

aus DMFA umkristallisiert. Orangefarbene Kristalle; Schmp. 213 – 224°. Ausbeute: unter 5 % d. Th.

$C_{24}H_{20}N_2O_9$	Ber.: C 60,00	H 4,20	N 5,83	Mol.-Gew. 480,4
	Gef.: C 60,14	H 4,63	N 5,79	Mol.-Gew. 479 (Chloroform)

4-Bis(p-nitrophenyl)-methylen-4H-pyran-2,6-dicarbonsäure (2b)

100 mg **2a** wurden in 10 ml 80proz. Schwefelsäure und etwas Eisessig 7 Std. im sied. Wasserbad erwärmt. Anschließend wurde mit Wasser versetzt, der Niederschlag abgesaugt und mehrmals mit Wasser gewaschen. Orangerote Kristalle; Schmp. 270 – 273°. Ausbeute: unter 5 % d. Th.

$C_{20}H_{12}N_2O_9$ (408,3)	Ber.: C 58,83	H 2,96	N 6,86
	Gef.: C 56,63	H 3,29	N 6,72

4-Bis(p-nitrophenyl)-methylen-1-phenyl-1,4-dihydropyridin-2,6-dicarbonsäure-diäthylester (3)

Darstellung **2a** entsprechend aus 1,6 g N-Phenyl-chelidamsäure-diäthylester. Rote Blättchen; Schmp. 210° (Äthanol). Ausbeute: unter 5 % d. Th.

$C_{30}H_{25}N_3O_8$	Ber.: C 64,86	H 4,54	N 7,56	Mol.-Gew. 555,6
	Gef.: C 64,49	H 4,41	N 7,34	Mol.-Gew. 540 (Chloroform)

Anschrift: Prof. Dr. F. Eiden, 8 München 2, Sophienstr. 10

[Ph 82]

R. Haller und W. Ziriakus

¹H-NMR-Spektroskopische Untersuchungen an Hydrazonen¹⁾

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg i. Br.
(Eingegangen am 28. Juli 1971)

Hydrazone, Phenylhydrazone und Semicarbazone von 2,6-cis-Diphenyl-1-thia-cyclohexanon und 2,6-cis-Diphenyl-piperidonen werden ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht. Es zeigt sich eine bemerkenswerte Differenz der chemischen Verschiebungen äquatorialer und axialer Methylenprotonen, die syn-Stellung zur anisotropen Gruppe einnehmen. Aus Piperidonen, die an C-3 eine äquatoriale Methylgruppe aufweisen, werden nur Hydrazone mit anti-Konfiguration in bezug auf diese CH₃-Gruppe erhalten.

¹H-NMR-Spectra of Hydrazones

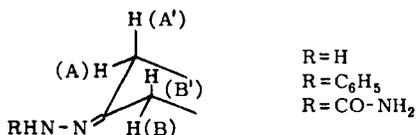
¹H-NMR-Spectra of hydrazones, phenylhydrazones and semicarbazones of 2,6-cis-diphenyl-1-thia-cyclohexanone and of 2,6-cis-diphenyl-4-piperidones are studied. There is a remarkable difference in the chemical shifts of equatorial and axial methylene protons in syn-position to the anisotropic groups. Only hydrazones with anti-configuration of CH₃ and NHR groups are isolated from piperidones with an equatorial CH₃ substituent at C-3.

¹ Aus der Dissertation W. Ziriakus, Freiburg i. Br. 1971.

Die Hydrazongruppe zeigt ebenso wie die Oximgruppe²⁾³⁾ einen Anisotropieeffekt, der sich auf benachbarte Protonen beiderseits der anisotropen Gruppe ungleich auswirkt. Dadurch unterscheiden sich ¹H-NMR-Spektren von Hydrazonen wesentlich von den Spektren entsprechender Ketone. An verschiedenen, unterschiedlich substituierten acyclischen Hydrazonen hat Karabatsos⁴⁾⁷⁾ den Anisotropieeffekt der Hydrazongruppe untersucht. Dabei wurde festgestellt, daß das Signal einer frei rotierenden Methylgruppe, für deren Protonen Mittelwerte der chemischen Verschiebungen gemessen werden, in der syn-Form bei höherem Feld auftritt als in der anti-Form. Umgekehrt aber erscheint das Resonanzsignal z. B. eines Isopropyl-Methinprotons im Spektrum der syn-Form bei tieferem Feld als bei der anti-Form. Aus dieser Beobachtung zog Karabatsos⁷⁾ die Schlußfolgerung, daß hier bevorzugt Konformationen vorliegen, in welchen das Isopropyl-Methinproton sich annähernd in der Ebene der Hydrazongruppe und damit in ihrem Entschirmungsbereich befindet. Diese Ergebnisse können somit zu syn/anti-Zuordnungen bei Hydrazonen herangezogen werden⁸⁾.

