

Über einen Versuch zur Berechnung der Fragmentation von β -Lactamen mittels der EHT-Methode

Von

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

Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Graz

Mit 4 Abbildungen

(Eingegangen am 4. Oktober 1971)

An Attempt to Calculate the Fragmentation of β -Lactams by the EHT Method

Both mass spectroscopic and thermal fragmentation of β -lactams yield either the reactants (ketenes and azomethines), or preferentially ethylenes and isocyanates. In each case two opposite bonds are broken. Calculation of the overlap energies in the ring by the EHT method shows that the direction of fragmentation is determined by the inductive influence of the substituents. Preferential fragmentation of the ketene constituent can also be demonstrated in other four-membered ring ketones.

Die Fragmentation von β -Lactamen ergibt massenspektroskopisch sowie thermisch entweder die Ausgangsverbindungen Keten und Azomethin oder bevorzugt Äthylene und Isocyanate. Dabei brechen jeweils zwei gegenüberliegende Bindungen. Eine Berechnung der Überlappungsenergien im Ring mittels der EHT-Methode zeigt, daß der induktive Einfluß der Substituenten die Richtung des Zerfalls bestimmt. Es kann auch bei anderen Vierring-Ketonen eine bevorzugte Fragmentation des Ketenbestandteiles nachgewiesen werden.

Bei der massenspektroskopischen Fragmentierung substituierter β -Lactame treten, wie schon *Audier* und Mitarb.¹ festgestellt haben, äußerst signifikante Bruchstücke auf, die durch die Spaltung von jeweils zwei gegenüberliegenden Bindungen des Vierringes entstehen. Bemerkenswerterweise ist diese Fragmentation aber nicht auf den *MS*-Zerfall beschränkt. Schon *Staudinger*² konnte bei der thermischen Behandlung von Azetidinen feststellen, daß diese neben der Bildung von entsprechend substituierten Isocyanaten und Äthylenen eine relativ

* Herrn Prof. Dr. techn. Dr. h. c. *O. Kratky*, Vorstand des Institutes für Physikalische Chemie der Universität Graz, zum 70. Geburtstag gewidmet.

starke Rückspaltung in ihre Ausgangsverbindungen eingehen und auch *M. Fischer*³ kam durch Zersetzung mit UV-Strahlen zu ähnlichen Ergebnissen. So kann z. B. 1,3,4-Triphenyl-2-azetidinon, dessen Massenspektrum bzw. thermischer Zerfall u. a. in der Folge aufgezeigt werden soll, primär entweder in seine Ausgangsprodukte Phenylketen (A_1) und Benzanilin (A_2) oder in Phenylisocyanat (B_1) und Stilben (B_2) zerfallen.

Um festzustellen, inwieweit dieser Zerfall des Vierringes für eine Reihe von β -Lactamen und anderen Viererringsystemen typisch ist und wie durch die Stellung der 3 Substituenten zueinander bzw. deren Art die Richtung der Ringöffnung beeinflusst wird, haben wir die in Tab. 1 angeführten Verbindungen massenspektroskopisch untersucht.

Tabelle 1. Größenverhältnis der MS-peaks der vier möglichen Bruchstücke (in % des base peaks)

Nr.	-2-azetidinon	Stellung ⁴ $R_3 : R_4 : R_1^*$	A_1	A_2	B_1	B_2	$\frac{A_1 + A_2}{B_1 + B_2}$	M^+
1	1,3,4-Triphenyl	<i>trans-cis</i>	4	35	—	100	0,39	3
2	1-p-Tolyl-3,4-diphenyl	<i>trans-cis</i>	—	16	—	100	0,16	7
3	1-o-Tolyl-3,4-diphenyl	<i>trans-trans</i>	—	10	—	100	0,10	2
4	1- β -Naphthyl-3,4-diphenyl	<i>trans-trans</i>	—	15	6	100	0,14	14
5	1-p-Tolyl-3-Cl-4-phenyl	<i>cis-trans</i>	—	16	100	96	0,08	38
6	1,4-Diphenyl-3-Br	<i>cis-trans</i>	—	8	8	100	0,08	20
7	1-o-Tolyl-3-cyan-3-methyl-4-phenyl	<i>trans-trans</i>	—	55	100	81	0,30	13
8	1-p-Nitrophenyl-3-cyan-3-methyl-4-phenyl	<i>trans-cis</i>	—	18	—	100	0,18	7

* Abb. 2.

