УДК 547.78:543.54:543.42

# ИССЛЕДОВАНИЕ ДИАСТЕОМЕРИИ СОЕДИНЕНИЙ, В КОТОРЫХ СТЕРЕОГЕННЫЕ ЦЕНТРЫ РАЗДЕЛЕНЫ ДЛИННОЙ ЦЕПЬЮ

© 2019 г. В. П. Талзи<sup>а,</sup> \*, С. Н. Евдокимов<sup>а</sup>, А. Л. Шацаускас<sup>b</sup>

<sup>а</sup> ФГБУН «Институт проблем переработки углеводородов», СО РАН (ИППУ СО РАН), 644040, Россия, г. Омск, ул. Нефтезаводская 54 \*e-mail: vtalsi@ihcp.ru

<sup>b</sup> ФГБОУ ВО «Омский государственный технический университет» (ОмГТУ), 644050, Россия, г. Омск, пр. Мира 11

> Поступила в редакцию 31 августа 2018 г. После доработки 31 августа 2018 г. Принята к публикации 10 сентября 2018 г.

При записи спектров ЯМР нескольких синтезированных в Омских университетах гетероциклических соединений наблюдали проявление диастеомерии при большом (до пятнадцати связей) расстоянии между стереогенными центрами, которое было объяснено регулярной вторичной спиральной структурой цепи, связывающей центры.

Ключевые слова: ЯМР, диастереомерия подандов, оксазолопиридины, пирамидальная инверсия азота, вторичная спиральная структура оксиэтильной цепи. **DOI:** 10.1134/S051474921902006X

ЯМР спектроскопия – уникальный метод исследования диастереомерии органических соединений, в молекулах которых имеются стереогенные центры, хиральные оси и плоскости. Наличие перечисленных элементов асимметрии усложняет интерпретацию спектров. Простейшим примером является удвоение части сигналов, обусловленное существованием диастереомеров, когла исслелуемое соелинение солержит два хиральных центра. При наличии только одного стереогенного центра становятся анизохронными (приобретают различные химические сдвиги) диастереотопные или прохиральные атомы, которыми являются ближайшие к хиральному центру геминальные протоны СН<sub>2</sub>-групп или протоны и атомы углерода соседних геминальных метильных групп [1]. В случае соединений, в которых асимметричный центр входит в состав цикла, расщепление сигналов в спектрах ЯМР <sup>13</sup>С наблюдается не только для атомов углерода геминальных метильных групп, но и для других, ближайших к хиральному центру атомов углерода. Расщепление обусловлено существованием диастереомеров, которые подобны изображенным на схеме 1 циклическим анионам 2-гидроксиэтилтиокарбаминовой кислоты. Стереогенным центром в них является пирамидальный атом азота, испытывающий заторможенную инверсию, которая приводит к взаимному превращению диастереомеров. [1].

В своей практике, применяя спектроскопию ЯМР для идентификации органических соединений, мы до сих пор имели дело с влиянием стереогенных центров на расстоянии только одной – трех связей от центров [1, 2]. Нам не встречались примеры проявления диастереомерии в спектрах ЯМР при большом расстоянии между хиральными центрами. Это не удивительно, так как хиральность проявляется только в хиральной среде, и



расщепление сигналов ЯМР на сигналы отдельных диастереомеров обусловлено взаимным влиянием хиральных центров. При большом расстоянии стереогенными межлу центрами логично предположить, что разница химических сдвигов аналогичных атомов в спектрах ЯМР диастереомеров будет стремиться к нулю. Однако, при исследовании подандов, представляющих собой одинаковые ароматические молекулы, соединенные оксиэтильной цепью, были зафиксированы методом ЯМР, выделены и исследованы методом диастереомеры, расстояние PCA межлу хиральными центрами в которых превышает десять связей [3-5]. У авторов указанный факт удивления не вызвал, хотя разделение диастереомеров, в которых хиральные центры находятся на расстоянии более чем трех связей друг от друга, считается трудновыполнимой задачей [6]. Ниже будет предложена другая точка зрения на природу изомерии соединений, синтезированных в работах [3-5].

