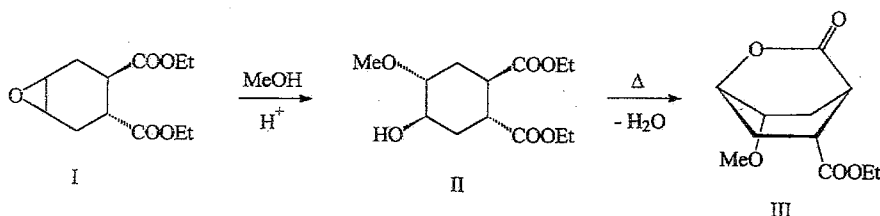


В. А. Чертков, Е. К. Добрецова, Д. Е. Гремячинский,
С. С. Голотвин, Н. А. Симонов, Л. П. Ватлина, В. В. Самошин

НЕОЖИДАННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ НАИБОЛЕЕ НАПРЯЖЕННОГО
 δ -ЛАКТОНА ПРИ ПИРОЛИЗЕ ДИЭТИЛОВОГО ЭФИРА
цис-4-ГИДРОКСИ-*транс*-5-МЕТОКСИ-
транс-1,2-ЦИКЛОГЕКСАНДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

При перегонке в вакууме диэтилового эфира *цис*-4-гидрокси-*транс*-5-метокси-*транс*-1,2-циклогександикарбонической кислоты выделено единственное соединение — 5-этоксикарбонил-7-метокси-2-окса [2.2.2]бициклооктан-3-он. Строение этого δ -лактона доказано данными ЯМР и ИК спектроскопии. Расчеты по методу молекулярной механики показали, что данная структура имеет наибольшие стерические напряжения из возможных стереоизомерных δ -лактонов.

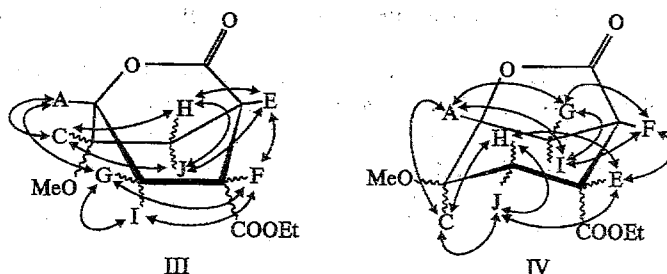
В ходе синтеза производных циклогексана, изменяющих конформацию при изменении рН среды, из диэтилового эфира 4,5-эпокси-*транс*-1,2-циклогександикарбонической кислоты (I) был получен диэтиловый эфир *цис*-4-гидрокси-*транс*-5-метокси-*транс*-1,2-циклогександикарбонической кислоты (II) [1]. При попытке очистки соединения II вакуумной перегонкой мы получили только одно соединение, охарактеризованное затем как δ -лактон III (выход после двух стадий 51%). Образование δ -лактона представляется необычным. Ранее при лактонизации производных *транс*-1,2-циклогексан(ен)дикарбонической кислоты отмечалось образование только или преимущественно γ -лактонов [2—5]. Описана также изомеризация более напряженного δ -лактона в устойчивый γ -лактон [4]. Поэтому надежное определение строения продукта лактонизации соединения II имело ключевое значение для настоящей работы.



На образование именно шестичленного лактонного цикла указывает характеристическая частота поглощения соответствующей карбонильной группы в ИК спектре: 1765 см^{-1} [2, 3]. Надежное подтверждение δ -структуры лактона и данные о пространственной ориентации заместителей получены с помощью спектроскопии ЯМР. Характер спектра ПМР (см. рис. 1) свидетельствует о том, что исследуемое вещество представляет собой один изомер. На это указывает наличие одиночного сигнала метоксигруппы (3,27 м. д.; 3H), одного сигнала протонов этоксикарбонильной группы (1,20 м. д.; 3H, т, CH_3CH_2 ; 4,12 м. д.; 2H, к, CH_3CH_2), а также группы хорошо разрешенных сигналов циклических протонов: шесть мультиплетов (А, С, Е, F, G и J; рис. 1, схема 1) с интенсивностью, соответствующей одному протону, и один сигнал двойной интенсивности (протоны Н и I). Ключевой точкой для отнесения сигналов служит характерный химический