Die Beeinflussung syn-ständiger Protonen durch den Anisotropieeffekt der Hydrazongruppe ist bei Hydrazonen cyclischer Ketone, bei denen auf Grund der Ringsubstitution eine Sesselform einseitig bevorzugt ist, in besonders ausgeprägter Form zu erwarten. Solche Derivate cyclischer Ketone, bei denen ein syn-ständiges Proton sich annähernd in der Ebene der anisotropen Gruppe befindet, haben sich bereits zur Untersuchung des Anisotropieeffekts der Oximgruppe als besonders geeignet erwiesen²⁾.

Zur Verdeutlichung des in den Spektren von Hydrazonen, Phenylhydrazonen und Semicarbazonen 2,6-cis-diphenylsubstituierter heterocyclischer Ketone beobachteten Einflusses der anisotropen Hydrazongruppierung auf die benachbarten syn- und anti-Protonen sei folgendes Modell angegeben:



Es zeigte sich eine sehr deutliche Abhängigkeit von der Stellung der einzelnen Protonen im Anisotropiebereich: Ihre Resonanzsignale treten mit zunehmend höherem Feld in folgender Reihenfolge auf: A, B, B', A'; in einzelnen Beispielen ist dabei die Differenz der chemischen Verschiebungen der anti-ständigen Protonen B und B' nur sehr gering.

2 R. Haller und W. Ziriakus, Arch. Pharmaz. 303, 22, (1969).

3 H. Paulsen, K. Todt und H. Ripperger, Chem. Ber. 101, 3365 (1968).

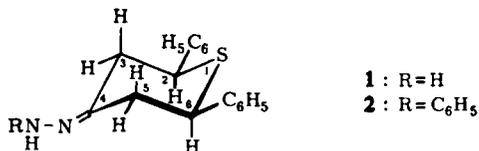
4 G. J. Karabatsos, F. M. Vane, R. A. Taller und N. Hsi, J. Amer. chem. Soc. 86, 3351 (1964).

5 G. J. Karabatsos und C. E. Osborne, Tetrahedron (London) 24, 3361 (1968).

6 G. J. Karabatsos und R. A. Taller, J. Amer. chem. Soc. 85, 3624 (1963).

7 G. J. Karabatsos und R. A. Taller, Tetrahedron (London) 24, 3347, 3923 (1968).

8 H. Paulsen und D. Stoye, Chem. Ber. 102, 834 (1969).



Die ¹H-NMR-Spektren (Tab. 1; Abb. 1) des 1-Thia-cis-2,6-diphenyl-cyclohexanon-(4)-hydrazons **1** und -phenylhydrazons **2** weisen mit dem Spektrum des entsprechenden Oxims²⁾ eine weitgehende Übereinstimmung auf*). Die syn-Methylenprotonen an C-3 werden durch den Anisotropieeffekt der Hydrazongruppe stark beeinflusst. Dabei wird das annähernd in der Ebene der Hydrazongruppe liegende H(3e) stark entschirmt, H(3a) dagegen abgeschirmt. Dies führt zu einer großen Differenz der chemischen Verschiebungen der Signale von H(3e) und H(3a); sie beträgt bei **1** 0,93 ppm, bei **2** 0,71 ppm.

Die von der Hydrazongruppe weniger beeinflussten anti-Methylenprotonen an C-5 zeigen nur eine sehr geringe Differenz in der chemischen Verschiebung ihrer Signale, wobei das anti-äquatoriale Proton bei tieferem Feld auftritt. Die Resonanzsignale dieser anti-Methylenprotonen sind bei Messungen in Benzol als Lösungsmittel deutlich getrennt (Tab. 1). In einem bei 220 MHz aufgenommenen Spektrum läßt sich auch in CDCl₃-Lösung eine klare Zuordnung treffen (vgl. Abb. 1).

