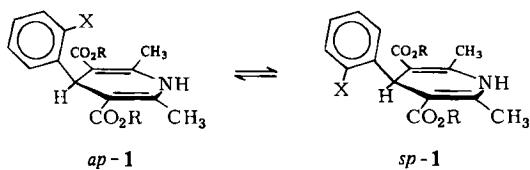


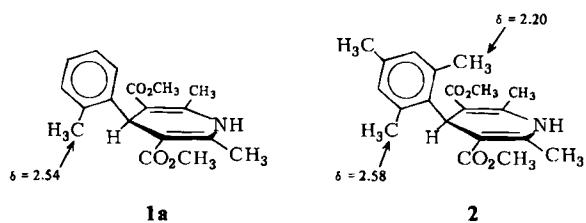
Rotationsbarriere von 4-Aryl-1,4-dihydropyridinen (Ca-Antagonisten)

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 200MHz-¹H-NMR-Spektrum von 2 zeigt bei Raumtemperatur für die beiden *ortho*-Methylgruppen ein verbreitertes Singulett bei $\delta=2.39$ (CDCl₃). Beim Abkühlen tritt bei $-18^\circ C$ Koaleszenz ein ($\Delta G^+(-18^\circ C)=51.1$ kJ/mol), während bei $-50^\circ C$ zwei getrennte Signale ($\delta=2.20, 2.58$) beobachtet werden. Im Vergleich zu dem analogen Fluoren ($\Delta G^+>96$ 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 200MHz-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-Arylfluorenen^[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 101709, 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. Berntsson, R. E. Carter, *Acta Pharm. Suec.* 18 (1981) 221.
- [4] J. Aritomi, S. Ueda, H. Nishimura, *Chem. Pharm. Bull.* 28 (1980) 3163.
¹H-NMR (CDCl₃, 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 Kugelzelle 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 Ölumpenvakuum abgezogen, und aus dem Rückstand wird an Kieselgel mit Chloroform das intensiv fluoreszierende Produkt isoliert. Ausbeute 0.1 g (0.1%), *Fp*=180–182°C. ¹H-NMR (CDCl₃, TMS, 20°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. Fossheim, K. Svarteng, A. Mostad, C. Romming, E. Shefter, D. J. Triggle, *J. Med. Chem.* 25 (1982) 126; A. M. Triggle, E. Shefter, D. J. Triggle, *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 MgCu₂- und SiCr₃-Strukturen bestätigt. Die Gründe dafür und die Konsequenzen hieraus sollen im folgenden dargelegt 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