

Н. БХАККА, Д. УИЛЬЯМС

**APPLICATIONS OF NMR SPECTROSCOPY
IN ORGANIC CHEMISTRY**

Illustrations from the steroid field

NORMAN S. BHACCA
Varian Associates, Palo Alto

DUDLEY H. WILLIAMS
Churchill College, Cambridge

HOLDEN-DAY, INC.

San Francisco, London, Amsterdam
1964

**ПРИМЕНЕНИЕ ЯМР
В ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

ПРИМЕРЫ ИЗ ХИМИИ СТЕРОИДОВ

Перевод с английского

В. С. ПЕТРОСЯНА

Под редакцией

доктора хим. наук профессора
Ю. Н. ШЕЙНКЕРА

ИЗДАТЕЛЬСТВО „МИР“

МОСКВА 1966

Книга посвящена применению одного из наиболее перспективных методов исследования — метода ядерного магнитного резонанса (ЯМР) в органической химии, и в частности для исследования многочисленного и важного класса органических соединений — стероидов. Авторы использовали в основном экспериментальные данные, полученные за период 1960—1964 гг., т. е. за период, когда в развитии ЯМР-спектроскопии произошел резкий скачок. Используя современные теоретические представления, авторы наглядно демонстрируют методы расшифровки спектров ЯМР. В книге дается много ценных методических указаний, которые, безусловно, окажут большую помощь исследователям.

Книга предназначена для научных работников — химиков-органиков, физикохимиков, биохимиков.

Редакция литературы по химии

ПРЕДИСЛОВИЕ

Среди физических методов исследования, используемых для изучения строения органических соединений, в последние годы четко выделилась группа наиболее эффективных методов, включающая ультрафиолетовую и инфракрасную спектроскопию, осколочную масс-спектрометрию и спектроскопию ядерного магнитного резонанса.

Хотя в настоящее время было бы нецелесообразным отдавать предпочтение какому-либо из этих методов, поскольку они взаимно дополняют друг друга, все же можно сказать, что во многих случаях спектроскопия ядерного магнитного резонанса оказывается наиболее результативным методом исследования при установлении структуры сложных органических соединений. Понятен поэтому большой интерес к методу спектроскопии ЯМР со стороны широкого круга исследователей.

В последние годы было опубликовано несколько переводных монографий по ядерному магнитному резонансу, однако они посвящены преимущественно описанию физических основ явления и теории связанных с ним вопросов. Имеющиеся в этих книгах сведения о применении спектроскопии ядерного магнитного резонанса в органической химии являются неполными и в значительной степени устаревшими. Вместе с тем бурное развитие метода именно в приложении к решению структурных проблем органической химии за последние несколько лет привело к накоплению большого фактического материала и созданию определенных методологических подходов к решению разных структурных задач. Этот новый материал, освещенный в многочисленных оригинальных работах, опубликованных в периодической печати, до сих пор не был суммирован и систематизирован.

В предлагаемой вниманию читателей книге ставится цель в какой-то степени решить эту задачу. В ней на базе накопленного к настоящему времени экспериментального и теоретического материала показано, как те или иные особенности строения молекул органических соединений отражаются в характерных параметрах спектров протонного магнитного резонанса и как эти спектры могут быть использованы для структурных исследований в органической химии.

Хотя все изложение ведется на достаточно высоком научном уровне, оно построено таким образом, что от читателя требуется лишь минимальная предварительная подготовка в области теории ядерного магнитного резонанса. Благодаря этому книга может быть использована достаточно широким кругом химиков-органиков, ведущих структурные исследования с применением физикохимических методов. Вместе с тем наличие богатого фактического и методического материала делает книгу весьма ценной и для специалистов, работающих в области спектроскопии ядерного магнитного резонанса.

В монографии Бхакка и Уильямса все вопросы рассматриваются не отвлеченно, а на примерах спектров реальных соединений. Большое количество таблиц и спектрограмм делают эту монографию полезным справочным пособием. Правда, поскольку почти все примеры относятся к химии стероидов, может возникнуть представление об узкой специализации рассматриваемых вопросов. Однако каждый, кто будет знакомиться с содержанием книги, быстро убедится в том, что почти все приведенные данные могут быть успешно использованы при изучении разнообразных классов органических соединений. Конечно, химики, работающие со стероидными соединениями, окажутся при этом в наиболее благоприятном положении.

Важным достоинством этой монографии является то, что в ней освещается современный уровень исследования в области ядерного магнитного резонанса как в отношении обсуждаемых структурных проблем, так и экспериментальных и методических приемов, используемых при решении этих проблем.

Можно не сомневаться в том, что книга окажется исключительно полезной для всех, кто работает в области применения этого нового метода исследования в органической химии.

Ю. Н. Шейнкер

ИЗ ПРЕДИСЛОВИЯ АВТОРОВ

В настоящее время каждому ясно, что спектроскопия ядерного магнитного резонанса является для химиков-органиков одним из наиболее полезных физических методов. Ни одна современная лаборатория, в которой ведутся исследования в области органической химии, не может считаться полностью оборудованной, если в ней отсутствует спектрометр ЯМР. Статьи о применении ЯМР в органической химии появляются почти ежедневно, и, несомненно, популярность метода будет в дальнейшем возрастать.

В 1959 и 1960 гг.¹⁾ было издано несколько книг [1—4], посвященных спектроскопии ядерного магнитного резонанса и весьма полезных для химиков-органиков, желающих использовать данный физический метод. Эти книги в большей или меньшей степени познакомили читателя с применениями метода в органической химии, а также с теорией явления и с основами конструкции спектрометров. Другие книги, появившиеся позже, были посвящены главным образом, теоретическим вопросам [5, 6]. Поэтому конструкции приборов и основные положения теории, которые не изменились к настоящему времени в значительной степени, можно считать хорошо освещенными. Вместе с тем число экспериментальных данных по спектрам ЯМР органических соединений за последние годы выросло в громадной степени. Даже краткое изложение этих данных привело бы к созданию книги чрезмерно большого объема. Тем не менее, безусловно, нужна монография, освещающая современный уровень знаний, необходимых для получения информации о строении молекул из спектров ЯМР. Чтобы книга была не слишком большой по объему, мы не стремились изложить в ней весь имеющийся фактический материал и приводили примеры главным образом (но не исключительно) из химии стероидов. Такое решение обусловлено несколькими причинами. Во-первых, жесткие полициклические структуры являются идеальными для оценки факторов, влияющих на константы спин-спинового взаимодействия, а также эффектов, обусловленных различными функциональными группами. Во-вторых, стероиды, содержащие все обычные функциональные группы, легко доступны в чистом

¹⁾ Большинство указанных здесь монографий вышло в свет в переводе на русский язык в 1961—1964 гг. — *Прим. ред.*

виде. В-третьих, мы считали, что эта монография ознакомит исследователей, работающих в области химии стероидов, с мощным структурным методом.

На протяжении всей книги рассматриваются протоны обычных химических групп и описываются картины простого спин-спинового взаимодействия. Кроме того, суммируются факторы, влияющие на величины химических сдвигов и констант спин-спинового взаимодействия, при этом целая глава посвящается обсуждению дальних спин-спиновых взаимодействий. Особое внимание уделяется и ряду относительно новых методов, например таких, которые помогают при анализе соединений, содержащих большое количество химически эквивалентных протонов (изучение спектров на частоте 100 Мгц наряду с использованием двойного резонанса и замещением водорода на дейтерий, так же как и с использованием влияния растворителя). Цитированная литература охватывает главным образом период 1960—1964 гг., кроме этого, используется значительное количество до сих пор не опубликованных данных.

Мы надеемся, что эта монография поможет химикам-органикам при минимуме теоретических знаний интерпретировать спектры ЯМР на современном уровне.

ЛИТЕРАТУРА

1. Попл Дж., Шнейдер В., Бернстейн Г., Спектры ядерного магнитного резонанса высокого разрешения, ИЛ, М., 1962.
2. Jackman L. M., Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, Pergamon, London, 1959.
3. Робертс Дж., Ядерный магнитный резонанс, ИЛ, М., 1961.
4. ЯМР- и ЭПР-спектроскопия, ИЛ, М., 1964.
5. Wiberg K. B., Nist V. J., The Interpretation of NMR Spectra, Benjamin, New York, 1962.
6. Робертс Дж., Введение в анализ спектров ЯМР высокого разрешения (спин-спиновое взаимодействие), ИЛ, М., 1963.

Н. С. Бхакка
Д. Г. Уильямс

К ЧИТАТЕЛЮ

Все приведенные и обсуждаемые в этой книге спектры снимались, если не оговорено особо, для растворов в дейтерохлороформе при частоте 60 Мгц. Аналогичным образом положение резонансных сигналов, выраженное в герцах без точного указания напряженности поля, также относится к спектрам на частоте 60 Мгц.

Параметр δ , используемый в книге вместо τ ¹⁾, выражает химические сдвиги в миллионных долях (м.д.; см. разд. 1 гл. 1). По мере чтения книги можно заметить, что вместо выражения «пики в спектре на частоте 60 Мгц при $\delta=4,18$ м. д. и $\delta=4,29$ м. д.» применяется выражение «пики в спектре на частоте 60 Мгц при 4,18 и 4,29». Это сделано лишь для того, чтобы избежать бесконечного повторения единиц химического сдвига. Поэтому химические сдвиги, приведенные без обозначения единиц, следует считать в миллионных долях.

¹⁾ В δ -шкале отсчет ведется от резонансного сигнала тетраметилсилана, положение которого в спектре принято за нулевое. В τ -шкале этому сигналу соответствует 10 м. д. — *Прим. ред.*

ВВЕДЕНИЕ

1. ХИМИЧЕСКИЙ СДВИГ

При написании книги, рассматривающей одну из специальных областей применения спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР), следовало предполагать, что читатель знаком с основами явления. Однако уместно кратко напомнить некоторые основные положения этого метода, поскольку еще не все химики-органики используют ЯМР в повседневной практике.

Положение резонансного сигнала протона в спектре ЯМР зависит от электронного окружения протона. Резонансная частота при этом определяется уравнением

$$\nu = \frac{\gamma H_0 (1 - \sigma)}{2\pi}, \quad (1-1)$$

где ν — частота в герцах (гц), H_0 — величина напряженности внешнего магнитного поля, γ — константа, называемая гиромагнитным отношением, и σ — константа, называемая «постоянной экранирования», которая может иметь как положительное, так и отрицательное значение, хотя чаще бывает положительной. Увеличение значения σ для данного протона означает, что его резонанс проявляется при большем значении напряженности поля H_0 . Значение локального поля $H_0(1 - \sigma)$, необходимое для резонанса, определяется в обычно используемых спектрометрах ЯМР выбором частоты ν и поддержанием ее постоянства. В этих условиях протоны, находящиеся в разных местах молекулы, при плавном изменении напряженности поля вводятся в резонанс один за другим, и их сигналы образуют спектр в соответствии со значениями констант экранирования этих протонов. С другой стороны, внешнее поле можно сохранять постоянным, а изменять частоту до тех пор, пока для каждого протона в молекуле не будет выполняться уравнение (1-1).

Наиболее совершенные спектрометры ЯМР позволяют менять любую из двух переменных — напряженность поля или частоту — при условии сохранения постоянства другой. Важно

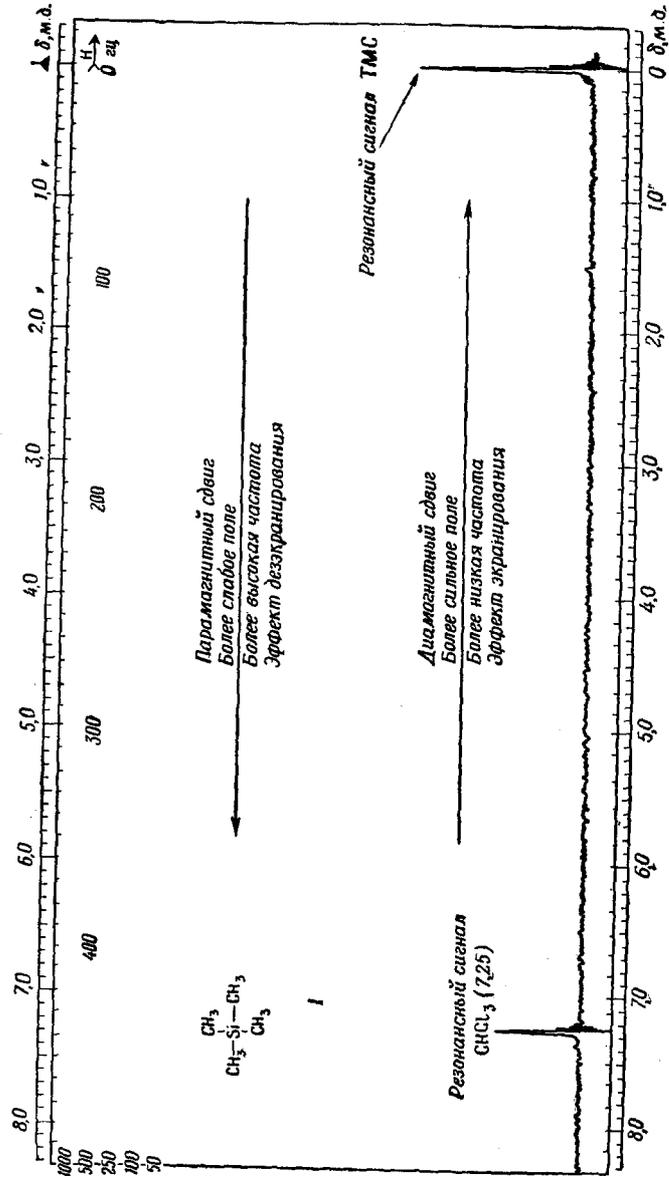


Рис. 1.

понимать, что эти два типа экспериментов эквивалентны во всех существенных отношениях и фактически невозможно путем анализа данного спектра определить, получен ли он разверткой поля или же разверткой частоты. Спектр может быть прокалиброван как в единицах поля, так и в единицах частоты, т. е. в миллигауссах (мгс) или герцах (гц), так как они легко взаимопределимы по уравнению (1-1). На практике некоторые экспериментальные трудности препятствуют измерению сильного магнитного поля с достаточной точностью, поэтому в действительности измеряется разница в резонансных частотах эталона и исследуемого образца. Это утверждение справедливо и для случая развертки поля H_0 .

В качестве эталонного соединения выбран тетраметилсилан (ТМС) I, а резонансная частота его протонов, когда он присутствует в незначительном количестве в растворе в дейтерохлороформе, произвольно принята за нуль. Необходимо отметить, что ТМС содержит 12 протонов, но все они химически эквивалентны и поэтому дают узкий одиночный сигнал (рис. 1).

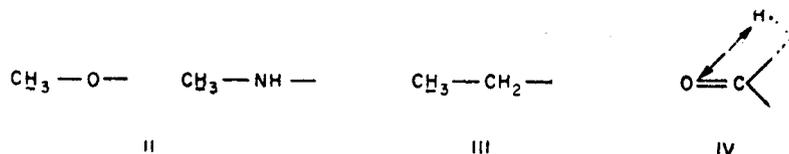
Несмотря на то что мы измеряем $\nu_{об} - \nu_{ТМС}$, где $\nu_{об}$ и $\nu_{ТМС}$ — резонансные частоты образца и тетраметилсилана соответственно, не всегда удобно выражать полученные результаты в герцах (гц). Это связано с тем, что, как видно из уравнения (1-1), резонансная частота пропорциональна приложенному магнитному полю; однако вследствие того, что разные исследователи используют спектрометры с полями различной напряженности, желательно, чтобы положение резонансных сигналов протонов в спектре определялось единицами, не зависящими от поля. Поэтому положение пика в спектре обычно выражается в шкале независимых от поля химических сдвигов δ , определяемых как $\nu_{об} - \nu_{ТМС}$, поделенное на рабочую частоту спектрометра в мегагерцах (Мгц). Единицы δ — миллионные доли (м.д.). Для спектрометра с рабочей частотой 60 Мгц с использованием ТМС в качестве эталона справедливо уравнение

$$\delta = (\nu_{об} - \nu_{ТМС})/60. \quad (1-2)$$

Для описания положения резонансного сигнала одного протона относительно другого или смещения пика в спектре существует несколько терминов; так как они все время используются в этой книге, на рис. 1 представлен смысл этих терминов. Очень важно понимать, что, несмотря на увеличение частоты данного резонансного сигнала с увеличением напряженности поля, в реальном спектре частоты увеличиваются в направлении уменьшения напряженности магнитного поля (рис. 1). Эти два случая совершенно различны, так как спектр всегда записывается либо при постоянном поле, либо при постоянной частоте.

А. Влияние внутримолекулярных факторов на химический сдвиг

Рассмотрим теперь очень кратко некоторые внутримолекулярные факторы, влияющие на химический сдвиг δ . Во-первых, приложенное магнитное поле вызывает вращение электронов вокруг ядер водорода в таком направлении, что возникающее вторичное магнитное поле противоположно приложенному полю H_0 [1]. Поэтому, если электронная плотность вокруг протона уменьшается вследствие *индуктивного эффекта* соседнего атома, вторичное магнитное поле также уменьшается, в результате чего резонансный сигнал протона будет наблюдаться при меньшем значении приложенного поля. Так, например, протоны \underline{H} у атома углерода, связанного с кислородом или азотом (II), будут появляться в более слабом поле (рис. 1), чем протоны \underline{H} у атома углерода, связанного с подобным ему атомом (III).



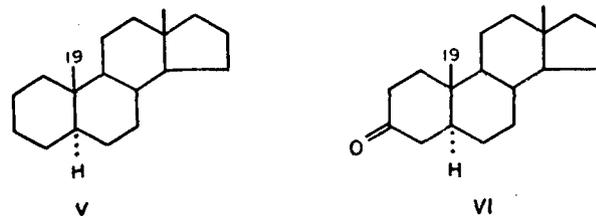
Во-вторых, органические молекулы не обладают сферической симметрией, и для таких групп, как, например, карбонильная (IV), изменение магнитного поля вокруг протона зависит как от расстояния, так и от угла между связями [2]. Эта *анизотропия магнитной восприимчивости* химических связей означает, что экранирование или «дезэкранирование» протона в молекуле зависит от его расстояния r от анизотропной связи, а также от его ориентации относительно этой связи.

Пунктирная линия в формуле IV может изображать несколько химических связей, так как эффекты анизотропии могут сказываться и на весьма большом расстоянии (гл. 2, разд. 2Б, и гл. 4, разд. 2А-2). Дополнительное влияние поля на большом расстоянии может быть следствием *дипольного момента* функциональной группы [3].

