

ÜBER DIE NMR-SPEKTREN VON LACTAMEN (1)

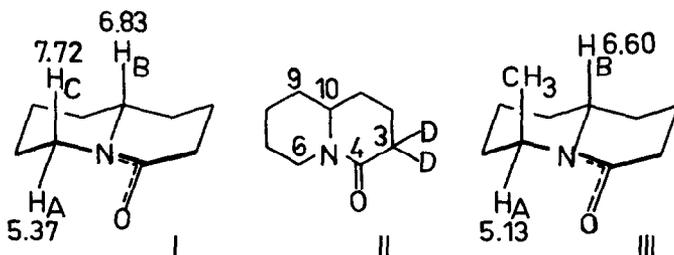
F. Bohlmann und D. Schumann

Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität Berlin

(Received 26 May 1965)

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über die NMR-Spektren von Lupinen-Alkaloiden haben wir uns mit dem Einfluss der Lactamgruppe auf nachbarständige Protonen eingehend beschäftigt.

Im NMR-Spektrum des N-Methylpiperidons liegt das Signal für die CH_2 -Gruppe neben dem N-Atom bei $6,72 \tau$ und das für die CH_3 -Gruppe bei $7,20 \tau$. Im Spektrum des Chinolizidons (I) dessen Konformation offenbar weitgehend festgelegt ist, findet man aber ein weiter aufgespaltenes Dublett bei $5,37 \tau$ (1) ($J = 12$), ein Multiplett bei $6,83 \tau$ (1) und ein Multiplett bei $7,8 \tau$ (3).



Durch basenkatalysierte Deuterierung (2) von I erhält man das $3d_2$ -Chinolizidon (II), dessen NMR-Spektrum ein Dublett bei $5,35 \tau$ (1) ($J = 12$), ein Multiplett bei $6,81 \tau$ (1) und ein aufgespaltenes Triplet bei $7,72 \tau$ (1) zeigt.

Durch energetische katalytische Hydrierung von γ -(Pyridyl-2)-buttersäure-ester erhält man ein schwer trennbares Gemisch der epimeren 6-Methyl-chinolizidone. Das Epimere mit axialer Methylgruppe (III) zeigt folgende NMR-Signale: m 5,13 τ (1), m 6,60 τ (1) und d 9,33 τ (3) ($J = 6, 5$).

Diese Ergebnisse lassen sich nur dahingehend interpretieren, dass das "downfield" Signal bei 5 - 5,4 τ dem geminalen Proton (A) am C-Atom 6 zuzuordnen ist, während das "upfield" Signal bei ca. 7,8 τ nur dem zweiten geminalen Proton (C) am C₆ entsprechen kann. Das dem N-Atom benachbarte tertiäre Proton (B) tritt dagegen bei ca. 6,8 τ in Resonanz. Damit beträgt der Unterschied in der chemischen Verschiebung der beiden geminalen Protonen 2,4 τ . Dieser Effekt ist nur verständlich, wenn im Chinolizidon (I) und seinen Derivaten eine starre Konformation vorliegt, in der das eine Proton an C₆ genau in der Ebene der Lactamgruppe liegt, in der der "deshielding"-Effekt am grössten ist, und das zweite Proton beinahe senkrecht zu dieser Ebene steht, also praktisch in einem "shielding"-Bereich der Carbonylgruppe (3).

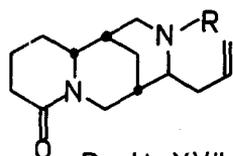
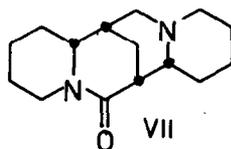
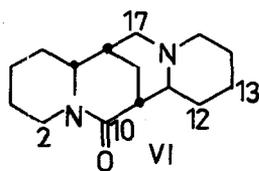
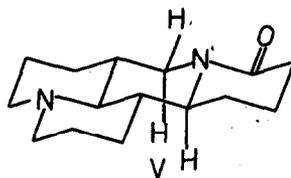
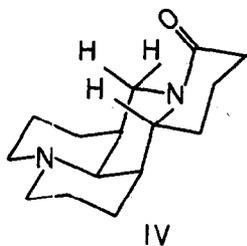
Mit den so gewonnenen Zuordnungen ist es möglich, auch die NMR-Spektren entsprechender Lupinen-Alkaloide zu interpretieren. Die Ergebnisse sind in der Tabelle zusammengeestellt.

