

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

**СТАТИСТИЧЕСКИ КОНТРОЛИРУЕМАЯ
АССОЦИАТ-ДИАСТЕРЕОМЕРНАЯ АНИЗОХРОННОСТЬ (С.К.А.Д.А).
ТЕМПЕРАТУРНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ**

Как мы показали ранее (1), статистически контролируемая ассоциат-диастереомерная анизохронность (с.к.а.д.а.) проявляется в я.м.р. спектрах растворов энантиомеров в ахиральных растворителях. Она вызывает, во-первых, девиацию химических сдвигов сигналов спектра ($D = \delta_h - \delta_r$), т. е. изменение положения сигнала в растворе рацемата (δ_r) по сравнению с сигналом (δ_h) в растворе энантиомеров, взятых порознь при той же концентрации; во-вторых, появление дублетности сигналов в растворах, содержащих смесь энантиомеров, взятых в неравных концентрациях, причем отношение интенсивностей компонент дублета равно отношению концентраций энантиомеров.

Это явление было исследовано нами на примере энантиомеров метилэтоксифосфинилтиогликолилвалина (1): $\text{CH}_3(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})^*\text{P}(\text{O})\text{SCH}_2\text{CONHC}^*\text{H} \cdot (\text{C}_2\text{H}_7\text{-изо}) - \text{COOH}$ (I).

Молекулы этого вещества содержат два асимметрических атома. Были получены четыре стереоизомера: RR, SS, RS и SR, которые попарно являются оптическими антиподами. С.к.а.д.а. была изучена на примере энантиомерной пары SS и RR. В хлороформенном растворе при концентрации 0,4 мол/л при -60°C в спектре я.м.р. $^{31}\text{P}-\{^1\text{H}\}$ наблюдалась девиация $D = -0,35$ м.д. (13,2 гц), а при отношении концентраций 3 : 7 наблюдался дублетный сигнал с разностью химических сдвигов сигналов в дублете $\Delta\delta = 0,17$ м.д. (6,25 гц). На рис. 2а приведена кривая зависимости химических сдвигов сигналов от относительной концентрации антиподов в смеси (химический сдвиг сигнала раствора чистого стереоизомера SS — δ_h^{SS} — или равный ему δ_h^{RR} принят за нуль отсчета).

Природа этого явления связана с образованием короткоживущих межмолекулярных ассоциатов и неэквивалентностью экранирования ядер в энантиомерных молекулах при ассоциации с себе тождественной молекулой — гомо-взаимодействии (гомо-сдвиг δ_h) или с молекулой-антиподом — кросс-взаимодействии (кросс-сдвиг δ_c). Неэквивалентность экранирования определяется разной степенью смешения гомо- и кросс-сдвигов при статистических усреднениях, вносимых быстрым межассоциатным обменом. Согласно развитой нами статистической теории с.к.а.д.а. (2), зависимость химического сдвига каждого из сигналов дублета от относительной концентрации соответствующего антипода выражается формулами (1) и (2):

$$\delta^+ = [\alpha_h \delta_h C + \alpha_c \delta_c (1 - C)] / [\alpha_h C + \alpha_c (1 - C)], \quad (1)$$

$$\delta^- = [\alpha_h \delta_h (1 - C) + \alpha_c \delta_c C] / [\alpha_h (1 - C) + \alpha_c C], \quad (2)$$

где C — относительная концентрация антипода (+), т. е. $C = [+]/([+] + [-])$, α_h и α_c — параметры энергетической стереоспецифичности гомо- и кросс-взаимодействий, характеризующие предпочтительность одного из взаимодействий над другим. При этом быстрый межассоциатный обмен позволяет рассматривать эти параметры как усредненные по всем типам ассоциатов. Соответственно, разность химических сдвигов сигналов дублета выражается формулой (3)*:

* В (2) ошибочно второй член знаменателя приведен со знаком +. Там же, на стр. 1402, напечатано:

$$Q = S^2 \alpha_a^2 + S \alpha_a (\alpha_h + \alpha_c) + \alpha_a \alpha_h.$$

Последний член многочлена следует читать $\alpha_c \alpha_h$.

