

Jürgen Bode und Hans Brockmann jr.

Substituierte Bernsteinsäuren, IV¹⁾

Zur relativen Konfiguration 2.3-dialkyl-substituierter Bernsteinsäuren

Aus dem Institut der Gesellschaft für Molekularbiologische Forschung mbH, D-3301 Stöckheim, und dem Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Braunschweig

(Eingegangen am 22. Juli 1971)

Reaktionen zur gegenseitigen Umwandlung diastereomerer 2.3-Dialkyl-bernsteinsäuren werden beschrieben. Die relative Konfiguration der Säuren läßt sich durch Konformationsbetrachtungen an den Umlagerungsprodukten ableiten. Massenspektren von Monoamiden und ¹H-NMR-Spektren von konformativ fixierten Derivaten der Säuren bestätigen diese Ergebnisse.

Substituted Succinic Acids, IV¹⁾

Relative Configuration of 2.3-Dialkyl Substituted Succinic Acids

Reactions leading to interconversion of diastereomeric 2.3-dialkylsuccinic acids are described. The relative configuration of the acids can be derived from the conformational analysis of the reaction products. Mass spectra of monoamides and ¹H n.m.r. spectra of conformationally fixed derivatives of the acids confirm these results.

Der oxydative Abbau zahlreicher Naturstoffe liefert alkylsubstituierte Bernsteinsäuren, deren Konfiguration, soweit sie bekannt ist, Rückschlüsse auf die Stereochemie der Naturprodukte gestattet. Während beim Abbau von Alkaloiden²⁻⁵⁾, mikrobiellen Stoffwechselfprodukten^{6,7)} und Terpenen⁸⁻¹⁰⁾ vornehmlich 2-Mono- und 2.2-Di-

¹⁾ III. Mittel.: H. Brockmann jr. und D. Müller-Enoch, Chem. Ber. 104, 3704 (1971).

²⁾ J. W. Apsimon, J. A. Corran, N. G. Creasey, K. Y. Sim und W. B. Whalley, Proc. chem. Soc. [London] 1963, 209.

³⁾ J. D. M. Asher, A. T. McPhail, J. M. Robertson, J. V. Silverton und G. A. Sim, Proc. chem. Soc. [London] 1963, 210.

⁴⁾ A. T. McPhail, G. A. Sim, J. D. M. Asher, J. M. Robertson und J. V. Silverton, J. chem. Soc. [London] B 1966, 18.

⁵⁾ R. K. Hill und S. Barcza, Tetrahedron [London] 22, 2889 (1966).

⁶⁾ F. A. Hochstein, H. Els, W. D. Celmer, B. L. Shapiro und R. B. Woodward, J. Amer. chem. Soc. 82, 3225 (1960).

⁷⁾ A. G. Brown, J. chem. Soc. [London] C 1970, 2572.

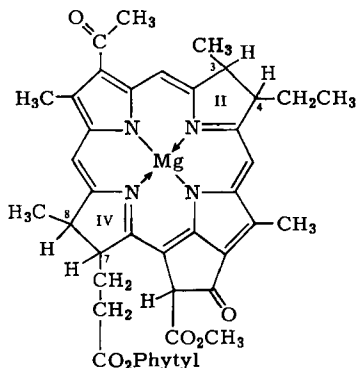
⁸⁾ J. v. Braun und F. Jostes, Ber. dtsh. chem. Ges. 59, 1444 (1926).

⁹⁾ T. A. Henry und H. Paget, J. chem. Soc. [London] 1928, 70.

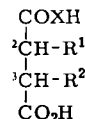
¹⁰⁾ J. Porath, Ark. Kemi 1, 525 (1950).

alkyl-bernsteinsäuren erhalten werden, entstehen aus Chlorophyllen und Gallenfarbstoffen 2.3-disubstituierte Bernsteinsäuren¹¹⁻¹⁸⁾.

Unterwirft man zum Beispiel Bacteriochlorophyll a (**1**) einem Chromsäureabbau, so wird unter Aufbrechen des Makrocyclus Ring II zu einer (+)-2-Methyl-3-äthyl-bernsteinsäure [(+)-**4**] und Ring IV zu einer (-)-2-Methyl-3-carboxyäthyl-bernsteinsäure [Dihydrohämatinsäure, (-)-**6**] oxydiert^{14, 16)}.



1



	R ¹	R ²	X
2	CH ₃	CH ₃	O
3	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	O
4	CH ₃	CH ₂ CH ₃	O
5	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	O
6	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	O
7	CH ₃	CH ₃	N-C ₆ H ₅
8	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	N-C ₆ H ₅
9	CH ₃	CH ₂ CH ₃	N-C ₆ H ₅
10	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	N-C ₆ H ₅

Die Erschließung der relativen Konfiguration von **1** zwischen den Chiralitätszentren C-3, C-4 und C-7, C-8 durch Vergleich der Abbauprodukte (+)-**4** und (-)-**6** sowie deren Derivaten schien wegen der stark unterschiedlichen physikalischen und chemischen Eigenschaften von **4** und **6** kaum möglich. Wir wandelten deshalb die 7-Propionsäure-Seitenkette eines mit **1** konfigurativ verknüpften Chlorins in eine 7-Propylgruppe um und erhielten aus Ring IV statt (-)-**6** eine (-)-2-Methyl-3-propyl-bernsteinsäure [(-)-**5**], das Homologe von **4**¹⁹⁾.