сдвиг протона А (4,63 м. д.). Эксперимент COSY позволил проследить за взаимодействием протонов, связанных между собой вицинальными и геминальными константами, и установить последовательность расположения циклических протонов. При этом, однако, оказалось, что структура корреляций по константам J_{HH} одинаково хорошо соответствует как δ -лактону III, так и γ -лактону IV.

Схема 1



Структура δ -лактона и γ -лактона принципиально различается расположением протонов метиленовых групп G, I, H и J относительно карбонильных атомов углерода. Для соединения III характерно вицинальное расположение протонов G и I относительно экзотического карбонильного атома углерода, тогда как в структуре IV протоны G и I находятся в вицинальном расположении относительно лактонного карбонильного атома углерода. В структуре III протоны H и J отделены тремя связями от углеродного атома C(3), тогда как в структуре IV эти протоны расположены через три связи от атома углерода этероэфирной группы. Для окончательного выбора между δ - и γ -лактоном был проведен эксперимент SESE, который мы ранее использовали для установления структуры азотистых гетероциклов [6, 7].

На рис. 2 представлена область карбонильных групп для серии разностных спектров с последовательным возбуждением девяти областей резонанса сигналов A, B, C, D, E, F, G, H + I и J. Нижний спектр (с меткой N) соответствует контрольному эксперименту спинного эха, в котором видны оба сигнала карбонильных групп с примерно равной интенсивностью. Данный эксперимент был оптимизирован на величину константы $^{13}\text{C}-\text{H}$ порядка 8 Гц. При этом сигнал в разностном спектре наблюдается в том случае, если между углеродным атомом и возбуждаемым протоном существует константа $^{13}\text{C}-\text{H}$, причем отклик достигает максимальной величины, если константа близка к заданной величине 8 Гц (амплитуда максимального сигнала соответствует удвоенной интенсивности контрольного сигнала). Сигнал не наблюдается в том случае, когда соответствующая константа $^{13}\text{C}-\text{H}$ близка к нулю. Спектры серии A и B позволяют надежно

