

УДК 541.63:543.422.25:547.1'118

ЯМР-ИССЛЕДОВАНИЯ ОПТИЧЕСКИХ ИЗОМЕРОВ В РАСТВОРАХ

*М. И. Кабачник, Т. А. Мастрюкова, Э. И. Федин,
М. С. Вайсберг, Л. Л. Морозов, П. Б. Петровский,
А. Э. Шипов*

Рассмотрены проведенные в последние годы работы в области ЯМР-спектроскопии растворов оптических антиподов и их смесей между собой и с энантирами. Описано явление статистически контролируемой ассоциации диастереомерной анизохронности (СКАДА). Показано, что мультиплитность спектров диастереомерной анизохронности зависит от ряда факторов: природы стереоизомеров, растворителя, температуры и др. Явление СКАДА не наблюдается при отсутствии ассоциации. Приведены теория явления и результаты сопоставления теоретических расчетов с экспериментальными данными.

Библиография — 41 ссылка.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1541
II. Диастереомерная анизохронность в ряду тиофосфорорганических десипептидов	1543
III. Диастереомерная анизохронность в бинарных смесях стереоизомеров	1545
IV. Спектры диастереомерной анизохронности более сложных систем	1555

I. ВВЕДЕНИЕ

Вопросы стереоселективности ассоциации молекул оптических антиподов в растворах в последнее время привлекают внимание исследователей. Они тесно связаны с проблемой существования рацемических соединений в растворах и вообще в жидкой фазе. По этому поводу существует большое количество работ и много обзоров (см. прекрасный обзор¹). Теоретически различия взаимодействий тождественных хиральных молекул (например, S ... S или R ... R) или молекул-антиподов (т. е. S ... R) изучались методами квантовой химии², методами задачи трех тел³. Статистико-термодинамическое рассмотрение с привлечением представлений о расстановочных соотношениях проведено в⁴. Такое рассмотрение в классическом приближении сделано в⁵.

Экспериментальные методы изучения ассоциации хиральных молекул включают измерения плотности, молекулярной массы, вязкости, дипольных моментов, поверхностного натяжения, теплот смешения, коэффициентов преломления растворов, спектров поглощения и т. д. (см.¹). Однако эти исследования не дали однозначных результатов. Более четкие сведения принесли поляриметрические исследования. Оро⁶ первым показал, что оптическая чистота (P) смеси антиподов α,α -метилэтил янтарной кислоты $\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{COOH}$ может зависеть от энантиомерной чистоты (Q) нелинейно

$$P = [\alpha]_h^t / [\alpha_0]_h^t; \quad Q = ([D] - [L]) / ([D] + [L]).$$

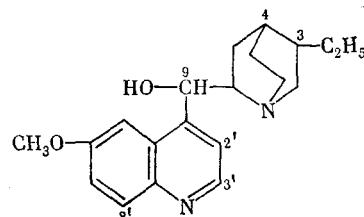
Здесь $[\alpha]_h^t$ и $[\alpha_0]_h^t$ — углы вращения смеси и оптически чистого образца, а $[D]$ и $[L]$ — соответствующие концентрации антиподов в смеси.

Оно связал указанную нелинейность с разными вкладами диастереомерных ассоциатов в наблюдаемое значение угла вращения плоскости поляризации, что послужило основой для применения поляриметрического метода для исследования взаимодействия антиподов в растворах.

Особое место в этих исследованиях принадлежит методу ЯМР. Причина заключается в том, что в спектрах ЯМР могут наблюдаться отдельные сигналы для диастереомерных форм. То, что спектры ЯМР диастереомеров могут отличаться по химическим сдвигам сигналов индикаторных ядер, известно уже давно^{7, 8} и получило название диастереомерной анизохронности (ДА). Совсем недавно стало известно, что ДА может наблюдаться в растворах не только диастереомерных молекул, но и диастереомерных ассоциатов энантиомеров, даже при быстром межассоциатном обмене (см. ниже). ДА имеет два независимых параметра — диастереомерный химический сдвиг, определяемый пространственными различиями химического окружения индикаторного ядра в диастереомерах, и относительную интегральную интенсивность в диастереомерных дублетах, характеризующую относительное содержание данной диастереомерной формы в растворе.

Таким образом, речь идет о закономерностях ДА — магнитной неэквивалентности ядер в диастереомерных системах. Сюда относится ДА в узком смысле слова — магнитная неэквивалентность ядер в диастереомерных молекулах^{7, 8}; спектры ДА такого рода используют для определения абсолютных конфигураций⁹ или энантиомерной чистоты¹⁰. Сюда относится также ДА энантиомеров в хиральных растворителях¹¹ или ахиральных растворителях, но в присутствии хиральных добавок¹², которыми, в частности, могут быть и хиральные сдвигающие реагенты¹². Наконец, сюда относится ДА энантиомеров в ахиральных растворителях, если концентрации энантиомеров не равны друг другу. Именно этот тип ДА будет рассмотрен в настоящей статье.

В 1969 г. Вильямс и сотр.¹³ обнаружили удвоение мультиплетности спектра смеси рацемического и оптически активного *l*-дигидрохинина (1:1) в ахиральном растворителе. Получив при повторении известного синтеза Рабе дигидрохинина¹⁴ в результате многостадийного синтеза рацемический дигидрохинин, авторы, естественно, посчитали необходимым сравнить его ПМР-спектр (в дейтерохлороформе) со спектром природного (—)-дигидрохинина.



Сравнение показало, что сигналы протонов 2', 3', 8' и 9 не совпадают и отличаются на 0,1—0,2 *m. д.* Спектр смеси рацемического и оптически активного дигидрохинина 1:1 показал удвоенную мультиплетность этих сигналов; отношение интенсивностей компонентов дублетов равнялось 3:1, т. е. соответствовало отношению концентрации (—)- и (+)-дигидрохининов. Отмеченный эффект уменьшался при разбавлении, при замене растворителя дейтерохлороформа на дейтерометанол и существенно уменьшался при ацетилировании гидроксильной группы.

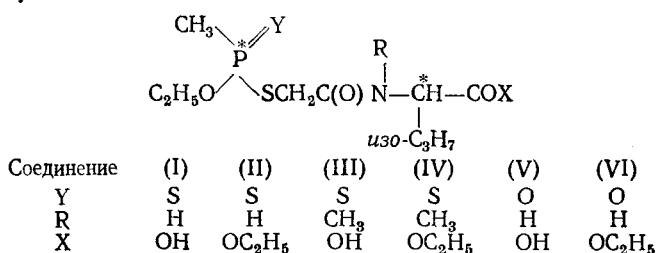
Авторы¹³ правильно оценили сделанное наблюдение, как доказательство того, что в растворе чистых энантиомеров, рацемата и их смесей

молекулы каждого индивидуального энантиомера находятся в идентичном, энантиомерном и диастереомерном окружении соответственно.

В серии работ авторов данного обзора¹⁵⁻²⁰ аналогичное явление обнаружено и подробно изучено на примере растворов соединений с двумя хиральными центрами типа $\text{CH}_3(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})\overset{*}{\text{P}}(\text{O})\text{S}-\text{CH}_2\text{CONH}-\overset{*}{\text{CHR}}-\text{COOH}$. Параллельно была построена аксиоматическая теория спектров состояний диастереомерных систем, обусловленных стереоспецифичностью взаимодействия их хиральных фрагментов²¹. Один из выводов этой теории — обоснование принципиальной возможности увеличения мультиплетности спектров ДА растворов энантиомеров в ахиральной среде при нерацемическом соотношении концентрации антиподов. Отмеченные Вильямсом с сотр.¹³ и изученные нами эффекты позволили заключить, что наблюдаемая ДА в этих случаях обусловлена коротким временем жизни ассоциатов хиральных молекул при быстром межассоциативном обмене, т. е. при статистическом контроле системы. Явление ЯМР-неэквивалентности энантиомеров, возникающей в таких системах в ахиральной среде при быстрых усреднениях, вносимых межассоциативным обменом, получило название статистически контролируемой ассоциат-диастереомерной анизохронности (СКАДА). СКАДА — физическое проявление статистически контролируемой ассоциат-диастереомерии (СКАД). Изложенные ниже результаты экспериментальных и теоретических исследований СКАДА проявляют свет на интересные особенности СКАД.

II. ДИАСТЕРЕОМЕРНАЯ АНИЗОХРОННОСТЬ В РЯДУ ТИОФОСФОРОГАНИЧЕСКИХ ДЕПСИЛЕТИДОВ

Были изучены смеси стереоизомеров (метилэтокситиофосфорил)-тиогликолилвалина (I), его этилового эфира (II), соответствующих N-метилированных производных (III) и (IV) и нескольких их более простых аналогов^{18, 19}.



При этом удалось выявить некоторые внутримолекулярные факторы, влияющие на возникновение и изменение ДА, а также эффекты сольватации молекулами магнитно-анизотропного растворителя. Полученные результаты в общем соответствовали представлениям Мислова и Рабана²², хотя некоторые факты потребовали специальной обработки, как например, явление АСИДА — ароматической сольватацией индуцированная ДА¹⁷.

В исследованных смесях диастереомеров в растворах в хлороформе или в бензole ДА проявляется в удвоении мультиплетности ЯМР-спектров ^1H или ^{31}P . При исследовании спектров ЯМР ^{31}P в условиях широкополосного подавления спин-спиновых взаимодействий с протонами ДА проявляется в виде хорошо разрешенного фосфорного дублета. Поэтому последующие исследования нами проводились методом ЯМР ^{31}P — $\{^1\text{H}\}$. Толчком к более глубокому изучению спектров ДА в этих и аналогичных системах послужили наблюдения необычного влияния концентрации и температуры, а также смешивания⁷, растворов диастереоме-

ров на спектры ЯМР ^{31}P —{ ^1H } как соединений (I)–(IV), так и (особенно) — их монотиоаналогов (V) и (VI).

В молекулах этих веществ содержатся два асимметрических атома — фосфор и углерод. Соответственно возможны четыре стереоизомера: RR, SS, RS и SR. Для образца этилового эфира дитиопроизводного (II), являющегося смесью всех четырех стереоизомеров, разбавление растворов в хлороформе вовсе не влияло на ДА: разность химических сдвигов в фосфорном дублете ($\Delta\delta$) оставалась постоянной (рис. 1). Для свободной кислоты (I) величина $\Delta\delta$ при разбавлении уменьшалась, что легко могло быть объяснено на основе работы²³ о влиянии межмолекулярных водородных связей на ДА: при разбавлении раствора водородные связи разрушаются, понижается жесткость системы, освобождаются замороженные степени свободы, и ДА уменьшается за счет усреднений.

