

Hans Paulsen, Klaus Todt und Helmut Ripperger

Monosaccharide mit stickstoffhaltigem Ring, XVIII¹⁾

Konformation und anomerer Effekt von *N*-substituierten 2-Alkyl-piperidin-Derivaten *)

Aus dem Institut für Organische Chemie, Chemisches Staatsinstitut, Universität Hamburg, und dem Institut für Kulturpflanzenforschung der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Gatersleben

Eingegangen am 25. April 1968)

Bei *N*-substituierten 2-Methyl-piperidin-Derivaten tritt eine sterische Wechselwirkung auf, wenn die Methylgruppe äquatorial angeordnet ist. Es werden daher Konformationen mit axial-ständiger Methylgruppe bevorzugt, so bei den 2-Methyl-Verbindungen von *N*-Acetyl-, *N*-Methylmercaptothiocarbonyl- und *syn-N*-Nitroso-piperidin. Beim *anti-N*-Nitroso-2-methyl-piperidin wird eine teilweise Destabilisierung der Konformation mit äquatorialer Methylgruppe gefunden, nicht dagegen beim *anti*-2-Methyl-cyclohexanonoxim. Der Effekt entspricht vollständig dem an *N*-Acyl-piperidinosen beobachteten starken anomeren Effekt. Die Konformationsanalysen wurden durch Beobachtung der unterschiedlichen magnetischen Wirkung von *N*-Acetyl-, *N*-Methylmercaptothiocarbonyl-, *N*-Nitroso- und Oxim-Gruppe auf axiale und äquatoriale Protonen durchgeführt. Für alle Gruppen werden Modelle der magnetischen Anisotropie angegeben.

Unter dem anomeren Effekt²⁾ versteht man eine Dipolwechselwirkung³⁾, die am Tetrahydropyranring zwischen dem freien Elektronenpaar des Ringsauerstoffes und einem benachbarten elektronegativen Ringsubstituenten auftritt⁴⁾. Dieser Effekt führt dazu, daß bei am C-1 substituierten Aldohexosen, z. B. Glykosiden oder Acetaten der *D*-gluco-Reihe, die α -Form mit am C-1 axial ständigem Substituenten stabiler ist als die β -Form mit äquatorialer Anordnung. Ein bemerkenswert großer anomerer Effekt wird bei Acetylaldopyranosylhalogeniden gefunden, der dazu beitragen kann, daß selbst Konformationen mit vier axialen Substituenten am stabilsten sind, wie man es am 2.3.4-Tri-*O*-acetyl- β -*D*-xylo-pyranosylchlorid beobachtet^{5,6)}.

*) Ergebnisse wurden vorgetragen auf dem Symposium über magnetische Kern- und Elektronenresonanz in Freiburg 1968.

1) XVII. Mittel.: H. Paulsen und K. Todt, Chem. Ber. **101**, 3358 (1968), vorstehend.

2) R. U. Lemieux in P. de Mayo, Molecular Rearrangement, S. 709, Interscience Publishers, New York 1963.

3) J. T. Edward, Chem. and Ind. **1955**, 1102.

4) C. B. Anderson und D. T. Sepp, J. org. Chemistry **32**, 607 (1967); Tetrahedron [London] **24**, 1707 (1968).

5) C. V. Holland, D. Horton und J. S. Jewell, J. org. Chemistry **32**, 1818 (1967).

6) H. Paulsen, F. Garrido Espinosa, W. P. Trautwein und K. Heyns, Chem. Ber. **101**, 179 (1968).

Monosaccharide vom Typ **1** mit einer Acylaminogruppe im Ring⁷⁾ weisen einen so wirksamen anomeren Effekt auf, daß nur die α -Form mit axialer Gruppe am C-1 existent ist⁸⁾. Die entsprechende β -Form ließ sich bisher nicht darstellen. Die Ursache für den Effekt ist in dieser Substanzklasse jedoch eine sterische Wechselwirkung. Die Betrachtung des Molekülmodells von **1** läßt erkennen, daß die weitgehend planare *N*-Acetylgruppe des Ringstickstoffes und ein äquatorialer Substituent am C-1 in ekliptischer Stellung zueinander angeordnet sind und sich sterisch stark behindern. Die Amidgruppierung in **1** weist eine gehinderte Rotation auf⁹⁾. Das Verhältnis der Rotameren beträgt etwa 1 : 1. Die sterische Wechselwirkung auf benachbarte Gruppen wird bei einer Acetylaminogruppe infolge beidseitiger ähnlicher Raumerfüllung für die zwei Rotameren etwa gleich gefunden. Bei beiden Rotameren wird somit die anomere Form oder Konformation destabilisiert, die einen äquatorialen Substituenten am C-1 besitzt. Dies ist der Grund, daß Formen oder Konformationen mit einer *axial*-Anordnung der Gruppe am C-1 bevorzugt sind. Der geschilderte Effekt ist, wie wir fanden, ebenfalls an einfachen *N*-Acyl-2-alkyl-piperidin-Derivaten zu beobachten. Durch Variation des Substituenten am Ringstickstoff hinsichtlich seiner Raumerfüllung besteht die Möglichkeit, die sterische Wechselwirkung und damit den Einfluß auf die Konformation abzustufen. Die Wirkung der Amid-, Mercaptothiocarbonyl-, Nitroso- und Oxim-Gruppierung wurde vergleichend untersucht.