Спектры ЯМР соединений с асимметричными центрами могут быть дополнительно усложнены, если на расщепление сигналов накладывается химический обмен, причиной которого служит инверсия центров с необходимой для проявления химического обмена в спектрах ЯМР частотой (10-100 Гц). Заторможенная пирамидальная инверсия атомов азота, подобная химическому обмену, изображенному на схеме 1 – давно известный пример явления, которое может приводить к расщеплению, уширению, слиянию или исчезновению сигналов ЯМР в зависимости от температуры регистрации спектров [1, 7]. Причем наличие объемных заместителей у атома азота – одна из известных причин замедления быстрой (10<sup>11</sup> Гц) в случае аммиака пирамидальной инверсии атомов азота [7]. Именно такие заместители появляются у атомов азота оксазольных циклов в результате рассмотренных ниже реакций.

При анализе спектров ЯМР соединений, полученных при взаимодействии оксазолопиридина 1 с этилен-, диэтилен- и триэтиленгликолем было установлено, что в результате реакции образуются соединения 2–4 (Схема 2).

Хотя анализ спектров ЯМР выделенных и очищенных на кафедре Органической химии Омского политехнического университета соединений 2–4 усложняют расщепление, уширение и исчезновение отдельных сигналов в зависимости

от температуры их регистрации (рис. 1–4), количество сигналов атомов углерода CH<sub>2</sub> групп в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C при 30°C или 50°C (рис. 3) и относительная суммарная интегральная интенсивность протонов этих групп, определенная по спектрам ЯМР <sup>1</sup>H, однозначно доказывают предложенные симметричные структурные формулы 2–4. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР соединений 2–4 было выполнено с учетом двумерных корреляционных спектров, полученных с помощью импульсных программ HSQC, HMBC.

При -30°С наблюдается расщепление сигналов почти всех углеродов в спектрах ЯМР <sup>13</sup>С соединений 3 и 4 (рис. 3) за исключением атомов метильных групп на два сигнала различной интенсивности в соотношении ~ 1/5. Причем наибольшее расщепление, которое приводит к уширению и уменьшению относительной интенсивности соответствующих сигналов при повышении температуры, испытывают сигналы симметричных пар  $\alpha - (C_8, C_{13}, C_9), \beta - (C_{14}, C_{15})$  и у - (C<sub>16</sub>) атомов по отношению к атомам азота оксазольных циклов. Логично объяснить рассматриваемое расщепление сигналов существованием двух диастереомеров соединений 3 и 4 со значительно большей вероятностью образования одного из них в соответствие с наличием двух хиральных центров – пирамидальных атомов азота оксазольных циклов. При 50°С перечисленные сигналы диастереомеров, как обычно в случае быстрого химического обмена, сливаются в сигналы с взвешенной средней величиной химического сдвига (рис. 1-3).

Сигналы атомов C<sub>8</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>15</sub>, C<sub>16</sub> основного диастереомера соединений **3** и **4** в отличие от аналогичных сигналов минорного диастереомера при  $-30^{\circ}$ C дополнительно едва заметно расщеплены на сигналы приблизительно одинаковой интенсивности (рис. 3). Логично объяснить это расщепление зеркально противоположной конфигурацией двух стереогенных центров в молекулах основного диастереомера.

Диастереомерия подандов **3** и **4** явно проявляется в спектрах ЯМР, несмотря на большое расстояние между хиральными центрами. В случае соединения **4** стереогенные атомы азота разделены пятнадцатью связями.

Соображения, которые могут быть использованы для объяснения этого экспериментального факта, были обнаружены в работе [8], авторы которой

#### Схема 2.





- 2 аналог соединения 4, полученный по реакции оксазолопиридина 1 с этиленгликолем
- 3 аналог соединения 4, полученный по реакции оксазолопиридина 1 с диэтиленгликолем



определяли методом ЯМР, насколько далеко может быть передано влияние стереогенного центра по цепи олигомера фенилмочевины. В качестве зонда были использованы диастеретопные СН2-протоны концевой бензильной группы, специально введенной в состав олигомера. Максимальное расстояние, на котором еше фиксировалась обусловленная наличием стереогенного центра анизохронность протонов СН<sub>2</sub>-группы зонда, составило 24-связи. Такое дальнодействие было объяснено регулярной вторичной спиральной структурой цепи олигомера. Авторы даже предложили использовать расстояние от стереогенного центра, на котором еще проявляется анизохронность протонов диастереотопных CH<sub>2</sub>групп зонда, как маркер, характеризующий длину, на которую распространяется регулярная спиральная топология цепи в растворах органических соединений.

