

145. NMR.-spektroskopische Methoden als Reinheitskriterien isomerer Weinsäuren und Weinsäureester

von Armin Pfenninger und August Hochrainer

Chemische Fabrik Uetikon, CH-8707 Uetikon am See

(16.VI.81)

NMR.-spectroscopic Methods as Criteria of the Purity of Isomeric Tartaric Acids and Their Esters

Summary

meso-Tartaric acid (**2**) can be distinguished either from the natural (+)-(2*R*, 3*R*)-tartaric acid (**1**) or the 'unnatural' (-)-(2*S*, 3*S*)-tartaric acid (**1'**) or their racemic mixture, by ¹H-NMR.-spectral resolution using europium chloride in aqueous solution. Diastereomeric esters have been prepared from different esters of tartaric acid **3** and the *Mosher* reagent **4** and the purities of the enantiomers of **3** have been checked by ¹H-NMR. spectroscopy.

1. Einleitung. - Die optischen Drehungen der in der Natur vorkommenden («natürlichen») (+)-(2*R*, 3*R*)-Weinsäure (**1**)¹⁾ und deren Dialkylester sind ziemlich klein. Bereits geringe Verunreinigungen an anderen optisch aktiven Komponenten können zu bedeutenden Veränderungen des Messwertes und zu einer falschen Beurteilung der optischen Aktivität führen. Zudem sind die Angaben der optischen Drehwerte oft nicht einheitlich, so z. B. beim Weinsäure-diisopropylester (**3c**) [1].

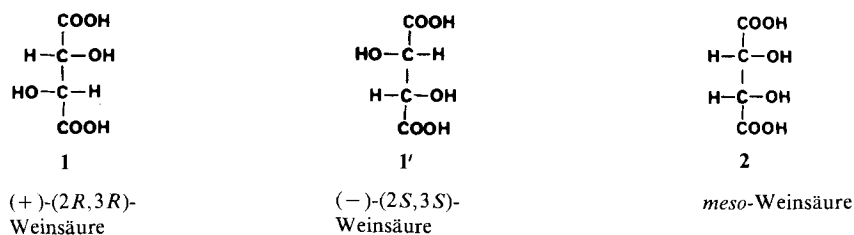
Das Interesse an optisch aktiver Weinsäure und deren Ester ist in der letzten Zeit stark gestiegen. So verwenden z. B. *Seebach et al.* beide optisch aktiven Enantiomeren der Weinsäure, um eine Vielfalt enantiomerenreiner Verbindungen herzustellen [2], und *Sharpless et al.* haben eine sehr elegante Methode gefunden, um allylische Alkohole mit Hilfe von Weinsäureestern enantioselektiv zu epoxidieren [3].

Für die optische Reinheit dieser neu entwickelten Produkte ist selbstverständlich die Qualität der als Ausgangsmaterialien verwendeten Weinsäuren und Weinsäureester entscheidend. Der optische Drehwert alleine ist zumeist nur ein ungenügendes Kriterium der Enantiomerenreinheit und daher haben wir, unter Verwendung der NMR.-Spektroskopie, eine neue Analysenmethode ausgearbeitet.

2. (±)-(2*RS*, 3*RS*)- und *meso*-Weinsäure. - Bei der synthetisch hergestellten (±)-(2*RS*, 3*RS*)-Weinsäure (DL-Weinsäure) kann *meso*-Weinsäure als Nebenprodukt auftreten. Falls der Anteil an *meso*-Weinsäure gering ist, tritt keine nennenswerte

¹⁾ Die in der Natur selten vorkommende («unnatürliche») Weinsäure und deren Ester werden in dieser Mitteilung mit gleichen Nummern wie die natürlichen Verbindungen, aber zusätzlich mit einem ' bezeichnet.

Schmelzpunktsdepression auf. Werden (\pm)-(2*RS*, 3*RS*)-Weinsäure und *meso*-Weinsäure in Dimethylsulfoxid- d_6 $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht, ergibt sich ein Unterschied der Resonanzfrequenzen der Methinprotonen von *ca.* 0,03 ppm. Mit anderen polaren, achiralen Lösungsmitteln ist der Unterschied noch geringer. Eine quantitative Zusammensetzung lässt sich mit diesem kleinen Unterschied der chemischen Verschiebungen nur schwer ermitteln.



