

NMR-spektroskopische Untersuchungen an mehrfach substituierten β -Lactamen

Von

H. Sterk*, G. Uray und E. Ziegler

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 20. April 1971)

NMR-Spectroscopic Investigation of β -Lactams Bearing Several Substituents

It has been shown by means of NMR-spectroscopy that substituted β -lactams exist in four isomeric forms, in contrast to previous assumptions.

Es wird durch kernresonanzspektroskopische Untersuchungen an mehrfach substituierten β -Lactamen aufgezeigt, daß diese Verbindungen, im Gegensatz zur bisherigen Annahme, in vier isomeren Formen vorliegen.

Es ist seit einigen Jahren bekannt, daß β -Lactame in mindestens zwei isomeren Formen auftreten können. So haben *Barrow* und *Spotswood*¹ eine Reihe von in 1,3- und 4-Stellung unterschiedlich substituierten Azetidinonen kernresonanzspektroskopisch vermessen und auf Grund der beobachteten unterschiedlichen Kopplungskonstanten J_{34} eine *cis-trans*-Isomerie festgestellt. Dabei schreiben sie dem Vierringsystem eine planare Struktur zu, während der Substituent am Stickstoff aus der Ebene herausragend formuliert wird. Im Gegensatz dazu betrachten *Manhas*, *Jeng* und *Bose*² die gesamte Azetidinonmolekel auf Grund ihrer UV-Messungen als planar, eine Annahme, die vor einiger Zeit auch *Decazes*, *Luche* und *Kagan*³ getroffen haben, als sie mit Hilfe der Kernresonanzspektroskopie die Konstitution einiger 1,3,4-substituierter β -Lactame aufzuklären versuchten. Auch sie kamen bei gewissen, in 3-Stellung unterschiedlich substituierten Azetidinonen zu dem Schluß, daß diesen in Abhängigkeit von der Raumerfüllung der Reste eine *cis-trans*-Konfiguration bezüglich der Stellung zum Substituenten 4 zuzuschreiben sei. Ihr wichtiges Kriterium für die Zuordnung ist dabei die chemische Verschiebung für das Proton in 4-Stellung gewesen, die

* Herrn Prof. Dr. H. Nowotny, Vorstand des Institutes für Physikalische Chemie der Universität Wien, gewidmet.

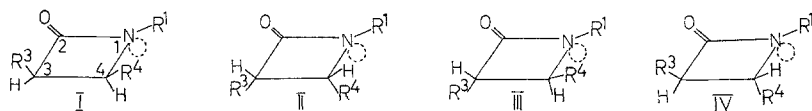
bei *trans*-Verbindungen um 0,1—0,3 ppm größer sein sollte als bei der entsprechenden *cis*-Struktur.

Bei Untersuchungen an einer Reihe von substituierten β -Lactamen im NMR konnten auch wir eine unterschiedliche chemische Verschiebung feststellen, glauben aber, daß die Ursache nicht nur in der von *Decazes*, *Luche* und *Kagan*³ angenommenen *cis*—*trans*-Isomerie zu suchen ist, sondern daß auch die Stellung der Substituenten relativ zu jenem am Stickstoff von beträchtlichem Einfluß auf das Gesamtsystem ist. Dieser Einfluß der unterschiedlichen räumlichen Stellung — aus der Winkelung der N—R-Bindung gegenüber der Vierringebene resultierend — kann, wie in der Folge gezeigt werden soll, aus NMR-Spektren abgeleitet werden.

Es ist aber auch bereits röntgenographisch⁴ die Tatsache festgestellt worden, daß der Substituent am Stickstoff nicht koplanar angeordnet ist, sondern unter Winkelung aus der Ringebene herausragt.

Bei der NMR-Vermessung der angeführten Verbindungen in verschiedenen polaren Lösungsmitteln sind die in Tab. 1 angegebenen Kopplungskonstanten und chemical shifts aufgefunden worden.

Wie aus der Tab. 1 ersichtlich, ist die Vielfalt der unterschiedlichen Bandenlagen nicht durch die Annahme von zwei isomeren Formen beschreibbar. Hingegen läßt sich aus der Tabelle für jede Verbindung die Möglichkeiten einer exakten Zuordnung ableiten, falls vier unterschiedliche Absorptionstypen entsprechend den nachstehenden isomeren Formen als Grundlage für die Beschreibung herangezogen werden.