Dabei zeigte sich, daß bei allen von uns vermessenen β -Lactamen bevorzugt ein Bruch der in Abb. 1 mit A bezeichneten Bindungen erfolgt (vgl. hiezu auch³), der so begünstigt ist, daß die entstehenden Fragmente stets den „base peak“ des MS stellen.

Das Verhältnis zwischen den der Bildung der Fragmente A und B entsprechenden Bruchrichtungen I und II (Abb. 2) bewegt sich zwischen 0,39 bei der triphenylsubstituierten Verbindung 1 und 0,08 im Falle der 3,4-*cis*-ständig halogensubstituierten Azetidinone 5 und 6, wobei die beiden Verbindungen außerdem den stärksten parent peak im MS geben. Ansonsten ist aber in Tab. 1 keine bestimmte Bruchrichtung in bezug auf eine *Cis*- oder *Trans*-ständigkeit der Substituenten zu erkennen (vgl.¹).

Wesentlich effektiver als die räumliche Stellung der Reste ist der Einfluß der Substituenten selbst, es lassen sich dabei aber a priori kaum

Voraussagen für die Richtung der Fragmentierung treffen, eine Tatsache, die auch *Jackson*⁵ festgestellt hat.

Zur Klärung der durch die obigen Beobachtungen aufgeworfenen Frage, warum bei β -Lactamen stets die gegenüberliegenden Bindungen

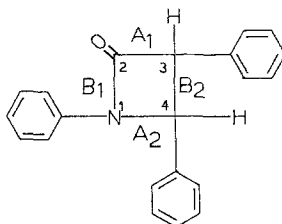


Abb. 1

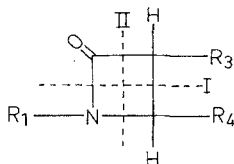
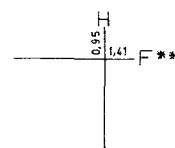
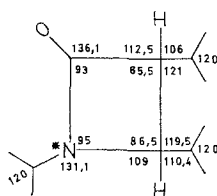
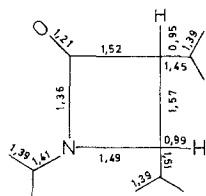


Abb. 2

brechen und warum eine Spaltung in Richtung II bevorzugt wird, schien uns eine Berechnung der Bindungs- bzw. Gesamtenergien im Viererring mittels der EHT-Methode geeignet.

Der Berechnung des 1,3,4-Triphenyl- und des 1,4-Diphenyl-3-hal-2-azetidinons wurden dabei folgende Bindungsabstände (in Å) und -winkel zugrunde gelegt⁶.



* Die Neigung der N-Phenylgruppe ist mit 20° angenommen⁴.

** Als Halogen ist F gerechnet worden, da das verwendete EHT-Programm die Berechnung höherer Schalen nicht erlaubte; des weiteren gelangte wegen der zu geringen Anzahl von Speicherplätzen im zur Verfügung stehenden Computer an Stelle des vollständigen Phenylrestes das „3-Punkt-Rumpfmolekül“ zur Anwendung, welches nach einer Untersuchung von *Sterk*⁷ den gesamten Aromaten in seinem elektronischen Einfluß (induktiver Effekt) nahezu vollkommen zu simulieren vermag.