***N*-Acylierte cyclische Amine**

Eine einfache Methode zur Bestimmung der Konformation und damit des anomeren Effektes von 2-Alkyl-piperidin-Derivaten besteht in der Beobachtung der Wirkung der magnetischen Anisotropie des *N*-Substituenten auf die benachbarten α -Protonen des Piperidinringes¹⁰⁾. Für die Amidgruppierung haben wir bereits ein entsprechendes Modell entwickelt¹¹⁾, aus dem sich die chemischen Verschiebungen der α -Protonen in Abhängigkeit von ihrer sterischen Lage abschätzen lassen. Danach ist die Wirkung der Amidgruppe auf *cis* zum Amidcarbonyl stehende Protonen sehr erheblich und führt zu großen Differenzen in der chemischen Verschiebung von axialen und äquatorialen Protonen. Wählt man die wenig beeinflussten analogen, *trans* zur Amidcarbonylgruppe stehenden Protonen als Bezugspunkte, so findet man für äquatoriale *cis*-Protonen eine Verschiebung zu niedrigerem Feld (Entschirmung), für axiale *cis*-Protonen eine Verschiebung zu höherem Feld (Abschirmung). Daraus ergibt sich, daß bei den infolge gehinderter Rotation auftretenden Doppelsignalen für äquatoriale Protonen das Signal der *cis*-Form links vom Signal der *trans*-Form, bei axialen Protonen dagegen rechts vom Signal der *trans*-Form zu finden ist.

Auf Grund dieser umgekehrten Zuordnung und der stark unterschiedlichen chemischen Verschiebung der *cis*-Protonen läßt sich eine Konformationsanalyse der α -Protonen des Piperidinringes durchführen. Bei richtiger Zuordnung, die am besten

7) Übersicht: H. Paulsen, Angew. Chem. **78**, 501 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. **5**, 495 (1966).

8) H. Paulsen und F. Leupold, Carbohydrate Res. **3**, 47 (1966).

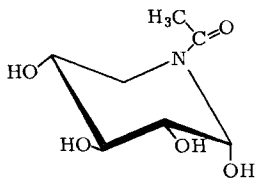
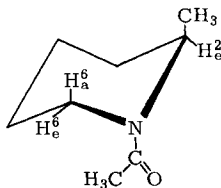
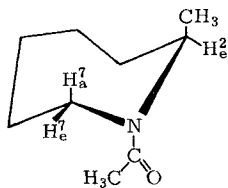
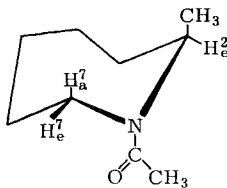
9) H. Paulsen und K. Todt, Chem. Ber. **100**, 3397 (1967).

10) K. Todt und H. Paulsen, Z. analyt. Chem. **235**, 29 (1968).

11) H. Paulsen und K. Todt, Chem. Ber. **100**, 3385 (1967).

durch Doppelresonanzexperimente gestützt wird, kann aus der chemischen Verschiebung entschieden werden, ob das beobachtete Proton äquatorial oder axial angeordnet ist, denn die Differenzen sind um ein Vielfaches größer als sie normalerweise zwischen äquatorialen und axialen Protonen am Cyclohexanring gefunden werden. Weiterhin ergibt sich die Konformation der α -Protonen aus der Zuordnung der Doppelsignale für *cis*- und *trans*-Form, die durch Benzolverdünnung¹²⁾ ermittelt wird. Aus dem Amidmodell¹¹⁾ ist hierfür die folgende Beziehung abzuleiten: Rücken die *cis/trans*-Doppelsignale eines Protons bei der Benzolverdünnung auseinander, so liegt ein äquatoriales Proton vor, rücken sie dagegen zusammen oder überschneiden sie sich, so liegt ein axiales Proton vor. Die Konformationsermittlung kann, sofern die Signale genügend getrennt sind, durch Abschätzung der Kopplungen aus Linienbreite und -Form der Signale ergänzt werden. Bei den hier untersuchten Substanzen waren meist keine genauen Vicinalkopplungen ermittelbar.

Die Analyse nach dem geschilderten Verfahren ergibt, daß 2-Methyl-1-acetyl-piperidin die Konformation **2** bevorzugt, in der die 2-Methylgruppe axial steht¹¹⁾. Bei dieser Verbindung ist offensichtlich ein starker anomerer Effekt wirksam. Die Konformation mit äquatorialer 2-Methylgruppe ist infolge der sterischen Wechselwirkung der Methylgruppe mit der *N*-Acetylgruppe des Ringstickstoffes weniger stabil.

**1****2****3A****3B**

Das NMR-Spektrum des 2-Methyl-1-acetyl-perhydroazepins (**3**) zeigt weitgehende Ähnlichkeit mit dem von **2** (Tab. 1). Das Rotamerenverhältnis Form **3A** zu **3B** beträgt etwa 1:1. Die Koaleszenz-Temperatur für die CH₃-Gruppe ist 97° ($\Delta\nu$ 35 Hz), woraus sich ein $\Delta G_{370}^{\ddagger}$ 18.6 kcal/Mol errechnet. Der Wert liegt höher als für **2**, für das $\Delta G_{288}^{\ddagger}$ 15.3 kcal/Mol gefunden wurde⁹⁾.

Die Methinprotonen von **3A** und **3B** lassen sich durch Spinentkopplung, wobei die Kopplung zwischen H_e und CH₃ ausgeschaltet wird, lokalisieren. Die chemische

¹²⁾ J. V. Hatton und R. E. Richards, Molecular Physics 3, 253 (1950).

Verschiebung der Protonen H_c^2 und H_c^3 wird für Form **3A** und **3B** jeweils in einem Bereich gefunden, der für äquatoriale Protonen charakteristisch ist. Bei der Benzolverdünnung rücken die Doppelsignale für H_c^2 sowie für H_c^3 auseinander. Die Doppelsignale für die CH_3 -Gruppe rücken bei Benzolzugabe zusammen und überschneiden sich (Tab. 1).

