

CIRCULARDICHROISMUS UND ABSOLUTE KONFIGURATION VON  $\beta$ -LACTAMEN

H. Rehling und H. Jensen

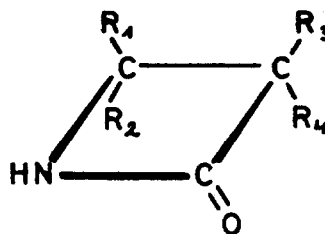
Farbwerke Hoechst AG, vormalig Meister Lucius & Brüning

Frankfurt-Main, Deutschland

(Received in Germany 29 May 1972; received in UK for publication 2 June 1972)

Eine Anzahl von  $\beta$ -Lactamen konnte kürzlich in die optischen Isomeren zerlegt werden <sup>1)</sup>. Wir haben an Enantiomeren solcher  $\beta$ -Lactame den Circular dichroismus (CD) der  $n \rightarrow \pi^*$ -Absorptionsbande bei 210 - 220 nm gemessen <sup>2)</sup>. Die  $\Delta\epsilon$ -Werte für Verbindungen, deren absolute Konfiguration wir durch chemische Korrelation bestimmt haben, sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Tabelle 1  
CD enantiomerer Azetidinone-(2)

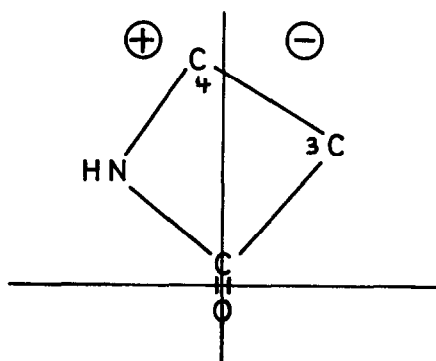


Nr.	Name	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\Delta\epsilon$	LM <sup>*)</sup>
I	(-)-S-4-Methylazetidinon	CH <sub>3</sub>	H	H	H	216	+ 2,1	H
II	(+)-R-4-Methylazetidinon	H	CH <sub>3</sub>	H	H	216	- 2,3	H
III	(-)-S-3,3,4-Trimethylazetidinon	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	219	+ 3,6	H
IV	(+)-R-3,3,4-Trimethylazetidinon	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	219	- 3,6	H
V	(+)-cis-3R.4S-3,4-Dimethylazetidinon	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	219	+ 1,2	H
VI	(-)-cis-3S.4R-3,4-Dimethylazetidinon	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	219	- 1,4	H
VII	(-)-trans-3S.4S-3,4-Dimethylazetidinon	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	218	+ 4,3	H
VIII	(+)-trans-3R.4R-3,4-Dimethylazetidinon	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	218	- 4,6	H
IX	(+)-R-4-Vinylazetidinon	CH <sub>2</sub> =CH	H	H	H	213	+ 6,7	H
X	(-)-S-4-Vinylazetidinon	H	CH <sub>2</sub> =CH	H	H	213	- 6,4	H
XI	(-)-S-4-Phenylazetidinon <sup>3)</sup>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	219	-11,2	D

\*) Lösungsmittel: H = n-Heptan, D = Dioxan

Es erhebt sich die Frage, ob mit Hilfe dieser Meßwerte Beziehungen zwischen der Stereochemie und dem Cotton-Effekt aufgestellt werden können und darüber hinaus Aussagen über die absolute Konfiguration anderer cottogener Azetidinone möglich sind.

Die Anwendung des CD auf Strukturprobleme hat bei verschiedenen Verbindungsklassen zur Aufstellung halbempirischer Regeln geführt, die aus dem Vorzeichen eines Substituentenbeitrages Voraussagen über dessen räumliche Lage im Molekül gestatten. In unserem Fall scheint die bei Carbonylverbindungen bewährte Oktantenregel <sup>4)</sup> mit den bisherigen Meßergebnissen in Übereinstimmung zu stehen. Nach der Röntgenstrukturanalyse <sup>5)</sup> ist der  $\beta$ -Lactamring so deformiert, daß das Ringglied  $C_4$  außerhalb der Knotenebene des  $n$ -Orbitals der CO-Gruppe liegt. Damit stehen auch die Substituenten am  $C_4$  außerhalb der Knotenebene und lassen einen Beitrag zum CD erwarten. Die Auswertung der Meßergebnisse der Tab. 1 führt zu folgenden Vorzeichen der Substituentenbeiträge (angegeben sind die Vorzeichen von zwei Oktanten oberhalb der Ringebene):



Erst weitere Messungen können zeigen, wie weit diese Aussagen verallgemeinerungsfähig sind.

Für die Azetidinone haben Röntgenstrukturanalysen die Coplanarität des  $\beta$ -Lactamrings sichergestellt. Kann bei den betrachteten Verbindungen von gleicher Konformation der Substituenten ausgegangen werden, sollte es möglich sein, das Vorzeichen des Cotton-Effekts mit der absoluten Konfiguration zu korrelieren.

Wir haben für einige Azetidinone unbekannter absoluter Konfiguration den CD gemessen und kommen unter Verwendung der Meßdaten der Tab. 1 und der Vorzeichenregel zu den in Tab. 2 angegebenen absoluten Konfigurationen.