Diese vier Formen ergeben sich daraus, daß die drei großen Reste in Position 1, 3 und 4 jeweils *cis* oder *trans* zueinander stehen können. Bei der Festlegung der Struktur der vorliegenden Verbindungen soll nun die Stellung dieser drei Reste als Grundlage für die Zuordnung dienen.

Zunächst wird die Entscheidung, ob R³ und R⁴ *cis* oder *trans* zueinander stehen, durch die Größe der Kopplungskonstanten gefällt, wobei für die *cis*-Strukturen I und II ein Wert von 5—7 c/s, für die *trans*-Formen III und IV jedoch eine Kopplungskonstante von 1—3 c/s zu erwarten wäre, was auch in unseren Ergebnissen deutlich wird (vgl. bezüglich der Größe der Kopplungskonstanten die Arbeiten von *Karplus*⁵, *Barrow* und *Spotswood*¹ und von *Moriconi* und *Kelly*⁶).

Die weitere Zuordnung wird aus der Tatsache ersichtlich, daß beispielsweise bei der Vermessung der Verbindung 17 ein Auftreten

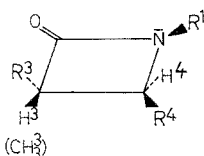
beider Protonen bei tiefem Feld zu beobachten ist, wobei gleichzeitig durch die Größe der Kopplungskonstanten von 5,5 c/s eine *cis*-Position der in 3- und 4-Stellung befindlichen Reste angezeigt wird. Ein derartiger

Tabelle 1. NMR-

Nr.	-azetidin-2-on	Kopplungskonstante J_{34}		
		<i>DMSO</i>	<i>TFE</i>	$CDCl_3$
1	1,3,4-Triphenyl-		2,0	2,5
2	1-p-Chlorphenyl-3,4-diphenyl-	2,5	2,0	2,5
3	1-m-Chlorphenyl-3,4-diphenyl-	2,5	2,0	2,5
4	1-p-Bromphenyl-3,4-diphenyl-	3,0	2,0	2,5
5	1-p-Methylphenyl-3,4-diphenyl-	2,5	2,0	2,5
6	1-p-Nitrophenyl-3,4-diphenyl-		2,5	3,0
7	1-o-Chlorphenyl-3,4-diphenyl-	2,5	2,0	2,5
8	1-o-Methylphenyl-3,4-diphenyl-	2,5	2,0	2,5
9	1,4-Diphenyl-3-cyan-3-methyl-			
10	1-p-Chlorphenyl-3-cyan-3-methyl-4-phenyl-			
11	1-p-Bromphenyl-3-cyan-3-methyl-4-phenyl-			
11a	1-p-Bromphenyl-3-cyan-3-methyl-4-phenyl-			
12	1-p-Methylphenyl-3-cyan-3-methyl-4-phenyl-			
13	1-p-Nitrophenyl-3-cyan-3-methyl-4-phenyl-			
14	1-o-Chlorphenyl-3-cyan-3-methyl-4-phenyl-			
15	1-o-Methylphenyl-3-cyan-3-methyl-4-phenyl-			
16	1,4-Diphenyl-3-chlor-3-methyl-			
16a	1,4-Diphenyl-3-chlor-3-methyl-			
17	1,4-Diphenyl-3-chlor-		5,0	5,5
18	1-p-Bromphenyl-3-chlor-4-phenyl-		5,0	5,0
19	1-p-Methylphenyl-3-chlor-4-phenyl-		4,5	5,0
20	1,4-Diphenyl-3-brom-	5,5	5,0	
21	1,3-Diphenyl-4- β -naphthyl-	2,5	2,5	2,5
22	3,4-Diphenyl-1- β -naphthyl-	3,0	2,0	2,5

downshift, der auf Grund der *cis*-Stellung der Reste R^3 und R^4 nicht aus einer Wechselwirkung zwischen diesen Substituenten und den Protonen in 3- und 4-Position resultieren kann, läßt sich nur durch die Annahme eines zusätzlichen Einflusses des Substituenten am Stickstoff erklären. Dabei kann in Übereinstimmung mit obiger Annahme festgestellt werden, daß naturgemäß die in Position 4 befindlichen Protonen stärker beeinflußt werden und daß sie, sofern sie sich in *cis*-Stellung zu R^1 befinden, eine besonders starke paramagnetische Verschiebung um etwa 0,2—0,5 ppm erleiden. Danach ist für die Verbindungen 17—20 die Struktur II am wahrscheinlichsten.

