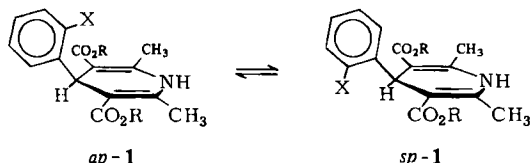


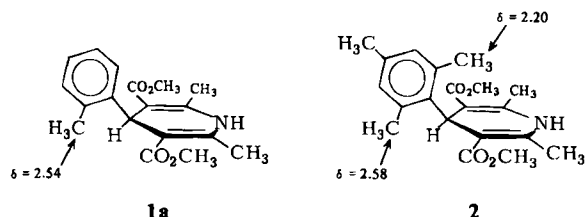
Rotationsbarriere von 4-Aryl-1,4-dihydropyridinen (Ca-Antagonisten)

Von Siegfried Goldmann* und Walter Geiger

1,4-Dihydropyridine **1** haben in den letzten Jahren als „Calcium-Antagonisten“ (z. B. Nifedipin ($R = CH_3$, $X = NO_2$), der Wirkstoff in Adalat®) eine große Bedeutung erlangt^[1]. Sie können als *sp*- und als *ap*-Rotamer vorliegen, in denen der Substituent X und das Wasserstoffatom in 4-Stellung *synperiplanar* bzw. *antiperiplanar* angeordnet sind.



Während bei analog gebauten 9-Arylfluorenen diese Rotamere nachweisbar sind^[2], konnten sie bei den 1,4-Dihydropyridinen **1** bisher nicht beobachtet werden^[3]. Um Informationen über das „pharmakologisch aktive Konformer“ zu erhalten, synthetisierten wir die Modellverbindungen **1a**^[4] und **2**^[5], an denen wir zeigen konnten, daß die *ap*- und die *sp*-Form in einem sich rasch einstellenden Gleichgewicht stehen, das jedoch weit auf der Seite der *sp*-Form liegt.



Das 200 MHz-¹H-NMR-Spektrum von **2** zeigt bei Raumtemperatur für die beiden *ortho*-Methylgruppen ein verbreitertes Singulett bei $\delta = 2.39$ ($CDCl_3$). Beim Abkühlen tritt bei $-18^\circ C$ Koaleszenz ein ($\Delta G^\ddagger (-18^\circ C) = 51.1$ kJ/mol), während bei $-50^\circ C$ zwei getrennte Signale ($\delta = 2.20, 2.58$) beobachtet werden. Im Vergleich zu dem analogen Fluoren ($\Delta G^\ddagger > 96$ kJ/mol)^[2] hat das Dihydropyridin **2** also eine wesentlich niedrigere Rotationsbarriere.

Einen Hinweis auf die Lage des Gleichgewichts *sp*-**1a** \rightleftharpoons *ap*-**1a** geben die 200 MHz-¹H-NMR-Spektren von **2**^[5] und **1a**^[4]. Die chemische Verschiebung des Signals der Methylgruppe in 2'-Stellung von **1a** ($\delta = 2.54$) ist unabhängig von der Temperatur und stimmt gut überein mit der chemischen Verschiebung der entschirmten Methylgruppe im Tieftemperaturspektrum von **2** ($\delta = 2.58$). Demzufolge liegt **1a** in Lösung vorwiegend in der *synperiplanaren* Konformation vor^[6].

Bei 1,4-Dihydropyridinen der Struktur **1** stehen also bedingt durch eine niedrige Rotationsbarriere die *ap*- und die *sp*-Form in einem sich rasch einstellenden Gleichgewicht; noch ausgeprägter als bei den 9-Arylfluoren^[2] ist die *sp*-Form das thermodynamisch stabilere Rotamer^[7].

Eingegangen am 5. Dezember 1983,
in veränderter Fassung am 31. Januar 1984 [Z 644]

* Dr. S. Goldmann, Dr. W. Geiger
Forschungslaboratorien der Bayer AG
Postfach 10 17 09, D-5600 Wuppertal 1

