

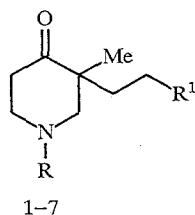
Е. Л. Гайдарова, А. Э. Алиев, Т. И. Чумаков, Г. В. Гришина

3,3-ДИЗАМЕЩЕННЫЕ ПИПЕРИДИН-4-ОНЫ. КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДАМИ ЯМР И КРУГОВОГО ДИХРОИЗМА

С помощью спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C установлена конформационная неоднородность хиральных 3,3-дизамещенных пиперидин-4-онов. Преобладающим в конформационном равновесии является конформер с экваториально ориентированной метильной группой при атоме С(3). Для (1' S, 3S)-1-(1'-фенилэтил)-3-(2-цианозтил)- и 1,3-диметилпиперидин-4-онов найдены параметры спектров ЯМР ^1H , которые могут служить критериями конформационной однородности молекул пиперидин-4-онов. Конформационный состав (3S)-энантиомеров 1,3-диметил-3-(2-цианозтил)- и 1,3-диметил-3-(2-карбометоксизтил) пиперидин-4-онов оценен также на основании теоретического анализа спектров кругового дихроизма в растворителях различной полярности.

Пиперидин-4-оны 1—7, получение которых описано нами ранее [1, 2], служат удобными хиральными синтонами в тонком органическом синтезе новых хиральных производных пиперидинового ряда [3].

Данная работа связана с конформационным анализом серии хиральных пиперидин-4-онов 1—7, содержащих четвертичный хиральный центр при атоме С(3), методами спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C и кругового дихроизма (КД).



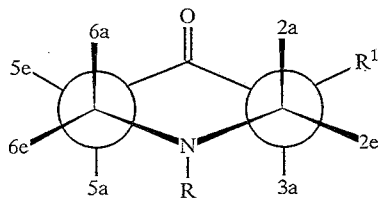
Соединение	R	R ¹
1	CH ₃	CN
2	CH ₃	COOMe
3	CH ₃	COMe
4	CH ₂ C ₆ H ₅	CN
5	CH ₂ C ₆ H ₅	COOMe
6а,б	(S)-CH(CH ₃)C ₆ H ₅	CN
7а,б	(S)-CH(CH ₃)C ₆ H ₅	COOMe

Пиперидин-4-оны 1—3 использованы для исследования в виде (3S)-энантиомеров 98% оптической чистоты. Пиперидин-4-оны 4 и 5 также исследованы в виде (3S)-энантиомеров, однако их оптическая чистота составляет 27 и 46% соответственно. В серии исследуемых пиперидин-4-онов 1—7 стереохимически наиболее сложными являются соединения 6 и 7. Каждое из них представляет собой неразделимую смесь находящихся в соотношении 1 : 1 диастереомеров 6а,б и 7а,б соответственно. Этот вывод сделан на основании удвоения всего набора сигналов в спектре ЯМР ^{13}C пиперидин-4-она 6 с равным соотношением интегральных интенсивностей и удвоения сигналов протонов б-Н_с, метильной и метинной групп фенилэтильного заместителя при атоме азота и группы СН₃ метокси-карбонилэтильного заместителя при атоме С(3) в спектре ЯМР ^1H пиперидин-4-она 7. Диастереомеры 6а и 7а имеют (1' S, 3S)-конфигурацию, а диастереомеры 6б и 7б — (1' S, 3R)-конфигурацию.

Наличие в молекулах пиперидин-4-онов 1—7 четвертичного центра С(3) в значительной степени затрудняет использование спектроскопии ЯМР ^1H для определения пространственной ориентации заместителей прямым анализом величин КССВ протонов цикла и конформационный анализ этих соединений в целом. В связи с этим оказалось необходимым сначала

проанализировать данные ЯМР ^1H и ^{13}C для выбранных нами в качестве модельных (1'*S*, 3*S*)-1-(1'-фенилэтил)-3-(2-цианоэтил)пиперидин-4-она **8**, 1,3-диметилпиперидин-4-она **9** и *цис*-(1*e*,2*e*, 5*e*-CH₃)- и *транс*-(1*e*,2*e*, 5*a*-CH₃)-изомеров 1,2,5-триметил-5-(2-цианоэтил)пиперидин-4-она **10a** и **10b**, строение которых строго установлено ранее с помощью спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C и РСА [4, 5, 6].

Молекула пиперидин-4-она **9**, по данным РСА [6], в твердой фазе существует в конформации кресло с экваториально ориентированными 2-цианоэтильной группой при атоме С(3) и (*S*)-фенилэтильным заместителем на атоме азота. Большие торсионные углы вокруг связей С(2)—С(3) (57,2°) и С(5)—С(6) (53,8°) определяют двугранные углы для взаимодействующих протонов (2-Н_a, 3-Н_a) и (5-Н_a, 6-Н_a) близкими к 180°, что, в соответствии с зависимостью Карплуса [7], дает максимально возможные для пиперидин-4-онов величины КССВ $^3J = 11,05$ и $11,56$ Гц соответственно (табл. 2). В то же время величины вицинальных КССВ 3J (5-Н_e, 6-Н_a) и 3J (5-Н_e, 6-Н_e), определяемые близкими к 60° двугранными углами, малы (3,33 и 3,17 Гц соответственно, табл. 2). Совпадение значений КССВ, экспериментально наблюдаемых в спектрах ЯМР ^1H пиперидин-4-она **9**, со значениями, рассчитанными по уравнению Карплуса для установленной методом РСА конформации, однозначно свидетельствуют о том, что и в растворе пиперидин-4-он **9** существует в конформации кресло с диэкваториально ориентированными заместителями и конформационно однороден.