Der eben beschriebene Einfluß von R¹ auf den chemical shift der jeweiligen Protonen in 4-Stellung ist auch bei den anderen in Tab. 1 angeführten Verbindungen deutlich zu erkennen. So zeichnen sich beim Ver-



Spektren (δ -Werte)

CH ₃			CH ₃ ³			H ³			H ⁴			
DMSO	TFE	CDCl ₃	DMSO	TFE	CDCl ₃	DMSO	TFE	CDCl ₃	DMSO	TFE	CDCl ₃	
								4,42	4,29		5,19	4,89
						4,49	4,42	4,30	5,38	5,12	4,93	
						4,47	4,40	4,30	5,38	5,10	4,95	
						4,48	4,42	4,30	5,37	5,13	4,93	
2,25	2,30	2,25				4,42	4,40	4,23	5,30	5,16	4,90	
								4,68	4,40		5,30	5,05
						4,57	4,65	4,37	5,60	5,54	5,48	
2,48	2,48	2,48				4,55	4,70	4,35	5,48	5,30	5,12	
					1,90							4,95
			1,94						5,50			
			1,90	2,03	2,90				5,80	5,18	4,90	
			1,18	1,36	1,25				5,97	5,70	5,45	
2,30	2,33	2,30	1,90	2,03	1,90				5,48	5,18	4,88	
			1,97	2,08					5,65	5,32		
			1,96	2,08	1,98				5,75	5,54	5,42	
2,50	2,50	2,42	1,94	2,08	1,85				5,70	5,40	5,11	
					1,99							5,04
					1,35							5,28
						5,57	5,45	5,22	5,75	5,63	5,40	
						5,75	5,40	5,30	5,75	5,50	5,40	
2,25	2,30	2,28				5,72	5,43	5,23	5,72	5,60	5,40	
						5,72	4,53	5,45	5,80	5,56	5,45	
						4,58	4,35	4,35	5,50	5,15	5,10	
						4,52	4,39	4,33	5,47	5,15	5,09	

gleich der δ -Werte für die Azetidinone 1—8, welche auf Grund der Kopplungskonstanten von 2—3 Hz sicher *trans*-ständige Reste in 3- und 4-Position aufweisen, gerade die beiden Verbindungen mit den sperrigsten Substituenten (7 und 8) durch die besonders tiefen H⁴-Lagen (5,48 und 5,12 ppm), durch die Raumerfüllung hervorgerufen, aus, was wiederum auf *trans*-Position der Reste R¹ und R⁴ zurückzuführen ist. Somit dürften diese beiden Verbindungen „*all-trans*-Struktur“ (Formelbild IV) besitzen. Für die übrigen Azetidinone (1—6) wäre dann, auf Grund der geringen chemischen Verschiebung (etwa 4,95 ppm) und der kleinen Kopplungskonstanten, wohl die obige Struktur III wahrscheinlich. Diese

beiden Annahmen wurden durch die Vermessung von 1,3-Diphenyl-4- β -naphthyl- und 3,4-Diphenyl-1- β -naphthyl-2-azetidinon (**21** bzw. **22**), die unabhängig von der Stellung des äußerst sperrigen β -Naphthylrestes, der auf jeden Fall eine *trans*-Konfiguration der Reste 1 und 4 erzwingt, völlige Übereinstimmung mit den δ -Werten der „all-*trans*“-Verbindungen **8** und **15** ergeben hat, wesentlich erhärtet.

