

В. В. Дунина, Н. Н. Романова

СИНТЕЗ И СТЕРЕОХИМИЯ ХИРАЛЬНЫХ АЗЕТИДИНОВ-2 И АЗЕТИДИНТИОНОВ-2

2*. ИЗУЧЕНИЕ ХИРОПТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НЕКОТОРЫХ АЗЕТИДИНОВ-2

Измерены спектры кругового дихроизма (КД) 13 азетидинов-2 с одним, двумя и тремя асимметрическими центрами. Установлена возможность корреляции в рамках квадрантного правила знака эффекта Коттона (ЭК) $n \rightarrow \pi^*$ перехода амидного хромофора с абсолютной конфигурацией эндоциклических стереоцентров 3-метил-, 4-метил и *транс*-3,4-диметилазетидинов-2 как не замещенных по атому азота, так и несущих ахиральный $N-\alpha, \alpha$ -диметилбензильный или хиральный $N-\alpha$ -метилбензильный заместитель.

Литературные данные по хироптическим свойствам простейших моноциклических азетидинов-2 достаточно скудны и ограничены преимущественно N -незамещенными [2—4] или N -арилзамещенными [5] соединениями; несколько большее внимание уделяется бициклическим моделям [6, 7] и азетидинам с дополнительными функциональными группами или гетероатомными заместителями [7—9].

В результате проведенных одним из нас ранее [10—13] исследований в области химии и стереохимии хиральных азетидинов-2 в нашем распоряжении оказалась довольно обширная серия стереоизомеров моноциклических β -лактамов трех типов:

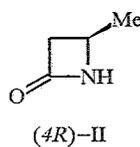
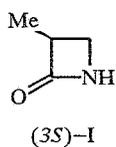
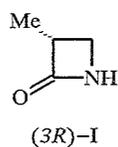
- 1) не замещенные по атому азота соединения;
- 2) лактамы, содержащие ахиральный α, α -диметилбензильный N -заместитель;
- 3) азетидиноны, несущие хиральную α -метилбензильную группу при атоме азота.

Установленная независимыми химическими методами абсолютная конфигурация для большинства этих соединений как в наших работах [10, 12], так и в исследованиях других авторов [2, 14, 15] открывает возможность оценки рамок применимости известных секторных правил для стереохимических отнесений на базе анализа хироптических свойств азетидинов-2, что и является целью настоящей работы.

СПЕКТРЫ КРУГОВОГО ДИХРОИЗМА β -ЛАКТАМОВ С ЭНДОЦИКЛИЧЕСКИМИ СТЕРЕОЦЕНТРАМИ

Представляется целесообразным начать обсуждение хироптических свойств полученных нами азетидинов-2 с наиболее простых как в электронном, так и в стереохимическом аспектах их представителей, а именно с 3- и 4-метилазетидинов-2 (I и II соответственно), не содержащих заместителей у атома азота.

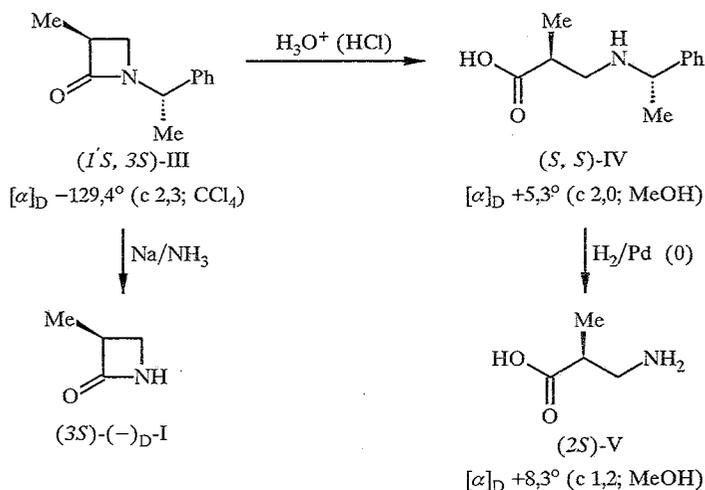
* Сообщение 1 см. [1].



Оба энантиомера соединения II были выделены ранее [14, 15], описаны и характеристики их спектров КД [2]; один из полученных нами энантиомеров этого азетидинона, (4R)-II [12] используется здесь для сравнения. Оба энантиомера 3-метилзамещенного азетидинона I выделены одним из нас впервые [11, 13], хотя краткое сообщение о синтезе рацемического β -лактама (R,S)-I без детальных спектральных характеристик было опубликовано ранее [16].

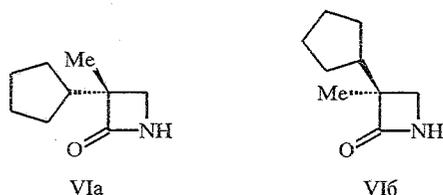
Для установления абсолютной конфигурации полученных энантиомеров этого азетидинона, (+)D-I и (-)D-I, нами было проведено гидролитическое раскрытие β -лактаманного цикла в генетически связанном с энантиомером (-)D-I его N-(S)- α -метилбензилзамещенном диастереомерном производном (+)235^{КД}-III (см. схему). Последующее удаление N-(S)- α -метилбензильного заместителя в образующейся на первой стадии N-замещенной β -аминокислоте IV путем ее гидрогенолиза над Pd(0) приводит к (+)D-энантиомеру β -аминоизомасляной кислоты V, (S)-конфигурация которой была установлена в работе [17].

Схема



Так как в приведенной выше схеме ни одна из трансформаций не затрагивает стереоцентр С(3), это позволяет приписать исходному диастереомеру (+)235^{КД}-III, характеризующемуся удельным вращением $[\alpha]_D -129,4^\circ$, а также промежуточно образующейся N-замещенной β -аминокислоте (+)D-IV абсолютную конфигурацию (1S,3S)-III и (1'S,2S)-IV соответственно. Поскольку при удалении хирального заместителя при атоме азота под действием Na в жидком аммиаке из диастереомерного азетидинона (+)235^{КД}-III образуется энантиомер (-)D-I, это дает основание для отнесения ему (3S)-конфигурации. Следовательно, (+)D-энантиомер 3-метилзамещенного азетидинона I имеет абсолютную конфигурацию (3R).

Следует отметить, что до сих пор хироптические свойства 3-монозамещенных азетидинов без заместителя на атоме азота не исследовались; из литературы известны характеристики спектра КД только для двух энантиомеров одного из 3,3-дизамещенных β -лактамов, а именно 3-метил-3-циклопентилазетидинона-2 (VIa,б), абсолютные конфигурации которых неизвестны [3].



Такие соединения, как I, II и VI, не содержат иных хромофоров, кроме амидного, включенного в четырехчленный цикл. Теоретический анализ и экспериментальные исследования электронных спектров поглощения (ЭСП), кривых дисперсии оптического вращения (ДОВ) и спектров КД амидов вообще [18—20] и лактамов в частности [7, 21—23] предсказывают появление в ЭСП в доступной измерениям ультрафиолетовой области двух основных полос, отвечающих $n-\pi^*$ и $\pi-\pi^*$ переходам амидного хромофора, которые наблюдаются экспериментально в интервале 210...230 и 175...200 нм соответственно. В некоторых случаях в промежуточной области (205...215 нм) возникает дополнительная полоса, отнесение которой до сих пор дискутируется [6, 7, 24]; предполагают, что это может быть либо $n-\sigma^*$ переход [25], либо ридберговское $n-3s$ поглощение [26]. По-видимому, появление этой таинственной полосы («mystery band») обусловлено ассоциацией амидов, так как при разбавлении растворов она исчезает [25, 27].

В соответствии с этим и с учетом низкой концентрации используемых в наших спектральных исследованиях растворов хорошо выраженное плечо при 220...230 нм в ЭСП азетидинона (*R,S*)-I, измеренном в гексане (рис. 1, кривая 1), может быть отнесено к $n-\pi^*$ переходу амидного хромофора. Его относительно высокая интенсивность ($\lg \epsilon \sim 2,93$) обусловлена наложением на близко расположенную высокоинтенсивную полосу $\pi-\pi^*$ перехода амидной группы, максимум которой локализован, вероятно, в области ниже 200 нм.

Спектры КД двух энантиомеров 3-метилзамещенного азетидинона-2, (*3S*)-I и (*3R*)-I, в области 200...250 нм характеризуются положительным и отрицательным дихроичным поглощением соответственно (рис. 2, кривые 1 и 2). Несмотря на неблагоприятное соотношение сравнительно слабого дихроичного и сильного изотропного поглощения, в спектре КД (*3R*)-I, измеренном в метаноле, удастся наблюдать отрицательный максимум при 204 нм с $\Delta \epsilon -0,9$ (рис. 2, кривая 2). Можно предположить, что этот дихроичный максимум обусловлен $n-\pi^*$ переходом амидного хромофора.

