

Untersuchungen an biologisch wirksamen Ligandensystemen, XI¹⁾

Die ¹H-NMR-Breitlinien-, IR- und Raman-Spektren des Maleinsäurehydrazids

Bernhard Lippert, Heinz Peter Fritz* und Paul Burkert

Anorganisch-Chemisches Laboratorium der Technischen Universität München,
D-8000 München 2, Arcisstr. 21

Eingegangen am 1. August 1974

Das ¹H-NMR-Breitlinienspektrum sowie die IR- und Raman-Spektren des Maleinsäurehydrazids werden beschrieben und diskutiert. Aus den kombinierten spektroskopischen Befunden werden die relevanten Tautomerenformen in kristallinem Zustand vorgeschlagen.

Investigations of Biologically Active Ligands, XI¹⁾

The ¹H-N.M.R.-WL, I.R., and Raman Spectra of Maleic Acid Hydrazide

The ¹H-n. m. r. wideline, i. r., and Raman spectra of maleic acid hydrazide are described and discussed. From the combined spectroscopic results the relevant tautomer forms in the solid state are suggested.

In einer früheren Mitteilung¹⁾ haben wir über Untersuchungen zur Struktur des Maleinsäurehydrazids (**1**) und seine Selbstassoziation über Wasserstoffbrücken in Lösung berichtet.

Auch im Festzustand bildet **1** sehr starke Wasserstoffbrücken aus, was sich u. a. in seinem hohen Zersetzungspunkt äußert. Zur Aufklärung der relevanten Tautomerstrukturen schien es lohnend, die ¹H-NMR-Breitlinien-, IR- und Raman-Spektroskopie heranzuziehen und die Untersuchungen auf das Monoanion von **1** auszudehnen.

1. ¹H-NMR-Breitlinien-Spektroskopie

Das ¹H-NMR-Breitlinienspektrum des wasserfreien Maleinsäurehydrazids (MH) zeigt bei Raumtemperatur zwei Komponenten P₁ und P₂ im Intensitätsverhältnis 77:23.

Für die wasserfreien Verbindungen K⁺MH⁻, N-Methyl-MH und N-Acetyl-MH enthält man analoge Spektren mit folgenden Intensitätsverhältnissen P₁:P₂:

K ⁺ MH ⁻	N-Methyl-MH	N-Acetyl-MH
82.5:17.5	84:16	94.5:5.5

Daraus folgt:

1. Es liegen mindestens zwei Sorten von Protonen vor, nämlich „festgebundene“ (P₁) und „brückengebundene“ (P₂).

¹⁾ X. Mitteil.: H. P. Fritz, F. H. Köhler und B. Lippert, Chem. Ber. 106, 2918 (1973).

2. Die Schärfe des Signals P_2 entspricht einer geringen Relaxationszeit der „brücken gebundenen“ Protonen, wie es für Protonen, die zwischen zwei Potentialminima tunneln, typisch ist²⁾.

3. Die relativen Intensitäten von P_1 und P_2 lassen erkennen, daß im Mittel 23% der pro MH-Molekül enthaltenen vier Protonen in raschem Austausch begriffen und 77% ortsfest sind. Eine quantitative Aussage über das Verhältnis der gebildeten Tautomeren kann aufgrund der „langsam“ NMR-Zeitskala nicht gemacht werden.

Für die Verbindungen K^+MH^- , *N*-Methyl-MH und *N*-Acetyl-MH ergeben sich analoge Resultate.

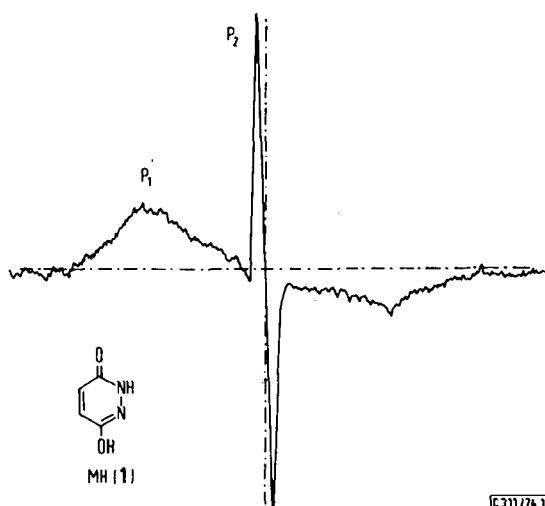


Abb. 1. ^1H -NMR-Breitlinienspektrum von Maleinsäurehydrazid (1) bei Raumtemperatur

