aus dem ¹H-NMR-Spektrum des 2,6-cis-Diphenyl-piperidon-(4)-oxims **1***) (Abb. 1; Tab. 1) wird deutlich, daß das Signal des äquatorialen Protons an C-3, welches sich in syn-Stellung zur anisotropen Oximgruppe und annähernd in deren Ebene befindet, auffallend paramagnetisch verschoben ist; das Signal des entsprechenden axialen Protons H(3a) tritt hingegen bei bemerkenswert hohem Feld auf. Die Ergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit dem von Paulsen²⁾ beschriebenen allgemeinen Modell über den Anisotropieeffekt von Oximgruppen. Die im Spektrum des 2,6-cis-Diphenyl-piperidons^{6,7)} bestehende Äquivalenz der axialen Protonen an C-2 und C-6 ist im Spektrum des Oxims **1** aufgehoben (Abb. 1). Die Zuordnung der Signale der Ringprotonen wurde zusätzlich mittels Doppelresonanzmessungen gesichert.

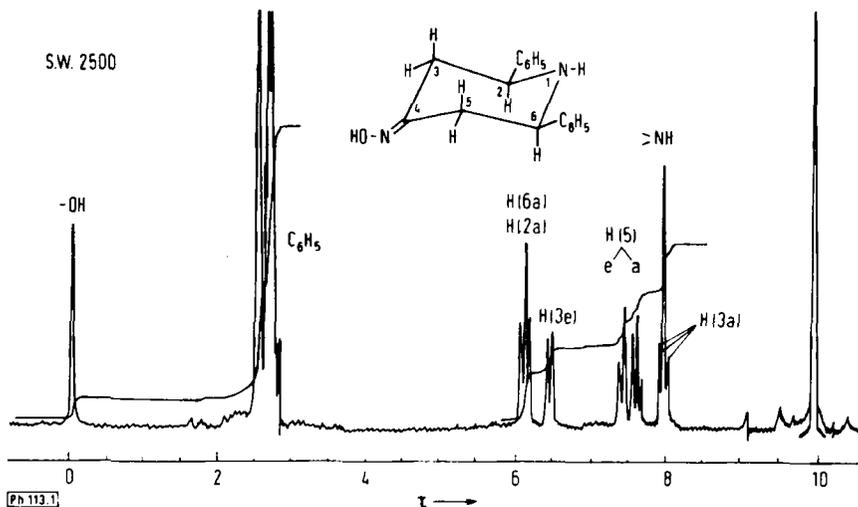


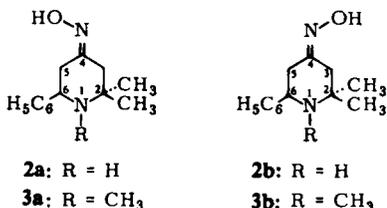
Abb. 1: ¹H-NMR-Spektrum (220 MHz) von **1** (in CDCl₃)

*) **1** ist eine Racemform, bestehend aus einem Paar geometrischer Enantiomere. Zur Vereinfachung werden hier die ¹H-NMR-Daten nur auf ein Enantiomer bezogen.

6 M.J. Aroney, C.Y. Chen, R.J.W. Le Févre und A.N. Singh, J. chem. Soc. (London) 1966 B, 98.

7 J. Ebersberg und R. Haller, Arch. Pharmaz. 302, 248 (1969).

Bei der Synthese der Oxime **2** und **3** aus Ketonen, die an C-2 und C-6 unterschiedliche Substituenten tragen, z.B. 2,2-Dimethyl-6-phenyl-piperidonen, werden Gemische (**2a/b** bzw. **3a/b**) aus geometrischen Isomeren erhalten, welche sich jeweils durch *syn*(**2a**, **3a**)- oder *anti*(**2b**, **3b**)-Stellung zum Phenylsubstituenten unterscheiden. Jeweils eines der beiden Isomere ließ sich aus diesen Gemischen durch fraktionierte Kristallisation in reiner Form isolieren.



Die Ermittlung der Konfiguration der N-OH-Gruppe ist in den ¹H-NMR-Spektren (Abb. 2,3; Tab. 1) dieser Oxime anhand der oben beschriebenen Kriterien ohne Schwierigkeiten möglich*).

Im ¹H-NMR-Spektrum des aus dem Gemisch **2a/b** rein erhaltenen isomeren Oxims folgt die Zuordnung der Signale der Ringprotonen (Tab. 1; Abb. 2) aus den beobachteten Kopplungen. Bei den entsprechenden Piperidonen⁸⁾ sind die Spektren der Ringprotonen H(5a), H(5e) und H(6) vom Typ ABX. Demgegenüber ist im Spektrum des Oxims eine sehr große Differenz der chemischen Verschiebungen der Signale (Quartetts) der äquatorialen und axialen Protonen an C-5 festzustellen; dies trifft für die Methylenprotonen an C-3, deren Signal bei $\tau = 7,73$ ppm als Singulett erscheint, nicht zu.