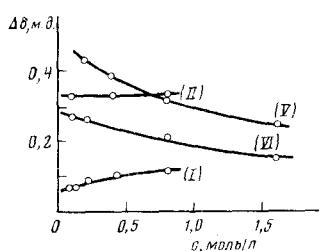


Рис. 1

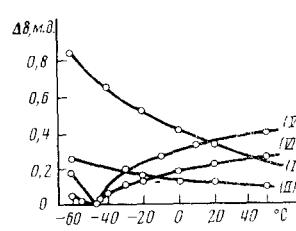


Рис. 2

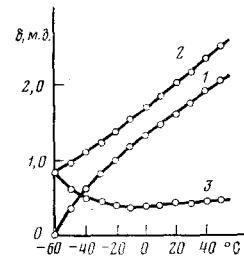


Рис. 3

Рис. 1. Концентрационная зависимость ДА в спектрах смесей четырех изомеров, ЯМР ^{31}P —{ ^1H }; CHCl_3 ; 20°C ; (V) — при 25°C . Нумерация кривых соответствует нумерации веществ в тексте

Рис. 2. Температурная зависимость ДА в спектрах смесей четырех изомеров; ЯМР ^{31}P —{ ^1H } CHCl_3 ; $c=0,4$ моль/л. Нумерация кривых соответствует нумерации веществ в тексте

Рис. 3. Температурные зависимости химических сдвигов сигналов SS (1) и SR (2) изомеров вещества (V), снятых порознь, и величины $\Delta\delta$ (3); CHCl_3 ; $c=0,4$ моль/л

Неожиданно оказалось, что при разбавлении растворов монотиопроизводных (V) и (VI) (каждый образец также был смесью четырех стереоизомеров) наблюдалось для (V) сильное, для (VI) — более слабое увеличение ДА; при разбавлении величина $\Delta\delta$ увеличивалась (рис. 1). Еще более сложные отношения имели место при изменении температуры (рис. 2). Для дитиопроизводных (I) и (II) наблюдалось уменьшение $\Delta\delta$ при повышении температуры. В растворах монотиопроизводных (V) и (VI) при повышении температуры от -60° до -45°C происходило уменьшение значений $\Delta\delta$, но при дальнейшем повышении температуры до $+50^\circ\text{C}$ они непрерывно увеличивались. Около -45° величина $\Delta\delta$ становилась равной нулю (или меньше разрешающей способности прибора). Так как в таком эксперименте измерялся только модуль, но не знак $\Delta\delta$, то наблюдаемая картина позволяла также сделать альтернативное заключение, что функция $\Delta\delta$ при повышении температуры от -60° до $+50^\circ\text{C}$ монотонна, но при -45°C меняет знак^{19, 20}.

Для понимания таких сложных отношений необходимо было упростить исследуемые системы, состоящие из смеси четырех стереоизомеров (два рацемических диастереоизомера). Это трудно сделать при исследовании дитиопроизводных, так как фосфорный хиральный центр возникает в момент синтеза вещества, а разделение диастереомеров и рас-

щепление рацематов оказались достаточно сложными задачами. В случае монотиопроизводного (V) ситуация более благоприятна: энантиомерные (R и S) монотиокислоты фосфора легко доступны²⁴, равно как и энантиомерные (R и S) хлорацетилвалины²⁵, синтез соединения (V) из них не затрагивает центров асимметрии и проводится в условиях, при которых не наблюдается рацемизации хиральных центров. Таким образом, появилась возможность получить все четыре стереоизомера вещества (V) — RR, SS, RS и SR — в чистом виде и исследовать спектры ЯМР ^{31}P — {H}, их растворов в хлороформе как порознь, так и в смесях при различных относительных концентрациях. Синтез указанных стереоизомеров описан в¹⁵.

Оказалось, величина $\Delta\delta$, вычисленная как разность химических сдвигов в спектрах растворов чистых диастерсомеров (V), снятых порознь, не равна разности химических сдвигов в растворах смесей этих же диастереомеров при той же общей концентрации. Значение $\Delta\delta$ в спектрах стереоизомеров SS и SR, снятых порознь, составляет 0,84 м. д., в то время как для их смеси при той же общей концентрации величина $\Delta\delta$ равна 0,04 м. д., а смешение стереоизомеров SS и RS раздвигает сигналы дублета до $\Delta\delta = 1,05$ м. д.

Далее оказалось, что в спектре смеси всех четырех стереоизомеров, взятых в неравных концентрациях, наблюдаются четыре сигнала, причем отношение их интенсивностей равно отношению концентраций изомеров. Наконец, температурная зависимость спектра эквимолярной смеси четырех стереоизомеров отличается от температурной зависимости ДА стереоизомеров, снятых порознь²⁰. На рис. 3 приведены температурные зависимости химических сдвигов сигналов стереоизомеров вещества (V) — SS и SR, и величины $\Delta\delta$, равной $\delta_{SR} - \delta_{SS}$.

Причиной такого различия ЯМР-спектров растворов индивидуальных стереоизомеров и их смесей могло быть только взаимодействие растворенных молекул. Действительно, в малополярных растворителях, таких, как хлороформ или четыреххлористый углерод, молекулы (метилэтоксифосфорил)тиогликолилвалина (V) сильно ассоциированы²⁶. Эфир дитиопроизводного (II) вовсе не ассоциирован в хлороформе, и в его ЯМР-спектре не обнаруживается аномальных изменений при разбавлении или при изменении температуры раствора.

Таким образом, мультиплетность и частотная расстановка сигналов спектров ДА стереоизомеров зависят от ассоциации и ее стереоселективности. Следовательно, возможно изучение ассоциации стереоизомеров и ее стереоселективности на основе спектров ЯМР.

III. ДИАСТЕРЕОМЕРНАЯ АНИЗОХРОННОСТЬ В БИНАРНЫХ СМЕСЯХ СТЕРЕОИЗОМЕРОВ

1. Смеси энантиомеров

Спектры ЯМР смеси энантиомеров (метилэтоксифосфорил)тиогликолилвалина исследованы авторами этого обзора в 1973—1974 г.г.^{15—18}. С точки зрения временной шкалы ЯМР, могут существовать два принципиально различных типа ассоциатов энантиомеров: долго- и короткоживущие ассоциаты. В первом случае мультиплетность спектра ДА должна определяться числом сортов таких долгоживущих ассоциатов, а соотношение интенсивностей сигналов — их относительными концентрациями. Лишь совершенно случайно мультиплетность может оказаться равной двум, а отношение интенсивностей — равным отношению концентраций энантиомеров.

ТАБЛИЦА 1

Химические сдвиги сигналов в спектрах смесей энантиомеров вещества (V)
(CHCl_3 , $c=0,4$ моль/л, $I_{\text{отн}}$ — относительная интегральная интенсивность)*

c_1	δ (м. д.)	$I_{\text{отн}}$	$t, ^\circ\text{C}$											
			-60	-50	-40	-30	-20	-10	0	10	20	30	40	50
SS+RR														
1,00	δ_h	1	0	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—
0,50	δ_r	1	0,35	0,20	0,13	0,10	0,05	0,03	0	—	—	—	—	—
0,30	δ_{SS}	0,3	0,42	0,24	0,17	0,12	0,08	0,05	0,02	—	—	—	—	—
0,30	δ_{RR}	0,7	0,25	0,13	0,09	0,06	0,03	0	0	—	—	—	—	—
SR+RS														
1,00	δ_h	1	0,84	0,61	0,50	0,44	0,39	0,36	0,39	0,40	0,43	0,44	0,45	0,46
0,50	δ_r	1	0,46	0,21	0,10	0,03	0,07	0,13	0,18	0,22	0,26	0,32	0,36	0,41
0,30	δ_{SR}	0,3	0,38	0,10	0,00	-0,05	-0,03	0,03	0,08	0,16	0,26	0,30	0,33	0,36
0,30	δ_{RS}	0,7	0,59	0,34	0,23	0,18	0,19	0,22	0,26	0,30	0,32	0,36	0,38	0,43

* Антиподы RR и RS имеют сигналы, тождественные сигналам SS или SR в рацемической смеси и в чистом состоянии. Величина $c_1 = [\text{SS}]/([\text{SS}] + [\text{RR}])$ или $c_1 = [\text{SR}]/([\text{SR}] + [\text{RS}])$. За эталонный сигнал принят гомо-сигнал молекул SS при данной температуре.

Другая возможность — образование короткоживущих ассоциатов при быстром межассоциатном обмене. Это — упомянутый выше случай статистически-контролируемой ассоциат-диастереомерии (СКАД). При этом мультиплетность спектра ДА должна равняться двум*, а отношение интенсивностей сигналов в элементарном дублете ДА — отношению концентраций антиподов¹⁶.

В спектре ЯМР $^{31}\text{P}-\{\text{H}\}$ энантиомеров RR и SS вещества (V) в хлороформе при концентрации 0,4 моль/л при -60°C наблюдаются узкие синглетные сигналы, химические сдвиги которых (гомо-сдвиги, δ_n) совпадают с точностью до ошибки эксперимента ($\pm 0,1$ Гц). В дальнейшем этот сигнал принят за эталонный, от которого отсчитываются другие химические сдвиги. В ЯМР-спектре рацемической смеси (1:1) при той же общей концентрации и температуре также наблюдается один синглет, но его положение (δ_r) отличается на 0,35 м. д. (13,2 Гц) от гомо-сдвига δ_h . При отношении концентраций $[\text{RR}]:[\text{SS}] = 7:3$ наблюдаются два сигнала 0,25 и 0,42 м. д. с отношением интегральных интенсивностей 7:3. При отношении концентраций 3:7 наблюдается идентичный спектр.

Аналогичные отношения имеют место в тех же условиях для пары антиподов RS+SR. При -60°C для этой пары $\delta_h = 0,84$ м. д., а синглетный сигнал рацемической смеси находится при 0,46 м. д.; при отношении концентраций 7:3 и 3:7 в этих случаях наблюдаются два идентичных дублета при 0,38 и 0,59 м. д. с отношением интенсивностей 3:7. При других температурах наблюдаются аналогичные отношения. Данные табл. 1 позволяют сделать следующие качественные выводы.

1. В растворах взятых порознь энантиомеров наблюдаются узкие синглетные сигналы. Так как каждая молекула в ассоциатах окружена только тождественными молекулами и происходит быстрый межассоциатный обмен, то вне зависимости от числа и устойчивости различных ассоциатов происходит полное усреднение локальных полей, наводимых

* При достаточной разрешающей способности прибора.

в точке индикаторного ядра (в данном случае фосфора). Отсюда сигнал — узкий синглет. Так как магнитное поле ахирально, то сигналы антиподов, естественно, тождественны.