- [1] a) F. Bossert, W. Vater, *Naturwissenschaften* **58** (1971) 578; b) F. Bossert, H. Meyer, E. Wehinger, *Angew. Chem.* **93** (1981) 755; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **20** (1981) 762.
- [2] a) T. H. Siddall, III, W. E. Stewart, *J. Org. Chem.* **34** (1969) 233; b) R. Saito, M. Oki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **55** (1982) 3273.
- [3] P. Bernisson, R. E. Carter, *Acta Pharm. Suec.* **18** (1981) 221.
- [4] J. Aritomi, S. Ueda, H. Nishimura, *Chem. Pharm. Bull.* **28** (1980) 3163. ¹H-NMR ($CDCl_3$, TMS): $\delta = 2.32$ (6H), 2.54 (3H, 2'-CH₃), 3.61 (6H), 5.14 (1H), 5.57 (NH), 7.0 (3H), 7.30 (1H).
- [5] **2**: 74.1 g (0.5 mol) 2,4,6-Trimethylbenzaldehyd, 11.6 g (0.1 mol) Acetessigsäuremethylester und 5 mL konz. wäßrige Ammoniaklösung werden in 300 mL Ethanol 15 h unter Rückfluß erhitzt, anschließend wird Ethanol abgezogen und überschüssiger 2,4,6-Trimethylbenzaldehyd über eine Kolonne destilliert. 44.7 g (0.3 mol) des so gereinigten 2,4,6-Trimethylbenzaldehyds, 69.6 g (0.6 mol) Acetessigsäuremethylester und 33 mL konz. wäßrige Ammoniaklösung werden in 200 mL Ethanol 20 h unter Rückfluß erhitzt, alles Flüchtige wird im Ölpumpenvakuum abgezogen, und aus dem Rückstand wird an Kieselgel mit Chloroform das intensiv fluoreszierende Produkt isoliert. Ausbeute 0.1 g (0.1%), $F_p = 180-182^\circ C$. ¹H-NMR ($CDCl_3$, TMS, $20^\circ C$): $\delta = 2.17$ (6H), 2.18 (3H), 2.39 (breit, 2',6'-CH₃), 3.51 (6H), 5.43 (NH), 5.52 (1H), 6.73 (2H).
- [6] Die *synperiplanare* Konformation konnte durch einen Kern-Overhauser-Effekt mit dem Wasserstoffatom an C-4 bestätigt werden (wir danken Dr. J. Kurz für die Messung).
- [7] Die *sp*-Form ist auch im Kristallgitter bevorzugt, vgl. dazu: F. Bossert, 2nd Int. Adalat Symp., Springer, Berlin 1975, S. 24; R. Fosshem, K. Svarteng, A. Mostad, C. Romming, E. Shefter, D. J. Triggie, *J. Med. Chem.* **25** (1982) 126; A. M. Triggie, E. Shefter, D. J. Triggie, *ibid.* **23** (1980) 1442.

Bemerkungen zu Simons Aufsatz „Intermetallische Verbindungen und die Verwendung von Atomradien zu ihrer Beschreibung“ – Zelldimensionen von Phasen mit einer bestimmten Kristallstruktur bilden nicht allgemein einen homogenen Datensatz

Von Erwin Hellner* und William B. Pearson*

Im allgemeinen bilden Dimensionen von Elementarzellen binärer Phasen mit einer gegebenen Kristallstruktur keinen homogenen Datensatz, wenn sie mit hoher Präzision in Abhängigkeit vom Durchmesser der Atome analysiert werden und wenn Gruppe sowie Periode der beteiligten Elemente im Periodensystem berücksichtigt werden. Dies wird durch Beispiele für Phasen der kubischen $MgCu_2$ - und $SiCr_3$ -Strukturen bestätigt. Die Gründe dafür und die Konsequenzen hieraus sollen im folgenden dargestellt werden.

Mit Interesse haben wir Simons^[1] Bewertung der Atomradien und interatomaren Abstände in intermetallischen und anderen Phasen zur Kenntnis genommen. Jedoch erscheint es im Zusammenhang mit dem Hauptanliegen dieser Arbeit notwendig, auf Ergebnisse eigener Studien hinzuweisen^[2-4]. Um Nächste-Nachbarn-Diagramme^[5] für Phasen vom gleichen Strukturtyp analysieren zu können, wie es Simon tut, wird generell vorausgesetzt, daß die Gitterkonstanten der Elementarzellen einen homogenen Datensatz bilden. Das schien im allgemeinen eine plausible Annahme, als diese Diagramme eingeführt wurden, und mit der relativen Genauigkeit solcher Diagramme ließen sich brauchbare „Überblicke“ gewinnen^[5]. Heute wissen wir, daß Diagramme wie Fig. 6 in Simons Beitrag^[1] keinen homogenen Datensatz mit nur experimentell bedingter Streuung von Daten darstellen, welche aus verschiedenen Quellen stammen. Wenn man dagegen die Abmessung(en) der Elementarzellen binärer Phasen M_xN_y mit einer be-

