

Alle Strukturen wurden durch IR- und NMR-Spektren abgesichert. *Schmp.*: Kofler-Heiztischmikroskop; *IR*: Beckman IR 20A; *NMR*: R 24 Hitachi Perkin-Elmer; *Spezif. Drehungen*: LEP A2 Carl Zeiss, (Äthanol).

(Eingegangen am 30. März 1978)

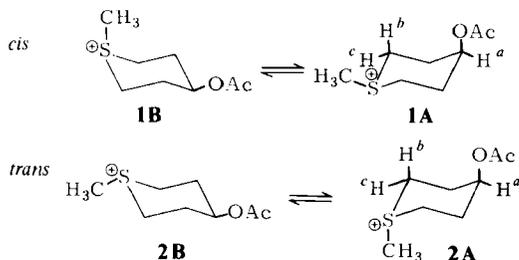
Anschrift: Prof. Dr. J. Knabe, Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Im Stadtwald, 6600 Saarbrücken. [KPh 127]

Günther Lambrecht

Struktur- und Konformations-Wirkungs-Beziehungen heterocyclischer Acetylcholinanaloga, 5. Mitt.¹⁾

Über die Stereochemie des cis- und trans-4-Acetoxy-1-methylthionia-cyclohexans

In vorangehenden Arbeiten konnte gezeigt werden, daß für die Muskarinwirkung von Verbindungen des Typs 1 und 2 die Stereochemie im Bereich des Oniumzentrums von entscheidender Bedeutung ist¹⁻³⁾. 1 wirkt etwas stärker als Acetylcholin, 2 und die entsprechenden Ammoniumverbindungen besitzen eine um 2-3 Zehnerpotenzen geringere parasymphomimetische Aktivität.



In wäßriger Lösung ist 1A bzw. 2A bevorzugt¹⁾. Im Kristall liegt 1B bzw. 2A vor¹⁾. ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen haben nun gezeigt, daß die bevorzugte Lösungskonformation stark vom Lösungsmittel abhängig ist, das Anion ist ohne großen Einfluß auf die Konformerenverteilung (Tab. 1).

NMR-Untersuchungen an Alkylthioniumderivaten⁴⁾ ergaben, daß die Ringgeometrie geringfügig von der Orientierung der Substituenten beeinflusst wird. Auch im

1 4. Mitt.: H.-D. Höltje, B. Jensen und G. Lambrecht, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. im Druck.

2 G. Lambrecht, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 1015 (1977).

3 G. Lambrecht, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 12, 41 (1977).

Kristall von **1** und **2** sind Geometrieunterschiede des 6-Ringes festzustellen. Die Tatsache aber, daß die Bestimmung der Konformerengleichgewichte von **1** und **2** in D₂O nach zwei völlig voneinander unabhängigen Verfahren (1. über die geminale Kopplung der Protonen **b** und **c** – Absolutwerte der Kopplungskonstanten stammen von konformativ rigiden Thianiumsätzen; 2. über die Bandenbreiten der Protonen **a** – Absolutwerte der Kopplungskonstanten stammen von entsprechenden Piperidinderivaten) praktisch zum gleichen Ergebnis führt (71 bzw. 72 % axiale Acetoxygruppe), zeigt, daß die Absolutwerte der Kopplungskonstanten und damit die Ringgeometrie im Bereich der Acetoxygruppe bei den Sulfoniumverbindungen **1** und **2** einerseits und den entsprechenden Piperidiniumderivaten andererseits in Lösung sehr ähnlich sind. Es erscheint daher zulässig, mit Hilfe der an Piperidiniumverbindungen gewonnenen Kopplungskonstanten die Populationen von Verbindungen des Typs **1** und **2** zu bestimmen.

