

Академик М. И. КАБАЧНИК, Т. А. МАСТРЮКОВА, А. Э. ШИПОВ,
М. С. ВАЙСБЕРГ, П. В. ПЕТРОВСКИЙ, Л. Л. МОРОЗОВ, Э. И. ФЕДИН

АССОЦИАТ-ДИАСТЕРЕОМЕРИЯ. СТАТИСТИЧЕСКИ
КОНТРОЛИРУЕМАЯ НЕЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ МАГНИТНОГО
ЭКРАНИРОВАНИЯ ЯДЕР В РАСТВОРАХ ЗЕРКАЛЬНЫХ
АНТИПОДОВ В АХИРАЛЬНЫХ РАСТВОРИТЕЛЯХ

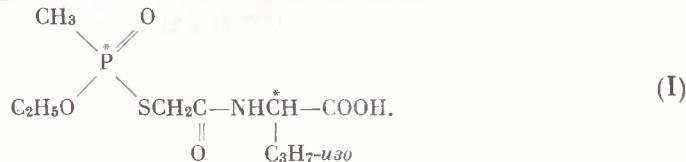
Принято считать, что спектры я.м.р. оптических антиподов и их смесей в ахиральных растворителях тождественны⁽¹⁾. Это утверждение равносильно отрицанию существования рацемических соединений в растворе. Однако недавно Т. Вильямс и др.⁽²⁾ нашли, что в спектрах п.м.р. природного (—)-дигидрохинина и рацемического дигидрохинина в дейтерохлороформе химические сдвиги сигналов соответствующих протонов различаются на 10–20 Гц (рабочая частота прибора 100 Мгц), а в спектре смеси (—)-дигидрохинина и рацемического дигидрохинина 1:1 наблюдается удвоение мультиплетности этих сигналов при соотношении интенсивностей 3:1. Этот факт сам по себе, однако, не может служить признаком рацематообразования.

Теоретическое рассмотрение спектров диастереомерной анизохронности (д.а.)⁽³⁾ показало, что удвоение мультиплетности спектров смеси оптических антиподов возможно при невырожденности и зеркальной неинвариантности операторов действия асимметризаторов, соответствующих антиподам. Естественно, что при изотропном молекулярном движении и отсутствии ассоциации антиподов в ахиральном растворителе, операторы действия вырождены и удвоения мультиплетности не может быть. В хиральных средах операторы действия, естественно, неинвариантны по отношению к зеркальному отражению и, если они не вырождены, сигналы индикаторных ядер в смеси антиподов удваиваются. Это явление хорошо известно (обзор литературы см. ⁽⁴⁾). Однако, если антиподы в ахиральной среде ассоциированы, и различие влияний хиральных окружений на их молекулы превышает разрешающую способность метода, то также может быть снято вырождение операторов действия и проявится эффект удвоения сигналов.

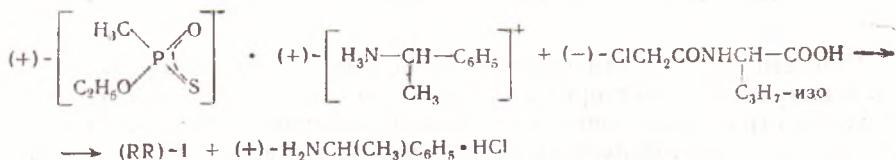
С точки зрения временной шкалы я.м.р. могут быть две принципиально различные возможности: долго- и короткоживущие ассоциаты. В первом случае число сигналов спектра каждого индикаторного ядра должно определяться числом сортов долгоживущих ассоциатов, а соотношение интенсивностей — их относительными концентрациями. Последние должны сложным образом зависеть от соотношения антиподов в смеси и от соответствующих констант равновесия. Вторая возможность — образование короткоживущих ассоциатов при быстром межассоциатном обмене. Это — случай статистически контролируемой ассоциат-диастереомерии в растворах (с.к.а.д.), при которой отношение интенсивностей компонент в элементарном дублете д.а. должно равняться отношению концентраций антиподов в растворе.

Мы нашли, что требуемые короткоживущие ассоциаты образуются в разбавленных растворах в хлороформе производных О-этилметилтиофос-

Фоновых кислот, содержащих остатки аминокислот, типа



Вещества этого типа содержат два хиральных центра — фосфор и углерод аминокислотного остатка и, следовательно, существуют в виде четырех стереоизомеров *RR*, *SS*, *RS* и *SR*. Эти соединения с заведомой абсолютной конфигурацией асимметрических центров при атомах фосфора и углерода были синтезированы нами реакцией (+)-*O*-этилметилтиофосфаната (+)- α -фенилэтиламмония и (-)-*O*-этилметилтиофосфаната (-)- α -фенилэтиламмония (получены по способу, описанному для разделения *O*-алкилметилтиофосфонатов на оптические антагонисты⁽⁵⁾) с (+)- и (-)-*N*-хлорацетилвалинами, например:



Они представляют собой чрезвычайно вязкие сиропы, которые были очищены колоночной хроматографией на безводном силикагеле. Свойства и константы веществ приведены в табл. 1.