2. В растворе рацемической смеси молекулы каждого энантиомера окружены и тождественными, и антиподными молекулами. Гомо- и кросс-ассоциации могут быть термодинамически равнозначны или неравнозначны. При быстром межассоциатном обмене у каждого энантиомера возникает в статистике обмена примесь кросс-взаимодействий к гомо-взаимодействиям; это изменяет результирующее локальное поле в точке индикаторного ядра молекулы энантиомера и, следовательно, химический сдвиг сигнала ЯМР. Так как для обоих энантиомеров ситуации зеркально подобны, то химические сдвиги их сигналов тождественны, и они сливаются в один сигнал δ_r , отличный от δ_h . Это отличие, которое называется девиацией $D = \delta_r - \delta_h$, является характерным признаком СКАДА.

3. При неравных концентрациях антиподов в растворе у каждого из них возникает разная примесь кросс-взаимодействий к гомо-взаимодействиям. Если у одного антипода преобладает гомо-ассоциация, то у другого — кросс-ассоциация. Ситуации теперь уже не зеркальноподобны, и в спектре появляется дублет, отношение интенсивностей компонент которого равно отношению концентраций антиподов.

При вычислении конкретной формы зависимости сигналов (+)- и (-)-энантиомеров, т. е. δ^+ и δ^- , от относительной концентрации энантиомеров в смеси необходимо учитывать статистическое усреднение влияния гомо- и кросс-взаимодействий при быстром межассоциатном обмене на экранирование индикаторных ядер в молекулах антиподов. Если W_+^+ — статистический вес вклада гомо-взаимодействия в δ^+ , W_+^- — вес вклада кросс-взаимодействия в δ^+ и соответственно W_-^+ и W_-^- — статистические веса вкладов гомо- и кросс-взаимодействий в δ^- , то химические сдвиги сигналов (+)- и (-)-молекул выражаются формулами:

$$\delta^+ = (W_+^+ \delta_h + W_+^- \delta_c) / (W_+^+ + W_+^-), \quad (1)$$

$$\delta^- = (W_-^- \delta_h + W_-^+ \delta_c) / (W_-^- + W_-^+). \quad (2)$$

Здесь δ_h — гомо-сдвиг, одинаковый для обоих антиподов, а δ_c — кросс-сдвиг (тоже одинаковый для (+)- и (-)-молекул).

Статистические веса вкладов гомо- и кросс-взаимодействий определяются, естественно, двумя факторами: относительным содержанием антиподных молекул в смеси, которое можно выразить как $c = [+] / ([+] + [-])$, и характеристиками стабильности гомо- и кросс-контактов, которые можно выразить величинами α_h и α_c , являющимися функциями энергии гомо- и кросс-взаимодействий:

$$\alpha_h = A_h \exp(-E_h/kT), \quad (3)$$

$$\alpha_c = A_c \exp(-E_c/kT). \quad (4)$$

При этом условие быстрого межассоциатного обмена учитывается тем, что

$$\alpha_h = \langle \alpha_h \rangle, \quad \alpha_c = \langle \alpha_c \rangle, \quad \delta_h = \langle \delta_h \rangle, \quad \delta_c = \langle \delta_c \rangle, \quad (5)$$

где символ $\langle \rangle$ означает усреднение по всем типам ассоциатов, содержащих данное взаимодействие. Тогда можно написать

$$W_+^+ = \alpha_h c, \quad W_+^- = \alpha_c (1 - c), \quad W_-^- = \alpha_h (1 - c), \quad W_-^+ = \alpha_c c. \quad (6)$$

Так как из экспериментальных данных могут быть получены не величины α_c и α_h , а только их отношение $\alpha_c/\alpha_h = m$, характеризующее сте-

реоспецифичность ассоциации антиподов, то окончательно уравнения (1) и (2) можно записать в виде

$$\delta^+ = [c\delta_h + m(1-c)\delta_c]/[c + m(1-c)], \quad (7)$$

$$\delta^- = [(1-c)\delta_h + mc\delta_c]/[(1-c) + mc]. \quad (8)$$

Из рассмотрения формул (7) и (8) следует, что во всем диапазоне концентраций обе кривые $\delta^+(c)$ и $\delta^-(c)$ не имеют ни экстремумов, ни точек перегиба. При $c=0$: $\delta^+=\delta_c$, $\delta^-=\delta_h$; при $c=1$: $\delta^+=\delta_h$, $\delta^-=\delta_c$; в обоих случаях наблюдается только один сигнал, так как сигнал δ_c наблюдаться не может. При $c=0,5$, т. е. в рацемической смеси,

$$\delta^+ = \delta^- = (\delta_h + m\delta_c)/(1+m), \quad (9)$$

и тоже наблюдается один сигнал. Этот сигнал смещен по отношению к гомо-сигналу на величину девиации. При всех остальных концентрациях должны наблюдаться два сигнала. Так как каждый из них принадлежит определенному антиподу, то отношение интегральных интенсивностей сигналов должно равняться $c/(1-c)$.

Кривизна обеих функций $\delta^+(c)$ и $\delta^-(c)$ зависит от m , т. е. от стереоспецифичности гомо- и кросс-взаимодействий. Если $m=1$ (т. е. $\alpha_c=\alpha_h$), то зависимости $\delta^+(c)$ и $\delta^-(c)$ становятся линейными:

$$\delta^+ = \delta_c - (\delta_c - \delta_h)c, \quad (10)$$

$$\delta^- = \delta_h + (\delta_c - \delta_h)c. \quad (11)$$

Однако при этом сохраняются основные признаки явления: в спектре наблюдается один сигнал при $c=0$, $c=1$ и при $c=0,5$; при всех остальных относительных концентрациях — два сигнала. Это очень важный вывод: появление двух сигналов в ЯМР-спектре смеси антиподов, взятых в неравных концентрациях, не есть следствие стереоселективности ассоциации (например, тенденции к рацематообразованию), а вызывается самим явлением СКАДА.

Если за эталонный сигнал принять δ_h , то уравнения (7) и (8) допускают простую линейную аноморфозу, приводящую к выражениям

$$\frac{1}{\delta^+} = \frac{1}{\delta_c} + \frac{1}{m\delta_c} \cdot \frac{c}{1-c}, \quad (12)$$

$$\frac{1}{\delta^-} = \frac{1}{\delta_c} + \frac{1}{m\delta_c} \cdot \frac{(1-c)}{c}. \quad (13)$$

По уравнениям (12) и (13) была проведена обработка экспериментальных данных табл. 1. При этом для каждой температуры были найдены параметры δ_c и m , т. е.

$$m_{SS}^{RR} = \alpha_{SS}^{RR}/\alpha_{SS}^{SS}, \quad m_{SR}^{RS} = \alpha_{SR}^{RS}/\alpha_{SR}^{SS}. \quad (14)$$

Здесь нижний индекс обозначает стереоизомер, сигнал которого рассматривается, а верхний — стереоизомер, взаимодействующий с первым в ассоциате. Эти параметры вместе с экспериментально найденными значениями δ_c дают полную характеристику спектров ДА. Параметры СКАДА приведены в табл. 2. На рис. 4 приведены кривые, вычисленные по уравнениям (7) и (8) при помощи этих параметров. Как видно, наблюдается хорошее соответствие между расчетом и экспериментом.

Полученные результаты позволили сделать интересные выводы. При повышении температуры от -60 до $+50^\circ\text{C}$ для системы RS+SR неэквивалентность экранирования атома фосфора в гомо- и кросс-ассоциатах, т. е. $\delta_c-\delta_h$, изменяется сравнительно медленно, тогда как стереоселективность ассоциации (отличие m от единицы) исчезает около 0°C . В си-

ТАБЛИЦА 2

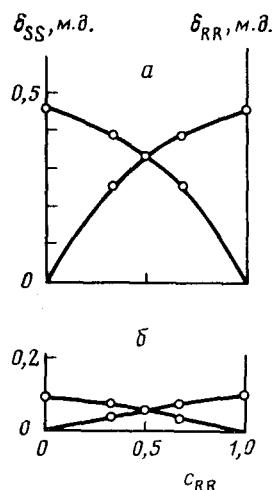
Параметры СКАДА энантиомерных пар SS+RR и SR+RS вещества (V)
($\text{CHCl}_3, c=0,4 \text{ моль/л}$)*

$t, ^\circ\text{C}$	-60	-50	-40	-30	-20	-60	-50	-40	-30	-20	
SS+RR						SR+RS					
δ_c	0,50	0,31	0,22	0,17	0,10	0,26	-0,07	-0,18	-0,20	-0,21	
α_c/α_h	2,4	1,7	1,4	1,2	1,0	1,8	1,7	1,6	1,4	1,2	

* За эталонный сигнал принят δ_{SS} при данной температуре.

стеме RR+SS и неэквивалентность экранирования, и стереоселективность ассоциации исчезают с повышением температуры быстро, и при температурах выше 0°C явление СКАДА в ЯМР-спектрах вовсе не проявляется: при любой относительной концентрации антиподов в смеси наблюдается один синглетный сигнал. Таким образом, для наблюдения СКАДА в спектрах ЯМР требуется выполнение условий, зависящих от

Рис. 4. Зависимости химических сдвигов сигналов SS- и RR-энантиомеров вещества (V) от относительной концентрации RR-изомера при различных температурах. Кривые получены теоретически; точки на них соответствуют экспериментальным данным. За начало отсчета для каждой кривой принято значение гомо-сдвига при данной температуре: a — при -60° , b — при -20° .



строения энантиомеров и термодинамических характеристик системы; в противном случае величина СКАДА в ЯМР становится меньше разрешающей способности прибора. Видно, именно этим и объясняется немногочисленность описанных в литературе примеров проявления СКАДА.

Температурная зависимость величины α_c/α_h позволяет выяснить разность энергий усредненных кросс- и гомо-контактов в ассоциатах. В самом деле, если

$$\alpha_c = A_c e^{-E_c/RT} \quad \text{и} \quad \alpha_h = A_h e^{-E_h/RT},$$

то

$$\lg(\alpha_c/\alpha_h) = \lg(A_c/A_h) + (E_h - E_c)/2,3RT.$$

В координатах $1/T - \lg(\alpha_c/\alpha_h)$ должна наблюдаться линейная зависимость с тангенсом угла наклона

$$\operatorname{tg} \alpha = (E_h - E_c)/2,3R,$$

откуда можно вычислить $E_h - E_c$. Такие линейные зависимости действительно наблюдаются. Оказалось, что для пары SS+RR разность $E_h - E_c \approx 2 \text{ ккал/моль}$, а для SR+RS — около 1 ккал/моль. В обоих случаях кросс-взаимодействие оказывается заметно выгоднее гомо-взаимодействия^{19, 20}.

Почти одновременно с публикациями советских авторов появилась очень интересная работа Оро и Гютте¹. Оро, как упоминалось выше, ранее систематически занимался вопросами оптической и энантиомерной чистоты энантиомеров. Именно поэтому вопрос о взаимодействии антиподов в растворе и о влиянии этого взаимодействия на физические константы был предметом его исследований. Выше также упоминалось, что в 1969 г. были найдены отклонения от аддитивности для угла вращения плоскости поляризации растворов смеси энантиомеров α -метил- α -этиляцетарной кислоты⁶. Еще более четкое проявление этого отклонения Оро и Гютте обнаружили для растворов энантиомеров α -метил- α -изопропиляцетарной кислоты: HOOC—C(CH₃)₂—CH₂—COOH в хлороформе или хлористом метилене.

