

4-Cyano-thiophen-3-sulfonsäure-piperidid (**7**) +

4-Cyano-thiophen-3-sulfonsäure-morpholid (**8**)

100 mg (0.5 mmol) **6** werden mit 1 mmol (180 mg) Piperidin bzw. Morpholin in 10 ml CH_2Cl_2 oder CHCl_3 3 h rückflußerhitzt. Man wäscht nach dem Erkalten dreimal mit je 5 ml Wasser, trocknet über CaCl_2 , entfernt das Lösungsmittel und kristallisiert aus 2-Propanol um:

7: Schmp. 129–131°, Ausb. 120 mg (89 % d. Th.).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (256.3) Ber. C 46.9 H 4.72 N 10.9 S 25.0 Gef. C 47.0 H 4.83 N 10.7 S 25.0. –

8: Schmp. 170–171°, Ausb. 100 mg (73 % d. Th.).

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ (258.3) Ber. C 41.8 H 3.90 N 10.8 Gef. C 42.1 H 4.08 N 10.6.

Literatur

- 1 B. Unterhalt, Z. Lebensm. Unters.-Forsch. 159, 161 (1975).
- 2 P. A. Rossy, W. Hoffmann und N. Müller, J. Org. Chem. 45, 617 (1980).
- 3 Der BASF AG, Ludwigshafen, danken wir für die Überlassung von Substanzproben.
- 4 B. Unterhalt und F. Brunisch, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 807 (1984).
- 5 Zur Spaltung von Saccharin unter diesen Bedingungen s. Y.-J. Yoon u. Y.-S. Kang, Bull. Korean Chem. Soc. 6, 51 (1985); C. A. 103, 53988 (1985).
- 6 B. Unterhalt, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 274 (1966).

[KPh 440]

Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 856–859 (1987)

Oligorotamerie bei Mesityltriacetamid

Oligorotamery of Mesityltriacetamide

Klaus Rehse und Michael Kämpfe

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2+4, 1000 Berlin 33
Eingegangen am 16. März 1987

Seit den frühen Untersuchungen von *Phillips*¹⁾ an Dimethylformamid wird die Kernresonanzspektroskopie erfolgreich zur Untersuchung gehinderter Rotationen um Einfachbindungen mit partiellem Doppelbindungscharakter eingesetzt. 1966 bemerkten dann erstmals *Conti* und *Franconi*²⁾ bei der NMR-spektroskopischen Untersuchung von *N,N'*-Dimethyl-*N,N'*-diacetylhydrazin, daß mehr als zwei Signale für die *N*-Methylgruppen auftraten. Sie erkannten, daß diese auf die Existenz von drei Rotameren zurückzuführen war, nämlich (EE), (EZ) und (ZZ). Mit den damaligen technischen Möglichkeiten waren allerdings nur hinsichtlich der chemischen Verschiebung stark unterschiedliche Rotamere zu untersuchen.