$$\Delta\delta = \alpha_n \alpha_c (\delta_n - \delta_c) (1 - 2C) / [C^2 (\alpha_n - \alpha_c)^2 - C (\alpha_n - \alpha_c)^2 - \alpha_n \alpha_c]. \quad (3)$$

Диапазон изменения δ^+ (соответственно δ^-) с изменением C определяется разностью $\delta_n - \delta_c$, а знак кривизны функции $\delta(C)$ — отношением α_c/α_n и знаком разности $(\delta_n - \delta_c)$. При $+50^\circ \text{C}$ с.к.а.д.а. не наблюдается в рамках разрешающей способности прибора, а зависимость $\delta(C)$ выражается прямой, параллельной оси абсцисс (1).

Превращение кривых (рис. 2а) при -60° в прямую, параллельную оси абсцисс при $+50^\circ \text{C}$, позволяет предположить два параллельно протекающих процесса.

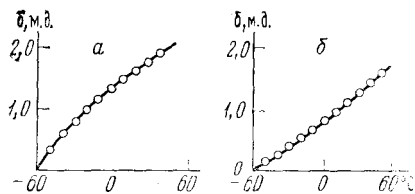


Рис. 1. Температурная зависимость δ_h^{SS} (а) и δ_h^{SR} (б); за эталонный сигнал принят химический сдвиг δ_h^{SS} и δ_h^{SR} при -60° соответственно. Растворитель CHCl_3 , концентрация 0,4 мол/л

Во-первых, уменьшение кривизны кривой $\delta(C)$ с повышением температуры. Это изменение адекватно приближению α_c/α_n к 1 и вырождению кривой $\delta(C)$ в прямую линию (изменение и последующее исчезновение стереоспецифичности межмолекулярной ассоциации). Во-вторых, уменьшение наклона хорды кривой $\delta(C)$, т. е. сближение δ_c и δ_n (уменьшение межмолекулярной ассоциации хиральных молекул, вообще, и неэквивалентности магнитного экранирования ядер при гомо- и кросс-ассоциации). При $+50^\circ \text{C}$ $\delta_c = \delta_n$. Первый процесс — чисто химический; это — изменение стереоспецифичности констант ассоциации при повышении температуры.

Во втором процессе играют роль как химические (уменьшение ассоциации), так и чисто магнитные эффекты.

Для выяснения роли этих двух процессов и, следовательно, условий наблюдения с.к.а.д.а. мы изучили более подробно температурную зависимость с.к.а.д.а. Объектами исследования служили стереоизомеры метилэтоксифосфинилтиогликолилвалина RR и SS, а также SR и RS (1). Синтез этих стереоизомеров описан ранее (1). Были изучены спектры я.м.р. ^{31}P — $\{^1\text{H}\}$ хлороформных растворов энантиомеров порознь и их смесей при различных относительных концентрациях в диапазоне температур от -60 до $+50^\circ$. Суммарная концентрация при этом оставалась постоянной 0,4 мол/л.

На рис. 1 приведены зависимости химических сдвигов чистого SS-изомера и SR-изомера от температуры. За нуль отсчета принят в 1а химический сдвиг δ_h^{SS} при -60° , а в 1б — химический сдвиг δ_h^{SR} при -60° . Во всем диапазоне температур в спектрах рацемической смеси SS+RR или SR+RS (1:1) наблюдаются синглетные сигналы с выраженной девиацией химического сдвига (D) (табл. 1). Как видно, для энантиомерной пары SR и RS есть возможность наблюдать с.к.а.д.а. в широком интервале температур, а для энантиомерной пары SS+RR эта возможность появляется лишь при температурах, меньших -10° . В спектре я.м.р. ^{31}P — $\{^1\text{H}\}$ смесей антиподов с неравными концентрациями (мы пользовались отношением концентраций, равным 7:3)

Таблица 1

Девиация D (м.д.) химических сдвигов рацематов RR+SS и SR+RS при различных температурах; растворитель — хлороформ; суммарная концентрация равна 0,4 мол/л