Ein Vergleich von (+)-**4** und (-)-**5** mit den entsprechenden, nach Literaturvorschriften²⁰⁻²²⁾ angefertigten racemischen Säuren ergab, daß beide Abbausäuren dem

11) H. Fischer und H. Wenderoth, Liebigs Ann. Chem. **537**, 170 (1939); **545**, 140 (1940).

12) H. Mittenzwei, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **275**, 93 (1942).

13) G. E. Ficken, R. B. Johns und R. P. Linstead, J. chem. Soc. [London] **1956**, 2272, 2280.

14) J. H. Golden, R. P. Linstead und G. H. Whitham, J. chem. Soc. [London] **1958**, 1725.

15) H. Brockmann jr., Angew. Chem. **80**, 233 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. **7**, 221 (1968).

16) H. Brockmann jr. und I. Kleber, Angew. Chem. **81**, 626 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. **8**, 610 (1969).

17) C. H. Gray, G. A. Lemmon und D. C. Nicholson, J. chem. Soc. [London] **C 1967**, 178.

18) H. Brockmann jr., G. Knobloch, H. Plieninger, K. Ehl, J. Ruppert, A. Moscovitz und C. J. Watson, Proc. nat. Acad. Sci. U. S. A. **68**, 2141 (1971).

19) J. Bode, Dissertation, Techn. Universität Braunschweig 1971.

20) W. A. Bone und C. H. G. Sprankling, J. chem. Soc. [London] **75**, 839 (1899); **77**, 1298 (1900).

21) C. A. Bischoff und E. Hjelt, Ber. dtsch. chem. Ges. **21**, 2089 (1888).

22) W. Küster, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **130**, 1 (1923).

„niedrigschmelzenden Typ“²¹⁾ angehören, jedoch fanden wir **4** als *threo*-^{23, 24)} und **5** als *erythro*-konfiguriert²⁰⁾ beschrieben. Da die Autoren entgegengesetzte Zuordnungen nach analogen Versuchsergebnissen getroffen haben, erschien eine Reinterpretation der älteren Befunde unumgänglich.

Untersuchungen an 2,3-dialkyl-substituierten Bernsteinsäuren wurden bereits Ende des vorigen Jahrhunderts durchgeführt. Es gelang damals, einfache Methoden zur Darstellung und Trennung der diastereomeren Säuren auszuarbeiten. Erste Vermutungen über die relative Konfiguration der hoch- bzw. niedrigschmelzenden Diastereomeren beruhten auf Vergleichen der Löslichkeiten und Schmelzpunkte mit denen der *meso*- bzw. *racem*. Weinsäure²¹⁾.

Als *Werner* und *Basyrin*²⁵⁾ die niedrigschmelzende 2,3-Dimethyl-bernsteinsäure in optische Antipoden trennen konnten, mußten die ursprünglichen Korrelationen revidiert werden. Wenig später gelang auch die Racematspaltung der niedrigschmelzenden 2,3-Diäthyl-bernsteinsäure^{23, 26)}, womit die relative Konfiguration von **2** und **3** chemisch bewiesen war.

Bei unsymmetrisch substituierten 2,3-Dialkyl-bernsteinsäuren sind beide im Verlauf der Synthese entstehenden Diastereomeren Racemate. Für ihre Konfigurationszuordnung suchte man nach Analogien zu den symmetrisch 2,3-disubstituierten Säuren und verglich die relative Lage der Schmelzpunkte^{20, 21)}, das chromatographische Verhalten²⁴⁾, Verbrennungsenthalpien²⁷⁾, Dissoziationskonstanten^{20, 28)}, die Geschwindigkeitskonstanten für die Hydrolyse der Monoester²⁹⁾ und die Form der Carbonylbande im IR-Spektrum³⁰⁾. Nicht immer eindeutig verliefen Versuche stereoselektiver Synthesen durch Hydrierung alkyl-substituierter Malein- und Fumarsäuren^{24, 31–33)}, während Umlagerungsreaktionen der Diastereomeren ineinander zwar einige bemerkenswerte Gesetzmäßigkeiten erkennen ließen, aber offenbar Interpretationsschwierigkeiten bereiteten^{20, 24, 34)}.