Tabelle 2

Nr.	Name	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\Delta \epsilon$	LM
XII	(+)-3R.4S-3,4-Trimethylenazetidinon *)	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub>	H	220	+0,65	H
XIII	(-)-3S.4R-3,4-Trimethylenazetidinon *)	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub>	220	-0,22	H
XIV	(+)-R-4-Phenyl-4-methylazetidinon 3)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	218	+8,3	D
XV	(-)-S-4-Phenyl-4-methylazetidinon 3)	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	218	-8,1	D
XVI	(+)-R-4-Vinyl-4-methylazetidinon	CH <sub>2</sub> =CH	CH <sub>3</sub>	H	H	213	+2,1	H
XVII	(-)-S-4-Vinyl-4-methylazetidinon	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> =CH	H	H	213	-2,3	H

\*) Die Trimethylenverbindungen standen nur in unbekannter und unterschiedlicher optischer Reinheit zur Verfügung.

XII:  $[\alpha]_D = +4,7^\circ$ ; XIII:  $[\alpha]_D = -2,5^\circ$

Verhältnismäßig problemlos ist die Korrelation der Trimethylenverbindungen XII und XIII mit den cis-Dimethylverbindungen V und VI, da die Voraussetzung gleicher Konformation in diesem Fall erfüllt ist.

Die Konformation einer 4-ständigen Phenylgruppe am  $\beta$ -Lactamring ist aus einer Röntgenstrukturanalyse ersichtlich <sup>6)</sup>. Wir dürfen annehmen, daß die Konformation der Phenylgruppe beim Phenylazetidinon XI sich nicht wesentlich von der der Phenylmethylverbindungen XIV bzw. XV unterscheidet. Unter dieser Voraussetzung ergibt sich aus dem Vergleich der  $\Delta \epsilon$ -Werte von I und XI nicht nur nach dem Vorzeichen, sondern auch nach dem Absolutbetrag, daß das linksdrehende Isomere XV der absoluten Konfiguration von XI entspricht. Bei dieser Zuordnung ergibt sich eine Komplikation durch die Eigenabsorption des Phenylchromophors. Im Bereich 250 - 270 nm tritt in der CD-Kurve die charakteristische Schwingungsfeinstruktur der <sup>1</sup>L<sub>p</sub>-Bande <sup>7)</sup> des Phenylrestes auf. Für das jeweils intensivste Maximum erhielten wir folgende  $\Delta \epsilon$ -Werte:

(-)-4-Phenylazetidinon	$\Delta \epsilon$	262	= - 0,32
(+)-4-Phenyl-4-methylazetidinon	$\Delta \epsilon$	261	= + 0,52
(-)-4-Phenyl-4-methylazetidinon	$\Delta \epsilon$	261	= - 0,53

Entsprechend ist auch ein optisch aktiver <sup>1</sup>L<sub>a</sub>-Übergang im Bereich 200 - 225 nm zu erwarten, so daß sich der gemessene Cotton-Effekt bei 218 bzw. 219 nm aus zwei Komponenten zusammensetzt: dem Beitrag des Amidchromophors und dem Beitrag der <sup>1</sup>L<sub>a</sub>-Bande des Phenylchromophors. Ihr Verhältnis ist schwer abzuschätzen; mit einem beträchtlichen <sup>1</sup>L<sub>a</sub>-Beitrag

ist aber zu rechnen. Wir nehmen an, daß das Verhältnis dieser Beiträge in der Bezugssubstanz XI und den Verbindungen XIV bzw. XV sehr ähnlich ist, so daß die Zuordnung nicht gestört wird. Eine unabhängige chemische Korrelation führt zur gleichen Absolutkonfiguration <sup>3)</sup> und stützt unsere Annahmen.

Die Zuordnung der Vinylmethylazetidinone XVI und XVII erfolgt ebenfalls unter der Annahme, daß die Konformation der Vinylgruppe in den Bezugssubstanzen IX bzw. X durch den Eintritt der Methylgruppe nicht wesentlich verändert wird. Dann ergibt sich, daß der rechtsdrehende Antipode XVI der absoluten Konfiguration der R-Verbindung IX entspricht.

Herrn Prof. G. Snatzke, Bonn, danken wir für wertvolle Hinweise und Diskussionen sowie für die Vermessung der Verbindung XI. Der Firma Jouan-Quétin, Paris, danken wir für die Benutzung des Dichrographen.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- 1) H. Jensen, Veröffentlichung in Vorbereitung.
- 2) Die Messungen wurden mit einem Gerät der Firma Jouan-Quétin von Typ Dichrograph Modell CD 185 durchgeführt.
- 3) H. Pietsch, Tetrahedron Letters, nachstehend.
- 4) W. Moffitt, R.B. Woodward, A. Moscowitz, W. Klyne und C. Djerassi, J. Amer. Chem. Soc. 83, 4013 (1961).
- 5) E.F. Paulus, D. Kobelt und H. Jensen, Angew. Chem. 81, 1048 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. 8, 990 (1969).
- 6) R. Parthasarathy, Acta Cryst. B 26, 1283 (1970).
- 7) Nomenklatur nach J.R. Platt, J. Chem. Phys. 17, 484 (1949).