Tab. 1. Chemische Verschiebungen (τ -Werte) der α -Protonen bei *N*-acylierten cyclischen Aminen. Wirkung der Benzolverdünnung. TMS als innerer Standard

Verbindung	Protonen	Form		Lösungs- mittel	Form		Lösungs- mittel
		A	B		A	B	
2-Methyl-1-acetyl- piperidin (2)	H_c^2	5.2	5.9	} ohne	5.0	6.2	} Benzol
	H_c^3	6.3	5.6		6.6	5.5	
	CH_3	8.96	8.82		9.10	9.06	
2-Methyl-1-acetyl- perhydroazepin (3)	H_c^2	5.6	6.3	} CCl_4	5.6	6.6	} CCl_4 + 50% Benzol
	H_c^3	6.5	6.0		6.8	5.9	
	CH_3	9.02	8.89		9.05	9.10	

Aus diesen Befunden ist zu entnehmen, daß **3** eine Konformation bevorzugt, in der die zur Amidgruppe benachbarten Substituenten wie in **2** angeordnet sind. In **3A** und **3B** stehen demnach die Protonen H_c^2 äquatorial und die CH_3 -Gruppe steht in einer Stellung, die einer axial-Anordnung entspricht. Die Ringatome 1, 2, 3 und 7 sind damit in ihrer Konformation weitgehend festgelegt. Eine Analyse der restlichen drei Atome 4, 5 und 6 ist nicht möglich, da die Signale der Ringmethylprotonen sich vollständig überlappen. Die Ergänzung des Ringes in der Formelzeichnung **3** erfolgte auf Grund von Betrachtungen am Molekülmodell, nach denen die abgebildete Form am stabilsten sein sollte¹³. Die Linienbreite des gut sichtbaren Protons H_c^2 von **3A** beträgt etwa 27 Hz, was bei einem äquatorialen Proton erwartet werden sollte ($J_{H_c^2 CH_3}$ 6.5 Hz + *ca*-Kopplung + *cc*-Kopplung).

N-Methylmercaptothiocarbonyl-piperidin-Verbindungen

Chirale Amin-Derivate lassen sich mit Schwefelkohlenstoff und Methyljodid zu *N*-Methylmercaptothiocarbonyl-Derivaten umsetzen, die dann einen optisch aktiven Chromophor im Molekül besitzen, der bei etwa 340 nm ($n \rightarrow \pi^*$ -Übergang) einen Cotton-Effekt aufweist. Mit Hilfe einer Quadrantenregel läßt sich das Vorzeichen des Cotton-Effektes aus der Raumstruktur des Moleküls voraussagen¹⁴. So besitzt beispielsweise (*R*)-2-Methyl-1-methylmercaptothiocarbonyl-piperidin in Dioxan einen positiven Cotton-Effekt bei 342.5 nm ($\Delta\epsilon + 0.68$; molekulare Amplitude $a = +47.7$)¹⁵. Nach der Quadrantenregel¹⁴ kann dieser relativ starke Effekt nur erklärt werden, wenn die 2-Methylgruppe axiale Konformation besitzt. Sie liegt dann in einem positiven Quadranten. Im Falle einer äquatorialen Methylgruppe befindet sie sich dagegen etwa in der Chromophorebene, und ihr Einfluß auf den Cotton-Effekt müßte nahezu Null sein. Analog sollten sämtliche α -Alkyl-*N*-methylmercapto-

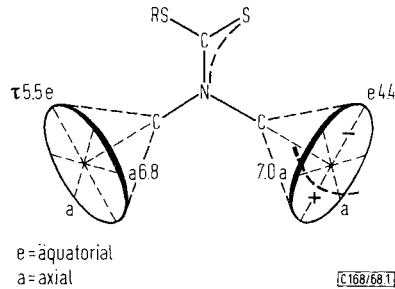
¹³ N. L. Allinger, J. Amer. chem. Soc. **81**, 5727 (1959).

¹⁴ H. Ripperger, Angew. Chem. **79**, 721 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. **6**, 704 (1967).

¹⁵ H. Ripperger und K. Schreiber, Tetrahedron [London] **21**, 407 (1965).

thiocarbonyl-piperidine unserer früheren Mitteilung¹⁵⁾ axiale α -Substituenten besitzen. Die dort¹⁵⁾ angegebenen Konformationsformeln dieser Derivate wären deshalb unrichtig. Es war somit von Interesse, die NMR-spektroskopische konformative Zuordnung von α -Alkyl-piperidinen mit diesen Befunden zu vergleichen.

Die magnetische Wirkung der Dithiourethangruppe auf α -Protonen von *N,N*-Dialkyl-Verbindungen ist in dem Modell Abbild. 1 wiedergegeben.



Abbild. 1. Magnetische Wirkung einer Alkylmercaptothiocabonylamino-Gruppe auf *N,N*-Dialkylprotonen. Die angegebenen τ -Werte gelten für sonst nicht beeinflusste α -Methylenprotonen

Die beiden Kreise stellen die möglichen sterischen Positionen der α -Protonen *cis* und *trans* zur Thiocabonylgruppe dar. Die jeweils angegebenen chemischen Verschiebungen (τ -Werte) stellen Mittelwerte dar, die die α -Protonen dann annehmen, wenn sie sich in der angegebenen sterischen Position befinden. Es ist zu erkennen, daß die chemischen Verschiebungen äquatorialer und axialer Protonen sich besonders in *cis*-Stellung sehr stark unterscheiden¹⁶⁾, so daß das Modell zur Konformationsanalyse gut geeignet ist.