2. IR- und Raman-Spektroskopie

Wegen der kurzen Dauer des spektralen Übergangs bei Schwingungsspektren treten in ihnen die für die verschiedenen Tautomerenformen charakteristischen Absorptionen nebeneinander auf, sofern die Konzentration der jeweiligen Spezies groß genug ist. Vergleicht man die IR- und Raman-Festkörperspektren von 1, so zeigt sich, daß eine Reihe entsprechender Peaks bei geringfügig unterschiedlichen Wellenzahlen auftreten, also nicht koinzidieren. Dies ist wohl eine Folge starker H-Brücken zwischen den Molekülen von 1, durch die die Schwingungen zweier Moleküle in einer zentrosymmetrischen Dimeren-Einheit gekoppelt werden und für eine Reihe von Schwingungen symmetrische (Raman-aktiv) sowie antisymmetrische (IR-aktiv) Schwingungen ergeben. Ein ähnliches Verhalten wird auch bei einigen Nukleobasen und verwandten Verbindungen im Festzustand beobachtet^{3,4)}. Demnach nehmen wir an, daß eine

2) *R. Blinc und D. Hadži, Spectrochim. Acta* **16**, 853 (1960).

3) *R. C. Lord und G. J. Thomas jr., Spectrochim. Acta* **23A**, 2551 (1967).

4) *J. N. Davidson und W. E. Cohn* (Herausg.), *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*, Bd. 10, Academic Press, New York, London 1970.

Struktur mit stark gewinkelten Wasserstoffbrücken, wie sie von Cheinker und Mitarbeitern⁵⁾ vorgeschlagen wurde, nicht realisiert ist, vielmehr weitgehend planare Assoziate gebildet werden.

In den Raman-Spektren des Maleinsäurehydrazids, seiner Alkalalisalze und Übergangsmetallkomplexe sowie in vielen Derivaten tritt um 1300 cm^{-1} eine sehr intensive Linie — in den meisten Fällen die intensivste überhaupt — auf, während die entsprechende IR-Absorption meist erst bei großer Proben-Schichtdicke als schwache Bande beobachtet wird. Es dürfte sich hierbei um eine symmetrische Strettschwingung der Ring-C—N-Bindungen handeln, wie sie für Heterocyclen charakteristisch ist^{3,6)}. Beim Übergang vom festen zum gelösten Zustand stellt man nun beim Na- und K-Salz von 1 einige auffallende Veränderungen fest, die wir als Änderung der Tautomerieverhältnisse interpretieren.

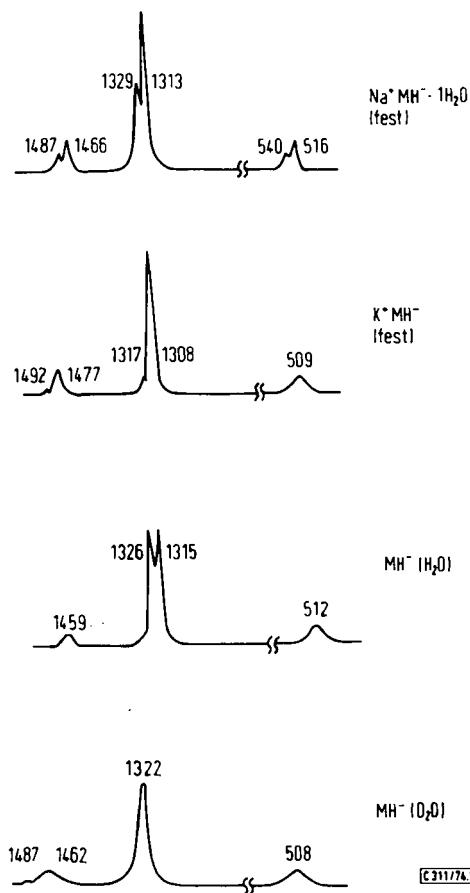


Abb. 2. Raman-Spektren der Alkalalisalze von Maleinsäurehydrazid

⁵⁾ J. und N. Cheinker, T. V. Gortinskaja und T. P. Sycheva, J. Chem. Phys. 55, 217 (1958).
⁶⁾ J. Loader, Basic Laser Raman Spectroscopy, Heyden/Stadtler, London 1970.

