

Arbeitsvorschriften und Meßwerte • Procedures and Data

NMR-spektroskopische Bestimmung der Enantiomeren chiraler Carbonsäuren anhand ihrer Tri-butylzinnderivate

Susanne Knoll, Jens Klein, Thomas Ristau und Rolf Borsdorf

Leipzig, Fakultät für Chemie und Mineralogie der Universität

Eingegangen am 30. November 1995 bzw. 7. Februar 1996

NMR-Spectroscopic Investigations of Chiral Carboxylic Acids via Their Tributyltin Derivatives

Da die Resonanzen enantiotoper Kerne isochron sind, zeigen Enantiomere identische NMR-Spektren. Bei diastereomeren Verbindungen werden die Resonanzen bestimmter diastereotoper Atome anisochron und damit NMR-spektroskopisch unterscheidbar [1].

Die NMR-Untersuchung der Zusammensetzung von Enantiomeren einer optisch aktiven Verbindung erfordert deshalb eine Überführung der Enantiomere in eine Mischung von Diastereomeren. Dafür können chirale Derivatisierungsreagenzien (CDA), chirale Solvatisierungsreagenzien (CSA) und chirale Lanthanoiden-Verschiebungsreagenzien (CLSR) zur Anwendung kommen [2].

Die häufigste Methode in der NMR-spektroskopischen Analytik von Enantiomeren stellt die Präparation diastereomerer Verbindungen mittels CDA dar. Durch die kovalente Bindung in den Diastereomeren können große Differenzen in der chemischen Verschiebung für die betrachteten diastereotopen Kerne erzielt werden. Neben dem erhöhten Arbeitsaufwand müssen allerdings Racemisierung und Anreicherung von Enantiomeren während der Bildung und Reinigung der Produkte sicher ausgeschlossen werden.

CSA lassen sich direkt einsetzen; sie bilden *in situ* diastereomere Komplexe mit den Molekülen der Probe, so daß die zeitaufwendige Isolierung und Aufarbeitung der Substanzen entfällt. Die gebildeten chiralen Solvatationskomplexe stehen im schnellen reversiblen Gleichgewicht mit den Solvatationskomplexen, die die Probemoleküle mit Molekülen der Hauptmenge des achiralen Lösungsmittels bilden. Im zeitlichen Mittel werden Durchschnittssignale für die chiral und achiral solvatisierten Moleküle beobachtet. Die Anisochronie der chemischen Verschiebung der diastereomeren Lösungskomplexe ist im wesentlichen von den Komplexbildungskonstanten der Enantiomeren abhängig und wird zusätzlich von der räumlichen Stellung magnetisch anisotroper Gruppen (z. B. Phenyl, Carbonyl) beeinflusst. Durch die Integration der Signalfächen vollständig separierter Diastereomerensignale läßt sich eine direkte Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse durchführen.

Die Realisierung ausreichend großer Verschiebungsdifferenzen setzt jedoch starke Assoziationen zwischen dem Probenmolekül und dem CSA voraus [3].

Die Derivatisierung mit achiralen Zinnverbindungen stellt eine wirksame Möglichkeit dar, NMR-spektroskopische Enantiomerenanalytik mittels kostengünstiger CSA auch an solchen Verbindungen durchzuführen, die nur zu schwachen Wechselwirkungen befähigt sind.

Ergebnisse und Diskussion

Es wurden 11 chirale Carbonsäuren in ihre Tributylzinnderivate (**1a–1k**) überführt und ¹H-NMR-spektroskopisch auf ihre Enantiomerenzusammensetzung untersucht.

Durch die Derivatisierung mit dem Stannylrest läßt sich die Carboxylgruppe, die aufgrund ihrer elektronischen Struktur nur eine geringe Assoziationstendenz aufweist, zu einer stark koordinierenden Spezies umfunktionieren [5]. Fehlerquellen, wie sie bei der Umsetzung mit CDA auftreten, können ausgeschlossen werden, da nach der Derivatisierung weiter Enantiomere vorliegen. Triorganozinnverbindungen sind koordinativ ungesättigt; sie können als Lewis-Säuren fungieren und sind zur Bildung starker Komplexe mit Lewis-Basen (z. B. Stickstoffverbindungen) befähigt.

Für die NMR-spektroskopische Untersuchung der chiralen Tributylzinncarboxylate **1a–1k** wurden (–)-Chinin-hydrochlorid und S-(–)-1-Phenylethylamin als CSA zur Formierung diastereomerer Komplexe eingesetzt (Tab. 1). (–)-Chinin-hydrochlorid zeigt bessere Komplexbildungseigenschaften als S-(–)-1-Phenylethylamin, wegen der vielen Eigensignale besteht jedoch die Gefahr der Überlagerung mit den interessierenden Probensignalen.