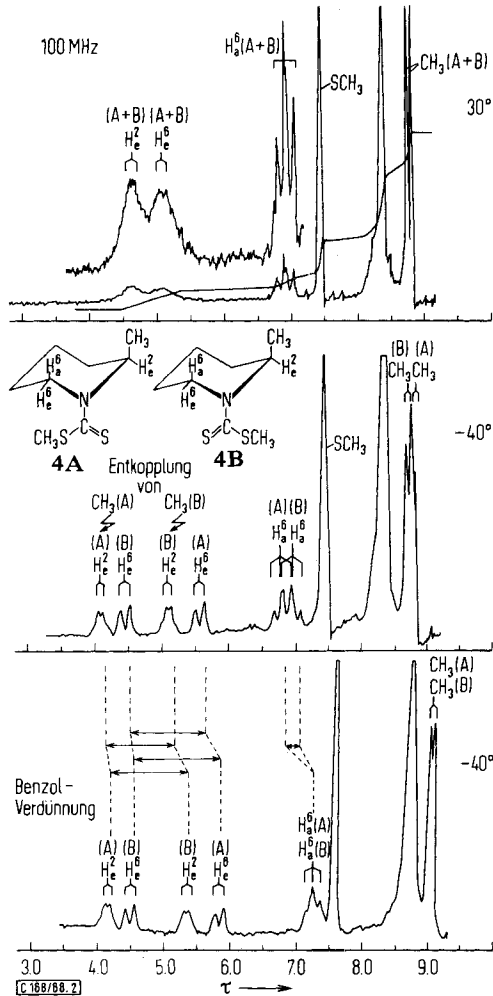
Die angegebenen chemischen Verschiebungen wurden aus dem NMR-Spektrum des 4-Methyl-1-methylmercaptothiocabonyl-piperidins ermittelt. In dieser Verbindung ist die Sesselform des Piperidinringes weitgehend fixiert. In Nachbarschaft zur Dithiourethangruppe stehen daher symmetrisch ein Paar axialer und äquatorialer Protonen. Im NMR-Spektrum findet man bei -40° (Koaleszenz-Temp. 35° ; $\Delta\nu$ 67 Hz, ΔG_{308}^\ddagger 15.0 kcal/Mol)¹⁷⁾ durch *cis*- und *trans*-Form verdoppelte Signale für äquatoriale und axiale Protonen. Die sich hieraus ergebenden chemischen Verschiebungen sind in Abbild. 1 für die sterischen Positionen vermerkt. Bei der Benzolverdünnung rücken im NMR-Spektrum die Doppelsignale der äquatorialen Protonen auseinander, die Doppelsignale der axialen Protonen dagegen zusammen. Dieser Befund steht in voller Übereinstimmung mit der in Abbild. 1 gegebenen Zuordnung.

Abbild. 2 zeigt NMR-Spektren des 2-Methyl-1-methylmercaptothiocabonyl-piperidins (**4**)¹⁵⁾. Bei Raumtemperatur (oben) weist **4** eine freie Rotation der Dithiourethangruppierung auf (Koaleszenz-Temp. 0° , $\Delta\nu$ 63 Hz, ΔG_{273}^\ddagger 13.3 kcal/Mol)¹⁷⁾. Das mittlere Spektrum zeigt die Aufspaltung in Form **4A** und **4B**. Die Festlegung der Methinprotonen H_2 erfolgte durch Entkopplung der Vicinalkopplung mit der CH_3 -

¹⁶⁾ H. Booth und A. H. Bostock, Chem. Commun. **1967**, 637.

¹⁷⁾ C. E. Holloway und M. H. Gitlitz, Canad. J. Chem. **45**, 2659 (1967).

Gruppe. Es verbleiben die Doppelsignale für H_c^6 und H_a^6 . Ein Vergleich der chemischen Verschiebungen mit denen im Modell der Abbild. 1 zeigt, daß das H_c^6 -Proton in den Formen **4A** und **4B** (Absorption bei $\tau < 6$) in beiden Formen äquatorial stehen muß. Das gleiche Ergebnis liefert die Benzolverdünnung (unten). Die Doppelsignale für H_c^2 und H_c^6 rücken auf Benzolzusatz auseinander, wie es für äquatoriale Protonen gemäß Abbild. 1 gefordert werden muß; die der axialen Protonen H_a^2 und die der axialen CH_3 -Gruppen rücken zusammen. Die Abbild. 2 (Mitte) läßt ferner die große Aufspaltung der äquatorialen und die kleine Aufspaltung der axialen Protonen erkennen. Die Methinprotonen H_c^2 zeigen ein quartett-ähnliches, die H_c^6 -Protonen ein dublett-ähnliches Signal, da diese eine große Geminalkopplung enthalten.



Abbild. 2. NMR-Spektrum des 2-Methyl-1-methylmercaptothiocarbonyl-piperidins (**4**) in CDCl₃, TMS als innerer Standard. Oben bei 30°, Mitte bei -40°, unten bei -40° mit Benzolzusatz (50%)

Sind die Protonen H_c äquatorial angeordnet, so sind die Konformationen **4A** bzw. **4B** mit axialer Methylgruppe am stabilsten. Bei der Schwefelverbindung **4** ist somit entsprechend wie bei **2** ein anomerer Effekt wirksam, durch den infolge sterischer Wechselwirkung die Konformation mit äquatorialer Methylgruppe weniger stabil wird.

