

KERNMAGNETISCHE PROTONENRESONANZ VON DIOXYBERNSTEINSÄUREN
IN OPTISCH AKTIVEM LÖSUNGSMITTEL

Horst K a e h l e r

Chemisches Institut beim Städt.Krankenhaus Berlin-Neukölln

Klaus R e h s e

Pharmazeutisches Institut der Freien Universität Berlin

(Received in Germany 29 August 1968; received in UK for publication 2 September 1968)

In Lösungen von Dioxybernsteinsäuren in CD_3OD fällt die starke Konzentrationsabhängigkeit der chemischen Verschiebung der kernmagnetischen Resonanz der α -Protonen auf. Sie ist in Übereinstimmung mit der starken Acidität dieser Protonen, zeigt jedoch für die verschiedenen räumlichen Isomeren einen unterschiedlichen Verlauf.

TABELLE 1[†]

Mesoweinsäure		(+)-Weinsäure	
119,7 mg	287,0 Hz	119,3 mg	285,0 Hz
90,1 mg	283,1 Hz	90,5 mg	283,0 Hz
60,9 mg	280,4 Hz	59,8 mg	280,3 Hz
29,4 mg	277,1 Hz	29,9 mg	279,3 Hz
15,6 mg	275,0 Hz	15,2 mg	277,4 Hz

Die Konzentrationsabhängigkeit der chem. Verschiebungen ist bei der Mesoform größer als bei der aktiven Verbindung. Für den linksdrehenden Weinsäureantipoden und die Racemform werden dieselben Konzentrationsabhängigkeiten gemessen wie für die (+)-Weinsäure. Innerhalb der Reproduzierbarkeit von etwa 0,2 Hz werden keine Unterschiede gefunden (Tabelle 4).

Werden dagegen 0,1 ml perdeuteriertem Methanol 0,3 ml einer optisch aktiven Komponente ((-)-N,N-Dimethyl- α -phenyläthylamin) (-)-I zugemischt, dann treten für die -Protonen der isomeren Dioxybernsteinsäuren Verschiebungen

auf, die deutlich außerhalb des Meßfehlers liegen. Die Einwaage betrug jeweils 15,0 mg⁺:

(+)-Weinsäure	283,7 Hz	
rac. Weinsäure	283,1 Hz	$\Delta = 0,6$ Hz
(-)-Weinsäure	282,6 Hz	$\Delta = 0,5$ Hz
Mesoweinsäure	277,2 Hz	

Um quantitative Gehaltsbestimmungen durchführen und u.U. intermolekulare Wechselwirkungen zwischen den isomeren Dioxysterneinsäuren erkennen zu können, wurden die Protonenresonanzspektren der folgenden Mischungen aufgenommen:

TABELLE 2⁺

25,2 mg (+)-Weinsäure	286,3 Hz	$\Delta = 1,6$ Hz
97,4 mg Mesoweinsäure	284,7 Hz	
60,2 mg (+)-Weinsäure	286,2 Hz	$\Delta = 1,7$ Hz
59,7 mg Mesoweinsäure	284,5 Hz	
46,2 mg (+)-Weinsäure	284,9 Hz	$\Delta = 1,9$ Hz
57,6 mg Mesoweinsäure	283,0 Hz	
30,1 mg (+)-Weinsäure	281,5 Hz	$\Delta = 2,3$ Hz
29,7 mg Mesoweinsäure	279,2 Hz	
17,8 mg (+)-Weinsäure	278,8 Hz	$\Delta = 2,6$ Hz
18,8 mg Mesoweinsäure	276,2 Hz	

Die gemessenen chem. Verschiebungen zeigen, daß erhebliche stereochemische Wechselwirkungen zwischen den Molekülarten bestehen müssen, denn nur so wird erklärbar, daß - verglichen mit Tabelle 1 - die Verschiebungen nicht den Konzentrationen der Einzelbestandteile, sondern deren Summe entsprechen. Die Resonanzdifferenzen, die sich je nach Konzentration zwischen 1,6 und 2,6 Hz bewegen, lassen immerhin schon in diesen Mischungen eine qualitative Unterscheidung von Meso- und Traubensäure bzw. den aktiven Weinsäuren zu. Der Versuch, über sie zu einer quantitativen Gehaltsbestimmung in der Mischung zu kommen, scheitert, da sich als Folge der Peaküberlappung eine eindeutige Integralauswertung nicht durchführen läßt (1, 2, 7).