В-третьих, для объяснения механизма дезэкранирования должны быть привлечены внутримолекулярные силы Ван-дер-Ваальса. Протоны метана смещаются в более слабое поле на 0,2 м. д. при переходе от газовой фазы к раствору в гексане или на 0,7 м. д. при переходе от газовой фазы к раствору в иодистом метиле. Эти смещения рассматриваются как результат действия межмолекулярных сил Ван-дер-Ваальса (*межмолекулярных дисперсионных сил*) [4]. Поэтому дезэкранирование протонов на величину менее 1 м. д. целесообразно объяснять наличием *внутримолекулярных дисперсионных сил*. Так, было

показано [4], что сдвиги β -метильных протонов для этилгалогенидов пропорциональны кубу вандерваальсова радиуса атома галогена. Хотя из этого не следует, что индуктивные эффекты в этих случаях не имеют значения, иногда они перекрываются противоположным влиянием *внутримолекулярных дисперсионных сил*: позже будут приведены примеры (гл. 2, разд. 3Б), в которых близость двух метильных групп вызывает взаимное дезэкранирование (хотя, казалось бы, положительный индуктивный эффект этих групп должен приводить к экранированию). Вызванный таким образом парамагнитный сдвиг не удивителен, так как эффективное экранирование ядер водорода будет уменьшаться вследствие асимметричного искажения электронного облака, обусловленного вандерваальсовым отталкиванием.

Парамагнитные сдвиги, которые вызываются индуктивными эффектами, могут достигать нескольких м. д., тогда как дезэкранирование, вызываемое стерическими препятствиями, обычно характеризуется величиной парамагнитного сдвига значительно менее 1 м. д. Эффекты поля вследствие анизотропии и дипольного момента химической связи особенно важны для объяснения химических сдвигов, обусловленных дальними взаимодействиями, причем знаки и величины этих сдвигов зависят как от углов, так и от расстояний. Таким образом, если спектры ЯМР двух родственных соединений снимались в одном и том же растворе при одинаковой температуре и одинаковых концентрациях, то изменения резонансных сигналов при переходе от одного спектра к другому объясняются теми внутримолекулярными факторами, которые обсуждались выше. Например, три химически эквивалентных протона C-19¹⁾ в 5 α -андростане V сдвигаются в более слабое поле на 14,5 μ при введении 3-кетогруппы (VI) [5]. Так как стерические затруднения, очевидно, не влияют на C-19 при переходе от V к VI, а индуктивные эффекты через пять σ -связей пренебрежимо малы, парамагнитный сдвиг определяется главным образом дипольным моментом и анизотропией магнитной восприимчивости карбонильной группы.



¹⁾ Для простоты такое обозначение протонов номером углеродного атома принято по всей книге. — Прим. ред.

Б. Влияние концентрации, температуры и растворителя

Концентрационная зависимость некоторых протонных резонансных сигналов в растворе в дейтерохлороформе дана в табл. 2-1, здесь же достаточно сказать, что в области концентраций от 0,05 до 0,5 моль/л для растворов в дейтерохлороформе влияние разбавления на положение резонансных сигналов большинства протонов, связанных с атомом углерода, едва заметно (<1 гц). Аналогично этому на сигналах таких протонов обычно не сказывается изменение температуры. Заслуживает внимания то, что не следует пользоваться растворами с концентрацией, большей чем 0,5 моль/л, так как повышенная вязкость таких растворов вызывает нежелательное уширение линий [6].

В отличие от протонов, связанных с атомом углерода, положение линий протонов, связанных с электроотрицательными атомами (например, в OH-, SH- и NH-группах), сильно зависит от концентрации и температуры. Такая зависимость резонансного сигнала гидроксильного протона может быть успешно использована для определения этой функциональной группы. В спектре (рис. 2) Δ^4 -прегнен-12 β ,17 α -диол-3,20-диона VII, снятого при комнатной температуре, каждый из сигналов, находящихся при 3,14 и 3,57, соответствует по интенсивности одному протону. Расщепление первой линии в дублет обусловлено спин-спиновым взаимодействием резонирующего протона с другим атомом водорода, но этот вопрос рассматривается ниже. При повторной записи спектра от $\delta=2,5$ до $\delta=4,5$ при 60° (рис. 2) видно, что оба этих резонансных сигнала смещаются в более сильное поле (2,85 и 3,32 соответственно), хотя третий широкий сигнал одного протона, расположенный при 4,0 м. д., не смещается. Из этого можно сделать вывод, что две линии, положения которых зависят от температуры, принадлежат протонам групп OH в положениях 12 β и 17 α . Это можно легко подтвердить, если еще раз записать спектр после встряхивания раствора образца с тяжелой водой. Активные гидроксильные протоны замещаются на дейтерий, и соответственно оба резонансных сигнала гидроксильных протонов исчезают (рис. 2).

Положение резонансных сигналов протонов в зависимости от растворителя ввиду исключительной важности этого вопроса рассматривается в отдельной главе (гл. 7). При этом обсуждение охватывает различные типы протонов и широкую область сдвигов.

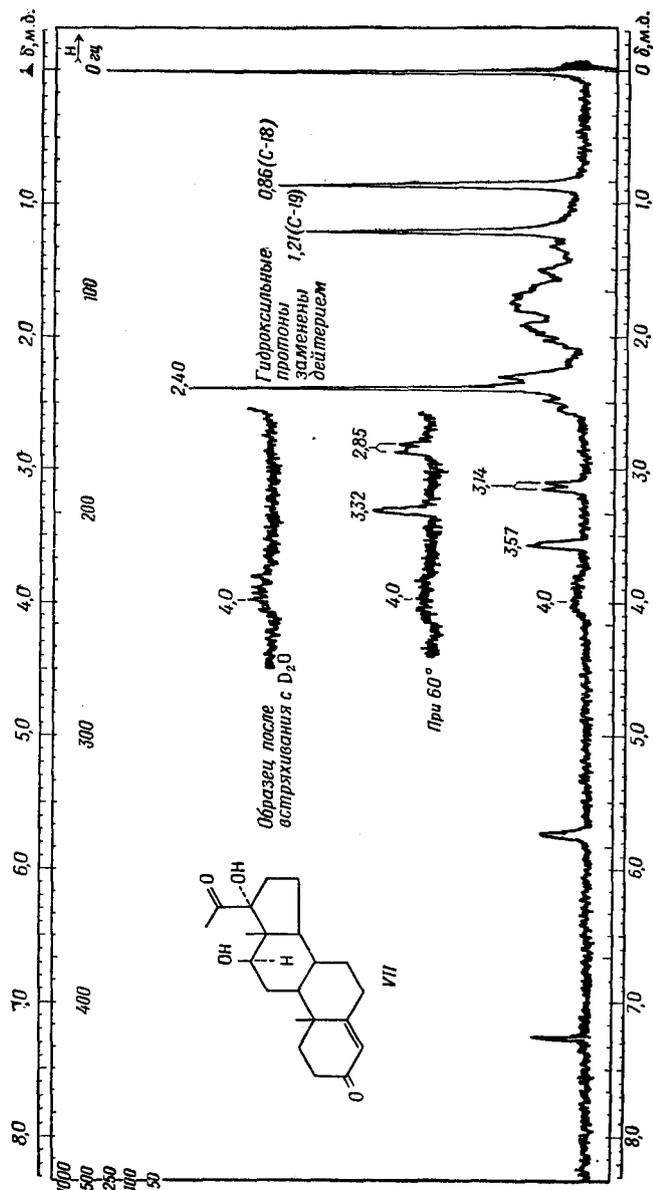
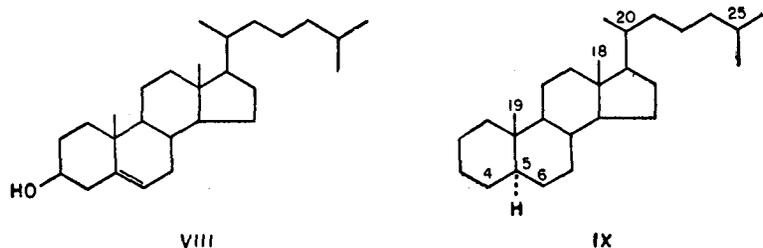


Рис. 2.

2. ОБЩИЕ ОСОБЕННОСТИ И РАЗРЕШЕНИЕ СПЕКТРОВ СТЕРОИДОВ

Еще в 1953 г. Шулери [7] изучил спектр ЯМР холестерина VIII на частоте 30 Мгц. На этой ранней стадии развития ЯМР-спектроскопии еще не была решена трудная проблема получения магнитных полей высокой однородности, из-за чего соответственно страдало и разрешение. Вслед за этим благодаря нескольким изобретениям стала доступной легкая стабилизация поля, в результате чего спектр холестерина IX на частоте 32 Мгц (рис. 3, а) разрешился в серию узких линий, возвышающихся над широким «горбом».



Так как величина химического сдвига прямо пропорциональна приложенному полю, использование полей более высоких напряженностей и соответственно более высоких радиочастот привело к улучшению разрешения, что ясно видно из спектров холестерина IX на частоте 60 Мгц (рис. 3, б) и на частоте 100 Мгц (рис. 3, в).

Как отмечается в классической статье Шулери и Роджерса [6] по ЯМР-спектрам стероидов, узкие линии относятся к группам, которые, будучи присоединенными к стероидному скелету посредством простой связи, обладают дополнительной вращательной степенью свободы (см. также рис. 2, сигналы 0,86; 1,21; 2,40 м. д.). К этой категории, в частности, относятся третичные метильные группы С-18 и С-19. Вследствие эквивалентности трех протонов в метильной группе их резонансный сигнал имеет большую амплитуду, тогда как ширина линии резко уменьшается. Положения резонансных сигналов протонов С-18 и С-19 показаны на рис. 2 и 3, хотя в спектре на частоте 32 Мгц (рис. 3, а) резонансный сигнал С-19 разрешен относительно других сигналов недостаточно хорошо. Для всех практических задач резонансные линии, обусловленные третичными метильными группами, всегда располагаются в области $\delta=0-2$ м. д., будучи зависимыми только от эффектов, действующих на большом расстоянии (гл. 1, разд. 1). Поэтому их положение в спектре характеризует природу и ориентацию окружающих

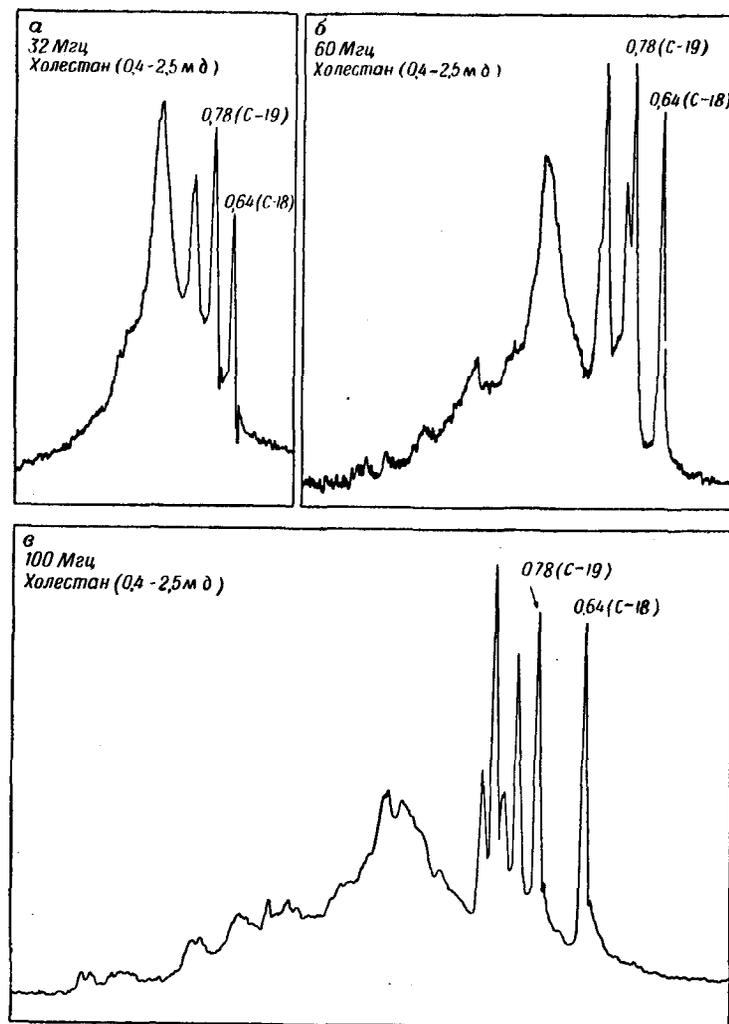


Рис. 3.

функциональных групп; эти вопросы подробно разбираются в разд. 2 гл. 2. Дополнительные узкие линии, которые имеются на рис. 3, б и в, обусловлены тремя вторичными метильными группами, присоединенными к атомам С-20 и С-25 боковой цепи холестана (см. IX). Подобные системы детально рассматриваются в разд. 3Б гл. 2.

Оставшаяся часть спектра холестана (рис. 3, а — в) содержит широкий «горб», относящийся к протонам, связанным непосредственно с пергидро-1,2-циклопентанфенантеновым скелетом [6]. Из наших знаний о факторах, влияющих на химический сдвиг (гл. 1, разд. 1), следует, что эти протоны должны иметь химические сдвиги в области $\delta = 0,5\text{—}2$ м.д. Каждый протон имеет нескольких близких соседей, например $\beta\alpha$ -протон взаимодействует с четырьмя вицинальными водородами, присоединенными к атомам С-4 и С-6 (см. IX). В жестком стероидном скелете все эти метиленовые и метиновые протоны имеют специфическое электронное окружение и, следовательно, различные, хотя и близкие, химические сдвиги. Поэтому имеют место разнообразные спин-спиновые взаимодействия между протонами, проявляющиеся в очень большом числе неразрешенных мультиплетов. Эти неразрешенные мультиплеты образуют «горб», упоминавшийся выше, который иногда называют «метиленовым возвышением». В результате введения в молекулу стероида функциональных групп, которые действуют дезэкранирующим образом, сигналы обычных протонов кольца сдвигаются в более слабое поле и наблюдаются при $\delta = 2\text{—}8$ м.д. Такого рода резонансные сигналы обсуждаются в гл. 3 и 4.

Как уже отмечалось в этом разделе, разрешение спектра может быть увеличено при работе с полями высокой напряженности; теперь будет описан ряд других факторов, которые должны учитываться при получении спектров высокого разрешения на хорошо настроенном приборе.

Для проведения эксперимента обычно нужно иметь не менее 30 мг стероида. Ширины линий в спектре могут быть уменьшены в несколько сот раз вращением образца в магнитном поле, вследствие чего осуществляется усреднение неоднородности поля в направлении, перпендикулярном направлению вращения [8]. Поэтому ампула должна иметь одинаковый диаметр по всей длине, иначе при вращении она будет колебаться и ухудшать разрешение. Кроме того, образец, выделенный после химической реакции, может содержать в качестве примесей следы ферромагнитных частиц, которые вызовут колебания в разрешении спектрометра, а следовательно, отрицательно повлияют на ка-

чество спектра. Такие примеси могут быть обнаружены при движении вдоль ампулы маленького подковообразного магнита и в дальнейшем удалены декантацией или фильтрованием.

Кислород, растворяясь в образце и будучи парамагнитным, обычно тоже уширяет линии. Поэтому, если хотят получить спектр с разрешением лучше 1 гц, часто удаляют кислород, растворенный в образце, пропусканием чистого азота или аргона через раствор образца в течение нескольких минут. Отличное разрешение, которое может быть получено этим методом в совокупности с медленной скоростью прохождения, будет продемонстрировано в разд. 5 гл. 5.

Когда количество образца не превышает 1—3 мг, необходимо применять микроячейку [9]. Очень удобно применение обычной ампулы, в которую помещаются две нейлоновые втулки с полусферическими впадинами, обращенными одна к другой (рис. 4). Обычно образец помещают прямо во впадину нижней втулки, а затем добавляют соответствующее объему ячейки (0,025 мл) количество CDCl_3 через отверстие в верхней втулке (рис. 4). Вводя в соприкосновение нижнюю втулку с верхней, вынуждают воздух выйти из ячейки. С другой стороны, раствор можно вносить прямо через отверстие в верхней втулке. Чувствительность прибора при использовании микроячейки вместо стандартных ампул увеличивается приблизительно в пять раз [9]. Однако не все образцы растворяются настолько хорошо, чтобы было возможно использовать сферическую ячейку, образующуюся при соприкосновении верхней и нижней втулок. В таких случаях отличные результаты могут быть получены при расположении втулок на расстоянии 8—10 мм друг от друга.

Наконец, следует указать на то, что при высокой степени стабильности поля, осуществляемой в современных спектрометрах ЯМР, можно повышать чувствительность прибора многократным прохождением спектра [10]. Таким путем усредняют случайные шумы, благодаря чему отношение сигнал/шум сильно возрастает. На рис. 5 приведен спектр 56 мкг образца 19-норпрогестерона X, полученный при 525-кратном прохождении спектра; при этом использовалась аппаратура для усреднения

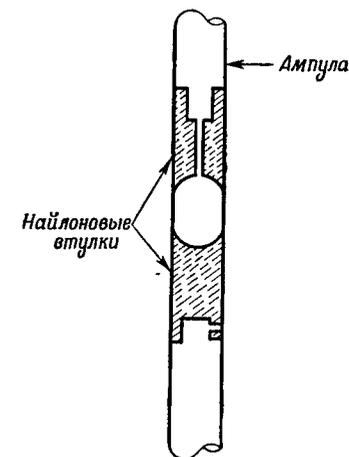


Рис. 4.