Aus diesen Beobachtungen ist auf eine *syn*-Stellung der N-OH-Gruppe zu den Methylenprotonen an C-5 zu schließen; dem isolierten Oxim kommt folglich die Struktur **2a** zu. Die dem Spektrum dieser Verbindung zu entnehmenden Kopplungskonstanten $J_{6a,5a} = 12$ Hz und $J_{6a,5e} = 3$ Hz sind mit einer Sesselkonformation gut vereinbar.

Das ¹H-NMR-Spektrum (Abb. 3) der aus dem Isomerengemisch des 1,2,2-Trimethyl-6-phenyl-piperidon-(4)-oxims **3a/b** isolierten Verbindung unterscheidet sich sehr deutlich vom Spektrum des Oxims **2a**. Die Signale derjenigen Methylenprotonen, die vom Anisotropieeffekt der Oximgruppe stark beeinflusst werden und folglich eine große Differenz der chemischen Verschiebungen zeigen, sind hier zwei Dubletts, denen eine geminale Kopplungskonstante von 14 Hz zu entnehmen ist. Dies spricht für eine *syn*-Stellung von N-OH-Gruppe und Methylengruppe an C-3. Die vom Anisotropieeffekt weniger beeinflussten *anti*-ständigen Methylenprotonen H(5) zeigen zufällige Äquivalenz. Damit kommt diesem Isomer die Struktur **3b** zu (Abb. 3). Dem

8 R. Haller und J. Ebersberg, Arch. Pharmaz. 302, 197 (1969).

*) Die angegebenen ¹H-NMR-Daten beziehen sich zur Vereinfachung stets nur auf eines der beiden jeweils vorliegenden Enantiomere.

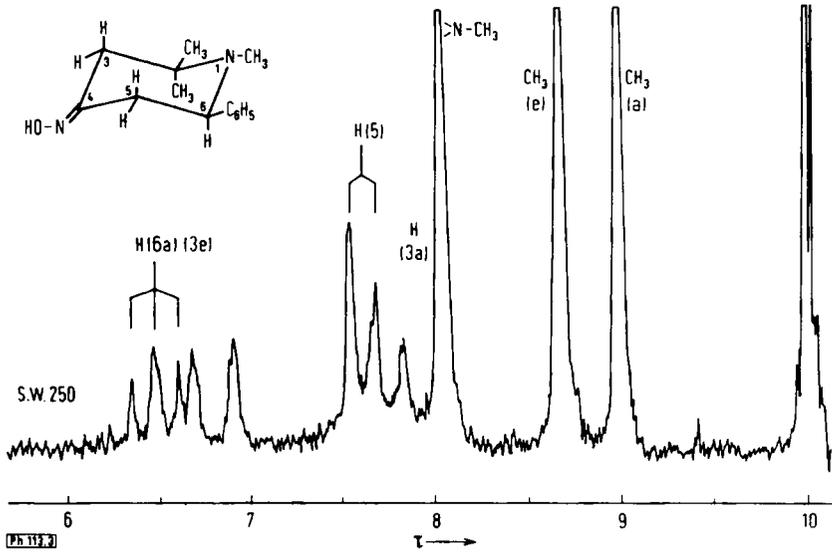


Abb. 2: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (60 MHz) von **2a** (in CDCl_3)

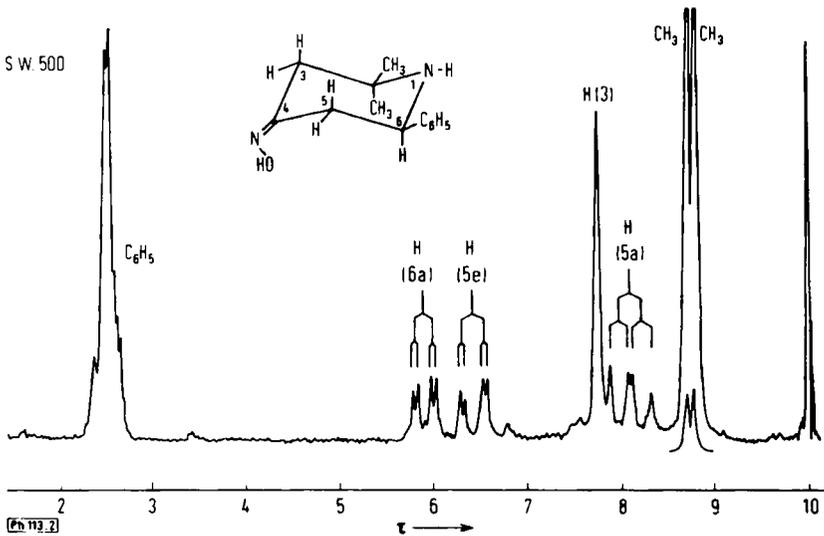


Abb. 3: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (60 MHz) von **3b** (in CDCl_3)