0365-6233/87/0909-856 \$ 02.50/0

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1987

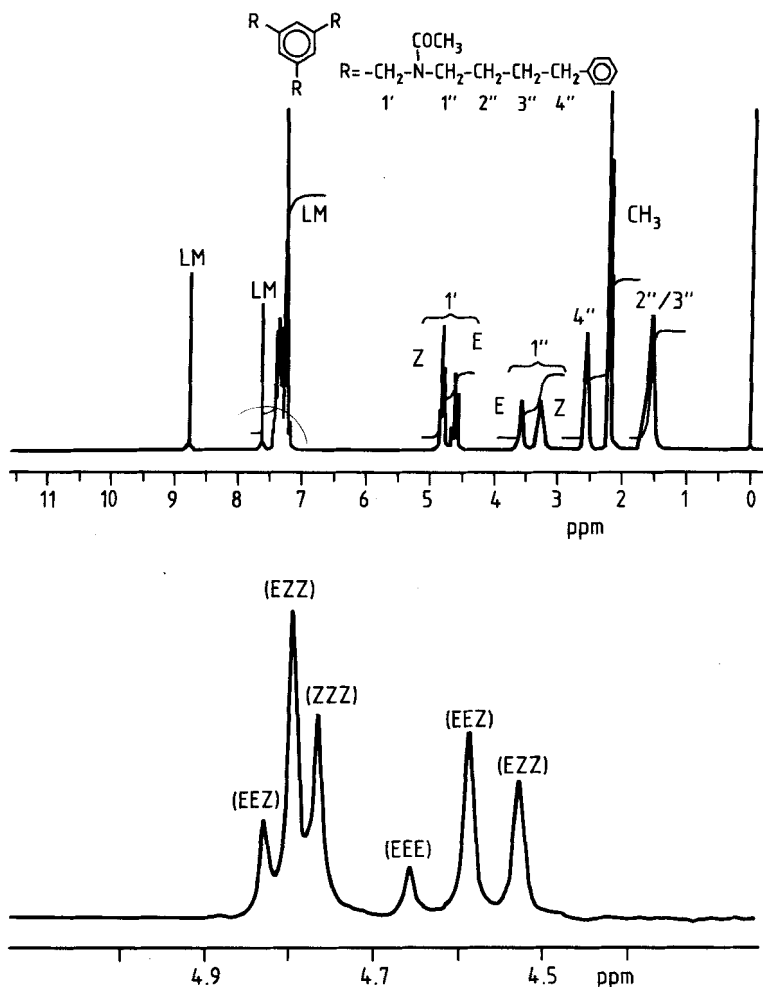


Abb. 1: 250 MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_5]$ -Pyridin) von **1**.
(LM = Lösungsmittel)

Durch die NMR-Spektroskopie bei hohen Feldern ergibt sich heute die Möglichkeit, auch geringere Effekte entfernterer Gruppierungen zu beobachten. Wir haben bei der Synthese von Oligoaminen mit gerinnungsphysiologischen Aktivitäten als Zwischenprodukte Triamide erhalten, an denen sich die genannten Wechselwirkungen über eine beträchtliche Entfernung nachweisen lassen. Abb. 1 zeigt das in $[\text{D}_5]$ -Pyridin aufgenommene 250 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von $\text{N},\text{N}',\text{N}''$ -Triacetyl- $\text{N},\text{N}',\text{N}''$ -tris-(4-phenylbutyl)benzol-1,3,5-trimethanamin (**1**). Für die Methylengruppen in 1'-Position werden in diesem Lösungsmittel im Bereich von 4.85–4.50 ppm sechs Signale beobachtet. Bei der Zuordnung gehen wir von den Befunden von *La Planche* und *Rogers*

aus, die feststellten, daß bei N,N-disubstituierten Acetamiden der sterisch anspruchsvollere Substituent vorzugsweise Z-ständig zur Sauerstofffunktion angeordnet ist³⁾. Überträgt man diese Befunde auf die Titelverbindung, dann sind die drei Signale zwischen 4.85–4.75 ppm, die 60 % der Gesamtintensität ausmachen, den Z-Konformationen des Amids zuzuordnen. Die drei Signale zwischen 4.65 und 4.50 ppm mit 40 % der Gesamtintensität würden dann folgerichtig E-Konformationen entsprechen. Hieraus ergibt sich dann zwangsläufig die in Abb. 1 getroffene Zuordnung für die Methylen-Gruppe in 1'-Position. Bei drei einander beeinflussenden Amidfunktionen sind insgesamt 2³ Rotamere möglich, von denen jedoch zweimal drei identisch sind, so daß insgesamt vier unterschiedliche Rotamere existieren können. Drei von diesen, nämlich (EEZ), (EZZ) und (ZZZ) müssen Absorptionen für die 1'-Methylengruppe in Z-Konformation aufweisen, während aus (EEE), (EEZ) und (EZZ) Absorptionen für die 1'-Methylengruppe in E-Konformationen resultieren. Es sind also für vier Rotamere maximal sechs Signale zu erwarten, von denen drei dem Z- und drei dem E-Bereich zuzuordnen sind. Die exakte Zuordnung der Signale zwischen 4.82 und 4.53 ppm läßt sich über die Berechnung der Häufigkeit erreichen, in der die Rotamere vorliegen. Diese geht von der Bevorzugung der Z-gegenüber der E-Konformation im Verhältnis 60:40 aus. Dies kann dem Verhältnis der Integrale bei 4.85–4.75 bzw. 4.65–4.50 ppm oder bei 3.6 bzw. 3.3 ppm entnommen werden. Die gemäß Abb. 2 errechneten Werte werden in Tab. 1 mit den Meßwerten verglichen. Die Übereinstimmung sichert dann die in Tab. 1 oben getroffene Zuordnung. Insgesamt ergibt sich, daß 1 unter den Aufnahmebedingungen des NMR-Spektrums zu 20.2 % als Rotamer (ZZZ), zu 43.9 % in der Form (EZZ), zu 30.2 % als (EEZ) und zu 6.4 % als Rotamer (EEE) vorliegt.