Demnach liegt ein Tautomeriegleichgewicht vor, das beim festen K-Salz auf einer Seite liegt, beim festen Na-Salz weniger stark ausgeprägt, bei den gelösten Salzen genau bei gleichem Tautomeren-Verhältnis und in D₂O wieder weitgehend auf einer Seite liegt.

Aus dem konstanten Verhältnis des jeweiligen Linienpaars kann auf gleiche spezifische Streuintensität dieser Schwingungen in beiden Tautomeren und somit auch auf das relative Mengenverhältnis der Tautomeren geschlossen werden.

Für **1** ist anzunehmen, daß die unmittelbar neben der intensiven Raman-Linie bei 1329 cm⁻¹ (7) auftretende schwächere 1310 cm⁻¹-Linie (1) ebenfalls einer symmetrischen Ring-C—N-Streckschwingung zuzuordnen ist. Ein Vergleich mit der entsprechenden Linie im gelösten Zustand, wo infolge des alleinigen Auftretens einer Spezies¹⁾ nur eine Linie erwartet werden sollte, ist wegen der Eigenabsorption der verwendeten Lösungsmittel DMF und DMSO nicht möglich, jedoch läßt sich das zustandsabhängige Verhalten einiger anderer Linien von **1**, die ihrer hohen Intensität wegen ebenfalls Ringschwingungen zugeordnet werden, analog deuten:

IR (fest)	Raman (fest)	Raman (DMF)	Raman (DMSO)
842 s, 812 s	845 vs, 817 m	829 vs	823 vs [cm ⁻¹]
547 m, 520 s	545 w, 518 vs	502 vs	499 vs

Im Bereich der koppelnden ν(C=C)- und ν(C=N)-Schwingungen (ca. 1600 bis 1400 cm⁻¹) werden aufgrund der geringen Unterschiede in den Tautomeren erwartungsgemäß keine Dublett-Strukturen beobachtet, desgleichen bewirkt Deuterierung keine oder nur unwesentliche Lageveränderungen.

Beim Studium der Temperaturabhängigkeit der Lage der IR-Absorptionen beobachtet man im Bereich zwischen 3500 und 2000 cm⁻¹ nur unwesentliche, im niedrigerfrequenten Bereich jedoch einige deutliche Veränderungen von Deformationsschwingungen brückengebundener Protonen (Tab. 1).

Tab. 1. Temperaturabhängige Lage einiger IR-Absorptionen des Maleinsäurehydrazids.
Phase: Nujol

25°C	Bande [cm ⁻¹] bei -50°C	-100°C	Δ [cm ⁻¹]	Zuordnung
1575	1600	1615	40	δ _{ip} NH + ν(C=C) + ν(C=N)
1277	1290	1300	23	δ _{ip} OH
905	910	930	25	δ _{oop} NH

Die Zuordnung erfolgte aufgrund der Erfahrungswerte für cyclische Amide, Pyridone und Phenole^{7,8)}. Deuterierungsversuche bestätigen die Richtigkeit der

⁷⁾ L. J. Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, Dr. D. Steinkopff-Verlag, Darmstadt 1966.

⁸⁾ H. J. Hediger, Infrarotspektroskopie, Akad. Verlagsgesellschaft, Frankfurt/M. 1971.