Wird dem Deuteromethanol (-)-I zugesetzt, so steigt die Differenz der chem. Verschiebungen zwischen aktiver und Mesoweinsäure auf über 7 Hz an. In jeweils 0,2 ml CD₃OD und 0,2 ml (-)-I wurden die angegebenen Mengen an Dioxysterneinsäuren gelöst und folgende chem. Verschiebungen gemessen:

⁺ Messungen im Varian A 60 A Gerät in 0,4 ml CD₃OD als Lösungsmittel bei 36,5° C - bezogen auf TMS als externem Standard

TABELLE 3

34,85 mg (+)-Weinsäure	281,4 Hz	Δ = 7,9 Hz
21,40 mg Mesoweinsäure	273,5 Hz	
19,95 mg (+)-Weinsäure	280,8 Hz	Δ = 7,6 Hz
30,00 mg Mesoweinsäure	273,2 Hz	
25,20 mg (+)-Weinsäure	281,2 Hz	Δ = 7,7 Hz
26,10 mg Mesoweinsäure	273,5 Hz	

Die Resonanzfrequenz der Mesoverbindung wird durch Zugabe eines optisch aktiven Lösungsmittels gegenüber der ursprünglichen Lage nur wenig verändert; die der aktiven und racemischen Weinsäuren wird dagegen stark zu niederen Feldern hin verschoben (s. Tabelle 4).

TABELLE 4

15 mg in 0,4 ml CD ₃ OD	15 mg in 0,1 ml CD ₃ OD 0,3 ml (-)-I
(-)-Weinsäure 277,5 Hz	(-)-Weinsäure 282,6 Hz
rac.Weinsäure 277,5 Hz	rac.Weinsäure 283,1 Hz
(+)-Weinsäure 277,4 Hz	(+)-Weinsäure 283,7 Hz
Mesoweinsäure 275,0 Hz	Mesoweinsäure 277,2 Hz
(+)-Weinsäure ⁺ 278,8 Hz	(+)-Weinsäure ⁺ 285,6 Hz
Mesoweinsäure ⁺ 276,2 Hz	Mesoweinsäure ⁺ 278,4 Hz

Wird dem CD₃OD statt (-)-I im selben Verhältnis racem. Amin zugemischt, beobachtet man einen entsprechenden Sprung in den chem. Verschiebungen der racemischen und optisch aktiven Weinsäuren gegenüber der Mesoverbindung, wie er in Tabelle 4 zusammengestellt ist. Die Differenzen der chem. Verschiebungen zwischen den Weinsäureantipoden und der Traubensäure liegen unter 0,1 Hz - gegenüber der Mesof orm steigen sie auf etwa 6 Hz an (Tabelle 5).

TABELLE 5

15 mg in:	0,4 ml CD ₃ OD	0,1 ml CD ₃ OD 0,3 ml rac.-I	0,1 ml CD ₃ OD 0,3 ml (-)-I
(-)-Weinsäure	Δ = 0,0 Hz	Δ = 0,1 Hz	Δ = 0,5 Hz
rac.Weinsäure	Δ = 0,1 Hz	Δ = 0,0 Hz	Δ = 0,6 Hz
(+)-Weinsäure			
Mesoweinsäure	Δ = 2,5 Hz	Δ = 6,1 Hz	Δ = 5,9 Hz
(+)-Weinsäure			

