

SUMMARY

The reaction of butadiene dioxide (DL- and *meso*-) with various hydrazines led to 1:1-adducts having either pyrazolidine or piperidazine structures. Using N,N'-disubstituted hydrazines, pyrazolidine derivatives were obtained with yields of 70–80%, whereas hydrazine itself reacted with DL-butadiene dioxide to give about 20% of *trans*-4,5-dihydroxypiperidazine and a small quantity of *trans*-2,3-*trans*-7,8-tetrahydroxy-10-azaquinolizidine. The five ring closure reaction seems to be a general and preparatively interesting pyrazolidine synthesis. The structure of a representative of the 5- and of the 6-ring system was proven by their conversion into open chain diamines. The constitutions of these diamines were established by independent synthesis or by conversion into known compounds. The assignation of the other 1:1-adducts to the pyrazolidine or to the piperidazine series respectively was carried out by means of NMR.-analysis.

Forschungslaboratorium der DEWEY & ALMY AG, Zürich

303. Über die Stereochemie der cyclischen Additionsprodukte von Butadiendioxid mit Hydrazinen

von W. Koch und Hch. Zollinger

(25. IX. 63)

Wir berichten im folgenden über Kernresonanz-Untersuchungen an den von MEYER & GABLER¹⁾ gefundenen cyclischen Additionsverbindungen von Butadiendioxid mit Hydrazinen. Die Ähnlichkeit der C–C- mit den C–N-Kernabständen (C–C = 1,54 Å und C–N = 1,47 Å) und -Valenzwinkeln ($\text{C} \curvearrowright \text{C} = 109^\circ 28'$ und $\text{C} \curvearrowright \text{N} = 109^\circ$) lässt vermuten, dass die neuen Piperidazin- und Pyrazolidin-Derivate gemäss den Gesetzen der alicyclischen Stereochemie aufgebaut sind. Die enge Verwandtschaft ergibt sich natürlich auch beim Vergleich von Stereomodellen.

Zur Untersuchung der Konfigurations- und Konstitutionsverhältnisse schien uns deshalb die Kernresonanz-Spektroskopie geeignet.

A. Sechsringstrukturen (Piperidazin-4,5-diol und seine Derivate)

Auf Grund der Symmetrieeigenschaften sind prinzipiell nur 2 Sesselkonstellationen²⁾ zu erwarten, wenn die äquatorialen Substituenten durch interne Rotation in die axiale Lage geklappt werden und umgekehrt (s. Fig. 1).

Alle unsere Spektren zeigten bei hohem Feld die äquivalenten Resonanzsignale der Kohlenstoff- und Stickstoff-Substituenten; für unsere 1,2,4,5-tetrasubstituierten Verbindungen konnten demzufolge 2 konformere Paare aufgeschrieben wer-

¹⁾ H. R. MEYER & R. GABLER, *Helv.* **46**, 2685 (1963).

²⁾ Auf die Besprechung der beiden energetisch ungünstigen Wannenkonstellationen kann verzichtet werden.

den, wenn der stereochemischen Äquivalenz der beiden Stickstoff- (1- und 2-Stellung) und Kohlenstoff-Substituenten wegen die Konstitutionsisomeren mit paarweiser *cis*-Anordnung ausgeschlossen werden (s. Fig. 2).