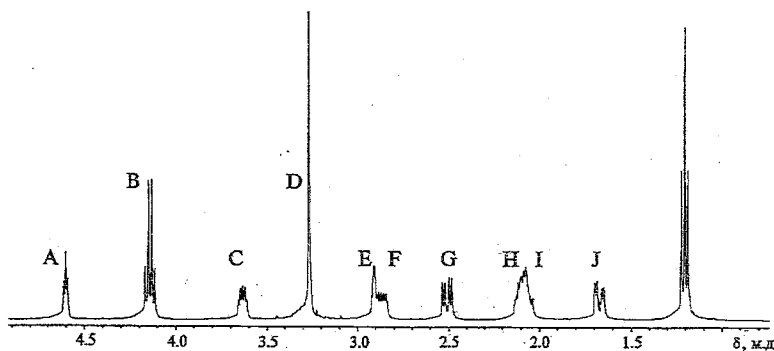


Рис. 1. Спектр ПМР δ -лактона III

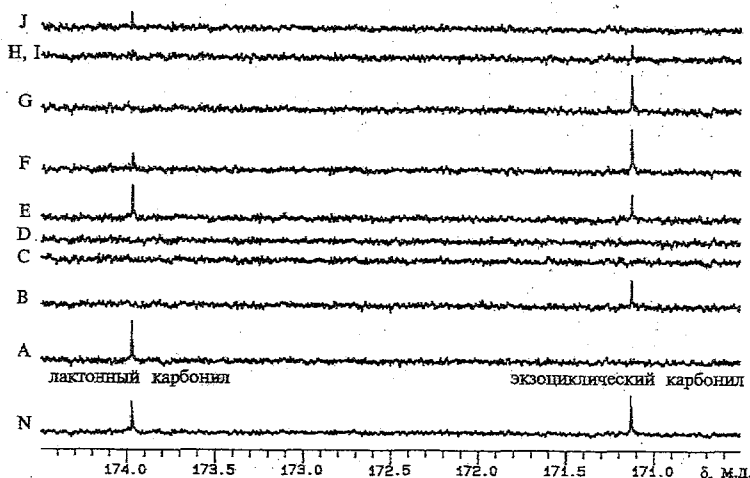
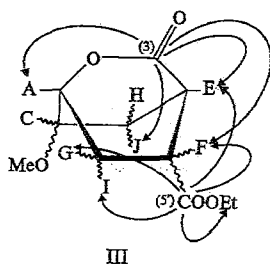


Рис. 2. Серия разностных спектров спинного эха с селективным возбуждением (SESE) для карбонильной области δ -лактона III

отнести сигналы карбонильных групп. Спектры серии G и J позволяют сделать однозначный выбор между γ -лактоном и δ -лактоном. Наблюдаемые корреляции лактонного карбонила (атом C(3)) с протоном J и экзоциклического карбонила (атом C(5')) с протоном G согласуются только со структурой δ -лактона (схема 2). Однако на этой стадии ориентацию экзоциклических групп OMe и COOEt, а также протонов H и J, G и I установить невозможно.

Схема 2

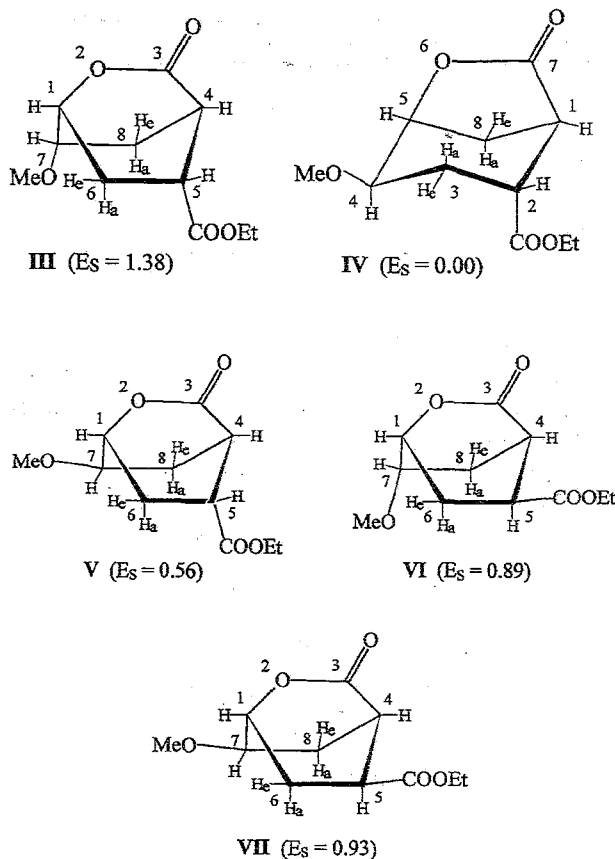


III

Для окончательного определения конформации соединения III мы провели полный анализ спектра ПМР экзоциклических протонов с использованием программного комплекса PAREMUS-LAOCOON [8, 9]. Анализ спектра осуществлен в рамках восьмиспиновой системы ACEFGHIJ. На предварительном этапе с целью повышения разрешения использовали преобразование лоренцевой формы линии в гауссову. С помощью деконволюции было выделено 100 спектральных компонент. Исходные значения химических сдвигов и КССВ были оценены с использованием серии экспериментов двойного резонанса в предположении близости спектра к первому порядку. В расчете использованы данные для 75 спектральных компонент, отнесенных к 506 теоретическим переходам. Для всех вицинальных констант задавали положительный, а для геминальных (J_{GI} и J_{JH}) — отрицательный знак. Мы полагали также, что относительно большие по модулю константы через 4 связи J_{CG} и J_{EJ} положительны. Знак малой по величине константы J_{AJ} (около 0,5 Гц) может быть как положительным, так и отрицательным. Мы провели два расчета для альтернативных наборов спектральных параметров, соответствующих двум возможным знакам J_{AJ} . При этом для положительной J_{AJ} согласование расчетного и экспериментального спектра значимо лучше. Соответствующие значения среднеквадратич-