An geeigneten Resonanzen in den ¹H-NMR-Spektren (Signale mit geringer Multipllettstruktur von Gruppen in der Nähe des Asymmetriezentrums) wurden bei allen Triorganozinnderivaten der chiralen Carbonsäuren Unterschiede in der chemischen Verschiebung für die Enantiomeren beobachtet. Die

Tab. 1 Differenzen der chemischen Verschiebungen in ausgewählten Tributylzinnderivaten chiraler Carbonsäuren in Abhängigkeit vom CSA

Verb.		Sn-Verb. [mol/l]	$\Delta\delta$ [ppm] CSA=(-)-Chinin · HCl	$\Delta\delta$ [ppm] CSA=S(-)-1-Ph-Ethylamin
1a		0,013	(H-2) 0,0070 (H-3) 0,0138	(H-2) 0,0060 (H-3) 0,0012
1b		0,010	(H-2) 0,0040 (H-3) 0,0180	(H-2) 0,0058 (H-3) 0,0070
1c		0,017	(H-2) 0,0060 (H-3) 0,0132	(H-2) 0,0090 (H-3) 0,0050
1d		0,012	(H-2) 0,0135 (H-4) 0,0090	(H-2) 0,0040 (H-4) 0,0050
1e		0,012	(H-4) 0,0050 (H-5) 0,0070	(H-5) 0,0025
1f		0,011	(H-4) 0,0035	(H-2) 0,0020 (H-4) 0,0070
1g		0,18	(H-5) 0,0075 (H-6) 0,0090	(H-6) 0,0010
1h		0,020	(H-2) 0,0170 (H-6) 0,0080	(H-6) 0,0060
1i		0,019	(H-8) 0,0060	—
1j		0,02	(H-2) 0,0090	—
1k		0,02	(H-2) 0,0120 (H-3) 0,0040	—

Signaldifferenzen betragen beim Zusatz von (-)-Chininhydrochlorid als CSA zwischen 0,0035 und 0,018 ppm und erwiesen sich als ausreichend groß für eine quantitative Bestimmung der Enantiomerenzusammensetzung durch Integration separierter Signalfächen.

Ausgehend vom racemischen Gemisch der optisch aktiven Carbonsäuren wurden relative Signalintensitäten von 1:1 gefunden. Bei Zugabe einer definierten Menge an enantiomerenreinem Substrat veränderten sich die Verhältnisse dementsprechend. Die Integrationsfehler lagen unter 3%.

Es ist jedoch kein systematischer Gang erkennbar, daß die Signale der Komplexe eines Enantiomers hoch- bzw. tieffeldverschoben zu den Signalen der Komplexe des anderen Enantiomers sind [4].

Die optimale Konzentration an CSA ergab sich für ein molares Verhältnis von 1:3 zwischen dem Zinnerivat und (-)-Chininhydrochlorid bzw. von 1:8 beim Einsatz von S(-)-1-

Phenylethylamin. Der große Überschuß an S(-)-1-Phenylethylamin wurde aufgrund der schlechteren Komplexbildungstendenz benötigt, um das Gleichgewicht auf die Seite der Assoziante zu verschieben.

Die höchsten Signaldifferenzen wurden bei den Verbindungen **1a**, **1b**, **1d** und **1h** erzielt. Durch die hohe Elektronegativität der Halogenatome erhöht sich die Lewis-Acidität der Zinnatome, was die Bildung stärkerer Assoziationskomplexe zur Folge hat.

Die Methode der achiralen Derivatisierung mit Organozinnverbindungen kann auch zur Enantiomerenbestimmung chiraler Alkohole angewendet werden [5].

Beschreibung der Versuche

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Zinnerivate **1a–1k** [6]

0,02 mol der entsprechenden optisch aktiven Carbonsäure und 0,01 mol Bis-(tributylzinn)-oxid werden in 50 ml Toluol gelöst. Unter Rühren kocht man 10–20 min unter Rückfluß, wobei das entstehende Wasser azeotrop abgeschieden wird. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum bis zur beginnenden Kristallisation der Verbindungen eingengt. Die Umkristallisation erfolgt aus *n*-Heptan. Die Produkte werden in sehr guten Ausbeuten erhalten (> 90%).

Es handelt sich um farblose, kristalline Verbindungen mit definiertem Schmelzpunkt, die sich gut in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln lösen. Sie sind unempfindlich gegenüber Sauerstoff und Feuchtigkeit.

Aufnahme der NMR-Spektren

Die NMR-Spektren wurden bei 26 °C an einem UNITY 400 (VARIAN) detektiert. Als Lösungsmittel diente deuteriertes Chloroform mit TMS als internem Standard. Die Konzentrationen der Organozinnderivate lag bei 0,01–0,02 mol l⁻¹. Die CSA wurden direkt zur Probenlösung in das NMR-Röhrchen gegeben. Das molare Verhältnis zwischen CSA und Probe betrug 3:1 bei Verwendung von (-)-Chininhydrochlorid bzw. 8:1 bei S(-)-1-Phenylethylamin.

Literatur

- [1] D. Parker, Chem. Rev. **91** (1991) 1441
- [2] P. L. Rinaldi, Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc. **15** (1982) 291
- [3] W. H. Pirkle, J. Am. Chem. Soc. **88** (1966) 1837
- [4] K. Klein, Dissertation, Universität Leipzig 1994
- [5] J. Klein, R. Borsdorf, Fresenius J. Anal. Chem. **350** (1994) 644
- [6] J. Klein, F. Thuncke, R. Borsdorf, Monatsh. Chem. **123** (1992) 801

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. Rolf Borsdorf

Fakultät für Chemie und Mineralogie der Universität Leipzig

Institut für Analytische Chemie

TA, Linnéstr. 3

D-04103 Leipzig, Germany