Следуя работе [8], можно предположить, что причина дальнодействующей корреляции между хиральными центрами, которая приводит к анизохронности аналогичных атомов диастереомеров соединений **3** и **4**, объясняется регулярной спиральной вторичной структурой оксиэтильной цепи, соединяющей хиральные центры. В соответствие с предпологаемой топологией цепи сигналы геминальных протонов всех, даже наиболее удаленных от хиральных центров СН<sub>2</sub>- групп по крайней мере основного диастереомера соединений **3** и **4** в спектрах ЯМР  $^{1}$ Н (рис. 1) при  $-30^{\circ}$ С анизохронны.

Спектры ЯМР <sup>13</sup>С вещества 2, полученные при двух различных температурах, приведены на рис. 4. При 50°С спектр соединения 2 отличается от спектра своих аналогов 3 и 4 с более длинной оксиэтильной цепью только отсутствием сигналов дополнительных групп CH<sub>2</sub>. При -30°C спектры соединения 2 и соединений 3 и 4 существенно различаются. Хотя в спектре соединения 2 можно обнаружить рассмотренное выше в случае соединений 3 и 4 расщепление сигналов, но гораздо более заметным является другое расщепление всех сигналов соединения 2, даже сигнала атомов углерода метильных групп на два сигнала с отношением интенсивностей ~2/3 в результате проявления еще одного типа диастереомерии.

Возможно, данный тип диастеомерии обусловлен осевой спиральной хиральностью. Один из рассматриваемых изомеров соединения 2 соответствует правому, другой – левому винту спирали оксиэтильной цепи в молекуле поданда 2. Этот тип диастеомерии, который мы не беремся наглядно изобразить, проявляется только при пониженной температуре и определенной длине цепи, обеспечивающей ее конформационную жесткость. Возможно, соединения 2–4 образуют в



**Рис. 1.** Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н соединения **4** при различных температурах. Обозначения на спектре, полученном при –30°С: 17а–17а\*, 14а–14а\* и т.д., соответствуют геминальным диастереотопным парам сигналов протонов CH<sub>2</sub>-групп основного диастереомера. Наблюдаемые отдельные сигналы минорного диастереомера обозначены индексом b. Отнесение рассматриваемых сигналов выполнено с помощью корреляционного двумерного спектра, полученного с помощью импульсной программы HSQC.



**Рис. 2.** Спектр ЯМР <sup>13</sup>С соединения **4** при 30°С и 50°С.



**Рис. 3.** Спектр ЯМР <sup>13</sup>С соединения **4** при –30°С. 8а, 8b и т. д. обозначены сигналы аналогичных атомов углерода основного и минорного диастереомеров соединения **2**.



растворе сэндвич металлоценового типа, толщина которого зависит от длины, локализованной внутри сэндвича оксиэтильной спирали. При увеличении

длины оксиэтильной цепи при переходе от соединения 2 к соединениям 3 и 4 растет расстояние между концевыми ароматическими



**Рис. 5.** Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н соединения **5** при 60°С.

системами. В результате их *π*-взаимодействие становится более слабым, и существование диастереомеров, отличающихся правой и левой винтовой конфигурацией оксиэтильной спирали, в спектрах ЯМР уже не проявляется. Может быть, именно такие же диастереомеры подандов с левой и правой оксиэтильной спиралью были обнаружены и разделены в работах [3–5]. По крайней мере, длина оксиэтильной цепи в них такая же, как в соединении **2**.