Обсуждая этот результат, авторы¹ ссылаются на работу Юрчака и Замойского²⁷, которые наблюдали, что вращательная способность диметилового эфира яблочной кислоты в метаноле не является линейной функцией энантиомерного состава. Однако Оро и Гютте работали в неполярных растворителях — хлороформе и хлористом метилене, а применение метанола, этанола, пиридина, диглима и ацетонитрила полностью снижает эффект нелинейности. Уже добавки 4—6% этанола к хлороформу была достаточной для появления линейной зависимости оптической чистоты от энантиомерного состава. Отсюда авторы¹ сделали вывод, что отклонение от линейной зависимости вращательной способности смеси энантиомеров от энантиомерного состава обусловлено различиями стабильности диастереомерных ассоциатов антиподных молекул в растворе, и, следовательно, явление может наблюдаться только в неионизирующих растворителях. Это, однако, не распространяется на прочные комплексы, которые могут давать отклонения и в водном растворе. Так, раствор (+)-миндалевой кислоты в присутствии молибдата аммония (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O имеет угол вращения $(\alpha)_D^{22} = +45,6^\circ$. При применении смеси 75% правовращающей кислоты и 25% левовращающей (α)_D²² = -19° . Эта величина требует для чистого энантиомера угла вращения $(\alpha_E)^{22} = +38^\circ$ вместо найденного $+45,6^\circ$, т. е. проявляется нелинейность.

Однако наиболее четко на межмолекулярные взаимодействия антиподов указывают результаты, полученные Оро и Гютте¹ при изучении спектров ПМР упомянутых выше кислот. Авторы исследовали ПМР-спектры растворов α -метил- α -этиляцетарной кислоты в дейтерохлороформе, при рабочей частоте 100 МГц. Протоны метиленовой группы дают в ПМР-спектре два дублета, характерные для АВ-системы. Магнитная неэквивалентность двух антиподов не влияет на дублет в сильном поле. В табл. 3. приведены величины химических сдвигов и констант спин-спинового взаимодействия для дублета в слабом поле.

Видно, что рацемат по химическим сдвигам заметно отличается (на 2,5—3,0 Гц) от оптически чистых энантиомеров, а в неэквивалентной смеси антиподов появляются два сигнала. Заметное, хотя и меньшее, различие наблюдается и для констант спин-спинового взаимодействия. Аналогичные результаты получены и для α -метил- α -изопропиляцетарной кислоты. Полученные результаты авторы¹ трактуют как доказательство различий в стабильности диастереомерных взаимодействий энантиомеров в растворе.

ТАБЛИЦА 3
Эффект диастереомерной анизохронности в ассоциированных растворах
 α,α -метилэтилянтарной кислоты

Вещество	δ_A , гц	$\Delta\delta_A$, гц	δ_B , гц	$\Delta\delta_B$, гц	J_{AB} , гц
Оптически чистый энантиомер	251,4	0	234,9	0	16,5
Смесь антиподов 75:25	250,4 247,7	1,0 3,7	233,5 230,5	1,4 4,4	16,9 17,2
Рацемат	248,9	2,5	231,9	3,0	17,0

Для доказательства энергетических различий взаимодействий D ... L и взаимодействий D ... D или L ... L авторы¹ провели калориметрическое исследование растворов энантиомеров α,α -метилэтил- и α,α -метилизопропилянтарных кислот и определили теплоты смещения антиподов при 25°C, равные соответственно 33,5 и 50 кал/моль. Существенно, что взаимодействие антиподных молекул энергетически выгоднее, чем взаимодействие тождественных молекул (это противоречит выводам работ² и³).

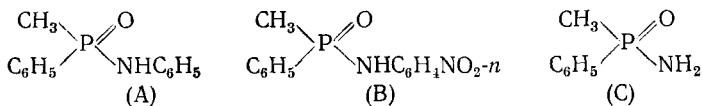
Как было показано выше, явление диастереоизомерной анизохронности в растворах энантиомеров может наблюдаться и при отсутствии энергетических различий между гомо- и кросс-взаимодействиями. Появление элементарного диастереомерного дублета в спектрах растворов смеси антиподов при их неравных концентрациях связано с неэквивалентностью стереохимического окружения антиподных молекул в условиях статистического контроля при быстром межассоциатном обмене. Эта неэквивалентность вызывается неравенством концентраций антиподов. Разумеется, она зависит и от энергетических параметров ассоциации, но может возникать также при равных параметрах для тождественных и диастереомерных контактов. В этом смысле выводы Оро и Гьюtte должны быть уточнены. Уравнения (7) и (8) позволяют обработать экспериментальные результаты для дигидрохинина¹³ и α,α -метилэтилянтарной кислоты¹. Данные Вильямса и др.¹³, к сожалению, очень неполны: авторы отмечают, что сигналы ароматических протонов весьма чувствительны к изменению общей концентрации и сливаются при разбавлении. Более надежны данные по химическим сдвигам сигналов протонов H(9), положение которых зависит главным образом от относительной концентрации антиподов. В координатах δ и c получаются линейные зависимости, т. е. стереоселективность ассоциации отсутствует. Параметры, рассчитанные по уравнениям (12) и (13), приведены в табл. 4. Хорошая линейность наблюдается и для данных Оро и Гьюtte¹. Для энантиомеров α,α -метилэтилянтарной кислоты $m=1$, что также свидетельствует в пользу отсутствия или малости стереоспецифичности ассоциации.

Таким образом, в растворах дигидрохинина и в растворах α,α -метилэтилянтарной кислоты нет заметной предпочтительности гомо- или кросс-ассоциации энантиомеров. В исследованных советскими авторами (метилэтоксифосфорил)-тиогликолилвалинах предпочтительна кросс-ассоциация, т. е. рацемическая¹⁵.

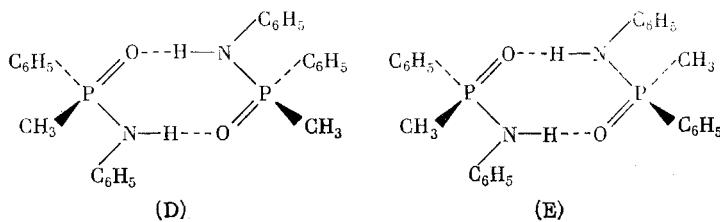
ТАБЛИЦА 4
Обработка экспериментальных данных
работ^{1,13} по формулам (12) и (13)

Энантиомеры	Сигнал	$\delta_c - \delta_h$, гц	α_c / α_h
Дигидрохинин	H (9)	40	1,0
α,α -Метилэтильянтарная кислота	δ_A	-4,6	1,0
	δ_B	-5,7	1,0

Харджер²⁸ исследовал ЯМР-спектры амидов метилфенилфосфиновой кислоты: фениламида (A), *n*-нитрофениламида (B) и незамещенного амида (C).



Во всех случаях в растворе в дейтерохлороформе автор наблюдал девиацию химического сдвига для рацемической смеси антиподов и удвоение мультиплетности дублетных сигналов протонов метильной группы у атома фосфора при неравных концентрациях энантиомеров в растворе. Ссылаясь на работы^{1, 13, 15-20}, Харджер дает качественную трактовку полученных им результатов, полностью вытекающую из представлений, развитых нами. Магнитная неэквивалентность индикаторного ядра в молекулах энантиомеров при статистической неравноценности гомо- и кросс-контактов, быстрый межассоциатный обмен лежат, по мнению автора²⁸, в основе наблюдаемого явления. Основываясь на данных ИК-спектров, Харджер уточняет характер диастереомерных ассоциатов, как димерных (D) и (E):



Харджер ограничивается качественным рассмотрением полученных им результатов. Вместе с тем приводимые им численные данные позволяют сделать количественную обработку по формулам (7) и (8). Рассчитанные нами по данным²⁸ параметры СКАДА в ЯМР-спектрах амидов кислот фосфора оказались следующими:

Амид	A	A	B	C
<i>t</i> , °C	15	26	15	15
δ_c	1,41	1,60	1,54	1,62
<i>m</i>	0,21	0,33	0,35	1,0

Приведенные на рис. 5 кривые рассчитаны нами теоретически, а точки взяты из экспериментов Харджера²⁸. Очевидно, что Харджер исследовал типичное явление СКАДА, причем величина $m = \alpha_c/\alpha_h$ во всех случаях, кроме последнего, меньше 1, что соответствует предпочтительности гомо-ассоциации.

2. Смеси эпимеров

Уравнения (1) и (2) не включают никаких ограничений, касающихся стереохимических отношений компонентов смеси. Уравнения (7) и (8), напротив, применимы только к смесям энантиомеров. Если компоненты смеси *i* и *j* не антиподы, а диастереомеры, то уравнения (7) и (8) должны быть заменены более общими^{19, 20}:

$$\delta_i = \frac{\alpha_i^l c_i \delta_i^l + \alpha_i^j (1 - c_i) \delta_i^j}{\alpha_i^l c_i + \alpha_i^j (1 - c_i)}, \quad (15)$$

Рис. 5. СКАДА в растворе амида А метилфенилфосфиновой кислоты в CDCl_3 . *a* — при 15°C , *b* — при -26°C . Кривые рассчитаны теоретически, точки — экспериментальные

Рис. 6. Зависимость химических сдвигов сигналов SS-изомера вещества (V) в смеси с RS-изомером от относительной концентрации при различных температурах. В каждой кривой за начало отсчета принято значение гомо-сдвига сигнала молекул SS при данной температуре. Кривые получены теоретически, точки — экспериментальные; CHCl_3 ; $c = 0,4 \text{ моль/л}$

Рис. 7. Зависимость химического сдвига сигнала SS-изомера вещества (V) от относительной концентрации в смеси с SR-изомером при различных температурах. В каждой кривой за начало отсчета принято значение гомо-сдвига δ_{SS} при данной температуре. Кривые получены теоретически, точки — экспериментальные; CHCl_3 ; $c = 0,4 \text{ моль/л}$

Рис. 8. Зависимость химического сдвига сигнала SR-изомера вещества (V) в смеси с SS-изомером от относительной концентрации молекул SR при различных температурах. В каждой кривой за начало отсчета принято значение гомо-сдвига δ_{SR} при данной температуре. Кривые получены теоретически, точки — экспериментальные; CHCl_3 ; $c = 0,4 \text{ моль/л}$

