

ZUR WIRKUNG VON VERSCHIEBUNGSREAGENTIEN AUF DIASTEREOTOPE PROTONEN IN β -LACTAMEN

Günter Paulus Schiemenz

Institut für Organische Chemie der Universität, Kiel, Germany

(Received in Germany 11 September 1972; received in UK for publication 14 September 1972)

BOSE und Mitarbeiter¹ berichteten kürzlich über NMR-Verschiebungsexperimente beim Penicillin G-Methylester und verwandten β -Lactamen. Die Ergebnisse blieben unerklärt und führten zu der Auffassung, daß die derzeit akzeptierten Theorien über die lanthanid-induzierte Verschiebung nicht ausreichen und demzufolge bei Schlüssen aus Verschiebungsexperimenten Vorsicht geboten sei¹. Wir beurteilen auf der Basis früherer Argumentationen² die Situation optimistischer und schlagen eine Interpretation der mitgeteilten Befunde¹ vor.

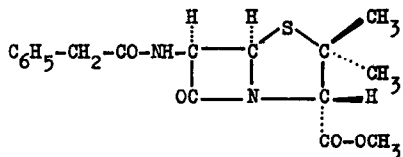
Die Spektren von 1a-c zeigen für die diastereotopen Methylenprotonen nur ein Signal. Zugabe sowohl von hochfeld- als auch von tieffeld-verschiebenden Lanthanid-Komplexen führt zu einem AB-Schema; die Nichtäquivalenz wächst mit steigender Menge des Verschiebungsreagens, während die geminale Kopplungskonstante sich nicht ändert¹. Dieses Verhalten entspricht den Erwartungen: Diastereotope Protonen können zufällig koinzidente Signale geben, sind aber nicht äquivalent, sollten also grundsätzlich auf Umweltsveränderungen unterschiedlich ansprechen, z.B. H_A auf Lanthanid-Verschiebungsreagentien stärker als H_B ³. Dieser Unterschied zwischen H_A und H_B wird aber - ebenso wie der der Signallage bei der lanthanid-freien Substanz - von Fall zu Fall verschieden sein; ist die Sensibilität beider Protonen gegenüber dem Verschiebungsreagens fast gleich, so werden selbst größere Dosen des Komplexes zu keiner beobachtbaren Anisochronie führen. Diesen Fall repräsentiert offenbar das Spektrum von 2. Bei kleinen Abständen zwischen den diastereotopen Protonen und der Koordinationsstelle wird zwar sowohl H_A als auch H_B stark komplex-empfindlich sein, jedoch brauchen sich beide Signale in ihrer Wanderungsgeschwindigkeit nicht nennenswert zu unterscheiden. Der Befund, daß das $H_A H_B$ -Signal im Penicillin G-Methylester trotz Nähe zum Koordinationszentrum von $Eu(fod)_3$ und $Pr(fod)_3$ nicht zum AB-Quartett aufgespalten wird¹, spiegelt also eine von mehreren a priori gegebenen Möglichkeiten wider und ist insofern ebenfalls nicht überraschend.

Wenn die Methylenprotonen bereits im lanthanid-freien Medium beobachtbar anisochron

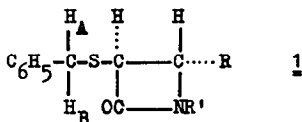
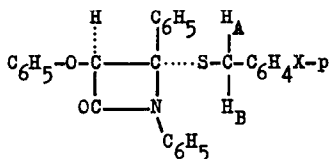
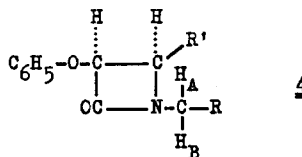
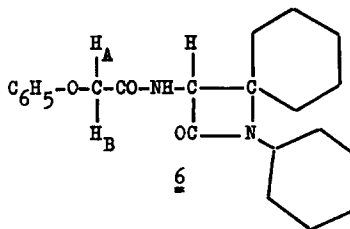
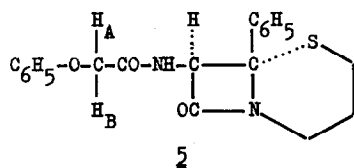
sind, so muß entweder das Signal des stärker umweltempfindlichen Protons (H_A) rechts von dem des weniger sensiblen Protons (H_B) liegen, oder umgekehrt. Im ersten Fall wird sich bei einer lanthanid-induzierten Tieffeldverschiebung das schneller auswandernde H_A -Signal dem H_B -Signal nähern und es schließlich einholen: Die Anisochronie wird zunächst kleiner und dann Null. Durch eine praseodym-induzierte Hochfeldverschiebung wandert das ohnehin rechts liegende H_A -Signal schneller zu höherem Feld als das H_B -Signal, d.h. die Anisochronie wird kontinuierlich größer. Dieses Verhalten zeigen die β -Lactame $\underline{2}$, $\underline{5}$ und $\underline{6}^1$; der Befund erlaubt es, die einzelnen Signale dem stärker und dem schwächer umweltempfindlichen Proton zuzuordnen. In den Spektren von $\underline{4a,b}$ bewirkte $\text{Eu}(\text{fod})_3$ dagegen nur eine verstärkte Anisochronie¹. Dies ist dann zu erwarten, wenn umgekehrt im Spektrum der lanthanid-freien Substanz das H_A -Signal links vom H_B -Signal liegt; in diesem Fall sollten kleine Dosen Pr-Komplex die Anisochronie löschen.