многократных проходов (computer of average transients)¹⁾. На все прохождения спектра было затрачено 14 час 40 мин; применяли 0,002 М раствор в CCl₄; следы воды, содержащейся в растворе, дали узкий сигнал, возвышающийся над сигналом

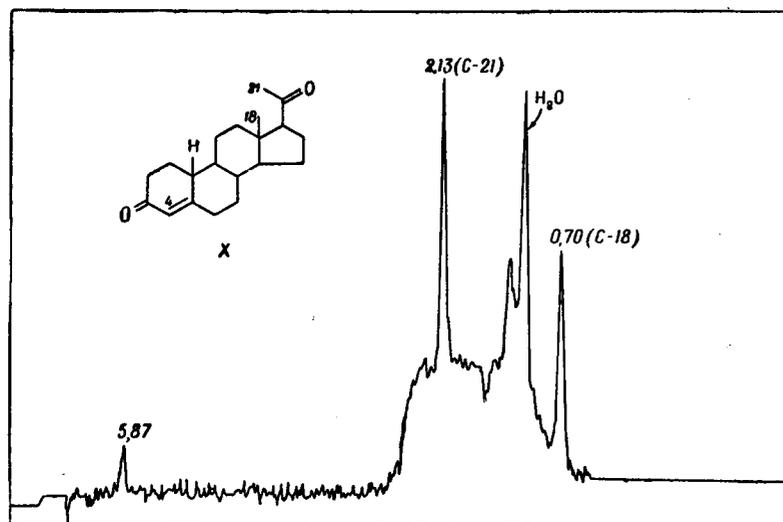


Рис. 5.

метиленовых групп. Метильные протоны С-18 и С-21 резонируют при 0,70 и 2,13 соответственно, в то время как олефиновый протон С-4 дает резонансный сигнал при 5,87 (см. гл. 4, разд. 4Г).

3. СПИН-СПИНОВОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Вопрос о спин-спиновом взаимодействии широко обсуждался в нескольких монографиях, которые указаны в предисловии. Здесь мы разберем лишь тот случай, когда химический сдвиг δ между взаимодействующими протонами велик по сравнению с константой взаимодействия (J) между ними.

А. Если протон имеет по соседству n_a, n_b, n_c, \dots химически эквивалентных протонов, то мультиплетность его резонансного сигнала будет равна произведению $(n_a + 1)(n_b + 1)(n_c + 1) \dots$

¹⁾ Указанная аппаратура представляет собой блок памяти электронной вычислительной машины и часто называется накопителем или аккумулятором сигналов. — Прим. ред.

Б. Для соседней группы с n эквивалентными протонами относительные интенсивности $n+1$ компонент мультиплета даются коэффициентами при членах разложения $(x+1)^n$.

Кроме того, следует отметить, что большие константы спин-спинового взаимодействия бывают только между геминальными ($\text{H}-\text{C}-\text{H}$) и вицинальными ($-\text{CH}-\text{CH}-$) протонами, а также, что константа взаимодействия J не зависит от приложенного поля. Наконец, химически эквивалентные протоны не проявляют

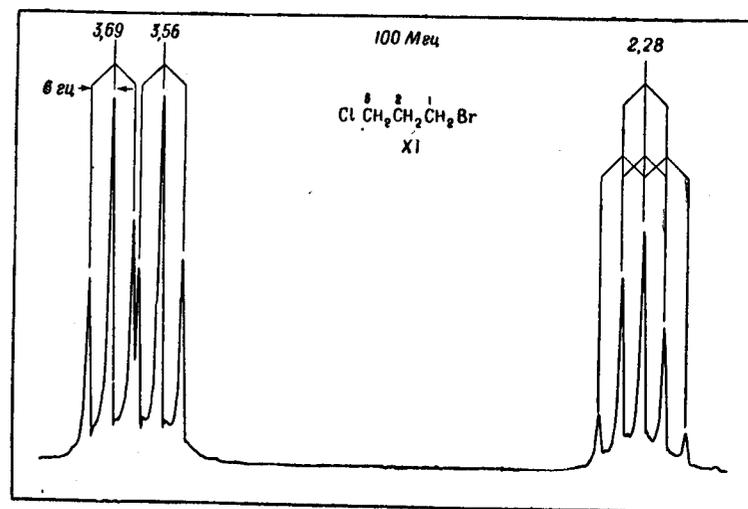


Рис. 6.

на практике спин-спинового взаимодействия между собой. Детальное рассмотрение систем АВ и АВХ будет дано в гл. 3 наряду с рассмотрением факторов, влияющих на величину констант взаимодействия; здесь же приводится простой пример, поясняющий вышеизложенные утверждения.

На рис. 6 представлен спектр 1-бром-3-хлорпропана XII на частоте 100 Мгц. Рассмотрим вначале два протона у атома углерода, соединенного с хлором. Вследствие индуктивного эффекта хлора можно предсказать появление резонансных сигналов этих протонов в области более слабого поля. Кроме того, эти протоны химически эквивалентны, и поэтому спин-спинового взаимодействия между ними не наблюдается. Однако может иметь место вицинальное взаимодействие этих протонов

с соседней группой двух эквивалентных протонов, присоединенных к атому С-2. Следовательно, можно предсказать на основании вышеприведенного утверждения А, что протоны у атома С-3 дают триплет (2+1 линии). На основании утверждения В можно сделать вывод, что относительные интенсивности трех компонент будут 1 : 2 : 1. Наблюдаемый триплет изображен на спектре, и центр его находится при 3,69 м. д. Слабое искажение теоретического отношения интенсивностей 1 : 2 : 1 может быть объяснено главным образом тем, что линия при самой низкой частоте «вытолкнута» другой линией, находящейся в несколько более сильном поле. Необходимо учитывать и слабые эффекты возмущений, которые будут рассмотрены в разд. 2 гл. 3. Константа взаимодействия J равна 6 $гц$ (рис. 6).

Совершенно аналогичный метод анализа может быть применен к двум протонам, связанным с атомом С-1. Они дают триплет, центр которого находится при 3,56. Атомы водорода метиленовой группы С-2 также химически эквивалентны, у них имеются две соседние группы, каждая из которых содержит два эквивалентных протона. Мультиплет резонансного сигнала протонов С-2 должен содержать поэтому $(2+1) \cdot (2+1)$, т. е. девять, линий. Вследствие равенства всех констант взаимодействия (6 $гц$) сигнал принимает форму трех перекрывающихся триплетов, а потому в спектре наблюдается только пять линий, как показано на рис. 6. Теоретические относительные интенсивности этих линий с центром при 2,28 м. д. равны 1 : 3 : 4 : 3 : 1; наблюдаемые отношения интенсивностей слабо искажены, что объясняется эффектами возмущений второго порядка (гл. 3, разд. 2).

4. ИНТЕГРИРОВАНИЕ

Для данного образца, полученного в определенных условиях, суммарная площадь всех пиков, соответствующих протонам в определенном химическом окружении, зависит только от числа таких протонов и их времен релаксации [6]. Так как измерение и учет времен релаксации связаны с большими трудностями, обычно в спектрометрах применяют очень низкие уровни мощности радиочастоты. При таких низких уровнях мощности исключается зависимость от времен релаксации. Следовательно, площади в различных областях спектра пропорциональны числу протонов в соответствующих различных химических окружениях. Площадь, относящаяся к одному протону, может быть определена интегрированием всего спектра и делением всей площади на число протонов в исследуемой молекуле. С другой стороны, можно измерить площадь сигнала метильной группы, такой, как С-18, и разделить на 3. Число протонов в других об-

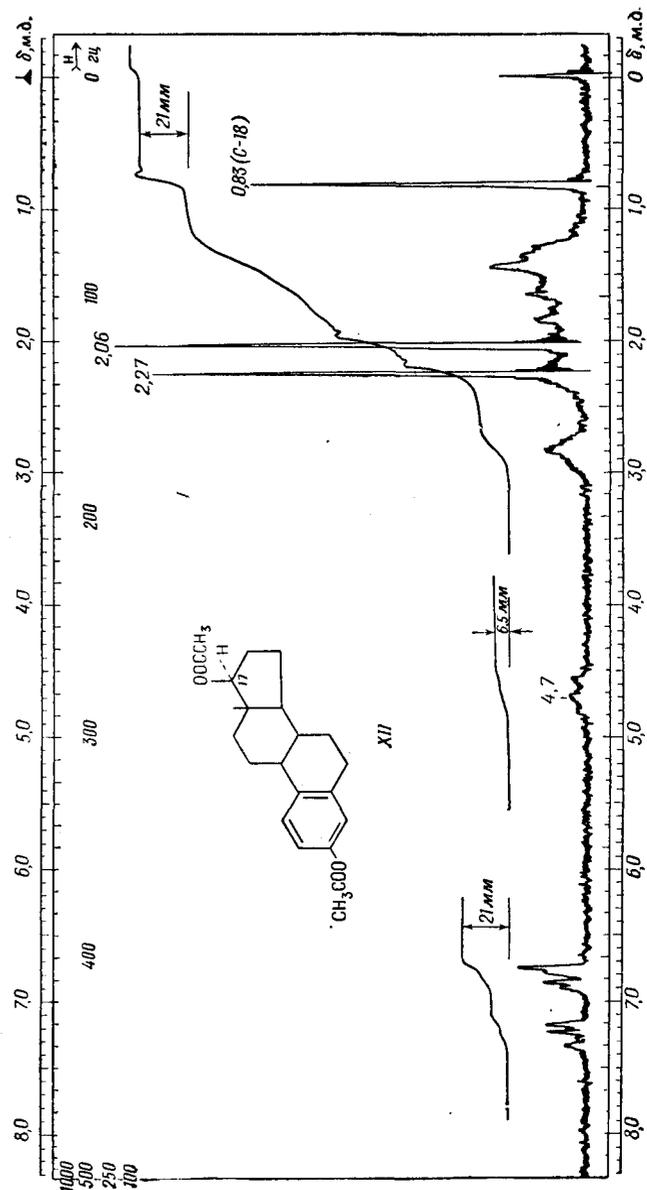


Рис. 7.

ластях спектра определяется сравнением площадей. Вследствие экспериментальных трудностей редко получаются целые числа, но почти всегда можно различить площади одного, двух или трех протонов. На рис. 7 приведена интегральная кривая спектра эстрадиолацетата XII.

При прохождении спектра в интервале $\delta=0,60-0,95$ измеренный подъем на интегральной кривой равнялся 21 мм. Так как эта область содержит только сигнал метильной группы С-18, то одному протону соответствует 7 мм. При прохождении спектра от 4,2 до 5,0 м. д. подъем интегральной кривой равняется 6,5 мм, поэтому очень широкий резонансный сигнал с центром при 4,7 м. д. относится к одному протону, который является соседним с ацетатной группой С-17. Подъем в 21 мм, находящийся в области слабого поля (~ 7 м. д.), относится к трем протонам ароматического кольца.

ЛИТЕРАТУРА

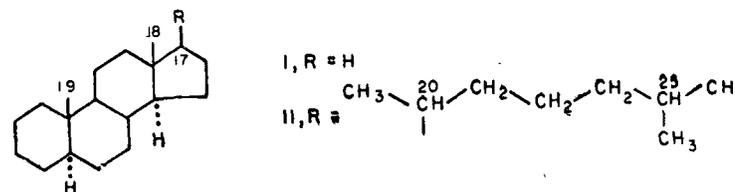
1. Jackman L. M., Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, Pergamon, London, 1959, p. 15.
2. McConnell H. M., J. Chem. Phys., 27, 226 (1957).
3. Buckingham A. D., Can. J. Chem., 38, 300 (1960).
4. Schaefer T., Reynolds W. F., Yonemoto T., Can. J. Chem., 41, 2969 (1963).
5. Zürcher R. F., Helv. Chim. Acta, 46, 2054 (1963).
6. Shooley J. N., Rogers M. T., J. Am. Chem. Soc., 80, 5121 (1958).
7. Shooley J. N., неопубликованные данные.
8. Робертс Дж., Ядерный магнитный резонанс, ИЛ, М., 1961, стр. 43.
9. Shooley J. N., Varian Associates Technical Information Bulletin, 3, № 3, p. 8.
10. Allen L. C., Johnson L. F., J. Am. Chem. Soc., 85, 2668 (1963).

Глава 2

РЕЗОНАНСНЫЕ СИГНАЛЫ МЕТИЛЬНЫХ ПРОТОНОВ

1. ВВЕДЕНИЕ

Как было отмечено в первой главе (разд. 1), наиболее яркой особенностью спектра ЯМР андростана I является наличие в нем узких резонансных сигналов, соответствующих углеродным метильным группам С-18 и С-19. В холестане II, содержащем боковую цепь у атома С-17, имеются еще две метильные группы, присоединенные к углеродным атомам С-20 и С-25, каждая из которых подвержена влиянию одного атома водорода. Поэтому их сигналы обычно появляются в виде хорошо различимых дублетов, что является следствием взаимодействия метильных протонов с одиночным протоном у соседнего углеродного атома (гл. 1, разд. 3).

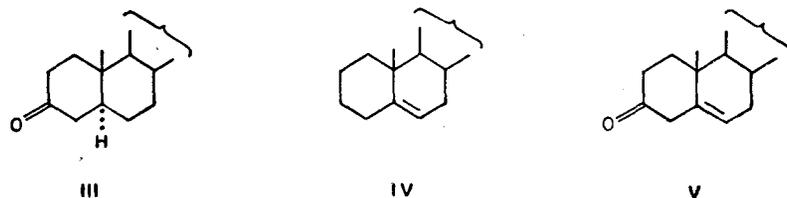


В наиболее важных функциональных группах метильные группы связаны с атомами углерода, не имеющими атомов водорода. Это утверждение справедливо для ацетатных ($\text{O}(\text{COCH}_3)$, $\text{N}(\text{COCH}_3)$), ацетильных (COCH_3) и карбометоксильных (COOCH_3) групп. Таким образом, поскольку резонансные сигналы различных групп отражают химическое окружение последних, мы имеем, очевидно, чувствительный метод определения структуры молекул. В связи с этим за последние годы методом ЯМР весьма успешно было исследовано большое количество стероидов. Результаты этих исследований целесообразно описать уже в этом разделе, так как для их понимания не требуется знания структур спин-спинового расщепления и их угловых зависимостей.

2. РЕЗОНАНСНЫЕ СИГНАЛЫ МЕТИЛЬНЫХ ПРОТОНОВ C-18 И C-19

А. Аддитивность химических сдвигов

Неудивительно, что наиболее широко изучались третичные метильные группы C-18 и C-19. Первое, классическое изучение спектров ЯМР стероидов провели Шулеры и Роджерс [1]. Они показали, что резонансные частоты ангулярных метильных протонов зависят как от природы, так и от ориентации заместителей в стероидном скелете. Более того, они обнаружили, что сдвиги частот ангулярных метильных протонов, обусловленные несколькими различными функциональными группами, приблизительно аддитивны. Например, было показано [1], что введение 3-кетогруппы (III) в стероидный скелет вызывает сдвиг резонансного сигнала метильной группы C-19 в более слабое поле на 5—7 $гц$ ¹⁾. Было найдено, что аналогичный сдвиг (~ 5 $гц$ ¹⁾) пика C-19 происходит и при введении двойной связи Δ^5 (IV). Если закон аддитивности справедлив, то можно предсказать смещение соответствующего сигнала в спектре Δ^5 -3-она (V) на 10—12 $гц$, что и было найдено экспериментально.



Недавно вышеуказанная концепция была значительно расширена и обсуждалась многими авторами, главным образом Цюрхером [2, 3]. Из рассмотрения примерно 260 стероидов известного строения стало возможным (за редким исключением) определить для химических сдвигов протонов метильных групп C-18 и C-19 вклады, обусловленные специфическими функциональными группами, находящимися в различных положениях стероидного ядра. Постоянство этих величин, вычисленных эмпирически в предположении аддитивности химических сдвигов, подтверждает основную предпосылку об аддитивности. Изучение спектров ЯМР стероидов неизвестного строения в сочетании с использованием таблиц таких величин позволяет быстро проверить предполагаемую структуру.

¹⁾ Спектры снимались на частоте 40 $Мгц$. Более поздние данные, полученные на частоте 60 $Мгц$, приведены в табл. 2-3.

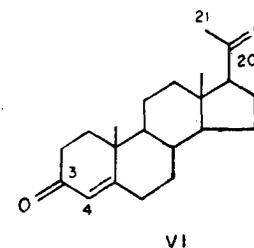
При составлении таблиц было явно необходимо, чтобы полученные значения химических сдвигов могли быть воспроизведены с той же степенью точности во всех других лабораториях. Поэтому в соответствии с современными требованиями все спектры снимались в растворе $CDCl_3$ на частоте 60 $Мгц$

Таблица 2-1

Концентрационная зависимость протонных резонансных сигналов прогестерона в $CDCl_3$ (при 60 $Мгц$) [2]

Сигнал	Концентрация, моль/л					
	0,01	0,05	0,1	0,5	1,0	1,5
Химический сдвиг δ , $гц$						
18-Н	41,2	40,8	40,5	40,4	40,2	40,1
19-Н	72,2	71,4	71,2	71,1	71,3	71,9
21-Н	127,6	127,3	127,0	126,8	126,6	126,4
4-Н	345,7	345,2	345,0	344,4	343,8	343,2

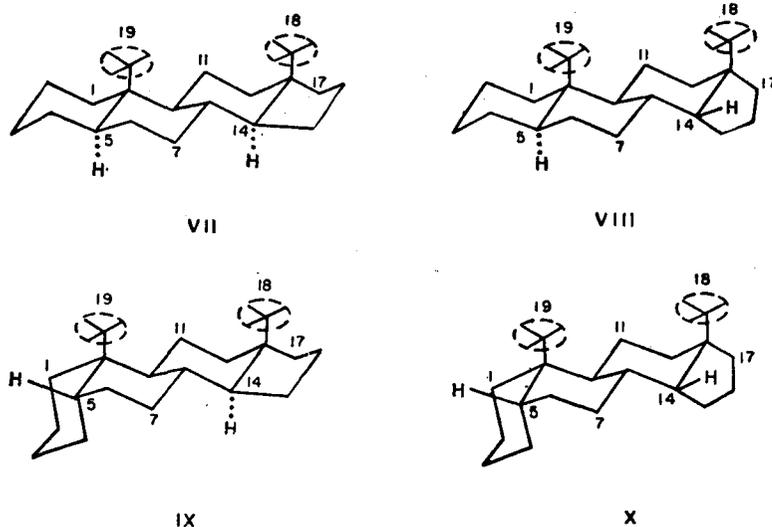
с использованием тетраметилсилана в качестве внутреннего эталона. Кроме того, должны быть минимальными и во всяком случае строго постоянными взаимодействия растворитель — растворенное вещество, которые могут изменить электронное окружение молекулы, т. е. такие, как, например, межмолекулярная водородная связь. Концентрационная зависимость сигналов протонного резонанса очень мала, что показано в табл. 2-1 для Δ^4 -pregnen-3,20-диона (прогестерона, VI) [2].



Как видно из этой таблицы, увеличение концентрации в 10 раз (от 0,05 до 0,5 $М$) изменяет положение резонансного сигнала третичной метильной группы менее чем на 1 $гц$. Таким образом, межмолекулярными взаимодействиями в этой концентрационной

области можно обычно пренебречь и проводить измерения в 0,1 М растворе в дейтерохлороформе¹⁾.

