

Hans Paulsen und Klaus Todt

Monosaccharide mit stickstoffhaltigem Ring, XIV<sup>1)</sup>

## Untersuchungen über die magnetische Anisotropie der Amidgruppe

Aus dem Institut für Organische Chemie, Chemisches Staatsinstitut, Universität Hamburg  
(Eingegangen am 5. Mai 1967)



An sterisch fixierten *N*-Acyl-piperidin-Derivaten wurde gezeigt, daß die magnetische Wirkung der Amidgruppe die Protonen von *N*-Alkylresten im wesentlichen nur bei *cis*-ständiger Carbonylgruppe beeinflußt, wobei Verschiebung der NMR-Signale zu niedrigerem oder höherem Feld erfolgen kann. Ein allgemeines Modell (Abbild. 2) gibt die Bereiche an. Äquatoriale Protonen der  $\alpha$ -Methylengruppen von *N*-Acetyl-piperidinen befinden sich im Entschirmungsbereich (deshielding), entsprechende axiale Protonen im Abschirmungsbereich (shielding). Bei frei rotierenden *N*-Methylgruppen durchlaufen die Protonen abwechselnd beide Bereiche. Die dabei erfolgende Mittelwertbildung zeigt, daß die Abschirmung überwiegt. Die Kenntnis der magnetischen Anisotropie ermöglicht eine Konformationsanalyse des 2-Methyl-*N*-acetyl-piperidins (**8**), das eine Konformation mit axialer CH<sub>3</sub>-Gruppe bevorzugt.



Die infolge der Amidmesomerie behinderte Rotation um die Amidbindung führt zur Ausbildung von *cis-trans*-rotationsisomeren Formen, die nebeneinander NMR-spektroskopisch nachzuweisen sind<sup>2)</sup>. Der Nachweis wird dadurch ermöglicht, daß das induzierte magnetische Moment der Amidgruppe bis zum Ort der beobachteten Protonen (z. B. *N*-Alkylgruppen) wirksam ist und das dort herrschende Magnetfeld in unterschiedlicher Weise verändert, so daß für Protonen der *cis*- und *trans*-Form verschiedene chemische Verschiebungen gefunden werden. Ob die Signale der *cis*- oder *trans*-ständigen Protonen zu höherem oder niedrigerem Feld verschoben werden, hängt vom Vorzeichen des am Ort des Protons wirksamen zusätzlichen induzierten Magnetfeldes ab. Über die Vorzeichen und damit die Bereiche, in denen eine Amidgruppe abschirmend (shielding) und entschirmend (deshielding) wirken kann, herrschte bisher weitgehende Unklarheit. Hierüber geben die vorliegenden Untersuchungen Auskunft.

In zahlreichen Arbeiten wurde bisher die Zuordnung der NMR-Signale von rotationsisomeren *N*-substituierten Amididen, hauptsächlich *N,N*-Dimethyl-amiden, untersucht. Hierbei wurden die *cis*- und *trans*-Fernkopplungen über die C=N-Bindung

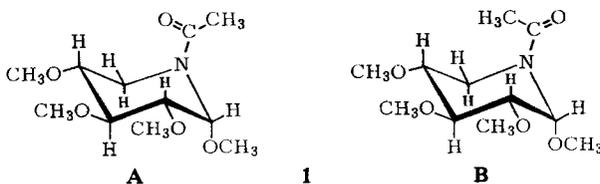
<sup>1)</sup> XIII. Mitteil.: H. Paulsen, I. Sangster und K. Heyns, Chem. Ber. 100, 802 (1967).

<sup>2)</sup> W. D. Phillips, J. chem. Physics 23, 1363 (1955).

verglichen<sup>3-5</sup>), die Signalverschiebungen an Amid-Benzol-Komplexen<sup>3,4,6</sup> (Benzolverdünnungsmethode) und Amid-Nickel(II)-Komplexen<sup>7</sup>) bestimmt, der nucleare Overhauser-Effekt<sup>8</sup>) beobachtet und die chemische Verschiebung von *N*-Alkylprotonen sterisch fixierter Lactame<sup>9</sup>) untersucht. Alle Methoden führten zu dem übereinstimmenden Ergebnis, daß *N*-Methylprotonen von *N*-substituierten Amiden dann bei höherem Feld ein Signal liefern, wenn sie sich in *cis*-Stellung zur Amidcarbonylgruppe befinden. Diese Anordnung soll in der folgenden Diskussion stets als *cis*-Isomeres bezeichnet werden. Den *N*-Methylprotonen in *trans*-Stellung zur Amidcarbonylgruppe kommt entsprechend das Signal bei niedrigerem Feld zu (*trans*-Isomeres). Theoretische Überlegungen von *Narasimhan* und *Rogers*<sup>10</sup>) ließen eine entgegengesetzte magnetische Wirkung der Amidgruppe erwarten, die jedoch mit den experimentell gesicherten Befunden nicht vereinbar war. Als einzige Ausnahme zeigte das Methinproton der Isopropylgruppe von *N*-Methyl-*N*-isopropylamiden ein umgekehrtes Verhalten<sup>4</sup>).