* Prof. Dr. E. Hellner
Institut für Mineralogie, Petrologie und Kristallographie der Universität
Lahnberge, D-3550 Marburg/Lahn
Prof. Dr. W. B. Pearson
Department of Physics, University of Waterloo
Waterloo, Ontario, Canada N2L 3G1

stimmten Struktur gegen den Atomdurchmesser D_M der einen, variierten Komponente M aufrägt und die andere Komponente N dieselbe bleibt, wobei die Auswahl von M und N sich nach Gruppe und Periode der Elemente richtet, so entsteht ein ganz anderes Bild: Sehr verschiedene Neigungen von a gegen D_M („dimensionales Verhalten“) können in Abhängigkeit von der Auswahl der Komponenten beobachtet werden^[2]. Solche Diagramme sind natürlich viel genauer, beispielsweise zeigt Abbildung 1 die verschiedenen Neigungen für verschiedene Gruppen der Phasen mit kubischer $MgCu_2$ -Struktur^[6] (Teil der Daten in *Simons* Fig. 6, vgl. ^[1]); diese Neigungen variieren von etwa 2.5 für Lanthanoid/Mangan-Phasen bis zu -0.4 für Nichtlanthanoid/Gold-Phasen.

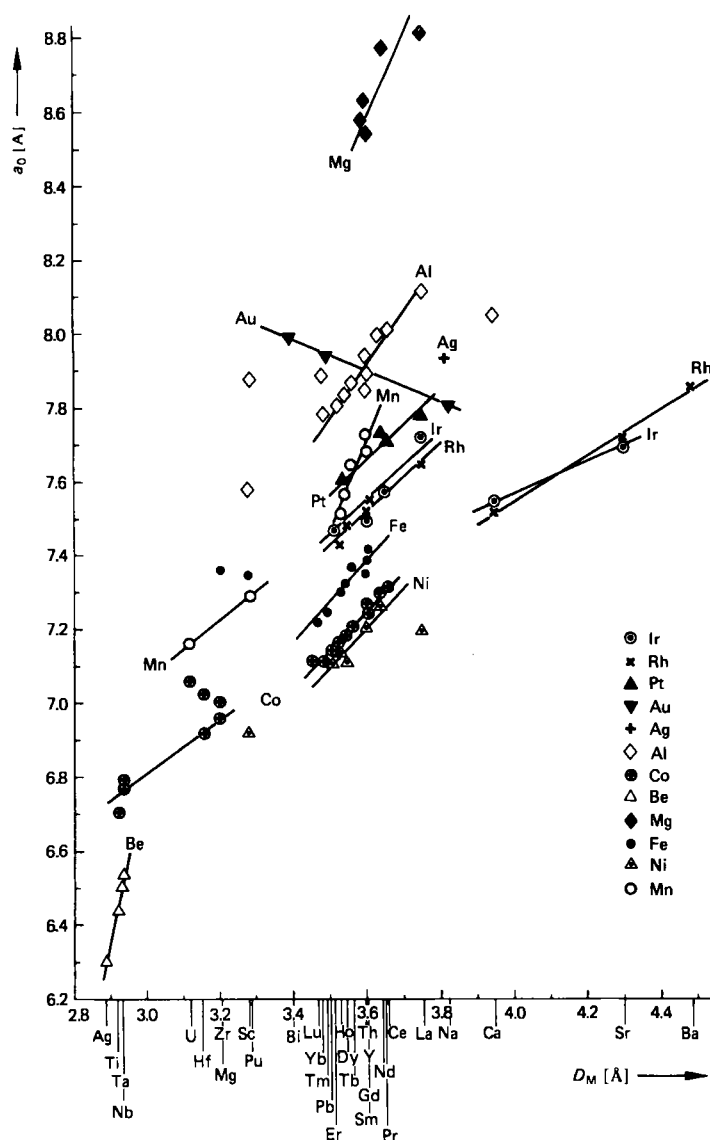


Abb. 1. Verschiedene Phasen (MN_2) mit der kubischen $MgCu_2$ -Struktur. Auftragung der Gitterkonstanten a_0 gegen D_M , den Atomdurchmesser der Komponente M, für Gruppen von Phasen, die mit derselben Komponente N (angeschrieben) gebildet sind. Die Inhomogenität der Daten ist offensichtlich.