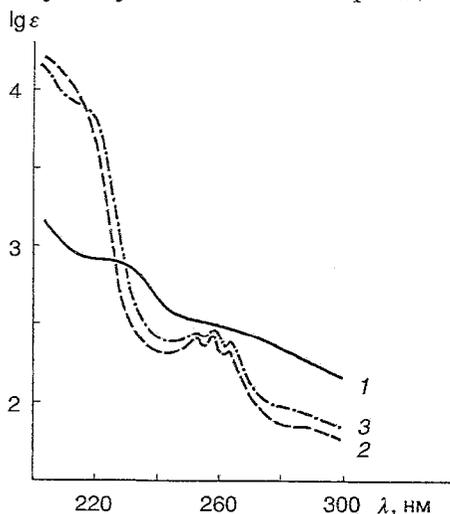


Рис. 1. Электронные спектры поглощения 3-метилазетидинона-2 (I) (1), 1-(α -метилбензил)азетидинона-2 (XIV) (2) и 4-метил-(α -метилбензил)азетидинона-2 (XIV) (3), измеренные в гексане

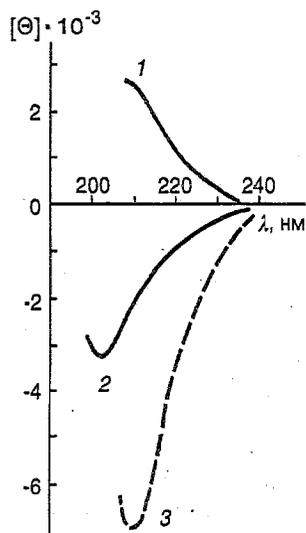


Рис. 2. Спектры КД (3*S*)- (1) и (3*R*)-энантиомеров (2) 3-метилазетидинона (I), а также (4*R*)-метилазетидинона (II) (3), измеренные в метаноле

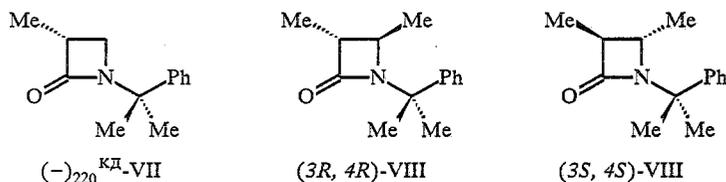
Это согласуется с известным из литературы [2] отнесением к $n-\pi^*$ переходу отрицательного дихроичного максимума при 216 нм в измеренном в гептане спектре КД метилазетидинона (4*R*)-II, имеющего сходное электронное строение. Для удобства сравнения на рис. 2 (кривая 3) приведен спектр КД β -лактамта (4*R*)-II, измеренный нами в метаноле. С увеличением полярности растворителя длинноволновый дихроичный максимум в спектре КД (4*R*)-II смещается гипсохромно от 216 нм в гептане [2] до 211 нм в MeOH ($\Delta\epsilon$ -2,1), что подтверждает правильность его отнесения к $n-\pi^*$ переходу. В качестве дополнительного аргумента в пользу сделанного отнесения отметим, что в спектрах КД упомянутых выше двух энантиомеров полностью алифатического 3,3-дизамещенного β -лактамта, VIа и VIб, два дихроичных экстремума, отвечающие $n-\pi^*$ и $\pi-\pi^*$ переходам амидного хромофора, наблюдаются при 213 и 186 нм соответственно, причем они имеют противоположные знаки и существенно разную интенсивность (для одного из энантиомеров VI $\Delta\epsilon_{213}$ 0,65, $\Delta\epsilon_{186}$ -2,83) [3].

Поскольку абсолютная конфигурация (3*S*)-I установлена нами независимым методом (см. схему), то можно сделать вывод, что $n-\pi^*$ переход амидного хромофора имеет положительную вращательную силу в случае (3*S*)-энантиомера I, но отрицательную — в случае (3*R*)-I, также как и для (4*R*)-II [2].

Отметим, что низкая оптическая активность таких соединений, как I, II и VI, кажется вполне объяснимой, если учесть практически плоскую структуру четырехчленного β -лактамного цикла (что было показано рентгеноструктурным исследованием ряда соединений этого класса [28, 29]), небольшой объем возмущающей симметрию хромофора метильной группы, а также значительное перекрывание двух близко расположенных дихроичных полос противоположных знаков. Последнее подтверждено как теоретически [7], так и экспериментально для некоторых N-замещенных моно- и бициклических β -лактамов.

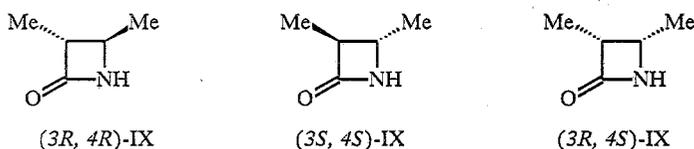
Рассмотрим теперь хироптические свойства некоторых азетидинов-2, содержащих ахиральный α,α -диметилбензильный заместитель у атома азота, с одним (VII) или двумя (VIII) заместителями в β -лактамном цикле. Следует отметить, что эти соединения являются побочными продуктами метилирования по атому С(3) β -лактамного кольца литиевых производных соответствующих гомохиральных N- α -метилбензилзамещенных азетидинов-2 [11, 12]. Абсолютная конфигурация двух энантиомеров *транс*-3,4-диметилзамещенных β -лактамов VIII установлена нами ранее [11, 12], тогда

как конфигурация одного из энантиомеров монозамещенного производного $(-)\text{220}^{\text{КД}}\text{-VII}$ неизвестна.



Соединения VII и VIII содержат в дополнение к амидному еще и ароматический хромофор в экзоциклическом N-заместителе, который проявляется, например, в ЭСП азетидинона VII в виде характерных элементов колебательной структуры на низкоинтенсивной полосе ароматического 1L_b перехода в области 250...270 нм (рис. 3).

В случае 3,4-дизамещенных азетидионов-2, содержащих ахиральный N-заместитель, складывается сравнительно благополучное соотношение интенсивностей дихроичного и изотропного поглощения, благодаря чему максимум полосы, отвечающей $n-\pi^*$ переходу, удается измерить полностью для обоих энантиомеров *транс*-3,4-диметилзамещенных соединений, $(3S, 4S)\text{-VIII}$ и $(3R, 4R)\text{-VIII}$ (рис. 4, кривые 2...5), несмотря на пониженную оптическую чистоту $(3R, 4R)$ -энантиомера. Характерное гипсохромное смещение этой полосы с увеличением полярности растворителя от 232 нм в гептане (кривые 2 и 4 соответственно) до 223 нм в метаноле (кривые 3 и 5 соответственно) убедительно подтверждает правильность отнесения рассматриваемых дихроичных экстремумов к $n-\pi^*$ переходу. Отметим для сравнения, что в спектрах КД двух энантиомеров соответствующего не замещенного по атому азота *транс*-3,4-диметилазетидинона IX к $n-\pi^*$ переходу был отнесен дихроичный максимум при 218 нм в спектре КД, измеренном в гептане [2].



К сожалению, ни в одном из этих случаев не удается достоверно зафиксировать оптическую активность 1L_b перехода ароматического хромофора, возможно, вследствие его значительного удаления от стереогенных центров молекул VII и VIII.

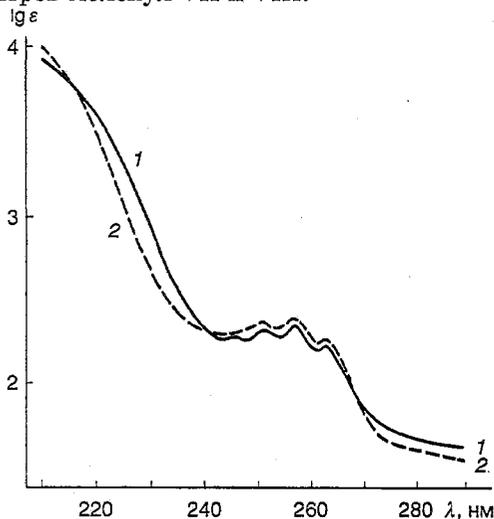


Рис. 3. Электронные спектры поглощения 3-метил-1-(α, α -диметилбензил)азетидинона (VII), измеренные в метаноле (1) и в циклогексане (2)

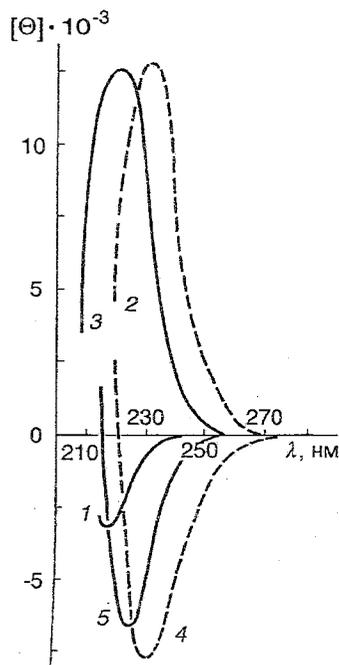
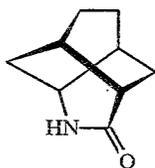


Рис. 4. Спектры КД ($-$) $^{220}_{\text{КД}}$ энантиомера 3-метил-1-(α,α -диметилбензил)азетидинона (VII) в метаноле (1), а также (3*S*,4*S*)- (2, 3) и (3*R*,4*R*)-энантиомеров (4, 5) *транс*-3,4-диметил(α,α -диметилбензил)азетидинона (VIII), измеренные в гептане (2, 4) и в метаноле (3, 5)

В спектре КД N -(α,α -диметилбензильного)производного монозамещенного β -лактама ($-$) $^{220}_{\text{КД}}$ -VII (рис. 4, кривая 1) наблюдается отрицательный дихроичный максимум, смещенный до 217 нм и имеющий гораздо меньшую интенсивность ($\Delta\epsilon$ $-0,8$ в MeOH) по сравнению с дизамещенными в цикле аналогами, которая близка к величине, найденной для N -незамещенного азетидинона (3*R*)-I (рис. 2, кривая 2). По аналогии с рассмотренными выше соединениями I, II и VIII этот экстремум также следует связать с $n-\pi^*$ переходом.