Zuordnung: ND- bzw. OD-Schwingungen werden nach niedrigeren Wellenzahlen verschoben, allerdings wie üblich um einen Betrag, der deutlich kleiner ist als der theoretische Wert für nicht koppelnde bzw. freie Schwingungen:

				XH/XD
$\delta_{ip}NH$	1575	$\delta_{ip}ND$	1510	1.04
$\delta_{ip}OH$	1275	$\delta_{ip}OD$	1000	1.275
$\delta_{oop}NH$	900	$\delta_{oop}ND$	680	1.32

Die $\delta_{oop}OH$ -Schwingung, die im Bereich $400-700\text{ cm}^{-1}$ erwartet werden kann⁹⁾, ließ sich durch Deuterierungsversuche nicht identifizieren. Offenbar liegt starke Kopplung mit anderen Schwingungen vor.

Die auffallend geringe Intensität der IR-Bande bei 1666 cm^{-1} , deren Lage typisch für $\nu(CO)$ -Schwingungen cyclischer Amide ist¹⁰⁾, lässt auf nur geringe Beteiligung der $\nu(CO)$ schließen, während andererseits die hohe Intensität der 1555 cm^{-1} -Bande auf einen hohen Anteil einer weitgehend polarisierten Carbonylgruppe hindeutet¹¹⁾.

Im OH- und NH-Streckschwingungsbereich sind die Absorptionen extrem verbreitert und nur schwach strukturiert. Dies und die starke Verschiebung nach niedrigen Wellenzahlen deutet auf äußerst starke H-Brücken im kristallinen Zustand hin, die Bandenform auf Protonen in einem Energiedoppelpotential bezüglich der benachbarten Atome N und O¹²⁾. Die strukturelle Ähnlichkeit von **1** mit einigen anderen Verbindungen mit kooperativem H-Austausch¹²⁾ macht auch für **1** einen solchen Austausch wahrscheinlich. Die OH- und NH-Streckschwingungen ordnen wir nach Vergleichen mit anderen Heterocyclen mit starken H-Brücken^{10,12)} zu. Das völlige Fehlen von Banden im Bereich $3300-3600\text{ cm}^{-1}$ zeigt deutlich, daß praktisch keine nicht-brückengebundenen Moleküle von **1** vorliegen, also auch kein Gemisch verschiedener gebundener Moleküle, da in diesem Fall immer auch freie $\nu(NH)$ - und $\nu(OH)$ -Schwingungen beobachtbar sein müßten.

Folgende Zuordnung der Banden der Schwingungsspektren des Maleinsäurehydrazids kann demnach vorgenommen werden (s. Tab. 2).

3. Zusammenfassung

Die kombinierten spektroskopischen Befunde ergeben folgendes Bild der Bindungsverhältnisse von **1** im festen Zustand:

1. **1** bildet eine Struktur aus Polymer-Assoziaten aus. Dabei ergeben jeweils zwei benachbarte Moleküle eine zentrosymmetrische Dimereneinheit.
2. Kooperativer H-Austausch erfolgte nur nach einer Seite und zwar über OH \cdots N-Brücken.
3. Das infolge dieses H-Austausches gebildete Tautomerengleichgewicht ist stark nach einer Seite verschoben.
4. Die nicht am H-Austausch beteiligten Gruppen liegen in polaren Grenzstrukturen vor.

Tab. 2. IR- und Raman-Spektren von Maleinsäurehydrazid in cm^{-1} .
Phase: IR: 4000—300 cm^{-1} KBr, 300 — 35 cm^{-1} Nujol

MH IR	MH Raman	Zuordnung	[D ₂]-MH IR
3440 b		H ₂ O in KBr	3440 b
3250			
2700 s }		vCH	3060 m
2300 s		vOH ···, vNH ···	
1970 w		vOD, ND	2500
1920 w			2080 m-s }
1840 vw			1950 m
1720 vw		vC=O(II)	1790 w
1660 m			1670 w
			1650 m
1575 s		$\delta_{ip}\text{NH} + \nu\text{C}=\text{C} \cdots \nu\text{C}=\text{N}$	1550 vs
1555 vs	1567 (2)	$\nu\text{C}-\text{O}^-$ (I,II) $\delta_{ip}\text{ND}$	1510 vs
1470 vw	1457 (1)	Ring	1490 sh
1410 vs	1423 (3)	Ring, vC—O	1440 w 1420 s
	1385 (3)	Ring	
1320 vvw	1329 (7)	Ring I	1335 w
	1310 (1)	Ring II	1318 w
1275 vs	1273 (2)	$\delta_{ip}\text{OH(I)} \cdots$ Ring	1275 m
1210 m	1217 (1)	Ring	1210 w 1150 s
1135 w	1139 (3)	$\delta_{ip}\text{CH}$	1130 vw 1110 w 1085 w
1010 s	1007 (1)	Ring	1000 vs
900 w	900 (0)	$\delta_{oop}\text{NH}$	950 s
848 s	845 (10)		840 s
815 s	817 (1)	Δ Ring	780 s
730 w			680 s
720 w		$\delta_{oop}\text{ND}$	
645 vw	649 (6)		635 s
550 m	545 (0)	Γ Ring II	535 s
520 s	518 (8)	Γ Ring I	515 s
405 w	394 (1)		390 m
	335 (5)		335 vw
250 w			
227 w			
205 s		v(NH ··· O)	
120 w			
92 w			
82 w			
59 w			
47 w			