ных отклонений (СКО) равны 0,040 и 0,054 Гц, их различие значимо на уровне доверия 99,9% (экспериментальное значение критерия Фишера $F = 1,77$ превышает табличное значение $F = 1,46$ для доверительной вероятности $\alpha = 99,9\%$ при 500 степенях свободы [10]). В табл. 1 приведены итоговые результаты анализа спектра ПМР.

Схема 3



Расчет геометрических параметров и стерической энергии для всех стереоизомерных δ -лактонов III, V—VII (схема 3) был выполнен с использованием метода молекулярной механики MMX (программа PCMODEL 3.2 [11]). Величины стерической энергии E_s приведены на схемах в скобках (в ккал/моль относительно энергии γ -лактона IV). Эта же программа позволила получить расчетные оценки вицинальных КССВ для спектров ПМР соединений III, V—VII (схема 3) и сопоставить их с экспериментальными величинами (табл. 2). Анализ приведенных в табл. 2 значений вицинальных констант указывает на хорошее соответствие только для δ -лактона III. Среднеквадратичное отклонение между расчетными и экспериментальными значениями вицинальных констант составляет 0,27 Гц, что находится в пределах допустимых погрешностей использованной в настоящей работе аппроксимация констант J_{HH} уравнением Карплуса [12, 13]. Таким образом, анализ спектров ПМР в сочетании с данными расчетов позволил однозначно решить задачу установления структуры бициклического соединения III.

Интересно отметить, что, согласно расчетным оценкам стерических напряжений в молекулах III—VII, единственный выделенный нами изомер является самым нестабильным даже среди δ -лактонов (схема 3). Очевидно, его образование контролируется кинетическими факторами. Рассмотрение

Таблица 1

Экспериментальные химические сдвиги ^1H (δ , м. д.) и КССВ J_{HH} (Гц)
 5-этоксикарбонил-7-метокси-2-окса[2.2.2]бициклооктан-3-она
 (раствор в CDCl_3 при 300 К)*

Химические сдвиги δ^{*2}		J_{HH}	
1-H (A)	4,631	1-H, 6-H _a	1,146 (0,006)
4-H (E)	2,952	1-H, 6-H _e	4,497 (0,014)
5-H (F)	2,889	1-H, 7-H	3,878 (0,005)
6-H _a (G)	2,542	1-H, 8-H _a	0,486 (0,005)
6-H _e (I)	2,104	4-H, 5-H	4,033 (0,007)
7-H (C)	3,660	4-H, 8-H _a	1,977 (0,004)
8-H _a (J)	1,686	4-H, 8-H _e	3,992 (0,005)
8-H _e (H)	2,126	5-H, 6-H _a	5,880 (0,005)
		5-H, 6-H _e	11,731 (0,008)
		5-H, 8-H _e	2,045 (0,005)
		6-H _a , 6-H _e	-14,655 (0,006)
		6-H _e , 7-H	1,609 (0,005)
		7-H, 8-H _a	4,577 (0,004)
		7-H, 8-H _e	9,658 (0,004)
		8-H _a , 8-H _e	-14,449 (0,004)

* Расчет проведен в рамках восьмиспиновой системы ACEFGHIJ; среднееквadraticное отклонение для 506 отнесенных теоретических переходов 0,040 Гц. В скобках приведены стандартные отклонения для КССВ. В таблице не приведены дальние КССВ, не превышающие по модулю 0,05 Гц (предположительно).

*2 В скобках приведено отнесение сигналов в спектре ПМР, см. рис. 1.

