

SUMMARY

The synthesis and pharmacological activity of basically substituted dibenzothiazepines are described. They possess interesting antihistamine and antiserotonine activity. By varying the substituents in the benzene nuclei, and by a suitable choice of the basic side chains, the specificity and activity of some derivatives could be increased considerably, especially with the dibenzothiazepinones.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

135. Anwendung der Protonenresonanz zur Strukturaufklärung und Identifizierung natürlich vorkommender und synthetischer Chinone mit isoprenoider Seitenkette

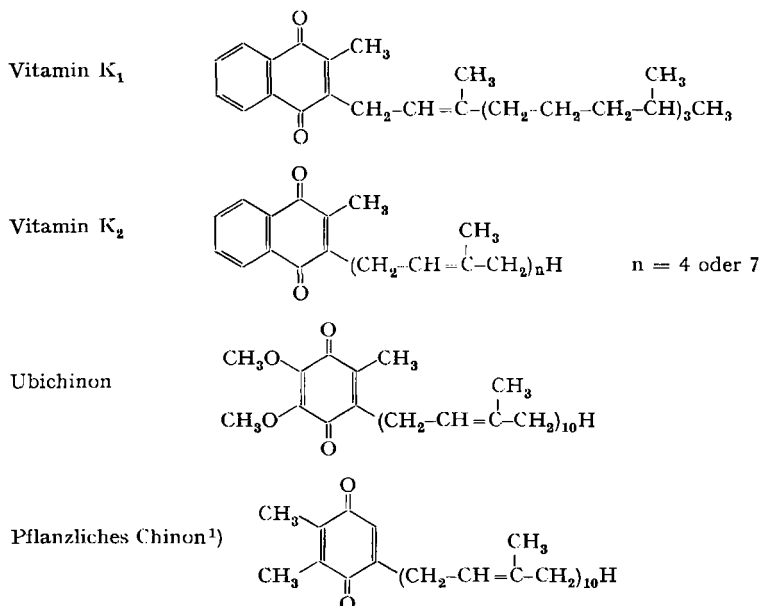
von C. v. Planta, E. Billeter und M. Kofler

Herrn Prof. Dr. P. KARRER zum 70. Geburtstag gewidmet

(25. IV. 59)

Mit Hilfe der hochauflösenden Kernresonanzspektroskopie ist es heute möglich, die Protonenstruktur selbst komplizierter Molekeln, wie sie bei den Naturstoffen vorkommen, aufzulösen.

Folgende Verbindungen wurden mit Hilfe der Protonenresonanz untersucht:



¹⁾ M. KOFLER, A. LANGEMANN, R. RÜEGG, L. H. CHOPARD-DIT-JEAN, A. RAYROUD & O. ISLER, *Helv.* **42**, 1283 (1959).

Bestrahlt man eine flüssige Probe einer chemischen Verbindung, die sich in einem starken magnetischen Feld befindet, mit Radiokurzwellen, so gibt jedes nicht äquivalente Proton in der Molekel Anlass zu einer typischen Resonanz. Umgekehrt lassen sich aus der Lage der Resonanz im Protonenresonanzspektrum Rückschlüsse auf die chemische Natur des betreffenden Protons ziehen. Die Fläche der Resonanzkurve ist proportional der Anzahl der entsprechenden Protonen in der Molekel. Ausser der Lage der Resonanz im Spektrum ist auch ihre Struktur für die Chemie von Bedeutung. Protonen, die durch eine C-C-Bindung voneinander entfernt sind, können in eine magnetische Wechselwirkung miteinander treten. Diese Wechselwirkung erfolgt über die chemische Bindung und gibt Anlass zur Aufspaltung einer Linie in ein Multiplett.