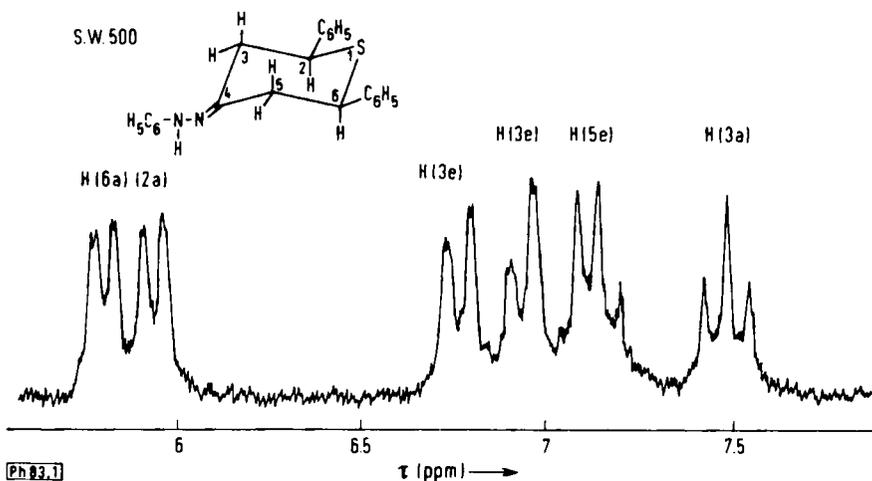


Abb. 1: ¹H-NMR-Spektrum (220 MHz) von **2** (in CDCl₃); Ausschnitt

*) Die Hydrazone **1** – **4** sind aus geometrischen Enantiomeren bestehende Racemformen. Zur Vereinfachung sind aber die im folgenden angegebenen Daten jeweils nur auf ein Enantiomer bezogen.

Die Differenzen der chemischen Verschiebungen äquatorialer und axialer syn-Methylenprotonen sind bei 1 und 2 durchweg deutlich geringer als in den Spektren entsprechender Oxime, bei welchen diese Differenz 1,6 – 1,7 ppm beträgt²⁾. Die Ursache hierfür muß auf die unterschiedliche Größe des Anisotropieeffekts bei Oximen und Hydrazonen zurückgeführt werden.

Aus der Größe der Kopplungskonstanten vicinaler Ringprotonen, von denen $J_{2,3}$ den Spektren aller Hydrazone näherungsweise direkt zu entnehmen sind, sowie aus der Summe der Kopplungskonstanten $J_{6a,5a} + J_{6a,5e}$ läßt sich für 1 und 2 eine Sesselkonformation ableiten.

In dem ¹H-NMR-Spektrum des 1-Methyl-2,6-cis-diphenyl-piperidon-(4)-semicarbazons 3 sowie des -phenylhydrazons 4 (Tab. 1; Abb. 2) unterscheiden sich die syn-Methylenprotonen unter dem Einfluß der anisotropen Gruppe ebenfalls deutlich in ihren chemischen Verschiebungen. Die gefundene Differenz von ~ 0,6 ppm bei 3 und 4 ist aber eindeutig geringer als im Spektrum des entsprechenden Oxims²⁾; dort ist eine Differenz von 1,3 ppm gemessen worden.