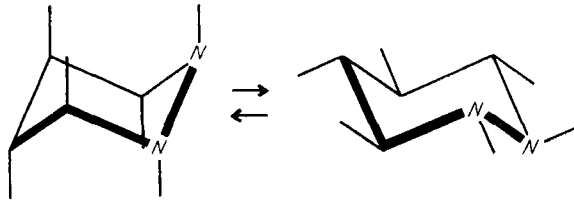


Fig. 1. Sesselkonstellationen von Piperidazin-4,5-diol-Derivaten

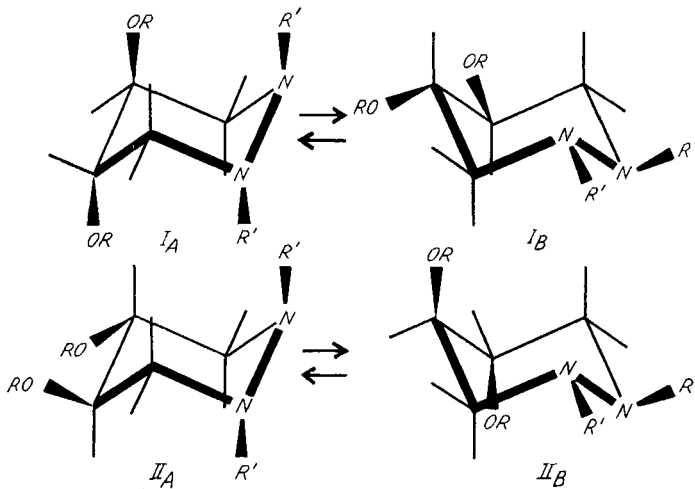


Fig. 2. Strukturen der Konfigurationsisomeren

Die Strukturen IA und IIA, IB und IIB, bzw. IA und IIB, sind Konfigurationsisomere und können spektroskopisch unterschieden werden.

Die zu diesem Zwecke untersuchten Derivate sind zusammen mit den in unseren Kernresonanzspektren gefundenen Signalen und Kopplungskonstanten in Tabelle 1 aufgeführt.

In allen unseren Spektren ergibt sich die paarweise *trans*-Anordnung der Substituenten in 1-, 2-, 4- und 5-Stellung durch das Auftreten der scharfen N-Methyl- bzw. O-Methyl-Signale (Singlette) im hohen Feld. Die verbleibenden Signale bei kleinerer Magnetfeldstärke lassen sich in 3 Gruppen von Protonen gleicher Intensität ordnen und können als A_2XY -Systeme interpretiert werden.

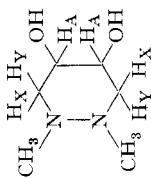
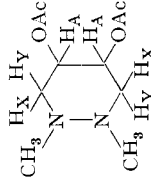
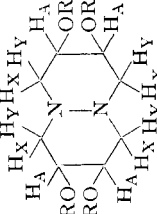
In Übereinstimmung mit Konfigurationsuntersuchungen in der Cyclohexan- und Pyranose-Reihe^{3) 4) 5)} treten bei kleinerer Feldstärke die zwar strukturell, aber magnetisch nicht ganz identischen Methinprotonen H_A als minim aufgespaltenes

³⁾ F. A. L. ANET, J. Amer. chem. Soc. 84, 1053 (1962).

⁴⁾ H. CONROY, Advances org. Chemistry 2, 265 (1960).

⁵⁾ R. U. LEMIEUX, R. K. KULLNIG, H. J. BERNSTEIN & W. G. SCHNEIDER, J. Amer. chem. Soc. 79, 1005 (1957).

Tabelle 1. Protonenresonanzspektren der Sechsringsstrukturen^{a)}

Verbindungen	Lösungsmittel und Referenz	-CH ₃	-OH	H _A	H _X	H _Y
	CDCCl ₃ /TMS	2,45 (6) S	5,04 (2) S	3,64 (2) B	1,92 – 3,02 (4) B	H _Y
	D ₂ O/DSS	2,60 (6) S	4,72 S (HDO)	3,64 (2) B; J _{AX} = 5	3,00 (2) Q; J _{XV} = 13 J _{AX} = 5	2,58 (2) D; J _{XV} = 13
	CDCCl ₃ /TMS	-N-CH ₃ 2,45 (6) S	-O-Acetyl 1,97 (6) S	H _A 4,90 (2) T; J _{AX} = 2	H _X 2,90 (2) Q; J _{XV} = 13 J _{AX} = 5	H _Y 2,80 (2) D; J _{XV} = 13
	CDCCl ₃ /TMS	-N-Acetyl 2,14 (6) S	-O-Acetyl 2,06 (6) S	H _A 4,84 (2) D; J _{AX} = 2	H _X 4,78 (2) Q; J _{XV} = 14 J _{AX} = 2	H _Y 3,18 (2) D; J _{XV} = 14
	CDCCl ₃ /TMS	-O-Acetyl 2,13 (12) S	-O-Acetyl	H _A 4,92 (4) T; J _{AX} = 5 wenig aufgel.	H _X 3,04 (4) Q; J _{XV} = 11 J _{AX} = 5 wenig aufgel.	H _Y 2,45 (4) D; J _{XV} = 11 wenig aufgel.