### Die magnetische Wirkung der Amidgruppe auf sterisch fixierte Protonen

Alle bisherigen Untersuchungen über die Zuordnung der Amid-Rotationsisomeren wurden an *N*-alkylierten Amiden mit frei rotierenden *N*-Alkylgruppen durchgeführt. Die Protonen z. B. einer frei rotierenden *N*-CH<sub>3</sub>-Gruppe können auf ihrem kreisförmigen Weg aber durchaus Bereiche durchlaufen, in denen die magnetischen Wirkungen der Amidgruppe stark unterschiedlich sind. Infolge der schnellen Rotation gibt die gemessene chemische Verschiebung einen Mittelwert über alle Positionen an, wodurch starke Abweichungen an bestimmten Positionen verborgen bleiben. Daß derartige starke Abweichungen, bei denen sich das Vorzeichen der magnetischen Wirkung der Amidgruppe sogar umkehrt, tatsächlich vorhanden sind, fanden wir aus einer Analyse des NMR-Spektrums des Methyl-[2.3.4-tri-*O*-methyl-*N*-acetyl- $\alpha$ -D-xylopiperidinosids] (**1**). In **1** sind die Positionen der *N*-Alkylprotonen der Amidgruppe genau fixiert, da Konformation und Konfiguration des anomeren Protons von **1** bekannt sind<sup>11</sup>).



Das NMR-Spektrum von **1**<sup>11</sup>) (Abbild. 1) läßt an den beiden H<sup>1</sup>-Signalen ( $\tau$  5.12;  $\tau$  4.25) das Vorliegen zweier rotationsisomerer Formen **A** und **B** im Verhältnis  $\approx 1 : 1.5$

3) *J. V. Hatton* und *R. E. Richards*, *Molecular Physics* **3**, 253 (1960).

4) *L. A. LaPlanche* und *M. T. Rogers*, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 3728 (1963).

5) *R. C. Neuman jr.* und *L. B. Young*, *J. physic. Chem.* **69**, 1777 (1965).

6) *R. M. Moriarty* und *J. M. Kliegman*, *J. org. Chemistry* **31**, 3007 (1966).

7) *B. B. Wayland*, *R. S. Drago* und *H. F. Henneike*, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 2455 (1966).

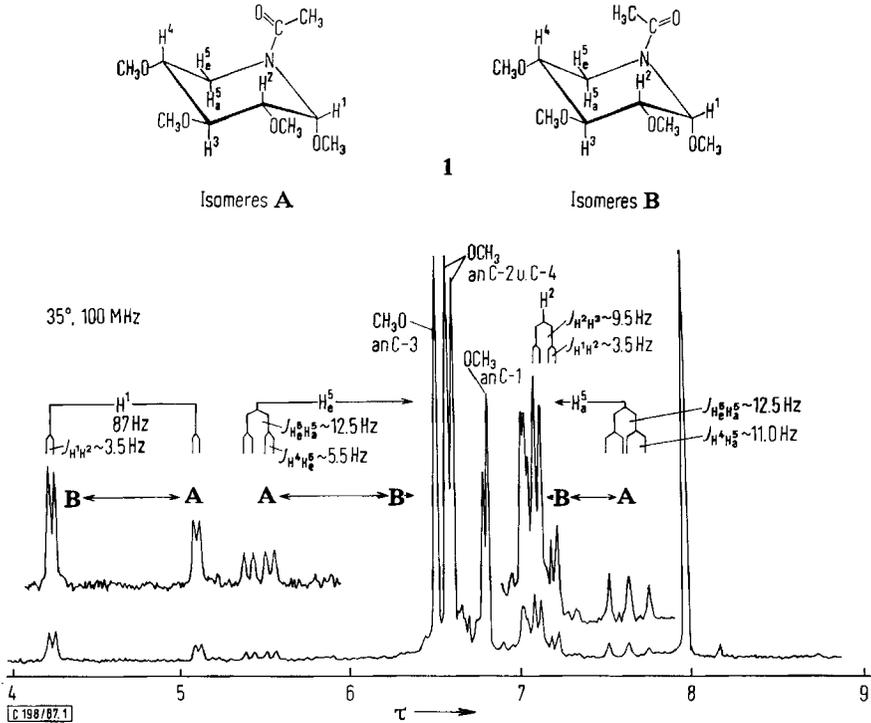
8) *F. A. L. Anet* und *A. J. R. Bourn*, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 5250 (1965).

9) *D. L. Hooper* und *R. Kaiser*, *Canad. J. Chem.* **43**, 2363 (1965).

10) *P. T. Narasimhan* und *M. T. Rogers*, *J. physic. Chem.* **63**, 1388 (1959).

11) *H. Paulsen* und *F. Leupold*, *Carbohydrate Research* **3**, 47 (1966).

erkennen. Von den äquatorialen Protonen  $H_e^5$  ist nur das linke Signal (Quadruplett  $\tau$  5.49) sichtbar, das rechte Signal der anderen Form wird vom Multipllett  $\tau$  7.1 verdeckt. Von den axialen Protonen  $H_a^5$  erkennt man das rechte Signal (Triplet  $\tau$  7.64), während hier das zugehörige linke Signal sich im Multipllett  $\approx \tau$  6.6 verbirgt. Diese Zuordnung ergibt sich aus einem Erhitzungsversuch, bei dem die beiden sichtbaren Signale von  $H_e^5$  und  $H_a^5$  zur Mitte wandern.