T-па, °C	SS+ +RR	SR+ +RS	T-па, °C	SS+ +RR	SR+ +RS
-60	-0,35	+0,38	0	0,00	+0,21
-50	-0,20	+0,40	+10	0,00	+0,18
-40	-0,13	+0,40	+20	0,00	+0,16
-30	-0,03	+0,40	+30	0,00	+0,12
-20	-0,05	+0,32	+40	0,00	+0,08
-10	-0,03	+0,23	+50	0,00	+0,05

наблюдаются дублетные сигналы с отношением интегральных интенсивностей компонент, равным отношению концентраций (7:3). При обратном отношении концентраций (3:7) наблюдаются идентичные дублеты. На

рис. 2 представлены зависимости δ^{SS} и δ^{RR} от относительной концентрации энантиомера SS при разных температурах. Кривые рассчитаны по уравнениям (1) и (2), а нанесенные на графиках точки отвечают экспериментальным данным. На каждом графике $a-d$ за нуль отсчета по оси ординат принята величина $\delta_h^{SS} = \delta_h^{RR}$ при данной температуре. Расчетные значения $\delta_h^{SS} - \delta_c^{SS}$ и $\alpha_c^{SS}/\alpha_h^{SS}$ для пары RR+SS (растворитель CHCl_3 , $C=0,4$ мол/л) таковы:

$t, ^\circ\text{C}$	-60	-50	-40	-30	-20
$\delta_h^{SS} - \delta_c^{SS}$, м. д.	-0,50	-0,31	-0,22	-0,17	-0,10
$\alpha_c^{SS}/\alpha_h^{SS}$	2,4	1,7	1,4	1,2	1,0

С повышением температуры понижается стереоспецифичность ассоциации ($\alpha_c^{SS}/\alpha_h^{SS}$) и уменьшается неэквивалентность экранирования ядер в молекулах-энантиомерах при кросс- и гомо-ассоциации ($\delta_h^{SS} - \delta_c^{SS}$).

Рис. 2. Зависимость δ^{SS} и δ^{RR} от относительной концентрации энантиомера SS ($C = [\text{SS}]/([\text{SS}] + [\text{RR}])$) при различных температурах: $a = -60^\circ$; $b = -50^\circ$; $c = -40^\circ$; $z = -30^\circ$; $d = -20^\circ$. Сплошные линии — теоретические кривые, кружки — экспериментальные данные. I — вычисленные значения кросс-сдвигов. Растворитель CHCl_3 ; $[\text{SS}] + [\text{RR}] = 0,4$ мол/л. Эталон — δ_h^{SS} при данной температуре

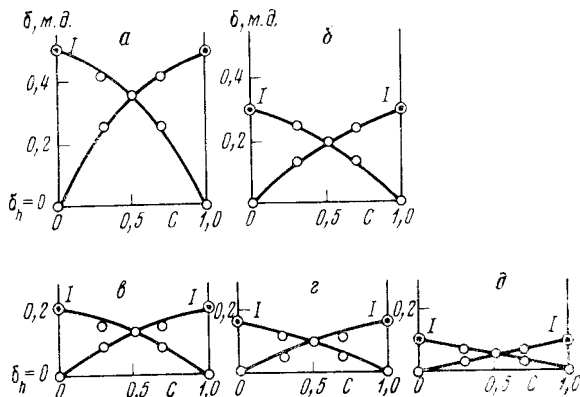
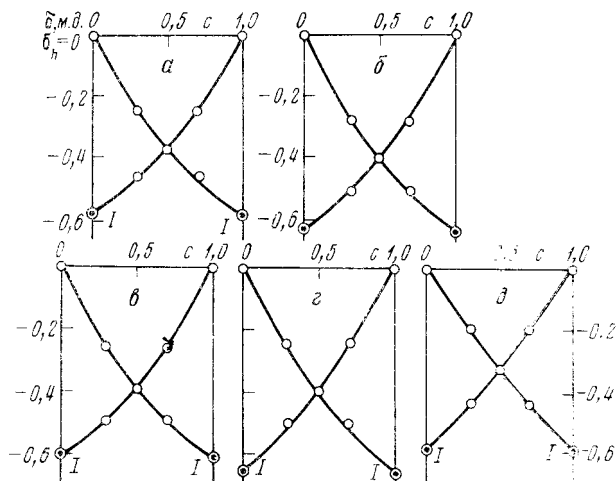