Selbst wenn die Abmessungen der Elementarzellen für ideale Zusammensetzung korrigiert werden und der Datensatz extrem homogen erscheint wie in *Simons* Fig. 17^[1],

welche *Waterstrats* Daten für MN_3 -Phasen mit der kubischen $SiCr_3$ -Struktur wiedergibt, mögen geringe Präzision oder mangelhafte Selektion der Komponenten im Diagramm zu Täuschungen führen. In der Tat steht *Simon* in dieser Hinsicht nicht allein. Kürzlich haben *Villars*, *Girgis* und *Hullinger*^[7] – jedoch aus anderen und triftigen Gründen – eine lineare Beziehung zwischen $d_{MN} = a\sqrt{5}/4$ und $\bar{R} = \frac{1}{4}(R_M + 3R_N)$ – im wesentlichen a gegen D_M bei unverändertem N – erhalten (berechnet für 91 Phasen mit einem linearen Regressionsfaktor von 0.989), was als Bestätigung für einen homogenen Datensatz interpretiert werden könnte. Unterschiede zeigen sich aber bei genauerer Betrachtung^[4] mit denselben *Waterstrats*chen Gitterkonstanten (d. h. denselben Daten wie bei *Simon*). In den betrachteten Verbindungen ist die Komponente N ein Übergangsmetall, und M kann entweder auch ein Übergangsmetall (T-T-Phasen) oder kein Übergangsmetall (B-T-Phasen) sein. Wenn beide Untergruppen für sich betrachtet werden, und a gegen D_M für Phasen mit variablem M und konstantem N aufgetragen wird, findet man:

- 1) die Neigungen von a gegen D_M für B-T- und T-T-Verbindungen ein und derselben Komponente N sind jeweils nicht exakt gleich;
- 2) für beide Gruppen nimmt die Neigung a gegen D_M ungefähr linear mit steigendem Durchmesser der Komponente N ab und ist proportional zu $-0.4(\pm 0.1)D_N$.

Schlußfolgerung: Wir haben zwei Strukturtypen als Beispiele ausgewählt, die von *Simon* analysiert worden sind^[1], um zu demonstrieren, daß sie *nicht* einen umfassenden homogenen Datensatz in bezug auf das dimensionale Verhalten bilden, wenn sie mit größerer Präzision analysiert werden und die Einordnung der Komponenten der Phasen in Gruppen und Perioden berücksichtigt wird.

Das Erkennen solcher Inhomogenitäten verlangt nach Analysemethoden zur Ermittlung der Ursachen: Tatsächlich sind bei den Phasen mit $MgCu_2$ -Struktur Inhomogenitäten des „dimensional behavior“ seit langem bekannt^[8-10], aber da die Analysen anhand von Radienverhältnissen wenig ergiebig waren, steht eine Interpretation noch aus.

- Für Phasen mittlerer Komplexität und/oder Symmetrie niedriger als kubisch ergibt das Studium der Atomvolumina wenig mehr Information als eine Betrachtung von Gesamtenergien.
- Sogar Diagramme mit Auftragungen der Zelldimensionen a (b , c) gegen die Atomdurchmesser D_M oder D_N der Komponenten reichen für die Diagnose nicht aus.
- Jedoch geben die Auftragungen der individuellen interatomaren Abstände relativ zu den entsprechenden Summen der atomaren Durchmesser (für C.N. = 12 ohne Rücksicht auf die Koordinationszahl in der Struktur^[11]) gegen Atomdurchmesser D_M oder D_N ^[12] Hinweise auf die Ursachen des verschiedenen „dimensionalen Verhaltens“, das für verschiedene Gruppen von Phasen mit einer gegebenen Struktur beobachtet werden kann. Die Differenzen ergeben sich nicht per se aus den verschiedenen Durchmessern der beteiligten Atome, sondern aus den verschiedenen interatomaren Kontakten oder deren Kombinationen, welche die Abmessungen der Elementarzellen von Phasen bestimmen, die unterschiedliches dimensionales Verhalten zeigen. Solche Information, die quantitativ von Natur ist, sollte zugänglich gemacht werden, um theoretische Untersuchungen zu initiieren (vgl. z. B. Daten in ^[12, 13]).