^{a)} Die Spektren in Deuteriochloroform wurden mit Tetramethylsilan (TMS), diejenigen in D₂O mit 2,2-Dimethyl-2-silapentan-5-sulfonat (DSS) als innerem Standard aufgenommen. Chemische Verschiebungen als δ -Werte in ppm. Werte in Klammern: Anzahl der Protonen. S = Singlett; D = Dublett; T = Triplet; Q = Quartett; B = breites Multiplett; bei den Multipletten wird als chemische Verschiebung die Lage des Zentrums angegeben. J_{xx'} = Kopplungskonstante der Protonen X und X' in Hz; J = abgelesene Aufspaltung in Hz.

Dublett im Falle des Tetraacetyl-piperidazindiols, als wenig aufgelöste Triplette bei den anderen Verbindungen auf. Die Kopplungskonstante von 5 Hz (bzw. 2 Hz) entspricht der Spin-Spin-Wechselwirkung zweier vicinaler Protonen in axial-äquatorialer Konfiguration und lässt sich auch im Quartett der geminal- und vicinalgekoppelten Methylenprotonen H_X ablesen: bei Annahme der Gültigkeit der KARPLUS'schen Beziehung⁶⁾ würde sie einem Dihedralwinkel von ca. 40° entsprechen.

Das Fehlen einer messbaren Aufspaltung zwischen den Protonen H_A und H_Y , die als wenig aufgelöste Dublette absorbieren (geminale Kopplungskonstante von 11–14 Hz), der deutliche Shift zwischen den geminal gekoppelten Methylenprotonen H_X und H_Y und die Schärfe der Signale R und R' weisen darauf hin, dass das Vorhandensein der beiden konformeren Gleichgewichte $IA \rightleftharpoons IB$ und $IIA \rightleftharpoons IIB$ ausgeschlossen werden muss. Die beiden Strukturen IA und IIB besitzen in 4- und 5-Stellung axiale Substituenten und sind demzufolge Konfigurationsisomere. Das Fehlen einer koaxialen Kopplung schliesst die Strukturen IB und IIA mit axialen Methinprotonen aus. Für eine kaum messbare Kopplungskonstante $J < 1$ Hz ergibt die KARPLUS'sche Beziehung einen Dihedralwinkel von ca. 80° , was unsere Analyse bestätigt.

Beim Aufzeichnen der Projektion, die sich beim Blick in Richtung der beiden Kohlenstoffatome 3 und 4 oder 6 und 5 ergibt (Fig. 3), wird ersichtlich, dass eine gestaffelte Konstellation mit Dihedralwinkeln von 40° und 80° unsere Stereoverhältnisse am besten wiedergibt: eine solche Konstellation ist aber mit einer axialen Lage der Substituenten Z am C-4 und C-5 verbunden.

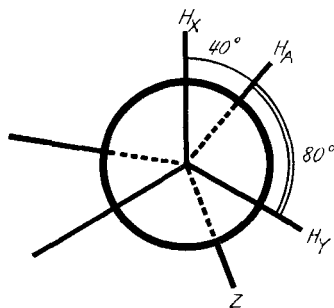


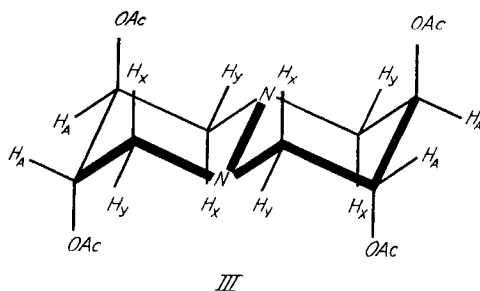
Fig. 3. Projektion der Strukturen IA bzw. IIB

Ein Vergleich des Spektrums von 1,2-Diacetyl-4,5-diacetoxy-piperidazin mit denjenigen von 1,2-Dimethyl-4,5-diacetoxy-piperidazin, 1,2-Dimethyl-4,5-dihydroxy-piperidazin und 2,3,7,8-Tetra-O-acetyl-10-aza-chinolidin lässt vermuten, dass die bedeutende chemische Verschiebung zwischen axialen und äquatorialen Methylenprotonen (H_X und H_Y) auf einen zweifachen «Deshielding»-Effekt der axialen Acetylreste in 1,3-Stellung zurückzuführen ist⁷⁾. Der minime Resonanzfrequenzunterschied von 3 Hz zwischen den Protonen H_A und H_X erklärt auch die für eine vicinale axial-äquatoriale Wechselwirkung sehr kleine Aufspaltung von 2 Hz.