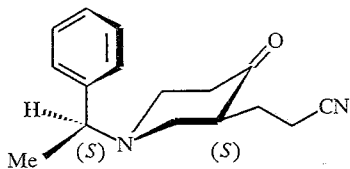


R = (*S*)-CH(Me)Ph;

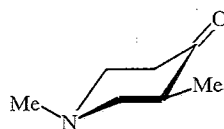
R¹ = CH₂CH₂CN (**8**);

R = R¹ = Me (**9**)

Достаточно близкие к рассмотренным для пиперидин-4-она **8** значения КССВ в 1,3-диметилпиперидин-4-оне **9** (табл. 2) свидетельствуют о том, что пиперидин-4-он **9** в растворе существует в кресловидной конформации с диэкваториальной ориентацией метильных групп при атоме С(3) и на атоме азота пиперидинового цикла и также конформационно однороден.



8



9

Следовательно, для пиперидин-4-онов **8** и **9** найдены параметры спектров ЯМР ^1H , величины которых характеристичны и могут служить критериями конформационной однородности пиперидин-4-онов: разность химических сдвигов протонов при атоме С(2) ($\Delta\delta = \delta(2\text{-H}_e) - \delta(2\text{-H}_a)$; 0,99 и 0,97; табл. 1) и при С(6) ($\Delta\delta = \delta(6\text{-H}_e) - \delta(6\text{-H}_a)$; 0,69 и 0,78 м. д., табл. 1); *транс*-вицинальная КССВ 3J (5-Н_a, 6-Н_a) = 11,56 и 12,37 Гц (табл. 2);

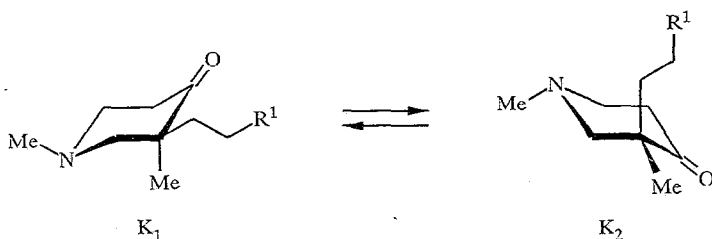
Химические сдвиги ^1H (δ , м. д., внутр. ТМС, CDCl_3) в пиперидин-4-онах 1—5, 7—9

Соединение	2-Н _а	2-Н _б	3-Н _а	5-Н _а	5-Н _б	6-Н _а	6-Н _б	3-СН ₃	N-СН ₃	3-СН ₂ -СН ₂	Другие
1	2,37	2,50	—	2,50	2,54	2,63	2,71	1,14	2,32	1,84...2,36	—
2	2,27	2,56	—	2,61	2,42	2,51	2,80	1,08	2,32	1,80...2,30	3,66 (COOCH ₃)
3	2,26	2,56	—	2,58	2,40	2,50	2,79	1,04	2,32	1,70...2,40	2,13 (COCH ₃)
4	2,33	2,52	—	2,53	2,51	2,88	3,04	1,10	—	1,83...2,25	3,53 и 3,61 (N-СН ₂), 7,28...7,39 (СН ₂ С ₆ Н ₅)
5	2,24	2,59	—	2,62	2,39	2,54	2,88	1,01	—	1,79...2,24	3,51 и 3,58 (N-СН ₂), 3,65 (COOCH ₃), 7,26...7,35 (СН ₂ С ₆ Н ₅)
7а	2,17	2,61	—	2,63	2,36	2,46	3,05	0,95	—	1,78...2,30	1,39 (СН(СН ₃)С ₆ Н ₅), 3,57 (СН(СН ₃)С ₆ Н ₅), 3,66 (COOCH ₃), 7,25...7,36 (СН ₂ С ₆ Н ₅)
7б	2,17	2,61	—	2,63	2,36	2,46	3,05	1,03	—	1,78...2,30	1,39 (СН(СН ₃)С ₆ Н ₅), 3,53 (СН(СН ₃)С ₆ Н ₅), 3,67 (COOCH ₃), 7,25...7,36 (СН ₂ С ₆ Н ₅)
8	2,11	3,08	2,66	2,62	2,34	2,41	3,19	—	—	1,46...2,42	1,42 (СН(СН ₃)С ₆ Н ₅), 3,67 (СН(СН ₃)С ₆ Н ₅), 7,27...7,34 (СН ₂ С ₆ Н ₅)
9	2,08	3,06	2,67	2,63	2,35	2,38	3,07	1,01	2,30	—	—

дальняя КССВ 4J (2-Н_e, 6-Н_e) = 2,68 и 2,87 Гц (табл. 2), соответствующая правилу «W» [8], наряду с очень маленькой по величине дальней константой 4J между протонами (2-Н_a, 6-Н_a) (анти-«W»).

В дальнейшем значения химических сдвигов и величины КССВ протонов для пиперидин-4-онов 8 и 9 использованы нами в качестве граничных при определении пространственного строения всей серии хиральных 3,3-дизамещенных пиперидин-4-онов 1—7.

Для исследуемых 3,3-дизамещенных пиперидин-4-онов 1—5 и 7 отмечаются существенные отклонения экспериментально наблюдаемых величин рассматриваемых параметров от их граничных значений в конформационно однородных пиперидин-4-онах 8 и 9 (табл. 1 и 2). Вероятно, это связано с существованием для 3,3-дизамещенных пиперидин-4-онов 1—5 и 7 конформационного равновесия $K_1 \rightleftharpoons K_2$, вызванного инверсией цикла:



Оценим доли конформеров K_1 и K_2 в конформационном равновесии. Для этого обозначим их n_{K1} и n_{K2} так, что

$$n_{K1} + n_{K2} = 1, \quad (1)$$

$$\text{а } \Delta n = n_{K2} - n_{K1}, \quad (2)$$

где Δn — разность заселенностей преобладающего и минорного конформеров.