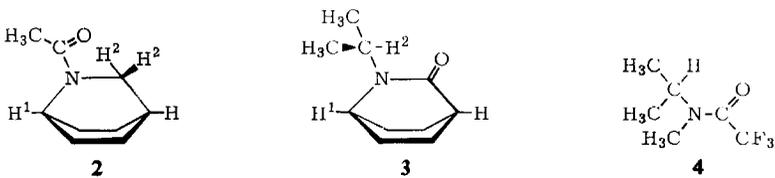
Abbild. 1. NMR-Spektrum des Methyl-[2.3.4-tri-*O*-methyl-*N*-acetyl- $\alpha$ -D-xylopiiperidinosisid] (1) in  $C_2Cl_4$ , TMS als innerer Standard, Varian HA-100

Aus der Integration der Signalintensitäten und einem Doppelresonanz-Experiment, bei dem gezeigt wurde, daß eine Geminalkopplung zwischen dem sichtbaren  $H_e^5$ - und  $H_a^5$ -Signal ( $\tau$  5.49;  $\tau$  7.64) besteht, kann geschlossen werden, daß beide Signale einem Isomeren (Isomer A) zugeordnet werden müssen. Die nicht sichtbaren, vom Multipllett verdeckten zweiten Signale von  $H_e^5$  und  $H_a^5$  sollten entsprechend dem anderen Isomer B zukommen. Aus Abbild. 1 ist jetzt deutlich zu erkennen, daß die Zuordnung der Signale für äquatoriale und axiale Protonen zu den beiden Isomeren entgegengesetzt sein muß. Für äquatoriale Protonen an C-5 liegt das Signal der *cis*-Verbindung (Isomer A) bei niedrigerem, das der *trans*-Verbindung (Isomer B) bei höherem Feld. Axiale Protonen liefern dagegen für die *cis*-Verbindung (Isomer A) ein Signal bei höherem und für die *trans*-Verbindung (Isomer B) bei niedrigerem Feld. Dieser Befund zeigt, daß es zwei Bereiche mit unterschiedlichen Vorzeichen der magnetischen Wirkung der Amidgruppe geben muß.

Zu einem entsprechenden Ergebnis kommt man bei Betrachtung der Substituenten an C-1 von **1**. Das äquatoriale Proton  $H^1$  zeigt für die *cis*-Form (Isomer **B**) ein Signal bei niedrigerem ( $\tau$  4.25), für die *trans*-Form (Isomer **A**) eines bei hohem Feld ( $\tau$  5.12). Die axiale glykosidische  $OCH_3$ -Gruppe liefert für die *cis*-Form (Isomer **B**) ein  $CH_3$ -Signal bei hohem Feld ( $\tau$  6.84), für die *trans*-Form ein Signal bei niedrigerem Feld ( $\tau$  6.80). Bei einer axialen  $OCH_3$ -Gruppe sind somit die gleichen Effekte wie bei einem axialen Proton, wenn auch in stark abgeschwächter Form, wirksam.

Die Frage, welche der beiden beobachteten unterschiedlichen Zuordnungen für axiale und äquatoriale Protonen in *cis*- und *trans*-Form mit der bekannten Zuordnung von *N,N*-Dimethyl-acetamid mit frei rotierender *N*- $CH_3$ -Gruppe übereinstimmt bzw. die absolute Zuordnung der Formeln zum Isomer **A** oder **B** konnte auf Grund des Spektrums von **1** nicht entschieden werden. (Die Zuordnung wurde in der Diskussion der Abbild. 1 vorweggenommen.) Die Benzolverdünnungsmethode ergab bei **1**, abweichend von normalen Amid, eine allgemeine Signalverschiebung zu niedrigerem Feld, die offenbar auf einer andersartigen Komplexbildung des Aromaten mit dem Amid beruht. Eine meßbare Fernkopplung zwischen den  $CH_3$ -Acetylprotonen und  $H^1$  ließ sich bei **1** nicht auffinden.

Eine Entscheidung konnten wir vom *N*-Acetyl-isochinuclidin (**2**)<sup>12)</sup> erhalten, welches wir als sterisch fixierte Modellsubstanz wählten. Das Proton  $H^1$  in **2** steht in der Mesomerie-Ebene der Amidgruppe und damit in einer sterischen Anordnung, die einem äquatorialen Proton entspricht. Von den Doppelsignalen von  $H^1$  in **2** wird bei Anwendung der Benzolverdünnungsmethode das rechte Signal ( $\tau$  6.47) stärker zu höherem Feld verschoben als das linke Signal ( $\tau$  5.60). Daraus müssen wir schließen, daß, auf  $H^1$  bezogen, das Signal bei niedrigerem Feld ( $\tau$  5.60) dem *cis*-Isomeren, das bei höherem Feld ( $\tau$  6.47) dem *trans*-Isomeren zukommt. Die Zuordnung für *cis*- und *trans*-Form eines äquatorialen Protons ist somit umgekehrt wie die von frei rotierenden *N*-Methylgruppen, wie sie z. B. für das *N,N*-Dimethyl-acetamid angegeben wurde<sup>4)</sup>. Die Zuordnung für axiale Protonen muß demnach mit der für frei rotierende *N*-Methylgruppen übereinstimmen. Wir können auf Grund dieses Befundes die in Abbild. 1 bereits dargestellten Formeln für das Isomer **A** und Isomer **B** von **1** angeben.



Am *N*-Isopropyl-isochinuclidin (**3**)<sup>12)</sup> wurde überprüft, ob die Benzolverdünnungsmethode auf das Isochinuclidin-System anwendbar ist und dort zu richtigen Resultaten führt. In **3** liegt das Amid als vollständig fixiertes Lactam vor. Bei der Benzolverdünnung von **3** wird das *trans*-Proton  $H^1$  ( $\tau$  6.38) stärker zu höherem Feld verschoben als das Methinproton der Isopropylgruppe  $H^2$  ( $\tau$  5.37). Die Anlagerung des Benzols an die Amidgruppe von **3** erfolgt somit im Sinne von *Hatton* und *Richards*<sup>3)</sup>

<sup>12)</sup> *W. Schneider* und *R. Dillmann*, Chem. Ber. 96, 2377 (1963).

bevorzugt *trans*-ständig zur Amidcarbonylgruppe, so daß das am Brückenkopf befindliche *trans*-Proton H<sup>1</sup> zusätzlich abgeschirmt wird. Die Benzolverdünnung kann daher bei **2**, das eine analoge Anordnung besitzt, zur Isomeren-Zuordnung herangezogen werden.