Следующей проблемой является выбор эталонных соединений, в которых резонансные сигналы метильных групп С-18 и С-19 могут служить произвольными стандартами. Обычно для этих целей выбирают андростан, который представляет собой незамещенный стероидный скелет. Однако ввиду того, что андростан содержит не менее шести асимметрических центров, теоретически возможно существование 32 химически различных изомеров андростана. В каждом из них угловые метильные группы по-разному взаимодействуют с остатком молекулы и поэтому вследствие анизотропии магнитных восприимчивостей связей С—С и С—Н будут давать резонансные сигналы при различных частотах. Проблема упрощается благодаря тому, что громадное большинство стероидов имеют метильные группы С-18 и С-19, а также протон при С-8 в β-положении (обычно направленный вверх от плоскости молекулы) и протон С-9 в α-положении (вниз от плоскости молекулы). Обычно изменяется только стереохимия (α или β) протонов С-5 или С-14, поэтому мы имеем лишь четыре стандартных соединения; 5α,14α-андростан VII, 5α,14β-андростан VIII, 5β,14α-андростан IX и 5β,14β-андростан X:



¹⁾ Концентрационная зависимость сигналов гидроксильных протонов была рассмотрена в разд. 1Б гл. 1.

Химические сдвиги протонов С-18 и С-19 в этих четырех соединениях сведены в табл. 2-2 [3].

Таблица 2-2
Химические сдвиги протонов С-18 и С-19
в изомерах андростана (VII—X) при 60 Мгц [3]

Соединение	19-Н		18-Н	
	гц	м. д.	гц	м. д.
VII	47,5	0,792	41,5	0,692
VIII	46,0	0,767	59,5	0,992
IX	55,5	0,925	41,5	0,692
X	54,0	0,900	59,5	0,992

Большие изменения в химических сдвигах обусловлены сильным влиянием на них геометрии скелета молекулы. Интересным является тот факт, что резонансный сигнал угловой метильной группы смещается в более слабое поле, если данная группа «видит» меньшую часть оставшегося скелета. Так, если повернуть кольцо А от метильной группы С-19 (VII → IX, VIII → X), то сигнал, обусловленный протонами С-19, сместится в более слабое поле на 8 гц. Если же закрыть «вид» наиболее удаленного кольца D от метильной группы С-19 (VII → VIII, IX → X), то ее резонансный сигнал сместится уже в более сильное поле на 1,5 гц. Аналогично резонансный сигнал протонов С-18 смещается в более слабое поле на 18 гц, если кольцо D отклоняется вниз от плоскости молекулы (VII → VIII, IX → X).

Изменение стереохимии атома С-5 (VII → IX, VIII → X) не влияет заметным образом на резонансный сигнал протонов С-18, так как кольцо А удалено от метильной группы С-18 на расстояние (6,0 Å¹), большее, чем кольцо D от метильной группы С-19 (5,3 Å¹).

Имея положения стандартных сигналов, мы можем свести в таблицу аддитивные химические сдвиги, обусловленные заместителями в различных положениях, что и сделано в табл. 2-3 [3]. Данные, приведенные в этой таблице, почти полностью заимствованы из блестящей работы Цюрхера [3]. Там, где были использованы другие источники, даны соответствующие ссылки. Для того чтобы показать, как пользоваться таблицей, ниже рассчитываются и затем сравниваются с эксперимен-

¹⁾ Расстояния измерены на моделях Дрейдинга от метильной группы до центра рассматриваемого кольца.

Таблица 2-3

Влияние заместителей на химические сдвиги протонов С-18 и С-19 при 60 Мгц

[Положительное значение указывает на сдвиг в слабое поле, обусловленный заместителем, а звездочка (*) говорит о том, что приведенный сдвиг основан на измерении лишь одного соединения]

Заместитель	19-Н		18-Н	
	гц	м. д.	гц	м. д.
Заместители в кольце А				
<i>5α-Стероиды</i>				
5α,14α-Андростан	47,5	0,792	41,5	0,692
5α,14β-Андростан	46,0	0,767	59,5	0,992
1-Оксо	22,5	0,375	1,0	0,017
Δ ^{1*}	3,0	0,050	1,0	0,017
1α-ОН*	1,0	0,017	1,0	0,017
1β-ОН*	3,0	0,050	0,5	0,008
Δ ^{1,3} -Оксо	15,0	0,250	3,0	0,050
Δ ^{1,4,3} -Оксо	27,5	0,458	6,0	0,100
Δ ^{1,4,6,3} -Оксо	25,5	0,425	9,0	0,150
2-Оксо	-1,5	-0,025	0,5	0,008
Δ ^{2*}	0	0	2,5	0,042
2β-ОН*	15,0	0,250	0,5	0,008
2β-ООССН ₃ *	9,0	0,150	0	0
2α-Сl* [4]	5,0	0,083	0	0
2α-Вг [4]	4,5	0,075	0	0
2β-Вг [4]	14,0	0,233	0	0
3-Оксо	14,5	0,242	2,5	0,042
3α-ОН	0	0	0,5	0,008
3β-ОН	2,0	0,033	0,5	0,008
3β-ОН (Δ ⁵)	0,5	0,008	0	0
3α-ООССН ₃	1,5	0,025	1,0	0,017
3α-ООССН ₃ (Δ ⁴)*	-1,0	-0,017	0,5	0,008
3β-ООССН ₃	3,0	0,050	0,5	0,008
3β-ООССН ₃ (Δ ⁴)	2,5	0,042	0,5	0,008
3β-ООССН ₃ (Δ ⁵)	1,0	0,017	0	0
3β-ОСН ₃ *	1,5	0,025	0,5	0,008
3-Этиленкеталь (Δ ⁵)	1,5	0,025	1,0	0,017
Δ ^{4,3} -Оксо	25,0	0,417	4,5	0,075
Δ ^{3,5*}	12,0	0,200	3,5	0,058
Δ ^{3,5,7} -Оксо*	22,0	0,367	4,5	0,075

Продолжение табл. 2-3

Заместитель	19-Н		18-Н	
	гц	м. д.	гц	м. д.
4-Оксо	-2,0	-0,033	1,0	0,017
Δ ⁴	15,0	0,250	2,5	0,042
4β-ОН*	16,0	0,267	0,5	0,008
4β-ООССН ₃ *	13,5	0,225	0	0
4α-Вг* [4]	4,5	0,075	—	—
Δ ^{5*}	14,0	0,233	2,5	0,042
5α-ОН*	3,5	0,058	0,5	0,008
5α,6α-Оксида [5]	15,0	0,250	—	—
5α-СН ₃	9,0	0,150	0	0
5α-Сl	15,0	0,250	-0,5	-0,008
5α-Вг [4]	19,0	0,317	0	0
5α-СN* [4]	7,5 ^a	0,125	0	0
Δ ^{5,7} -Оксо	23,5	0,392	2,5	0,042
Δ ^{5,7*}	8,5	0,142	-1,5	-0,025
<i>5β-Стероиды</i>				
5β,14α-Андростан	55,5	0,925	41,5	0,692
5β,14β-Андростан	54,0	0,900	59,5	0,992
1-Оксо*	13,0	0,217	0	0
3-Оксо	7,0	0,117	2,5	0,042
3α-ОН	0,5	0,008	0,5	0,008
3β-ОН	3,0	0,050	0,5	0,008
3α-ООССН ₃	1,5	0,025	0,5	0,008
3β-ООССН ₃	3,5	0,058	0,5	0,008
3β,4β-Оксида*	-2,5	-0,042	1,0	0,017
3-Этиленкеталь [5]	2,0	0,033	—	—
3α-ОСОСН ₂ СН ₂ СООСН ₃	1,5	0,025	1,0	0,017
4-Оксо	12,0	0,200	0	0
4α-ОН*	0,5	0,008	0,5	0,008
5β,6β-Оксида	2,5	0,042	—	—
Заместители в кольцах В и С				
5α,14α-Андростан	47,5	0,792	41,5	0,692
5β,14α-Андростан	55,5	0,925	41,5	0,692
5α,14β-Андростан	46,0	0,767	59,5	0,992
5β,14β-Андростан	54,0	0,900	59,5	0,992

^a См. гл. 2, разд. 2В-2.

Продолжение табл. 2-3

Заместитель	19 Н		18-Н	
	гц	м. д.	гц	м. д.
6-Оксо	-3,0	-0,050	1,0	0,017
Δ^6	-1,5	-0,025	3,0	0,050
6 α -ОН* [6]	-0,5	-0,008	0,5	0,008
6 β -ОН в 5 α -стероидах	13,5	0,225	2,5	0,042
6 β -ОН в 5 β - и Δ^4 -стероидах	11,5	0,192	2,5	0,042
6 α -ООССН ₃ * [6]	2,5	0,042	0,5	0,008
6 β -ООССН ₃ в 5 α -стероидах	11,0	0,183	2,5	0,042
6 β -ООССН ₃ в 5 β - и Δ^4 -стероидах	5,5	0,092	3,0	0,050
6 α -СН ₃	0	0	0	0
6 β -СН ₃ [7]	4,5	0,075	0	0
6 α -F*	0,5	0,008	0	0
6 β -Cl	19,0	0,317	3,5	0,058
6 β -Br [4]	15,0	0,250	4,0	0,067
6 β -CN* [4]	17,0	0,283	3,0	0,050
7-Оксо	16,5	0,275	0,5	0,008
Δ^7	-0,5	-0,008	-7,0	-0,117
7 α -ОН	-0,5	-0,008	0,5	0,008
7 β -ОН	1,5	0,025	2,0	0,033
7 α -ООССН ₃	0,5	0,008	0	0
7 β -ООССН ₃ [6]	2,5	0,042	2,5	0,042
$\Delta^{7,9*}$	5,5	0,092	-9,0	-0,150
Δ^7 и 9 α ,11 α -Оксидо	11,0	0,183	-5,0	-0,083
7,11-Диоксо и 8 α ,9 α -Оксидо*	24,5	0,408	3,5	0,058
Δ^8 (9)	7,5	0,125	-5,0	-0,083
Δ^8 (14)	-7,0	-0,117	10,5	0,175
8 β -ОН	11,0	0,183	11,0	0,183
			(15,5) [8]	
8 α ,14 α -Оксидо* [9]	4,5	0,075	18,0	0,300
8 β ,14 β -Оксидо* [9]	6,0	0,100	-2,0	-0,033
Δ^8 (9)-11-Оксо*	17,0	0,283	2,0	0,033
Δ^9 (11)	8,5	0,142	-4,0	-0,067
9 α -ОН [8]	8,5	0,142	0	0
9 α ,11 α -Оксидо	12,0	0,200	0	0
9 β ,11 β -Оксидо*	7,0	0,117	11,0	0,183
9 α -F* [1]	8,0	0,133	0	0

Продолжение табл. 2-3

Заместитель	19-Н		18-Н	
	гц	м. д.	гц	м. д.
9 α -Br (11-Оксо) [10]	8,0	0,133	1,5	0,025
Δ^9 (11)-12-Оксо*	16,0	0,267	16,0	0,267
Δ^9 (11)-11-ОН-12-Оксо*	18,0	0,300	18,5	0,308
11-Оксо	13,0	0,217	-2,0	-0,033
Δ^{11}	-2,0	-0,033	5,0	0,083
11 α -ОН	7,0	0,117	1,5	0,025
11 β -ОН	15,5	0,258	14,5	0,242
11 α -ООССН ₃	5,5	0,092	3,5	0,058
11 β -ООССН ₃	4,0	0,067	7,0	0,117
11 α ,12 α -Оксидо*	4,0	0,067	8,0	0,133
11 β ,12 β -Оксидо	10,5	0,175	7,5	0,125
11 α -Br (12-Оксо)*	10,0	0,167	0,5	0,008
11 β -Br (12-Оксо)*	22,0	0,367	19,0	0,317
12-Оксо	6,0	0,100	22,5	0,375
12-Оксо и 17 β -СОСН ₃ *	5,5	0,092	15,0	0,250
12-Оксо и 17 β -СООСН ₃	5,5	0,092	25,0	0,417
12 α -ОН	-0,5	-0,008	2,5	0,042
12 α -ОН и 17 β -СООСН ₃	-1,0	-0,017	-2,5	-0,042
12 β -ОН	0,5	0,008	4,0	0,067
12 α -ООССН ₃	-1,5	-0,025	5,0	0,083
12 β -ООССН ₃	0	0	0	0
12 α -Br (11-Оксо) [10]	-1,5	-0,025	11,0	0,183
<u>Заместители в кольце D ^б</u>				
<i>14α-Стероиды</i>				
5 α ,14 α -Андростан	47,5	0,792	41,5	0,692
5 β ,14 α -Андростан	55,5	0,925	41,5	0,692
Δ^{14}	0,5	0,008	15,0	0,250
14 α -ОН	0	0	7,0	0,117
14 α ,15 α -Оксидо*	1,5	0,025	11,0	0,183

^б Эти данные совсем недавно [24] были подвергнуты проверке, в результате чего выяснилось, что выводы о стереохимии 16,17-дизамещенных стероидов на основании сдвигов резонансных сигналов протонов С-18 следует делать с большой осторожностью, так как в кольце D могут иметь место конформационные изменения.

Продолжение табл. 2-3

Заместитель	19-Н		18 Н	
	гц	м. д.	гц	м. д.
15-Оксо*	0,5	0,008	4,5	0,075
15 α -ОН	0,5	0,008	2,0	0,033
15 β -ОН*	2,0	0,033	16,0	0,267
15 α -ООССН ₃	0	0	4,0	0,067
15 β -ООССН ₃ *	2,5	0,042	13,5	0,225
Δ^{16} -17-СОСН ₃	1,0	0,017	10,5	0,175
16 β -ООССН ₃ и 17 α -ОН и 17 β -СОСН ₃ *	0,5	0,008	14,5	0,242
16 β -ООССН ₃ и 17 α -ОН и 17 β -СОСН ₂ ООССН ₃ *	0,5	0,008	10,0	0,167
16 α ,17 α -Оксидо	0,5	0,008	25,0	0,417
16 α -СН ₃	-0,5	-0,008	0,5	0,008
16 α -СН ₃ и 17 α -ОН и 17 β -СОСН ₂ ООССН ₃	-1,0	-0,017	2,0	0,033
17-Оксо	1,0	0,017	10,0	0,167
17 α -ОН и 17 β -СОСН ₃	-0,5	-0,008	-0,5	-0,008
17 α -ОН и 17 β -СОСН ₂ ООССН ₃	-0,5	-0,008	-2,5	-0,042
17 α -ОН и 17 β -СООСН ₃ *	-0,5	-0,008	-1,0	-0,017
17 β -ОН	0	0	2,0	0,033
17 β -ОН и 17 α -СН ₃	0,5	0,008	9,0	0,150
17 β -ООССН ₃	0	0	5,0	0,083
17 β -ООССН ₃ и 17 α -СН ₃	0,5	0,008	8,0	0,133
17 β -С ₂ Н ₅	-0,5	-0,008	-8,5	-0,142
17 β -С ₈ Н ₁₇	-1,0	-0,017	-3,0	-0,050
17 β -С ₉ Н ₁₉ *	-1,0	-0,017	-2,0	-0,033
17 β -С ₉ Н ₁₇	-0,5	-0,008	-2,0	-0,033
17 β -С ₄ Н ₈ СООН	-0,5	-0,008	-2,5	-0,042
17 β -С ₄ Н ₈ СООСН ₃	-0,5	-0,008	-3,0	-0,050
17 β -С ₄ Н ₈ СООС ₂ Н ₅ *	-0,5	-0,008	-3,0	-0,050
17 β -СН [ОН (α)] СН ₃ *	-0,5	-0,008	-3,0	-0,050
17 β -СН [ОН (β)] СН ₃	-0,5	-0,008	2,5	0,042
17 β -СН [ООССН ₃ (α)] СН ₃ *	-0,5	-0,008	-2,0	-0,033
17 β -СН [ООССН ₃ (β)] СН ₃	-0,5	-0,008	-5,0	-0,083
17 β -СН (СН ₃) СООСН ₃ *	-0,5	-0,008	-2,0	-0,033
17 β -СОСН ₃	-0,5	-0,008	-5,0	-0,083
17 β -СОСН ₂ ОН*	-0,5	-0,008	-3,5	-0,058

Продолжение табл. 2-3

Заместитель	19-Н		18-Н	
	гц	м. д.	гц	м. д.
17 β -СОСН ₂ ООССН ₃ *	-0,5	-0,008	-2,5	-0,042
17 β -СООН*	-0,5	-0,008	1,5	0,025
17 β -С (ОСН ₂) ₂ СН ₃	-0,5	-0,008	3,0	0,050
17 β -С (=NNHCONH ₂) СН ₃ *	0	0	-8,0	-0,133
17 α -СООСН ₃ *	-1,0	-0,017	9,5	0,158
17 β -СООСН ₃	-0,5	-0,008	-3,0	-0,050
17 β -ОСОС ₂ Н ₅	0	0	5,0	0,083
17 β -ОСОС ₆ Н ₅ *	0	0	13,5	0,225
17 β -ОСОС ₆ Н ₁₁ *	-0,5	-0,008	5,0	0,083
17 β -С ₄ Н ₈ О ₂	0	0	-1,0	-0,017
17 β -С ₄ Н ₈ О ₂ *	0	0	-4,0	-0,067
17 [=С (ООССН ₃) СН ₃]	0	0	6,0	0,100
<i>14β-Стероиды</i>				
5 α ,14 β -Андростан	46,0	0,767	59,5	0,992
5 β ,14 β -Андростан	54,0	0,900	59,5	0,992
14 β -ОН	1,0	0,017	-1,5	-0,025
14 β -ОН и 17 β -СООН*	1,5	0,025	6,5	0,108
14 β -ОН и 17 β -СООСН ₃	1,5	0,025	-1,0	-0,017
14 β -ОН и 15-Оксо и 17 β -СООСН ₃	-1,0	-0,017	4,0	0,067
14 β ,15 β -Оксидо*	3,0	0,050	9,0	0,150
15-Оксо	-2,5	-0,042	11,5	0,192
15 α -ОН	0	0	-2,0	-0,033
17-Оксо	1,0	0,017	5,0	0,083
17 β -ОН*	0,5	0,008	1,5	0,025
17 α -СООСН ₃	-0,5	-0,008	9,5	0,158
17 β -СООСН ₃	-0,5	-0,008	-4,0	-0,067
17 β -С ₄ Н ₈ О ₂ *	-1,0	-0,017	-1,5	-0,025
17 β -С ₄ Н ₈ О ₂ *	-0,5	-0,008	-6,0	-0,100

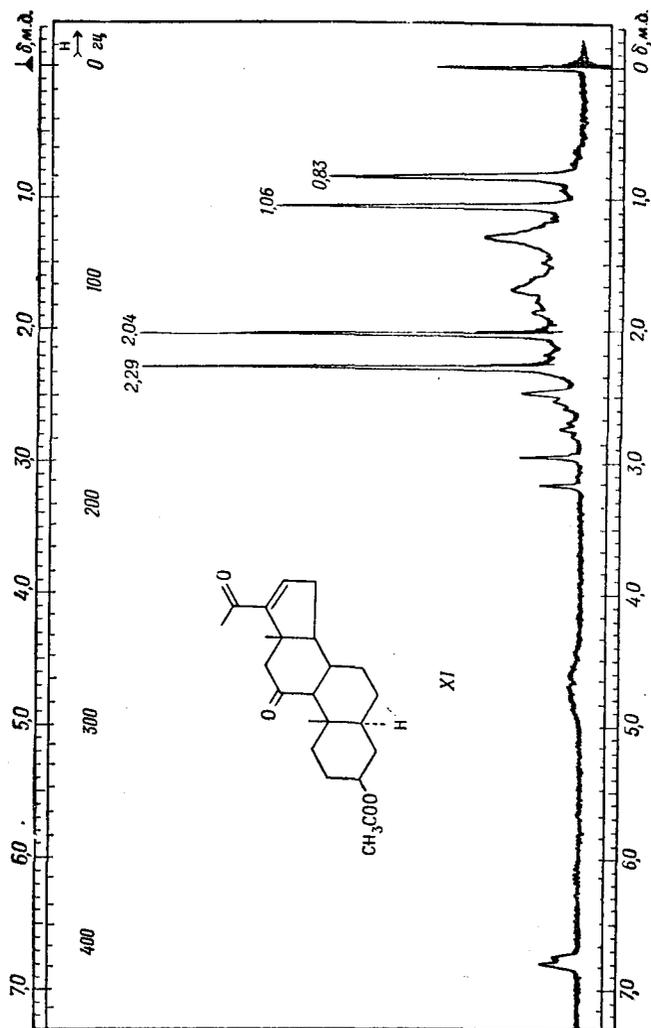


Рис. 8.