Man kann diese Effekte für 2 Systeme von nicht äquivalenten Protonen (a und b), die durch eine C-C-Bindung voneinander getrennt sind, folgendermassen formulieren.

$$E = \hbar \gamma H_a M_a + \hbar \gamma H_b M_b + \hbar A_{ab} M_a M_b \quad (1)$$

dabei bedeutet:

- E = magnetische Energie des Systems
 M_a, M_b = totale magnetische Quantenzahl
 A_{ab} = Spin-Spin Kopplungskonstante (berücksichtigt die magnetische Wechselwirkung)
 H_a, H_b = magnetische Feldstärke am Orte des Protons
 γ = gyromagnetisches Verhältnis des Protons

Diese Formel gilt nur unter der Voraussetzung, dass der Linienabstand gross ist gegen die Multiplett-Aufspaltung.

Fig. 1 zeigt das Protonenspektrum²⁾ von Vitamin K₂ mit einer Seitenkette von 4 und 7 Isopreneinheiten.

Bei – 12 Hz liegt die Resonanz der Protonen des aromatischen Ringes. Das Aufspaltungsbild ist typisch für ein π -Elektronensystem, bei dem eine Spin-Spin-Kopplung auch über 2 C-C-Bindungen möglich ist. Das Aufspaltungsbild entspricht den theoretischen Erwartungen³⁾. Die Resonanz bei 57 Hz erfolgt durch die Doppelbindungsprotonen in der Seitenkette. Man erkennt im Spektrum der Verbindung mit 4 Isopreneinheiten die Triplettaufspaltung durch die benachbarten CH₂-Protonen. Bei 101 Hz liegt die Resonanz der CH₂-Protonen der Isoprenkette, die unmittelbar an den Chinonkern gebunden sind. Diese Resonanz zeigt Dublettaufspaltung wegen des benachbarten Doppelbindungsprotons. Die übrigen Resonanzen können wie in der Fig. angegeben, den verbleibenden CH₂- und CH₃-Gruppen der Molekel zugeordnet werden. Diese Zuordnung kann auf Grund von Intensitätsbetrachtungen gemacht werden. Beim Vitamin K₂ mit 7 Isopreneinheiten ist die Intensität der Resonanz der an den Chinonkern gebundenen Methylprotonen relativ zu der Resonanz der Methylenprotonen kleiner als beim Vitamin K₂ mit 4 Isopreneinheiten.

Fig. 2 zeigt das Protonenresonanzspektrum von Vitamin K₁.

Wie bei den K₂-Vitaminen erhält man bei – 12 Hz Absorption durch die aromatischen Protonen. Bei 56 und 101 Hz liegt die Resonanz der Protonen der zwei ersten Glieder der Phytlyseitenkette. Man erkennt hier schöner als beim Vitamin K₂ die Tripletstruktur der Resonanz der Doppelbindungsprotonen. Für dieses Pro-

²⁾ Als interner Standard zur Absoluteichung der Spektren dienten Tetramethylsilan und Benzol.

³⁾ SCHNEIDER *et al.*, *Annals New York Acad. Sciences* **70**, 763 (1959).

tonensystem gilt die Formel (1) für 2 nicht äquivalente Protonensysteme. Die Spin-Spin-Kopplungskonstante A_{ab} ergibt sich zu 7,5 Hz. Die gleiche Kopplungskonstante gilt auch für eine Isoprenkette. Die weitere Zuordnung der Resonanzen ersieht man aus Fig. 2.