Unsere Untersuchungen zeigen auch, daß im dreidimensionalen Raum mit D_M und D_N für Koordinationszahl 12 als Abszissen und einer Gitterkonstante als Ordinate alle Phasen mit einer bestimmten Struktur auf einer planaren Fläche liegen. Eine Ausnahme von dieser Regel ist bisher gefunden worden, nämlich bei Phasen mit SiCr_3 -Struktur, die wir soeben diskutierten. Diese Phasen liegen auf einer gekrümmten Fläche im D_M, D_N, a -Raum, wobei sich aber die Phasen mit derselben Komponente N und jeweils T oder B als Komponente M auf geraden Linien in dieser gekrümmten Fläche befinden.

Zum Schluß wollen wir auf potentielle Schwierigkeiten der Analyse von Nächste-Nachbarn-Diagramme aufmerksam machen, die mit höherer Präzision konstruiert werden^[14].

Eingegangen am 7. Dezember 1983 [Z 649 a]

- [1] A. Simon, *Angew. Chem.* 95 (1983) 94; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 95; vgl. auch *ibid.* 96 (1984) 304 bzw. 23 (1984) Nr. 4.
- [2] W. B. Pearson, *Acta Crystallogr. B* 37 (1981) 1174.
- [3] E. Hellner, W. B. Pearson, *Z. Kristallogr.* 163 (1983) 197.
- [4] W. B. Pearson, *J. Less-Common Met.* 81 (1981) 161.
- [5] W. B. Pearson, *Acta Crystallogr. B* 24 (1968) 1, 1415.
- [6] E. Hellner, A.C.A. Meeting, Snowmass, Colorado, August 1983.
- [7] P. Villars, K. Gierg, F. Hulliger, *J. Solid State Chem.* 42 (1982) 89.
- [8] R. L. Berry, G. V. Raynor, *Acta Crystallogr.* 6 (1953) 178.
- [9] M. V. Nevitt in P. A. Beck: *Electronic Structure and Alloy Chemistry of Transition Metals*, Wiley-Interscience, New York 1963, S. 101.
- [10] A. E. Dwight, *Trans. Am. Soc. Met.* 53 (1961) 479.
- [11] W. B. Pearson, *Philos. Trans. R. Soc. London* 298 (1980) 415.
- [12] W. B. Pearson, *J. Less-Common Met.*, im Druck.
- [13] W. B. Pearson, *Acta Crystallogr. A* 36 (1980) 724.
- [14] W. B. Pearson, *Z. Kristallogr.* 158 (1982) 181.

Intermetallische Verbindungen und die Verwendung von Atomradien zu ihrer Beschreibung – Replik

Von Arndt Simon*

Der Hinweis von Hellner und Pearson^[1] auf Inhomogenitäten kristallographischer Daten von binären Phasen eines gegebenen Strukturtyps ist wichtig und nicht zuletzt durch den Hinweis auf die Tatsache zu ergänzen, daß Verbindungen innerhalb eines Strukturtyps Umwandlungen (erster Ordnung) durchlaufen können^[2,3]. Darauf versuchte ich in meinem Aufsatz^[4] mit der Aussage aufmerksam zu machen, „daß es wenig sinnvoll ist, die Analyse der Packungseffekte in einem Strukturtyp anhand aller bekannten Beispiele zu beginnen“. Die Laves-Phasen KNa_2 , CsNa_2 und CsK_2 bieten sich geradezu als Modellsystem (metallische Bindung ohne wesentliche Heteropolarität) für das Studium von Packungseffekten an. Die Analyse ergibt eine Beziehung nach Art der Vegard-Regel, d. h. die Abstände zwischen Atomen sind proportional zu der nach der Zusammensetzung gewichteten Atomradiensumme. Auf dieser Basis lassen sich die interatomaren Abstände für die drei Alkalimetallverbindungen unter Benutzung eines allgemeinen Ansatzes für die Anpassung der Atomgrößen an die jeweiligen Koordinationen mit hoher Genauigkeit (3‰) berechnen.