тальными химические сдвиги протонов С-18 и С-19 в спектре ЯМР (рис. 8) ацетата Δ^{16} -5 α -прегнен-3 β -ол-11,20-диона XI.

	19-Н		18-Н	
	гц	м. д.	гц	м. д.
5 α ,14 α -Андростан VII	47,5	0,792	41,5	0,692
3 β -Ацетатная группа	3,0	0,050	0,5	0,008
11-Кетогруппа	13,0	0,217	-2,0	-0,033
Δ^{16} -17-COCH ₃	1,0	0,017	10,5	0,175
Рассчитано	64,5	1,076	50,5	0,842
Измерено	63,9	1,065	50,1	0,83
Ошибка	0,6	0,01	0,4	0,01

Так как незамещенный скелет соединения XI является 5 α , 14 α -андростаном VII, этот углеводород принимается за эталон, а сдвиги для различных групп берутся из табл. 2-3. Следует отметить, что Δ^{16} -17-ацетил-функциональную группировку рассматривают как единое целое, вместо того чтобы рассматривать в ней отдельно кетон и двойную связь. Это целесообразно делать потому, что 20-кетон в присутствии двойной связи Δ^{16} может занимать различные положения по отношению к анулярным метильным группам. Кроме того, на анизотропию магнитной восприимчивости и дипольный момент связей будет влиять, очевидно, и сопряжение. Таким образом, все α , β -ненасыщенные кетоны и некоторые аллиловые и гомоаллиловые спирты, например Δ^5 -3 β -ООСН₃ (табл. 2-3), должны рассматриваться как единое целое. Ненасыщенные стероиды с двойными связями при С-5 или С-14 относятся к соответствующему андростану с 5 α - и 14 α -конфигурацией, хотя отклонения, обусловленные двойными связями, будут суммированы позже (гл. 2, разд. 2В). Как можно видеть, совпадение между рассчитанными и наблюдаемыми значениями резонансных сигналов протонов С-18 и С-19 превосходное: отклонения в обоих случаях значительно меньше 1 гц. Очевидно, трудно переоценить громадную пользу таких расчетов при определении структуры стероидов¹⁾.

В. Причины аддитивности химических сдвигов

Помимо знания самой аддитивности влияния групп, важно разбираться, в силу каких причин эта аддитивность имеет

¹⁾ В настоящее время имеется еще одна таблица по влиянию заместителей на протонные химические сдвиги С-18 и С-19 [23]. Эти данные, полученные с помощью накопителя сигналов (см. примечание редактора на стр. 22), находятся в хорошем согласии с данными Цюрхера (табл. 2-3).

место. Ранее уже подчеркивалось (гл. 1, разд. 1А), что наиболее важными факторами, влияющими на химический сдвиг, являются индуктивный эффект, пространственные препятствия, дипольный момент и магнитная анизотропия. Многие из этих факторов обуславливают эффекты, одинаковые по величине, но различные по знаку, и могут быть рассчитаны лишь в очень грубом приближении. Однако, если наблюдаются сдвиги угловых метильных протонов, когда функциональные группы удалены от них на несколько связей, можно предположить, что наиболее важными в этом случае будут эффекты, действующие на больших расстояниях, т. е. магнитная анизотропия [1] и дипольный момент [3]. В случае тензоров восприимчивости с вращательной симметрией, которые имеют место, например, для связей С—Н, С—С, С≡С, С≡N, эффект экранирования $\Delta\sigma$ угловой метильной группы, обусловленный магнитной анизотропией функциональной группы, дается следующим уравнением [11—13]:

$$\Delta\sigma = \frac{1}{3} \frac{\Delta\chi (1 - 3 \cos^2 \theta)}{r^3} \quad (2-1)$$

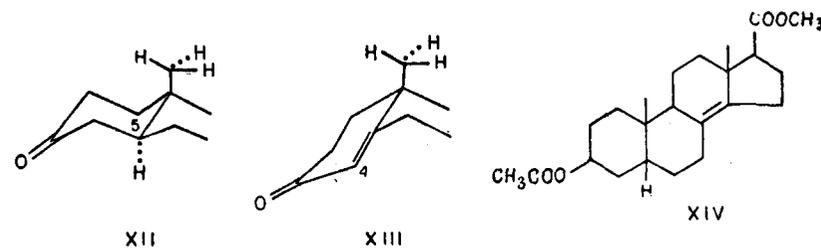
В этом уравнении r может обозначать расстояние между центром окружности, описываемой протонами свободно вращающейся метильной группы, и функциональной группой, θ — угол между направлением r и осью связи функциональной группы, $\Delta\chi$ — молярная магнитная восприимчивость функциональной группы. Аналогичным образом можно показать, что химический сдвиг, обусловленный дипольным моментом, также обратно пропорционален r^3 и зависит от угла θ [13]. Если эти два эффекта преобладают, то сдвиги, вызываемые отдельными возмущающими группами, будут аддитивными, так как поля, обусловленные ими, будут просто налагаться на угловые метильные протоны. В противоположность этим эффектам поля индуктивный эффект, передающийся через связи, не имеет практически никакого значения для аддитивности химических сдвигов протонов С-18 и С-19 [3].

В. Отклонения от аддитивности

С установлением зависимости эффекта поля от угла и расстояния, обсуждавшейся в предыдущем разделе, становится очевидным, что влияние заместителя меняется с изменением его положения и расстояния от метильной группы. Так, если стероидный скелет деформирован по сравнению с одним из основ-

ных скелетов (VII—X), например, введением двойной связи или эпоксидного кольца [3], то расчеты, проведенные в разд. 2А гл. 2, уже не будут такими точными, как обычно. Рассмотрим осложнения, обусловленные деформацией стероидного скелета, диполь-дипольным взаимодействием, водородной связью и пространственными препятствиями, которые могут вызвать отклонения от аддитивности более чем на 1 *гц*. Вначале заметим, однако, что из всех стероидов, изученных Цурхером [3], только 5% дают различия между измеренными и рассчитанными химическими сдвигами протонов С-18 и С-19 более чем на 1 *гц*¹⁾.

1. *Деформации скелета.* Как уже отмечалось (гл. 2, разд. 2А), изменение электрических свойств двух сопряженных функциональных групп по сравнению с их свойствами в изолированном состоянии вызывает отклонения от аддитивности, которые могут быть устранены, если рассматривать сопряженную систему как единое целое. Такой метод оправдан также тем, что две соседние группы могут ориентировать друг друга относительно метильных протонов иначе, чем в том случае, когда эти группы изолированы. Например, положения 3-кетогруппы относительно С-19, очевидно, неодинаковы в 5 α -Н-соединении XII и Δ^4 -аналоге XIII.

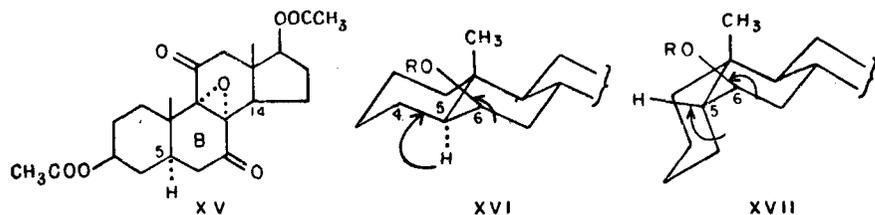


Изменения в форме стероидного скелета вследствие тригональной гибридизации, обусловленной двойными связями, могут быть также вызваны существенными изменениями в более удаленных частях молекулы. Так, отклонение химического сдвига протонов С-18 от рассчитанного значения для метило-

¹⁾ Не следует забывать, что приведенные в табл. 2-3 результаты почти полностью заимствованы из работы [3]. Поэтому во многих случаях хорошее совпадение неизбежно. На практике могут часто встречаться отклонения от аддитивности несколько больше 1 *гц*. Авторы придерживаются мнения, что совпадение между наблюдаемыми и рассчитанными значениями в пределах 2 *гц* следует считать удовлетворительным.

вого эфира 3 β -ацетокси-5 β - $\Delta^{8(14)}$ -этиеновой кислоты XIV подтверждает, что положение 17 β -карбометоксигруппы относительно С-18 изменилось при введении $\Delta^{8(14)}$ -связи [3]. Этот вывод подтверждается изучением моделей Дрейдинга.

Введение эпоксидных мостиков также обуславливает существенные изменения в геометрии молекулы, и поэтому 8 α ,9 α -оксидо-7,11-дион-группировку в 5 α -андростан-8 α ,9 α -оксидо-3 β ,17 β -диол-7,11-диондиацетате XV нужно рассматривать как единое целое (табл. 2-3).

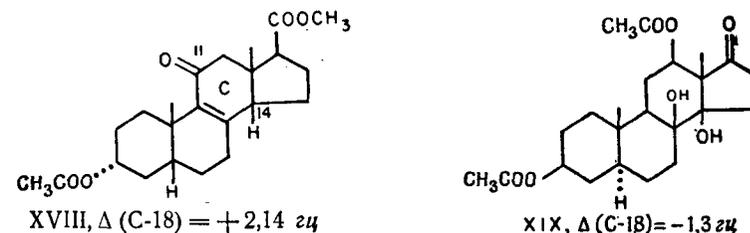


Следует отметить, что влияние заместителей в кольцах В и С (см., например, XV) приведено в табл. 2-3 только один раз, потому что, вообще говоря, влияние этих заместителей не зависит от конфигурации атомов С-5 или С-14. Однако удивительным является тот факт, что от конфигурации атома С-5 зависит влияние 6 β -окси- и 6 β -ацетоксигрупп (табл. 2-3).

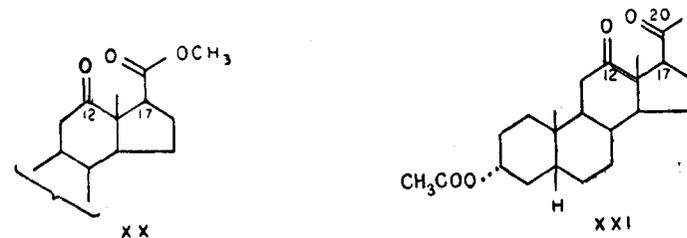
Дезэкранирование более значительно для 5 α -стероидов (XVI, R=H или ОССН₃), что обусловлено большими 1,3-диаксиальными пространственными взаимодействиями между заместителем и метильной группой С-19 в этих соединениях (гл. 1, разд. 1А). Предполагают [3], что 1,3-диаксиальные пространственные взаимодействия менее значительны в 5 α -стероидах (XVII, R=H или ОССН₃). Конформационное искажение кольца В сказывается лишь на заслонении связей С(-5)—Н и С(-6)—OR (XVII). В 5 α -стероидах такое искажение менее благоприятно, так как оно ведет к заслонению углерод-углеродных и углерод-кислородных связей (см. XVI).

Кроме того, отклонения (Δ) от аддитивности на 1—2,5 гц имеются в некоторых 14 β -замещенных в кольцо С стероидах, как это было обнаружено для этиеновой кислоты XVIII и сильно замещенного стероида XIX (положительное значение Δ показывает, что экспериментальный сигнал появляется в более высоком поле, чем следует из расчета). Поэтому было предположено [3], что конформация кольца С меняется слабо при из-

менении конфигурации атома С-14.



2. Диполь-дипольные взаимодействия. Было отмечено [3], что метиловые эфиры 12-кето-14 α -этиеновых кислот XX ведут себя необычно в том смысле, что резонансный сигнал метильной группы С-18 сдвигается в более слабое поле на 5,5 гц сильнее, чем следует из расчета в предположении аддитивности влияния двух независимых заместителей. Аномалии обнаруживает также и ацетат 5 β -прегнан-3 α -ол-12,20-диона XXI.



Эти соединения содержат кетогруппы у атомов С-12 и С-20, поэтому разумно предположить, что в присутствии кетогруппы у атома С-12 заместитель в 17 β -положении имеет необычную конфигурацию вследствие диполь-дипольного взаимодействия, что и приводит к ненормальному сдвигу протонов С-18 [3]. Очевидно, что взаимное отталкивание диполей вызывает наибольшие отклонения от аддитивности в том случае, когда имеет место некоторое искажение конформации. Такие случаи встречаются в кольце А молекул стероидов. В недавней работе по изучению 5 α -циано-3-кетостероидов [12] с помощью уравнения (2-1) был рассчитан эффект экранирования $\Delta\sigma$ метильной группы С-19 на большом расстоянии, обусловленный тройной связью С \equiv N. Рассчитанные значения $\Delta\sigma$ для некоторых соединений (XXII—XXV) даны в табл. 2-4 (второй столбец) наряду с экспериментальными данными из спектров ЯМР исходных 5-Н-стероидов и их 5-цианопроизводных (третий столбец).

В последнем столбце дается разность между рассчитанными и экспериментальными значениями¹⁾.

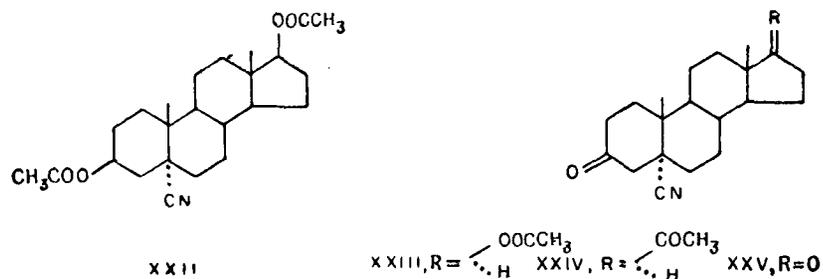


Таблица 2-4

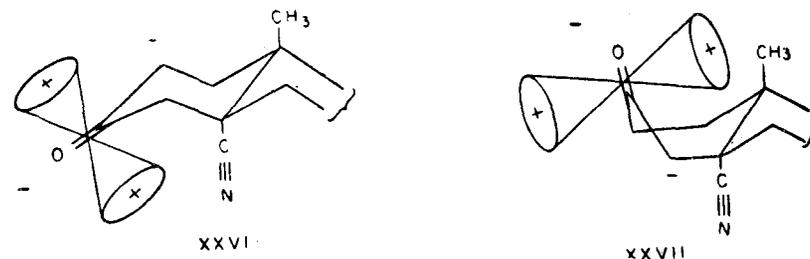
Рассчитанное экранирование на большом расстоянии и наблюдаемые сдвиги протонов при C-19 в 5 α -цианостероидах [12]

Соединение	$\Delta\sigma_{\text{рассч}}^{\text{гц}}$	$\Delta\sigma_{\text{набл}}^{\text{гц}}$	$\Delta\sigma_{\text{набл}} - \Delta\sigma_{\text{рассч}}^{\text{гц}}$
XXII	— (6,9÷7,1)	+10,6	+ (17,5 ÷ 17,7)
XXIII	— (6,6÷6,9)	+8,0	+ (14,6 ÷ 14,9)
XXIV	— (6,6÷6,9)	+7,0	+ (13,6 ÷ 13,9)
XXV	— (6,5÷6,7)	+7,5	+ (14,0 ÷ 14,2)

Прежде чем обсуждать очевидные из третьего столбца отклонения от аддитивности влияния заместителей, важно отметить, что во всех случаях рассчитанные значения экранирования на большом расстоянии противоположны наблюдаемому эффекту дезэкранирования, обусловленному влиянием 5 α -цианогрупп на протоны при C-19 [12]. Следуя сказанному в разд. 2Б гл. 2, можно сделать вывод, что расхождение $\Delta\sigma_{\text{набл}} - \Delta\sigma_{\text{рассч}}$ (последний столбец) обусловлено анизотропией сильно полярной простой связи C(-5)—C \equiv N, присутствующей в молекуле, а также изменением магнитного окружения метильной группы вследствие наличия диполя C(-5)—C \equiv N [12]. Во-вторых, из наблюдаемых сдвигов $\Delta\sigma_{\text{набл}}$, приведенных в третьем столбце, очевидно, что влияние 5 α -цианогрупп непостоянно и в 5 α -циано-3-кетонах XXIII—XXV на $3,0 \pm 0,5$ гц меньше, чем в 5 α -циано-3 β -ацетате XXII. Это отклонение было объяснено [12] отталки-

¹⁾ Интервалы, приведенные в табл. 2-4, обусловлены небольшими неточностями в определении θ .