Tabelle

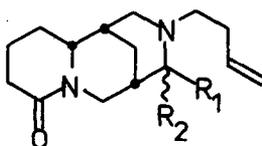
NMR-Daten der untersuchten Alkaloide

Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian HA 100 aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in τ -Werten angegeben. A = "downfield"-Proton; B = Methinproton; C = "upfield"-Proton; $\Delta A/C$ = Differenz der chemischen Verschiebung der geminalen Protonen. Die "downfield"-Protonen zeigen in den meisten Fällen eine weitergehende Multiplizität, die "upfield"-Protonen ebenfalls, allerdings jeweils eine Kopplung weniger (s. Abbild.). Dafür sind für das "downfield"-Proton ausser der Kopplung mit den direkten Nachbarn vermutlich "long range"-Kopplungen über die Amidgruppierung hinweg in Betracht zu ziehen, während die "upfield"-Protonen nur die Kopplungen mit den direkten Nachbarn zeigen [vgl. A. Berger und Mitarbb., Amer. Chem. Soc. 81, 62 (1951)].

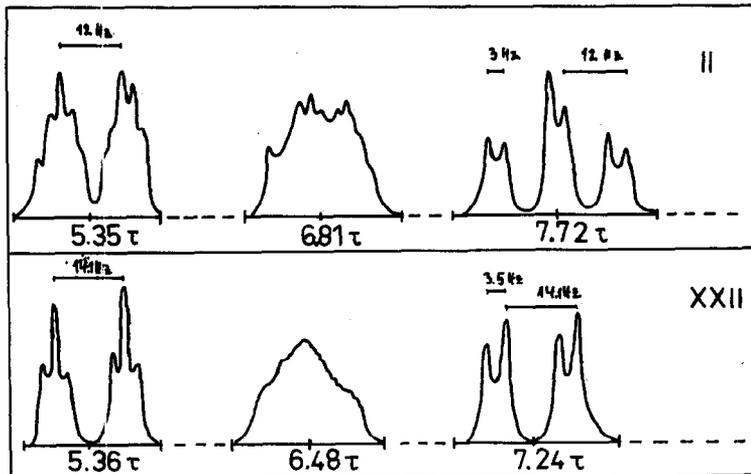
	A	B	C	Δ A/C
Matrin	5.58 dd (12.5, 4 Hz)	6.19 m	7.00 dd(12.5, 12.5Hz)	1.4
Allomatin	5.31 dd (12.6, 3.2 Hz)	ca. 7.1 m	?	-
10-Oxo-sparteïn (Aphyllin)	5.32 dm (13.5 Hz)	6.81 m	ca. 7.5 m	ca. 2.1
10-Oxo- α -isosparteïn (epi-Aphyllin)	5.27 dm (14 Hz)	6.69 m	ca. 7.8 m	ca. 2.5
17-Oxo-sparteïn	5.23 dddd (13, 4, 2, 2 Hz)	6.79 m	ca. 7.7 m	ca. 2.4
12a-Hydroxy-17-oxo-sparteïn XI	5.26 dm (13 Hz)	6.80 m	?	-
12a-Acetoxy-17-oxo-sparteïn XII	5.16 dm (13 Hz)	6.78 m	?	-
2-Oxo-sparteïn (Lupandin)	5.51 ddd (12.7, 2, 2 Hz)	6.70 m	ca. 7.5dd(12.7, 2Hz)	ca. 2.0
13e-Chlor-2-oxo-sparteïn	5.52 ddd (12, 2, 2 Hz)	6.63 m	ca. 7.5dd(12, 3 Hz)	ca. 2.0
13e-Methoxy-2-oxo-sparteïn	5.65 ddd (12, 2, 2 Hz)	6.77 m	7.58 dd (12, 3 Hz)	1.9
13e-Äthoxy-2-oxo-sparteïn	5.47 ddd (14, 2, 2, 2 Hz)	6.75 m	ca. 7.7dd(13, 2.5Hz)	ca. 2.2
Anæustifolin	5.46 ddd (14, 2, 2, 2 Hz)	6.70 m	ca. 7.2dd(14.2, 3Hz)	ca. 1.7
Methylanæustifolin	5.43 ddd (14, 2, 2 Hz)	6.62 m	?	-
Acetylanæustifolin	5.12 ddd (14, 2, 2 Hz)	6.67, 6.05 m	?	-
Formylanæustifolin	5.19 dm (14 Hz)	6.56, 6.41 m	?	-
Tetrahydrohombifolin	5.37 dm (14 Hz)	6.60 m	7.37 dm	2.0
11-Cyano-tetrahydro-rhombifolin	5.36 ddd(14.1, 2.1, 2.1Hz)	6.48 m	7.24dd (14, 3.5Hz)	1.9
2.17-Dioxo-sparteïn	5.17 ddd (14, 2.5, 2.5 Hz) 5.30 dm (14 Hz)	6.66 m(2H)	7.33 m, ?	2.2
10.17-Dioxo-sparteïn	5.28 dddd (2H) (14, 4, 2, 2 Hz)	6.68 m(2H)	7.56ddd(2H)(13, 13, 3Hz)	2.3