Kaehler & Rehse fanden [4], dass der Unterschied der Resonanzfrequenzen der Methinprotonen bis auf 0,12 ppm vergrößert werden kann, wenn ein Gemisch natürlicher (+)-(2*R*, 3*R*)-Weinsäure und *meso*-Weinsäure in einer Mischung von Methanol- d_4 und (-)-*N,N*-Dimethyl- α -phenylethylamin (Verhältnis 1:1) untersucht wird. Diese Analysenmethode hat den Nachteil, dass das chirale Lösungsmittel nicht deuteriert sowie schwer erhältlich ist.

Auf der Suche nach einer einfachen Analysenmethode fanden wir in [5], dass die Methinprotonen von α -Hydroxycarbonsäuren in Gegenwart von Europiumchlorid stark verschoben werden. Da die Konformation der Weinsäure durch die Komplexbildung mit Europiumchlorid fixiert wird, und dadurch unterschiedliche räumliche Anordnungen für 1 und 2 entstehen, dürfte erwartet werden, dass die Methinprotonen

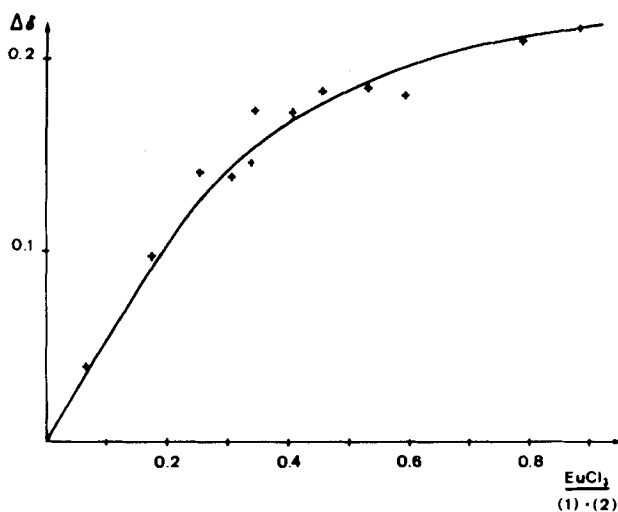


Fig. 1. Verschiebungsdifferenz (ppm) der Methinprotonen von (\pm)-(2*RS*, 3*RS*)-Weinsäure (1) und *meso*-Weinsäure (2) in Abhängigkeit von zugegebenem Europiumchlorid (60 MHz, in D_2O)

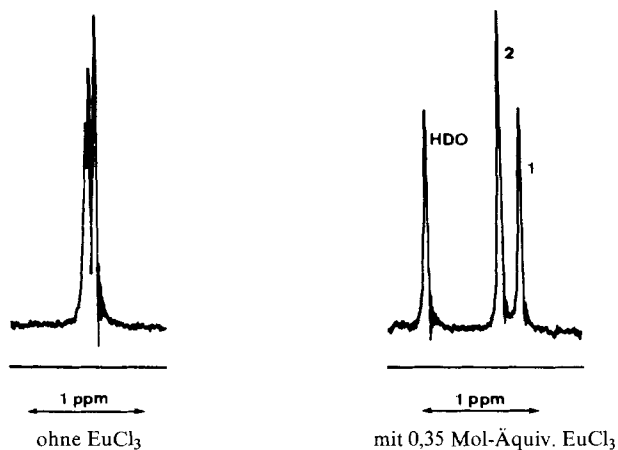


Fig. 2. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum eines Gemisches von (\pm) - $(2\text{RS}, 3\text{RS})$ -Weinsäure (1) und *meso*-Weinsäure (2)

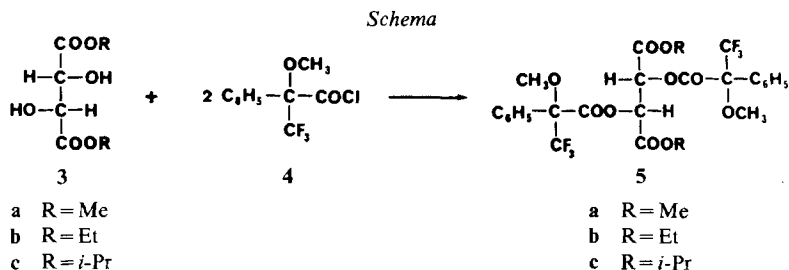
der (\pm) - $(2\text{RS}, 3\text{RS})$ -Weinsäure und der *meso*-Weinsäure verschieden stark verschoben werden. Unsere Messungen ergaben, dass mit zunehmendem Europiumchloridgehalt der Unterschied in der chemischen Verschiebung der Methinprotonen ansteigt. Bei einem Mol-Verhältnis von Europiumchlorid zu Weinsäure von 0,9 beträgt die Differenz 0,22 ppm. Die Resultate der $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Versuche sind in *Figur 1* zusammengestellt.