Экспериментально наблюдаемые для пиперидин-4-онов 1—5 и 7 значения параметров спектров ЯМР ${}^1H\hat{\rho}$ могут быть представлены в следующем виде:

$$\hat{\rho} = \rho_{K1}^0 \cdot n_{K1} + \rho_{K2}^0 \cdot n_{K2}, \quad (3)$$

где ρ_{K1}^0 и ρ_{K2}^0 — граничные значения этих параметров для конформеров K_1 и K_2 соответственно, а произведение $\rho_{K1}^0 \cdot n_{K1}$ отражает вклад конформера K_1 в параметр $\hat{\rho}$.

Для оценки конформационного состава 3,3-дизамещенных пиперидин-4-онов 1—5 и 7 в качестве параметров $\hat{\rho}$ были выбраны трансвициальные КССВ 3J (5-Н_a, 6-Н_a) и 3J (5-Н_e, 6-Н_e), дальние константы ССВ 4J (2-Н_e, 6-Н_e) и 4J (2-Н_a, 6-Н_a), а также разность химических сдвигов протонов 6-Н_e и 6-Н_a ($\Delta\delta = \delta(6-Н_e) - \delta(6-Н_a)$), поскольку при изменении положения конформационного равновесия $K_1 \rightleftharpoons K_2$ наиболее существенно меняются величины именно этих параметров (табл. 1 и 2). В качестве граничных значений параметров ρ_{K1}^0 для конформеров K_1 и K_2 выбраны усредненные значения соответствующих КССВ и $\Delta\delta$ для конформационно однородных пиперидин-4-онов 8 и 9 (табл. 1 и 2):

$${}^3J^0(5-Н_a, 6-Н_a) = 11,75 \text{ Гц } (J_{aa}^0); \quad {}^3J^0(5-Н_e, 6-Н_e) = 2,98 \text{ Гц } (J_{ee}^0);$$

$${}^4J^0(2-Н_a, 6-Н_a) = 2,78 \text{ Гц } (J_{aa}^0); \quad {}^4J^0(2-Н_e, 6-Н_e) = 0,25 \text{ Гц } (J_{ee}^0);$$

$$\Delta\delta^0 = \delta(6-Н_e) - \delta(6-Н_a) = 0,74 \text{ м. д.}$$

КССВ $J_{\text{H,H}}$ (Гц) в пиперидин-4-онах 1—5, 7—9.

Соединение	Геминальные				Вицинальные							Дальние		
	2a2e	бабе	5a5e	N—CH ₂	2a3a	2e3a	5a6a	5a6e	5e6a	5e6e	CH(CH ₃)C ₆ H ₅	3a5a	2e6e	2a6a
1	-11,63	-11,22	-15,14	—	—	—	7,85	5,56	5,11	6,76	—	—	1,68	1,43
2	-11,54	-11,10	-14,94	—	—	—	9,40	5,72	4,53	5,46	—	—	2,13	1,03
3	-11,60	-11,14	-14,98	—	—	—	9,44	5,78	4,53	5,42	—	—	2,07	1,14
4	-11,60	-11,23	-15,30	-13,12	—	—	7,72	6,09	5,68	5,71	—	—	2,00	1,29
5	-11,65	-11,10	-15,05	-13,12	—	—	9,43	5,81	4,41	5,20	—	—	2,13	0,90
7*	-11,44	-11,10	-14,62	—	—	—	9,80	6,22	4,11	4,60	6,81	—	—	—
8	-11,13	-11,34	-14,03	—	11,75	5,63	11,56	6,38	3,33	3,17	—	—	2,87	0,25
9	-11,28	-11,35	-14,26	—	11,15	6,20	12,37	6,43	3,41	2,70	—	1,34	2,68	0,25

* Набор КССВ $J_{\text{H,H}}$ в диастереомерах 7а и 7б полностью совпадает.

Химические сдвиги ^{13}C (δ , м. д., CDCl₃) в пиперидин-4-онах 1—3, 6

Соединение	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	N—CH ₃	3-CH ₃	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀	(S)-CH(CH ₃)C ₆ H ₅
1	66,22	48,05	211,48	38,42	55,84	45,62	20,42	32,40	12,25	119,62	—	—
2	66,99	48,27	211,19	38,57	56,15	45,79	20,22	32,04	28,93	173,66	51,55	—
3	67,39	48,28	210,87	38,76	56,14	45,65	20,48	38,14	31,17	205,77	29,40	—
ба	59,91	48,33	210,76	38,84	50,44	63,33	20,06	32,35	12,07	119,91	—	18,11 (CH ₃), 127,35...128,55 (C ₆ H ₅), 143,11 (CH)
6б	60,53	48,38	210,65	38,84	50,59	63,13	19,64	32,35	12,05	119,91	—	18,91 (CH ₃), 127,35...129,55 (C ₆ H ₅), 143,55 (CH)

КССВ $^1J(C,C)$ (Гц) в пиперидин-4-онах 1, 2, 6

Соединение	C ₂ -C ₃	C ₃ -C ₄	C ₄ -C ₅	C ₅ -C ₆	C ₃ , C ₃ -CH ₃	C ₃ -C ₅	C ₃ , C ₃ -CH ₂ -CH ₂
1	34,7	—	38,0	33,8	36,1	9,3	—
2	34,9	38,1	38,1	34,0	36,7	9,1	—
6a	34,6	37,7	38,2	34,8	36,3	—	34,9
6б	34,4	37,7	38,2	34,8	36,8	—	34,9

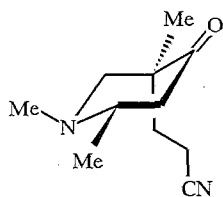
Теперь при решении уравнений (1) — (3) можно легко определить доли конформеров n_{K1} и n_{K2} . После преобразования уравнения (3) получаем:

$$\Delta n = \frac{2\hat{J} - J_{aa}^0 - J_{ee}^0}{J_{aa}^0 - J_{ee}^0}; \quad (4)$$