Um die *absolute* Konfiguration von (+)-**4** zu ermitteln, überführten *Brockmann jr.* und *Müller-Enoch*^{1, 35)} das synthetisch dargestellte Enantiomere, (–)-**4**, durch Totalreduktion in (–)-2,3-Dimethyl-pentan, dessen Chiralität bekannt ist. Diese Reaktion bewies die *S*-Konfiguration für C-3 der Ausgangsverbindung [(–)-**4**]. Die Chiralität an C-2 hingegen konnte nur mit der Sicherheit angegeben werden, mit der die *relative* Konfiguration der Säure bekannt war, da das methyl-substituierte Asymmetriezentrum bei der Reduktion zum Kohlenwasserstoff verlorengeht.

Zum Nachweis der relativen Konfiguration von Säuren des Typs **4** bzw. **5** haben wir ihre Cyclisierungs- und Umlagerungsreaktionen nach Literaturangaben wiederholt und neu gedeutet. Darüber hinaus haben wir nach spektroskopischen Methoden gesucht, die eine elegantere und schnellere Zuordnung gestatten.

23) *E. Berner* und *R. Leonardsen*, Liebigs Ann. Chem. **538**, 1 (1939).

24) *J. H. Golden* und *R. P. Linstead*, J. chem. Soc. [London] **1958**, 1732.

25) *A. Werner* und *M. Basyrin*, Ber. dtsch. chem. Ges. **46**, 3229 (1913).

26) *H. Wren* und *J. W. E. Haller*, J. chem. Soc. [London] **1937**, 230.

27) *P. E. Verkade* und *H. Hartmann*, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **52**, 945 (1933).

28) *R. Gane* und *C. K. Ingold*, J. chem. Soc. [London] **1931**, 2153.

29) *E. Gaetjens* und *H. Morawetz*, J. Amer. chem. Soc. **83**, 1738 (1961).

30) *L. Schotte*, Ark. Kemi **8**, 551 (1956); **9**, 397 (1956).

31) *R. Otto*, Liebigs Ann. Chem. **239**, 272 (1887).

32) *R. Fittig*, Liebigs Ann. Chem. **304**, 117 (1899).

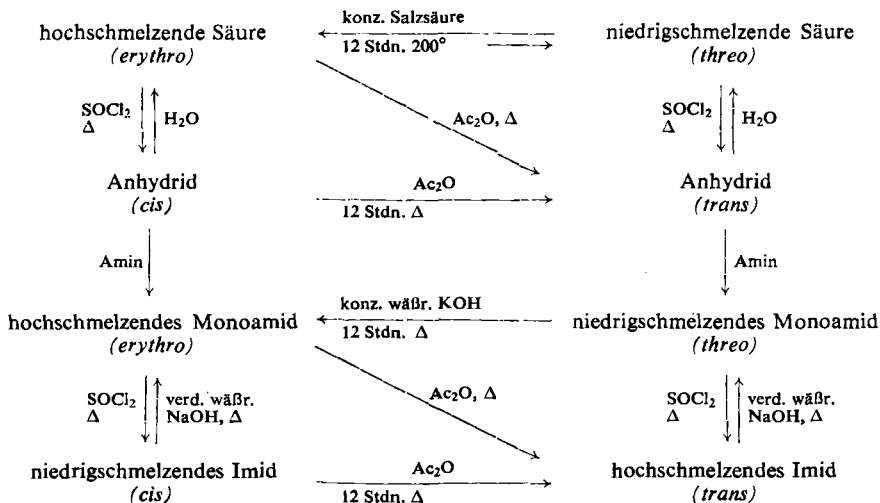
33) *W. Küster*, Liebigs Ann. Chem. **345**, 1 (1905).

34) *K. Auwers*, Liebigs Ann. Chem. **309**, 316–347 (1899).

35) *H. Brockmann jr.* und *D. Müller-Enoch*, Angew. Chem. **80**, 562 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. **7**, 543 (1968).

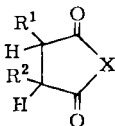
Cyclisierungs- und Umlagerungsreaktionen

Alle im folgenden beschriebenen Reaktionen konnten an 2.3-Dimethyl-, 2.3-Di-äthyl-, 2-Methyl-3-äthyl- und 2-Methyl-3-propyl-bernsteinsäure mit qualitativ übereinstimmendem Ergebnis durchgeführt werden, deshalb sollen *alle* niedragschmelzenden 2.3-Dialkyl-bernsteinsäuren so lange als *threo*-Säuren bezeichnet werden, wie diese Zuordnung eine widerspruchsfreie Erklärung der Resultate gestattet (Abbild. 1).



Abbild. 1. Reaktionen 2.3-dialkyl-substituierter Bernsteinsäuren

Die Cyclisierung der Säuren und ihrer Monoamide mit Thionylchlorid führt in der *threo*-Reihe zu *trans*-Anhydriden bzw. -Imiden und erfolgt bereitwilliger als in der *erythro*-Reihe, da *cis*-Anhydride und -Imide infolge von Pitzer-Spannung recht energiereich sind. Entsprechend neigen die *cis*-Verbindungen unter hydrolytischen Bedingungen weit eher zur Ringöffnung.