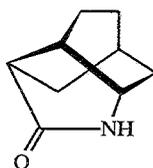
Можно думать, что повышение вращательной силы $n-\pi^*$ перехода в случае 3,4-дизамещенных соединений VIII обусловлено небольшим хиральным скручиванием амидного хромофора, спровоцированным *транс*-расположением двух заместителей в цикле и стерическим отталкиванием между объемистым N -заместителем и близко расположенной к нему Me-группой при атоме C(4). Действительно, аналогичное $N-\alpha,\alpha$ -диметилбензильное производное 3-монометилзамещенного азетидинона-2 ($-$) $^{220}_{\text{КД}}$ -VII, в котором заместители при атомах N и C(3) не взаимодействуют стерически, характеризуется очень низким дихроичным поглощением (см. рис. 4, кривая 1). Напротив, из литературы известно [2], что в спектрах КД упомянутых выше энантиомеров N -незамещенных *транс*-3,4-диметилазетидинонов (3*S*,4*S*)-IX и (3*R*,4*R*)-IX дихроичный максимум при 218 нм, отвечающий $n-\pi^*$ переходу, имеет высокую интенсивность: $\Delta\epsilon$ $+4,3$ и $-4,6$ соответственно, по сравнению с $\Delta\epsilon$ $+1,2$ для *цис*-диметилазетидинона-2 (3*R*,4*S*)-IX, в котором хиральное скручивание цикла невозможно.

Существенное влияние скручивания амидного хромофора в четырех-, пяти- и шестичленных лактамах на их оптическую активность было подтверждено как квантово-химическими расчетами зависимости вращательной силы от диэдрического угла C(3)—C(2)—N—C(1') [7, 30], так и экспериментально — например, исследованием хироптических свойств двух трициклических лактамов, ($-$)-(3*S*)-4-азатрицикло[4.4.0.0^{3,8}]декан-5-она (5*S*)-X [31] и (+)-(3*S*)-4-азатрицикло[4.3.1.0^{3,7}]декан-5-она (3*S*)-XI [26], для которых этот угол составляет 14,5° и 1,2° соответственно, по данным рентгеноструктурных исследований.



(-)-(3S)-X

ω 14,5°



(+)-(3S)-XI

ω 1,2°

Подобные искажения превращают формально ахиральный плоский амидный хромофор во внутренне дисимметричный скрученный; этот эффект особенно ярко выражен в случае 6-членных δ -лактамов [30].

Анализ хироптических свойств полученных нами соединений показывает, что в случае *транс*-3,4-диметилзамещенных азетидинов-2 VIII, содержащих ахиральный N- α,α -диметилбензильный заместитель, сохраняется та же корреляция знака ЭК $n-\pi^*$ перехода с абсолютной конфигурацией эндоциклических стереоцентров, что и найденная для соответствующих не замещенных по атому азота соединений: а именно, в спектрах КД (3R,4R)-VIII знак ЭК $n-\pi^*$ перехода отрицателен, а в случае (3S,4S)-VIII ЭК того же перехода имеет положительный знак.

Сопоставляя величины эллиптичности в максимуме, отвечающем $n-\pi^*$ переходу, в парах азетидинов-2, содержащих N-заместитель и не содержащих его, можно видеть, что при всех типах замещения в цикле (3-Me-, 4-Me- и 3,4-Me₂) введение N- α,α -диметилбензильной группы оказывает сравнительно слабое влияние на хироптические свойства β -лактамов соединений. Как при наличии ахирального N-заместителя, так и в его отсутствие ЭК $n-\pi^*$ перехода в спектрах КД 3- и 4-алкилмонозамещенных азетидинов-2 (S)-конфигурации и *транс*-3,4-диалкилзамещенных азетидинов-2 (S,S)-конфигурации должен иметь положительный знак, а в спектрах (3R)-, (4R)- и *транс*-(3R,4R)-антиподов — он должен быть отрицательным. Эта закономерность может быть использована в дальнейшем при оценке абсолютной конфигурации новых алкилзамещенных β -лактамов при условии надежной идентификации $n-\pi^*$ перехода в их спектрах КД. Так, например, можно предположить, что (-)^{КД}220-энантиомер 3-монометилзамещенного β -лактама с ахиральным N- α,α -диметилбензильным заместителем VII, характеризующийся отрицательным ЭК в спектре КД (рис. 4, кривая I), имеет (3R) абсолютную конфигурацию.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРАВИЛ ХИРАЛЬНОСТИ ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ АБСОЛЮТНОЙ КОНФИГУРАЦИИ N- И/ИЛИ C-ЗАМЕЩЕННЫХ АЗЕТИДИНОВ-2

В стереохимии одним из общепринятых подходов к установлению абсолютной конфигурации соединений различных классов является использование соответствующих полуэмпирических правил хиральности, связывающих знак ЭК определенного электронного перехода в хромофорной группе с расположением в пространстве заместителей, возмущающих симметрию этого хромофора [32].

Теоретическому анализу хироптических свойств соединений с амидным хромофором уделялось довольно много внимания, начиная с классических работ Шельмана с сотрудниками [18—20], так как оптическая активность именно этого хромофора часто используется в исследованиях стереохимии полипептидных структур. Для циклических амидов (лактамов) было предложено несколько эмпирических и полуэмпирических путей корреляции знака ЭК $n-\pi^*$ перехода амидной группы с абсолютной конфигурацией молекулы [23, 24, 30, 33].

Прежде всего это квадрантное правило Шельмана для амидного хромофора [19, 34], базирующееся на теории возмущения внутренне

симметричного (C_{2v}) хромофора, опробованное первоначально на пятичленном лактаме (3-аминопирролидоне-2) [19] и перенесенное далее на β -лактамы [2]. Оно представляет собой упрощенный вариант октантного правила для карбонильных соединений [32, 33], при котором рассматриваются только 4 дальних октанта (рис. 5а). Позже Вейганг с сотрудниками [24] предложили модификацию этого правила, учитывающую реальное понижение симметрии амидного хромофора (до C_s) по сравнению с карбонильным, что потребовало замены одной из узловых плоскостей на сферическую поверхность. Этот вариант модифицированного квадрантного правила был опробован на пяти- и шестичленных лактамах.

Для применения квадрантного правила к азетидинонам-2 четырехчленный цикл располагают в одной из двух взаимно перпендикулярных плоскостей (делящих все пространство на квадранты чередующихся знаков) так, чтобы ось симметрии карбонильной группы совпадала с пересечением этих узловых плоскостей, а амидный атом азота располагался справа (рис. 5а). При этом заместители, попадающие в правый верхний и левый нижний сектора должны давать отрицательный вклад в оптическую активность, а левый верхний и правый нижний сектора сопряжены с положительным вкладом. Следует учитывать, что из-за разницы в длинах связей (очевидной *a priori* и подтвержденной, например, результатами рентгеноструктурных исследований некоторых N-арил- [29] и N-ароилазетидинонов-2 [28]) β -лактамы цикл деформирован так, что атом $C_{(4)}$ оказывается вне узловой плоскости n -орбиталей карбонильной группы (плоскость В, рис. 5а). Благодаря этому заместители, находящиеся при атоме $C_{(4)}$ β -лактамы цикла, могут также давать свой вклад в оптическую активность [2].

Естественным ограничением квадрантного правила является его неприменимость к *цис*-3,4-дизамещенным азетидинонам-2 с одинаковыми заместителями при соседних стереоцентрах. В этом случае возмущающие симметрию хромофора заместители попадают в сектора противоположных знаков, их вклады взаимно компенсируются и это приводит к предсказанию нулевой оптической активности, что не соответствует действительности [2, 35].