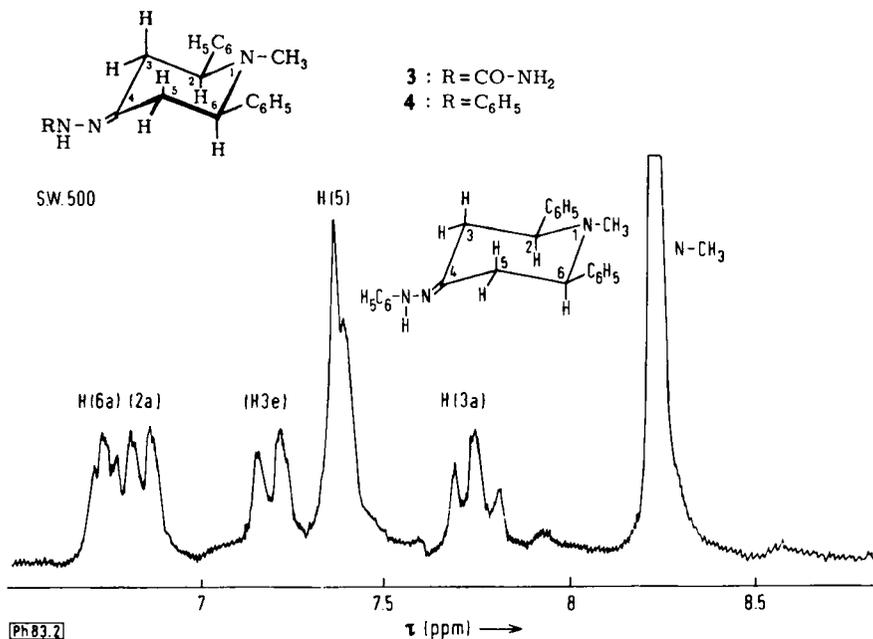


Abb. 2: ¹H-NMR-Spektrum (220 MHz) von 4 (in CDCl₃); Ausschnitt

Die Differenz der chemischen Verschiebungen der anti-Methylenprotonen H(5) ist in CDCl₃ nahezu null. Wird Benzol als Lösungsmittel verwendet, so ist die zufällige Äquivalenz der anti-ständigen Protonen aufgehoben: H(5a) tritt bei höherem Feld auf als H(5e). Gleichzeitig wird bei 2 wie 4

(Tab. 1) bei einem solchen Wechsel des Lösungsmittels eine auffallende diamagnetische Verschiebung des Signals des syn-ständigen, axialen Protons H(3a) festgestellt. Demgemäß ist in Benzol die Differenz der chemischen Verschiebungen von H(3e) und H(3a) deutlich größer als in CDCl_3 .

Den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von 1 – 4 (Tab. 1) ist zu entnehmen, daß die Substituenten (H, C_6H_5 , CONH_2) am Hydrazon-Stickstoff auf die chemischen Verschiebungen der Methylenprotonen des Rings keinen wesentlichen Einfluß haben. Ein solcher zeigt sich z. B. bei der dimethylsubstituierten Hydrazongruppe⁷⁾. Die Kopplungskonstanten vicinaler Ringprotonen bzw. ihre Summen (Tab. 1) sind mit der im Formelbild angegebenen Sesselform als bevorzugter Konformation für 3 und 4 gut vereinbar.

Tabelle 1: $^1\text{H-NMR}$ -Daten von 1 – 4

	1	2	2	3	4	4
Lösungsmittel	CDCl_3	CDCl_3	C_6H_6	CDCl_3	CDCl_3	C_6H_6
H(6a)	5,80	5,80	5,80	6,62	6,70	6,70
H(2a)	5,90	5,95	6,15	6,82	6,85	6,95
H(3e)	6,70	6,77	6,77	7,10	7,20	7,15
H(3a)	7,63	7,48	7,90	7,75	7,75	8,05
H(5e)	7,00	6,97	7,10	7,45	7,40	7,30
H(5a)	7,10	7,10	7,30			7,45
NH		~ 7,2				
NH_2	~ 5,5			4,22		
N-CH_3				8,18	8,25	8,20
$J_{2a,3a}$	12,5	12,5		12	12	
$J_{2a,3e}$	2,5	2,5		2	2	
$J_{3a,3e}$	14,5	14		14	14	
$J_{6a,5a} + J_{6a,5e}$	15	15		15	15	

Chemische Verschiebungen in τ (ppm), gegen Tetramethylsilan als inneren Standard gemessen. Kopplungskonstanten J in Hz.

Wird in den Piperidonring eine Methylgruppe an C-3 eingeführt, so werden, wie den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (Tab. 2) zu entnehmen ist, bei der Synthese von Hydrazonen (5,6), Phenylhydrazonen (7,8) sowie Semicarbazonen (9) nur solche Isomere isoliert, bei denen die Substituenten an der exocyclischen C=N -Bindung die anti-Stellung zum äquatorialen Ringsubstituenten an C-3 einnehmen. Hydrazone dieser Konfiguration werden bevorzugt gebildet, da bei syn-Stellung eine $\text{A}^{1,3}$ -Spannung zwischen diesen Substituenten eintreten würde. Eine Ringdeformation, wie sie bei den 3,5-dimethylsubstituierten Piperidon-oximen nachgewiesen wurde¹⁾, liegt bei 5 – 9 nicht vor; die $^1\text{H-NMR}$ -Daten (Tab. 2) sprechen für eine Sesselformation.