Tab. 1: Lage, Intensität und Zuordnung der Protonen in 1'-Stellung von 1

ROTAMER	(EEZ)	(EZZ)	(ZZZ)	(EEE)	(EEZ)	(EZZ)
Verschiebung (ppm)	4.82	4.79	4.76	4.65	4.59	4.53
exper. Anteil (%)	10.1	29.5	20.2	5.7	20.1	14.4
ber. Anteil gem. Abb. 2 (%)	9.6	28.8	21.6	6.4	19.2	14.4

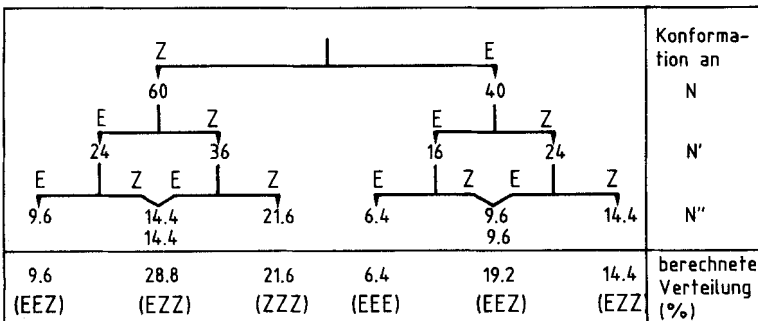


Abb. 2: Prozentuale Verteilung der Rotamere von 1

Experimenteller Teil

Geräte: Elementaranalyse: Perkin-Elmer Elementaranalysator 240 C. – IR-Spektrum: Perkin-Elmer Spectralphotometer 297. – $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum: Bruker WM 250. – Massenspektrum: Varian MAT CH 7 A (70 eV).

N,N',N''-Triacetyl-N,N',N''-tris-(4-phenylbutyl)-benzol-1,3,5-trimethanamin (I)

10 mmol *N,N',N''*-Tris-(4-phenylbutyl)-benzol-1,3,5-trimethanamin werden mit 75 ml Essigsäureanhydrid 3 h bei Raumtemp. gerührt. Dann engt man i. Vak. ein, nimmt den öligen Rückstand in EtOH auf und engt erneut ein, um Rückstände von Essigsäureanhydrid als leichter flüchtigen Ester zu entfernen. Das verbleibende Öl wird in Et₂O aufgenommen, mit Na₂SO₄ getrocknet und durch Rotationschromatographie (Chromatotron, Fließmittel Ether) gereinigt: Farbloses Öl, Ausb. 85 % d. Th. – C₄₅H₅₇N₃O₃·0.25 H₂O (692.5) Ber. C 78.1 H 8.37 N 6.1 Gef. C 78.1 H 8.49 N 6.0. – IR (CHCl₃): 3020, 2930, 2860, 1640, 1420, 1360, 1250, 1160, 1030, 745, 700 cm⁻¹. – MS (35°): m/z = 687 (17 %, M⁺), 455 (18), 454 (50), 307 (17), 265 (13), 264 (18), 191 (12), 133 (12), 132 (20), 131 (24), 105 (21), 104 (19), 91 (86), 43 (100).

Literatur

- 1 W. D. Phillips, J. Chem. Phys. 23, 1363 (1955).
- 2 F. Conti und C. Franconi, Ric. Sci. 36, 1205 (1966), ref. C. A. 66, 120640 t (1967).
- 3 L. A. La Planche und M. T. Rogers, J. Am. Chem. Soc. 85, 3728 (1963).

[KPh 441]

Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 859–861 (1987)

Physical Properties of Sulpiride and Its (S)-Enantiomer

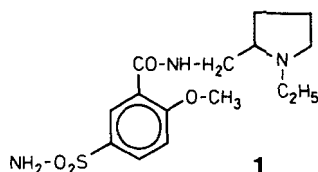
Physikalische Eigenschaften von Sulpirid und seinem (S)-Enantiomer

Davide Pitre and Ermanno Valoti

Istituto Chimica Farmaceutica e Tossicologica, Viale Abruzzi 42, 20131 Milano, Italy

Received May 15, 1987

(R,S)-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidiny)-methyl]-2-methoxy-5-sulfamoylbenzamide (SULPIRIDE-USAN)¹⁾ was brought into the market in the beginning of the seventieth's as a neuroleptic and an inhibitor of gastric secretion.



0365-6233/87/0909-859 \$ 02.50/0

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1987