	R ¹	R ²	X
11	CH ₃	CH ₃	O
12	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	O
13	CH ₃	CH ₂ CH ₃	O
14	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	O
15	CH ₃	CH ₃	N-C ₆ H ₅
16	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	N-C ₆ H ₅
17	CH ₃	CH ₂ CH ₃	N-C ₆ H ₅
18	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	N-C ₆ H ₅
19	CH ₃	CH ₂ CH ₃	N-H
20	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	N-H

Eine bemerkenswerte Abstufung der Cyclisierungstendenz konnte bei den Monoaniliden von 2–5 beobachtet werden: Die Anilide 9 und 10 der *threo*-2-Methyl-3-äthyl- bzw. *threo*-2-Methyl-3-propyl-bernsteinsäure verlieren bereits unter sehr schonenden Bedingungen

(Erhitzen in benzolischer Lösung oder Chromatographie an Kieselgel-Säulen) Wasser, während die Anilide **7** und **8** der *symmetrisch* disubstituierten Säuren nur bei Anwendung wasserentziehender Mittel (Thionylchlorid) intramolekular kondensieren und zwar mit wenig unterschiedlicher Tendenz (*racem.* etwas leichter als *meso*). Am schwierigsten gestaltet sich der Ringschluß bei den *erythro*-2-Methyl-3-äthyl- und *erythro*-2-Methyl-3-propyl-aniliden (**9** und **10**), die sich im Ölpumpenvakuum unverändert sublimieren lassen und nach mehrstündigem Kochen in Thionylchlorid unter partieller Dehydrierung ein Gemisch aus *trans*- und *cis*-Succinimid sowie dem entsprechenden Maleinimid liefern.

Erhitzt man eine *erythro*-Säure, ein *erythro*-Monoanilid oder die entsprechenden cyclischen Derivate, *cis*-Anhydrid bzw. *cis*-*N*-Phenyl-imid längere Zeit in Acetanhydrid, so tritt Epimerisierung zur aus sterischen Gründen (s. S. 37) stabileren cyclischen *trans*-Verbindung ein.

Wenn hingegen eine salzsaure Lösung der Säuren oder eine alkalische Lösung der Monoanilide in der Hitze äquilibriert wird, entsteht überwiegend oder vollständig die *erythro*-Verbindung. Die thermodynamische Bevorzugung der offenkettigen *erythro*-Form läßt sich mit Hilfe der Projektionen **21** und **22** verstehen:

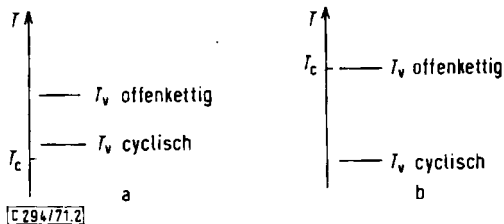


Im sauren oder alkalischen Medium wird die Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrücken weitgehend unterbunden, die Moleküle sind durch Protonierung bzw. Dissoziation teilweise geladen und sollten sich bevorzugt antiperiplanar einstellen. Nur bei der *erythro*-konfigurierten Verbindung stehen dann gleichzeitig auch die Alkylreste antiperiplanar zueinander.

Als Ergebnis dieser Versuche stellt sich somit heraus, daß das Epimerisierungsgleichgewicht bei cyclischen Produkten auf Seiten der Derivate der niedrigschmelzenden (*threo*-) Säuren liegt, im Falle offenkettiger Verbindungen aber die Bildung von hochschmelzenden (*erythro*-) Säuren oder deren Amiden begünstigt ist.

Massenspektren der Monoanilide

Erhitzt man langsam *threo*- oder *erythro*-2,3-Dialkyl-bernsteinsäuren im Einlaßsystem eines Massenspektrometers, so sind bei etwa 100° (70 eV) die ersten Ionen zu verzeichnen und die Spektren zeigen jeweils als Fragment höchster Masse ($M - 18$)^o. Dieses Verhalten kann durch Abbild. 2a beschrieben werden.



Abbild. 2. Verdampfungstemperaturen T_V offenkettiger und cyclischer Derivate 2,3-dialkyl-substituierter Bernsteinsäuren; T_c = Cyclisierungstemperatur der offenkettigen Form

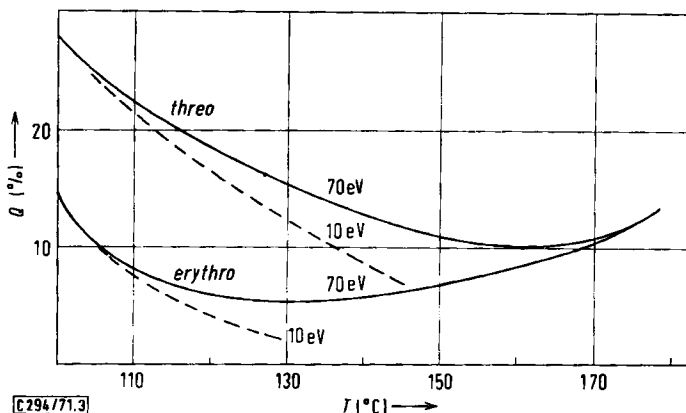
Während des Aufheizens verliert die Säure, beginnend bei T_c , Wasser. Da das thermisch entstandene cyclische Anhydrid weit flüchtiger ist als die verbliebenen Säuremoleküle und die Cyclisierung bei Erreichen der Säure-Verdampfungstemperatur quantitativ abgelaufen ist, werden keine Molekül-Ionen der Säure beobachtet.