Рис. 9. Зависимость химического сдвига сигнала SR-изомера вещества (V) от относительной концентрации в смеси с RR-изомером при различных температурах. В каждой кривой за начало отсчета принято значение сигнала гомо-сдвига δ_{SR} при данной температуре. Кривые получены теоретически, точки — экспериментальные

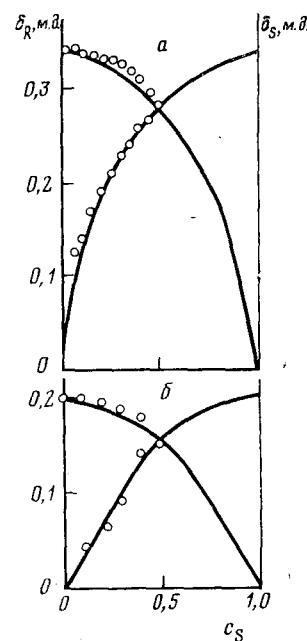


Рис. 5

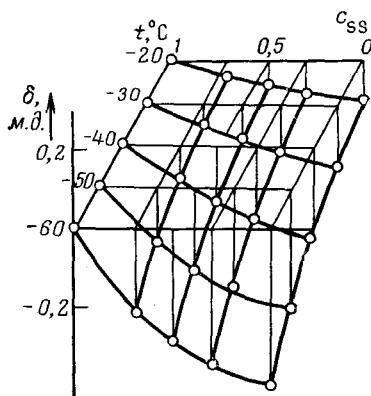


Рис. 6

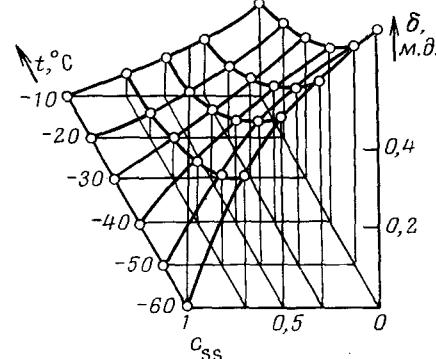


Рис. 7

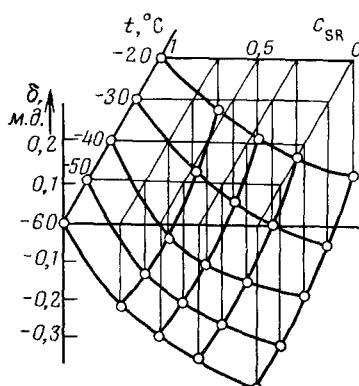


Рис. 8

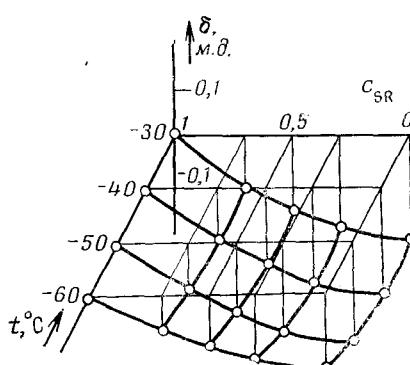


Рис. 9

$$\delta_j = \frac{\alpha_j^i (1 - c_i) \delta_j^i + \alpha_j^t c_i \delta_j^t}{\alpha_j^i (1 - c_i) + \alpha_j^t c_i}. \quad (16)$$

Здесь концентрации c_i и c_j нормированы к 1; нижний индекс соответствует изомеру, сигнал которого рассматривается, а верхний — изомеру, взаимодействующему с ним в ассоциатах. Соответственно α_i^i , α_j^j и α_i^j , α_j^i — характеристики стабильности ассоциации; последние два, естественно, одинаковы для обоих эпимеров, т. е. $\alpha_i^j = \alpha_j^i$. Химические сдвиги δ_i^i и δ_j^j — гомо-сдвиги; при $c=1$ и $c=0$ они соответственно равны δ_i или δ_j . Эти сдвиги не равны друг другу; также $\delta_i^j \neq \delta_j^i$. В случае энантиомеров имеем:

$$\begin{aligned} \alpha_i^i &= \alpha_j^j = \alpha_h; & \alpha_i^j &= \alpha_i^i = \alpha_c, \\ \delta_i^i &= \delta_j^j = \delta_h; & \delta_i^j &= \delta_j^i = \delta_c. \end{aligned}$$

Были исследованы спектры ЯМР $^{31}\text{P}-\{^1\text{H}\}$ смесей эпимеров SS+SR и SS+RS вещества (V). Зеркально-подобные им смеси RR+RS и RR+SR привлекались только для определения погрешности измерений. В табл. 5 приведены экспериментальные данные, полученные при различных относительных концентрациях эпимеров и смеси и при различных температурах. При их обработке с помощью формул (15) и (16)²⁰ были найдены все параметры спектров ДА исследуемых систем (табл. 6). Разумеется, они тождественны параметрам соответствующих зеркально-антиподных пар RR+RS и RR+SR. Эти параметры несут всю информацию о влиянии ассоциации на ЯМР-спектры бинарных смесей

ТАБЛИЦА 5

Химические сдвиги сигналов в спектре ЯМР $^{31}\text{P}-\{^1\text{H}\}$ смесей эпимеров вещества (V)
 $(\text{CHCl}_3; c=0,4 \text{ моль/л}^*$; $I_{\text{отн}}$ — относительная интегральная интенсивность;
 $c_1 = [\text{SS}] / ([\text{SS}] + [\text{SR}])$ или $c_1 = [\text{SS}] / ([\text{SS}] + [\text{RS}])$)

c_1	δ ; м. д.	$I_{\text{отн}}$	$t, ^\circ\text{C}$											
			-60	-50	-40	-30	-20	-10	0	10	20	30	40	50
SS+SR														
0,7	δ_{SS}	0,7	0,33	0,22	0,14	0,09	0,05	0,03	0,02	0	0	0	0	0
	δ_{SR}	0,3	0,48	0,25	0,13	0,13	0,13	0,15	0,17	0,20	0,23	0,26	0,31	0,33
0,5	δ_{SS}	0,5	0,50	0,26	0,24	0,17	0,12	0,08	0,05	0,03	0	0	0	0
	δ_{SR}	0,5	0,54	0,30	0,18	0,16	0,17	0,20	0,26	0,26	0,30	0,32	0,35	0,39
0,3	δ_{SS}	0,3	0,61	0,45	0,35	0,27	0,17	0,13	0,09	0,06	0,03	0,01	0	0
	δ_{SR}	0,7	0,62	0,36	0,23	0,24	0,22	0,24	0,26	0,30	0,32	0,35	0,37	0,39
SS+RS														
0,7	δ_{SS}	0,7	-0,22	-0,15	-0,09	-0,05	-0,04	-0,04	0	0	0	0	0	0
	δ_{RS}	0,3	0,70	0,42	0,30	0,25	0,24	0,26	0,27	0,29	0,32	0,35	0,38	0,41
0,5	δ_{SS}	0,5	-0,30	-0,22	-0,15	-0,08	-0,06	-0,04	0	0	0	0	0	0
	δ_{RS}	0,5	0,73	0,44	0,35	0,28	0,26	0,27	0,29	0,31	0,33	0,34	0,37	0,41
0,3	δ_{SS}	0,3	-0,36	-0,26	-0,18	-0,12	-0,08	-0,06	-0,03	0	0	0	0	0
	δ_{RS}	0,7	0,75	0,50	0,39	0,31	0,30	0,33	0,34	0,37	0,39	0,41	0,41	0,41

* За эталонный сигнал принят δ_{SS} при данной температуре.

ТАБЛИЦА 6

Значения параметров СКАДА для бинарных смесей эпимеров SS+SR и SS+RS вещества (V) при различных температурах (CHCl₃; c=0,4 моль/л)

t, °C	-60	-50	-40	-30	-20
δ_{SS}^{SR}	0,77	0,61	0,52	0,49	0,55
δ_{SS}^{RS}	-0,41	-0,31	-0,24	-0,16	-0,10
δ_{SR}^{RR}	0,69	0,39	0,27	0,21	0,19
δ_{SR}^{SS}	0,44	0,21	0,09	0,07	0,07
$\alpha_{SS}^{SR}/\alpha_{SS}^{SS}$	1,8	1,3	0,8	0,5	0,2
$\alpha_{SS}^{RS}/\alpha_{SS}^{SS}$	2,6	2,0	1,3	1,0	1,0
$\alpha_{SR}^{RR}/\alpha_{SR}^{SR}$	3,3	2,7	2,0	2,1	1,6
$\alpha_{SR}^{SS}/\alpha_{SR}^{SR}$	3,0	3,4	3,6	2,4	1,8

исследованных диастереоизомеров. В отличие от смесей энантиомеров при равенстве концентраций эпимеров их сигналы, естественно, не сливаются в один, и два сигнала наблюдаются во всем диапазоне относительных концентраций.

Теоретические кривые зависимости параметров спектра ДА для смесей эпимеров SS+RS и SS+SR при различных температурах приведены на рис. 6—9; видно, что наблюдается хорошее совпадение рассчитанных и найденных величин.

IV. СПЕКТРЫ ДИАСТЕРЕОМЕРНОЙ АНИЗОХРОННОСТИ БОЛЕЕ СЛОЖНЫХ СИСТЕМ

1. Общее рассмотрение^{19, 20}

Общее рассмотрение спектров ДА, основанное на теоретико-множественных представлениях, проведенное ранее²¹, показало, что мультиплетность спектров ДА для смесей стереоизомеров с n хиральными фрагментами может быть равна числу антиподных пар (2^{n-1}), но может быть меньше и больше этой величины. Повышение мультиплетности спектра ДА смеси стереоизомеров возможно при невырожденности и зеркальной неинвариантности операторов действия асимметризаторов, соответствующих стереоизомерам. В ахиральных средах при статистически-контролируемой ассоциации, т. е. при быстром межассоциатном обмене, мультиплетность спектра ДА смеси стереоизомеров с n хиральными центрами может повыситься до 2^n , так как каждому стереоизомеру в этих условиях соответствует свой собственный сигнал, усредненный по всем ассоциатам разнообразного состава. Если в ахиральном растворителе имеется смесь оптических изомеров, содержащая N различных компонент, то в условиях СКАДА химический сдвиг ядра в i-й компоненте может быть выражен уравнением

$$\delta_i = \left(\sum_{l=1}^N W_l^i \delta_l^i \right) / \sum_{l=1}^N W_l^i. \quad (17)$$