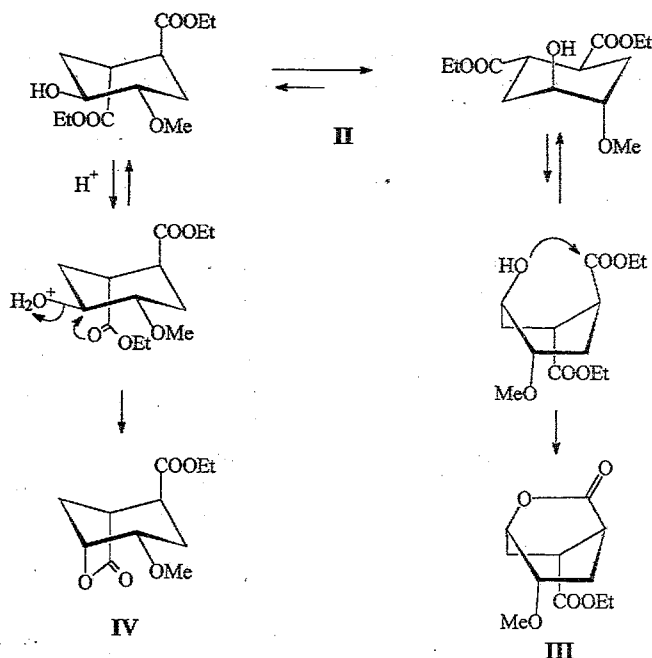
Таблица 2

Экспериментальные и рассчитанные PCMODEL 3.2 [11] вицинальные
 КССВ J_{HH} (Гц) для альтернативных структур III, V—VII

Эксперимент		Расчетные $^3J_{\text{HH}}$			
протоны	J_{HH}	III	V	VI	VII
1-H, 6-H _a	1,15	1,40	1,83	2,01	1,96
1-H, 6-H _e	4,50	5,30	4,57	4,23	4,31
1-H, 7-H	3,88	4,14	1,63	4,60	1,63
4-H, 5-H	4,03	2,19	3,04	1,28	1,29
4-H, 8-H _a	1,98	2,56	3,30	3,00	3,19
4-H, 8-H _e	3,99	4,00	3,17	3,44	3,20
5-H, 6-H _a	5,88	5,50	3,94	9,93	10,01
5-H, 6-H _e	11,73	10,18	10,38	6,35	6,18
7-H, 8-H _a	4,58	3,85	9,70	3,04	9,71
7-H, 8-H _e	9,66	9,71	4,43	9,57	4,34
SD*	—	0,27	0,82	0,76	1,04

* Среднееквadraticное отклонение экспериментальных и расчетных значений вицинальных констант в Гц.

Схема 4



возможных путей лактонизации позволяет дать рациональное объяснение этому результату (схема 4).

Конфигурация гидроксильной группы в молекуле II такова, что циклизация в γ -лактон IV возможна только через промежуточное образование карбокатиона или через катионоидное переходное состояние. Для отрыва гидроксильной группы в этом случае нужен кислотный катализ. Поскольку лактонизация происходила при вакуумной перегонке после удаления кислотных примесей, это условие не выполнялось. В то же время формирование δ -лактона III может осуществляться посредством внутримолекулярной переэтерификации. Видимо, энергия активации второй реакции существенно ниже, чем первой, что и обусловило исключительное образование δ -лактона. Ориентация заместителей в лактоне III определяется их конфигурацией в исходном соединении II.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Регистрацию спектров ПМР и ЯМР ^{13}C проводили на спектрометре Varian VXR-400 для растворов в дейтерохлороформе при 300 К. Эксперименты SESE проводили с использованием импульсной последовательности SEL2DJ [14]. Хромато-масс-спектр получен на спектрометре HP 5972A. Расчеты спектров ПМР проводили с использованием программного комплекса PAREMUS-LAOCOON [8] на IBM PC.