In der Reihe der Monoanilide *unsymmetrisch* 2.3-disubstituierter Bernsteinsäuren (9, 10) verhält sich nur jeweils die *threo*-Verbindung gemäß Abbild. 2a, während das *erythro*-Diastereomere das Molekül-Ion und in nur sehr geringer Intensität ein Fragment ($M - 18$)⁹ liefert (Abbild. 2b). Damit deutet sich eine bequeme Methode zur massenspektroskopischen Unterscheidung diastereomerer Bernsteinsäuren an.

Diastereomere Monoanilide *symmetrischer* 2.3-Dialkyl-bernsteinsäuren (7, 8) ähneln sich in ihrem massenspektroskopischen Verhalten weit mehr als die der unsymmetrischen Säuren. Es ist jedoch eindeutig, daß der prozentuale Anteil des *N*-Phenyl-imids in der Gasphase, also der Wert

$$Q = \frac{M - 18}{M + (M - 18)} \cdot 100$$

in einem bestimmten Temperaturintervall bei der *threo*-Form größer ist (Abbild. 3).



Abbild. 3. Temperaturabhängigkeit der Wasserabspaltung bei Monoaniliden symmetrisch 2.3-dialkyl-substituierter Bernsteinsäuren (hier: 7)

Hauptursache für das spezifische Verhalten auch der Monoamide vom Typ 7 im unteren Temperaturbereich dürfte die auf S. 37 diskutierte unterschiedliche Cyclisierungstendenz der Diastereomeren sein, deren relativer Betrag durch die Massenspektren richtig wiedergegeben wird. Daß hier vornehmlich thermische Dehydratisierung im Einlaßsystem des Massenspektrometers auftritt, beweist gleichartiges Verhalten bei verschiedenen Ionisationsspannungen. Bei höheren Temperaturen überwiegt dann offenbar die elektronenstoß-induzierte Wasserabspaltung, die nicht mehr strukturspezifisch verläuft.

Protonenresonanz-Spektren konformativ fixierter Derivate

Bei Messung in $CDCl_3$ finden sich in den 1H -NMR-Spektren von diastereomeren 2.3-Dialkyl-bernsteinsäuren, ihren Di-*p*-bromphenacylestern und Monoaniliden keine

signifikanten Unterschiede. Dagegen kommen die verschiedenen sterischen Wechselwirkungen bei den cyclischen Anhydriden der *threo*- und *erythro*-Säuren sehr deutlich zum Ausdruck (Tab. 1).

Tab. 1. $^1\text{H-NMR}$ -Daten (δ ppm) von Anhydriden 2,3-disubstituierter Bernsteinsäuren, gemessen in CDCl_3/TMS

	<i>cis</i> (<i>meso-erythro</i>)				PhPh *)	<i>trans</i> (<i>racem.-threo</i>)				PhPh *)
	MeMe (11)	ÄtÄt (12)	MeÄt (13)	MePr (14)		MeMe (11)	ÄtÄt (12)	MeÄt (13)	MePr (14)	
Methin	3.23	3.01	3.10	3.20	4.72	2.76	2.73	2.76	2.80	4.38
3-Methylen		1.74	1.75	1.61			1.83	1.80	1.73	
2-Methyl	1.30		1.31	1.31		1.40		1.40	1.42	
Δ Methin	+0.47	+0.28	+0.34	+0.40	+0.34	$= \delta_{cis} - \delta_{trans}$				

*) Daten der Anhydride von *meso/racem.* Diphenylbernsteinsäure nach Lit.³⁶⁾

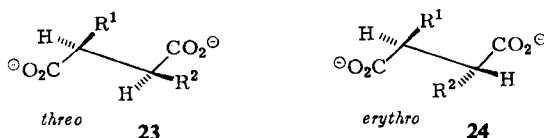
Während in den *cis*-Isomeren die beiden Substituenten auf der gleichen Seite der Ringebene stehen und sich gegenseitig magnetisch abschirmen, die Alkyl-Resonanzsignale also bei höheren Feldstärken auftreten als in den Spektren der *trans*-Verbindungen, sind in den Spektren der *trans*-Isomeren die Signale der Wasserstoffatome an C-2 und C-3 durch die Abschirmung der sich auf der gleichen Seite der Ringebene befindlichen Alkyl- (bzw. Phenyl-) Gruppen stärker zu höheren Feldstärken verschoben.