Здесь δ_l^i химический сдвиг ядра в i-й компоненте при элементарном

взаимодействии с j -й компонентой, W_i^j — статистический вес вклада этого химического сдвига в δ_i . При этом величины δ_i^j и W_i^j являются усредненными по всем типам ассоциатов, в которых встречается взаимодействие ij , т. е. $\delta_i^j = \langle \delta_i^j \rangle$; $W_i^j = \langle W_i^j \rangle$. Как и при рассмотрении бинарных систем, можно считать, что статистический вклад взаимодействия δ_i^j в δ_i определяется стабильностью парных контактов α_i^j и относительной концентрацией $c_j = [j] / \sum_{i=1}^N [j]$:

$$W_i^j = \alpha_i^j c_j. \quad (18)$$

Таким образом, химический сдвиг индикаторного ядра в i -й компоненте смеси выражается уравнением

$$\delta_i = \left(\sum_{j=1}^N \alpha_i^j c_j \delta_i^j \right) / \sum_{j=1}^N \alpha_i^j c_j, \quad (19)$$

а относительная интегральная интенсивность этого сигнала —

$$I_i = [i] / \sum_{j=1}^N [j]. \quad (20)$$

При выводе формул (17) и (19) принимался во внимание статистический вклад парных контактов ij при быстром межассоциатном обмене. В принципе можно учитывать и более сложные контакты, типа ijq . Тогда

$$\delta_i^j = \left(\sum_{q=1}^N W_{ij}^q \delta_{ij}^q \right) / \sum_{q=1}^N W_{ij}^q. \quad (21)$$

Уравнение (21) учитывает дальнее взаимодействия, поскольку компоненты i и q не находятся в непосредственном контакте. Построение статистической теории таких систем второго порядка сложности не вызывает принципиальных затруднений, а вопрос о необходимости такого усложнения может быть решен только экспериментально. Выше показано, что в бинарных системах хорошее соответствие между вычисленными и найденными химическими сдвигами спектра ДА достигается при расчете с помощью формул (15) и (16) или в случае смеси энантиомеров — формул (7) и (8), в которых учитываются лишь непосредственные парные контакты. Ниже будет показано, что система из четырех компонент полностью рассчитывается по формуле (19).

2. Система из четырех компонент^{19, 20}

В применении к смеси четырех стереоизомеров с двумя хиральными центрами уравнение (19) может быть написано для химического сдвига фосфора в каждом стереоизомере. Общее число параметров α_i^j и δ_i^j при $N=4$ составит 32. Они приведены в двух изображенных ниже квадратных матрицах:

$$\begin{pmatrix} \alpha_{RR} & \alpha_{SS} & \alpha_{RS} & \alpha_{SR} \\ \alpha_{RR} & \alpha_{RR} & \alpha_{RR} & \alpha_{RR} \\ \alpha_{SS} & \alpha_{SS} & \alpha_{SS} & \alpha_{SS} \\ \alpha_{RS} & \alpha_{RS} & \alpha_{RS} & \alpha_{RS} \\ \alpha_{SR} & \alpha_{SR} & \alpha_{SR} & \alpha_{SR} \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} \delta_{RR} & \delta_{RR} & \delta_{RR} & \delta_{RR} \\ \delta_{RR} & \delta_{RR} & \delta_{RR} & \delta_{RR} \\ \delta_{SS} & \delta_{SS} & \delta_{SS} & \delta_{SS} \\ \delta_{RS} & \delta_{RS} & \delta_{RS} & \delta_{RS} \\ \delta_{SR} & \delta_{SR} & \delta_{SR} & \delta_{SR} \end{pmatrix}$$

Здесь строки соответствуют стереоизомерам, химический сдвиг которых рассматривается (нижние индексы), а столбцы — стереоизомерам,

взаимодействующим в парных элементарных контактах с первыми. Правая матрица содержит параметры, описывающие поля, наводимые на индикаторное ядро в ассоциатах, а левая — параметры, характеризующие стереоспецифичность парных контактов в ассоциатах. При использовании этих параметров формула (19) для химического сдвига δ_i каждого стереоизомера записывается в виде:

$$\delta_i = \frac{\alpha_i^{SS} c_{SS} \delta_i^{SS} + \alpha_i^{RR} c_{RR} \delta_i^{RR} + \alpha_i^{RS} c_{RS} \delta_i^{RS} + \alpha_i^{SR} c_{SR} \delta_i^{SR}}{\alpha_i^{SS} c_{SS} + \alpha_i^{RR} c_{RR} + \alpha_i^{RS} c_{RS} + \alpha_i^{SR} c_{SR}}, \quad (22)-(25)$$

где индекс i соответственно SS, RR, RS, SR. В этих формулах количество независимых параметров сильно сокращается при учете симметрии. Так, параметры δ_i^j при замене обоих партнеров по взаимодействию на зеркальные антиподы равны друг другу, и число независимых параметров δ_i^j сокращается до 8. То же относится и к параметрам α_i^j . Однако в этом случае, кроме того, $\alpha_i^j = \alpha_i^l$, поэтому число независимых параметров α_i^j сокращается до 6. Разумеется, каждый набор из 14 параметров отвечает данным избранным условиям ЯМР-эксперимента.

ТАБЛИЦА 7

Вычисленные значения химических сдвигов сигналов стереоизомеров SS и SR (или RR и RS) вещества (V) в смеси четырех изомеров ($c=0,4$ моль/л; CHCl_3) *

$t, ^\circ\text{C}$	-60	-50	-40	-30	-20	-10	0	10	20	30	40	50
δ_{SS}	0,24	0,13	0,07	0,02	0	0	0	0	0	0	0	0
δ_{SR}	0,46	0,23	0,15	0,17	0,22	0,28	0,31	0,34	0,37	0,39	0,40	0,41
$\delta_{SR}-\delta_{SS}$	0,22	0,10	0,08	0,15	0,22	0,28	0,31	0,34	0,37	0,39	0,40	0,41
$\Delta\delta_{\text{эксп}}$	0,19	0,09	0,08	0,17	0,24	0,29	0,31	0,34	0,37	0,38	0,39	0,41

* За эталонный сигнал принят гомо-сдвиг δ_{SS} при данной температуре.

та (растворитель, суммарная концентрация, температура). В общем случае, при достаточно высоком разрешении прибора и при неравных относительных концентрациях четырех стереоизомеров, в спектре ДА должны наблюдаться четыре сигнала с различными химическими сдвигами δ_{SS} , δ_{RR} , δ_{RS} , δ_{SR} . Отношение интенсивностей компонент этого квадруплета должно быть равно отношению концентраций соответствующих стереоизомеров. Если стереоизомеры в смеси присутствуют в равных концентрациях, то легко видеть, что химические сдвиги энантиомеров RR и SS, а также RS и SR становятся равными, их сигналы сливаются и в спектре будут наблюдаться два сигнала равной интенсивности. Это и наблюдалось в эксперименте ²⁰.

Все необходимые для расчета 14 параметров были ранее определены ²⁰ в опытах с бинарными системами (табл. 2 и 6). Был произведен расчет значений $\delta_{SS}=\delta_{RR}$ и $\delta_{SR}=\delta_{RS}$ при различных температурах (табл. 7). Из данных табл. 7 видно, что величина $\Delta\delta$ при -45°C действительно проходит через минимум, как это изображено на рис. 1, кривая V. Наблюдается совпадение вычисленной и экспериментально найденной величин $\Delta\delta$.

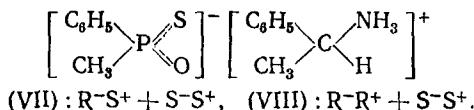
Здесь имеет смысл вернуться к ПМР-спектру дигидрохинина (см. выше). В молекулах хинных алкалоидов содержатся четыре асиммет-

рических атома углерода в положениях 3, 4, 8 и 9. Стереохимическое строение природного (—)-дигидрохинина таково, что центры 3 и 4 имеют (+)-конфигурацию, а 8 и 9 (—)-конфигурацию. Синтетический рацемат, естественно, по всем центрам (\pm). Поэтому в общем случае в смеси (—)-дигидрохинина и рацемического дигидрохинина следует ожидать появления вместо одного сигнала данного индикаторного ядра — максимум 16 сигналов. Тот факт, что появляется лишь два сигнала, свидетельствует о малости влияния всех центров асимметрии, кроме одного. Скорее всего это доминирующее влияние оказывает хиральный атом в положении 9.

3. Система из четырех компонент с ионным обменом

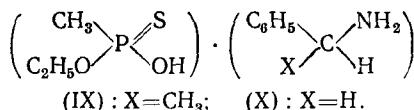
В экспериментальных стереохимических исследованиях большую роль играют ЯМР-спектры солей, содержащих хиральные катионы и анионы. Такого рода соли со временем Пастера используются для расщепления рацематов. Их ЯМР-спектры нашли в последние годы широкое применение для определения оптической чистоты энантиомеров, для определения абсолютных конфигураций^{9, 29} и т. п. Поэтому представляется важным знать, каким образом формируется спектр ДА смеси энантиомерных или диастереомерных солей, и в какой мере корректен ЯМР-критерий при решении упомянутых задач.

Зависимость химических сдвигов в ЯМР-спектрах смеси солей (VII) и (VIII) от энантиомерного состава исследовали Миколайчик и сотр.³⁰



Здесь R и S — абсолютные конфигурации катионов (R⁺ и S⁺) и анионов (R⁻ и S⁻). Было найдено, что в пределах концентрации одного из энантиомеров от 27 до 78 мол.% разности химических сдвигов сигналов протонов метильных групп при фосфоре $\Delta\delta$ линейно зависят от относительной концентрации SS-изомера.

Шипов и сотр. исследовали³¹ спектры ЯМР ^{31}P — {¹H} солей (IX) энантиомерных кислот фосфора (R и S) с α -фенилэтиламином R и S в смеси хлороформа и дейтерохлороформа (1 : 1) при постоянной общей концентрации раствора 0,5 и 1,0 моль/л в интервале от —50 до —10° С.



Наиболее подробное исследование проведено при —30° С и постоянной суммарной концентрации 0,5 моль/л. Энантиомерные соли RR и SS были получены по методу Ботера и Платенбурга²⁴, а соли RS и SR — смешением соответствующих энантиомерных кислот и анионов. Их абсолютные конфигурации устанавливались по данным работ Миколайчика и сотр.²⁹. Константы исследованных α -фенилэтиламмониевых и бензиламмониевых солей О-этилметилтиофосфоновых кислот приведены в табл. 8.

На рис. 10 приведена экспериментальная зависимость химических сдвигов ЯМР ^{31}P смесей R-R⁺- и S-S⁺-энантиомеров соли (IX)²⁰ при —30°.

При —50° в рацемической смеси наблюдается один сигнал. Этот сигнал сдвинут на —0,27 м. д. от положения сигнала чистых энанти-

меров (т. е. от гомо-сдвига). При всех остальных концентрациях наблюдаются два сигнала. Ход кривых резко отличается от описанных выше случаев СКАДА: на кривых, напоминающих бабочку, наблюдаются минимум и перегиб, в то время как на типичных кривых СКАДА при быстром межассоциатном обмене нет (и не может быть) ни экстремумов, ни перегибов. При -30°C кривые сохраняют характер «бабочки», но ширина ее крыльев уменьшается, т. е. уменьшается разность химических сдвигов $\delta_R - \delta_S$ (рис. 10).