Второе, более простое секторное правило, предложенное Огура с сотрудниками для 4-, 5-, 6- и 7-членных циклических амидов [35—38], носит название «лактамыного правила». В частном случае β -лактамов [35, 37] четырехчленный цикл располагают в единственной нулевой плоскости (А) таким образом, чтобы амидный атом азота оказался перед наблюдателем справа, а карбонильная группа — слева (рис. 5б). При этом заместители, расположенные над этой плоскостью, вносят отрицательный вклад в оптическую активность $n-\pi^*$ перехода амидного хромофора, а заместители под плоскостью дают положительный вклад. Естественно, что хироптические свойства *транс*-3,4-дизамещенных азетидинонов-2 с одинаковыми заместителями не могут обсуждаться в рамках этого правила по причине взаимной

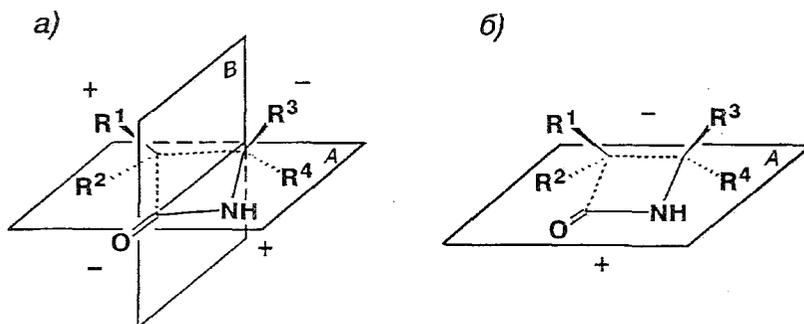


Рис. 5. Применение квадрантного (а) и лактамыного (б) правил хиральности к не замещенным по атому азота азетидинонам-2

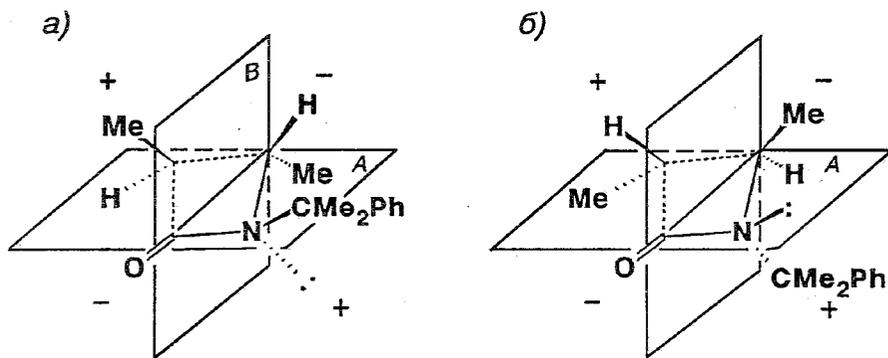


Рис. 6. Применение квадрантного правила хиральности для (3*S*,4*S*)- (а) и (3*R*,4*R*)- (б) энантиомеров *транс*-3,4-диметил(α,α-диметилбензил)азетидинона (VIII)

компенсации вкладов двух одинаковых групп, расположенных в секторах противоположных знаков.

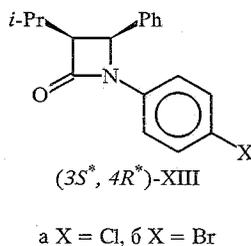
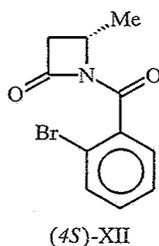
Таким образом, ни лактамное, ни квадрантное правило хиральности не может быть признано универсальным, каждое из них «работает» только при определенных типах замещения в цикле. Поэтому выяснение возможности применения известных секторных правил к простейшим 3-монозамещенным β-лактамам, а также к N-замещенным соединениям этого класса представляется актуальной задачей.

В соответствии с литературными данным [2, 35] оба правила, лактамное и квадрантное, позволяют правильно предсказать знак ЭК $n-\pi^*$ перехода для энантиомеров 4-метилазетидинона-2 (II): отрицательный при (4*R*)-конфигурации [рис. 5а,б; R³ = Me (здесь и далее неуказанные Rⁿ = H)] и положительный для соединения (4*S*)-II (рис. 5а,б; R⁴ = Me).

Известно [2], что абсолютная конфигурация *транс*-3,4-диалкилзамещенных азетидинонов-2 может быть успешно предсказана с помощью квадрантного правила. Однако возможность его применения к N-замещенным аналогам таких структур до сих пор не обсуждалась. Восполнить этот пробел нам удалось с помощью данных КД для двух энантиомеров N-(α,α-диметилбензил)замещенного *транс*-3,4-диметилазетидинона VIII, которые были получены нами на базе соединений известной абсолютной конфигурации [12].

Для (3*S*,4*S*)-энантиомера β-лактама VIII квадрантное правило предсказывает положительный ЭК, так как оба заместителя в цикле, как 3-Ме-, так и 4-Ме-группа, попадают в секторы положительного знака (рис. 6а). Если атом азота имеет sp^2 -гибридизацию, то α-бензильный атом углерода N-(α,α-диметил)бензильной группы должен лежать в узловой плоскости А; в этом случае при равной популяции ротамеров N-заместителя он не должен вносить вклад в оптическую активность.

Ситуация несколько изменяется при отклонении гибридизации атома азота от sp^2 к sp^3 , т. е. при некоторой пирамидализации его окружения. В качестве подтверждения возможности таких искажений в N-замещенных моноциклических азетидинонах можно привести результаты рентгеноструктурных исследований приведенных ниже N-ароил- [28] и N-арилазетидинонов [29].



В соединениях (4S)-XII и (3S*,4R*)-XIII угол, образованный экзоциклической связью N—C(1') с плоскостью β -лактамного кольца, колеблется в интервале 7,7...9,3°, несмотря на повышенное (по сравнению с N-алкиллазамещенными азетидинонами) стремление таких соединений к сохранению sp^2 -гибридизации за счет сопряжения. Возможно, что отклонение от планарности обусловлено стерическими взаимодействиями между заместителями при атоме азота и при C(4). В качестве подтверждения значимости для хироптических свойств таких величин искажения амидного хромофора можно отметить, что в упоминавшейся выше трициклической модели скрученного шестичленного лактама (3S)-X этот угол составляет 14,5° [31].

Резонно предположить, что подобные отклонения от планарности возможны и в случае рассматриваемых нами N-(α,α -диметилбензил)замещенных *транс*-3,4-диметилазетидинов-2 VIII. Вследствие выхода заместителя при атоме азота из нулевой плоскости «А» он может давать дополнительный вклад в оптическую активность. В частном случае энантиомера (3S,4S)-VIII наличие заместителя при атоме C(4) заставляет предположить предпочтительность трансoidalного расположения N-(α,α -диметил)бензильного фрагмента относительно метильной группы при C(4) в секторе отрицательного знака (рис. 6а). Это должно привести к некоторому уменьшению величины положительного ЭК в спектре КД β -лактам (3S,4S)-VIII по сравнению с таковым в случае описанного в литературе N-незамещенного *транс*-(3S,4S)-3,4-диметилазетидинона-2 IX [2]. Это вполне согласуется с экспериментально наблюдаемыми величинами дихроичного поглощения в максимуме полосы $n-\pi^*$ перехода: $\Delta\epsilon = +3,8$ для соединения (3S,4S)-VIII по сравнению с $\Delta\epsilon = +4,3$ для (3S,4S)-IX.

Аналогично для (3R,4R)-энантиомера VIII квадрантное правило предсказывает отрицательный ЭК (рис. 6б), что соответствует экспериментальным данным (рис. 4, кривые 4, 5).

Поскольку абсолютные конфигурации (3R,4R)- и (3S,4S)-энантиомеров VIII установлены нами независимым путем [12], это позволяет сделать вывод, что квадрантное правило применимо не только к не замещенным по атому азота азетидином *транс*-3,4-конфигурации, но и к аналогичным β -лактамным структурам с ахиральным заместителем бензильного типа на атоме азота. Хотя вклад N-заместителя в оптическую активность соединений данного класса противоположен вкладу от двух эндоциклических стереоцентров, но так как его величина невелика даже для столь объемистого заместителя, как α,α -диметилбензильная группа, можно предположить, что применимость квадрантного правила к N-замещенным азетидином должна сохраняться при довольно широких вариациях структуры N-заместителя.

Как отмечалось выше, хироптические свойства 3-монозамещенных азетидинов-2 не были описаны ранее и поэтому естественно, что проблема применения секторных правил к таким системам до сих пор не обсуждалась.

Попытка применения лактамного правила Огуры [35, 37] к двум энантиомерам 3-метилазетидинона-2 (I) привела к предсказанию знаков ЭК, противоположных экспериментально найденным. Так, для (3R)-энантиомера I лактамное правило предсказывает положительный знак ЭК (рис. 5б, $R^2 = \text{Me}$), а в спектре КД (3R)-I наблюдается отрицательный длинноволновый дихроичный максимум (рис. 2, кривая 2). Аналогично и для (3S)-энантиомера I предсказания лактамного правила (рис. 5б, $R^1 = \text{Me}$) не согласуются с экспериментальными данными (рис. 2, кривая 1).