Der Verlauf der Kurve in *Figur 1* legt nahe, dass mehrere Europiumkomplexe nebeneinander in der Lösung vorliegen (für eine ausführliche Diskussion s. [5]).

Es erwies sich als zweckmässig, die sauren Protonen der (\pm) - $(2\text{RS}, 3\text{RS})$ -Weinsäure (1), der *meso*-Weinsäure (2), sowie die Protonen des Kristallwassers von Europiumchlorid vor der Analyse gegen Deuterium auszutauschen, damit das OH-Signal nicht zu gross wird. Die Signale der *meso*-Weinsäure erscheinen nach Zugabe von Europiumchlorid im Spektrum immer bei tieferem Feld als die der (\pm) - $(2\text{RS}, 3\text{RS})$ -Weinsäure (*Fig. 2*).

Mit der gleichen experimentellen Anordnung lässt sich auch *meso*-Weinsäure (2) neben $(+)$ - $(2\text{R}, 3\text{R})$ -Weinsäure (1) oder $(-)$ - $(2\text{S}, 3\text{S})$ -Weinsäure (1') nachweisen. Die Europiumkomplexe der optisch aktiven Weinsäuren sind jedoch wesentlich weniger gut löslich als derjenige der racemischen Weinsäure, so dass die Experimente mit viel verdünnteren Lösungen durchgeführt werden mussten. $(+)$ - $(2\text{R}, 3\text{R})$ -Weinsäure (1) und $(-)$ - $(2\text{S}, 3\text{S})$ -Weinsäure (1') können naturgemäss mit dieser Methode nicht unterschieden werden. Wir fanden auch keine brauchbaren Bedingungen, um mit chiralen Verschiebungsreagenzien die Signale der Methinprotonen der beiden Enantiomeren im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufzulösen.

3. $(+)$ - $(2\text{R}, 3\text{R})$ - und $(-)$ - $(2\text{S}, 3\text{S})$ -Weinsäure-dialkylester. - Wurden $(+)$ - $(2\text{R}, 3\text{R})$ - bzw. $(-)$ - $(2\text{S}, 3\text{S})$ -Weinsäure-dialkylester (3a-c) mit dem Mosher-Reagens (4) ($(+)$ - (R) - α -Methoxy- α -trifluormethyl-phenyllessigsäurechlorid) umgesetzt (*Schema*) [6], bildeten sich zwei diastereomere Substanzen, die sich im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum gut unterscheiden liessen.



Die Methoxygruppen des *Mosher*-Reagens, welche üblicherweise für die Zuordnung verwendet werden, überlappten teilweise mit den Protonen des Weinsäureesters; die Singulette der homotopen Methinprotonen eigneten sich jedoch gut für die Zuordnung (Tabelle).

Die analoge Substanz, hergestellt aus *meso*-Weinsäuredimethylester und *Mosher*-Reagens (4) zeigte im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erwartungsgemäss für die diastereotopen Methinprotonen zwei Dublette.

Von 5a und 5'a¹) wurden zusätzlich $^{19}\text{F-NMR}$ -Spektren aufgenommen. Die breitband-entkoppelten Spektren zeigten jeweils ein Singulett für 5a und 5'a. Da die Reaktion im NMR.-Röhrchen durchgeführt wurde (vgl. exper. Teil), erschienen im $^{19}\text{F-NMR}$ -Spektrum auch noch kleine Signale von Verunreinigungen, welche von den Ausgangsmaterialien und vom nur teilweise umgesetzten Weinsäureester stammten. Bei den $^{19}\text{F-NMR}$ -Spektren erschienen diese störenden Signale im gleichen Bereich wie die Signale des Enantiomeren, so dass die quantitative Analyse erschwert wurde.

Da der (+)-(2*R*, 3*R*)- bzw. (-)-(2*S*, 3*S*)-Weinsäuredialkylester diastereotope Produkte mit *Mosher*-Reagens (4) bildet, sind die Übergangszustände der Reaktionen dementsprechend verschieden, und die beiden Reaktionen können verschieden rasch ablaufen.

Diese Reaktionen wurden direkt im NMR.-Röhrchen durchgeführt, was eine sehr einfache Arbeitsmethode darstellt, die sämtliche Fehlerquellen weitgehend ausschliesst. Zur Kontrolle wurde eine Probe (+)-(2*R*, 3*R*)-Weinsäuredimethylester (3a)²) umgesetzt, die 3,6% des enantiomeren 3'a enthielt. Die Analyse des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums des Produktes 5a ergab die erwartete Zusammensetzung.