Die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Unterschiede zwischen den *cis*- und *trans*-*N*-Phenyl-imiden (**15**, **18**) sowie den isomeren, am Stickstoff unsubstituierten primären Abbauprodukten der Chlorophylle und Gallenfarbstoffe (z. B. **19**), sind denen der entsprechenden Anhydride vergleichbar (Tab. 2).

Tab. 2. $^1\text{H-NMR}$ -Daten (δ ppm) von Imiden und *N*-Phenyl-imiden 2,3-dialkyl-substituierter Bernsteinsäuren, gemessen in CDCl_3/TMS

	<i>cis</i> (<i>meso-erythro</i>)			MeMe (15)	<i>trans</i> (<i>racem.-threo</i>)			MePr (18)
	MeMe (15)	MeÄt (19)	MePr (18)		MeÄt (19)	MeÄt (17)	MePr (20)	
Methin	3.12	2.88	3.20	2.68	2.65	2.64	2.64	2.65
3-Methylen		1.72	1.60		1.80	1.82	1.82	1.84
2-Methyl	1.30	1.24	1.27	1.35	1.35	1.38	1.34	1.39
Δ Methin	+0.44	+0.23	+0.55	$= \delta_{cis} - \delta_{trans}$				

Die für Umlagerungen offenkettiger diastereomerer Dialkylbernsteinsäuren maßgeblichen Konformationen maximal unterschiedlichen Energiegehaltes (**21** und **22**) lassen sich durch $^1\text{H-NMR}$ -Messungen in $\text{NaOD}/\text{D}_2\text{O}$ an den Dicarboxylat-Anionen **23** und **24** studieren (Tab. 3).



³⁶⁾ R. Buchan und M. B. Watson, J. chem. Soc. [London] C 1968, 2465.

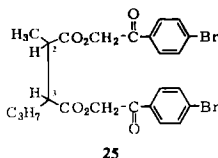
Tab. 3. $^1\text{H-NMR}$ -Daten (δ ppm) von 2,3-Dialkyl-bernsteinsäuren, gemessen mit der doppelten molaren Menge NaOD in $\text{D}_2\text{O/TMSP}^*$

	MeMe (2)	<i>meso-erythro</i> ÄtÄt (3)	MeÄt (4)	MePr (5)	MeMe (2)	<i>racem.-threo</i> ÄtÄt (3)	MeÄt (4)	MePr (5)
Methin	2.27	2.16	2.20	2.24	2.56	2.31	2.43	2.47
3-Methylen		1.39	1.39	1.22		1.50	1.44	1.26
2-Methyl	1.05		1.03	1.03	1.00		1.03	1.03
Δ Methin	-0.29	-0.15	-0.23	$-0.23 = \delta_{erythro} - \delta_{threo}$				

* TMSP = 2,2,3,3-Tetradeutero-3-trimethylsilyl-propionsäure-Natriumsalz (Merck).

In den durch gleichsinnige Aufladung der Moleküle erzwungenen Konformationen **23/24** werden die Methin-Protonen bei der *erythro*-Verbindung stärker abgeschirmt; typische Wechselwirkungen der Alkylreste in den *threo*-Dianionen sind aus den Spektren nicht abzulesen.

Durch Wechsel des Lösungsmittels (Tausch von Chloroform-d gegen Benzol-d₆) gelang es schließlich auch, bei den diastereomeren Di-*p*-bromphenacylestern deutliche Unterschiede in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren hervorzurufen. Dieser Effekt soll in Tab. 4 an einem Beispiel demonstriert werden.

Tab. 4. $^1\text{H-NMR}$ -Daten von **25** bei Messung in CDCl_3 und C_6D_6

Protonen	Chloroform-d		Benzol-d ₆	
	<i>erythro</i>	<i>threo</i>	<i>erythro</i>	<i>threo</i>
Methin	2.96	3.00	3.18	3.22
3-Methylen	1.6	1.6	1.90	1.72
2-Methyl	1.33	1.31	1.56	1.38
$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CO}$	5.27	5.28	4.76	4.84

Vermutlich sind Diester wie **25** in Chloroform durch Stapelung der terminalen *p*-Bromphenyl-Reste in der Lage, große flexible Ringe auszubilden und in dieser Form Repulsionen zu minimieren. In Benzol werden die aromatischen Moleküle dann mit Lösungsmittelmolekülen assoziieren, was zur Öffnung der Ringe und zu gestreckten Konformationen analog **23** und **24** führen sollte. Besser als die verstärkte Abschirmung der Methin-Protonen bei der *erythro*-Form gibt dieses Beispiel die Hochfeld-Verschiebung der Alkyl-Signale im *threo*-Diester wieder.