ванием между диполями C=O и C—C \equiv N, которое в 5 α -циано-3-кетонах может вызвать искажение нормальной кресловидной конформации XXVI. Предельный случай такого отталкивания осуществляется в структуре XXVII.



Ранее [14] был сделан вывод, что если протоны находятся в пределах конусов (+), направленных вверх и вниз от плоскости тригонального углеродного атома карбонильной группы, то эти протоны будут экранированы группой C=O; если протоны находятся вне конусов (—), и особенно в плоскости тригонального атома, то это обуславливает их дезэкранирование. Поэтому следует ожидать, что переход от XXVI к XXVII приведет к уменьшению дезэкранирования протонов C-19, что и было показано на опыте [12].

Интересно отметить, что на основании измерений дисперсии оптического вращения [15] был также сделан вывод об искажении циклогексанового кольца вследствие диполь-дипольного взаимодействия карбонильной и нитрильной групп, находящихся в положениях, аналогичных вышеуказанным.

3. *Другие эффекты.* Если заместитель связан внутримолекулярной водородной связью с другим заместителем, его ориентация изменится по сравнению с ориентацией в несвязанном состоянии, и поэтому химические сдвиги, обусловленные этим заместителем, также будут меняться. Такие случаи могут встретиться в 14 β -оксистероидах, в которых гидроксильная группа связана с некоторыми 17 β -заместителями водородной связью [3]. Такие комбинации также приведены в данных Цюрхера (табл. 2-3).

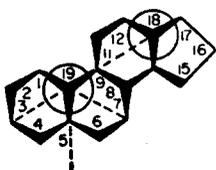
Аналогичным образом скопление заместителей на небольшом участке стероидной решетки может вызвать пространственные препятствия для свободного вращения. Такие случаи, имеющие место в сильно замещенных у атомов C-16 и C-17 стероидах [3], также приведены в табл. 2-3.

Наконец, следует отметить, что значения $\Delta \approx 1$ гц иногда встречаются для протонов C-19, если в молекуле присутствует

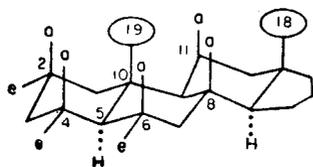
11-кетогруппа. Возможность таких тонких взаимодействий можно было бы предсказать, исходя из относительно небольшого расстояния между протонами С-19 и кетогруппой С-11. Такая точка зрения подтверждается тем, что небольшие отклонения резонансных сигналов протонов С-19 наблюдаются и для некоторых других 11-кетостероидов [3].

Г. Рассмотрение симметрии

Из рассмотрения основного скелета 5 α ,14 α -андростана XXVIII легко понять, что многие ядра расположены симметрично относительно метильных групп. Так, каждое из колец А, В, С имеет плоскость симметрии, содержащую связь 10—19. Кроме того, между кольцами А и В находится зеркальная плоскость, содержащая атомы углерода 5, 10 и 19. Все эти четыре плоскости показаны пунктирными линиями в формуле XXVIII.



xxviii



xxix

Поэтому, например, кажется, что все аксиальные заместители в положениях 2, 4, 6, 8 и 11 занимают относительно метильной группы С-19 формально эквивалентные положения (см. XXIX). Из этого можно сделать вывод, что группы, занимающие эти положения, будут одинаково влиять на химические сдвиги протонов С-19. Изучение данных, приведенных для ацетатной и гидроксильной групп в табл. 2-5, показывает, что это утверждение справедливо лишь в очень приближенной степени [3].

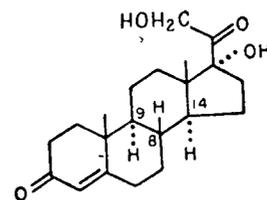
Так, имея во всех случаях одинаковый знак, эффект симметрии значительно меняется по величине. Изменение по величине не удивительно, так как, например, аксиальные заместители у атомов С-8 и С-11, испытывающие 1,3-диаксиальные взаимодействия с ангулярными метильными протонами, могут иметь более заторможенное вращение и большие пространственные препятствия, чем аксиальные заместители в положениях 2, 4 и 6. Однако даже при отсутствии точных корреляций рассмотрение симметрии может быть исключительно полезным для определения положения функциональной группы. Микробиологиче-

Таблица 2-5

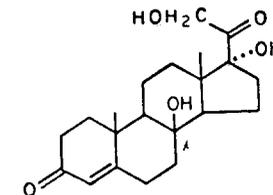
Влияние некоторых аксиальных гидроксильных и ацетатных групп на протоны при С-19

Группа	Положение				
	2 β	4 β	6 β	8 β	11 β
Химический сдвиг, гц					
ОН	15,0	16,0	13,5	11,0	15,5
ООССН ₃	9,0	13,5	11,0	—	4,0

ское гидроксирование вещества S Рейхштейна (XXX) с помощью *Cercospora melonis* дает с хорошим выходом моногидроксильное производное [8]. Устойчивость новой гидроксильной группы к реакциям окисления и ацетилирования, а также отсутствие резонансного сигнала, характерного для протона, присоединенного к углероду, несущему гидроксильную группу (гл. 4, разд. 3), указывают на то, что эта гидроксильная группа является третичной. Так как гидроксильная группа, введенная микробиологическим путем, имеет ту же конфигурацию, что и замещенный атом водорода [16], она должна быть в 8 β -, 9 α - или 14 α -положении (см. XXX).



xxx

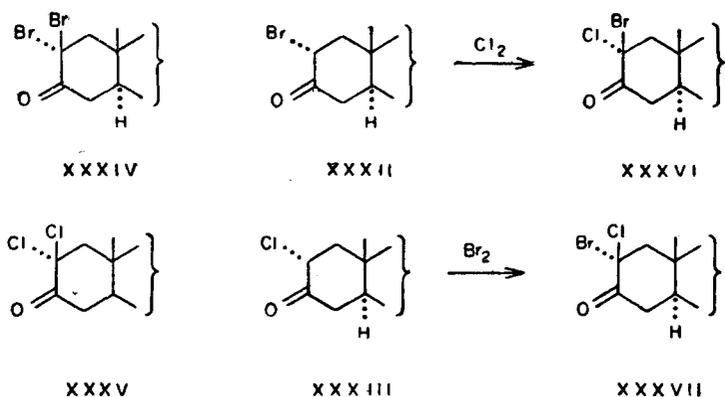


xxx1

Сравнение спектров ЯМР исходной молекулы XXX и конечного продукта позволяет сделать вывод о том, что новая функциональная группа, обуславливающая ярко выраженный сдвиг сигналов обеих ангулярных метильных групп в слабое поле [8], расположена симметрично относительно этих групп, т. е. у атома С-8 (XXXI).

Когда стерические взаимодействия минимальны, предсказанная эквивалентность некоторых положений близка к истине. Поэтому экваториальные атомы брома в положениях 2 α , 4 α и 6 α

(см. XXIX) обуславливают одинаковые сдвиги протонов С-19 в слабое поле (4,5 *гц*) [17]. Хотя в литературе еще нет данных по влиянию брома, находящегося в положении 4 β , аксиальные атомы брома 2 β и 6 β вызывают значительное дезэкранирование (14 и 15 *гц* соответственно) протонов С-19, и поэтому в отсутствие конформационного искажения легко отличить аксиальный атом брома от экваториального методом ЯМР. Для иллюстрации применения метода ЯМР к проблемам галогенирования приведем некоторые последние данные. Было показано, что хлорирование 2 α -бромхолестан-3-она XXXII или бромирование 2 α -хлорхолестан-3-она XXXIII приводит в кинетически контролируемых условиях к 2,2-бромхлорхолестан-3-ону [18]. Однако продукт реакции хлорирования обнаруживает резонансный сигнал метильной группы С-19 при $\delta = 1,22$ ¹⁾, в то время как бромированный 2 α -хлорхолестан-3-он дает соответствующий пик при $\delta = 1,12$ ¹⁾, что говорит о различии этих соединений [18]. Резонансный сигнал протонов при С-19 изменяется под влиянием аксиального 2 β -галогена сильнее, чем под влиянием экваториального 2 α -галогена, и если предположить, что два продукта являются эписомерами по атому С-2, то положение этого сигнала в эписомере, содержащем аксиальный атом брома, будет лучше совпадать с таким же сигналом в 2,2-дибромхолестан-3-оне XXXIV. Аналогично резонансный сигнал протонов при С-19 в эписомере, содержащем аксиальный атом хлора, будет более близок к такому же сигналу в 2,2-дихлорхолестан-3-оне XXXV.



Так как резонансные сигналы метильных групп в XXXIV и XXXV расположены при 1,20 и 1,16 соответственно [18], можно

¹⁾ Спектры получены для растворов в CS₂.

сделать вывод, что реакция хлорирования дает 2 β -бром-2 α -хлор-производное XXXVI [δ (С-19) = 1,22], а бромирование ведет к образованию 2 β -хлор-2 α -бром-аналога XXXVII [δ (С-19) = 1,12], что находится в согласии с оптическими данными [18].

Как можно было предвидеть, кетогруппы в положениях 2, 4 и 6 (см. XXVIII) оказывают одинаковый небольшой экранирующий эффект на протоны С-19 (табл. 2-3), а дезэкранирующее влияние 3- и 7-оксогрупп также приблизительно одинаково (14,5 и 16,5 *гц*). Более детально рассмотрение кетонов и двойных связей с точки зрения симметрии читатель найдет в работе Цюрхера [3].

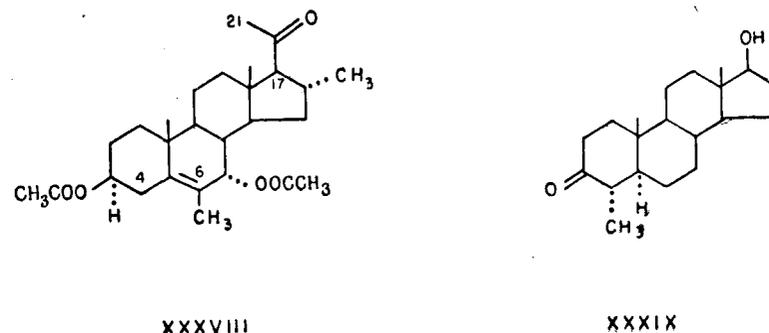
3. РЕЗОНАНСНЫЕ СИГНАЛЫ ДРУГИХ С-МЕТИЛЬНЫХ ГРУПП

Резонансные сигналы С-метильных групп, отличных от тех, о которых шла речь в разд. 2 гл. 2, удобно обсудить, объединив их рассмотрение. В разд. 3А гл. 2 будут обсуждаться те случаи, когда соседний углеродный атом не имеет водорода, в то время как в разд. 3Б гл. 2 будут обсуждаться резонансные сигналы вторичных $\left(\begin{array}{c} | \\ -\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}\right)$ и первичных $(-\text{CH}_2-\text{CH}_3)$ метильных групп.

А. Метильные группы, присоединенные к связям С=О и С=C

Метильные группы, присоединенные к карбонильной, часто встречаются в метилкетонах и ацетатах. Обе такие группы имеются в диацетате 6,16 α -диметил- Δ^5 -прегнен-3 β ,7 α -диол-20-она XXXVIII, спектр которого приведен на рис. 9.

Резонансные сигналы метильных протонов в метилкетонах обычно находятся в области 2,1—2,4, в то время как соответствующие протоны в ацетатах обычно резонируют при 2,0—2,2. На рис. 9 пик при 2,14 можно достаточно надежно приписать протонам С-21 и пики 2,07 и 2,10 — ацетатным протонам.



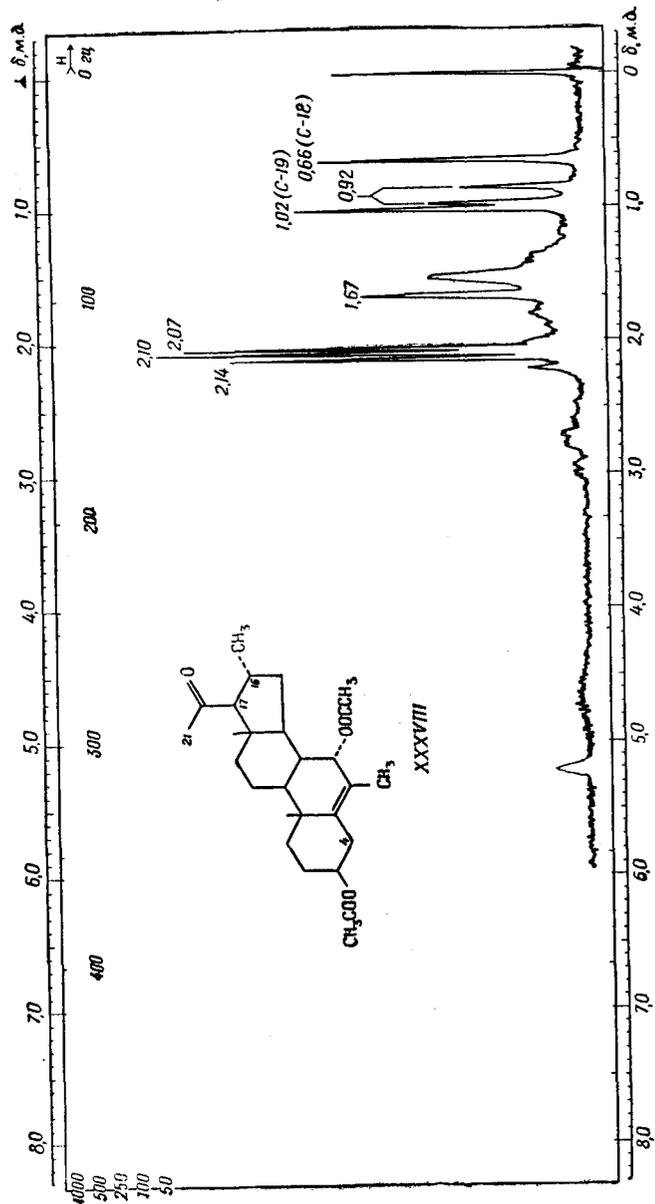


Рис. 9.

Метильные протоны енол-ацетатной группы также резонируют в области 2,0—2,2, хотя обычно в слегка более слабом поле, чем метильные протоны насыщенных ацетатов, вследствие близости двойной связи. На рис. 10 приведен спектр смеси, полученной енол-ацетилизацией 17 β -окси-4 α -метил-5 α -андростан-3-она XXXIX [19].

Если енол-ацетилизирование прошло несколькими путями, можно предсказать, что резонансный сигнал енол-ацетатных

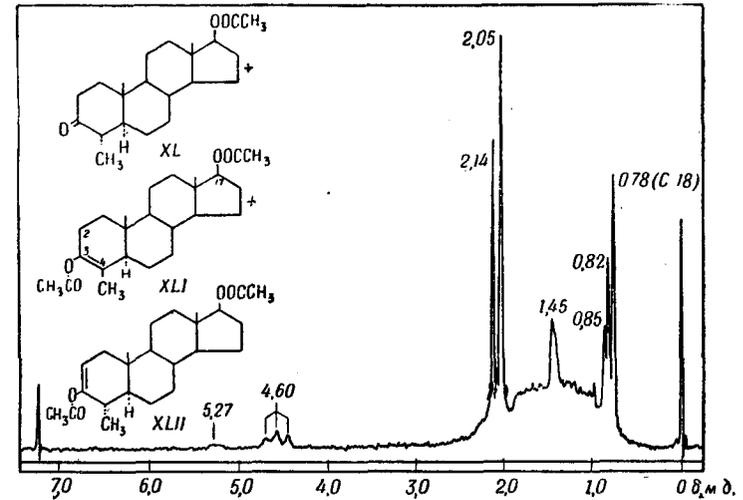


Рис. 10.

протонов при 2,14 будет приблизительно одинаков по амплитуде с сигналом ацетатной группы C-17 при 2,05 (см. XL—XLII), так как оба положения этих метильных групп значительно удалены от других протонов и уширения сигнала не происходит вследствие взаимодействия на большом расстоянии. Поэтому ввиду различия между наблюдаемыми интенсивностями можно сделать вывод, что смесь содержит некоторое количество кетона XL [19]; однако содержание кетона должно быть небольшим (<15%), так как характерный сигнал протонов при C-19 структуры XL (1,08) скрыт в «метиленовом возвышении».

Из двух возможных продуктов енол-ацетилизации XLI и XLII только последний содержит олефиновый протон (у атома C-2), который резонирует при 5,27 (рис. 10, см. также гл. 4, разд. 4). В этой же области удобно для сравнения расположен сигнал с центром при 4,60, обусловленный атомом водорода, соседним с группой 17·OOCCH₃ (гл. 4, разд. 3) во всех трех

соединениях XL—XLII. Прямое сравнение площадей этих двух сигналов при интегрировании спектра показывает, что Δ^2 -соединение XLII составляет лишь 25% смеси. Следовательно, главным компонентом является диацетат 4-метил- Δ^3 -5 α -андростан-3,17 β -диола, что подтверждается характерным резонансным сигналом винилметильных протонов при 1,45. О сложном составе смеси говорит также присутствие двух резонансных сигналов при 0,82 и 0,85, соответствующих протонам у C-19 в XLI и XLII соответственно.

Другой пример резонансного сигнала винилметильных протонов дан на рис. 9. Здесь сигнал расположен при 1,67 и, так же как на рис. 10, весьма широк. Такое уширение является общим свойством винилметильных групп, так как происходит взаимодействие на большом расстоянии, осуществляемое через π -систему двойной связи (см. также гл. 5, разд. 2 и 3).

В рассмотренных примерах метильная группа C-6 в XXXVIII проявляет взаимодействие с протоном C-4, в то время как метильная группа C-4 в XLI подобным же образом уширяется вследствие взаимодействия с протоном, присоединенным к C-2.