⁶⁾ M. KARPLUS, *J. chem. Physics* **30**, 11 (1959).

⁷⁾ S. BROWNSTEIN, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 1606 (1959).

Das Fehlen einer zweifachen 1,3-diaxialen Acetylrest-Wechselwirkung im hochsymmetrischen 2,3,7,8-Tetra-O-acetyl-10-aza-chinolizidin mit *trans*-diäquatorial-verknüpfter Ring-Konstellation III⁸⁾ hingegen begründet die grosse chemische Verschiebung der axialen Methylensignale in Richtung grösserer Feldstärken; mit dieser Verschiebung erreicht die axial-äquatoriale Kopplungskonstante zweier vicinalen Kerne den üblichen Wert von 5 Hz.



Es wäre möglich, dass die hier postulierte tetraaxiale Konstellation IA der monocyclischen Verbindungen aus sterischen Gründen sehr schwer oder gar nicht in die tetraäquatoriale Konstellation IB umgelagert wird. Dies könnte das überraschende Fehlen eines konformereren Gleichgewichts erklären.

Auch die von GARBISCH⁹⁾ durchgeführten Protonenresonanz-Untersuchungen von 1-Phenylcyclohexen und substituierten Derivaten lassen das Vorliegen einer axialen Anordnung von grossen Substituenten wie *t*-Butylreste vermuten.

Die überraschende axiale Anordnung der Stickstoff-Substituenten hingegen wurde bereits von ARONEY & LE FÈVRE¹⁰⁾ auf Grund von Dipolmessungen für Piperidin und Morpholin postuliert. Dies würde in unserem Fall bedeuten, dass die idaxiale Acetyl-Konstellation einer diaxialen Anordnung der einsamen Elektronenpaare vorzuziehen ist. Die diäquatoriale Anordnung der einsamen Elektronenpaare ist mit einer grösseren Delokalisierungsenergie verbunden.

B. Fünfringstrukturen (1,2-Dimethyl-3-hydroxymethyl-4-hydroxy-pyrazolidine)

Um einer energetisch ungünstigen ekliptischen Konstellation der Stickstoff- und Kohlenstoff-Substituenten auszuweichen, ist bei den neuen Verbindungen in noch vermehrter Masse als bei Cyclopentan eine von der Planarität abweichende Geometrie zu erwarten. Dies geht aus Modellversuchen hervor und wird durch die Tatsache einer signifikanten chemischen Verschiebung der Stickstoff-Substituenten in unseren Kernresonanzspektren bestätigt.

Währenddem die spektroskopischen Daten der stereochemischen Untersuchungen im Piperidaziningring Angaben von Konformation und Konfiguration zu vermitteln vermochten, erlaubten uns die weiter unten zu besprechenden Spektren höchstens: a) eine Differenzierung der Fünfring- und Sechsringstrukturen; b) eine Unterscheidung der Konfiguration an den Zentren 3 und 4. Der beiden aktiven Zentren

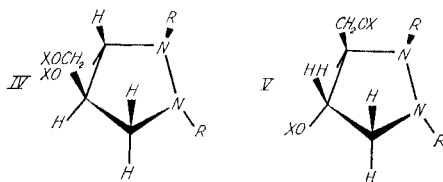
⁸⁾ J. MUSER & R. E. RICHARDS, Proc. chem. Soc. 1958, 230.

⁹⁾ E. W. GARBISCH, J. org. Chemistry 27, 4243, 4249 (1962).