Da sich beide, die niedrigschmelzende 2-Methyl-3-äthyl-bernsteinsäure und die niedrigschmelzende 2-Methyl-3-propyl-bernsteinsäure bei allen Untersuchungen wie die racemischen symmetrisch 2,3-dialkyl-substituierten Säuren verhielten, ist die in der

Literatur für **4** getroffene Zuordnung richtig, während die relative Konfiguration von **5** revidiert werden muß: Die niedrigschmelzenden Säuren **4** und **5** sind beide *threo*-, die hochschmelzenden Isomeren *erythro*-konfiguriert.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Stiftung Volkswagenwerk danken wir für die Förderung unserer Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Alle Schmelzpunkte wurden mit einem Hilbok-Heiztischmikroskop der Fa. Gerhardt bestimmt und sind korrigiert. — Zur Aufzeichnung der Kernresonanzspektren dienten Varian-Spektrometer A-60 und HA-100. — Die Massenspektren wurden mit einem MS-9 Gerät der AEI, Manchester, gemessen. — Für die Dünnschichtchromatographie wurden DC-Karten-Si F der Fa. Riedel-de Haën, zur Säulenchromatographie Kieselgel $\varnothing < 0.08$ mm der Fa. Merck verwandt.

meso- und *racem.* Dimethylbernsteinsäure (**2**) waren käuflich (Fa. Fluka), die übrigen Säuren (**3**–**6**) wurden nach Literaturvorschriften^{20–22} hergestellt und durch fraktionierte Kristallisation aus halbkonz. Salzsäure in die Diastereomeren getrennt. Nach der anschließenden Kristallisation aus Benzol/Äthylacetat konnten die folgenden Schmelzpunkte bestimmt werden:

	<i>meso</i> - <i>erythro</i>	<i>racem.</i> - <i>threo</i>
MeMe 2	209°	129°
ÄtÄt 3	192°	128°
MeÄt 4	182°	102°
MePr 5	162°	94°
6	176°	143°

Umlagerung der threo- in die erythro-Säuren: Eine Lösung von 1.5 g *threo*-**5** in 35 ccm 32proz. Salzsäure wurde im Bombenrohr 12 Stdn. auf 200° erhitzt, sodann mit 200 ccm Wasser versetzt, filtriert und durch fraktioniertes Eindampfen i. Vak. mehrfach zur Kristallisation gebracht.

Die ersten drei Kristallfraktionen bestanden aus insgesamt 895 mg *erythro*-Säure, Schmp. 159–161°. Nach einer Übergangsfraction von 45 mg, Schmp. 140–143°, erhielt man noch 317 mg *threo*-Säure, Schmp. 93–95°.

Die Umlagerungen der *threo*-Säuren **2**–**4** wurden analog ausgeführt.

Anhydride der threo- und der erythro-Säuren: 5 g des jeweiligen *Diastereomeren* wurden in 50 ccm frisch dest. SOCl_2 gelöst und 2 Stdn. (für *threo*-Säuren genügen 30 Min.) zum Sieden erhitzt. Überschüssiges SOCl_2 zog man am Rotationsverdampfer ab und beseitigte verbliebene Spuren des Reagens durch wiederholtes Aufnehmen mit Benzol und anschließendes Eindampfen. Die Nachreinigung der Anhydride erfolgte durch Kurzwegdestillation i. Wasserstrahlvak.; Ausb. 70%.

trans-Anhydrid und threo-Säure aus der erythro-Säure: 5 g *erythro*-Säure (**4**, **5**) in 150 ccm *Acetanhydrid* wurden 12 Stdn. zum Sieden erhitzt, dann am Rotationsverdampfer eingeeengt und einer Kurzwegdestillation im Wasserstrahlvakuum unterworfen. Das Destillat zeigte jeweils alle Eigenschaften (insbesondere das NMR-Spektrum) des *trans-Anhydrids* (**13**, **14**).

Zur Darstellung der *threo*-Säure nahm man das *Anhydrid* (**13**, **14**) in 50 ccm Wasser auf, erhitzte die zunächst heterogene Mischung 30 Min. zum Sieden und fügte dann 50 ccm 32proz. Salzsäure hinzu. Beim Erkalten der Lösung kristallisierte die reine *threo*-Säure (**4**, **5**) aus.

Das gleiche Verfahren führte bei den symmetrisch dialkylsubstituierten Säuren (**2**, **3**) nur bis zu einer Gleichgewichtsmischung *trans*-**11** (-**12**): *cis*-**11** (-**12**) = 2:1 (NMR-Spektrum).

Monoanilide: 2 g *Anhydrid* (**11**–**14**) in 50 ccm Benzol wurden mit 1.3 g *Anilin* in 50 ccm Benzol vereinigt. Man ließ über Nacht stehen und verteilte dann das Gemisch zwischen CH₂Cl₂/wäßr. Natriumcarbonat-Lösung. Nach dem Ansäuern der wäßr. Phase erhielt man **7**, **8**, *erythro*-**9** und *erythro*-**10** als farblosen Niederschlag, der abfiltriert und durch Kristallisation aus Methanol/Wasser gereinigt werden konnte. *threo*-**9** und *threo*-**10** schieden sich als gelbe Harze ab, die, mit wenig Salzsäure/Wasser/Aceton (10:10:1) angerieben, über Nacht kristallin erstarrten.