Interessant ist der Vergleich des Modells in Abbild. 1 mit dem entsprechenden Modell der *N,N*-Dialkyl-amide¹¹⁾. Wie bei den Amidinen ist bei der Dithiourethan-gruppierung die magnetische Wirkung auf *cis*-Protonen stärker als auf *trans*-Protonen. In dem rechten Kreis (*cis* zur Thiocarbonylgruppe) ist eine Trennlinie eingezeichnet, die den Kreis ganz nahe rechts neben den axialen Protonen schneidet. Die Trennlinie gibt etwa die Positionen an, an denen sich die Doppelsignale von *cis*- und *trans*-Protonen überschneiden, d. h. infolge gleicher chemischer Verschiebung zusammenfallen. Sie ergibt sich aus dem Verhalten der axialen Protonen beim 4-Methyl-1-methylmercaptothiocarbonyl-piperidin. Rechts von der Linie findet man auf dem Kreis, bezogen auf die entsprechenden *trans*-Protonen, einen Entschirmungsbereich, links von der Linie einen Abschirmungsbereich. Bei äquatorialen Protonen liegt daher, wie bei den Amidinen, das Signal der *cis*-Form bei niedrigerem Feld, das der *trans*-Form bei höherem Feld. Für axiale Protonen erscheint das Signal der *cis*-Form gerade noch bei höherem Feld. Doch ist die Aufspaltung sehr klein, so daß hier die Zuordnung Schwankungen unterliegen sollte. Betrachtet man nun frei rotierende *N*-Methylgruppen, so bewegen sich die Protonen in so schneller Drehung auf den in Abbild. 1 gezeigten Kreisen, daß das NMR-Gerät einen Mittelwert der chemischen Verschiebung über alle Positionen registriert. Aus der Abbild. 1 ist zu ersehen, daß für die *cis*-Protonen der Entschirmungsbereich erheblich größer ist als der Abschirmungsbereich. Der Mittelwert wird also im Entschirmungsbereich liegen, d. h. frei rotierende Methylgruppen sollten eine Zuordnung der Signale der *cis/trans*-Formen aufweisen, die der Zuordnung der äquatorialen Protonen entspricht (Signal *cis*-Form bei niedrigerem Feld).

Wesentlich anders sind die Verhältnisse bei den Amidinen. Hier verläuft die entsprechende Trennlinie etwa genau zwischen axialen und äquatorialen Protonen. Dies hat zur Folge, daß jetzt der Abschirmungsbereich erheblich größer ist als der Entschirmungsbereich. Bei einer Mittelwertbildung bei *N,N*-Dialkyl-amidinen mit frei drehbaren Alkylresten überwiegt in diesem Falle der Abschirmungsbereich, so daß z. B. bei frei rotierenden Methylgruppen eine Zuordnung gefunden wird, die der von axialen Protonen entspricht (Signal *cis*-Form bei höherem Feld)¹¹⁾. Tatsächlich findet man bei offenkettigen Thioamidinen mit frei drehbaren Alkylresten^{18,19)}, *N,N*-Dimethyl-thioacetamid^{20,21)}, bei entsprechenden Thiourethanen²²⁾ eine den Amidinen umgekehrte Zuordnung für die Signale der *N*-Alkylprotonen der *cis*- und *trans*-Form. Dieser Unterschied findet beim Vergleich des Modells in Abbild. 1 mit dem Amidin-Modell¹¹⁾ eine plausible Erklärung.

18) W. Walter, G. Maerten und H. Rose, Liebigs Ann. Chem. **691**, 25 (1966).

19) W. Walter und G. Maerten, Liebigs Ann. Chem. **669**, 66 (1963).

20) R. C. Neumann jr. und L. B. Young, J. phys. Chem. **69**, 1777 (1965).

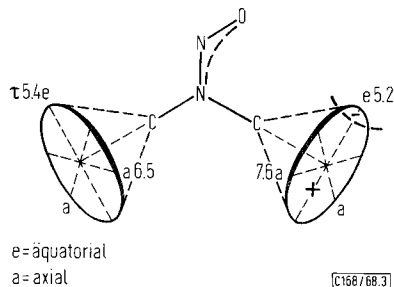
21) H. Paulsen und K. Todt, Angew. Chem. **78**, 943 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. **5**, 899 (1966).

22) R. A. Baumann, J. org. Chemistry **32**, 4129 (1967).

N-Nitroso-piperidin-Verbindungen

syn- und *anti*-*N*-Nitroso-piperidin-Derivate sollten infolge der ungleichartigen Raumerfüllung auch unterschiedliche sterische Wechselwirkungen auf α -Substituenten am Piperidinring ausüben. Es ergab sich die Frage, ob hier bei einer oder bei beiden Formen ein anomerer Effekt nachweisbar ist.

Die magnetische Wirkung einer *N*-Nitrosogruppe auf α -Protonen des Piperidinringes ist im Modell in Abbild. 3 wiedergegeben. Es sind wiederum die möglichen Positionen der Protonen durch Kreise gekennzeichnet. Die vermerkten chemischen Verschiebungen wurden in analoger Weise, wie oben beschrieben, aus dem 1-Nitroso-4-methyl-piperidin gewonnen²³⁾ bzw. der Literatur²⁴⁾ entnommen. Die chemischen Verschiebungen axialer und äquatorialer Protonen sind besonders in *syn*-Stellung stark unterschiedlich. Die Aufspaltung der *syn/anti*-Signale axialer Protonen ist hier sehr groß, die der äquatorialen sehr klein, woraus folgt, daß die Umkehrlinie ganz am Rande des Kreises erscheint.