Напротив, квадрантное правило вполне пригодно для установления корреляции между абсолютной конфигурацией центра C(3) и знака ЭК $n-\pi^*$ перехода амидного хромофора в случае 3-монозамещенных азетидинов-2 I. Оно предсказывает отрицательный ЭК для (3R)-энантиомера I (рис. 5а, $R^2 = \text{Me}$) и противоположный ЭК для (3S)-энантиомера I (рис. 5а, $R^1 = \text{Me}$), что соответствует экспериментально наблюдаемым знакам дихроичного поглощения в области 220...240 нм (рис. 2, кривые 2 и 1 соответственно).

Поскольку абсолютные конфигурации обоих энантиомеров 3-метилазетидинона-2 I установлены нами химическим путем, то можно сделать вывод,

что их оптическая активность может быть корректно описана только в рамках квадрантного правила, тогда как простое лактамное правило неприменимо к 3-монозамещенным азетидинонам-2. По-видимому, этот результат является следствием специфических особенностей четырехчленных циклических амидов, поскольку для пяти-, шести- и семичленных лактамов корреляция знака ЭК $n-\pi^*$ перехода с абсолютной конфигурацией молекулы обычно проводится в рамках простого лактамного правила [30, 33, 35, 38].

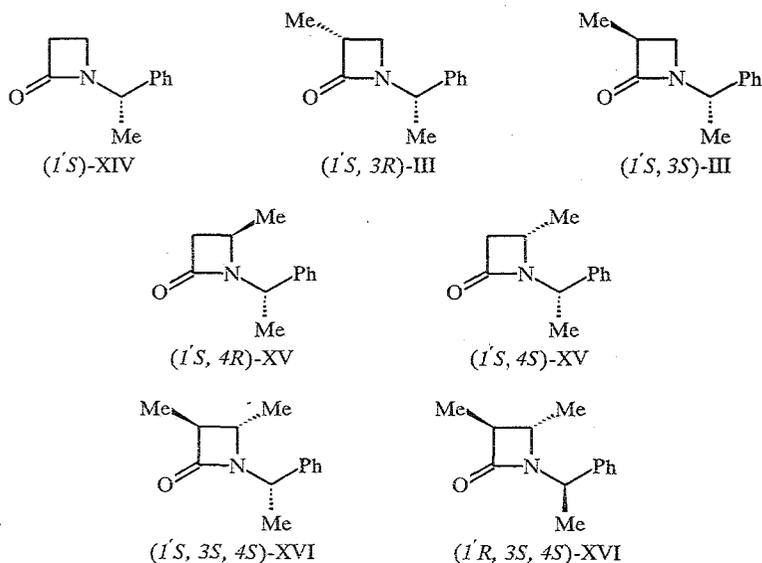
Учитывая применимость квадрантного правила к 3-монозамещенным азетидинонам без заместителя на атоме азота, а также незначительное влияние N-(α,α -диметил)бензильного заместителя на хироптические свойства даже *транс*-3,4-дизамещенных β -лактамов, можно использовать это правило для оценки абсолютной конфигурации $(-)$ 220^{КД}-3-метил-1-(α,α -диметил)бензилазетидинона (VII), образующегося при асимметрическом метилировании (*1'S*)-N- α -метилбензилазетидинона-2 XIV [11]. Квадрантное правило предсказывает отрицательный ЭК в случае (*3R*)-энантиомера VII (рис. 6б, R² = Me), тогда как для (*3S*)-энантиомера VII следует ожидать положительный ЭК (рис. 6б, R¹ = Me). Экспериментально наблюдаемый в спектре КД изомера $(-)$ 220^{КД}-VII отрицательный дихроичный экстремум в области 220...240 нм (рис. 4, кривая 1) позволяет приписать ему (*3R*)-конфигурацию.

Следует отметить близкое количественное подобие спектров КД (*3R*)-VII и соответствующего не замещенного по атому азота азетидинона (*3R*)-I (рис. 4 и 2 соответственно). Это еще раз подтверждает незначительный вклад в оптическую активность от N-(α,α -диметил)бензильного заместителя, не взаимодействующего с пространственно удаленным от него C(3) асимметрическим центром.

Таким образом, полученные нами результаты открывают возможность корреляции в рамках квадрантного правила знака ЭК $n-\pi^*$ перехода амидного хромофора с абсолютной конфигурацией моноалкил- и *транс*-3,4-диалкилазетидинонов-2 как не замещенных по атому азота, так и несущих ахиральный N-заместитель.

СПЕКТРЫ КД АЗЕТИДИНОВ-2 С ЭКЗО- И ЭНДОЦИКЛИЧЕСКИМИ СТЕРЕОЦЕНТРАМИ

Рассмотрим теперь хироптические свойства N-(α -метилбензил)замещенных азетидинонов, как не содержащих стереогенных центров в цикле (соединение XIV), так и имеющих один эндоциклический стереоцентр при



атоме $C_{(3)}$ (III) или $C_{(4)}$ (XV), а также аналогичных соединений, содержащих два *транс*-расположенных заместителя в β -лактамном цикле (XVI).

Спектральные характеристики азетидинонов, несущих α -метилбензильный заместитель при атоме азота, усложнены как в стереохимическом плане за счет дополнительного экзоциклического асимметрического центра $C_{(1')}$, так и в электронном — вследствие наличия ароматического хромофора, непосредственно связанного с этим стереоцентром. В таких системах следует ожидать появления в доступной измерением области (210...300 нм) кроме полосы $n-\pi^*$ перехода амидного хромофора двух дополнительных полос — малоинтенсивной и высокоинтенсивной, отвечающих соответственно 1L_b (B_{2u}) и 1L_a (B_{1u}) переходам ароматического хромофора [32, 39, 40]. Отметим, что в спектре КД исходного (*S*)- α -метилбензиламина наблюдается 5 дихроичных экстремумов в интервале 236...268 нм с величинами $\Delta\epsilon$ до +0,18, отвечающих 1L_b электронному переходу [41—43].

В соответствии с этим в ЭСП простейшего из соединений рассматриваемой группы, азетидинона XIV, и его 4-метильного аналога XV наблюдается малоинтенсивная ($\lg\epsilon \sim 2,5$) полоса при 245...265 нм с колебательной структурой, характерной для 1L_b перехода (рис. 1, кривые 2 и 3); плечо при 215...220 нм высокой интенсивности ($\lg\epsilon > 4$) может быть отнесено к разрешенному 1L_a переходу ароматического хромофора.

Отметим, что $n-\pi^*$ переход амидного хромофора не удается наблюдать в ЭСП соединений XIV, XV в виде отдельной полосы (ожидаемой низкой интенсивности) вследствие ее перекрывания с соседней интенсивной полосой разрешенного 1L_a перехода ароматического хромофора. Близкое расположение этих двух полос, отвечающих $n-\pi^*$ и 1L_a переходам, существенно усложняет также и интерпретацию спектров КД азетидинонов рассматриваемого типа.

Тем не менее, несмотря на сильное изотропное поглощение, все три теоретически ожидаемых в доступном измерением диапазоне длин волн электронных перехода удается обнаружить в спектрах КД большинства

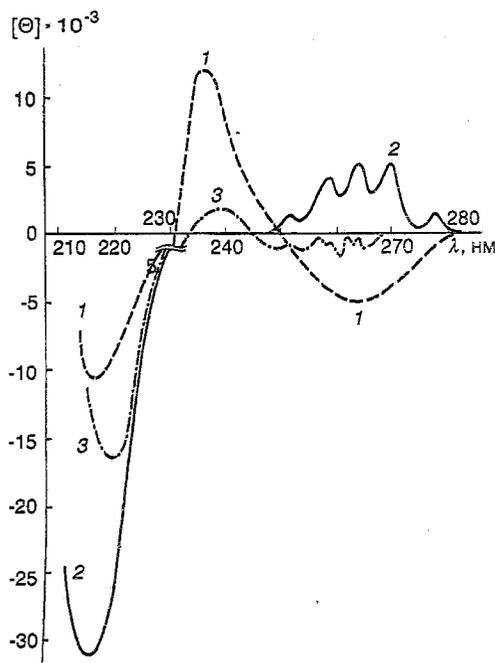


Рис. 7. Спектры КД (*1'S*)- α -метилбензил азетидинона (XIV), измеренные в гептане (1), метаноле (2) и диоксане (3); длинноволновые фрагменты спектров приведены в 20-кратном увеличении

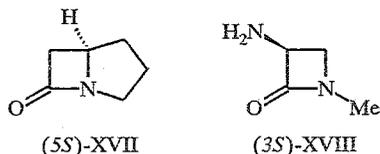
соединений этой группы при определенных соотношениях абсолютных конфигураций *эндо*- и *экзо*-циклических стереоцентров.