Ebenso können die mit Methyl- und Cyangruppen in Position 3 substituierten β -Lactame, wenn sie auch keine 3-ständigen Protonen und somit keine Kopplung aufweisen, auf Grund ihres praktisch identischen Verhaltens hinsichtlich der chemischen Verschiebung den Strukturen III (**9**—**13**) bzw. IV (**14** und **15**) zugeordnet werden. Die Methylgruppe wird bei der Zuordnung wie das Proton behandelt. Der isomeren Form **11 a** — im Falle **11 a** und **16 a** sind die beiden isomeren Formen nicht getrennt worden, die Interpretation erfolgt aus den Spektren der Mischung — ist infolge des Auftretens von H-4 bei sehr tiefem Feld (5,45 ppm) die Struktur II („*cis*—*cis*—*trans*“) zuzuschreiben. Für die Verbindung **16 a** dürfte jedoch, auf Grund der im Vergleich zu den anderen 3,4-*cis*-ständig substituierten β -Lactamen geringen chemischen Verschiebung (5,28 ppm), vielleicht eher die Struktur I anzunehmen sein. Bei diesen beiden Verbindungen fällt außerdem die um etwa 0,7 ppm höhere Lage der Methylgruppen auf, was mit obiger Annahme einer *cis*-Stellung der Methylgruppe in Position 3 hinsichtlich H⁴ gut übereinstimmt.

Um auch noch zu untersuchen, inwieweit das freie Elektronenpaar am Stickstoff mit der chemischen Verschiebung der Protonen H³ und H⁴ in Zusammenhang steht, wurden die NMR-Messungen jeweils in *DMSO*, Trifluoressigsäure und CDCl_3 vorgenommen. Bei Vergleich der δ -Werte fällt eine ungewöhnlich große paramagnetische Verschiebung von etwa 0,4 ppm für H⁴ beim Übergang von CDCl_3 zu *DMSO* augenscheinlich auf, die dem wechselnden Einfluß des Orbitals der π -Elektronen am Stickstoff entspricht. Diese Änderung der Lage ist jedoch von der Struktur der Verbindungen in allen Fällen unabhängig. Die in Trifluoressigsäure (in der Tab. als *TFE* abgekürzt) gemessenen Werte liegen durchwegs dazwischen. Für Methylgruppen in 3-Stellung ist generell nur in saurer Lösung eine geringe diamagnetische Verschiebung von etwa 0,1 ppm zu beobachten.

Einige Azetidinone (**4**, **6**, **8**) wurden außerdem in unterschiedlichen CCl_4 —Benzolmischungen vermessen, wobei praktisch keine Veränderung der Frequenzlage der beiden Protonen und somit keine *ASIS** von H³ und H⁴ mit zunehmender Benzolkonzentration zu beobachten war, was der durch Röntgenstrukturanalyse⁴ als sicher geltenden planaren Struktur des Ringes entspricht.

* *ASIS*: Aromatic solvent induced shift.

Zusammenfassend kann somit gesagt werden, daß man bei β -Lactamen auf Grund der übereinstimmenden obigen Ergebnisse an Stelle von bisher zwei *cis*—*trans*-isomeren Formen³ das Auftreten von vier Strukturen annehmen muß, die sich hinsichtlich der chemischen Verschiebung ihrer Protonen H³ und H⁴ und deren Kopplungskonstanten wesentlich voneinander unterscheiden.

Experimenteller Teil

Die in Tab. 2 angeführten Azetidinone sind mit einigen Änderungen nach den in der Dissertation von *Th. Wimmer* (Universität Graz, 1965) angeführten Verfahren dargestellt worden. Eine Beschreibung dieser Methoden findet sich auch in den unter⁸ und¹¹ angeführten Literaturstellen. Bei allen Umsetzungen muß absolut wasserfrei gearbeitet werden.

Tabelle 2

Verb. Nr.	Variante	Reaktionszeit, Stdn.	Bad-temp., °C	Ausb., % d. Th.	Schmp., °C	Lit.	% N ber.	% N gef.
1	A	4	130	75	133	7	—	—
2	A	2	130	49	148	9	—	—
3	A	3	140	65	123	10	—	—
4	A	4	140	36	151	—	3,70	3,91
5	A	5	130	50	180	10	—	—
6	A	5	120	10	153	—	8,13	8,32
7	A	5	130	42	134	—	4,19	4,30
8	A	5	130	56	143	10	—	—
9	A	2	150	68	161	8	—	—
10	A	3	120	10	135	—	9,44	9,37
11	A	3	140	44	132	—	8,21	8,26
12	A	4	140	27	161	8	—	—
13	A	2	120	32	211	—	13,67	13,66
14	A	2	120	68	126	8	—	—
15	A	2,5	130	47	120	—	10,14	9,92
16	B	2	150	50	167	11	—	—
17	B	1	150	20	198	14	—	—
18	A	5	130	21	174	—	4,16	4,41
19	A	5	140	40	131	11	—	—
20	C	3	150	26	203	11	—	—
21	A	3	125	72	170	—	4,00	4,19
22	A	3	125	77	194	12	—	—

Verbindungen ohne Literaturangabe wurden bisher noch nicht beschrieben.