Bemerkenswert ist das Verhalten der Isopropylgruppe. Für *N*-Methyl-*N*-isopropylacetamid und das entsprechende Formamid geben Rogers und Mitarb.<sup>4)</sup> Werte der chemischen Verschiebung an, aus denen zu entnehmen ist, daß die Zuordnung des Isopropylmethinprotons umgekehrt sein sollte wie die der *N*-Methylgruppe. Wir überprüften diese Befunde am *N*-Methyl-*N*-isopropyl-trifluoracetamid (**4**), bei dem eine Fernkopplung zwischen dem Isopropylmethinproton und den Fluoratomen beobachtet werden kann, so daß hier eine zweite Zuordnungsmöglichkeit gegeben ist. Die Benzolverdünnungsmethode und der Vergleich der Fernkopplungen in *cis*- und *trans*-Form führt bei **4** zum übereinstimmenden Ergebnis, daß die Zuordnung der Signale des Isopropylmethinprotons und der *N*-Methylgruppe für *cis*- und *trans*-Form umgekehrt ist. Hierbei ist zu beachten, daß für die Fernkopplung H—C—N=C—C—F  $\approx J_{cis} > J_{trans}$  ist<sup>13,14)</sup>, während für die Fernkopplung H—C—N=C—C—H umgekehrt  $J_{cis} < J_{trans}$  gilt<sup>3,4)</sup>. Diese Beziehung läßt sich leicht aus dem Spektrum von *N,N*-Dimethyl-trifluoracetamid<sup>13)</sup> entnehmen.

Das besondere Verhalten des Isopropylmethinprotons läßt sich dahin deuten, daß die Isopropylgruppe offenbar Konformationen bevorzugt, in denen das Methinproton sich in einer ähnlichen Position befindet wie ein äquatoriales Proton in der Piperidinose **1** bzw. das H<sup>1</sup> von **2**. In derartigen Konformationen wären, wie in Formel **4** angedeutet, die Methylgruppen der Isopropylgruppe bevorzugt von der Amidcarbonylgruppe abgewendet. Ein entsprechendes Verhalten findet man für die *N*-Isopropylgruppe im Isochinuclidon **3**. Das *cis*-ständige Isopropylmethinproton H<sup>2</sup> liefert ein Septett bei  $\tau$  5.37 bei niedrigerem Feld als das *trans*-Proton H<sup>1</sup> ( $\tau$  6.38). Dieses ist bei einer Anordnung, wie in Formel **3** angegeben, zu erwarten, die dem Isomer A von **1** entspricht, wenn man das Isopropylmethinproton mit dem äquatorialen H<sub>e</sub><sup>5</sup> vergleicht. Beim *N,N*-Diisopropyl-formamid wurde eine entsprechende Zuordnung gefunden<sup>15)</sup>.

Die  $\alpha$ -Methylenprotonen H<sup>2</sup> im *N*-Acetyl-ischinuclidin (**2**) sind symmetrisch zur Mesomerie-Ebene fixiert und gestatten damit die Untersuchung der magnetischen Wirkung der Amidgruppe in einer Position, die zwischen äquatorialer und axialer Stellung liegt. Die Wirkung ist hier gering, denn die Aufspaltung der Signale der rotationsisomeren Formen ist sehr klein (ca. 0.1 ppm). Die Benzolverdünnung ordnet, wie bei axialen Protonen, das Signal bei höherem Feld dem *cis*-Isomeren zu.

In jüngster Zeit sind erstmals Werte für chemische Verschiebungen von äquatorialen und axialen  $\alpha$ -Methylenprotonen von verschiedenen *N*-Acyl-piperidin-Systemen veröffentlicht worden. Die Werte lassen sich widerspruchlos in die hier entwickelten Vorstellungen einordnen. Es ist gelungen, *N*-Formyl-5 $\alpha$ -solasodanol-(3 $\beta$ )<sup>16)</sup> (**5**) in beide

<sup>13)</sup> M. T. Rogers und J. C. Woodbrey, J. phys. Chem. **66**, 540 (1962).

<sup>14)</sup> S. No und C. H. Sederholm, J. chem. Physics **40**, 2090 (1964).

<sup>15)</sup> A. G. Whittaker, D. W. Moore und S. Siegel, J. phys. Chem. **68**, 3431 (1964).

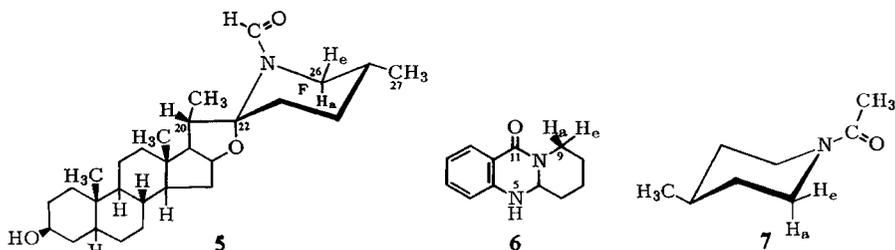
<sup>16)</sup> L. Toldy und L. Radics, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 4753.

