

NH-VALENZGRUNDSCHWINGUNG UND KONFORMATION VON PIPERIDIN-DERIVATEN

Friedrich Moll

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Tübingen

(Received in Germany 5 September 1968; received in UK for publication 11 September 1968)

Die bevorzugte Konformation von Piperidin und seinen Derivaten ist in jüngster Zeit häufig Gegenstand von Diskussionen gewesen; auf Grund von Kerr-Konstanten-, NMR- und Mikrowellen-Untersuchungen hat sich ein wesentlicher Teil der Bearbeiter für eine axiale Lage der NH-Bindung entschieden (1). Unsere Untersuchungen der NH-Valenzgrundschiwingung ergaben in Verbindung mit Wasserstoffbrückenuntersuchungen den Nachweis einer bevorzugt äquatorialen Lage der NH-Bindung in Piperidin und einem Teil seiner Derivate (2). Da in der Zwischenzeit über Untersuchungen der NH-Valenzoberschwingung berichtet wurde, die auf Grund von Analysen der Bandenform zu ähnlichen Schlußfolgerungen führten (3), sollen im folgenden Einzelheiten unserer in der Beweisführung unabhängigen Untersuchungen mitgeteilt werden.

Für die NH-Valenzgrundschiwingung von Piperidin und seinen Derivaten ergeben sich, bei Aufnahme nach einer intermolekulare Wechselwirkungen ausschließenden Methode (4), zwei Banden bzw. eine sehr intensive Bande und eine Bandenschulter (in TAB.1 ist eine Auswahl der von uns untersuchten Piperidinderivate aufgeführt; Dibutylamin zeigt als sekundäres aliphatisches Amin nur eine Bande). Bei Piperidin selbst, das in Lösung eine intensive Bande bei 3353 und eine Bandenschulter bei 3330 cm^{-1} zeigt, erscheinen im gasförmigen Zustand die beiden Banden völlig getrennt voneinander (5). Analog zu Cyclohexanen mit einem Substituenten X, bei denen die äquatoriale CX-Bindung eine höhere Valenzschwingungsfrequenz als die axiale Bindung hat (6,7), ist die

TAB.1

NH-Valenzschwingungsfrequenzen [cm^{-1}] von Piperidin und Derivaten, gemessen in CCl_4 und in C_2Cl_4 , Konz. $< 10^{-2}$ M, 25° .

| | $\nu(\text{NH})_e$ | $\nu(\text{NH})_a$ | E_e/E_a |
|------------------------------------|--------------------|--------------------|-----------|
| Piperidin (= p.) | 3353 | 3330 | 2,0 |
| 2-Methyl-p. | 3345 | 3325 | 1,6 |
| 2-Äthyl-p. | 3350 | 3330 | 1,4 |
| Conhydrin | 3345 | 3328 | 0,8 |
| 3-Methyl-p. | 3358 | 3328 | 2,1 |
| 3-Hydroxy-p. | 3363 | 3333 | 3,3 |
| 3-Phenyl-3-hydroxy-p. | 3365 | 3330 | 7,0 |
| 4-Methyl-p. | 3355 | 3325 | 2,2 |
| Morpholin | 3358 | 3330 | 2,0 |
| Camphidin | 3360 | 3320 | 7,6 |
| 1,2,3,4-Tetrahydroiso- chinolin | 3363 | 3333 | 1,5 |
| Di-n-butylamin | | 3335 | |

Bande mit der höheren Frequenz der äquatorialen, die mit der niedrigeren Frequenz der axialen NH-Bindung zuzuordnen. Eine Sicherung dieser Zuordnung nach den von Cyclohexanderivaten bekannten Methoden (6,7) ist nicht möglich, da bei Piperidinderivaten zu der Ring- die Stickstoff-Inversion tritt. Wie wir fanden, ist ein Beweis durch Untersuchung von Verbindungen möglich, bei denen durch eine Wasserstoffbindung zum einsamen Elektronenpaar am Stickstoff eine bestimmte Konformation stark begünstigt wird: Bei 3-Hydroxypiperidin ist die als solche bekannte $\text{OH}\cdots\text{N}$ - Brücke (8) im Sinne von Form A (ABB.1, $\text{R} = \text{H}$) nur bei äquatorialer Lage der NH-Bindung möglich. Im Konformationsgleichgewicht des 3-Hydroxypiperidins liegt aber nur zu etwa zwei Dritteln diese Form A mit axialem Hydroxyl vor; daneben sind im wesentlichen die Formen B, C und D (ABB.1, $\text{R} = \text{H}$) möglich. Wir haben daher 3-Phenyl-3-hydroxypiperidin dargestellt, das wegen der starken äquatorialen Präferenz der Phenylgruppe praktisch ausschließlich in der Form A (ABB.1, $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$) vorliegt:

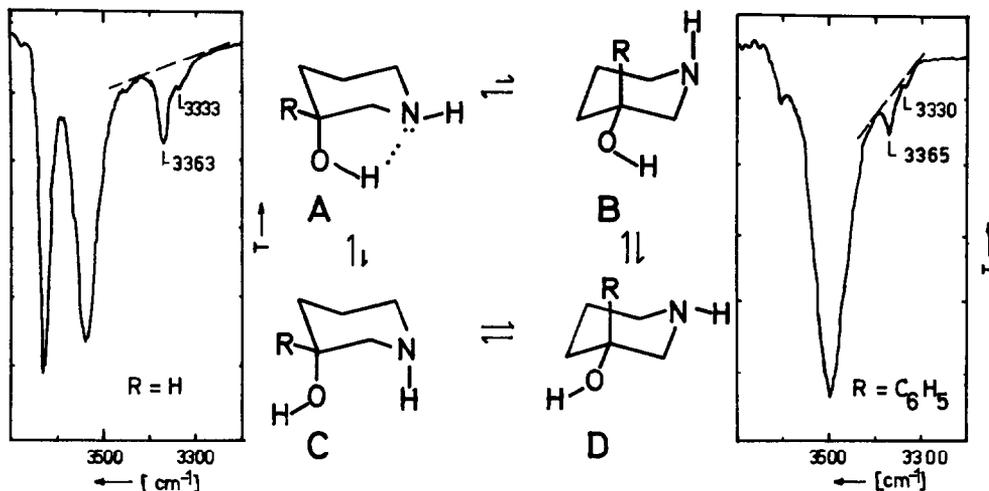


ABB.1

Konformationsgleichgewicht und IR-Spektren von 3-Hydroxypiperidin
($R = H$) und 3-Phenyl-3-hydroxypiperidin ($R = C_6H_5$)

lediglich eine bei 3605 cm^{-1} liegende Schulter der $\nu(OH)$ -Assoziationsbande deutet auf einen sehr geringen Anteil, der im Sinne von Form C (ABB.1, $R = C_6H_5$) und zwar mit einer $OH \cdots \pi$ -Bindung vorliegt. Ist die obige Zuordnung der beiden NH-Banden richtig, so muß in dem Spektrum von 3-Hydroxypiperidin zu einem wesentlichen Anteil und in dem von 3-Phenyl-3-hydroxypiperidin nahezu vollständig die NH-Bande mit der höheren Frequenz vorliegen. Dies ist auch tatsächlich der Fall (ABB.1). Die Zuordnung ist damit gesichert, da eine mögliche Frequenzbeeinflussung der NH-Valenzschwingung durch intramolekulare H-Bindung des Hydroxyls zum einsamen Elektronenpaar am Stickstoff noch geringer ist als die bei intermolekularer Wechselwirkung und daher hier vernachlässigt werden kann.

Die NH-Valenzschwingungsbanden von Piperidin und seinen Derivaten können somit zur Konformationsanalyse herangezogen werden (TAB.1; äquivalente molare Extinktionskoeffizienten vorausgesetzt (6), geben die Werte von E_e/E_a Näherungswerte für die Konformationsgleichgewichtskonstante bei 25°). Aus

TAB.1 ergibt sich unter anderem, daß Piperidin selbst und 3-Methylpiperidin in CCl_4 und C_2Cl_4 mit Sicherheit überwiegend mit äquatorialer NH-Bindung vorliegen; Conhydrin dagegen stellt ein Beispiel für Piperidinderivate mit einem wesentlichen Anteil axialer NH-Bindung dar.

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen eines von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützten Forschungsprogrammes durchgeführt.

LITERATUR

- 1) F.G.Riddell, Quat.Rev. 21, 364 (1967)
- 2) F.Moll, Vortr.Dtsch.Pharmaz.Ges. Marburg 18.12.1967; Ref. Dtsch.Apotheker-Ztg. 108, 60 (1968); Pharmaz.Ztg. 113, 65 (1968)
- 3) R.W.Baldock und A.R.Katritzky, Tetrahedron Letters 1968, 1159
- 4) F.Moll und H.Auterhoff, Arch.Pharmaz. 295, 92 (1962)
- 5) G.Levi, C.R.Acad.Sci.,Paris 261, 4007 (1965)
- 6) E.L.Eliel, N.L.Allinger, S.J.Angyal und G.A.Morrison, Conformational Analysis, Interscience, New York (1964)
- 7) M.Hanack, Conformation Theory, Academic Press, New York (1965)
- 8) (a) J.Sicher und M.Tichý, Coll.Czech.Chem.Commun. 23, 2081 (1958);
(b) G.Hite, E.E.Smissman und R.West, J.Amer.chem.Soc. 82, 1207 (1960)