Die für alle vier möglichen Strukturen⁴ berechneten Überlappungsenergien (in eV) im β -Lactamring sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

Vergleicht man zunächst hinsichtlich des parent peaks die experimentellen Ergebnisse mit der obenstehenden Summe der 4 Bindungsenergien im Ring, so ist ersichtlich, daß in Übereinstimmung mit der größeren Stabilität des Moleküliions der 3-halogensubstituierten β -Lactame deren Ringüberlappung die der entsprechenden Phenylderivate um etwa 0,33 eV übertrifft. Bezüglich der Spaltung läßt sich aus Tab. 2 ablesen, daß die Summe der Bindungsenergien von $B_1 + B_2$ um 0,75 bis 1,34 eV größer ist als die von $A_1 + A_2$, was den bevorzugten Bruch letzterer gemeinsam schwächeren Bindungen verständlich macht. Dagegen ist eine — auch experimentell nicht beobachtete — Abspaltung von einzelnen Substituenten oder Protonen bei errechneten Bindungsenergien von 4,0 bis 4,5 eV nicht wahrscheinlich, zumal in einem solchen Fall für die entstehenden Fragmente eine wesentlich geringere Stabilisierungsmöglichkeit gegeben wäre.

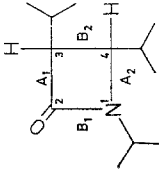
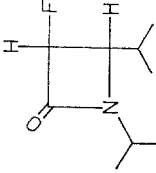
Damit ist aber noch nicht die Frage geklärt, warum stets die gegenüberliegenden Bindungen gebrochen werden, denn nach Tab. 2 müßten prinzipiell Fragmente durch die Öffnung der absolut schwächsten Stellen A_2 und B_2 entstehen. Um nun die Verhältnisse bei der massenspektroskopischen bzw. thermischen Fragmentation rechnerisch besser wiederzugeben zu können, haben wir das Moleküliion um die jeweils der fiktiven ersten Bruchstelle gegenüberliegende Bindung, unter Erhalt sämtlicher anderer Strukturelemente, rotieren lassen. Damit sollte die Auflösung des Bindungszustandes in A_2 bzw. B_2 (Abb. 3 und 4) simuliert werden.

Daraus ist klar ersichtlich, daß bei Rotation des offenen Modells die verbliebene Achsenbindung in jedem Fall stark geschwächt wird und daher brechen kann, während gleichzeitig die beiden Randbindungen noch fester werden. Besonders deutlich erkennbar ist dieser Effekt im Falle der Öffnung von A_2 ; hier nimmt die Überlappungsenergie von A_1 bis zu 25% (1,06 eV) ab, während die bisher schwächste Bindung B_2 19% (0,64 eV) an Festigkeit gewinnt und damit wesentlich stärker als A_1 wird. Aber auch beim Bruch der absolut schwächsten Stelle B_2 kann ein Energiegewinn für die Randbindungen A_1 und A_2 verzeichnet werden, während die Überlappungsenergie in B_1 deutlich absinkt.

Ähnliche Verhältnisse ergeben sich auch bei der Berechnung der Spaltung mit der Annahme, die restlichen Winkel des Viererringes seien nach dem Bruch entsprechend dem Verlust der Ringspannung aufgeweitet. Dabei wurde ebenfalls eine erhebliche Stärkung der Randbindungen gegenüber der mittelständigen Bindung festgestellt.

Da aber für eine Ringfragmentation zwei Bindungen gespalten werden müssen, ist es nicht verwunderlich, daß die Stabilitätsverhältnisse beider betroffenen Bindungen für die Richtung der Fragmentierung ver-

Tabelle 2. Nach der EHT-Methode berechnete Bindungsenergien (eV) für vier theoretisch mögliche Strukturen von β -Lactamen⁴

Verbindung	Stellung R ₃ : R ₄ : R ₁	A ₁	A ₂	A ₁ + A ₂	B ₁	B ₂	B ₁ + B ₂	Ring- gesamt- energie
	<i>trans-cis</i>	4,240	3,888	8,128	5,537	3,381	8,918	17,046
	<i>all-cis</i>	4,181	3,848	8,029	5,561	3,429	8,990	17,019
	<i>all-trans</i>	4,267	3,863	8,130	5,558	3,329	8,887	17,017
	<i>cis-trans</i>	4,221	3,857	8,078	5,561	3,410	8,971	17,049
	<i>trans-cis</i>	4,189	3,828	8,017	5,707	3,652	9,359	17,376
	<i>all-cis</i>	4,166	3,818	7,984	5,651	3,682	9,333	17,317
	<i>all-trans</i>	4,186	3,838	8,024	5,666	3,652	9,338	17,362
	<i>cis-trans</i>	4,189	3,834	8,023	5,678	3,673	9,351	17,374

antwortlich sind. Unter diesem Gesichtspunkt muß daher der Spaltung II (Abb. 2) — in Übereinstimmung mit dem Experiment — auf Grund der EHT-Rechnung eindeutig der Vorzug gegeben werden, da sie nicht nur von vornherein energetisch günstiger liegt, sondern sich auch durch die