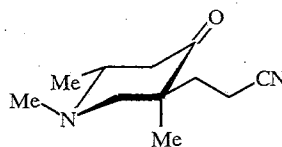
$$\Delta n = \Delta\delta/\Delta\delta^0. \quad (5)$$

Для пиперидин-4-онов 1—5 и 7 значения Δn рассчитаны по всем пяти выбранным параметрам. Усредненные значения Δn и их дисперсии приведены в таблице 5, где n_{K1} и n_{K2} — усредненные значения долей конформеров K_1 и K_2 соответственно, рассчитанные по пяти параметрам, а $K_{\text{равн}} = n_{K1}/n_{K2}$ — константа конформационного равновесия. На основании значений $K_{\text{равн}}$ для 3,3-дизамещенных пиперидин-4-онов 1—5 и 7 определены разности свободных энергий конформеров K_1 и K_2 , содержащих аксиально и экваториально ориентированную группу 3-CH₃ соответственно: $\Delta G = -RT \ln K_{\text{равн}}$.

Оценка конформационного состава в 3,3-дизамещенных пиперидин-4-онах 1 и 2, а также в (1'S, 3S)- и (1'S, 3R)-диастереомерах 1-(1'-фенилэтил)-3-метил-3-(2-цианоэтил)пиперидин-4-она 6a и 6б выполнена и на основании анализа параметров их спектров ЯМР ¹³C. В таблице 5 для этих соединений приведены величины прямых КССВ $^1J(C,C)$. Наиболее чувствительны к положению конформационного равновесия в данном случае КССВ $^1J(C(3), 3\text{-CH}_3)$. На основании этих данных по формуле (4) была оценена разность заселенностей конформеров Δn (табл. 5). В качестве граничных при этом использовали величины КССВ $^1J(C(5), 5\text{-CH}_3, \text{ax}) = 34,2$ и $^1J(C(5), 5\text{-CH}_3, \text{eq}) = 37,6$ Гц для аксиально и экваториально ориентированных метильных групп при четвертичном атоме C(5) в конформационно однородных *транс*-(1e,2e,5a-CH₃)- и *цис*-(1e,2e,5e-CH₃)-изомерах 1,2,5-триметил-5-(2-цианоэтил)пиперидин-4-она 10б и 10а [5].



10a



10б

Полученные результаты свидетельствуют о значительном преобладании конформера K_2 для (1'S, 3S)- и (1'S, 3R)-диастереомеров 1-(1'-фенилэтил)-

Результаты расчета конформационного равновесия $K_1 \rightleftharpoons K_2$
 для 3,3-дизамещенных пиперидин-4-онов 1—7

Соединение	$\Delta n, \%$	$n_{K_2}, \%$	$n_{K_1}, \%$	$K_{равн}$	$\Delta G_{298},$ кДж/моль
1	11,2 ± 2,8	55,6	44,4	1,25	-0,54
2	43,2 ± 4,6	71,6	28,4	2,52	-2,29
3	40,8 ± 3,9	70,4	29,6	2,38	-2,15
4	24,8 ± 4,9	62,4	37,6	1,66	-1,26
5	48,0 ± 1,4	74,0	26,0	2,85	-2,59
6а	23,5 ± 4,8	61,7	38,3	1,61	-1,18
6б	52,9 ± 2,5	76,5	23,5	3,26	-2,93
7	65,8 ± 4,9	82,2	17,1	4,85	-3,91

3-метил-3-(2-цианоэтил)пиперидин-4-она 6а и 6б и подтверждают вывод о преобладании этого же конформера для пиперидин-4-онов 1 и 2.

При установлении ориентации заместителей при четвертичном центре $C(3)$ в преобладающем K_2 и минорном K_1 конформерах пиперидин-4-онов 1—7 с помощью спектроскопии ЯМР 1H в качестве критерия использовали стереоизбирательное влияние магнитной анизотропии карбонильной группы, проявляющееся в экранировании экваториальных протонов и групп при соседнем атоме углерода [9]. Этот эффект наблюдается, например, для протонов 5- H_a и 5- H_e в пиперидин-4-онах 8 и 9 (табл. 1) и для аксиально и экваториально ориентированных групп 5- CH_3 в диастереомерах 10а и 10б: $\delta(5-CH_3, ax) = 1,28$, $\delta(5-CH_3, eq) = 1,00$ м. д. [9]. То же должно наблюдаться и для протонов группы 3- CH_3 в пиперидин-4-онах 1—7. Если за стартовое принять значение химического сдвига экваториальной группы 5- CH_3 в *цис*-(2e,5e- CH_3)-пиперидин-4-оне 10б (1,00 м. д., [5]), то смещение химического сдвига группы 3- CH_3 в более слабое поле для пиперидин-4-онов 1—4 можно связать с появлением определенной доли конформера с аксиально ориентированной метильной группой в положении 3. При этом изменение значений химического сдвига группы 3- CH_3 при переходе от соединения 1 к соединениям 2—4 свидетельствует о том, что для пиперидин-4-онов 2—4 заселенность конформера K_2 с экваториальной метильной группой при атоме $C(3)$ больше, чем для пиперидин-4-она 1. Следовательно, в преобладающем в конформационном равновесии $K_1 \rightleftharpoons K_2$ для 3,3-дизамещенных пиперидин-4-онов 1—7 конформере K_2 группа 3- CH_3 ориентирована экваториально.

Однако сделать вывод о предпочтительной ориентации заместителей при четвертичном атоме $C(3)$ в преобладающем и минорном конформерах 3,3-дизамещенных пиперидин-4-онов 1—7 на основании анализа их спектров ЯМР ^{13}C не удастся: значения химических сдвигов ^{13}C групп 3- CH_3 в пиперидин-4-онах 1—3 и 6а,б (табл.3) занимают промежуточное положение между значениями, характерными для связанных с четвертичным углеродным центром экваториально (18,61) и аксиально (21,76 м. д.) ориентированных групп CH_3 в диастереомерах 10а и 10б [5].