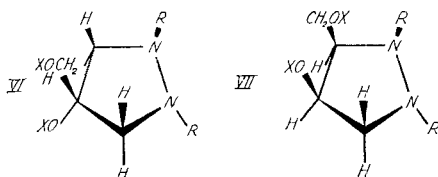
¹⁰⁾ M. ARONEY & J. LE FÈVRE, J. chem. Soc. 1958, 3002.

wegen kann in der *trans*- und *cis*-Reihe je ein diastereomeres Paar aufgeschrieben werden, wenn die zu jeder Verbindung gehörende und spektroskopisch nicht differenzierbare enantiomere Form nicht berücksichtigt wird. Die Verhältnisse sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2. *Stereoisomere der Fünfringstrukturen*
trans-Reihe (DL-Butadiendioxid-Synthesen)



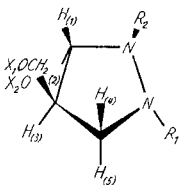
cis-Reihe (meso-Butadiendioxid-Synthesen)



Der Kompliziertheit der spektroskopischen Daten wegen (Überlagerungen, komplexe Spin-Spin-Wechselwirkungen, schlecht aufgelöste Spektren usw.) mussten verschiedene Derivate herangezogen werden. Zu diesem Zwecke wurden die in Tabelle 3 aufgeführten Verbindungen untersucht.

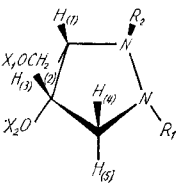
Tabelle 3. *Untersuchte Pyrazolidin-Derivate*

trans-Verbindungen



- | | |
|--|--------------------------------|
| a) $R_1, R_2 = \text{CH}_3-$ | d) $R_1, R_2 = \text{Phenyl-}$ |
| $X_1, X_2 = \text{H-}$ | $X_1, X_2 = \text{H-}$ |
| b) $R_1, R_2 = \text{CH}_3-$ | e) $R_1, R_2 = \text{Phenyl-}$ |
| $X_1, X_2 = \text{Acetyl-}$ | $X_1, X_2 = \text{Acetyl-}$ |
| c) $R_1, R_2 = \text{CH}_3-\text{CH}_2-$ | |
| $X_1, X_2 = \text{H-}$ | |

cis-Verbindungen



- | |
|--------------------------------|
| a) $R_1, R_2 = \text{CH}_3-$ |
| $X_1, X_2 = \text{H-}$ |
| b) $R_1, R_2 = \text{Phenyl-}$ |
| $X_1, X_2 = \text{H-}$ |

Tabelle 4 enthält die Ergebnisse der Protonenresonanzspektren dieser Fünfringstrukturen.

Tabelle 4. Kernresonanzspektren der Fünfringsstrukturen^{a)}

Verbindungen	Lösungs- mittel und Referenz	R ₁	bzw. R ₂	X ₁	X ₂	H _(t)	H _(s)	H ₍₄₎ bzw. H ₍₆₎	
a) trans-Verbindungen									
R ₁ , R ₂ = CH ₃ - X ₁ , X ₂ = H-	CDCl ₃ /TMS	2,42 (3) S	2,54 (3) S	3,90-4,50 (2) S; Konz. abh.		2,42-2,54 (1) B; über- lagert	3,62 (2) D; J = 5	4,23 (1) B; wenig aufgelöst J' = 2	2,63 (1) B überlagert
R ₁ , R ₂ = CH ₃ - X ₁ , X ₂ = Acetyl	CCl ₄ /TMS	2,34 (3) S	2,46 (3) S	2,02 (6) S		2,40-2,88 (1) B; über- lagert	4,03 (2) D; J = 6	4,92 (1) B; wenig aufgelöst J' = 1-2	2,40-2,88 (1) B überlagert
R ₁ , R ₂ = Äthyl X ₁ , X ₂ = H-	CDCl ₃ /TMS	CH ₂ : 2,60 (2) Q; J = 6 CH ₃ : 1,07 (3) T; J = 6	CH ₂ : 3,00 (2) Q; J = 6 CH ₃ : 1,10 (3) T; J = 6	3,78 (2) S		2,18-3,30 (1) B; über- lagert	3,50 (2) D; J = 5	4,38 (1) Q; J = 5	2,18-3,30 (2) B; überlagert
R ₁ , R ₂ = Phenyl X ₁ , X ₂ = H-	CDCl ₃ /TMS	6,66-7,33 (10) B; überlagert		2,03 (2) S; wenig aufgelöst		3,00-3,83 (1) B; über- lagert	3,67 (2) D; J = 5	4,43 (1) B; wenig aufgelöst J' = 6	3,95 (1) Q; J = 12 überlagert
R ₁ , R ₂ = Phenyl X ₁ , X ₂ = Acetyl	CDCl ₃ /TMS	6,67-7,41 (10) B; überlagert		1,80 (3) S	S	4,00-4,33 (1) B; über- lagert	4,15 (2) S	5,40 (1) B; wenig aufgelöst J' = 5	3,95 (1) Q; J = 11 J' = 4
b) cis-Verbindungen									
R ₁ , R ₂ = CH ₃ - X ₁ , X ₂ = H-	CDCl ₃ /TMS	2,47 (3) S	2,52 (3) S	4,33 (2) S; Konz. abh.		2,16-3,00 (1) B; über- lagert	3,79 (2) D; J = 5	4,53 (1) Q; J = 7	2,17-3,00 (1) B; überlagert
R ₁ , R ₂ = Phenyl X ₁ , X ₂ = H-	CDCl ₃ /TMS	6,66-7,50 (10) B; überlagert		2,34-2,87 (2) B		3,92 (1) B; über- lagert	3,95 (2) D; J = 2	4,75 (1) B; wenig aufgelöst J' = 5	3,87 (1) Q; über- lagert; J = 3

