

NMR-SPEKTROSKOPISCHE UNTERSUCHUNG EINIGER ARZNEILICH VERWENDETER

PIPERIDINDIONE-(2,4)

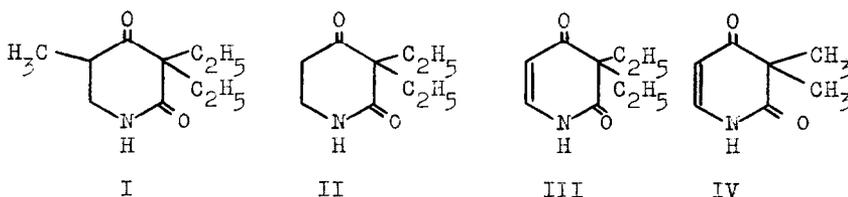
3. MITT. NMR-SPEKTROSKOPIE VON ARZNEIMITTELEN (1)

P. Nuhn und W.-R. Bley

Sektion Biowissenschaften und Sektion Physik der
Karl-Marx-Universität, Leipzig, DDR

(Received in Germany 11 December 1969; received in UK for publication 20 January 1970)

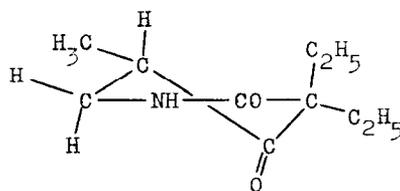
Über die NMR-spektroskopische Untersuchung von Piperidindionen-(2,6) wurde bereits von Casini und Salvi (2) berichtet. Wir führten solche Untersuchungen an den als Hypnotica verwendeten Piperidindionen-(2,4) I (Methyprylon), II (Dihyprylon) sowie den 1,2,3,4-Tetrahydropyridindionen-(2,4) III (Didro-
pyridin) und IV durch.



Die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Verbindungen sind in der Tabelle zusammengestellt. Die Spektren wurden in CDCl_3 mit TMS als innerem Standard mit einem Varian-R-100-Spektrometer aufgenommen. Das Spektrum von I zeigt für die Protonen am C-6 zwei sich nicht überlagernde Multipletts, die in erster Ordnung analysiert werden können. Die mittels der Gleichung von Williamson und Jeanson (3) aus den Kopplungskonstanten berechneten Diederwinkel zwischen den vicinalen Protonen am C-6 und am C-5 betragen 146° bzw. 36° . Das weist daraufhin, daß I in CDCl_3 vorwiegend in der Halbsesselkonformation Ia vorliegt, in der die beiden Protonen am C-6

Tabelle: Chemische Verschiebungen δ (in ppm) und Kopplungskonstanten $|J|$ (in Hz) der untersuchten Verbindungen

Verb.	H-5	H-6	-CH ₂ -	-CH ₃	5-CH ₃
I	2,59 $J_{\text{H-5/CH}_3}$: 6,5 $J_{\text{H-5/H-6qa}}$: 11,0 $J_{\text{H-5/H-6qe}}$: 6,5	H-6qa: 3,09 H-6qe: 3,51 $J_{\text{H-6qa/H-6qe}}$: 12,2 $J_{\text{H-6qa/N-H}}$: <1 $J_{\text{H-6qe, N-H}}$: 5,3	1,69 1,75 1,99 2,05 J_{gem} : 13,0	0,78 0,80 $J_{\text{CH}_3/\text{CH}_2}$: 7,5	1,13
II	2,64 $J_{\text{H-5/H-6}}$: 6,4	3,50 $J_{\text{H-6/N-H}}$: 2,9	1,88	0,83 $J_{\text{CH}_3/\text{CH}_2}$: 7,5	----
III	5,63 $J_{\text{H-5/H-6}}$: 8,1 $J_{\text{H-5/N-H}}$: 1,0	7,33 $J_{\text{H-6/N-H}}$: 5,9	1,91 2,00 J_{gem} : 13,6	0,84 $J_{\text{CH}_3/\text{CH}_2}$: 7,6	----
IV	5,50 $J_{\text{H-5/H-6}}$: 8,0 $J_{\text{H-5/N-H}}$: 1,0	7,21 $J_{\text{H-6/N-H}}$: 6,0	----	1,44	----



Ia

quasi axial bzw. quasi äquatorial angeordnet sind und die Methylgruppe am C-5 äquatorial steht. Wie bei Cyclohexan- und Tetrahydropyran-derivaten liegt auch hier die Resonanz des axialen Protons (H-6qa) in höherem Feld als die des äquatorialen Protons (H-6qe). Die Konformationsanalyse wird noch unterstützt durch die beobachteten Kopplungen der Protonen am C-6 mit dem Proton am N-1. Für das Proton H-6qe beträgt diese Kopplungskonstante 5,3 Hz, für

das Proton H-6qa, das mit dem NH-Proton einen Diederwinkel von etwa 90° einschließt, jedoch weniger als 1 Hz. Auch in anderen vergleichbaren Fällen ist bereits darauf hingewiesen worden, daß die Kopplung H-N-C-H stereospezifisch erfolgt (4). Die Resonanzsignale der beiden Äthylgruppen am C-3 konnten als zwei sich überlagernde Spektren vom ABX_3 -Typ identifiziert werden (Abb.). Das bedeutet, daß die Äthylgruppen nichtäquivalent sind, wie