Tab. 1: ¹H-NMR-Parameter von **1** und **2**

Substanz	J _{gem'} b,c (Hz)	δ (ppm) -C-CH ₃ O	δ (ppm) H-a	Signal- Breite, H-a (Hz)	% OAc, axial&	ΔG° (kJ/Mol)	Lös.- Mittel
1-Jodid	13,0	2,14	5,09	18,0	72§	+2,43	D ₂ O
		2,06	4,83	23,0	44	-0,59	DMSO-d ₆
		2,16§§ 1,57	4,79	24,0	38	-1,23	CD ₂ Cl ₂
1-TPB§§§		2,03	4,83	24,0	38	-1,23	DMSO-d ₆
		2,07	4,74	23,0	44	-0,59	CD ₂ Cl ₂
2-Jodid	14,5	2,13	5,09	18,0	72§	+2,43	D ₂ O
		2,05	4,87	20,0	61	+1,13	DMSO-d ₆
2-TPB§§§		2,02	4,86	21,0	55	+0,50	DMSO-d ₆
		2,04	4,89	22,0	49	-0,08	CD ₂ Cl ₂

§Die Berechnung des Konformerengleichgewichtes mit Hilfe der geminalen Kopplung der Protonen **b** und **c** ergab einen Wert von 71 % axialer Acetoxygr.^{1,5}.

§§Das Signal erscheint als doppeltes Singulett. §§§Tetraphenylborat.

&Die Populationsanalysen erfolgten nach einem von Booth⁶) beschriebenen Verfahren mit Hilfe der Signalbreite der Protonen **a**. Die dazu notwendigen Absolutwerte der Kopplungskonstanten wurden der Literatur entnommen und stammen von Cyclohexan- und Piperidinderivaten³).

4 J. B. Lambert und S. I. Featherman, Chem. Rev. 75, 611 (1975).

5 G. Barbarella, P. F. Dembech, A. Garbesi und A. Fava, Tetrahedron 32, 1045 (1976).

Die Protonen der Methylgruppe am Schwefel von 1 und 2 als Tetraphenylborate erfahren in CD_2Cl_2 eine drastische Hochfeldverschiebung gegenüber polarerer Lösungsmitteln bzw. Salzen mit anderen Anionen. Im Falle des Tetraphenylborates gelangen die CH_3-S^+ Protonen in den abschirmenden Bereich der Phenylringe infolge Bildung kurzlebiger Kontaktionenpaare im weniger polaren CD_2Cl_2 , in denen die Ladungszentren einander sehr nahe kommen. Die gleichen Ergebnisse hatten wir in der 3-Acetoxy-Reihe erhalten²⁾.

Tab. 2: Chemische Verschiebungen der CH_3-S^+ Protonen von 1 und 2

Anion	Lös.-Mittel	1	2
		δ (ppm)	δ (ppm)
Jodid	D ₂ O	2,95	2,93
	DMSO-d ₆	2,94	2,91
	CD ₂ Cl ₂	2,02	—
Tetraphenylborat	DMSO-d ₆	2,87	2,84
	CD ₂ Cl ₂	1,37	1,42

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Förderung der Arbeiten, Herrn Prof. Dr. H. Oelschläger und Herrn Prof. Dr. H. Linde für die Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren und Herrn Prof. Dr. Dr. E. Mutschler für die Bereitstellung von Sachmitteln.

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren: Bruker WH-90 mit 8k/4k Datenspeicher, Pulsbreite 1,2 μ sec, 2proz. Lös., 50 scans, $t = 29^\circ$, TMS = O δ (ppm). Schmp.: unkor., Schmp.-Bestimmungsapparat nach Totoli (W. Büchi, Schweiz). Analysen: Inst. f. Org. Chemie, Universität Frankfurt (Prof. Dr. Ried).

Cis- und trans-4-Acetoxy-1-methylthioniacyclohexan-Tetraphenylborat 1 und 2

Cis- bzw. trans-4-Acetoxy-1-methylthioniacyclohexan-Jodid¹⁾ wurde in H₂O gelöst und mit der äquimolaren Menge einer wäsr. Lös. von Natriumtetraphenylborat versetzt. Das ausgefallene 1 und 2 wurde mit H₂O gewaschen und aus CHCl₃/Aceton umkristallisiert. Ausb.: 80 % d. Th. Schmp. von 1 176–178°; Schmp. von 2 187–188°.

C₃₂H₃₅BO₂S (494,47) Ber.: C 77,7 H 7,13; Gef. 1: C 77,8 H 7,18; Gef. 2: C 77,9 H 7,25.

(Eingegangen am 5. April 1978)

6 H. Booth, *Tetrahedron* 20, 2211 (1964).

Anschrift: Dr. G. Lambrecht, Pharmakologie f. Naturwissenschaftler der Universität, Robert-Mayer-Straße 7/9, D 6000 Frankfurt/M.