Таким образом, на основании проведенного с помощью спектроскопии ЯМР 1H и ^{13}C конформационного анализа 3,3-дизамещенных пиперидин-4-онов 1—7 можно сделать вывод о том, что эти соединения конформационно неоднородны, причем конформационное равновесие сдвинуто в сторону конформера K_2 с экваториальной метильной группой при атоме $C(3)$.

Наблюдается зависимость положения конформационного равновесия от природы заместителя на атоме азота пиперидинового цикла: с увеличением

его объема в равновесии возрастает доля конформера K_2 с экваториальной группой 3- CH_3 .

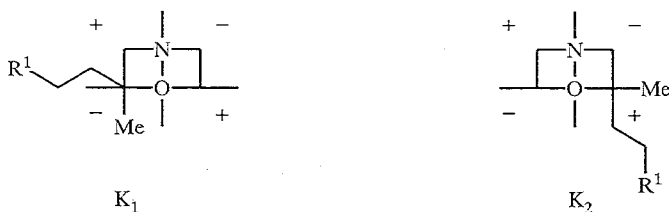
Вместе с тем, наблюдается увеличение доли конформера K_2 для пиперидин-4-онов 2,3,5 и 7, содержащих карбометокси- и ацетилэтильные заместители при атоме С(3) по сравнению с их 3-(2-цианоэтил)замещенными аналогами 1, 4 и 6. Это свидетельствует об уменьшении конформационной энергии заместителей при четвертичном углеродном атоме в α -положении к карбонильной группе в пиперидин-4-онах в ряду:



Во второй части работы конформационный анализ (+)-(3*S*)-энантиомеров пиперидин-4-онов 1 и 2 проведен на основании данных кругового дихроизма (КД) в растворителях различной полярности.

В спектре КД (+)-(3*S*)-энантиомера 1 в гептане в области 300 нм наблюдается положительный эффект Коттона (ЭК) $n \rightarrow \pi^*$ -перехода карбонильного хромофора с молекулярной эллиптичностью $[\theta] +1100^\circ$. В метаноле ход кривой КД не меняется, однако наблюдаются заметное уменьшение интенсивности и гипсохромный сдвиг максимума ($\Delta\lambda_{\text{max}} \sim 10$ нм) (рис. 1). Аналогичный ход кривых КД и знак ЭК $n \rightarrow \pi^*$ -перехода карбонильного хромофора в растворителях различной полярности наблюдается и для (+)-(3*S*)-энантиомера 2 (рис. 2).

Для (+)-(3*S*)-энантиомеров конформационно неоднородных 3,3-дизамещенных пиперидин-4-онов 1 и 2 в спектрах КД можно было ожидать появления двух дихроичных полос, каждая из которых должна соответствовать $n \rightarrow \pi^*$ -переходу карбонильного хромофора в отдельном конформере. Рассмотрим октантные диаграммы для обоих конформеров K_1 и K_2 .



В соответствии с правилом октантов для конформера K_1 октантный знак определяется только положением аксиально ориентированной группы 3- CH_3 . Следовательно, этот конформер должен характеризоваться отрицательным ЭК в области $n \rightarrow \pi^*$ -перехода. Однако интегральная интенсивность этого ЭК R_{K1} будет меньше, чем вращательная сила чистого конформера R^*_{K1} , так что

$$R_{K1} = n_{K1} \cdot R^*_{K1}, \quad (6)$$

где n_{K1} — доля конформера K_1 в конформационном равновесии, а $n_{K1} \cdot R^*_{K1}$ — «компонент» А, вносящий отрицательный вклад в суммарную полосу КД.

В конформере K_2 вклад в ЭК $n \rightarrow \pi^*$ -перехода карбонильного хромофора вносит попадающая в положительный октант аксиально ориентированная 2-цианэтильная группа, и поэтому для него можно ожидать положительного знака ЭК. Его интегральная интенсивность R_{K2} составляет:

$$R_{K2} = n_{K2} \cdot R^*_{K2}, \quad (7)$$

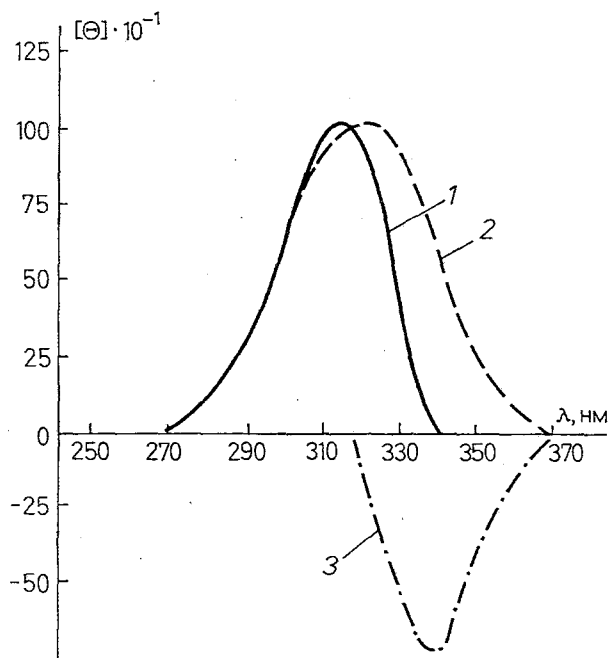


Рис. 1. Экспериментальная кривая КД (+)-(3S)-диметил-3-(2-цианоэтил)пиперидин-4-она 1 в гептане (1, —); гауссова кривая компонента Б (2, ---); рассчитанная кривая компонента А (3, -.-)