Chemische Verschiebungen ( $\tau$ -Werte) und Zuordnung der Signale rotationsisomerer Amide

Beobachtete Gruppe	Verbindung	$\tau$ -Werte der Rotationsisomeren		Einwirkung der Amidgruppe auf Protonen des <i>cis</i> -Isomeren	Zuordnungsmethode*)	Lösungsmittel
		<i>cis</i>	<i>trans</i>			
$\alpha$ -Methyl	<i>N</i> -Methyl-lactame <sup>6)</sup>	7.2	—	Abschirmung	sterisch	CCl <sub>4</sub>
	<i>N</i> :Methyl- <i>N</i> -alkyl-acetamid <sup>4)</sup>	7.2	7.0	Abschirmung	B, H. K., O. E.	Substanz
	<i>N</i> :Methyl- <i>N</i> -isopropyl-acetamid <sup>4)</sup>	7.30	7.17	Abschirmung	B, H. K.	Substanz
	<i>N</i> :Methyl- <i>N</i> -isopropyl-trifluoracetamid (4)	7.05	6.95	Abschirmung	B, F. K.	Trifluoracetanhydrid
$\beta$ -Methyl	2-Methyl- <i>N</i> -acetyl-piperidin (8)	8.96	8.82	Abschirmung	B	Substanz
	2-Methyl- <i>N</i> -acetyl-pyrrolidin	8.88	8.84	Abschirmung	B	Substanz
	<i>N</i> :Methyl- <i>N</i> -isopropyl-acetamid <sup>4)</sup>	8.97	8.85	Abschirmung	B, H. K.	Substanz
	2-Methyl- <i>N</i> -trifluoracetyl-piperidin	8.78	8.67	Abschirmung	B	Trifluoracetanhydrid
	2-Methyl- <i>N</i> -trifluoracetyl-pyrrolidin	8.78	8.56	Abschirmung	B	Trifluoracetanhydrid
$\gamma$ -Methyl	<i>N</i> :Methyl- <i>N</i> -isopropyl-trifluoracetamid (4)	8.78	8.71	Abschirmung	B, F. K.	Trifluoracetanhydrid
	3-Methyl- <i>N</i> -acetyl-piperidin	8.86	8.84	Abschirmung	B	CCl <sub>4</sub>
	<i>N</i> :Formyl-5 $\alpha$ -solasodanol-(3 $\beta$ ) <sup>16)</sup> (5)	8.87	8.85	Abschirmung	B	CDCl <sub>3</sub>
	C-21 C-27	9.12	9.09	Abschirmung	B	
$\alpha$ -Methylen	<i>N</i> :Äthyl-pyrrolidon-(2) <sup>9)</sup>	6.73	6.62	Abschirmung	sterisch	CCl <sub>4</sub>
	Diäthylformamid <sup>7)</sup>	6.65	6.65	Abschirmung		Substanz
	<i>N</i> :Acetyl-pyrrolidin <sup>9)</sup>	$\Delta\tau =$	0.08	Abschirmung		CCl <sub>4</sub>
	<i>N</i> :Acetyl-isochinuclidin (2)	6.77	6.59	Abschirmung	B	Substanz
		6.71	6.61	Abschirmung		C <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub>
		6.70	6.66	Abschirmung		n-Hexan
		6.71	6.67	Abschirmung		C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub>

	<i>cis</i>	<i>trans</i>				
$\alpha$ -Methin	N-Formyl-5 $\alpha$ -solasodanol-(3 $\beta$ ) <sup>16</sup> ) (5)					
	H <sub>a</sub> <sup>26</sup> H <sub>c</sub> <sup>26</sup>	7.8 5.78	6.87 6.05	Abschirmung Entschirmung	B	CDCl <sub>3</sub>
$\beta$ -Methin	11-Oxo-5,5a,6,7,8,9-hexahydro-11H-pyrido[2,1-b]chinazolin <sup>17</sup> ) (6)					
	H <sub>a</sub> <sup>9</sup> H <sub>c</sub> <sup>9</sup>	~7.4 ~5.4	— —	Abschirmung Entschirmung	sterisch sterisch B	CDCl <sub>3</sub>
$\alpha$ -Methin	2-Methyl-N-acetyl-piperidin (8)					
	H <sub>a</sub> <sup>6</sup> H <sub>c</sub> <sup>6</sup>	7.47 5.66	6.92 6.37	Abschirmung Entschirmung		Substanz
$\beta$ -Methin	4-Methyl-N-acetyl-piperidin <sup>18</sup> ) (7)					
	H <sub>a</sub> <sup>2</sup> H <sub>c</sub> <sup>2</sup>	7.43 5.43	6.97 6.17	Abschirmung Entschirmung	chem. Verschiebung	CDCl <sub>3</sub>
$\alpha$ -Methin	Methyl-[2,3,4-tri-O-methyl-N-acetyl- $\alpha$ -D-xylopyperidinosid] <sup>11</sup> ) (1)					
	H <sub>a</sub> <sup>5</sup> H <sub>c</sub> <sup>5</sup>	7.64 5.49	— —	Abschirmung Entschirmung	chem. Verschiebung	C <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub>
$\alpha$ -Methin	H <sub>c</sub> <sup>1</sup> von 1					
	2-Methyl-N-acetyl-piperidin (8)	4.25 5.25	5.12 5.87	Entschirmung Entschirmung	chem. Verschiebung B	C <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> Substanz
$\beta$ -Methin	N-Isopropyl-isochinucidinon-(3) (3)					
	N-Acetyl-isochinucidin (2)	5.37 5.60	6.38 6.47	Entschirmung Entschirmung	sterisch B	CCl <sub>4</sub> n-Hexan
$\alpha$ -Methin	N-Methyl-N-isopropyl-acetamid <sup>4</sup> )					
	N-Methyl-N-isopropyl-trifluoracetamid (4)	5.48 5.23	6.08 5.77	Entschirmung Entschirmung	B, H, K. B, F, K.	Substanz Trifluoacet-anhydrid
$\beta$ -Methin	2-Methyl-N-trifluoacetyl-piperidin					
	2-Methyl-N-trifluoacetyl-pyrrolidin	5.25 5.71	5.69 6.09	Entschirmung Entschirmung	B B	Trifluoacet-anhydrid Trifluoacet-anhydrid
$\beta$ -Methin	N-Formyl-5 $\alpha$ -solasodanol-(3 $\beta$ ) <sup>16</sup> ) (5), C-20					
		7.6	8.0	Entschirmung	B	CDCl <sub>3</sub>