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Variante A

0,014 Mole Azomethin werden in 20 ml Toluol gelöst und zu einer Mischung von 30 ml Toluol, 0,014 Molen der entsprechend substituierten

Essigsäure, 1,3 ml POCl_3 und 0,5 ml *DMF* getropft. Nach kurzer Zeit entsteht ein kristallines Addukt, in manchen Fällen auch ein zähes Öl. Man erhitzt unter Rühren 1—5 Stdn. zum Rückfluß (Badtemp. 120—150°). Dabei geht das Addukt teilweise in Lösung und HCl entweicht. Nach dem Erkalten wird vom harzigen, meist rotbraunen Bodensatz abdekantiert, das Toluol entfernt und der Rückstand mit Petroläther (*PÄ*) und Äthanol angerieben. (In manchen Fällen ist dieses Reaktionsprodukt bereits kristallin.) Nach Umkristallisieren aus Äthanol erhält man farblose Kristalle.

Variante B

1,3 ml POCl_3 werden unter Rühren und Kühlen in 15 ml *DMF* eingetropft und dann 0,014 Mole substituierte Essigsäure zugegeben, wobei sich das Gemisch erwärmt. Anschließend fügt man die äquimol. Menge Benzalanilin, gelöst in wenig *DMF*, zu und erhitzt 3 Stdn. zum Sieden. Nach Eindampfen reibt man die Reaktionsmasse mit *PÄ* durch, gießt ab, versetzt mit wenig Äthanol und läßt über Nacht stehen. Die entstandene kristalline Masse wird aus Alkohol umkristallisiert.

Variante C

0,014 Mole Bromacetylbromid werden in 20 ml Toluol und 0,5 ml *DMF* gelöst. Dazu tropft man die äquimol. Menge Azomethin in wenig Toluol; nach einiger Zeit fällt ein kristallines Addukt aus. Nun wird 3 Stdn. unter Rückfluß (Badtemp. 150°) erhitzt, wobei HBr entweicht. Nach dem Erkalten dekantiert man vom gebildeten Harz und entfernt das Lösungsmittel. Der Rückstand wird mit *PÄ* angerieben und aus Äthanol umkristallisiert.

Bemerkungen

Zu den Verbindungen **7**, **9** und **15**: Das Additionsprodukt fällt erst nach einigen Stunden aus. Zu **7**, **12** und **19**: Das β -Lactam läßt sich mit Äther aus dem Reaktionsgemisch lösen. Zu **21** und **22**: Aus Aceton umkristallisieren.

Literatur

- ¹ K. B. Barrow und T. M. Spotswood, *Tetrahedron Letters* **1965**, 3325.
- ² M. S. Manhas, S. Jeng und A. K. Bose, *Tetrahedron* **24**, 1237 (1968).
- ³ J. Decazes, J. L. Luche und H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3661.
- ⁴ E. F. Paulus, D. Kobelt und H. Jensen, *Angew. Chem.* **81**, 1048 (1969).
- ⁵ M. Karplus, *J. chem. Physics* **30**, 11 (1959).
- ⁶ E. J. Moriconi und J. F. Kelly, *J. org. Chem.* **33**, 857 (1968).
- ⁷ W. Körnse und L. Horner, *Chem. Ber.* **89**, 2759 (1956).
- ⁸ E. Ziegler und Th. Wimmer, l. c. **99**, 130 (1966).
- ⁹ E. Simova und B. Kurtev, *Mh. Chem.* **96**, 722 (1965).
- ¹⁰ R. Pfleger und A. Jäger, *Chem. Ber.* **90**, 2460 (1957).
- ¹¹ E. Ziegler, Th. Wimmer und H. Mittelbach, *Mh. Chem.* **99**, 2128 (1968).
- ¹² Al. Spasov, St. Robev und B. Panaiotova, *Chem. Abstr.* **51**, 12031f (1957).