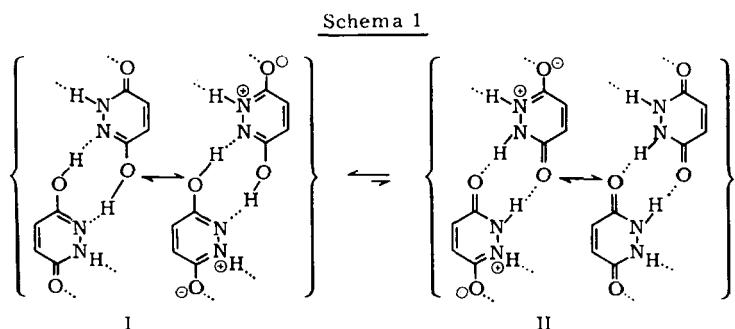
⁹⁾ S. Vinogradov und R. Linnell, Hydrogen Bonding, Van Nostrand Reinhold Company, New York 1971.

¹⁰⁾ S. F. Mason, J. Chem. Soc. 1957, 4874.

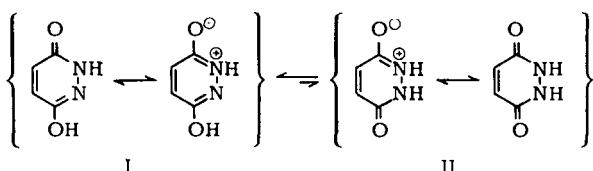
¹¹⁾ G. Adembri, J. Chem. Soc. C 1968, 2857.

¹²⁾ L. J. Bellamy und P. E. Rogasch, Proc. Roy. Soc. Ser. A. 257, 98 (1960).

Somit ist folgendes Gleichgewicht zu postulieren:



entsprechend



Bei Ausbildung der Polymer-Assoziate entsteht ein weitgehend planares, aromatisches System, das energetisch besonders günstig sein sollte, da in ihm, ähnlich den Nukleotid-Basenpaaren, eine Elektronenstruktur gebildet werden kann, in der sich die π -Elektronen über die Dimereneinheiten oder die gesamte Kette der Moleküle von 1 erstrecken können. Außerdem wird hierdurch eine Stapelung der einzelnen Ketten und damit wiederum eine Wechselwirkung der π -Orbitale der übereinander liegenden Moleküle möglich¹³⁾. Durch diese Wechselwirkung wird die Dimerenstruktur so stabilisiert, daß ein H-Austausch „nach beiden Seiten“, wie er in DMF-Lösung beobachtet wird, nicht mehr erfolgt.

Die Ausbildung des Tautomeren II führt zu einer Verdrillung zweier Moleküle von 1 gegeneinander, wodurch die Planarität sowohl des Monomeren als auch der Polymeren-Anordnung verloren geht. Diese Struktur sollte demnach energetisch ungünstiger sein, was mit der Tatsache übereinstimmt, daß II nur zu einem kleinen Prozentsatz auftritt. Daß II überhaupt entsteht, dürfte seine Ursache im kleinen Bindungsabstand der OH \cdots N-Brücken haben, der in vielen Fällen unter dem vergleichbarer NH \cdots O-Brücken liegt¹⁴⁾, und durch den ein H-Austausch ermöglicht wird.