Нужно отметить, что анизохронность геминальных протонов СН<sub>2</sub> групп может не быть связанной с наличием стереогенных центров и их инверсией, как в соединениях 2–4. Ярко выраженная анизохронность сигналов протонов цепи (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> характерна для спектров ЯМР <sup>1</sup>Н метациклофанов, например, соединения 5 (рис. 5), принадлежащего к специфическим неплоским ароматическим соединениям [9, 10]. Все геминальные протоны 1-7 соединения 5 существенно анизохронны, причем даже при 60°С. Соединение 5 содержит стереогенный центр – пирамидальный атом азота группы NHCH<sub>3</sub> (схема 3). При 60°С наблюдается существенное уменьшение ширины и соответственно увеличение относительной интенсивности сигналов углеродов 5, 6, 8, 9, NHCH<sub>3</sub> в спектре ЯМР <sup>13</sup>С соединения 5, которое можно отнести к ускорению пирамидальной инверсии фрагмента NHCH<sub>3</sub>. Однако, указанное изменение ширины сигналов атомов углерода не отражается в отличие от случая соединений 2–4 на сигналах протонов CH<sub>2</sub>-групп цепи.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>13</sup>С, <sup>1</sup>Н оксазолопиридинов **1–4** и метациклофана **5** записаны на ЯМР спектрометре



Аvance 400 (Bruker) с использованием CDCl<sub>3</sub> и DMSO- $d_6$  в качестве растворителя, внешнего стандарта и для дейтериевой стабилизации. Для записи спектров ЯМР <sup>13</sup>С применялась импульсная программа APT при релаксационной задержке 15 с. Длительности 90°С импульсов составляли 3 (<sup>1</sup>H) и 7 (<sup>13</sup>C) µс. Входящие в программный пакет спектрометра импульсные программы HSQC, HMBC (версии с градиентными импульсами) использовались для записи двумерных корреляционных спектров.

# БЛАГОДАРНОСТЬ

В заключении авторы выражают благодарность д.х.н. А.С. Фисюку и к.х.н Г.П. Сагитуллиной за предоставление спектрально чистых образцов гетероциклических соединений 1–5.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Талзи В.П., Евдокимов С.Н. ЖОрХ. 2017, 53, 1598. [Talsi V.P. Evdokimov S.N. Russ. J. Org. Chem. 2017, 53, 1598.] doi 10.1134/S1070428017110021

- 2. Барышева Н.А., Икрина М.А., Симонов В.Д., Талзи В.П. *ЖОрХ*. **1985**, *21*, 515.
- 3. Овчинникова И.Г. Автореф. дис. ... к.х.н. Екатеринбург. 2007.
- Гейн В.Л., Замараева Т.М., Дмитриев М.В., Овчинникова И.Г., Федорова О.В. ЖОрХ. 2017, 53, 1077. doi 10.1134/S1070428017070223
- 5. Овчинникова И.Г., Федорова О.В., Степухин П.А., Литвинов И.А., Русинов Г.Л., *Кристаллография*, **2009**, *54*, 37.
- Ohrui H., Matsui M. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2007, 83, 127. doi 10.2183/pjab.83.127
- 7. Lehn J.M., Nitrogen Inversion: Experimental & Theory, Berlin: Springer-Verlag, **1970**.
- Clayden J., Lemiegre L., Morris G.A., Pickworth M., Snape T.J, Jones L.H. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 15193. doi 10.1021/ja805758v
- 9. Cram D.J., Knox G.R. J. Am. Chem. Soc. 1961, 83, 2204.
- Jenneskens L.W., Klamer J.C., de Boer H.J.R., de Wolf W.H., Bichlhaupt F., Stam C.H. *Angew.Chem.* 1984, 96, 236. doi 10.1002/anie.198402381

# Investigation of Diastomerism of Compound in which Stereogenic Centers are Divided by a Long Chain

V. P. Talsi<sup>*a*, \*</sup>, S. N. Evdokimov<sup>*a*</sup>, and A. L. Shatsauskas<sup>*b*</sup>

<sup>a</sup> Institute of Hydrocarbon Processing Problems, SB RAS, 644040, Russia, Omsk, ul. Neftezavodskaya 54 \*e-mail: vtalsi@ihcp.ru

<sup>b</sup> Omsk State Technical University, 644050, Russia, Omsk, pr. Mira 11

Received August 31, 2018 Revised August 31, 2018 Accepted September 10, 2018

When recording the NMR spectra of several heterocyclic compounds synthesized at Omsk universities, diasteomerism was observed at a large (up to fifteen bonds) distance between the stereogenic centers, which was explained by the regular secondary spiral structure of the chain connecting the centers.

**Keywords:** NMR, podand diastereomerism, oxazolopyridines, pyramidal nitrogen inversion, secondary helical structure of the hydroxyethyl chain