Diastereomere Monoanilide konnten dünnschichtchromatographisch charakterisiert werden (Kieselgel; Benzol/THF/Propionsäure [80:20:0.5]; Indikator: UV-Licht), wobei jeweils der niedriger schmelzenden *threo*-Verbindung der größere *R_F*-Wert zukam. Durch mehrfaches Entwickeln im gleichen System ließ sich ferner nachweisen, daß jedes der vier Diastereomeren *threo/erythro*-**9** und **-10** ein Gemisch zweier Konstitutionsisomere ist.

2.3-Dimethyl-bernsteinsäure-monoanilid (**7**)

racem.: Schmp. 135°. — MS (100°): M[⊕] 221 (100%), (M – 18)[⊕] 203 (37%).

meso.: Schmp. 169°. — MS (100°): M[⊕] 221 (100%), (M – 18)[⊕] 203 (19%).

2.3-Diäthyl-bernsteinsäure-monoanilid (**8**)

racem.: Schmp. 125°. — MS (130°): M[⊕] 249 (100%), (M – 18)[⊕] 231 (20%).

meso.: Schmp. 184°. — MS (130°): M[⊕] 249 (100%), (M – 18)[⊕] 231 (6%).

2-Methyl-3-äthyl-bernsteinsäure-monoanilid (**9**)

threo.: Schmp. 110–120° (Konstitutionsisomere; Verlust von Wasser beim Aufheizen). — MS (170°): Spektrum des *N*-Phenyl-imids **17** (siehe dort).

erythro.: Schmp. 164–165° (Konstitutionsisomere). — MS (170°): M[⊕] 235 (100%), (M – 18)[⊕] 217 (14%).

2-Methyl-3-propyl-bernsteinsäure-monoanilid (**10**)

threo.: Schmp. nicht bestimmbar, beim Erwärmen entsteht das *N*-Phenyl-imid (Schmp. 85°). — MS (120°): siehe **18**.

erythro.: Schmp. 161–162° (Konstitutionsisomere). — MS (160°): M[⊕] 249 (100%), (M – 18)[⊕] 231 (7%).

Umlagerung von threo-Monoaniliden in erythro-Monoanilide: 500 mg *racem.* 2.3-Dimethyl-bernsteinsäure-monoanilid (**7**) in 50 ccm 40proz. wäßr. KOH wurden 12 Std. zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen und Ansäuern mit Salzsäure ließ sich das Umlagerungsprodukt mit Äther extrahieren, nach Verdampfen des Lösungsmittels aus Methanol/Wasser kristallisieren und mit Hilfe des Schmelzpunktes sowie durch chromatographischen und massenspektroskopischen Vergleich als *meso*-2.3-Dimethyl-bernsteinsäure-monoanilid (**7**) charakterisieren. Ausb. an reinem *meso*-**7**: 65%.

Die Umlagerung der *threo*-Monoanilide **8**–**10** konnte analog durchgeführt werden.

N-Phenyl-succinimide: Die Imide **17** und **18** der *unsymmetrischen threo*-Bernsteinsäuren ließen sich am besten thermisch, durch 60 Min. Kochen der analogen *Monoanilide* (**9** bzw. **10**) in Benzol, darstellen. Das bei der Cyclisierung freigesetzte Wasser konnte durch zeitweiliges Abstellen der Kühlung als Azeotrop aus der Lösung entfernt werden.

Die *Imide* **15**, **16** und *cis-17*, *cis-18* stellte man nach dem für die Anhydride beschriebenen Verfahren mit $SOCl_2$ her.

Alle *N-Phenyl-imide* kristallisierten nadelförmig aus Cyclohexan.

2,3-Dimethyl-N-phenyl-succinimid (15)

trans: Schmp. 146° . — MS (50°): M^\oplus 203 (100%), $(M - 15)^\oplus$ 188 (47%), m/e 119 (97%).

cis: Schmp. 127° . — MS (50°): siehe *trans-15*.

2-Methyl-3-äthyl-N-phenyl-succinimid (17)

trans: Schmp. 104° . — MS (50°): M^\oplus 217 (88%), $(M - 15)^\oplus$ 202 (12%), $(M - CH_2=CH_2)^\oplus$ 189 (100%), m/e 119 (76%).

cis: Schmp. 77° . — MS (50°): siehe *trans-17*.

2-Methyl-3-propyl-N-phenyl-succinimid (18)

trans: Schmp. 85° . — MS (130°): M^\oplus 231 (56%), $(M - 15)^\oplus$ 216 (3%), $(M - 29)^\oplus$ 202 (12%), $(M - CH_2=CHCH_3)^\oplus$ 189 (100%), m/e 119 (41%).

[294/71]