Bei noch größeren Komplex-Dosen sollte das H_A -Signal über das H_B -Signal hinwegwandern, d.h. die Anisochronie wieder auftreten⁴. Während andere Systeme diesen Effekt zeigen², ist das bei $\underline{2}$, $\underline{5}$ und $\underline{6} + \text{Eu}(\text{fod})_3$, $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ und $\text{Yb}(\text{dpm})_3$ nicht der Fall¹. Hier ist zu bedenken, daß die beobachtete Verschiebung aus einer größeren Zahl von Parametern resultiert, deren relativer Einfluß sich zuweilen schon durch geringe Änderungen des Systems drastisch verschiebt, darunter auch durch die Konzentration des Lanthanid-Komplexes, der in die beteiligten dynamischen Gleichgewichte eingreift⁵. Bei Verbindungen, die wie $\underline{2}$, $\underline{5}$ und $\underline{6}$ mehrere zur Koordination befähigte Zentren besitzen, hängt zuweilen der Ort der bevorzugten Komplexierung von der Lanthanid-Konzentration ab^{6,7}. Die Signale verschiedener Protonen zeigen als Folge solcher Eingriffe keinen konstanten, sondern einen von der Lanthanid-Konzentration abhängigen Quotienten der Komplex-Sensibilität⁵⁻⁷. Die Konzentrationsabhängigkeit ist zuweilen kompliziert^{6,7}, aber theoretisch übersichtlich⁸. Auch diastereotope Protonen sind von ihr betroffen, zum Beispiel die zueinander enantiotopen⁹ CHNH_2 -Protonen des (R)- und (S)- α -Phenyl-äthylamins¹⁰, die durch Komplexierung mit einem chiralen Verschiebungsreagens¹⁰ diastereotop⁹ werden. Im Rahmen derzeit gültiger Konzepte läßt sich der Befund bei $\underline{2}$, $\underline{5}$ und $\underline{6}$ mithin derart deuten, daß H_A und H_B zunächst merklich unterschiedlich komplexempfindlich sind, die Wanderungsgeschwindigkeit ihrer Signale jedoch oberhalb einer gewissen Lanthanid-Konzentration fast gleich wird und deswegen die an sich erwartete² Anisochronie nicht wieder auftritt.

Alle mitgeteilten Befunde¹ lassen sich mithin im Rahmen der derzeitigen Vorstellungen deuten.



Penicillin G-Methylester

a: R = R' = C₆H₅b: R = 2-Furyl, R' = C₆H₄OCH₃-pc: R = C₆H₄OCH₃-p, R' = C₆H₄CH₃-p2: X = H3: X = NO₂a: R = C₂H₅, R' = C₆H₅b: R = CH₃, R' = 2-Furyl

1. A. K. Bose, B. Dayal, H. P. S. Chawla und M. S. Manhas, *Tetrahedron Letters* 1972, 3599.
2. G. P. Schiemenz und H. Rast, *Tetrahedron Letters* 1971, 4685.
3. Vgl. l.c.¹, S. 3599, Ende des ersten Absatzes.
4. Vgl. G. P. Schiemenz und H. Rast, *Tetrahedron Letters* 1972, 1697.

5. W. G. Bentrude, H.-W. Tan und K. C. Yee, J.Amer.chem.Soc. 94, 3264 (1972).
6. H. van Brederode und W. G. B. Huysmans, Tetrahedron Letters 1971, 1695.
7. I. Fleming, S. W. Hanson und J. K. M. Sanders, Tetrahedron Letters 1971, 3733.
8. J. K. M. Sanders, S. W. Hanson und D. H. Williams, J.Amer.chem.Soc. 94, 5325 (1972).
9. K. Mislow und M. Raban, Topics Stereochem. 1, 1 (1967), S. 12, 21.
10. G. M. Whitesides und D. W. Lewis, J.Amer.chem.Soc. 92, 6979 (1970).

Zu den kritischen Parametern gehört außer der Komplex-Konzentration auch die Temperatur: R. D. Bennett und R. E. Schuster, Tetrahedron Letters 1972, 673.