Таблица 1

Изомерные N-[S-(метилэтокси)фосфинил]тиогликолил]валины

Абсол. конф.		$[\alpha]_D^{25^\circ}$	Эквивалент. ** нейтрализации		Найдено, %			Вычислено, %		
P	C		найд.	вычисл.	C	H	N	C	H	N
R	S	+35,5	300,5	297,3	40,2	6,7	4,5	40,4	6,8	4,7
S	R	-35,0	298,0	297,3	40,4	6,7	4,9	40,4	6,8	4,7
R	R	+48,0	300,5	297,3	40,3	6,7	4,7	40,4	6,8	4,7
S	S	-17,5	301,0	297,3	40,2	6,8	4,7	40,4	6,8	4,7

* C 1. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$.

** По тимолфталеину.

Для эксперимента сначала была выбрана антиподная пара *RR* и *SS*. В спектрах я.м.р. ^{31}P в хлороформе антиподов *RR* и *SS*, снятых порознь, мы наблюдали синглетные сигналы*, химические сдвиги которых (δ_h , гомо-сдвиги) совпадают с точностью до ошибки эксперимента $\pm 0,1$ гц ($C=0,4$ мол/л, температура -60°). В дальнейшем δ_h принят за эталонный сигнал, от которого отсчитываются химические сдвиги. В спектре смеси с равным содержанием молекул-антиподов (суммарная концентрация прежняя 0,4 мол/л) наблюдается также синглет, химический сдвиг которого (δ_r) существенно (на 13,2 гц, т. е. 0,36 м.д.) отличается от химического сдвига δ_h . При отношении $[\text{RR}]:[\text{SS}]=7:3$ наблюдаются два сигнала (0,26 и 0,43 м.д.) с отношением интегральных интенсивностей сигналов 7:3. При отношении 3:7 наблюдается идентичный дублет (см. рис. 1). На рис. 2 приведены кривые зависимости неэквивалентности экраниро-

* При тотальном подавлении всех спин-спиновых взаимодействий с протонами.

вания в дублетах от относительной концентрации форм при -60 и $+50^\circ\text{C}$. Обращает на себя внимание тот факт, что при достаточно высокой температуре с.к.а.д. исчезает (верхняя прямая на рис. 2). Аналогичные результаты мы получили при исследовании другой энантиомерной пары $-RS$ и SR , с той лишь разницей, что в более сильном поле оказывается сигнал большей интенсивности.

Изложенные факты позволяют сделать следующие выводы:

1. При определенных условиях межмолекулярной ассоциации в спектрах я.м.р. химический сдвиг сигнала индикаторного ядра в рацемической смеси антиподов (1:1) отличается от гомо-сдвига ($\delta_r \neq \delta_h$), т. е. наблюдается неэквивалентность соответствующих констант экранирования. При этом в рацемической смеси наблюдается один для данного ядра сигнал, что обусловлено зеркальной инвариантностью ситуаций, ответственных за образование сигналов от молекул $(+)$ М и $(-)$ М.

В дальнейшем величину $\delta_h - \delta_r$ мы будем называть девиацией (Δ). Знак девиации на рис. 2 отрицателен, но, как показал эксперимент, в других случаях он может быть положителен.

2. Единственным возможным объяснением наличия девиации химического сдвига может быть неэквивалентность экранирования ядер в молекуле, взаимодействующей в ассоциатах с тождественной молекулой (гомо-сдвиг) и с молекулой — зеркальным антиподом (кросс-сдвиг).

3. Очевидно, что поскольку включение кросс-взаимодействия в экранирование приводит к изменению положения сигнала (образованию девиации), разная степень «подмешивания» кросс-сдвига к среднему экранированию ядер в молекулах-энантиомерах $(+)$ М и $(-)$ М при их неравных концентрациях необходимо влечет наличие двух сигналов, расстояние между которыми превышает разрешение прибора. Таким образом, наличие девиации, различимой в эксперименте, является необходимым и достаточным условием появления двух различных сигналов при неравных концентрациях антиподов.

4. Наличие двух сигналов при отклонении концентраций от эквивалентной («рацемической») точки и соотношение интенсивностей сигналов, равное соотношению энантиомерных компонент в смеси, свидетельствуют о наличии статистического усреднения влияния кросс- и гомо-взаимодействий при образовании ассоциатов и о быстром межассоциатном обмене. В этом случае сигналы дублета обусловливаются неэквивалентностью усреднения локальных магнитных полей, наводимых на индикаторных ядрах молекул-антиподов, при взаимодействии с другими энантиомерными молекулами смеси.