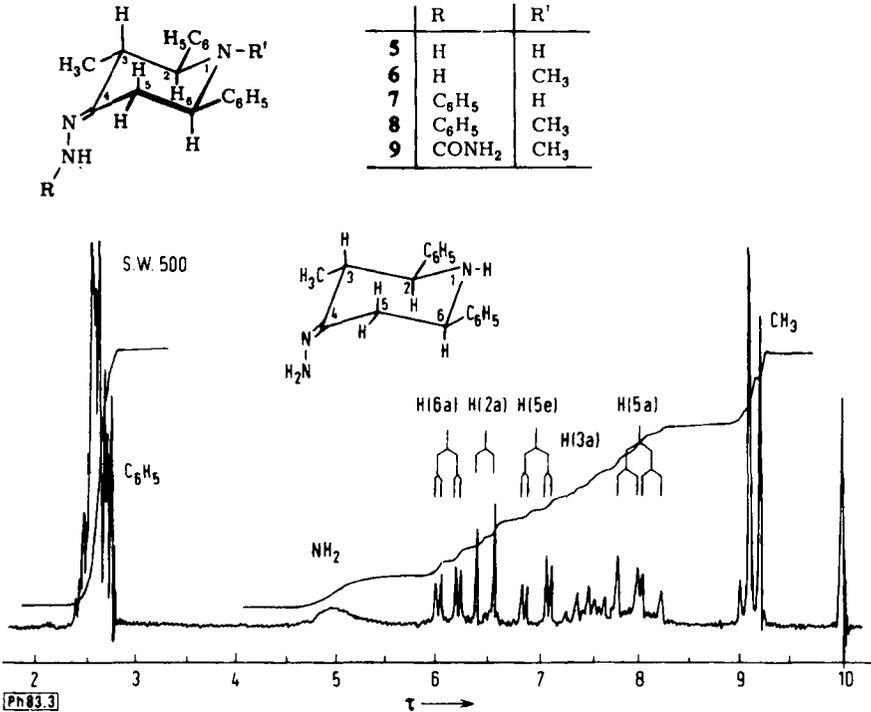


Abb. 3: ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 5 (in CDCl_3)

Die angegebene Konfigurationszuordnung bei 5 – 9 folgt aus den bei 1 – 4 getroffenen Feststellungen: Die zur anisotropen Hydrazongruppierung syn-ständigen Methylenprotonen H(5a) und H(5e) zeigen eine große Differenz (von 0,6 – 1,0 ppm) ihrer chemischen Verschiebungen (Tab. 2); diese ist jedoch deutlich kleiner als die bei entsprechenden Oximen gemessenen Werte¹⁾.

In den ^1H -NMR-Spektren der am Ringstickstoff methylierten Verbindungen (6,8,9) zeigt sich, in guter Übereinstimmung mit an zahlreichen Piperidinen gemachten Beobachtungen⁹⁻¹¹⁾, daß die Signale der axialen Protonen in Nachbarstellung zur äquatorialen N-Methylgruppe im Vergleich zu 5 oder 7 deutlich diamagnetisch verschoben sind (Tab. 2). Da sich auf H(2a) zusätzlich der abschirmende Effekt der benachbarten C-CH₃-Gruppe (an C-3) auswirkt, tritt sein Signal in den Spektren aller dieser Verbindungen bei noch höherem Feld auf als das Signal von H(6a).

9 H. Booth und J. H. Little, *Tetrahedron* (London) 23, 291 (1967).

10 J. B. Lambert, R. G. Keske, R. E. Carhart und A. P. Jovanovich, *J. Amer. chem. Soc.* 89, 3761 (1967).

11 J. Ebersberg und R. Haller, *Arch. Pharmaz.* 302, 248 (1969).

Tabelle 2: ¹H-NMR-Daten von 5 – 9

	5	6	7	8	9
H(2a)	6,48	7,10	6,45	7,08	7,05
H(6a)	6,12	6,75	6,10	6,77	6,70
CH ₃ (an C-3)	9,14	9,29	9,00	9,07	9,20
H(3a)	7,52	7,42	7,42	7,42	7,32
H(5e)	7,00	7,05	7,08	7,12	7,00
H(5a)	8,00	7,85	7,88	7,73	7,70
N-CH ₃		8,28		8,28	8,25
NH ₂	4,95	4,98			4,25
J _{2a,3a}	10	10	10	10	10
J _{6a,5a}	12	12	12	12	12
J _{6a,5e}	3	3	3	3	3
J _{5a,5e}	14	14	14	14	14