Nach Churcher und Heine^[5] ist eine solche Vegard-Regel für geordnete Systeme nur mit einer einschränkenden Annahme über die interatomaren Potentiale zu deuten. Diese

Annahme ist jedoch konsistent mit der Formulierung der Abstandsabhängigkeit der Kraftkonstanten nach Badgers Regel^[6]. Daher ist zu erwarten, daß für viele intermetallische Verbindungen mit topologisch dichter Packung die Beschreibung nach Vegard eine gute Näherung darstellt. Die Übertragung der für die Alkalimetallverbindungen sehr genau erfüllten Beziehung auf alle Laves-Phasen vom MgZn_2 - und MgCu_2 -Typ zeigt (Fig. 6 in ^[4]), daß sie diese Gesamtheit recht gut beschreibt, besser als beispielsweise die einfache Atomradiensumme ($r_M + r_N$). Die Abweichungen und Streuungen der Daten sind jedoch signifikant, wurden teilweise diskutiert^[4] und an keiner Stelle mit „experimentellen Fehlern der aus verschiedenen Quellen stammenden Daten“^[1] abgetan; vielmehr habe ich mehrfach darauf hingewiesen^[4], daß sich in dieser Streuung interessante Aspekte der chemischen Bindung verbergen. So ist nicht zu erwarten, daß Verbindungen wie CaRh_2 , SrIr_2 , AuBi_2 oder NaAu_2 in ihrem „dimensionalen Verhalten“ mit KNa_2 völlig gleich sind. Eine Unterteilung in Gruppen wie in Abb. 1^[1] und deren weitergehende Analyse auf dem von Hellner und Pearson angedeuteten Weg läßt einen Einblick in die chemische Bindung – präziser: interatomare Potentiale und wechselseitige Beeinflussungen der Wirkungsbereiche der Atome – erhoffen. Das Gleiche läßt sich jedoch auch von einer Analyse der Abweichungen der realen Verbindungen vom quantitativ formulierbaren „Vegard-Verhalten“ erhoffen.

Was bedeutet die Bemerkung^[1], „Radienverhältnisse seien wenig ergiebig“? Radienquotienten (r_M/r_N , mit $2r = D$ auch D_M/D_N) sind so gut (oder so schlecht) wie die angenommenen Atomgrößen D_M bzw. D_N . Diese sind strukturabhängig und abhängig vom Bindungspartner – erkennbar z. B. beim Übergang eines Metalles vom kubisch-raumzentrierten in das kubisch-flächenzentrierte Gitter einerseits und am Größenunterschied der Cs-Atome in CsF und CsK_2 andererseits. Daher werden in ^[1], aber auch in ^[4] alle Darstellungen auf die für die dichteste Kugelpackung der Elemente genormten Werte D_M , D_N bezogen. Es bleibt das Problem der Benutzung von Nächste-Nachbarn-Diagrammen zur Erfassung der in einem Strukturtyp kristallisierenden Verbindungen^[4]. Hellner und Pearson ziehen eine Auftragung der Gitterkonstanten gegen D_M oder D_N vor; bei Strukturen mit freien Parametern werden die experimentell bestimmten Atomabstände d_{MM} , d_{NN} , d_{MN} (auf die entsprechenden Normwerte D_M , D_N oder $0.5(D_M + D_N)$ bezogen, also z. B. $(D_M - d_{MM})$) anstelle der Gitterkonstanten verwendet. Die von mir gewählte Darstellung^[4] $(D_M - d_{MM})/D_N = f(D_M/D_N)$ entspricht natürlich einer nur im Maßstab jeweils veränderten Wiedergabe der linearen Zusammenhänge in Abb. 1^[1], da für jeden dieser Zusammenhänge D_N konstant ist. Somit liegt das Problem nicht in der Benutzung von Nächste-Nachbarn-Diagrammen an sich, sondern in der Interpretation der so dargestellten experimentellen Befunde. In diesem Zusammenhang sei betont, daß die in ^[4] gegebene Interpretation gegenüber früheren^[7] einen ganz verschiedenen Ansatzpunkt hat.

Eingegangen am 29. Dezember 1983 [Z 649 b]

[*] Prof. Dr. A. Simon
Max-Planck-Institut für Festkörperforschung
Heisenbergstraße 1, D-7000 Stuttgart 80

- [1] E. Hellner, W. B. Pearson, *Angew. Chem.* 96 (1984) 302; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) Nr. 4.
- [2] A. Jayaraman, V. Narayanamurti, E. Bucher, R. G. Mains, *Phys. Rev. Lett.* 25 (1970) 1430.
- [3] D. Weber, H. G. von Schnering, *Z. Kristallogr.* 162 (1983) 230.
- [4] A. Simon, *Angew. Chem.* 95 (1983) 94; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 95.
- [5] C. D. Churcher, V. Heine, *Acta Crystallogr.*, im Druck.
- [6] R. M. Badger, *J. Chem. Phys.* 2 (1934) 128.
- [7] W. B. Pearson, *Acta Crystallogr. B* 24 (1968) 1415.