Так, например, спектр КД простейшего из соединений рассматриваемой группы, не замещенного в β -лактамном кольце азетидинона (*1'S*)-XIV (рис. 7), содержит дихроичные полосы, отвечающие электронным переходам трех типов. Малоинтенсивная длинноволновая полоса с колебательной структурой (которую удалось зафиксировать в спектрах, измеренных в метаноле и диоксане) в области 250...280 нм на основании ее положения, низкой интенсивности и формы должна быть отнесена к запрещенному 1L_b переходу ароматического хромофора. Интересно отметить, что ее знак (а также интенсивность) зависит от полярности используемого растворителя и изменяется от отрицательного в гептане до положительного в метаноле (рис. 7, кривые 1 и 2 соответственно). Такая чувствительность к природе растворителя, вероятно, связана с изменением популяции ротамеров α -метилбензильной группы за счет сольватации карбонила азетидинового цикла.

Интенсивный коротковолновый отрицательный дихроичный экстремум при 215...220 нм в спектре КД модельного соединения (*1'S*)-XIV (рис. 7) следует отнести к разрешенному 1L_a переходу ароматического хромофора на основании его интенсивности и положения, а также в соответствии с данными ЭСП (рис. 1, кривая 2).

Наиболее важный для стереохимических корреляций $n-\pi^*$ переход амидного хромофора в спектре КД азетидинона (*1'S*)-XIV проявляется в виде малоинтенсивной полосы в промежуточной области (235...245 нм). На первый взгляд аномальное батохромное смещение этого экстремума при увеличении полярности растворителя от 238 в гептане до 242 нм в диоксане (рис. 7, кривые 1 и 3 соответственно) и его отсутствие в спектре, измеренном в метаноле (кривая 2), объясняются эффектами перекрывания двух близко расположенных полос противоположных знаков и существенно разных интенсивностей. Действительно, в такой ситуации наблюдаемые экспериментально положение и интенсивность меньшего из двух дихроичных экстремумов противоположных знаков должны сильно отличаться от его истинных параметров за счет сильной деформации меньшей полосы при ее сложении с соседней, более интенсивной. Моделирование подобных ситуаций сложением двух индивидуальных гауссовых полос с различными характеристиками [39] показывает, что искажение спектральных параметров менее интенсивной из двух полос становится все более существенным по мере их сближения. Поэтому наблюдаемое экспериментально длинноволновое смещение и уменьшение интенсивности полосы $n-\pi^*$ перехода в спектре КД азетидинона (*1'S*)-XIV, измеренном в диоксане (рис. 7, кривая 3), по сравнению с гептаном (кривая 1), являются косвенными свидетельствами гипсохромного смещения этой полосы с увеличением полярности растворителя, ожидаемого для электронных переходов данного типа. Тот факт, что в спектре КД того же соединения (*1'S*)-XIV, измеренном в метаноле, ЭК $n-\pi^*$ перехода вообще не удается обнаружить, связан, вероятно, с дальнейшим сближением максимумов $n-\pi^*$ и 1L_a переходов за счет гипсохромного смещения первого и увеличения интенсивности последнего из них (рис. 7, кривая 2). Это приводит к полной маскировке слабой положительной полосы сильной отрицательной.

В качестве дополнительного подтверждения правильности идентификации полосы $n-\pi^*$ перехода отметим, что именно такое отнесение было сделано для дихроичной полосы при 231 нм ($\Delta\epsilon -3,8$), наблюдаемой в спектре КД бициклического азетидинона (*5S*)-XVII, не содержащего иных хромофоров, кроме амидного [6]. Оно было подтверждено также результатами полуэмпирических квантово-химических расчетов для модельного *N*-метилзамещенного моноциклического азетидинона (*3S*)-XVIII [7].



Таким образом, спектры КД модельного соединения (*1'S*)-XIV с экзоциклическим стереоцентром в качестве единственного источника хиральности позволяют сделать вывод, что (*S*)- α -метилбензильный заместитель при атоме азота дает положительный вклад в оптическую активность $n-\pi^*$ перехода амидного хромофора в β -лактаменных структурах, причем этот вклад существенно меньше ($\Delta\epsilon$ 0,03...0,23) найденного ранее для эндоциклических стереоцентров (см. табл.).

Оптическая активность *N*- α -метилбензилзамещенных производных монометилированных азетидинов III и XV определяется наличием двух стереоцентров — экзо- и эндо-циклического. Спектры КД двух диастереомеров 3-метилзамещенного β -лактама, (*1'S,3S*)-III и (*1'S,3R*)-III, отличающихся абсолютной конфигурацией эндоциклического асимметрического атома углерода, согласуются с предположением об аддитивности вкладов в оптическую активность $n-\pi^*$ перехода от C(3) и C(1') стереоцентров (рис. 8 и 9).

Спектры КД (*1'S,3S*)-диастереомера соединения III (рис. 8) качественно подобны рассмотренным выше спектрам КД более простой модели с одним экзоциклическим стереоцентром, (*1'S*)-XIV (рис. 7). Спектр соединения (*1'S,3S*)-III, измеренный в гептане, также содержит все три ожидаемых полосы, отвечающих 1L_a , $n-\pi^*$ и 1L_b переходам, при практически тех же длинах волн и с сопоставимыми интенсивностями (рис. 8). Интенсивность положительного дихроичного максимума при 236 нм, отвечающего $n-\pi^*$ переходу, увеличена вдвое по сравнению с найденным для модели (*1'S*)-XIV с одним стереоцентром ($\Delta\epsilon$ 0,45 и 0,23 соответственно). Это позволяет считать, что эндоциклический стереоцентр C(3) при (*S*)-конфигурации также вносит положительный вклад в оптическую активность $n-\pi^*$ перехода, величина которого сопоставима с положительным вкладом от (*S*)-*N*- α -метилбензильного заместителя.

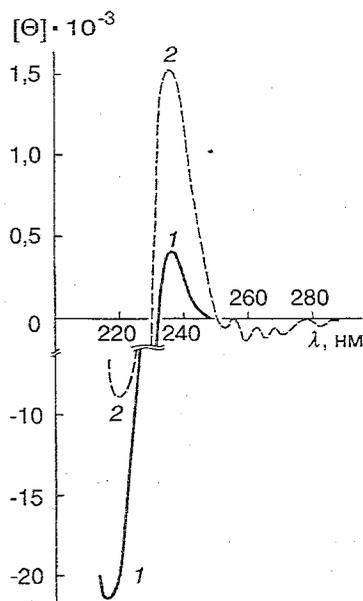


Рис. 8. Спектры КД (*1'S,3S*)-3-метил-1-(α -метилбензил)азетидинона (III), измеренные в диоксане (1) и гептане (2); длинноволновые фрагменты спектров приведены в 10-кратном увеличении

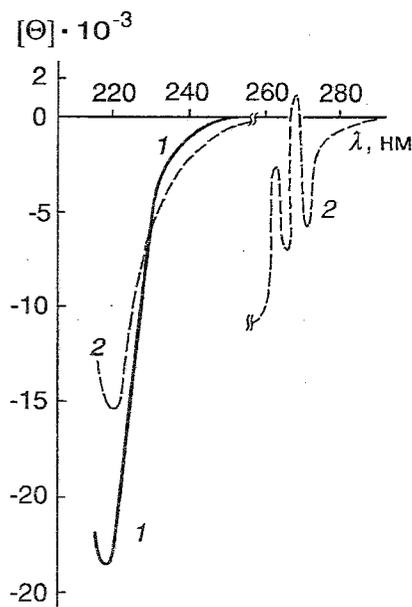


Рис. 9. Спектры КД ($1'S,3R$)-3-метил-1-(α -метилбензил)азетидиона (III), измеренные в диоксане (1) и гептане (2); длинноволновая часть кривой 2 увеличена в 200 раз

При условии аддитивности двух источников хиральности естественно ожидать, что при изменении абсолютной конфигурации одного из двух стереоцентров в соединении III два вклада в оптическую активность $n-\pi^*$ перехода, имеющие теперь противоположные знаки, при сопоставимых их величинах могут взаимно уничтожаться. В полном соответствии с этим предположением в спектре КД диастереомера ($1'S,3R$)-III с измененной на противоположную абсолютной конфигурацией C(3) центра не удается наблюдать дихроичной полосы, отвечающей $n-\pi^*$ переходу, что позволяет сделать вывод об отрицательном вкладе в его оптическую активность от эндоциклического стереоцентра (рис. 9). Форма, положение и интенсивность дихроичных полос, обусловленных ароматическими 1L_b и 1L_a переходами, близки к найденным для диастереомера ($1'S,3S$)-III.