a) Bezeichnungen wie in Tab. 1

Selbstverständlich weisen die Spektren der Fünfringstrukturen die Symmetrieelemente der Piperidazin-Spektren nicht auf. Die Signale der Stickstoff- und Kohlenstoff-Substituenten treten einzeln als Singlette auf. Das Dublett der Methylenprotonen $H_{(2)}$ konnte trotz Überlagerungen mit einer Ausnahme in allen unseren Spektren aufgefunden werden. Wie Tabelle 4 zeigt, betrug die Kopplungskonstante meistens 5 Hz (Spin-Spin-Wechselwirkung mit $H_{(1)}$).

Das Methinproton $H_{(3)}$ in 4-Stellung tritt bei kleinen Magnetfeldstärken als schlecht aufgelöstes Multiplett auf, und allein das Spektrum von *N,N'*-Diäthyl-3-methylol-4-hydroxy-pyrazolidin ermöglichte die Auflösung der Bande zu einem deutlich symmetrischen Quartett. Die Aufspaltung betrug 5 Hz.

Die Signale der cyclischen Methylenprotonen $H_{(4)}$ bzw. $H_{(5)}$ treten häufig, wenn nicht überlagert, als Quartett auf: Die geminalen und vicinalen Kopplungskonstanten betragen wie früher 11–12 bzw. 2–6 Hz.

Möglicherweise sind die Multiplette der Protonen $H_{(1)}$ und $H_{(5)}$ bei höherem Feld als $H_{(4)}$ meistens überlagert, was auf die sehr ähnlichen chemischen Verschiebungen und damit Abschirmungen zurückzuführen ist. Spezifische Zuordnungen waren hier allgemein leider nur auf Grund der Integralmessungen möglich.

Aus diesen Daten lassen sich in der *trans*-Reihe die beiden Strukturen IV oder V (Tab. 2) kaum differenzieren, doch ist aus chemisch-mechanistischen (*trans*-Addition) und sterischen Gründen eine Struktur mit abwechslungsweiser Anordnung der Substituenten oberhalb und unterhalb der Ringebene plausibel. Die zusätzliche Schwierigkeit der Differenzierung reiner Konfigurations- und Konformations-Einflüsse schliesst eine weitergehende Interpretation unserer Kernresonanzdaten leider aus.

Zusammenfassend ergibt sich aus unseren Untersuchungen, dass die auf chemischem Wege postulierten Fünfringstrukturen bestätigt werden können und dass sich die *cis*- und *trans*-Verbindungen spektroskopisch unterscheiden.

Wir danken den Herren Dr. H. R. MEYER und Dr. R. GÄBLER (DEWEY & ALMY AG, Zürich) für die Darstellung der Verbindungen, Herrn PD Dr. W. VON PHILIPSBORN (Universität Zürich) für anregende Diskussionen und Frl. V. KLOPFSTEIN (VARIAN AG, Zürich) für die Aufnahme der Spektren.

SUMMARY

1) Derivatives of piperidazine and pyrazolidine have been investigated by NMR.-spectroscopy.

2) The results of the analysis of the piperidazine NMR. spectra are consistent with a tetraaxial conformation of the substituents in 1-, 2-, 4- and 5-positions.

3) The NMR. spectra of the pyrazolidine derivatives support the structures determined by chemical means.

Technisch-chemisches Laboratorium
Eidg. Technische Hochschule, Zürich