\*) B = Benzolverdünnung; H, K. = Homoallylkopplung, O, E. = Overhauser-Effekt, F, K. = Fluorkopplung.



Rotationsisomere aufzutrennen, so daß hiervon alle chemischen Verschiebungen der Protonen beider Isomeren ermittelt werden konnten. Die Protonen  $H_e^{26}$  und  $H_a^{26}$  in **5** entsprechen den Protonen  $H_e^5$  und  $H_a^5$  in der Piperidinose **1** und verhalten sich in der Zuordnung ihrer Signale zur *cis*- und *trans*-Form völlig analog. Ferner ließen sich chemische Verschiebungen für axiale und äquatoriale Protonen am Chinazolin-Derivat<sup>17)</sup> **6** und 4-Methyl-*N*-acetyl-piperidin<sup>18)</sup> (**7**) bestimmen. Alle Werte sind zum Vergleich in die Tab. aufgenommen, die eine Zusammenstellung aller für die Diskussion notwendigen Messungen gibt.

### Diskussion der Ergebnisse

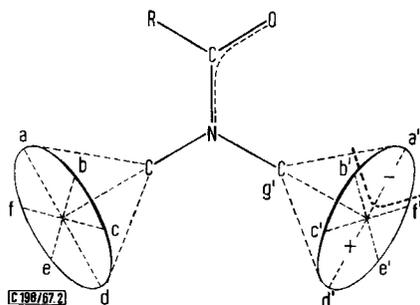
Ein Vergleich der  $\tau$ -Werte der *trans*-Protonen von  $\alpha$ -Methyl- ( $\approx \tau$  7.0), symmetrischen  $\alpha$ -Methylen- ( $\approx \tau$  6.6–6.7) und  $\alpha$ -Methinprotonen ( $\approx \tau$  6.3–6.4) zeigt, daß die chemischen Verschiebungen dieser Protonen durch die magnetische Anisotropie der Amidgruppe nur unwesentlich beeinflußt werden. Die erkennbare Differenz von jeweils 0.3–0.4 ppm ist durch die bekannte Verschiebung zu niedrigem Feld zu erklären, die allgemein auftritt, wenn ein Proton durch eine Methylgruppe ersetzt wird. Die  $\tau$ -Werte der entsprechenden *cis*-Protonen ( $\alpha$ -Methyl  $\approx \tau$  7.2;  $\alpha$ -Methylen  $\approx \tau$  6.7;  $\alpha$ -Methin  $\approx \tau$  5.3–5.6) zeigen dagegen unregelmäßige und größere Differenzen, was auf eine viel stärkere magnetische Wirkung der Amidgruppe auf *cis*-ständige Protonen schließen läßt. Zum gleichen Ergebnis führt ein Vergleich der  $\tau$ -Werte der axialen  $H_a$  und äquatorialen  $H_e$  von **5** und **7**, deren Differenz bei *cis*-Stellung ( $\Delta\tau \approx 2.0$  ppm) erheblich größer ist als bei *trans*-Stellung ( $\Delta\tau \approx 0.8$  ppm). Die verminderte Wirkung auf *trans*-Protonen könnte mit der größeren Entfernung vom induzierten Dipol der Amidgruppe erklärt werden, da die Feldstärke nach der McConnell-Beziehung<sup>19)</sup> mit der dritten Potenz der Entfernung abnimmt.

Die Wirkung der magnetischen Anisotropie der Amidgruppe soll am Modell in Abbild. 2 allgemein erläutert werden. Es zeigt eine *N,N*-dialkylierte Amidgruppe. Die Kreise geben alle Positionen an, welche die *N*-Alkylprotonen einnehmen können. Die Positionen a und a' entsprechen den *trans*- und *cis*-äquatorialen  $H_e^5$  der Piperidinose **1** und dem  $H^1$  des Isochinuclidins **2**. Hier wird a' schwächer als a abgeschirmt. Die Positionen b und b' (bzw. f und f') entsprechen den  $\alpha$ -Methylenprotonen  $H^2$  des Isochinuclidins **2**. Die Abschirmung auf b und b' ist etwa gleich, da die Signalaufspaltung zwischen *cis*- und *trans*-Form sehr klein ist. Die Positionen c und c' (bzw.

17) J. S. Fitzgerald, S. R. Johns, J. A. Lamberton und A. H. Redcliffe, Austral. J. Chem. **19**, 151 (1966).

18) D. M. Lynch und W. Cole, J. org. Chemistry **31**, 3337 (1966).

19) H. M. McConnell, J. chem. Physics **27**, 226 (1957).