Спектральные характеристики пары диастереомеров 4-метилзамещенного азетидиона ($1'S,4S$)-XV и ($1'S,4R$)-XV (рис. 10 и 11) качественно сходны с таковыми для двух диастереомеров рассмотренного выше 3-метильного аналога III (рис. 8 и 9). Существенным количественным отличием является возросшая более чем на порядок интенсивность дихроичного экстремума, связанного с $n-\pi^*$ переходом: $\Delta\epsilon$ 0,45 и 4,6 для (S,S)-диастереомеров 3-Ме- и 4-Ме-замещенных β -лактамов соответственно. Этот эффект можно отнести за счет стерического взаимодействия N-заместителя с 4-Ме-группой в ($1'S,4S$)-XV, приводящего к ограничению конфигурационной подвижности α -метилбензильной группы (вращение относительно N—C($1'$)) связи). Вероятно, и в этом случае оба ароматических перехода 1L_b и 1L_a имеют отрицательную вращательную силу, хотя характерная колебательная структура последнего и проявляется в области положительных значений эллиптичности — за счет наложения 1L_a перехода на длинноволновую ветвь более интенсивного положительного дихроичного максимума $n-\pi^*$ перехода (рис. 10, кривая 1).

Знак ЭК $n-\pi^*$ перехода и в этой паре диастереомеров положителен при (S)-конфигурации эндоциклического центра C(4) (рис. 10) и отрицателен при его (R)-конфигурации (рис. 11). Благодаря более высокой его интенсивности и, следовательно, меньших искажений за счет перекрывания с соседней полосой ароматического 1L_b перехода в спектрах КД обоих

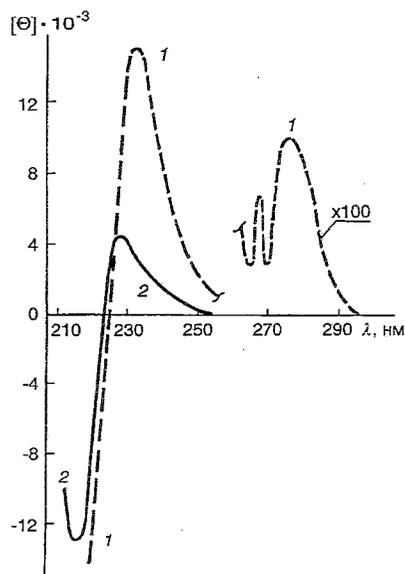


Рис. 10. Спектры КД ($1'S,4S$)-4-метил-1-(α -метилбензил)азетидинона (XV), измеренные в гептане (1) и в метаноле (2); длинноволновая часть кривой 1 увеличена в 100 раз

диастереомеров азетидинона XV наблюдается «нормальный» эффект растворителя: с увеличением его полярности (гептан—метанол) максимум полосы $n-\pi^*$ перехода смещается гипсохромно на 7...8 нм, что подтверждает правильность сделанного отнесения (табл.).

В спектрах КД обоих диастереомерных соединений с тремя асимметрическими центрами, ($1'S,3S,4S$)-XV и ($1'R,3S,4S$)-XVI (рис. 12), отличающихся только абсолютной конфигурацией α -метилбензильного заместителя, дихроичная полоса, отвечающая $n-\pi^*$ переходу, имеет во всех случаях положительную вращательную силу в соответствии с (S)-конфигурацией эндоциклических стереоцентров и независимо от абсолютной конфигурации

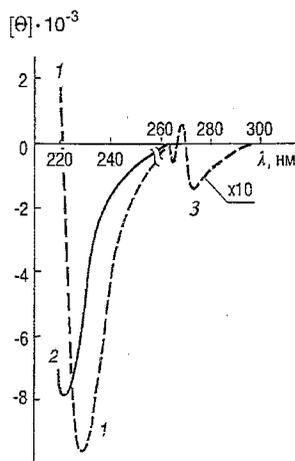


Рис. 11. Спектры КД ($1'S,4R$)-4-метил-1-(α -метилбензил)азетидинона (XV), измеренные в гептане (1), метаноле (2) и диоксане (3); длинноволновый фрагмент кривой 3 увеличен в 10 раз

Параметры полосы $n-\pi^*$ -перехода в спектрах КД N- и/или C-замещенных азетидинонов-2 ($\Delta\varepsilon$ и λ_{\max})

Соединение	$\Delta\varepsilon$	λ_{\max} , нм	Растворитель	Соединение	$\Delta\varepsilon$	λ_{\max} , нм	Растворитель
(3S)-I	> +0,8* ³	< 210* ³	Метанол	(1'S,4S)-XV	+4,6	232	Гептан
(4S)-II* ¹	+2,1	216	Гептан		+1,5	233	Диоксан
(3S,4S)-V* ²	+4,3	218	Гептан		+1,2	225	Метанол
(3R,4S)-V* ¹	+1,2	219	Гептан	(1'S,3S,4S)-XVI	+1,8	232	Диоксан
(3R)-I	-0,9	204	Метанол		+1,1	227	Метанол
(4R)-II* ¹	-2,3	216	Гептан	(1'R,3S,4S)-XVI	+3,6	230	Гептан
	-2,1	211	Метанол		+2,4	228	Диоксан
(3S,4S)-VIII	+3,9	232	Гептан		+2,8	220	Метанол
	+3,8	223	Метанол	(1'S,3R)-III	(-)* ⁴		Гептан
(3R)-VII	-0,8	217	Метанол		(-)* ⁴		Диоксан
(3R,4R)-VIII	-2,4	232	Гептан	(1'S,4R)-XV	-2,9	230	Гептан
	-2,0	225	Метанол		-2,4	222	Метанол
(1'S)-XIV	+0,23	238	Гептан				
	+0,03	242	Диоксан				
(1'S,3S)-III	+0,45	236	Гептан				
	+0,12	236	Диоксан				
	+0,25	246	Метанол				

*¹ Приведены данные из работы [2].

*² Приведены данные из работы [8].

*³ Дихроичный максимум не удается измерить из-за неблагоприятного соотношения дихроичного и изотропного поглощения.

*⁴ Отрицательный дихроичный экстремум перекрывается более интенсивной полосой ¹L_a перехода того же знака.

экзоциклического центра. Коротковолновое смещение ее максимума с увеличением полярности растворителя на 6...10 нм (табл.) подтверждает правильность отнесения. Тенденции в изменении величин эллиптичности в максимуме полосы $n-\pi^*$ перехода предполагают положительный вклад от N- α -метилбензильного заместителя при его (1'R)-конфигурации и отрицательный — при (1'S)-конфигурации. Изменение знака вклада в оптическую активность от конформационно подвижного N-заместителя по сравнению с найденным ранее положительным для незамещенной в цикле модели (1'S)-XIV подтверждает возможность существенного изменения популяции ротамеров N-заместителя за счет его пространственного взаимодействия с 4-метильной группой. Несмотря на это величина вклада в оптическую активность $n-\pi^*$ перехода от N- α -метилбензильного заместителя остается небольшой по сравнению с вкладом от эндоциклических стереоцентров, которые и определяют знак ЭК этого перехода.

Таким образом, сопоставление хироптических свойств азетидинонов, несущих α -метилбензильную группу на атоме азота, с их абсолютными конфигурациями, установленными независимыми методами, показывает четкую корреляцию знака ЭК $n-\pi^*$ перехода амидного хромофора с абсолютной конфигурацией эндоциклических стереоцентров, независимо от стереохимии хирального N- α -метилбензильного заместителя (см., например, рис. 12). Так же, как и для азетидинонов, не содержащих заместителя при атоме азота или несущих ахиральный N-заместитель, в рассматриваемой группе соединений при (R)- или (R,R)-конфигурации C(3)- и/или C(4)-стереоцентров $n-\pi^*$ переход имеет отрицательную вращательную силу, а при (S)- или (S,S)-конфигурации эндоциклических стереоцентров ЭК этого перехода положителен. Это вполне согласуется с предсказаниями,

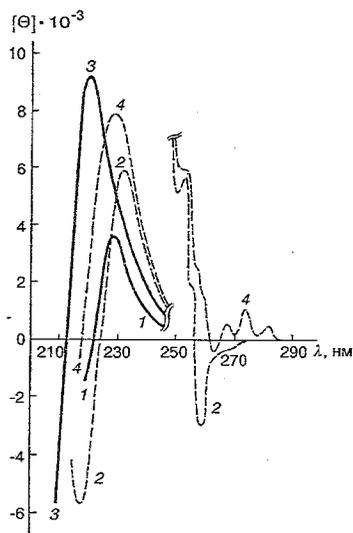


Рис. 12. Спектры КД (*1'S,3S,4S*)- (1, 2) и (*1'R,3S,4S*)- (3, 4) диастереомеров *транс*-3,4-диметил-1-(α -метилбензил)азетидинона (XVI), измеренные в гептане (1, 3) и в метаноле (2, 4); длинноволновые фрагменты кривых 2 и 4 увеличены в 10 раз

основанными на квадрантном правиле (рис. 6а,б) с учетом вклада только асимметрических центров β -лактамного цикла.