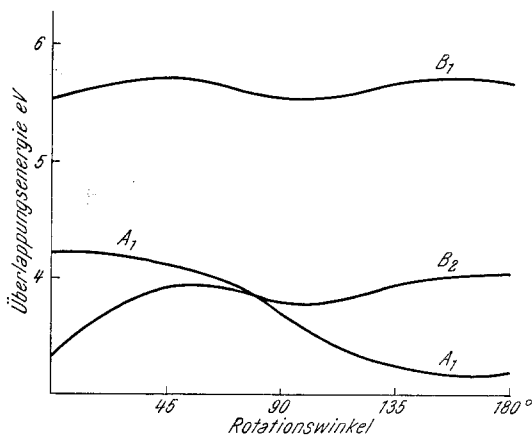


Abb. 3. Öffnung der Bindung A_2 beim 1,3,4-Triphenyl-2-azetidinon

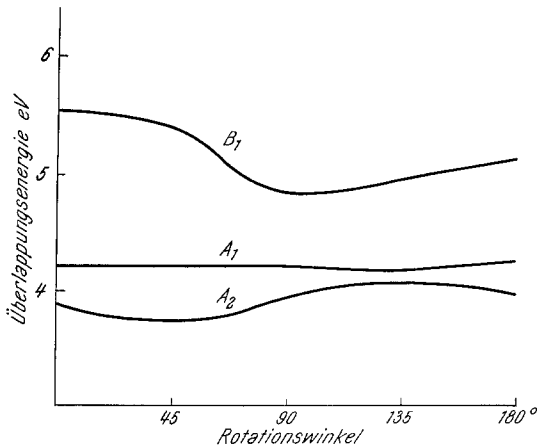


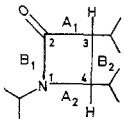
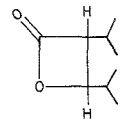
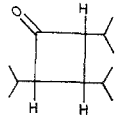
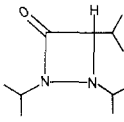
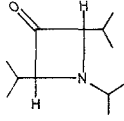
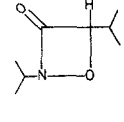
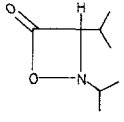
Abb. 4. Öffnung der Bindung B_2 beim 1,3,4-Triphenyl-2-azetidinon

obige Annahme einer Vergrößerung des Bindungsabstandes als Folge des Bindungsbruches A_2 eine weitere starke Destabilisierung von A_1 ableiten läßt.

Ebenso wie die β -Lactame zerfallen auch andere heterocyclische Viererlinge⁸. Durch die gleiche Berechnung der Überlappungsenergien konnten wir auch in diesen Fällen eine grundsätzliche Bevorzugung des

Zerfalls entgegen der Bildungsrichtung (aus Keten) feststellen, was mit den experimentellen Ergebnissen gut übereinstimmt (Tab. 3).

Tabelle 3. Errechnete Bindungsenergien (in eV) von einigen Viererringketonen

Vierring	A ₁	A ₂	A ₁ + A ₂	B ₁	B ₂	B ₁ + B ₂
	4,27	3,86	8,13	5,56	3,33	8,89
	4,49	2,71	7,20	4,13	3,59	7,72
	3,89	3,75	7,64	3,89	3,75	7,64
	4,13	3,90	8,03	5,40	4,05	9,45
	4,02	4,12	8,14	4,02	4,12	8,14
	4,12	3,85	7,97	5,70	3,16	8,86
	4,23	3,80	8,03	4,09	4,46	8,55