5. Очевидно, что наблюдаемое явление принципиально отличается от д.а., возникающей при образовании долгоживущих (во временной шкале я.м.р.) межмолекулярных ассоциатов. В последнем случае мультиплет д.а. может быть обусловлен различием экранирования ядер в долгоживущих ассоциатах, мультиплетность должна определяться числом сортов ассоциатов, находящихся в равновесии; величина неэквивалентности экранирования не должна исчезать при равном количестве энантиомерных молекул в смеси *, и отношение интенсивностей сигналов, в общем случае, не равно отношению концентраций молекул-антиподов.

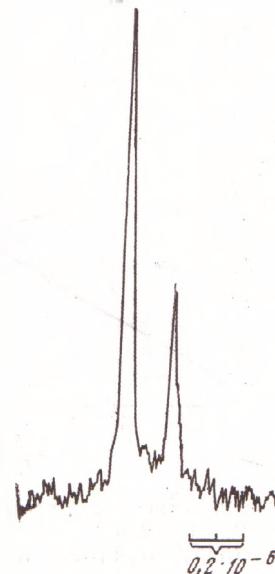


Рис. 1. Дублетный сигнал в спектре я.м.р. ^{31}P смеси энантиомеров RR и SS . $C_{RR}=0,28$ мол/л, $C_{SS}=0,12$ мол/л, температура -60°C

* За исключением случая 100% образования долгоживущего рацемического соединения растворе.

6. Приведенное качественное рассмотрение явления не позволяет сделать вывод о тенденции к рацематообразованию в растворе.

Разделение О-этилметилтиоfosфоновой кислоты на оптические антиподы проведено описанным в ⁽⁵⁾ способом. Выделены (+)-O-этилметилтиоfosфонат (+)- α -фенилэтиламмония (конфигурация асимметрического атома фосфора R), т. пл. 139–140°, $[\alpha]_D^{22}=+10,00^\circ$ (C 3, CH₃OH) и (–)-O-этилметилтиоfosфонат (–)- α -фенилэтиламмония (конфигурация асимметрического атома фосфора S) т. пл. 139–140°, $[\alpha]_D^{22}=-9,83^\circ$ (C 3, CH₃OH). Лит. данные ⁽⁵⁾: т. пл. 139–140° и 139–140°, $[\alpha]_D^{25}=+10,64^\circ$ и $-10,56^\circ$ (C 3, CH₃OH).

Описанным в ⁽⁶⁾ способом получены (–)-(R)-N-хлорацетилвалин, т. пл. 114–115°, $[\alpha]_D^{20}=-12,1^\circ$ (C 2, C₂H₅OH) и (+)-(S)-N-хлорацетилвалин, т. пл. 114–115°, $[\alpha]_D^{20}=+12,0^\circ$ (C 2, C₂H₅OH).

Лит. данные ⁽⁵⁾: т. пл. 114° и 114°, $[\alpha]_D^{20}=-45^\circ$ и $+15^\circ$ (C 2, C₂H₅OH).

N-[S-(метилэтоксифениил)тиогликолил]валины (I). Смесь 0,02 мол. O-этилметилтиоfosфоната α -фенилэтиламмония и 0,017 мол. N-хлорацетилвалина в 65 мл абс. бензола нагревали 8 час. при 55–60° и оставляли на ночь. Если хлоргидрат α -фенилэтиламмония выпадал в осадок, его отделяли, раствор во всех случаях выпаривали в вакууме, остаток растворяли в 60 мл чистого хлороформа. Раствор промывали 2–3 раза небольшими порциями ледяной воды, сушими над безводным сульфатом магния и, удалив хлороформ в вакууме, выделяли I, выход 80–90%. Вещества, как правило, получаются достаточно чистыми, но в случае необходимости могут быть очищены хроматографией на безводном силикагеле (соотношение вещество : носитель 1 : 10) с последовательным вымыванием смесью метанол-хлороформ 1 : 100 и 1 : 10.

Рис. 2. Зависимость химических сдвигов смеси энантиомеров RR и SS от относительной концентрации $[RR]/([RR]+[SS])$ при -60° (1) и при $+50^\circ$ (2)

Спектры я.м.р. ³¹P–¹H сняты на спектрометре Брукер-HX-90 в режиме преобразования Фурье.

Институт элементоорганических соединений
Академии наук СССР
Москва

Поступило
20 XII 1973

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ K. Mislow, M. Raban, In: Topics of Stereochemistry, v. 1, N. Y., 1967, p. 22;
² M. Raban, K. Mislow, Ibid, v. 2, p. 216. ³ T. Williams, R. G. Pitcher et al., J. Am. Chem. Soc., v. 91, 1871 (1969). ⁴ Л. Л. Морозов, Э. И. Федин, М. И. Кабачник, ЖФХ, т. 47, 9, 1991, 2000, 2012 (1973). ⁵ A. Ejehart, I. Iurezak, Wiadomosci Chem., v. 24, 857 (1970). ⁶ H. L. Boter, D. H. I. M. Platenburg, Rec. trav. chim., Pays – Bas, 86, 399 (1967). ⁷ S. M. Brinbaum, L. L. Levintow et al., J. Biol. Chem., v. 194, 455 (1952).