Таким образом, хироптические свойства самых различных типов 3- и 4-монометил- и *транс*-3,4-диметилазетидинов, как не замещенных по атому азота, так и несущих ахиральный или хиральный N-заместитель, могут быть успешно описаны в рамках квадрантного правила при условии надежной идентификации $n \rightarrow \pi^*$ перехода β -лактамного хромофора. С целью дополнительного подтверждения правильности предложенных в этой работе отнесений нами начаты исследования тиааналогов азетидинов-2.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры КД измерены на спектрополяриметре J-20 фирмы JASCO в кюветках длиной 10, 1 и 0,1 мм. Измерения ЭСП проводились на спектрофотометре Cary-15 фирмы Varian.

(*1'S,3S*)-N-(α -Метилбензил)-3-метилазетидион-2 (III) получен описанным ранее методом [10] с удельным вращением $[\alpha]_D -129,4^\circ$ (с 2,3; CCl_4).

(*3^2S,2S*)-N-(α -Метилбензил)- β -аминоизомазляная кислота (IV). Раствор 0,209 г (1,1 ммоль) азетидинона (-)D-III (с отрицательным дихроичным поглощением при 235 нм в спектре КД, измеренном в метаноле) в 35 мл 6 н. соляной кислоты кипятят в токе аргона в течение 3 ч. Реакционную смесь упаривают досуха в вакууме, остаток растворяют в 3 мл воды и наносят на колонку с ионообменной смолой Dowex (1 \times 8, 20/50 меш, фирмы Serva), промывают последовательно 0,1 н. соляной кислотой и далее дистиллированной водой (до полного удаления ионов Cl^-). Затем элюируют аминокислоту 0,2 н. раствором аммиака в виде аммонийной соли, после упаривания водного раствора которой на роторном испарителе получают 0,160 г (66%) аминокислоты (+)D-IV. $T_{пл}$ 148...150 $^\circ C$ (в запаянном капилляре, из смеси метанола с этанолом), $[\alpha]_D^{20} +5,3^\circ$ (с 2,0; MeOH), R_f 0,33 в смеси BuOH—HCOOH—H₂O в соотношении 16 : 1 : 3.

(2S)- β -Аминоизомазляная кислота (V). Раствор 0,1533 г (0,75 ммоль) аминокислоты (+)D-IV с удельным вращением $[\alpha]_D^{20} +5,3^\circ$ (с 2,0; MeOH) в 5 мл ледяной уксусной кислоты гидрируют в присутствии свежеприготовленной Pd-черни при перемешивании. После обработки реакционной смеси стандартным способом выделяют 0,099 г (97%) (+)D- β -аминоизомазляной кислоты (V). $T_{пл}$ 200...202 $^\circ C$ (в запаянном капилляре), $[\alpha]_D^{20} +8,3^\circ$ (с 1,2; MeOH), R_f 0,21 в смеси BuOH—HCOOH—H₂O в соотношении 16 : 1 : 3. Лит. данные: $T_{пл}$ 194...195 $^\circ C$, $[\alpha]_D^{20} +15,4^\circ$ (с 5,0; H₂O) [17].

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (код проекта 93-03-4593), а также ГК РФ по ВО, НТП «Тонкий органический синтез» (грант ФТ-28).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Романова Н. Н., Талло Т. Г., Бундель Ю. Г. // ЖОрХ. — 1995. — В печати.
2. Rehling H., Jensen H. // *Tetrah. Lett.* — 1972. — N 27. — P. 2793.
3. Hauer J., Sebenda J. // *Coll. Czech. Chem. Commun.* — 1983. — Vol. 48. — P. 1597.
4. Polonski T., Milewska M. J. // *Croat. Chem. Acta.* — 1989. — Vol. 62 (2A). — P. 129.
5. Berova N. D., Christoskova S. C., Simova E. M., Kurtev B. J. // *Comp. rend. Acad. bulg. Sci.* — 1982. — Vol. 35. — P. 657.
6. Busson R., Vanderhaeghe H. // *J. Org. Chem.* — 1978. — Vol. 43. — P. 4438.
7. Boyd D. B., Riehl J. P., Richardson F. S. // *Tetrahedron.* — 1979. — Vol. 35. — P. 1499.
8. Busson R., Roets E., Vanderhaeghe H. // *J. Org. Chem.* — 1978. — Vol. 43. — P. 4434.
9. Harada S., Tsubotani S., Shinagawa S., Asai M. // *Tetrahedron.* — 1983. — Vol. 39. — P. 75.
10. Романова Н. Н., Будылин В. А., Гришина Г. В., Потапов В. М., Торочешников В. Н., Демчук М. Л., Бундель Ю. Г. // ХГС. — 1984. — № 12. — С. 1644.
11. Романова Н. Н., Будылин В. А., Гришина Г. В., Потапов В. М., Демчук М. Л., Сивкова И. Ю., Бундель Ю. Г. // ХГС. — 1986. — № 5. — С. 607.
12. Романова Н. Н., Талло Т. Г., Борисенко А. А., Бундель Ю. Г. // ХГС. — 1990. — № 7. — С. 914.
13. Романова Н. Н., Будылин В. А., Гришина Г. В., Потапов В. М., Бундель Ю. Г. // ХГС. — 1985. — № 1. — С. 134.
14. Pat. 1807498 Ger. Offen / Bestian H., Jensen H. // С. А. — 1970. — Vol. 73. — 45312.
15. Pat. 1807496 Ger. Offen / Kampe K.-D. // С. А. — 1970. — Vol. 73. — 45313.
16. Okano K., Morimoto T., Sekiya M. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* — 1984. — N 13. — P. 883.
17. Okamoto S., Harada T., Tai A. // *Bull. Chem. Soc. Japan.* — 1979. — Vol. 52. — P. 2670.
18. Schellman J. A., Oriol P. // *J. Chem. Phys.* — 1962. — Vol. 37. — P. 2114.
19. Litman B. J., Schellman J. A. // *J. Phys. Chem.* — 1965. — Vol. 69. — P. 978.
20. Schellman J. A., Nielson E. B. // *J. Phys. Chem.* — 1967. — Vol. 71. — P. 3914.
21. Richardson F. S., Strickland R., Shillady D. D. // *J. Phys. Chem.* — 1973. — Vol. 77. — P. 248.
22. Geiger R. E., Wagniere G. H. // *Helv. Chim. Acta.* — 1975. — Vol. 58. — P. 738.
23. Klyne W., Kirk D. N., Tilley J., Suginome H. // *Tetrahedron.* — 1980. — Vol. 36. — P. 543.
24. Ong E. C., Cusachs L. C., Weigang O. E. // *J. Chem. Phys.* — 1977. — Vol. 67. — P. 3289.
25. Urry D. W. // *J. Phys. Chem.* — 1968. — Vol. 72. — P. 3035.
26. Blaha K., Malon P., Tichy M., Fric I., Usha R., Ramakumar S., Venkatesan K. // *Coll. Czech. Chem. Commun.* — 1978. — Vol. 43. — P. 3241.
27. Greenfield N. J., Fasman G. D. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1970. — Vol. 92. — P. 177.
28. Paulus E. F., Kobelt D., Jensen H. // *Angew. Chem.* — 1969. — Bd 81. — S. 1048.
29. Luche J. L., Kagan H. B., Parthasarathy R., Tsoucaris G., de Rango C., Zehwer C. // *Tetrahedron.* — 1968. — Vol. 24. — P. 1275.
30. Jackman L. M., Webb R. L., Yick H. C. // *J. Org. Chem.* — 1982. — Vol. 47. — P. 1824.
31. Ramakumar S. R., Venkatesan K., Weber H. P. // *Helv. Chim. Acta.* — 1977. — Vol. 60. — P. 1691.
32. Краббе П. // Применение хироптических методов в химии. — М.: Мир, 1974. — С. 168.
33. Kirk D. N. // *Tetrahedron.* — 1986. — Vol. 42. — P. 777.
34. Takayanagi H., Hara I., Goto M., Ogura H. // *Croat. Chem. Acta.* — 1989. — Vol. 62 (2A). — P. 89.
35. Ogura H., Takayanagi H., Kubo K., Furuhashi K. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1973. — Vol. 95. — P. 8056.
36. Kajtar M., Kajtar J., Rohricht J., Angyan J. G. // *Croat. Chem. Acta.* — 1989. — Vol. 62 (2A). — P. 245.
37. Ogura H., Takeda K., Takahashi H. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1975. — Vol. 23. — P. 2469.
38. Ogura H., Takayanagi H., Furuhashi K. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* — 1976. — N 6. — P. 665.
39. Дунина В. В., Рухадзе Е. Г., Потапов В. М. Получение и исследование оптически активных веществ. — МГУ, 1979. — 328 с.
40. De Angelis G. G., Wildman W. C. // *Tetrahedron.* — 1969. — Vol. 25. — P. 5099.
41. Johnson W. C., Fontana L. P., Smith H. E. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1987. — Vol. 109. — P. 3361.
42. Snatzke V. G. // *Angew. Chem.* — 1979. — Bd 91. — S. 380.
43. Smith H. E. // *Croat. Chem. Acta.* — 1989. — Vol. 62 (2A). — P. 201.