Abbild. 3. Magnetische Wirkung einer *N*-Nitroso-Gruppe auf *N,N*-Dialkylprotonen.
Die angegebenen τ -Werte gelten für sonst nicht beeinflusste α -Methylenprotonen

Nitrosierung von 2-Methyl-piperidin²⁵⁾ ergibt ein Gemisch von 75% *anti*- und 25% *syn*-1-Nitroso-2-methyl-piperidin²⁴⁾. Dies folgt aus der Integration der weit getrennten Methyl-Signale beider Formen. Durch Doppelresonanz läßt sich das H_e^2 -Proton der *syn*-Form **5A** auffinden; die Signale von H_e^6 und H_a^6 von **5A** sind weitgehend verdeckt. Die chemische Verschiebung von H_e^2 von **5A** liegt bei so niedrigem Feld (Tab. 2), daß sich das Proton nach Abbild. 3 nur in äquatorialer Position befinden kann. Damit ist für die *syn*-Form die Konformation **5A** mit axialer Methylgruppe am stabilsten. Die *syn*-Nitrosogruppe verhält sich somit entsprechend wie eine *N*-Acetylgruppe und destabilisiert durch sterische Wechselwirkung die Form mit äquatorialer Methylgruppe (anomerer Effekt).

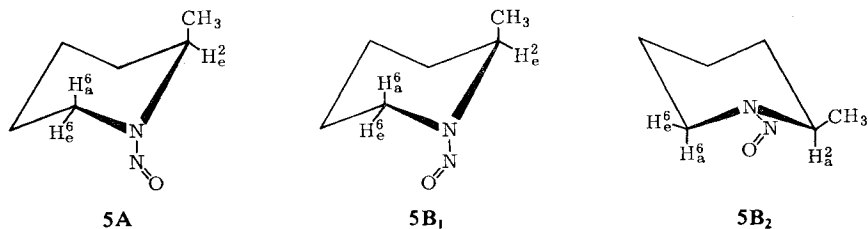
Von der *anti*-Nitrosoform würde man, da hier die sterische Wechselwirkung stark abgemildert ist, erwarten, daß sie bevorzugt in der Form **5B₂** vorliegt. Dies ist aber nicht der Fall. Form **5B₁** und **5B₂** müßten für die H_a^6 -Protonen starke Signale im Bereich bei τ 7.6 liefern. Im NMR-Spektrum werden in dieser Region praktisch keine Signale beobachtet. Dieser Befund läßt für die Konformation der *anti*-Form **5B**

²³⁾ Y. L. Chow, Angew. Chem. **79**, 51 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. **6**, 75 (1967).

²⁴⁾ R. K. Harris und R. A. Spragg, J. molecular Spectroscopy **23**, 158 (1967).

²⁵⁾ H. H. Hatt, Org. Synthesis, Coll., Vol. II, S. 211, Wiley, New York 1943.

zwei Möglichkeiten offen. Entweder besteht eine starke Abweichung von der Sesselform oder es besteht ein schnelles Umklappen zwischen den Formen $5B_1 \rightleftharpoons 5B_2$.



In Tab. 2 sind die nach Abbild. 3 und unter Berücksichtigung der Unterschiede zwischen Methin- und Methylenprotonen zu erwartenden chemischen Verschiebungen der α -Protonen für die Formen $5B_1$ und $5B_2$ angegeben. Hieraus wurden durch Mittelung die Signale erhalten, die man beobachten müßte, wenn ein schnelles Gleichgewicht $5B_1 \rightleftharpoons 5B_2$ bei einem Konformeren-Verhältnis von etwa 1:1 besteht. Tab. 2 läßt erkennen, daß das beobachtete Spektrum, welches im wesentlichen zwei Signale bei τ 5.5 und 6.3 mit einem Protonenverhältnis 1:2 enthält, mit diesem erwarteten Spektrum recht gut übereinstimmt. Das Spektrum läßt sich somit am besten mit dem Vorhandensein eines schnellen Gleichgewichts $5B_1 \rightleftharpoons 5B_2$ erklären. Zu ähnlichen Schlüssen gelangten kürzlich auch *Harris* und *Spragg*²⁴⁾. Es ist jedoch zu bedenken, daß bei Abkühlung von **5** bis -84° keine Aufspaltung der Signale beobachtet werden konnte, so daß ΔG^\ddagger unter 9 kcal/Mol liegen müßte. Dieser Wert ist aber nicht unwahrscheinlich, da für die Sesselumwandlung beim Cyclohexanon kürzlich $\Delta G^\ddagger_{103} \approx 5.1$ kcal/Mol gefunden wurde²⁶⁾.

Tab. 2. Chemische Verschiebungen (τ -Werte) der verschiedenen Konformationen des 1-Nitroso-2-methyl-piperidins (**5**)

Verbindung 5	H _e ²	H _e ² /H _a ²	H _a ²	H _e ⁶	H _e ⁶ /H _a ⁶	H _a ⁶
Form A	4.8	—	—	5.4	—	6.4
Form B₁	5.1	—	—	5.2	—	7.6
Form B₂	—	—	6.1	5.2	—	7.6
Form B₁ \rightleftharpoons B₂	—	5,6 a)	—	—	6,4 b)	—
Gefunden	—	5,5 a)	—	—	6,3 b)	—

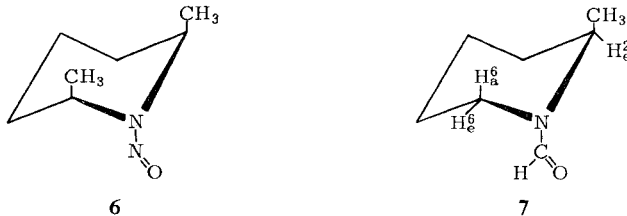
a) 1 Proton. b) 2 Protonen.

Sicher ist, daß bei der *anti*-Nitroso-Verbindung **5B** ein deutlicher anomerer Effekt wirksam ist. Die sterische Wechselwirkung zwischen Nitrosostickstoff und äquatorialer Methylgruppe ist ausreichend, um Form **5B₂** in solchem Maße zu destabilisieren, daß sie mit Form **5B₁** energetisch etwa gleichwertig ist. *Harris* und *Spragg*²⁴⁾ geben für 1-Nitroso-*cis*-2.6-dimethyl-piperidin die Konformation **6** mit diaxialer Anordnung der Methylgruppen als stabilste Form an. Bei **6** tritt nach beiden Richtungen der anomere Effekt wie bei der *syn*-Form **5A** auf.