Abbild. 2. Magnetische Wirkung der Amidgruppe in *N,N*-Dialkyl-amiden

e und e') geben die *trans*- und *cis*-axialen  $H_a^5$  der Piperidinose **1** wieder. Hier wird c' stärker als c abgeschirmt. Die chemische Verschiebung von  $H^1$  in **3** (Position d) weicht infolge der geringen Wirksamkeit der magnetischen Anisotropie der Amidgruppe auf *trans*-Protonen kaum von der des *trans*- $H^1$  in **2** (Position a) ab. Für die Position d' konnte bisher keine Modells substanz gefunden werden.

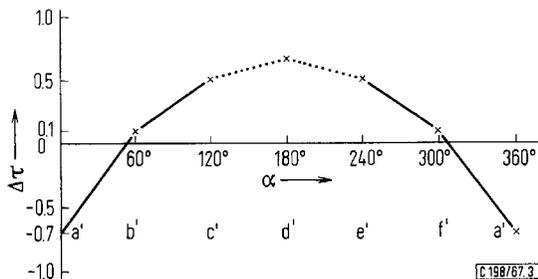
Nimmt man, da die Wirkung der Amidgruppe auf *trans*-Protonen, wie gezeigt wurde, gering ist, in erster Näherung die chemischen Verschiebungen in den Positionen a—f als Bezugswerte, so lassen sich für die Positionen a'—f' folgende Bereiche abgrenzen: Bei a' erfolgt Entschirmung der Protonen und damit Verschiebung des Signals um 0.7—1.0 ppm zu niedrigem Feld. Die Entschirmung dürfte bei Annäherung an die Amidcarbonylgruppe weiter ansteigen, denn das *o*-Phenylproton von *N*-Acetyl-indolin ist um 1.77 ppm zu niedrigerem Feld gegenüber dem entsprechenden Proton des Indolins verschoben<sup>20)</sup>. Beim Fortschreiten auf dem Kreis nach b' oder f' nimmt die entschirmende Wirkung ab und erreicht kurz vor b' bzw. f' den Wert Null. Wir treten jetzt in den Abschirmungsbereich ein. An c' bzw. e' ist eine Abschirmung wirksam, die das Signal der Protonen um 0.5—0.9 ppm zu höherem Feld verschiebt.

Die hier geschilderte Kreisbewegung wird von frei rotierenden *N*-Methylgruppen ständig vollzogen. Eine frei rotierende *cis*-*N*-Methylgruppe wird daher auf dem Kreis a' bis f' im ständigen schnellen Wechsel Bereiche der Entschirmung und Abschirmung durchschreiten. Das NMR-Gerät registriert einen Mittelwert aller chemischen Verschiebungen auf dem Kreis a'—f'. Für frei rotierende *N*-Methylgruppen wird eine Abschirmung mit einer Verschiebung von 0.2 ppm zu höherem Feld beobachtet. Dieser Wert erlaubt eine Abschätzung der magnetischen Wirkung auf Protonen in der experimentell nicht zugänglichen Position d'.

In Abbild. 3 ist die magnetische Wirkung der Amidgruppe auf ein Proton einer *cis*-*N*-Methylgruppe dargestellt, wenn es eine Drehung um  $360^\circ$  vollführt. In der Ordinate ist dabei die jeweilige Änderung der chemischen Verschiebung aufgetragen. Wenn man für a' eine Entschirmung von 0.7 ppm, für b' eine Abschirmung von 0.1 ppm, für c' eine Abschirmung von 0.5 ppm und für den Mittelwert über alle

<sup>20)</sup> K. Nagarajan, M. D. Nair und P. M. Pillai, Tetrahedron [London] **23**, 1683 (1967).

Positionen a' bis f' eine Abschirmung von 0.2 ppm ansetzt, so errechnet sich für d' eine Abschirmung von etwa 0.6–0.7 ppm. Dieser Wert wurde in Abbild. 3 durch die punktierte Linie ergänzt. Natürlich unterliegt der Wert für d' Schwankungen, da auch die eingesetzten Werte für a', b' und c' mittlere Werte darstellen. Die abschirmende Wirkung an Position d' dürfte jedoch gesichert sein.



Abbild. 3. Abhängigkeit der Differenz der chemischen Verschiebungen der *cis*- und *trans*-N-Methylprotonen ( $\Delta\tau = \tau_{cis} - \tau_{trans}$ ) in Amiden von der Stellung in den Positionen der Abbild. 2

Im Modell der Abbild. 2 sind die Entschirmungs- und Abschirmungsbereiche durch eine gestrichelte Linie getrennt, die den rechten Kreis etwa bei b' und f' schneidet. Auf das NH-Proton des Formamids, welches etwa in der Position des Kohlenstoffs g' steht, wurde eine abschirmende Wirkung festgestellt<sup>21)</sup>. Dieses deutet darauf hin, daß auch der Mittelpunkt des Kreises bereits im Abschirmungsbereich liegt.