$R = H$ XVII
 $R = CH_3$ XVIII
 $R = COCH_3$ XIX
 $R = COH$ XX

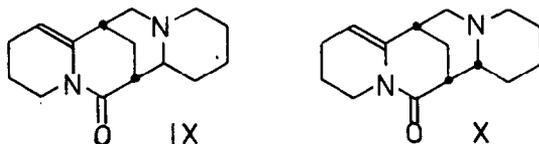


$R_1, R_2 = H$ XXI
 $R_1 = H, R_2 = CN$ XXII



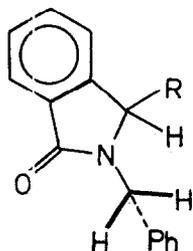
Im Spektrum des Matrin (IV) sind das "upfield"-Proton und das Methinproton zu kleineren τ -Werten verschoben. Beide Protonen werden durch das freie Elektronenpaar am tertiären Stickstoff beeinflusst. Im NMR-Spektrum des Allomatrin ist das Signal für das Methinproton zu höheren Feldern verschoben. Dies ist vermutlich der im Vergleich zu den Derivaten der Sparteinreihe größeren sterischen Abschirmung des Protons durch den Ring B zuzuschreiben.

Durch Einführung einer Doppelbindung in die 9, 10-Stellung des Chinolizidin-Systems wird die Geometrie so verändert, dass die beiden Protonen am C₆ jetzt ober- und unterhalb der durch die Amidgruppe gebildeten Ebene angeordnet sind. Im Einklang damit zeigen die NMR-Spektren von Aphyllidin (IX) und Monspessulanin (X) (4) die beiden geminalen Protonen zusammen bei 6,34 τ bzw. 6,25 τ .

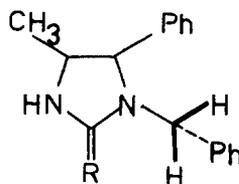


Die NMR-Spektren des Lupanins und seiner substituierten Derivate, des Anostifolins und seiner Derivate sowie der tetracyclischen Dilactame XXIII und XXIV sind in der Tabelle angegeben.

Über ähnliche grosse Differenzen in der chemischen Verschiebung geminaler Protonen ist vor kurzem berichtet worden. A. H. Lewin und Mitarbb. (5) fanden eine Differenz von 1,7 τ -Einheiten in XXV (R = Ph) und von 0,7 τ in XXVI (R = CH₃). Zusätzlich zur diamagnetischen Anisotropie vermuten die Autoren einen Einfluss des Phenylrestes in XXV. P. L. Southwick und Mitarbb. (6) beobachteten eine Differenz von 1,3 τ in XVII und von 1,85 - 1,99 τ in XXVIII für die benzyllischen Protonen.



R = Ph XXV

R = CH₃ XXVI

R = O XXVII

R = S XXVIII

In diesen Verbindungen sind die diskutierten Protonen nicht so deutlich fixiert wie in den cyclischen Verbindungen, so dass zusätzliche Einflüsse eine Rolle spielen können.

-
- (1) Lupinen-Alkaloide, XXXIII. Mitteil. : XXXII. Mitteil. vorstehend
 - (2) A. M. Duffield, H. Budzikiewicz und C. Djerassi, Amer. Chem. Soc. 86, 5536 (1964)
 - (3) L. M. Jackman, NMR-Spectroscopy, Pergamon Press, New York, 1959, p. 124
 - (4) Von E. P. White wurden ebenfalls NMR-Spektren von Monspessulan in und seinem Dihydroprodukt aufgenommen. Das "downfield"-Signal des letzteren Produktes schreibt er allerdings dem Methinproton am C-Atom 6 zu : J. chem. Soc. [London] 1964, 4613
 - (5) A. H. Lewan, J. Lipowitz und T. Cohen, Tetrahedron Letters, 1965, 1241
 - (6) P. L. Southwick, J. A. Fitzgerald und G. E. Milliman, Tetrahedron Letters, 1965, 1247