²⁶⁾ *F. R. Jensen* und *B. H. Beck*, *J. Amer. chem. Soc.* **90**, 1066 (1968).

Von (*S*)-1-Nitroso-2-methyl-piperidin wurde der Circular dichroismus bei 20° und –180° in Isopentan/Methylcyclohexan (3 : 1) gemessen. Im Bereich des $n \rightarrow \pi^*$ -Übergangs fanden wir jeweils einen negativen Cotton-Effekt, und zwar bei 379.5 nm ($\Delta\epsilon = -0.58$) bzw. 367 ($\Delta\epsilon = -0.66$). Der Circular dichroismus verändert sich also beim Abkühlen nur um 12%. Das kann dadurch interpretiert werden, daß das Verhältnis der Konformer 5A, 5B₁ und 5B₂ etwa konstant bleibt. Weniger wahrscheinlich ist, daß der Circular dichroismus für unterschiedliche Konformer-Verhältnisse zufällig ähnlich ist.

Eine Mittelstellung zwischen *N*-Nitroso- und *N*-Acetyl-piperidin-Derivaten nehmen hinsichtlich der sterischen Verhältnisse die *N*-Formyl-piperidin-Derivate ein. 4-Methyl-1-formyl-piperidin liefert ein übersichtliches NMR-Spektrum, dem die folgenden τ -Werte zu entnehmen sind: äquatoriales Proton *cis* 5.63, *trans* 6.33 und axiales Proton *cis* 7.35, *trans* 6.90. Diese Werte weichen kaum von denen des 4-Methyl-1-acetyl-piperidins¹¹⁾ ab, was zeigt, daß die magnetischen Wirkungen von Acetamiden und Formamiden sich wenig voneinander unterscheiden und Abweichungen vom allgemeinen Amidmodell auf Konformationsabweichungen zurückgeführt werden sollten.



Das NMR-Spektrum des 2-Methyl-1-formyl-piperidins (7) weicht von dem der 1-Acetyl-Verbindung 2 ab und ist schwierig zu analysieren. Es zeigt das Vorliegen zweier Rotamerer im Verhältnis 1 : 1.5. Das Methinproton der in geringerer Menge vorhandenen *cis*-Form liegt bei τ 5.4, das der *trans*-Form bei τ 6.3. Bei Benzolverdünnung wandern beide Signale auseinander, die beiden Methylsignale zusammen. Dies spricht dafür, daß das *cis*-Methinproton äquatorial steht und die *cis*-Form die Konformation 7 bevorzugt. Eine Abweichung von der Sesselform läßt sich jedoch nicht ausschließen. Diese ist wahrscheinlich bei der *trans*-Form vorhanden, von der nur H_e⁶ mit τ 6.1 zugeordnet werden kann. Alle anderen α -Methylprotonen liegen im Multiplett τ 6.6–7.1.

Cyclohexanonoxim-Derivate

Als Vergleich zur *anti*-Nitroso-Verbindung 5B ist das Verhalten des 2-Methylcyclohexanonoxims (8) von Interesse, bei dem der Ringstickstoff durch Kohlenstoff ersetzt ist. Die magnetische Wirkung der Oximgruppe auf α -Protonen ist in Abbild. 4 wiedergegeben. Die chemischen Verschiebungen ergeben sich aus dem NMR-Spektrum des 4-tert.-Butyl-cyclohexanonoxims^{27–30)}. Die Differenz der chemischen Ver-

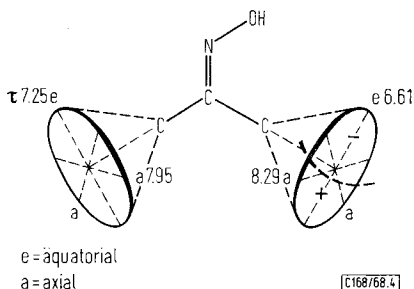
²⁷⁾ W. F. Trager und A. C. Huitric, Tetrahedron Letters [London] 1966, 825.

²⁸⁾ A. Daniel und A. A. Pavia, Tetrahedron Letters [London] 1967, 1145.

²⁹⁾ G. Janszó, F. Kállay, J. Koczor und R. Radics, Tetrahedron [London] 23, 3699 (1967).

³⁰⁾ G. J. Karabatsos und R. A. Taller, J. Amer. chem. Soc. 86, 4373 (1964).

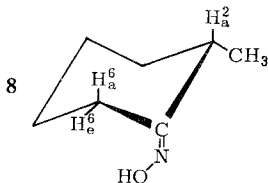
schiebung zwischen axialen und äquatorialen Protonen der *syn*-Anordnung ist sehr erheblich. Die Grenze der Signalüberschneidung zwischen *syn*- und *anti*-Protonen verläuft etwa in der Mitte durch den rechten Kreis. Dies folgt aus Überlegungen der Mittelwertbildung. Beim Cyclohexanonoxim erfolgt infolge Sesselinversion ein schneller Wechsel zwischen axialer und äquatorialer Stellung und damit eine Mittelwertbildung zwischen *a* und *e*. Dieser Mittelwert liegt im Entschirmungsbereich²⁷⁾. Bei einem Oxim mit frei drehbarer Methylgruppe findet man kaum eine Aufspaltung zwischen Protonen der *syn*- und *anti*-Form³¹⁾. Der Mittelwert der chemischen Verschiebung über alle Positionen des Kreises liegt offenbar nahe oder auf der Grenzlinie, die den Kreis schneidet.