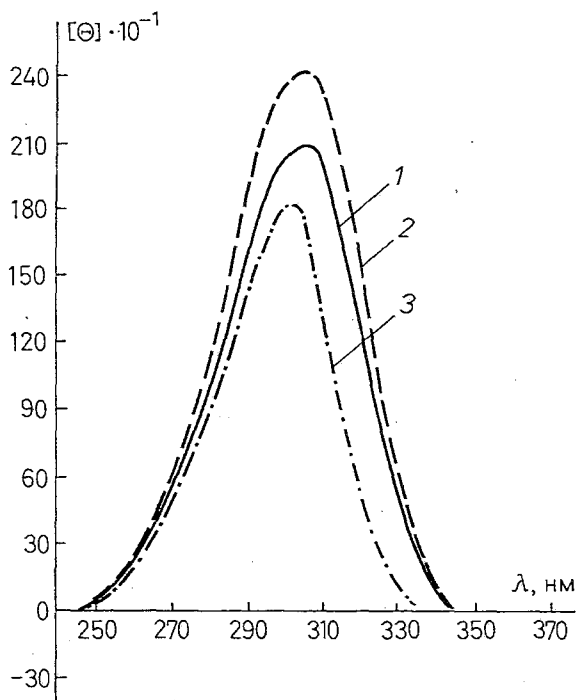


Рис. 2. Кривые КД (+)-(3S)-1,3-диметил-3-(2-метоксикарбонилэтил)пиперидин-4-она 2 в гептане (1, —), в хлористом метиле (2, ---), в метаноле (3, -.-)

где n_{K2} — доля конформера K_2 в конформационном равновесии, а $n_{K2} \cdot R_{K2}^*$ — «компонент» Б, вносящий положительный вклад в суммарную полосу КД.

Следовательно, экспериментально наблюдаемые для (+)-(3S)-энантиомеров пиперидин-4-онов 1 и 2 положительные полосы ЭК $n \rightarrow \pi^*$ -перехода карбонильного хромофора являются результатом наложения дихроичных полос компонентов А и Б противоположных знаков.

Для определения соотношения конформеров K_1 и K_2 необходимо рассчитать вращательные силы R_{K1} и R_{K2} соответствующих электронных переходов компонентов А и Б. Вращательная сила электронного перехода R для полосы КД гауссовой формы определяется как ее интегральная интенсивность и рассчитывается по формуле

$$R = 0,407 \cdot 10^{-38} \cdot \frac{\Delta \varepsilon_0 \cdot \Delta}{\nu_0} \quad \text{или} \quad R = 1,234 \cdot 10^{-42} \cdot \frac{[\Theta]_0 \cdot \Delta}{\nu_0}, \quad (8)$$

где ν_0 , $[\Theta]_0$ и $\Delta \varepsilon_0$ — волновое число, эллиптичность и дихроичное поглощение в максимуме полосы, а Δ — ее приведенная полуширина.

Однако, как видно из рисунков 1 и 2, экспериментальные кривые КД для (+)-(3S)-энантиомеров пиперидин-4-онов 1 и 2 имеют неправильную форму. Поэтому в нашем случае для расчета R на экспериментальных кривых КД необходимо выделить индивидуальную гауссову полосу одного из компонентов. Тогда вращательная сила электронного перехода второго компонента может быть определена как разность вращательных сил суммарной полосы и гауссовой полосы первого компонента.

В качестве примера рассмотрим случай определения соотношения конформеров K_1 и K_2 для (+)-(3S)-энантиомера пиперидин-4-она 1 на основании данных КД в гептане (рис. 1). Расчеты выполнены в соответствии с методикой [10].

Для нахождения удовлетворяющего критериям гауссовости гомогенного участка на экспериментально наблюдаемой спектральной линии проведена проверка линейности функции

$$\frac{d \lg \Delta \varepsilon}{d \nu} = f(\nu) \quad (\text{метод первой производной}) \quad (9)$$

как для длинноволновой (335...325), так и для коротковолновой (295...275 нм) ветвей ЭК $n \rightarrow \pi^*$ -перехода карбонильного хромофора. Для каждого из случаев можно записать уравнение регрессии:

$$\Delta \lambda = 335 - 325 \text{ нм}: \quad \frac{\Delta \lg \Delta \varepsilon}{\Delta \nu} = -2,961 + 0,094 \nu_{\text{сред}} \quad \text{и} \quad (10)$$

$$\Delta \lambda = 295 - 275 \text{ нм}: \quad \frac{\Delta \lg \Delta \varepsilon}{\Delta \nu} = -21,568 - 0,679 \nu_{\text{сред}} \quad (11)$$

Однако характеристики регрессии для двух случаев сильно отличаются:

$$\sigma_1 = 0,041 \text{ и } r_1 = 0,86;$$

$$\sigma_2 = 0,214 \text{ и } r_2 = 0,21.$$

Полученные значения коэффициента корреляции и стандартной ошибки свидетельствуют о том, что в первом случае наблюдается связь между параметрами

$$\nu_{\text{сред}} \quad \text{и} \quad \frac{\Delta \lg \Delta \epsilon}{\Delta \nu},$$

тогда как во втором случае она отсутствует. На этом основании участок «чистой» полосы выделен именно на коротковолновой ветви экспериментальной кривой (293...275 нм).

Для этого участка зависимость

$$\lg \Delta \epsilon = f[(\nu - \nu_0)^2] \quad (\text{метод подбора}) \quad (12)$$

также является линейной и может быть представлена в виде уравнения первого порядка:

$$\lg \Delta \epsilon = -0,600 + 0,045 (\nu - \nu_0)^2 \quad (13).$$

В графическом варианте методом первой производной найдены два параметра гауссовой полосы:

$$\nu_0 = 31,51 \text{ кК} \quad \text{и} \quad \Delta = 3,04 \text{ кК}$$

Методом подбора для $\nu_0 = 31,51$ кК графически найдены следующие параметры той же полосы:

$$\Delta = 3,10 \text{ кК} \quad \text{и} \quad \Delta \epsilon_0 = 0,2512 \text{ град.}$$

Среднее значение полуширины равно $\Delta = 3,07$ кК.