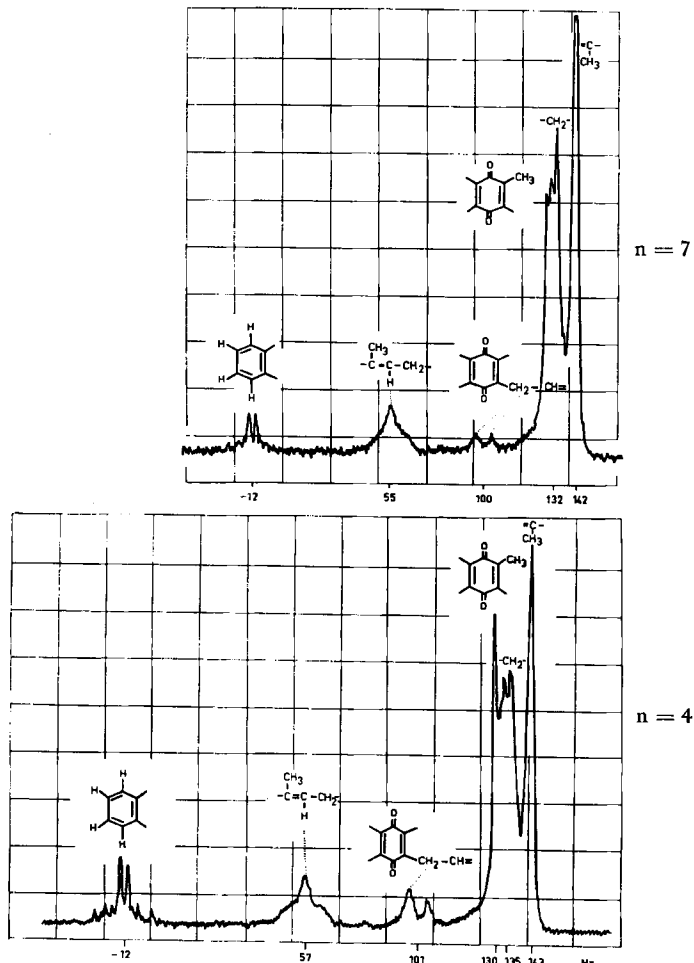


Fig. 1. Protonenresonanzspektrum von Vitamin K_2 in CCl_4 , aufgenommen bei 25 MHz bezogen auf Benzol

Im Spektrum des Ubichinons⁴⁾ (Fig. 3) hat man neben den Resonanzen der Protonen der Isoprenkette weitere Resonanzen, die typisch sind für die Art der Substitution des Benzochinonringes. Bei 241 Hz liegt die Resonanz der Methoxyprotonen. Die übrigen Resonanzen können in ähnlicher Weise wie bei den K-Vitaminen den Protonen der Isoprenkette und der ringgebundenen Methylgruppe zugeordnet werden.

Beim pflanzlichen Chinon (Fig. 4) liegt bei 388 Hz die Resonanz des Protons am Chinonring.

⁴⁾ D. E. WOLF et al., J. Amer. chem. Soc. 80, 47 (1958).

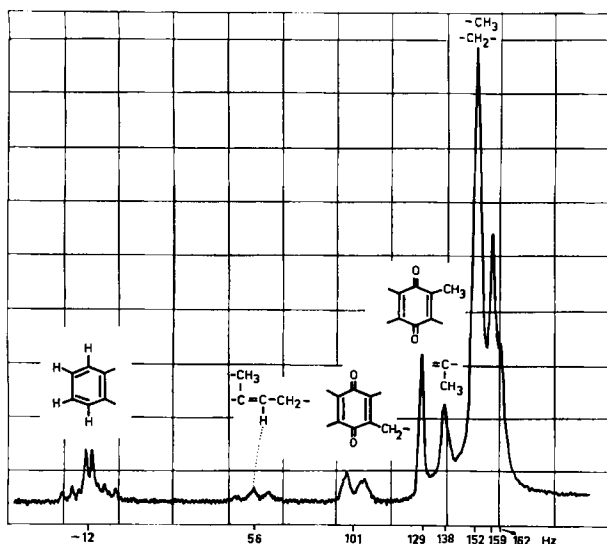


Fig. 2. Protonenresonanzspektrum von Vitamin K_1 in CCl_4 , aufgenommen bei 25 MHz bezogen auf Benzol

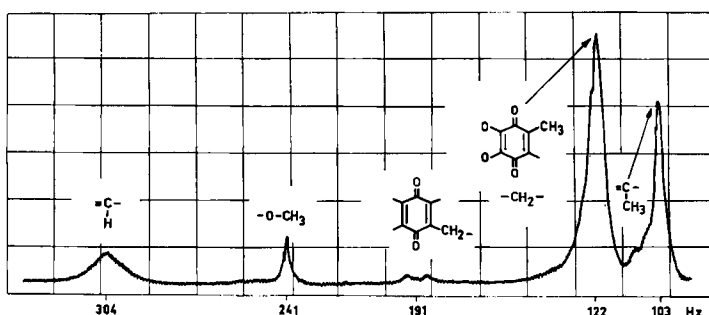


Fig. 3. Protonenresonanzspektrum von Ubichinon in CCl_4 , aufgenommen bei 60 MHz bezogen auf Tetramethylsilan