Б. Вторичные и первичные метильные группы

Как отмечалось во введении к этой главе (гл. 2, разд. 1), боковая цепь холестерина содержит три вторичные метильные группы. Для общего рассмотрения этой цепи важно уметь анализировать имеющиеся сигналы [20]. При сравнении спектров холестеран-1 α -ола XLIII на частоте 60 Мгц (рис. 11) и на частоте 100 Мгц (рис. 12) в такого рода анализах очевидно преимущество спектрометра с рабочей частотой 100 Мгц. При отсутствии дезэкранирования третичных метильных групп C-18 и C-19 дублетные сигналы, обусловленные вторичными метильными группами боковой цепи, обычно располагаются в более слабом поле. Это легко видеть из спектра на частоте 100 Мгц (рис. 12), в котором протоны C-18 и C-19 резонируют при 0,66 и 0,80 соответственно, что находится в хорошем согласии со значениями (0,659 и 0,807), полученными с помощью табл. 2-3. Четыре довольно узких сигнала, расположенных в более слабом поле, представляют собой два дублета; дублет, соответствующий шести протонам, имеет центр при 0,87, а дублет, обусловленный тремя протонами, имеет центр при 0,93, как показано на рисунке. Эти сигналы обусловлены двумя метильными группами у атома C-25 и одной метильной группой у атома C-20 соответственно. В обоих случаях константа взаимодействия J составляет около 6 гц, и вообще значения констант взаимодействия метильных групп с соседними протонами лежат в области 6—8 гц. Можно видеть, что в спектре на частоте 60 Мгц разделе-

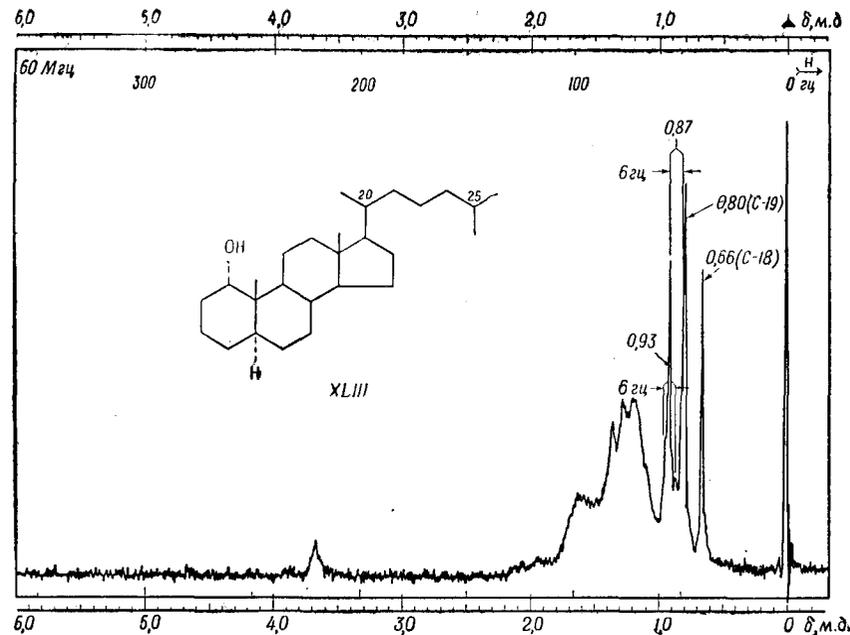


Рис. 11

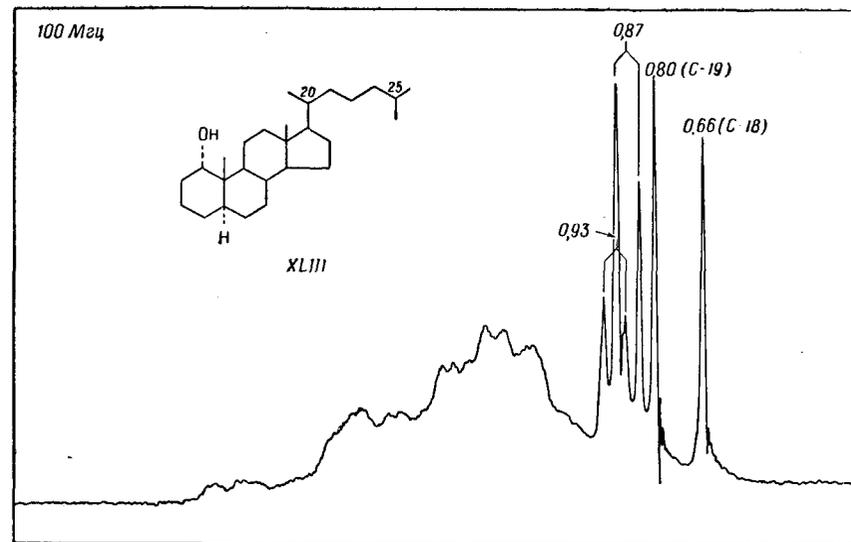


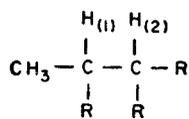
Рис. 12

ние сигналов гораздо хуже, хотя и возможна расшифровка спектра *post facto*.

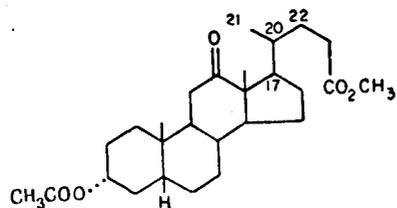
Наиболее важным в этих спектрах является то (см., например, рис. 12); что более высокий пик каждого из дублетов расположен в более слабом поле. Аналогично выглядит дублет 16α -метильных протонов с центром при 0,92 на рис. 9.

Простое рассмотрение первого порядка спин-спинового взаимодействия, приведенное в разд. 3 гл. 1, предсказывало для случаев, подобных обсуждаемым, две линии равной интенсивности. На практике имеют место и эффекты второго порядка, в результате чего дублет обычно бывает искажен. Искажение проявляется таким образом, что больший пик дублета лежит в более слабом поле, если протон, с которым взаимодействует система, также дает сигнал в более слабом поле. Это относится ко всем резонансным сигналам вторичных метильных групп на рис. 12. И наоборот, пик дублета, находящийся в более сильном поле, будет большим в том случае, когда сигнал протона, обуславливающего расщепление, также находится в более сильном поле, чем центр дублета. Эти искажения будут наибольшими, если химический сдвиг (δ) между метильными ($\text{CH}_3\text{—CH}\langle$) и метиновыми ($\text{CH}_3\text{—CH}\langle$) протонами мал и сравним с константой взаимодействия (J) между этими протонами (т. е. отношение δ/J невелико; см. также гл. 3, разд. 2) [21].

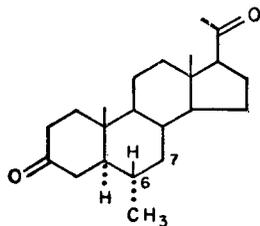
Здесь следует также отметить, что если в системе, подобной XLIV, химический сдвиг между H(1) и H(2) мал



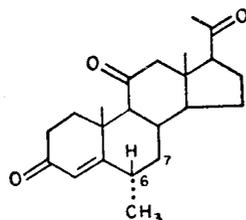
XLIV



XLV



XLVI



XLVII

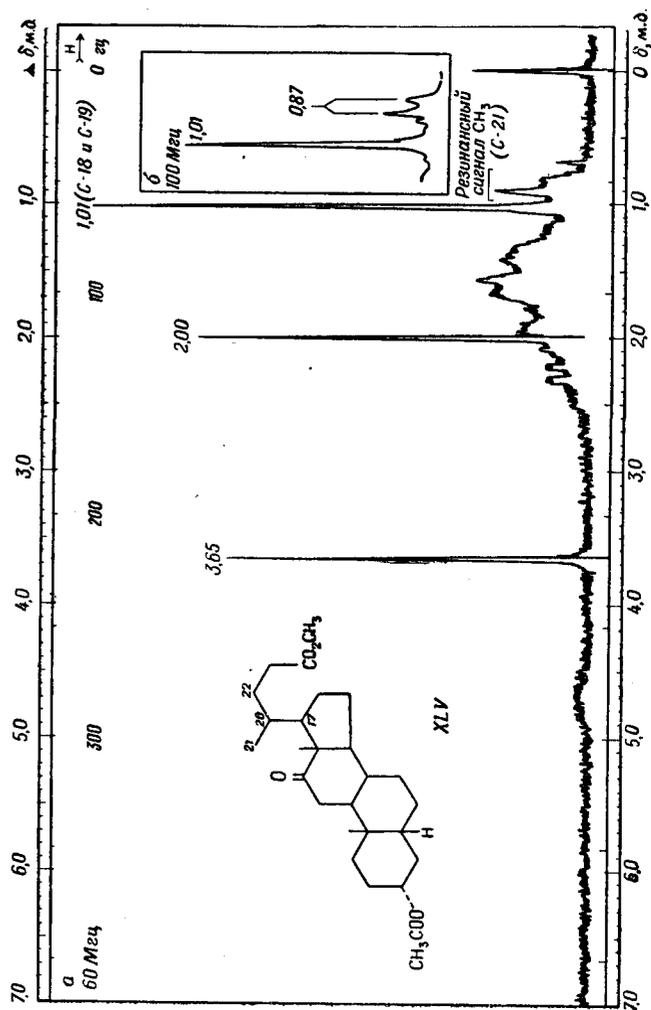


Рис 13.

($\ll J_{H(1), H(2)}$), то между пиками нормального метильного дублета появляются дополнительные линии. В предельных случаях возникает широкая полоса со слабо разрешенной структурой [22], как это видно из спектра кетодиэфира XLV на частоте 60 Мгц (рис. 13, $\delta=0-7$ м.д.). Такой эффект называется «кажущимся взаимодействием» (virtual coupling).

Дублет, обусловленный вторичной метильной группой С-21, будучи сильно искаженным и расплывшимся, едва различим между 0,7 и 1,0. Это говорит о том, что протоны у атомов С-21,

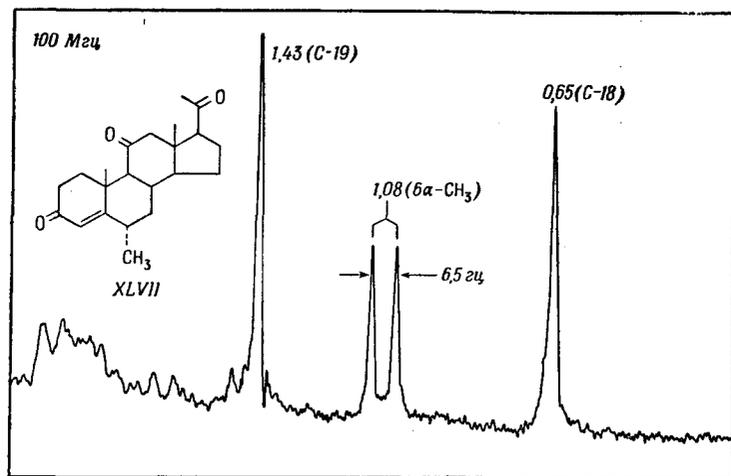


Рис. 14.

С-20 и С-17 (и С-22) имеют близкие химические сдвиги. Так как химический сдвиг; выраженный в герцах, пропорционален рабочей частоте спектрометра, в то время как константа взаимодействия от нее не зависит, отношение δ/J должно увеличиться, если снять спектр на частоте 100 Мгц [21]. Упрощение, полученное таким образом, очевидно из спектра на частоте 100 Мгц (рис. 13, б), в котором структура дублета в соответствующем интервале с центром при 0,87 видна очень ясно. Следует отметить, что резонансные сигналы метильных групп С-18 и С-19 в спектре XLV точно совпали при 1,01.

Так как усложнение, полученное на рис. 13, а является в случае стероидов скорее исключением, чем правилом, было предположено [22], что небольшое расщепление (3 гц) 6α-метильного сигнала в спектре 6α-метил-5α-прегнан-3,20-диона XLVI [7] по сравнению с предсказанным взаимодействием (6—8 гц) обусловлено указанным выше «расплыванием» дублета. Это поло-

жение хорошо подтверждается спектром 6α-метил-Δ⁴-прегнен-3,11,20-триона XLVII на частоте 100 Мгц (рис. 14, $\delta=0-2$ м.д.), в котором благодаря близости Δ⁴-двойной связи увеличивается разница в химических сдвигах протонов С-6 и С-7, и для 6α-метильной группы мы видим нормальное расщепление в 6—8 гц. Аналогичным образом, существенное различие в химических сдвигах аллильного протона при С-6 и метильной группы приводит к тому, что в спектре на частоте 100 Мгц (рис. 14) мы видим фактически невозмущенный дублет с центром при 1,08 м.д.

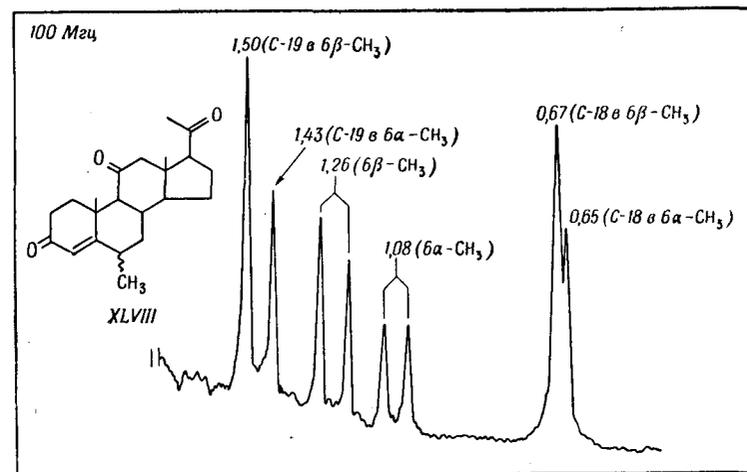


Рис. 15.

Аналогичная спектральная область соединения, первоначально считавшегося 6β-метильным эпимером соединения XLVII, приведена на рис. 15. Однако очевидно, что в данном случае это была смесь (XLVIII), содержащая около 40% 6α-метильного стероида, так как все сигналы метильных групп, имеющиеся на рис. 14, присутствуют и на рис. 15. Следует отметить, что резонансный сигнал С-19 в 6β-метильном соединении расположен при более высокой частоте (1,50), чем в 6α-метильном аналоге XLVII (1,43). Это наблюдение согласуется с предсказанным дезэранированием [7] метильной группы С-19, обусловленным ее 1,3-диаксиальным взаимодействием с 6α-метильной группой (дисперсионные силы; см. гл. 1, разд. 1). Это взаимодействие, конечно, объясняет отчасти и парамагнитный сдвиг 6β-метильной группы (1,26 на рис. 15) относительно ее 6α-аналога (1,08). Небольшое различие (2 гц) между положениями

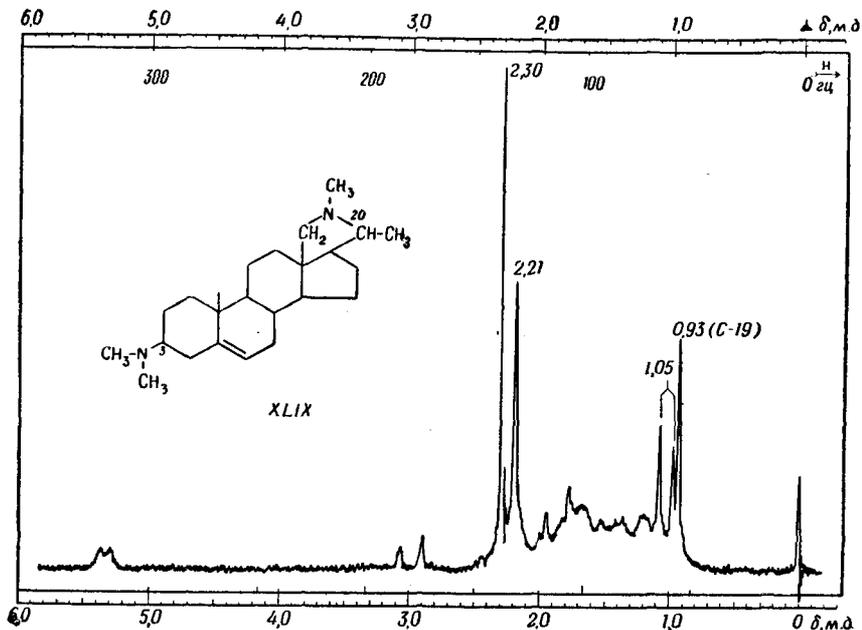


Рис. 16.

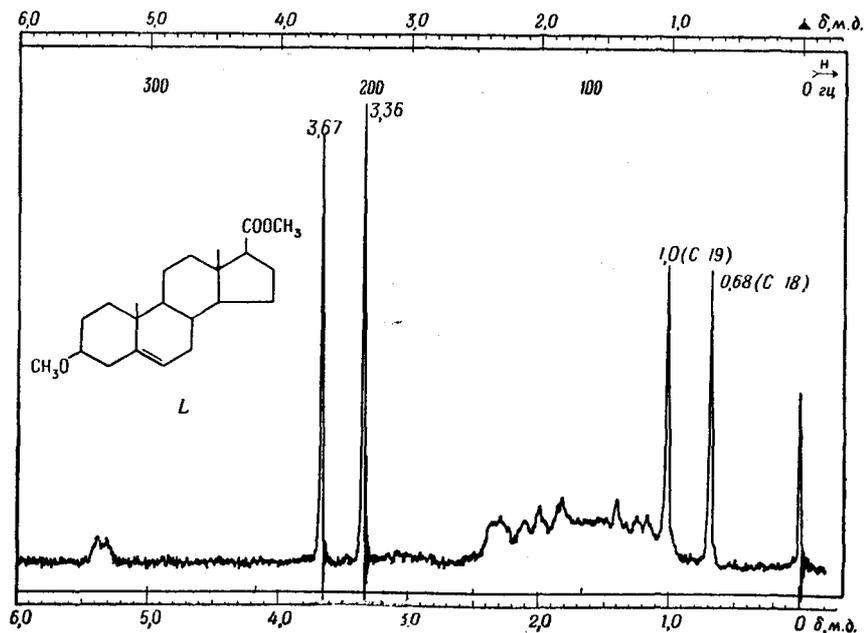


Рис. 17.

сигналов С-18 (рис. 15) в двух эписмерах несколько противоречит данным Сломпа и Мак-Гарви [7], приведенным в табл. 2-3 (отсутствие влияния метильной группы С-6 на протоны С-18), но в любом случае это различие крайне мало.

Приближение первого порядка (гл. 1, разд. 3) предсказывает для первичных метильных групп ($\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—}$) простые триплеты. Как можно было ожидать из поведения резонансных сигналов вторичных метильных групп, обсуждавшихся выше, четкие триплеты получаются только тогда, когда протоны метильной группы достаточно сильно отличаются по химическому сдвигу от соседних метиленовых протонов, а метиленовые протоны — от других протонов, с которыми они взаимодействуют [22].

4. МЕТИЛЬНЫЕ ГРУППЫ, ПРИСОЕДИНЕННЫЕ К ЭЛЕКТРООТРИЦАТЕЛЬНЫМ АТОМАМ

В этом классе наиболее часто встречаются метильные группы, присоединенные к кислороду и азоту. Отличным примером является спектр конессина XLIX (рис. 16).