Anmerkungen: vgl. Tab. 1

Die Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren wurde uns durch Herrn Prof. Dr. H.-J. Cantow, Institut für Makromolekulare Chemie, und Herrn Prof. Dr. H. Prinzbach, Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg i. Br., ermöglicht; wir sind ihnen dafür zu großem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Die ¹H-NMR-Spektren wurden mit einem Varian HR-220- bzw. A-60D-Gerät aufgenommen. Zur Synthese von 1,2 wurde cis-2,6-Diphenyl-1-thia-cyclohexanon-(4)¹²⁾, von 3 und 4 1-Methyl-cis-2,6-diphenyl-piperidon-(4)¹³⁾, von 5 und 7 cis-2,6-Diphenyl-3-methyl-piperidon-(4)¹³⁾ und von 6, 8 und 9 dessen N-Methylderivat eingesetzt.

Darstellung der Phenylhydrazone 2,4,7,8 und Semicarbazone 3,9

Zu einer Lösung des Ketons (20 mMol) in 20 – 40 ml Äthanol wird die Reagenzlösung, bestehend aus 30 mMol Phenylhydrazin- bzw. Semicarbazid-hydrochlorid und 30 mMol Natriumacetat in 5 – 10 ml Wasser, in der Wärme (Wasserbad, Rückfluß) tropfenweise unter Rühren zugegeben; anschließend wird der Ansatz 2 Std. erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Niederschlag abfiltriert und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert (Ausb. 80 – 90 % d. Th.).

Darstellung der Hydrazone 1,5 und 6

Die Lösung von 2 g des Ketons in 10 – 15 ml Äthanol wird bei 20° zu einer Reagenzmischung aus 5 g Hydrazinhydrat (100 proz.) und 2 g Bariumoxid in 5 ml Äthanol getropft. Nach 3 – 5 Std. wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand mit 50 ml Wasser verdünnt und das Hydrazon mit Chloroform ausgeschüttelt. Die durch Ausschütteln mit Wasser gereinigte und mit Natriumsulfat getrocknete Lösung wird i. Vak. eingengt und das Hydrazon mit Benzol zur Kristallisation gebracht (Ausb. 80 – 90 % d. Th.). Eine Umkristallisation ist wegen der dabei erfolgenden Azinbildung^D nicht möglich. 1 wurde in das analysenreine N-Acetylderivat 1a überführt.

12 F. Arndt, P. Nachtwey und J. Pusch, Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 1633 (1925)

13 N. Balasubramanian und N. Padma, Tetrahedron (London) 19, 2135 (1963).

Tabelle 3: Analytische Daten

Nr.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Schmp.	Analysen			
			Ber.: Gef.:	C	H	N
1	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ S (282,4)	97°		72,26	6,42	9,92
				70,46	6,64	10,12
1a	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ OS (324,4)	195°		70,35	6,21	8,63
				70,50	6,27	8,59
2	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ S (358,3)	149°		77,05	6,19	7,81
				77,03	6,27	7,72
3	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O (322,4)	199°		70,78	6,88	17,38
				70,83	6,83	17,25
4	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ (355,5)	173°		81,09	7,09	11,82
				80,96	7,15	11,78
5	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ (279,4)	110°		77,38	7,58	15,04
				76,07	7,48	14,72
6	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ (293,4)	130°		77,78	7,90	14,32
				77,62	8,02	14,29
7	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ (355,5)	125°		81,09	7,09	11,82
				81,23	7,12	11,76
8	C ₂₅ H ₂₇ N ₃ (369,5)	153°		81,26	7,37	11,37
				81,35	7,35	11,29
9	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O (336,4)	220°		71,40	7,19	16,65
				71,45	7,23	16,61

Anschrift: Priv.-Doz. Dr. R. Haller, 7800 Freiburg i.Br., Hermann-Herder-Str. 9

[Ph 83]

F. Moll und H. Döker

Bestimmung von Ampicillin, Cephalexin und verwandten Verbindungen durch Formol-Titration

7. Mitt. über kondensierte Azetidinone

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen
(Eingegangen am 10. August 1971)

Durch Formol-Titration ist eine Schnellbestimmung von Ampicillin, Cephalexin, 6-Aminopenicillansäure und 7-Aminocephalosporansäure möglich. Die Präzision und Spezifität der Bestimmungsmethode werden diskutiert.