Такого рода солевые системы отличаются от четырехкомпонентных систем, описанных в предыдущем разделе, тем, что хиральные центры в стереоизомерных солях $S-S^+$, $R-R^+$, $S-R^+$ и $R-S^+$ не соединены между собой системой ковалентных связей. В средах с высокой диссоциирующей силой хиральные центры кинетически независимы; в средах низкой полярности они образуют

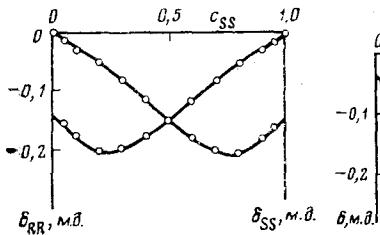


Рис. 10

Рис. 10. Зависимости δ_S и δ_R от относительного содержания антиподов соли (IX). За начало отсчета принято значение гомо-сдвига δ_{SS} ; $\text{CHCl}_3 : \text{CDCl}_3 = 1 : 1$; $c = 0,5$ моль/л, $t = -30^{\circ}\text{C}$

Рис. 11. Зависимость химических сдвигов сигналов спектров бинарных солевых систем от относительной концентрации. Соли (IX): a — $RR+RS$; b — $RR+SR$

ТАБЛИЦА 8
Константы стереоизомерных солей

Абсолютные конфигурации	$[\alpha]_D^t$	$t, ^\circ\text{C}$
(IX)		
RR	+10,00°	22
SS	-9,83°	22
RS	+5,33°	20
SR	-5,00°	20
(X)		
R-	+7,83°	20
	-	-

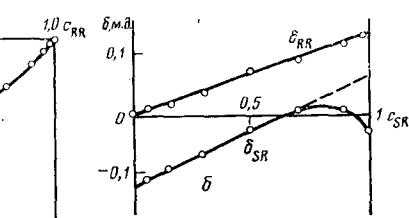
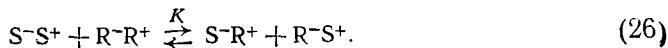


Рис. 11

ионные пары или более сложные ассоциаты, между которыми, однако, возможен достаточно быстрый ионный обмен (см. например,³²).

В растворе смеси, составленной из энантиомерных солей $S-S^+$ и $R-R^+$ в любых относительных концентрациях, т. е. при $c_{SS}^0 + c_{RR}^0 = 1$, устанавливается равновесие между четырьмя ионными парами:



Константа этого равновесия

$$K = c_{SR}c_{RS}/c_{SS}c_{RR}, \quad (27)$$

причем

$$c_{SR} = c_{RS}; \quad c_{RR} + c_{RS} = c_{RR}^0; \quad c_{SS} + c_{SR} = c_{SS}^0.$$

Химические сдвиги в ЯМР-спектрах таких систем, казалось бы, можно рассматривать на основе аддитивных вкладов δ_{R-R^+} и δ_{R-S^+} в δ_R и δ_{S-S^+} и δ_{S-R^+} в δ_S . Однако теоретические кривые, рассчитанные на основе этого

предположения, не приводят к зависимости $\delta(c)$, аналогичной экспериментальной. Кривые, построенные с учетом лишь ионного обмена, отличаются от экспериментальных отсутствием перегибов и экстремумов при любых значениях c , кроме $c=0$ и $c=1$. Для солей типа (VII)–(IX) возможно образование не только ионных пар, но и комплексов с водородной связью. При этом фосфорный анион способен образовать только одну водородную связь, и тем самым фиксировать ионную пару, играющую поэтому роль элементарной частицы при образовании более сложных ассоциатов.

Таким образом, в средах с низкой диэлектрической постоянной спектры ДА стереоизомерных солей формируются под влиянием следующих факторов: а) образование ионных пар как стереоизомерных квазимолекул; б) ионный обмен, т. е. обмен хиральными центрами между этими квазимолекулами; в) ассоциация квазимолекул. Задача рассмотрения спектров систем такого рода сводится к четырехкомпонентной задаче предыдущего раздела, осложненной ионным обменом^{19, 20}.

Влияние этих факторов на химические сдвиги выражается формулами:

$$\delta_{R-} = (\Delta_{RR}c_{RR} + \Delta_{RS}c_{RS})/c_{RR}^0, \quad (28)$$

$$\delta_{S-} = \Delta_{SS}c_{SS} + \Delta_{SR}c_{SR}/c_{SS}^0, \quad (29)$$

где δ_{R-} и δ_{S-} — химические сдвиги индикаторного ядра в R- и S-анионах, а Δ_{RR} , Δ_{RS} , Δ_{SR} и Δ_{SS} — химические сдвиги квазимолекул R^-R^+ , R^-S^+ , S^-R^+ и S^-S^+ , которые формируются по принципам СКАДА, т. е. по формулам (22)–(25). Таким образом, к 32 параметрам системы из четырех двухцентровых стереоизомеров, приведенным выше в виде двух квадратных матриц, добавляется 33-й параметр — константа равновесия K . И в этом случае учет симметрии сокращает число параметров δ_i^j до 8, а α_i^j до 6. Параметры δ_{SS}^{RR} и δ_{SR}^{RR} определяются непосредственно в эксперименте по измерению химического сдвига в растворах чистых энантиомеров RR (или SS) и SR (или RS).

Рассмотренная задача требует знания 13 независимых параметров, для определения которых мы воспользовались парами диастереомерных солей $R^-R^+ + S^-R^+$ и $R^-R^+ + R^-S^+$. В смеси RR + SR в растворе при ионном обмене не возникает новых частиц, и из экспериментальных данных при обработке их по формулам (28), (29) и (19) можно извлечь параметры химических сдвигов $\delta_{RR}^{RR} = \delta_{SS}^{SS}$ и $\delta_{RR}^{SR} = \delta_{SS}^{RS}$, а также константы $\alpha_{SR}^{RR} = \alpha_{SS}^{RR} = \alpha_{RR}^{RS} = \alpha_{SS}^{RS}$. Если воспользоваться другой парой диастереомеров — R^-R^+ и R^-S^+ , то из экспериментальных данных аналогичным образом извлекаются параметры δ_{RS}^{RR} и δ_{RR}^{RS} и равные им δ_{SR}^{SS} и δ_{SS}^{SR} , а также параметры $\alpha_{RS}^{RR} = \alpha_{SS}^{RR} = \alpha_{RR}^{RS} = \alpha_{SS}^{RS}$. На рис. 11 приведены экспериментальные зависимости химических сдвигов этих пар от их относительной концентрации*. Таким образом, число неизвестных параметров удаётся уменьшить до двух параметров $\delta(\delta_{RR}^{SS}, \delta_{RS}^{SR})$, двух параметров $\alpha(\alpha_{RR}^{SS}, \alpha_{RS}^{SR})$ и K .

Сопоставление теоретической и экспериментальной величин $\delta(c)$ при варьировании параметров α_{RR}^{SS} и α_{RS}^{SR} показало, что эти параметры без особой погрешности могут быть приняты за 1, и позволило определить значение

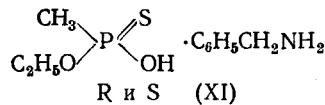
* На кривой δ_{SR} (рис. 11б) в области значений c_{SR} , близких к 1, наблюдается отклонение от статистических закономерностей СКАДА. Причина этих отклонений в настоящее время неясна. Возможно, что в этой области концентраций оказывает влияние недостаточная скорость межассоциатного обмена и (или) более заметная роль ассоциатов высоких порядков сложности.

химических сдвигов δ_{RR}^{SS} и δ_{RS}^{SR} и константы K . Полный набор параметров системы приведен ниже ($K = 1,3$):

α				δ				
RR	SS	RS	SR	RR	SS	RS	SR	
1,0	(1,0)	1,3	1,0	RR	0	-0,44	-0,22	+0,01
(1,0)	1,0	1,0	1,3	SS	-0,44	0	+0,01	-0,22
1,3	1,0	1,0	(1,0)	RS	-0,20	-0,14	-0,04	-0,46
1,0	1,3	(1,0)	1,0	SR	-0,14	-0,20	-0,46	-0,04

Теоретическая кривая, вычисленная при этих значениях, приведена на рис. 10. Таким образом, наблюдаемые в солевых системах химические сдвиги обусловлены совместным действием химического равновесия и СКАДА. Следовательно, исключение влияния фактора равновесия должно привести к наблюдению чистого случая СКАДА.

Были исследованы спектры ЯМР ^{31}P солей стереоизомерных R- и S-кислот фосфора и бензиламина ²⁰:



В этой системе основание ахирально. Следовательно, ионный обмен не может влиять на химические сдвиги. В этом случае экспериментальная зависимость химических сдвигов от относительной концентрации энантиомерных кислот — обычная кривая СКАДА с параметрами $\delta_h = 0$, $\delta_c = 0,25$ и $\alpha_c/\alpha_h = 2,4$.

Матричные элементы α_i^j и δ_i^j (и, в случае солевых систем, K) несут всю информацию о влиянии ассоциации на спектры ЯМР и о ее стереоспецифичности. Этими параметрами лучше пользоваться в качестве физических характеристик систем вместо теряющей информативность величины $\Delta\delta$. Температурные изменения матричных элементов имеют интересные особенности, на основании которых можно обсудить некоторые аспекты физической картины взаимодействия хиральных молекул при элементарном акте ассоциации.

Кривые $\delta(c)$ бинарных систем имеют два параметра: $\delta_i^j - \delta_i^i$ и α_i^j/α_i^i . Первый из них характеризует диапазон изменения $\delta(c)$, второй — отклонение кривой от прямой, которая имеет место в случае $\alpha_c = \alpha_h$, т. е. при отсутствии стереоспецифичности взаимодействия. Как видно из табл. 2 и 6, для SS-молекул отношение $m_{SS}^j = \alpha_{SS}^j/\alpha_{SS}^{SS}$ уменьшается с повышением температуры. Однако если в смесях SS с RR или с RS по мере повышения температуры предпочтительность одного из взаимодействий теряется (на границе исчезновения наблюдаемых эффектов стереоспецифичность практически отсутствует), то в смеси SS+SR при низких температурах более предпочтительно взаимодействие SS-молекул с молекулами SR, при -40°C такая предпочтительность отсутствует, а при дальнейшем повышении температуры гомовзаимодействие SS с тождественными молекулами SS становится более предпочтительным, чем взаимодействие с молекулами SR.

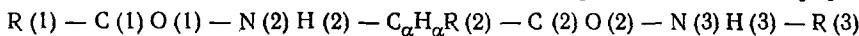
Для молекул SR, в зависимости от партнера по смеси, повышение температуры может как повышать (SR+SS), так и понижать величину m_{SR}^j . В целом большое разнообразие изменений m для различных взаимодействий свидетельствует о нелинейности изменения энергии

взаимодействия хиральных молекул при межмолекулярной ассоциации в зависимости от взаимодействия отдельных элементов хиральности. Это — вывод принципиальной важности.