Signal von H(6) ist die Summe der vicinalen Kopplungskonstanten zu entnehmen; sie beträgt 15 Hz und spricht somit für die angegebene Sesselkonformation.

Ein Vergleich der Spektren von 2 und 3 zeigt, daß nach Einführung einer (äquatorialen) Methylgruppe am Stickstoff die durch diese Gruppe bewirkte Abschirmung zu einer deutlichen diamagnetischen Verschiebung des Signals des benachbarten axialen Protons H(6a) führt; eine gleichartige Verschiebung zeigt sich auch für das Signal der axialen Methylgruppe am C-2 (Tab. 1).

Tabelle 1: $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Oxime 1, 2a, 3b

	1	2a	3b
H(2a)	6,15		
H(6a)	6,05	5,92	6,48
H(3e)	6,45	} 7,73	6,80
H(3a)	8,00		7,83
H(5e)	7,40	6,41	} 7,60
H(5a)	7,60	8,10	
N-CH ₃			8,05
NH	8,00		
C-CH ₃		8,71; 8,80	8,68; 9,00
<hr/>			
J _{2a,3a}	12,5		
J _{2a,3e}	2,5		
J _{3a,3e}	12,5		14
J _{5a,5e}	12,5	14	
J _{6a,5a}		12	
J _{6a,5e}		3	
J _{6a,5a} + J _{6a,5e}			15

Chemische Verschiebungen in τ (ppm), gegen TMS als inneren Standard; Kopplungskonstanten J in Hz; Lösungsmittel: CDCl₃ (25 °C).

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Bereitstellung eines Kernresonanzspektrometers (Varian T-60).

Beschreibung der Versuche

Die Darstellung der Oxime 1–3 erfolgte aus den entsprechenden Piperidonon durch Umsetzung mit Hydroxylamin-Hydrochlorid/Natriumacetat in heißer, wäßrig-äthanol. Lösung nach bekannten Verfahren⁵. Aus 2 und 3 wurden 2a bzw. 3b durch fraktionierte Kristallisation aus Äthanol erhalten.

Tabelle 2: Oxime 1, 2a, 3b

Nr.	Summen- formel Mol.Gew.	Schmp.	Analysen		
			Ber.: Gef.:	C	H
1	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O (266,3)	158°	76,67	6,81	10,52
			76,70	6,78	10,53
2a	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O (218,3)	151°	71,51	8,31	12,83
			71,63	8,34	12,84
3b	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O (232,3)	183°	72,35	8,68	12,06
			72,27	8,74	11,95

Anschrift: Priv.-Doz. Dr. R. Haller, 7800 Freiburg i.Br., Hermann-Herder-Str. 9

[Ph 113]

H. Rimpler

Phytoecdysone und Iridoide aus *Vitex megapotamica**

Aus dem Institut für Pharmakognosie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 15. Oktober 1971)

Aus *Vitex megapotamica* wurde ein neues Phytoecdyson [Viticosteron E] isoliert, für das die Struktur V vorwiegend mit spektroskopischen Methoden ermittelt wurde. Vier weitere Phytoecdysone und ein Iridoid wurden als Ecdysterone (I), Inokosteron (II), Polypodin B (III), Pterosteron (IV) und Agnusid (VI) identifiziert.

Phytoecdysones and Iridoids from *Vitex megapotamica*

The isolation of five phytoecdysones and one iridoid from *Vitex megapotamica* is described. Four of the phytoecdysones and the iridoid are known compounds. They are identified as Ecdysterone (I), Inokosterone (II), Poypodin B (III), Pterosterone (IV), and Agnusid (VI). One of the phytoecdysones, Viticosterone E (V), is new. Its structure is elucidated mainly by spectroscopical methods.

*) Ein Teil der Ergebnisse wurden als vorläufige Mitteilung publiziert ^{1,2,3}.

1 H. Rimpler u. G. Schulz, *Tetrahedron Letters* (London) 1967, 2033.

2 H. Rimpler, *Pharmaz. Ztg.* 112, 1799 (1967).

3 H. Rimpler, *Tetrahedron Letters* (London) 1969, 329.