Als weiteres Kriterium für die Spaltungsrichtung ist aber auch die Berechnung der Gesamtenergie der Bruchstücke herangezogen worden,

da ja bekanntermaßen eine Fragmentierung nicht nur vom Verhältnis der Überlappungsenergien der einzelnen Orbitale, sondern auch der energetischen Stabilisierungsmöglichkeit der verschiedenen Fragmente abhängt. Da im Falle des 1,3,4-Triphenyl-2-azetidinons jeweils zwei Fragmente, nämlich Phenylisocyanat und Phenylketen bzw. Benzalanilin und Stilben, entstehen, haben wir diese Verbindung als Modells substanz gewählt und die Gesamtenergie der Bruchstücke direkt miteinander verglichen. Die Fragmente wurden in ihrer jeweils energetisch günstigsten Form berechnet, wobei auch hier wegen der zu großen Orbitalzahl wiederum nur Rumpfpfenylreste eingebaut wurden.

Tabelle 4. Die Gesamtenergie der Bruchstücke des 1,3,4-Triphenyl-2-azetidinons

Verbindung	Gesamtenergie (eV)
Phenylketen (A_1)	— 511,58
Benzalanilin (A_2)	— 603,83
Summe = Bruchstücke I	— 1115,41
Phenylisocyanat (B_1)	— 528,61
Stilben (B_2)	— 587,37
Summe = Bruchstücke II	— 1115,98

Da die Gesamtenergie der Teilverbindungen $B_1 + B_2$ um 0,57 eV tiefer als die von $A_1 + A_2$ liegt, dürfte auch durch diesen Umstand der Bruch letzterer Bindungen bevorzugt sein.

Wie bereits gezeigt, spielt neben diesen wesentlichen Merkmalen der Einfluß der räumlichen Stellung nur eine bescheidene Rolle, die Stabilitätsunterschiede bewegen sich im Bereich von 0,1 bis 0,01 eV (Tab. 2).

Die sterische Hinderung durch besonders sperrige Reste, die nach *Audier*¹ die Richtung der Fragmentation beeinflussen, läßt sich zur Zeit durch die EHT-Rechnung noch nicht ermitteln. Der Grund dafür liegt in der Verwendung der Rumpfmodelle, die einen zwar elektronisch richtigen, aber räumlich unzureichenden Ersatz für den Gesamts substituenten darstellen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die EHT-Methode durchaus geeignet ist, die Bindungsverhältnisse und damit die bevorzugten Spaltungsrichtungen — thermisch sowie massenspektroskopisch — richtig wiederzugeben. Der Bruch der im Vierring einander gegenüberliegenden Bindungen ist durchaus wahrscheinlich und es ist auch die Bevorzugung einer bestimmten Fragmentationsrichtung klar zu erkennen. Eine andere Bruchrichtung bzw. eine Änderung des Bruchverhältnisses sollte nur durch besonders sperrige Substituenten (tert.

Butyl-) bzw. die Einführung chemisch wesentlich anders gearteter Reste hervorzurufen sein.

Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte auf einem AEI MS 20 bei 70 eV. Die Berechnungen nach der EHT-Methode wurden auf der Univac 494-Anlage des Grazer Rechenzentrums durchgeführt.

Literatur

- ¹ *H. E. Audier, M. Fetizon, H. B. Kagan und J. L. Luche*, Bull. Soc. chim. France **2**, 297 (1967).
- ² *H. Staudinger*, Ber. dtsh. chem. Ges. **44**, 521 (1911).
- ³ *M. Fischer*, Chem. Ber. **101**, 2669 (1968).
- ⁴ *H. Sterk, G. Uray und E. Ziegler*, Mh. Chem., **103**, 544 (1972).
- ⁵ *M. B. Jackson, T. M. Spotswood und J. H. Bowie*, Org. Mass. Spectrom. **1**, 857 (1968).
- ⁶ *J. L. Luche, H. B. Kagan, R. Parthasarathy, G. Tsoucaris, C. de Rango und C. Zelwer*, Tetrahedron **24**, 1278 (1968).
- ⁷ *H. Sterk und G. Kollenz*, Mh. Chem. im Druck.
- ⁸ *H. Staudinger*, Die Ketene, S. 58. Stuttgart: F. Enke. 1912.