Интерпретация величин δ_j и их температурной зависимости (табл. 4 и 7) для каждого элементарного ассоциата достаточно сложна. Не отбрасывая полностью влияния на ДА при ассоциации за счет прямого наведения дополнительных магнитных полей в месте расположения индикаторного ядра, все же, по-видимому, следует предположить, что в первую очередь на образование и изменение ДА при ассоциации влияют конформационные изменения. При этом роль ассоциации в изменении положения сигнала по сравнению с возможным сигналом в изолированной молекуле может заключаться в том, что в элементарном ассоциате фиксируются конформации с другой величиной δ . Разумеется, речь идет не об одиночном акте парной ассоциации, а о взаимодействиях между партнерами, усредненных по всем типам ассоциатов. Кроме того, следует отметить, что под фиксацией конформаций с данным значением δ понимается не жесткий набор тех или иных конформаций, а перераспределение конформационных популяций.

Более детальное исследование этих механизмов, по-видимому, возможно лишь на основе развития экспериментальных и теоретических методов количественного анализа экранирования ядер в сложных молекулярных структурах.

Интересный цикл исследований был опубликован в 1975—1977 гг. французскими авторами^{33—37}. В этих работах обстоятельно исследована ассоциация дипептидов аланина, валина и норвалина общей формулы



С помощью ИК-спектроскопии авторы обнаружили в растворе в CCl_4 наличие конформационного равновесия конформеров А и В. В конформере А водородная связь $H(2) \dots O(2)$ замыкает пятичленный цикл, а в конформере В связь $O(1) \dots H(3)$ замыкает семичленный. Для конформера А характерно наличие сильной межмолекулярной водородной связи $H(3) \dots O(1)$. Для конформера В ассоциация не характерна. Атом C_α асимметричен.

В полном соответствии с результатами Вильямса и др.¹³, Оро и Гьюtte¹ и советских авторов^{15—20} авторы^{33—37} наблюдали в неэквивалентных смесях антиподов удвоение мультиплетности сигналов спектров ЯМР. Формализм, использованный авторами^{33—37} при расчете $\Delta\delta$ применительно к данной конкретной задаче, построен на тех же принципах, что и приведенный выше общий расчет СКАДА с учетом обмена. В их уравнения входят четыре параметра δ и восемь параметров x (концентрация), которые были определены из данных спектров ИК и ПМР. В результате получены следующие характеристики стереоселективности ассоциации:

$R(2)$	$R(1), R(3)$	$K'/2K$
CH_3	<i>трет</i> - C_4H_9 , <i>изо</i> - C_3H_7	0,9
C_3H_7	<i>трет</i> - C_4H_9 , <i>изо</i> - C_3H_7	3,3
<i>изо</i> - C_3H_7	<i>трет</i> - C_4H_9 , <i>изо</i> - C_3H_7	8,5

Здесь K' — константа кросс-димеризации ($A^D + A^L$), а K — константа гомо-димеризации ($A^D + A^D$ или $A^L + A^L$). Эти данные свидетельствуют о том, что пептид аланина лишен стереоселективности ассоциации, а пептиды норвалина и валина, наоборот, образуют димеры с высокой степенью стереоселективности.

* *

*

Из всего изложенного выше ясно, что СКАДА, проявляющаяся в повышении мультиплетности сигналов спектров ЯМР в нерацемической смеси оптических антиподов — явление, дающее нетривиальную информацию об ассоциации. Использование диссоциирующих сред (метанол, вода) или добавление к неполярным растворителям трифтормукусной кислоты, разрушающей ассоциаты хиральных молекул,— условия, при которых повышения мультиплетности спектров ЯМР не наблюдается.

В задачу обзора не входит рассмотрение исследований межмолекулярных взаимодействий хиральных молекул другими методами. Упомянем лишь цикл работ Вайнберга с сотр.³⁸⁻⁴⁰, в которых стереоселективность взаимодействия хиральных молекул определяла скорость реакций и соотношение ее продуктов. Это изучено на примере окисления красной кровяной солью 7-окси-1,5,6-триметил-1,2,3,4-тетрагидрофенолина, восстановительной димеризации оптически-активной и рацемической камфоры или восстановления камфоры литий-алюминийгидридом до борнеола и изоборнеола. Очевидна практическая важность работ по спонтанному или затравочному разделению рацематов на антиподы.

После длительного «затишья», когда растворы антиподов во всех случаях рассматривались как идеальные, и тем самым априори отвергалась возможность изменения свойств одного антиподов в присутствии другого, наступил период глубокого изучения стереоселективности взаимодействия антиподных молекул — явления, которое, несомненно, играет важную роль в биологических процессах и в изучении которого метод ЯМР незаменим.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. Horeau, J. P. Guette, *Tetrahedron*, **30**, 1923 (1974).
2. D. P. Craig, E. A. Power, T. Thirunamachandran, *Proc. Roy. Soc., A* **322**, 165 (1971).
3. D. Chan, P. Richmond, *Chem. Phys. Letters*, **16**, 287 (1972); *Molec. Phys.*, **25**, 1475 (1973).
4. K. Amaya, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **34**, 1689 (1961).
5. М. И. Кабачник, Л. Л. Морозов, Э. И. Федин, ДАН СССР, **230**, 1135 (1976).
6. A. Horeau, *Tetrahedron Letters*, **1969**, 3121.
7. Дж. Попп, Спектры ядерного магнитного резонанса высокого разрешения, ИЛ, М., 1962; К. Мислов, М. Рабан, Избранные проблемы стереохимии, ИЛ, М., 1970.
8. M. H. Pirkle, S. D. Bear, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 2579 G. Zon, K. Mislow, Studies in Phosphorus Stereochemistry (Topics in Current Chemistry, v. 19), Springer-Verlag, Berlin, 1971, p. 62—92.
9. W. H. Pirkle, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 1837 (1966).
10. W. H. Pirkle, S. D. Bear, Там же, **90**, 6250 (1968); W. H. Pirkle, R. L. Muntz, J. C. Paul, Там же, **93**, 2817 (1971).
11. H. L. Goering, J. N. Eikenberry, G. S. Koerner, Там же, **93**, 5913 (1971).
12. G. M. Whitesides, D. W. Lewis, Там же, **93**, 5914 (1971).
13. T. W. Williams, R. G. Pitcher, P. Bommer, J. Guitzwiller, M. Uskokovic, Там же, **91**, 1871 (1969).
14. P. Rabe, A. Schulze, *Ber.*, **66**, 120 (1933).
15. М. И. Кабачник, Т. А. Маstryukova, А. Э. Шипов, М. С. Вайсберг, П. В. Петровский, Л. Л. Морозов, Э. И. Федин, ДАН СССР, **215**, 1153 (1974).
16. М. И. Кабачник, Э. И. Федин, Л. Л. Морозов, П. В. Петровский, М. С. Вайсберг, А. Э. Шипов, Т. А. Маstryukova, Там же, **215**, 1400 (1974).
17. М. И. Кабачник, Э. И. Федин, Л. Л. Морозов, П. В. Петровский, М. С. Вайсберг, А. Э. Шипов, Т. А. Маstryukova, Изв. АН СССР, сер. хим., 1975, 1531.
18. Э. И. Федин, Л. Л. Морозов, П. В. Петровский, М. С. Вайсберг, А. Э. Шипов, Т. А. Маstryukova, М. И. Кабачник, ДАН СССР, **219**, 1181 (1974).
19. М. И. Кабачник, Э. И. Федин, Л. Л. Морозов, М. С. Вайсберг, П. В. Петровский, А. Э. Шипов, Т. А. Маstryukova, Изв. АН СССР, сер. хим., 1976, 67.
20. M. I. Kabachnik, T. A. Mastryukova, E. I. Fedin, M. S. Vaisberg, L. L. Morozov, P. V. Petrovsky, A. E. Shipov, *Tetrahedron*, **32**, 1719 (1976).

21. Л. Л. Морозов, Э. И. Федин, М. И. Кабачник, Ж. физ. химии, 47, 2193, 2200, 2210 (1973); 48, 12 (1974).
22. K. Mislow, M. Raban, in Topics in Stereochemistry, ed. N. L. Allinger, E. L. Eliel, Intersci. N. Y., 1967, v. 2.
23. J. L. Mateos, D. J. Cram, J. Am. Chem. Soc., 81, 2756 (1959).
24. H. L. Boter, D. H. J. M. Platenburg, Rec. trav. chim., 86, 90 (1967).
25. S. M. Birnbaum, L. Lewintow, R. B. Kingsley, J. P. Greenstein, J. Biol. Chem., 194, 455 (1952).
26. Е. И. Матросов, Т. А. Мастрюкова, А. Э. Шипов, М. С. Вайсберг, М. И. Кабачник, Изв. АН СССР, сер. хим., 1977, 2491.
27. J. Jurczak, A. Zamojski, Tetrahedron, 28, 1505 (1972).
28. M. Harger, Chem. Commun., 1976, 555; Chem. Soc., Perkin Trans, II, 1977, 1882.
29. M. Mikolajczyk, M. Para, A. Ejchart, J. Jurczak, Chem. Commun., 11, 654 (1970).
30. M. Mikolajczyk, A. Ejchart, J. Jurczak, Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. Sci. Chim., 19, 721 (1971).
31. A. E. Shipov, T. A. Mastryukova, M. S. Vaishberg, L. L. Morozov, E. I. Fedin, P. V. Petrovsky, M. I. Kabachnik, V Internat. Conf. on Organic Phosphorus Chemistry, Gdansk, 16—21 September, 1974, Abstracts, p. 73.
32. A. Ejchart, J. Jurczak, Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. Sci. Chim., 19, 725, (1971).
33. Cung Manh Thong, M. Marraud, J. Neel, A. Aubry, J. Chim. Phys., 73, 213 (1976).
34. Cung Manh Thong, M. Marraud, J. Neel, Comp. rend., 281, 691 (1975).
35. Cung Manh Thong, M. Marraud, J. Neel, Biopolymers, 15, 2081 (1976).
36. Cung Manh Thong, M. Marraud, J. Neel, Там же, 16, 715 (1977).
37. Cung Manh Thong, M. Marraud, J. Neel, J. Chim. Phys., 74, 129 (1977).
38. B. Feringa, H. Wynberg, J. Am. Chem. Soc., 98, 3372 (1976).
39. H. Wynberg, Chimia, 30, 445 (1976).
40. H. Wynberg, B. Feringa, Tetrahedron, 32, 2831 (1976).
41. R. M. Secor, Chem. Rev., 63, 297 (1963).

Ин-т элементоорганических
соединений АН СССР,
Москва