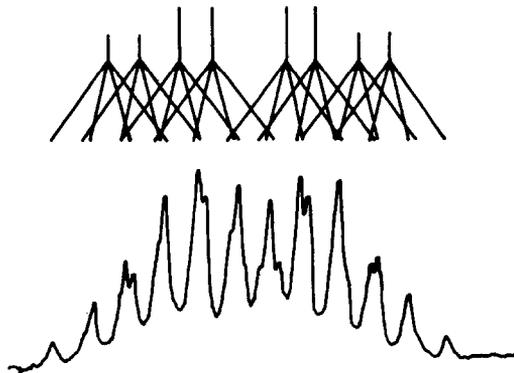


Abb.: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Methylenprotonen der Äthylreste von I

auch aufgrund der räumlichen Struktur zu erwarten ist, Darüber hinaus sind die beiden CH_2 -Protonen einer jeden Äthylgruppe nichtäquivalent ($\delta_A - \delta_B = 0,3$ ppm), bedingt durch die nicht symmetrische Struktur des Piperidinrings bezüglich des Atoms C-3.

Das Spektrum von I wurde auch in Abhängigkeit von der Temperatur aufgezeichnet. Bis zu einer Temperatur von 110° (zugeschmolzenes Probenröhrchen) sind keine Veränderungen feststellbar. Lediglich die Kopplungen mit dem NH-Proton verschwinden, da dieses Proton einem schnellen Austausch unterliegt. Die Konformation Ia ist also außerordentlich stabil.

Im Gegensatz zu I findet man bei II für beide Protonen am C-6 und auch am C-5 bereits bei Raumtemperatur die gleiche chemische Verschiebung. Die Äthylgruppen sind äquivalent. Die Kopplungskonstante $J_{\text{N-H/H-6}}$ kann hier als Mittelwert aus den entsprechenden Werten von I betrachtet werden. Diese

Tatsachen lassen darauf schließen, daß es bei II infolge des Fehlens eines zusätzlichen Substituenten am C-5 oder C-6 zu einem raschen Umklappen der beiden möglichen Halbsesselkonformationen kommt. Ähnliche Beobachtungen wurden auch bei Dihydropyrimidindionen-(2,4) gemacht (4).

Die 1,2,3,4-Tetrahydropyridindione-(2,4) III und IV besitzen im Unterschied zu den Piperidindionen-(2,4) außer der CO-NH-Bindung mit partiellem Doppelbindungscharakter noch eine Doppelbindung im Molekül. Aus den Spektren ergibt sich, daß der Ring wie bei der vergleichbaren 5,5-Diäthylbarbitursäure (5) nahezu eben ist. Eine Verbreiterung der Resonanzlinien der Äthyl- bzw. Methylprotonen (Halbwertsbreite ca. 7 Hz) deutet noch auf eine geringfügige Nichtäquivalenz dieser Substituentenpaare hin^x. Das Spektrum der Äthylprotonen von III ist wieder vom ABX₂-Typ; die Verschiebung zwischen den CH₂-Protonen beträgt 9 Hz. Bemerkenswert ist, daß bei III und IV weitreichende Kopplungen zwischen dem H-5 und dem N-H beobachtet werden können. Die Kopplungskonstanten zwischen dem H-5 und dem H-6 liegen im Rahmen der für cis-ständige Protonen an Doppelbindungen gefundenen Werte.

Die stark konzentrationsabhängigen chemischen Verschiebungen der Protonen der N-Atome sind bei III und IV im Vergleich zu I und II um mehr als 1 ppm nach tieferem Feld verschoben.

Literatur

- (1) W.-R.Bley, P.Nuhn und G.Benndorf, Arch.Pharmaz. 301, 444 (1968)
- (2) G.Casini und M.L.Salvi, Nuclear magnetic Resonance Chem., Proc.Sympos. Cagliari, Italy, 1964 (1965), 255
- (3) K.L.Williamson und W.S.Johnson, J.Amer.chem.Soc. 83, 4623 (1961)
- (4) MChabre, D.Gagnaire und C.Nofre, Bull.Soc.Chim.France 1966, 108
- (5) G.A.Neville und D.Cook, Canad.J.Chem. 47, 743 (1969)

^x Die in (5) berichtete Feinstruktur der Äthylresonanzen sollte deshalb nicht einer weitreichenden Kopplung zugeschrieben werden.