Tabelle. $^1\text{H-NMR}$ -Daten (Angaben der chemischen Verschiebungen in ppm relativ zu TMS (= 0 ppm). Kopplungskonstanten *J* in Hz)

	(+)-(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)- Weinsäure- dialkylester	(-)-(2 <i>S</i> , 3 <i>S</i>)- Weinsäure- dialkylester	<i>meso</i> -Weinsäure- dimethylester
5a, 5'a	5,92 (s) ^a)	6,07 (s) ^a)	6,00 (<i>d</i> , <i>J</i> = 2,2) ^a)
5b, 5'b	5,97 (s) ^b)	6,13 (s) ^b)	5,81 (<i>d</i> , <i>J</i> = 2,2)
5c, 5'c	5,92 (s) ^b)	6,07 (s) ^b)	

a) 90 MHz (Bruker WH 90). b) 60 MHz (Varian EM 360).

2) Da 3a aus natürlicher (+)-(2*R*, 3*R*)-Weinsäure hergestellt wird, deren optische Aktivität als 100% angenommen werden darf, kann 3a eingesetzt werden, um die optische Reinheit von 4 zu bestimmen.

Herrn *F. Bangerter* (ETH-Zürich) danken wir für die Aufnahme der 90 MHz $^1\text{H-NMR}$ - und der $^{19}\text{F-NMR}$ -Spektren.

Experimenteller Teil

1. Allgemeine Bemerkungen. - Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden in D_2O (99,8% D) oder CDCl_3 (99,8% D) mit einem *Varian EM 360* Gerät (60 MHz) oder einem *Bruker WH 90* Gerät (90 MHz) gemessen.

2. (\pm)-(2*RS*,3*RS*)- und meso-Weinsäure. - Die austauschbaren H-Atome von (\pm)-(2*RS*,3*RS*)-Weinsäure, meso-Weinsäure und Europiumchloridhexahydrat wurden durch Deuterium ersetzt, indem jeweils 0,5 g 2mal in 1 ml D_2O (99,5% D) aufgelöst und wieder eingeeengt wurde. Der Deuterierungsgrad der so erhaltenen Produkte betrug mindestens 95%. Ein Gemisch von 22,8 mg (\pm)-(2*RS*,3*RS*)-Weinsäure- d_4 und 33,7 mg meso-Weinsäure- d_4 wurde in 713 mg D_2O (99,8% D) gelöst. In Inkrementen von 5-10 mg wurde Europiumchloridhexahydrat- d_{12} zugegeben und nach kurzem Erwärmen jeweils das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen. Dabei wurden die in *Figur 1* dargestellten Resultate erhalten.

3. (+)-(2*R*,3*R*)- und (-)-(2*S*,3*S*)-Weinsäuredialkylester. - Allgemeine Arbeitsvorschrift: Zu ca. 0,15 mmol (+)-(2*R*,3*R*)- bzw. (-)-(2*S*,3*S*)-Weinsäuredialkylester (**3**) wurden im NMR-Röhrchen nacheinander ca. 800 mg CDCl_3 (99,8% D), 0,35 mmol *Mosher*-Reagens (**4**) und 10 Tropfen Pyridin- d_5 (99,5% D) gegeben. Nach 1 Std. wurde das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen der Methinprotonen sind in der *Tabelle* zusammengestellt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *M.A. Pictet*, Jahresber. Fortschr. Chem. verw. Teile anderer Wiss. 1882, 854; *T.S. Patterson*, J. Chem. Soc. 103, 145 (1913); *A.N. Campbell*, J. Chem. Soc. 1929, 1111.
- [2] *E. Hungerbühler & D. Seebach*, Helv. Chim. Acta 64, 687 (1981); *D. Seebach & E. Hungerbühler*, 'Modern Synthetic Methods 1980', Ed.: R. Scheffold, Salle+Sauerländer-Verlag, Frankfurt und Aarau 1980.
- [3] *B.E. Rossiter, T. Katsuki & K.B. Sharpless*, J. Am. Chem. Soc. 103, 464 (1981); *T. Katsuki & K.B. Sharpless*, J. Am. Chem. Soc. 102, 5974 (1980).
- [4] *H. Kaehler & K. Rehse*, Tetrahedron Lett. 1968, 5019.
- [5] *J. Reuben*, J. Am. Chem. Soc. 102, 2232 (1980).
- [6] *J.A. Dale, D.L. Dull & H.S. Mosher*, J. Org. Chem. 34, 2543 (1969).