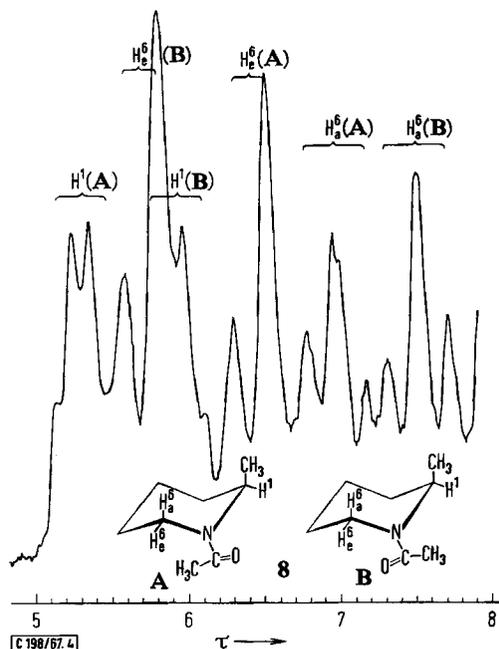
Das vollständige Magnetfeld der Amidgruppe kann im Prinzip quantitativ aus den chemischen Verschiebungen von Protonen in den angegebenen Positionen berechnet werden<sup>10)</sup>. Bei den  $\tau$ -Werten ist jedoch eine Eliminierung von Lösungsmittel- und Temperatureinflüssen erforderlich, außerdem müssen die Positionen exakt bekannt sein. Das hier gegebene Bild dürfte für die meisten Betrachtungen ausreichend sein und wertvolle Rückschlüsse auf Struktur und Konformation von Amiden liefern.

### Anwendung der Anisotropie-Untersuchungen zur Konformationsanalyse

Im NMR-Spektrum des 2-Methyl-N-acetyl-piperidins (**8**) (Abbild. 4) lassen sich die Signale für H<sup>1</sup>, H<sub>e</sub><sup>6</sup>, H<sub>a</sub><sup>6</sup> und CH<sub>3</sub> von beiden *cis-trans*-Isomeren beobachten. Die Benzolverdünnung zeigt für die H<sup>1</sup>-Protonen eine Zuordnung, wie sie für äquatoriale Protonen zutrifft, d. h. in der *cis*-Form A liegt H<sup>1</sup> im Entschirmungsbereich in der Position a' und liefert damit das Signal bei niedrigerem Feld. Das CH<sub>3</sub>-Signal der *cis*-Form A liegt dagegen bei höherem Feld als das der *trans*-Form B, wie es bei axialen Protonen gefunden wird. Die H<sub>e</sub><sup>6</sup>- und H<sub>a</sub><sup>6</sup>-Signale zeigen völlig analog, wie bei der Piperidinose **1**, entgegengesetzte Zuordnung. Aus Abbild. 4 ist die Zuordnung von H<sub>1</sub>, H<sub>e</sub><sup>6</sup> und H<sub>a</sub><sup>6</sup> für A und B zu erkennen.

Verbindung **8** bevorzugt somit eine Konformation, bei der die CH<sub>3</sub>-Gruppe axial steht. Dieses stimmt sehr gut mit den Befunden an der N-Acetyl-D-xyloperidinose

<sup>21)</sup> B. Sunners, L. H. Piette und W. G. Schneider, *Canad. J. Chem.* **38**, 681 (1960); L. H. Piette, J. D. Ray und R. A. Ogg, *J. molecular Spectroscopy* **2**, 66 (1958).



Abbild. 4. Ausschnitt aus dem NMR-Spektrum des 2-Methyl-N-acetyl-piperidins (8). TMS als innerer Standard, Varian A-60

überein, die nur in der  $\alpha$ -Form vorliegt und bevorzugt  $\alpha$ -Glycoside bildet<sup>11)</sup>. In beiden Verbindungen tritt die N-Acetylgruppe mit einem benachbarten äquatorialen Substituenten in eine ekliptische Wechselwirkung, so daß dieser auf die axial-Stellung ausweicht. Auch am N-Acetyl-tetrahydrochinaldin<sup>20)</sup> wurde die axial-Stellung der 2-Methylgruppe beobachtet. Im N-Nitroso-2-methyl-piperidin steht dagegen die 2-Methylgruppe äquatorial<sup>22)</sup>.

Das Spektrum von 2-Methyl-N-trifluoracetyl-pyrrolidin ist ähnlich dem von 8. Die Zuordnung der Protonen  $H^1$  entspricht der Zuordnung für äquatoriale Protonen, das *cis*- $H^1$  steht im entschirmenden Bereich. Entsprechend zeigt die  $CH_3$ -Gruppe die Zuordnung axialer Protonen. Das  $H^1$  sollte somit weitgehend in der Amidmesomerie-Ebene angeordnet sein, was mit einer Bevorzugung einer Briefumschlagkonformation zu erklären ist.

<sup>22)</sup> G. Snatzke, H. Ripperger, Chr. Horstmann und K. Schreiber, Tetrahedron [London] **22**, 3103 (1966).

## Beschreibung der Versuche

Alle NMR-Spektren wurden mit den Geräten HA-100 oder A-60 der Firma Varian aufgenommen. Die angegebenen chemischen Verschiebungen sind  $\tau$ -Werte mit Tetramethylsilan als innerem Standard. Die Trifluoracetamide wurden durch Lösen des Amins in überschüssigem Trifluoacetanhydrid dargestellt und in dieser Lösung direkt gemessen.

*N*-Acetyl-isochinuclidin (**2**): 0.5 g *Isochynuclidin*·HCl<sup>12</sup>) wurden in 2.5 g *Pyridin* und 1.0 g *Acetanhydrid* einige Sek. auf 50–60° erwärmt und dann 1/2 Stde. bei Raumtemp. stehen gelassen. Der dreimal mit Wasser abgedampfte Ansatz wurde in 15 ccm CHCl<sub>3</sub> gelöst, einmal mit 1 ccm Wasser ausgeschüttelt und der Rückstand der CHCl<sub>3</sub>-Phase destilliert. Ausb. 168 mg (32%). Sdp.<sub>14</sub> 139–140°.

C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO (153.2) Ber. C 70.56 H 9.87 N 9.15 Gef. C 70.11 H 9.49 N 8.83

[198/67]