Таким образом, параметры парциальной полосы:

$$\begin{aligned} \nu_0 = 31,51 \text{ кК}; \quad \lambda_0 = 317,36 \text{ нм}; \quad \Delta \epsilon_0 = 0,2512 \text{ град;} \\ [\Theta]_0 = 828,96 \text{ град}; \quad \Delta = 3,07 \text{ кК.} \end{aligned} \quad (14)$$

На основании найденных комбинированными методами первой производной и подбора параметров (14) по уравнению (15) рассчитана полная полоса гауссовой формы (рис. 1):

$$\Delta \epsilon = \Delta \epsilon_0 e^{-\left(\frac{\nu - \nu_0}{\Delta}\right)^2} \quad (15)$$

На рисунке 1 в графической форме представлены результаты вычитания рассчитанной парциальной полосы из суммарного спектра. Рассчитанная положительная гауссова полоса (рис. 1) отнесена к $n \rightarrow \pi^*$ -переходу карбонильного хромофора компонента Б, образованного конформером К₂. Вращательная сила перехода R_{K_2} определена по формуле

$$R_{K_2} = 1,234 \cdot 10^{-42} \frac{898,96 \cdot 3,07}{31,51} = 10,8 \cdot 10^{-41} \text{ CGSE.} \quad (16)$$

Вращательная сила R экспериментально наблюдаемой для (+)-(3 S)-энантиомера I полосы КД неправильной формы определена по формуле трапеции

$$R = 0,696 \cdot 10^{-42} \cdot \Delta \nu \cdot \sum_{k=2}^{n-1} \left(\frac{[\Theta]}{\nu}\right)_k \text{ CGSE.} \quad (17)$$

При шаге $\Delta\nu = 0,5$ кК получаем:

$$R = 5,72 \cdot 10^{-41} \text{ CGSE.}$$

Вращательная сила экспериментальной полосы КД представляет собой суммарную вращательную силу $n \rightarrow \pi^*$ -перехода карбонильного хромофора в компонентах А и В:

$$R = R_{K1} + R_{K2}.$$

Тогда можно записать:

$$5,72 \cdot 10^{-41} = 10,8 \cdot 10^{-41} + R_{K1}.$$

Следовательно,

$$R_{K1} = -5,08 \cdot 10^{-41} \text{ CGSE.}$$

В соответствии с (6) и (7) можно записать:

$$n_{K1} \cdot R_{K1}^* = 10,80 \cdot 10^{-41} \text{ CGSE,}$$

$$n_{K2} \cdot R_{K2}^* = -5,08 \cdot 10^{-41} \text{ CGSE.}$$

Тогда

$$\frac{n_{K2} \cdot R_{K2}^*}{n_{K1} \cdot R_{K1}^*} = 2,13.$$

Очевидно, что, не зная величин вращательных сил каждого из конформеров R_{K1} , нельзя решить вопрос о доле конформеров в конформационном равновесии. Поэтому для решения этой задачи мы воспользовались следующими допущениями.

Согласно [10, 11], в спектрах КД α -замещенных циклогексанонов вклады ($\Delta\alpha$) в ЭК при 300 нм находящиеся в α -положении к карбонильной группе аксиально ориентированных метильной и изопропильной групп составляют +67 и +98 соответственно. Другими словами, вклады в ЭК $n \rightarrow \pi^*$ -перехода карбонильного хромофора от одного углеродного атома группы CH_3 и трех атомов углерода изопропильной группы сравнимы по величинам и относятся как

$$\Delta \alpha_{\text{Pr}} / \Delta \alpha_{\text{Me}} = 1,46 \quad (18)$$

В соответствии с этим вращательная сила конформера K_2 , содержащего в положении 3 аксиально ориентированный 2-дианэтильный заместитель (3 углеродных атома) и вращательная сила конформера K_1 с аксиально ориентированной группой 3- CH_3 (1 углеродный атом) также относятся как

$$R_{K2}^* / R_{K1}^* = 1,46.$$

Тогда можно записать:

$$n_{K2} / n_{K1} = 1,46,$$

$$n_{K2} + n_{K1} = 1.$$

Отсюда $n_{K2} = 0,59$ и $n_{K1} = 0,41$ (табл. 7). Таким образом, если выполняется допущение (18), то для (+)-(3S)-энантиомера пиперидин-4-она

1 равновесная смесь в гептане содержит 41% конформера K_1 с аксиально ориентированной группой 3-CH₃ и 59% конформера K_2 с экваториально ориентированной группой 3-CH₃.

Если предположить, что вращательные силы конформеров K_1 и K_2 приблизительно одинаковы, т. е.

$$R^*_{K_2}/R^*_{K_1} = 1,0, \quad (19)$$

то доли конформеров в равновесной смеси в гептане составляют

$$n_{K_2} = 0,68 \text{ и } n_{K_1} = 0,32 \text{ (табл. 7).}$$

Аналогичные расчеты вращательных сил $n \rightarrow \pi^*$ -переходов карбонильного хромофора компонентов А и Б проведены и для (+)-(3S)-энантиомера пиперидин-4-она 2 на основании анализа спектров КД в растворителях различной полярности. Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6

Вращательные силы компонентов А, Б и экспериментальной кривой КД (+)-(3S)-энантиомера 2, 10^{-41} (CGSE)

Компонент	Вращательная сила	Гептан	Хлористый метилен	Метанол
Б	R_{K_2}	4,85	3,93	2,60
	R	2,06	2,09	1,80
А	R_{K_1}	-2,79	-1,84	-0,80