5-Этоксикарбонил-7-метокси-2-окса[2.2.2]бициклооктан-3-он (III). К раствору 1,04 г (0,004 моль) эпоксида I в 15 мл абсолютного метанола добавляют каплю конц. H_2SO_4 и выдерживают при комнатной температуре 2 сут. Смесь нейтрализуют карбонатом кальция, фильтруют и удаляют растворитель на ротационном испарителе. Полученное соединение II перегоняют в вакууме при 22 мм рт. ст. в вороничковой колбе при температуре бани 225...245 °С. После очистки продукта перегонки колоночной хроматографией на окиси алюминия (элюент хлороформ) получают 0,33 г лактона III. Дополнительно 0,17 г чистого кристаллического лактона собирают с горлышка перегонной колбы. Суммарный выход лактона III 0,50 г (51 %). $T_{\text{пл}}$ 83...84 °С. Данные спектров ЯМР см. в тексте и таблицах. ИК спектр (ваз. масло): 1731 (C=O), 1765 cm^{-1} (C=O). Масс-спектр, m/z (I, %): M^+ 228 (13), 200 (34), 196 (43), 183 (48), 182 (19), 170 (69), 157 (15), 156 (83), 154 (13), 152 (63), 142 (53), 141 (100), 127 (10), 126 (27), 125 (26), 124 (76), 123 (39), 114 (85), 113 (23), 110 (32), 99 (18), 98 (13), 97 (75), 96 (61), 95 (15), 86 (15), 85 (11), 84 (17), 81 (38), 79 (75),

78 (22), 77 (31), 72 (31), 71 (41), 69 (24), 68 (20), 67 (29), 65 (11), 59 (12), 58 (73), 55 (39), 53 (19), 45 (48), 43 (21), 42 (18)

Авторы признательны РФФИ (гранты 94-03-09296 и 95-03-09639а), INTAS (грант 94-1914) и НТП «Тонкий органический синтез» за поддержку настоящей работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Samoshin V. V., Chertkov V. A., Vatlina L. P., Dobretsova E. K., Simonov N. A., Kastorsky L. P., Gremyachinsky D. E., Schneider H.-J. // *Tetrah. Lett.* — 1996. — Vol. 37. — P. 3981.
2. Кучеров В. Ф., Шабанов А. Л., Онищенко А. С. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* — 1963. — № 5. — С. 844.
3. Онищенко А. С., Шабанов А. Л., Кучеров В. Ф. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* — 1963. — № 5. — С. 852.
4. Кучеров В. Ф., Андреев В. М., Назаров И. Н. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* — 1959. — № 6. — С. 1058.
5. Chini M., Crotti P., Flippin L. A., Macchia F., Pineschi M. // *J. Org. Chem.* — 1992. — Vol. 57. — P. 1405.
6. Юровская М. А., Афанасьев А. З., Чертков В. А., Бундель Ю. Г. // *ХГС.* — 1990. — № 9. — С. 1214.
7. Юровская М. А., Афанасьев А. З., Орлова И. А., Чертков В. А. // *ХГС.* — 1993. — № 11. — С. 1488.
8. Голотвин С. С., Чертков В. А. // *Изв. АН. Сер. хим.* — В печати.
9. Castellano S. M., Bothner-By A. A. // *J. Chem. Phys.* — 1964. — Vol. 41. — P. 3863.
10. Ван-дер-Верден Б. Л. Математическая статистика. — М.: ИЛ, 1960. — 434 с.
11. Serena Software, Box 3076, Bloomington, In., USA.
12. Haasnoot C. A. G., De Leeuw F. A. A. M., Altona C. // *Tetrahedron.* — 1980. — Vol. 36. — P. 2783.
13. Lankhorst P. P., Van Beek T. A., Haasnoot C. A. G. // *Magn. Reson. Chem.* — 1993. — Vol. 31. — P. 590.
14. Чертков В. А. // IX Междунар. летняя школа по магнитному резонансу: Тез. докл. — Новосибирск, 1987. — С. 133.

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

Поступило в редакцию 29.11.96

Московская государственная академия
тонкой химической технологии
им. М. В. Ломоносова, Москва 117571

Ярославский государственный педагогический
университет им. К. Д. Ушинского,
Ярославль 150000