Рис. 3. Зависимость δ^{SR} и δ^{RS} от отн. концентрации энантиомера SR ($C = [\text{SR}]/([\text{SR}] + [\text{RS}])$) при различных температурах. Обозначения те же, что на рис. 2. Растворитель CHCl_3 . $[\text{SR}] + [\text{RS}] = 0,4$ мол/л. Эталон — δ_h^{SR} при данной температуре



На рис. 3 представлены зависимости δ^{SR} и δ^{RS} от относительной концентрации энантиомера SR при различных температурах (за нуль отсчета принято значение δ_h^{SR} при данной температуре). Расчетные значения $\delta_h^{SR} - \delta_c^{SR}$ и $\alpha_c^{SR}/\alpha_h^{SR}$ для пары SR+RS (растворитель CHCl_3 , $C=0,4$ мол/л) следующие:

$t, ^\circ\text{C}$	-60	-50	-40	-30	-20	-10
$\delta_h^{SR} - \delta_c^{SR}$, м. д.	0,58	0,63	0,62	0,66	0,59	0,50
$\alpha_c^{SR}/\alpha_h^{SR}$	1,8	1,7	1,6	1,4	1,2	1,0

Здесь с повышением температуры быстрее исчезает стереоспецифичность ассоциации ($\alpha_c^{SR}/\alpha_n^{SR}=1$ при -10°), но неэквивалентность экранирования сохраняется.

Таким образом, в паре SS+RR с повышением температуры от -60 до -10° почти одновременно падает и стереоспецифичность ассоциации и неэквивалентность экранирования ядер в гомо- и кросс-ассоциатах. В паре SR и RS стереоспецифичность исчезает довольно быстро, в то время как неэквивалентность экранирования ядер сохраняется при значительно более высокой температуре. В связи с этим интересно рассмотреть экспериментальные данные, полученные при исследовании смесей рацемического и оптически активного ($-$)-дигидрохирина методом п.м.р. ⁽³⁾. Пригодные для обработки экспериментальные данные имеются лишь для одного из протонов (H-9). По этому набору данных можно сделать вывод, что в случае дигидрохирина стереоспецифичность межмолекулярной ассоциации отсутствует (рис. 4).

Полученные нами данные свидетельствуют о неаддитивности с.к.а.д.а. при взаимодействии окружений элементов хиральности в двухцентровых хироидах. Если бы такая аддитивность существовала, то между с.к.а.д.а. энантиомерных пар SS+RR и SR+RS не наблюдалось бы различия. Аддитивность наблюдалась бы также и в том случае, если бы при ассоциации имело место независимое взаимодействие фосфорного элемента хиральности только с фосфорным, а углеродного — с углеродным. В данном случае этого также не наблюдается. Экспериментальные данные позволяют считать, что при межмолекулярной ассоциации в растворах энантиомерных молекул с двумя асимметрическими атомами и несколькими центрами ассоциации неаддитивны не только поля, наводимые на индикаторном ядре окружениями хиральных центров при гомо- и кросс-взаимодействии, но и энергии гомо- и кросс-взаимодействий хиральных групп, усредненные по всем типам межмолекулярных ассоциатов.

Таким образом, для наблюдения с.к.а.д.а. в спектрах я.м.р. требуется выполнение ряда условий, зависящих от строения молекул энантиомеров и термодинамических характеристик системы. При невыполнении этих условий с.к.а.д.а. становится меньше разрешающей способности прибора. Для изученных двухцентровых хироидов такими условиями являются, по-видимому, неаддитивность взаимодействия отдельных центров при гомо- и кросс-ассоциации и достаточно низкая температура. Есть все основания думать, что и природа растворителя и концентрация тоже войдут в условия наблюдения с.к.а.д.а. Эти вопросы требуют дополнительного изучения.

Институт элементоорганических соединений
Академии наук СССР
Москва

Поступило
8 VIII 1974

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ М. И. Кабачник, Т. А. Мазуркова и др., ДАН, т. 215, № 5, 1153 (1974).
² М. И. Кабачник, Э. И. Федин и др., ДАН, т. 215, № 6, 1400 (1974). ³ T. Williams, R. G. Pitcher et al., J. Am. Chem. Soc., v. 91, 1871 (1969).