В соответствии с допущением (18) конформационный состав для (+)-(3S)-энантиомера 2 в растворителях различной полярности может быть представлен следующим образом:

$$n_{K_2} : n_{K_1} (\%)$$

Гептан 55 : 45
Хлористый метилен 60 : 40
Метанол 69 : 31

На основании предположения о равенстве вращательных сил индивидуальных конформеров K_1 и K_2 (19) для (+)-(3S)-энантиомера 2 получаем следующий конформационный состав:

$$n_{K_2} : n_{K_1} (\%)$$

Гептан 64 : 36
Хлористый метилен 68 : 32
Метанол 76 : 24

В третьем варианте решения для оценки долей конформеров K_1 и K_2 мы привлекли данные по конформационному составу (+)-(3S)-энантиомера 2, полученные из анализа его спектров ЯМР. По-видимому, конформационный состав пиперидин-4-она 2 в очень незначительной степени меняется при переходе от хлороформа к хлористому метилену. В соответствии с этим можно записать:

$$n_{K_2}(\text{CDCl}_3) = n_{K_2}(\text{CDCl}_2) = 0,716 \text{ и } n_{K_1}(\text{CDCl}_3) = n_{K_1}(\text{CD}_2\text{Cl}_2) = 0,284.$$

Тогда на основании данных КД в хлористом метилене можно определить вращательные силы конформеров $R^*_{K_2}$ и $R^*_{K_1}$:

$$R^*_{K_2} \cdot 0,716 = 3,93 \cdot 10^{-41} \text{ CGSE и } R^*_{K_1} \cdot 0,284 = -1,84 \cdot 10^{-41} \text{ CGSE,}$$

откуда

$$R_{K2}^* = 5,49 \cdot 10^{-41} \text{ CGSE}, R_{K1}^* = -6,48 \cdot 10^{-41} \text{ CGSE} \text{ и} \\ R_{K2}^* / R_{K1}^* = 0,85 \quad (20)$$

Рассчитанные на основании допущения (20) доли конформеров K_1 и K_2 для (+)-(3S)-энантиомера 2 в гептане и метаноле приведены в таблице 7.

Таблица 7

Соединение	Растворитель	Конформационный состав, %		Допущение	Метод
		n_{K1}	n_{K2}		
1	Гептан	41,0	59,0	(18)	КД
	CDCl_3	44,4	55,6		ЯМР
2	Гептан	33,3	67,0	(20)	КД-ЯМР
		36,0	64,0	(19)	КД
		45,0	55,0	(18)	КД
	CHCl_3	28,4	71,6		ЯМР
		CH_2Cl_2	28,4	71,6	(20)
	CH_3OH	32,0	68,0	(19)	КД
		40,0	60,0	(18)	КД
		21,0	79,0	(20)	КД-ЯМР
		24,0	76,0	(19)	КД
31,0		69,0	(18)	КД	

Результаты выполненного методами спектроскопии ЯМР и КД конформационного анализа 3,3-дизамещенных пиперидин-4-онов 1 и 2, представленные в таблице 7, свидетельствуют о том, что:

1) данные по конформационному составу пиперидин-4-онов, полученные для близких по полярности растворителей на основании анализа спектров ЯМР и КД, неплохо согласуются;

2) спектрополяриметрия с высокой степенью достоверности может быть использована для стереохимического анализа конформационно неоднородных пиперидиновых систем. Тем более, что применение спектрополяриметрии для решения задач конформационного анализа позволяет значительно расширить ряд используемых для этой цели растворителей;

3) наиболее точные результаты расчета состава конформационного равновесия пиперидин-4-онов в различных растворителях при использовании спектрополяриметрии можно получить только с привлечением данных по конформационному составу субстрата, полученных для одного из растворителей с помощью спектроскопии ЯМР (допущение (20));

4) доля конформера K_2 с аксиально ориентированной группой 3- CH_3 увеличивается с увеличением полярности растворителя.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H сняты на спектрометре Bruker WM-400 с рабочей частотой для протонов 400 МГц с внутренним стандартом ТМС. Спектры ЯМР ^{13}C получены на спектрометре Bruker WM-400 с рабочей частотой для ^{13}C 100,6 МГц. Химические сдвиги даны в шкале δ .

Спектры кругового дихроизма регистрировались на спектрополяриметре Jasco J-20 в кюветках /0,1 см при 20 °С.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гришина Г. В., Гайдарова Е. Л. // ХГС. — 1992. — № 8. — С. 1072.
2. Gaidarova E. L., Grishina G. V. // Synlett. — 1992. — № 1. — P. 89.
3. Гайдарова Е. Л., Рошер К., Алиев А. Э., Гришина Г. В. // ХГС. — 1992. — № 10. — С. 1379.
4. Jones A. J., Hassan M. M. A. // J. Org. Chem. — 1972. — Vol. 37. — P. 2332.
5. Гришина Г. В., Гайдарова Е. Л., Алиев А. Э. // ХГС. — 1992. — № 10. — С. 1369.
6. Гришина Г. В., Абдулганеева С. А., Потапов В. М., Иванова И. А., Еспенбетов А. А., Стручков Ю. Т., Гришина И. А., Луценко А. Т. // ХГС. — 1985. — № 12. — С. 1656.
7. Karplus M. // J. Amer. Chem. Soc. — 1963. — Vol. 85. — P. 2870.
8. Barfield M., Chakrabarti B. // Chem. Reviews. — 1969. — Vol. 18. — P. 2870.
9. Гюнтер Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР. — М.: Мир, 1984. — С. 86.
10. Дунина В. В., Рухадзе Е. Г., Потапов В. М. Получение и исследование оптически активных веществ. — М.: Изд-во МГУ, 1979. — С. 5.
11. Ripperger H. // Z. Chemie. — 1966. — Vol. 6. — P. 161.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119899

Поступило в редакцию 11.06.94