Der Lösungsmiteleinfluß der Aminzugabe bewirkt eine Verschiebung der α -Protonenresonanz von etwa 2 Hz bei der Mesoweinsäure und von 5 - 6 Hz bei den aktiven Weinsäuren

⁺) je 15 mg wurden in der angegebenen Art und Menge des Lösungsmittels miteinander gemischt und gegen externen TMS-Standard gemessen.

und der Traubensäure. Bei letzteren ist jedoch in optisch aktivem Lösungsmittel ein chiraler Effekt mit einem Unterschied von etwa 1 Hz für die Weinsäureantipoden wirksam (3-8). - Bei den Messungen im optisch aktiven Lösungsmittel bleibt die Substituierbarkeit in der Konzentrationsreihe voll erhalten (Tab. 1). Der Konzentrationseinfluß kann eindeutig vom Diastereomerie-Effekt unterschieden werden.

Infolge der größeren Unterschiede in den chem. Verschiebungen der betrachteten Protonen ist jetzt eine genaue quantitative Integralauswertung möglich. Die Ergebnisse gibt folgende Tabelle wieder:

Mischung	vorgegeben ⁺⁺)	gefunden	Fehler
(+)-Weinsäure	34,85 mg $\hat{=}$ 64,8 %	66,4 %	= + 1,6 %
Mesoweinsäure	21,40 mg $\hat{=}$ 35,2 %	33,6 %	= - 1,6 %
(+)-Weinsäure	19,95 mg $\hat{=}$ 42,7 %	42,4 %	= - 0,3 %
Mesoweinsäure	30,00 mg $\hat{=}$ 57,3 %	57,6 %	= + 0,3 %
(+)-Weinsäure	25,20 mg $\hat{=}$ 52,2 %	53,7 %	= + 1,5 %
Mesoweinsäure	26,10 mg $\hat{=}$ 47,8 %	46,3 %	= - 1,5 %

Eine einzige Protonenresonanzmessung ermöglicht bereits mit bemerkenswerter Genauigkeit die quantitative Bestimmung der Komponenten in einem binären Dioxybernsteinsäuregemisch, wobei der Wassergehalt der Proben unberücksichtigt bleiben kann. - Die beschriebene Methode erlaubt darüberhinaus - durch zusätzliche Messung der optischen Drehung - eine einfache quantitative Bestimmung der Zusammensetzung des ternären Gemisches Mesoweinsäure, Traubensäure und aktive Weinsäure. - Ebenso kann in Synthesegemischen durch das Protonenresonanzspektrum sofort qualitativ und quantitativ zwischen gebildeter Meso- und Recemform unterschieden werden, ohne daß zeitaufwendige Spaltungsversuche erforderlich werden.

Fräulein Gudrun Dreke danken wir für die sorgfältige Aufnahme der Kernresonanzspektren.

LITERATUR

- (1) G.F.Bettinetti, A.Perotti Chim. e L'Ind. **49**; 393 (1967)
- (2) D.F.Ewing, C.Y.Hopkins Canad.J.Chem. **45**; 1259 (1967)
- (3) W.H.Pirkle Tetrah.Lett. **21**; 2579 (1968)
- (4) W.H.Pirkle, S.D.Beare J.Am.Chem.Soc. **89**; 5485 (1967)
- (5) M.Raban, K.Mislow Tetrah.Lett. **48**; 4249 (1965)
- (6) M.Raban, K.Mislow Tetrah.Lett. **49**; 3961 (1966)
- (7) T.Yoshino, H.Kenjo, K.Kuno Polymer Lett. **5**; 703 (1967)
- (8) J.A.Dale, H.S.Mosher J.Am.Chem.Soc. **90**; 3732 (1968)

⁺⁺) Es wurde berücksichtigt, daß die Mesoweinsäure mit 1 Mol Kristallwasser kristallisiert.