Abbild. 4. Magnetische Wirkung einer Oxim-Gruppe auf α -Alkylprotonen.

Die angegebenen τ -Werte gelten für sonst nicht beeinflusste α -Methylenprotonen

Bei der Reaktion von 2-Methyl-cyclohexanon mit Hydroxylamin erhielten wir ausschließlich das kristalline *anti*-Oxim³²⁾. Das folgt aus dem NMR-Spektrum von **8** in Tetrachlorkohlenstoff, welches ein Einprotonensignal eines α -Methylenprotons bei τ 6.8 aufweist. Nach Abbild. 4 steht das Proton *syn*-äquatorial, woraus sich die *anti*-Konfiguration des Oxims ergibt. Das α -Methinproton liegt, wie die Spinentkopplung der CH_3 -Kopplung zeigt, bei τ 7.7. Dies ist eine chemische Verschiebung, die nach Abbild. 4 einem *anti*-axialen Proton zukommt. Daraus folgt, daß das Oxim bevorzugt in der normalen Konformation **8** mit äquatorialer Methylgruppe vorliegen sollte.



Die sterische Wechselwirkung zwischen der äquatorialen Methylgruppe und dem Oxim-Stickstoff ist offensichtlich nicht ausreichend, um die Sesselform in **8** so zu destabilisieren, wie es bei der *anti*-Nitroso-Verbindung **5B** beobachtet wurde. Dieses Ergebnis entspricht der höheren Stabilität des Cyclohexanringes gegenüber dem

³¹⁾ G. J. Karabatsos und N. Hsi, Tetrahedron [London] **23**, 1079 (1967).

³²⁾ A. Skita, Ber. dtsh. chem. Ges. **56**, 1014 (1923).

Piperidinring. Die Darstellung des **8** entsprechenden *syn*-Oxims ließ sich leider nicht verwirklichen. Das *syn*-Oxim sollte einen starken anomeren Effekt aufweisen, so daß bei dieser Verbindung mit einem Umklappen der normalen Sesselform zu rechnen ist.

Für Tieftemperatur-NMR-Messungen sind wir Herrn Dr. H. Friebolin, Freiburg, für Tieftemperatur-CD-Messungen Herrn Dr. G. Snatzke, Bonn, zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Die NMR-Spektren wurden mit den Geräten Varian A 60 und HA 100 aufgenommen. Als innerer Standard und als Lock-Signal wurde stets TMS benutzt. Die Doppelresonanzversuche wurden nach der „frequency sweep“-Methode durchgeführt.

4-Methyl-1-methylmercaptothiocarbonyl-piperidin: 6.0 g *4-Methyl-piperidin* wurden mit 49 g *Triäthylamin* und 37 g *Schwefelkohlenstoff* in 120 ccm Äthanol 30 Min. auf 50° erwärmt. Dann wurden 137 g *Methyljodid* zugesetzt und eine weitere Stde. bei 50° gehalten. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 200 ccm Wasser aufgenommen, dieses mit Äther extrahiert, die Ätherschicht mit Natriumsulfat getrocknet, eingengt und i. Vak. destilliert. Nach einem Vorlauf ging die reine Substanz bei Sdp._{0.1} 97° (Bad 155°) als schwach gelbliches Öl über. Ausb. 4.0 g (40%).

$C_8H_{15}NS_2$ (189.3) Ber. C 50.84 H 8.00 N 7.41 S 33.93
Gef. C 50.77 H 7.94 N 7.81 S 33.69

2-Methyl-1-acetyl-perhydroazepin (3): 2.4 g *7-Oxo-2-methyl-perhydroazepin*³³⁾ in 30 ccm Äther wurden mit 1.07 g *LiAlH₄* in 15 ccm Äther 48 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Im IR-Spektrum war die Amidbande des Ausgangsproduktes dann verschwunden. Nach Zugabe vom 3.5 ccm Essigester wurde 3 Tage mit 12 ccm *Acetanhydrid* bei Raumtemp. stengelassen. Dann gab man Salzsäure zu, bis das Aluminiumhydroxid gelöst war (pH 3), trennte die Ätherphase ab und schüttelte die Wasserphase nochmals mit Äther aus. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde i. Ölpumpenvak. destilliert. Sdp._{0.02} 80°, Ausb. 1.13 g (38%) farbl. Öl.

$C_9H_{17}NO$ (155.2) Ber. C 69.63 H 11.04 N 9.02 Gef. C 69.21 H 10.90 N 8.91

2-Methyl-1-formyl-piperidin (7): Zu 8.0 g *2-Methyl-piperidin* in 10 ccm Chloroform wurden unter Eiskühlung 13 g wasserfreies *Chloral* getropft³⁴⁾. Es wurde 5 Stdn. bei Raumtemp. gerührt und 0.5 Stdn. unter Rückfluß auf 100° erhitzt, die Chloroformschicht mit verd. Schwefelsäure und Natriumhydrogencarbonatlösung geschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. destilliert. Sdp.₁₆ 117–120°, Ausb. 8.1 g (79%) farbl. Öl.

$C_7H_{13}NO$ (127.2) Ber. C 66.10 H 10.30 N 11.02 Gef. C 65.71 H 10.08 N 10.78

4-Methyl-1-formyl-piperidin wurde analog **7** dargestellt. Sdp.₁₆ 120–123°, Ausb. 7.3 g (69%) farbl. Öl.

$C_7H_{13}NO$ (127.2) Ber. C 66.10 H 10.30 N 11.02 Gef. C 65.85 H 10.05 N 10.80

³³⁾ F. F. Blicke und N. J. Doorenbos, J. Amer. chem. Soc. **76**, 2317 (1954).

³⁴⁾ F. F. Blicke und C. J. Lu, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3933 (1952).