Das bei grosser Verstärkung aufgenommene Spektrum (unterer Teil der Fig. 4) erlaubt eine recht genaue Integration der Resonanzlinien zwischen 150 und 400 Hz. Setzt man die Fläche der Resonanzkurve des einzelnen Protons am Chinonring gleich 1, so erhält man für die übrigen Resonanzen die in der Fig. angegebenen Werte, die bei dieser Normierung den Protonenzahlen entsprechen. Es ist dies eine besonders nützliche Eigenschaft der Protonenresonanzspektren, dass dem Integral einer Absorptionslinie eine direkte chemische Bedeutung zukommt.

Die folgende Tab. (Fig. 5) zeigt nochmals die Lage der verschiedenen Resonanzen, aber in absoluten Einheiten bezogen auf Benzol, so dass ein Vergleich möglich ist.

Die in der Tab. angegebenen Verschiebungen (δ) wurden nach der in der Literatur üblichen Formel:

$$\delta = \Delta\omega/\omega_0 \cdot 10^6$$

berechnet.

Dabei bedeutet: $\Delta\omega$ = Frequenzverschiebung bezogen auf Benzol, ω_0 = Senderfrequenz.

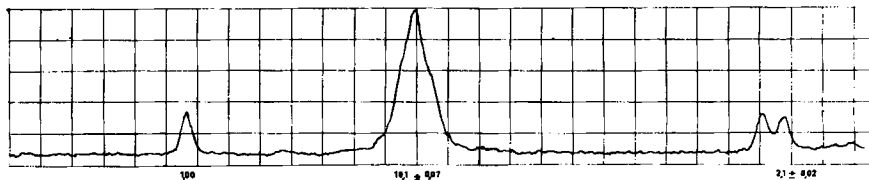
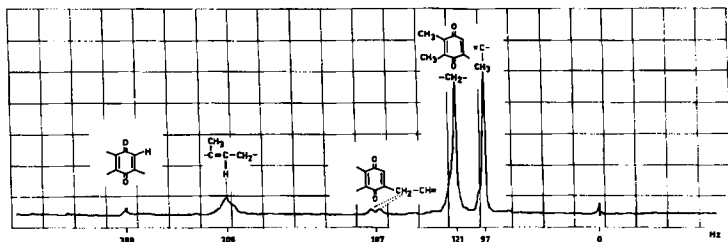


Fig. 4. Protonenresonanzspektrum des pflanzlichen Chinons, aufgenommen bei 60 MHz in CDCl_3 bezogen auf Tetramethylsilan

	K_1	K_2 (7)	K_2 (4)	Ubichinon	pflanzliches Chinon
Aromatische H	-0,048	-0,048	-0,048		
CH_3 am Ring	0,52	0,51	0,52		
$=\text{CH}$ in Isoprenkette	0,22	0,22	0,23	0,19	0,18
$=\text{C}-$ in Isoprenkette CH_3	0,55	0,57	0,57	0,52	0,53
	0,40	0,40	0,40	0,38	0,38
					0,09

Fig. 5.

Herrn Prof. P. HUBER und Herrn Prof. H. GÜNTHARD möchten wir für die Überlassung der Apparaturen für diese Messungen bestens danken, ebenso der Firma VARIAN ASSOCIATES, Palo Alto, California, für die Aufnahme des Spektrums des pflanzlichen Chinons.

SUMMARY

It is shown how the proton structure of even complicated naturally occurring molecules can be resolved by high resolution nuclear magnetic resonance. This information is used for the structural elucidation of these molecules.

Chemische Forschungsabteilung
der F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG., Basel