¹³⁾ J. Ladik, Quantenbiochemie für Chemiker und Biologen, Enke-Verlag, Stuttgart 1972.

¹⁴⁾ G. C. Pimentel und A. L. McClellan, The Hydrogen Bond, Freeman, San Francisco und London 1960.

Experimenteller Teil

Maleinsäurehydrazid (MH, 1) reinst (Serva GmbH) wurde zweimal aus Wasser umkristallisiert. Zers. > 280°C.

C₄H₄N₂O₂ (112.1) Ber. C 42.70 H 3.56 N 25.00 Gef. C 42.67 H 3.70 N 25.10

Das **Kaliumsalz K⁺MH⁻** wurde durch Reaktion äquivalenter Mengen 1 und KOH in wenig H₂O, anschließendes Einengen zur Trockene, halbstündiges Röhren bei 100°C im Überschub an DMF, Filtrieren und Trocknen am Hochvakuum gewonnen. Zers. > 300°C.

K[C₄H₃N₂O₂] (150.2) Ber. C 32.00 H 2.00 N 18.86 Gef. C 31.95 H 2.03 N 18.83

Das **Natriumsalz Na⁺MH⁻** entstand analog. Bis 320°C unverändert.

Na[C₄H₃N₂O₂]·H₂O (152.1) Ber. C 31.55 H 3.29 N 18.42 Gef. C 31.80 H 3.62 N 18.84

N-Methylmaleinsäurehydrazid wurde nach Eichenberger et al.¹⁵⁾ dargestellt. Schmp. 210°C.

C₅H₆N₂O₂ (126.1) Ber. C 47.55 H 4.76 N 22.20 Gef. C 47.43 H 4.86 N 21.98

N-Acetylmaleinsäurehydrazid wurde nach I. c.¹⁶⁾ erhalten und aus CHCl₃ umkristallisiert. Schmp. 156°C.

C₆H₆N₂O₃ (154.1) Ber. C 46.75 H 3.89 N 18.18 Gef. C 46.10 H 4.09 N 17.51

Die **IR-Spektren** der KBr-Preßlinge wurden im Bereich 4000 – 300 cm⁻¹ mit einem Spektrometer IR-10 der Fa. Beckman Instruments aufgenommen. Im Bereich 700 – 33 cm⁻¹ wurden die Proben in Nujolaufschlämmlungen zwischen Polyäthylenfenstern mit einem IR-Spektrometer IR-11 der Fa. Beckman Instruments vermessen. Außerdem wurden Tieftemperatur-Spektren im Bereich 4000 – 800 cm⁻¹ mit einem Spektrometer IR-12 der gleichen Firma aufgenommen. Je nach Spektralbereich wurden dabei die Proben in Nujol oder Hostaflon aufgeschlammmt.

Die **Raman-Spektren** wurden mit einem Raman-Spektrometer PH 1 mit Photonenzähler Typ CPH 100/N 20 der Fa. Coderg aufgenommen. Als Lichtquelle diente ein Krypton Laser-Modell 165-01 der Fa. Spectra Physics. Die Festsubstanzen wurden bei Raumtemp. in Kegelküvetten vermessen, Lösungen in 1-ml-Flüssigkeitsküvetten. Lösungen wurden vor Aufnahme der Spektren durch eine G-4-Filterfritte gesaugt, um streuende Verunreinigungen zu entfernen.

Die **Festkörper-¹H-NMR-Spektren** wurden mit einem Varian VF 16 Breitlinien-Kernresonanzgerät aufgenommen. Dabei wurde die Varian Fixed Frequency-Unit V 4311 mit ν = 60 MHz verwendet. Die Modulationsamplitude wurde so gewählt, daß eine Modulationsverbreiterung der schmalen Linienkomponenten ausgeschlossen werden konnte. Die Eichung des Magnetfeldes erfolgte durch einen AEG-Kernresonanz-Magnetfeldmesser.

¹⁵⁾ K. Eichenberger, A. Staehelin und J. Druey, Helv. Chim. Acta 37, 837 (1954).

¹⁶⁾ E. Müller, in Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), Bd. 10/2, S. 135, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967.