Резонансный сигнал метильной группы С-19 виден при 0,93, в то время как метильная группа у атома С-20 появляется в виде ожидаемого дублета с центром при 1,05. Электроотрицательные атомы азота сильно дезэкранируют метильные группы, связанные с ними, а потому резонансный сигнал метильной группы, связанной с пирролидиновым кольцом, появляется при 2,21. Две химически эквивалентные метильные группы, связанные с атомом азота у С-3, дают сигнал в более слабом поле (2,30), соответствующий шести протонам.

Метильная группа, связанная с кислородом, встречается обычно в виде метоксильной (—OCH_3) или карбометоксильной (—COOCH_3) групп. Резонансные сигналы, обусловленные этими функциональными группами, видны в спектре (рис. 17) производного этиеновой кислоты (L). Сигнал в слабом поле (3,67) относится к метильным протонам сложноэфирной группы, и его положение хорошо согласуется с аналогичным сигналом (3,65) на рис. 13, а; сигнал при 3,36 обусловлен метоксигруппой у атома С-3. В обоих случаях большие сдвиги в слабое поле можно объяснить главным образом индуктивным эффектом атома кислорода.

5. ВЫВОДЫ

Из материала, рассмотренного в этой главе, можно сделать вывод, что метод ядерного магнитного резонанса приносит большую пользу при определении химического окружения метильных групп в стероидах. Характеристические химические сдвиги

различных резонансных сигналов, безусловно, применимы при исследовании других классов органических соединений. Специфическим для стероидов является только определение местонахождения функциональных групп по положению резонансных сигналов метильных групп С-18 и С-19. Можно с уверенностью сказать, что данные, приведенные в табл. 2-3 [3], значительно упростили проблему определения структуры стероидов, хотя в некоторых случаях упущения в таблице могут исключить применение метода. Поэтому пополнение табл. 2-3 новыми данными можно будет лишь приветствовать.

Наконец, рассмотрение отклонений от аддитивности (гл. 2, разд. 2В) имеет большое значение для решения конформационных проблем, и в гл. 6 будет приведен еще один пример применения такого метода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shooley J. N., Rogers M. T., J. Am. Chem. Soc., **80**, 5121 (1958).
2. Zürcher R. F., Helv. Chim. Acta, **44**, 1380 (1961).
3. Zürcher R. F., Helv. Chim. Acta, **46**, 2054 (1963).
4. Jacquesy J. C., Lehn J.-M., Levisalles J., Bull. Soc. Chim. France, **1961**, 2444.
5. Cross A. D., J. Am. Chem. Soc., **84**, 3206 (1962).
6. Kawazoe Y., Sato Y., Natsume M., Hasegawa H., Okamoto T., Tsuda K., Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **10**, 338 (1962).
7. Slomp G., McGarvey B. R., J. Am. Chem. Soc., **81**, 2200 (1959).
8. Tori K., Kondo E., Tetrahedron Letters, **10**, 645 (1963).
9. Lardon A., Reichstein T., Helv. Chim. Acta, **46**, 392 (1963).
10. Cox J. S. G., Bishop E. O., Richards R. E., J. Chem. Soc., **1960**, 5118.
11. McConnell H. M., J. Chem. Phys., **27**, 226 (1957).
12. Cross A. D., Harrison I. T., J. Am. Chem. Soc., **85**, 3223 (1963).
13. Buckingham A. D., Can. J. Chem., **38**, 300 (1960).
14. Jackman L. M., Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry, Pergamon Press, London, 1959, pp. 122—124.
15. Djerassi C., Schneider R. A., Vorbruggen H., Allinger N. L., J. Org. Chem., **28**, 1632 (1963).
16. Hayano M., Gut M., Dorfman R. I., Sebek O. K., Peterson D. H., J. Am. Chem. Soc., **80**, 2336 (1958).
17. Malinowski E. R., Manhas M. S., Muller G. H., Bose A. K., Tetrahedron Letters, 1161 (1963).
18. Warnhoff E. W., J. Org. Chem., **28**, 887 (1963).
19. Berkov B., Chavez E. P., Djerassi C., J. Chem. Soc., **1962**, 1323.
20. Slomp G., MacKellar F. A., J. Am. Chem. Soc., **84**, 204 (1962).
21. NMR at Work Series, № 87, Varian Associates, Palo Alto, Calif.; J. Am. Chem. Soc., **85**, № 22 (1963).
22. Anet F. A. L., Can. J. Chem., **39**, 2262 (1961).
23. Cohen A. I., Rock S., Steroids, **3**, 243 (1964).
24. Cross A. D., Beard C., J. Am. Chem. Soc., **86**, 5317 (1964).

МЕТИЛЕНОВЫЕ, МЕТИНОВЫЕ И ОЛЕФИНОВЫЕ ПРОТОНЫ. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. ВВЕДЕНИЕ

Рассмотрев во второй главе резонансные сигналы наиболее часто встречающихся типов метильных групп, мы можем теперь в гл. 3 и 4 обсудить такие метиленовые и метиновые протоны стероидного скелета, которые вследствие своей близости к функциональным группам претерпевают парамагнитный сдвиг и поэтому появляются в более слабом поле, чем «метиленовое воз-

вышение». Олефиновые протоны ($\overset{|}{=C-H}$) будут рассматриваться также в гл. 4. Протоны, резонансные сигналы которых находятся в слабом поле, часто бывают окружены геминальными и вицинальными протонами, в результате чего расщепление сигналов в слабом поле имеет характерный вид. Наблюдаемая картина спин-спинового взаимодействия зависит от числа, расстояния и симметрии соседних протонов. Поэтому правильная интерпретация этих данных имеет громадное значение для определения строения молекул. Следуя Бернштейну, Поплу и Шнейдеру [1], мы обозначим неэквивалентные протоны, разделенные небольшим химическим сдвигом, буквами А и В, тогда как третий протон, отделенный от А и В большим химическим сдвигом, обозначим буквой Х. Используя такой способ обозначения, мы рассмотрим в этой и следующей главах имеющие большое значение системы АВ и АВХ и особенно подробно остановимся на них в разд. 2 гл. 3.

2. ПРОСТЫЕ СТРУКТУРЫ СПИН-СПИНОВОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

А. Системы АВ

При описании структуры, ожидаемой для простой системы АВ, мы рассмотрим в качестве примера метиленовую группу ($-CH_2-$), не имеющую по соседству протонов. В разд. 3 гл. 1 было показано, что если такая метиленовая группа является частью алифатической цепи, то два протона могут быть химически эквивалентны. Однако, если метиленовая группа является частью циклической системы или частью алифатической

цепи, в которой вращение затруднено, появляется вероятность неэквивалентности двух протонов. В этих условиях протоны проявляют геминальное взаимодействие с константой $J=12-18$ гц, в то время как химические сдвиги между ними могут быть очень малы (например, 0,1—0,2 м. д.). В том случае, когда отношение δ/J мало, простое рассмотрение первого порядка, приведенное в разд. 3 гл. 1, уже непригодно. Так, вместо четырех линий равной интенсивности (рис. 18), обусловленных взаимодействиями

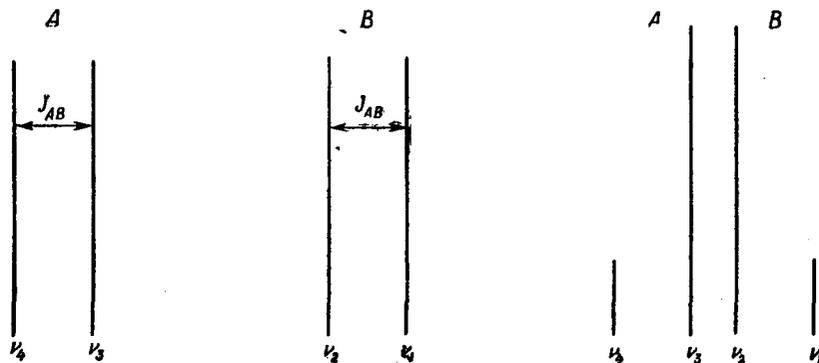


Рис. 18.

двух протонов друг с другом в изолированной метиленовой группе, наблюдаются четыре искаженные линии (рис. 19).

Значение константы геминального взаимодействия дается на рис. 19 разделением двух линий в каждом из двух дублетов.

$$J_{AB} = \nu_2 - \nu_1 = \nu_4 - \nu_3. \quad (3-1)$$

Однако если для случая, когда отношение δ/J велико (рис. 18), химический сдвиг В (или А) определяется серединой между линиями 1 и 2 (или 3 и 4), обусловленными протоном В (или А), то для случая, когда отношение δ/J мало (рис. 19), это правило не выполняется, и тогда нужно пользоваться следующим уравнением:

$$\delta_A - \delta_B = \sqrt{(\nu_4 - \nu_1)(\nu_3 - \nu_2)}. \quad (3-2)$$

Для случая, когда значение δ/J мало, относительные интенсивности линий 1 и 2 (или 3 и 4) можно рассчитать из следующего выражения:

$$\frac{I_2}{I_1} = \frac{I_3}{I_4} = \frac{\nu_4 - \nu_1}{\nu_3 - \nu_2}. \quad (3-3)$$

Для иллюстрации смысла этих соотношений можно рассмотреть гипотетический случай, в котором один протон изолирован-

ной метиленовой группы дает в спектре на частоте 60 Мгц (рис. 20) две линии при 48 и 63 гц, в то время как другой протон дает две линии при 65 и 80 гц.

Очевидно, что J_{AB} равно 15 гц, в то время как интенсивности внутренних и внешних пар линий имеют отношение 32 : 2, т. е.

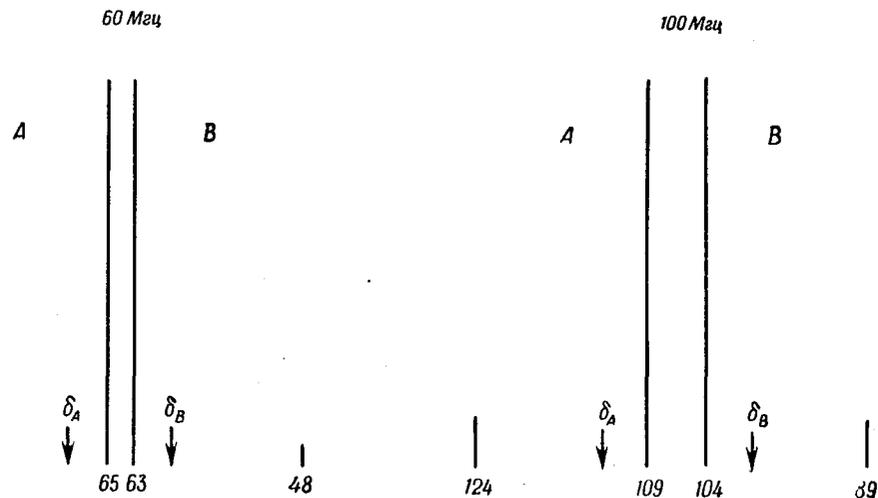


Рис. 20.

Рис. 21.

16 : 1. Химические сдвиги протонов А и В получаются из следующего простого расчета [см. уравнение (3-2)]:

$$\delta_A - \delta_B = \sqrt{32 \times 2} = 8 \text{ гц}; \quad \delta_A = 68 \text{ гц}; \quad \delta_B = 60 \text{ гц}.$$

Расчет показывает, что химические сдвиги А и В лежат ближе к сильным центральным линиям, чем к слабым спутникам. Если обратиться теперь к анализу аналогичных сигналов в спектре на частоте 100 Мгц (рис. 21), то увидим, что вследствие пропорциональности химических сдвигов рабочей частоте спектрометра δ_A и δ_B будут равны 113,3 и 100 гц соответственно. Из уравнения (3-2) легко получить следующее выражение:

$$\nu_4 - \nu_2 = \nu_3 - \nu_1 = \sqrt{(\delta_A - \delta_B)^2 + J_{AB}^2}. \quad (3-4)$$

Так как константа взаимодействия J_{AB} не зависит от рабочей частоты прибора (см. также гл. 2, разд. 3Б), можно определить положения линий в спектре на частоте 100 Мгц:

$$\nu_4 - \nu_2 = \nu_3 - \nu_1 = \sqrt{13,3^2 + 15^2} \approx 20 \text{ гц}.$$

Зная, что центр структуры расположен при 106,5 гц, можно определить частоты линий:

$$\nu_4 = 124 \text{ гц}, \quad \nu_3 = 109 \text{ гц}, \quad \nu_2 = 104 \text{ гц}, \quad \nu_1 = 89 \text{ гц}$$

и отношения их интенсивностей:

$$I_2/I_1 = I_3/I_4 = 7.$$

Результаты суммированы на рис. 21, из которого можно видеть, что разделение внутренней пары линий с увеличением рабочей частоты спектрометра увеличилось в 2,5 раза, в то время как интенсивности спутников выросли относительно центральной пары более чем в 2 раза. Кроме того, вследствие зависимости интенсивности сигнала от квадрата рабочей частоты все сигналы увеличиваются по интенсивности приблизительно в 2,8 раз. При сравнении спектра на частоте 60 Мгц со спектром на частоте 100 Мгц спутники по интенсивности увеличиваются в 6 раз, что свидетельствует о преимуществах работы на спектрометрах с большими рабочими частотами. Может показаться, что на частоте 60 Мгц небольшое расстояние между центральными линиями обусловлено взаимодействием эквивалентной пары протонов с протоном где-нибудь в другой части молекулы, хотя в действительности оно связано с неэквивалентностью протонов, причем последнее более очевидно, если спутники не теряются в шумах.

На практике пример, приведенный выше, встречается при сравнении спектра ацетилстрофантина I на частоте 60 Мгц (рис. 22) [2] с частью спектра на частоте 100 Мгц, приведенной на том же рисунке.

Изолированная метиленовая группа присутствует в лактонном заместителе у атома С-17, однако на частоте 60 Мгц в области слабого поля нет сигналов, соответствующих системе АВ (рис. 22). Изучение же области слабого поля в спектре на частоте 100 Мгц позволяет легко различить четыре характерные линии системы АВ. Константа взаимодействия ($J_{AB} = 18 \text{ гц}$) отвечает по величине константе геминального взаимодействия (гл. 3, разд. 4Б). В действительности спектр на частоте 100 Мгц говорит даже о том, что эта система не является истинной системой АВ, так как каждый метиленовый протон испытывает, кроме того, взаимодействие в 1,5 гц с винильным протоном, находящимся через четыре связи, и каждая из четырех линий АВ на самом деле представляет собой дублет. Такой тип дальних взаимодействий рассматривается еще раз в разд. 2 гл. 5. В спектре на частоте 60 Мгц (нижняя кривая) трудно правильно отнести сигнал при 4,91, хотя *post facto* можно обнаружить один спутник. Три близко расположенных центральных

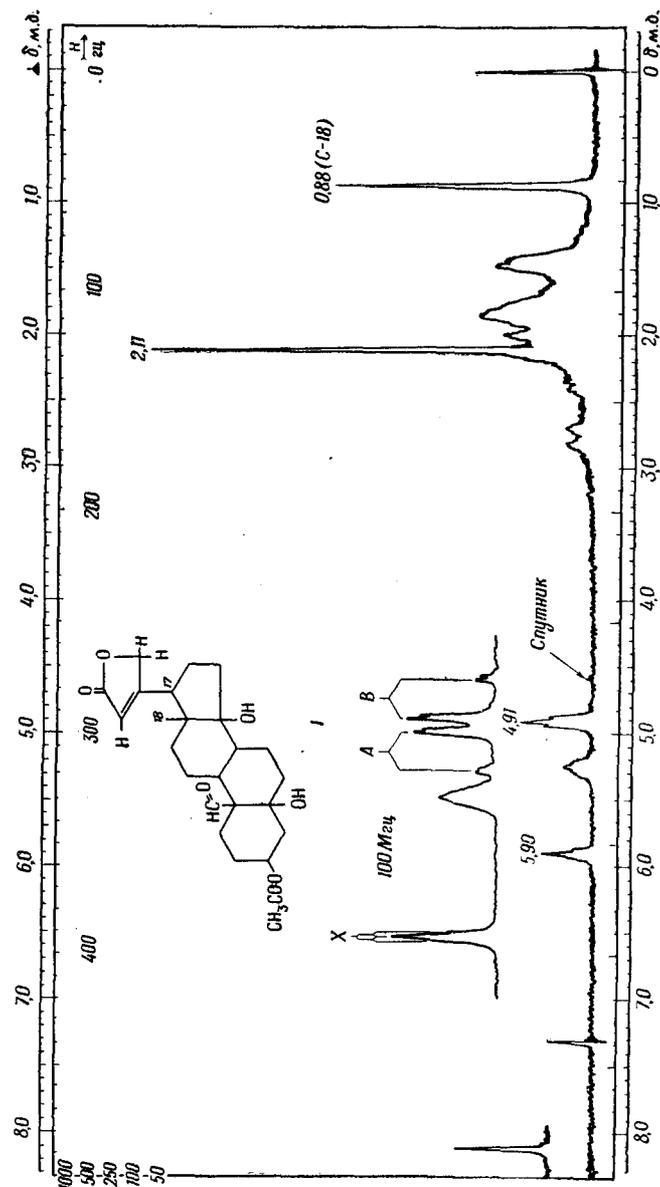


Рис. 22.

пика могут быть ошибочно отнесены к взаимодействию двух эквивалентных протонов с двумя протонами в остальной части молекулы. Другими особенностями спектра (рис. 22), которые читатель должен уже знать, являются резонансный сигнал метильной группы С-18 при 0,88, узкая линия при 2,11, соответствующая ацетатным протонам, и «метиленовое возвышение» в интервале от 1,0 до 2,5. В заключение следует отметить, что приведенный пример является скорее исключением, чем правилом, так как из этой и последующей глав будет видно, что системы АВ обычно распознаются в спектрах на частоте 60 Мгц.

Б. Системы АВХ

В то время как для системы АВ теоретические предпосылки очень просты, для системы АВХ положение несколько более сложное [1].

Поскольку речь идет о химии природных соединений, достаточно рассмотреть систему, наиболее часто встречающуюся в этих соединениях. Если сочетать наше рассмотрение системы АВ с простыми предсказаниями первого порядка, приведенными в разд. 3 гл. 1, можно ожидать расщепления каждой из четырех линий системы АВ в дублет, тогда как протон Х, по химическому сдвигу достаточно далеко удаленный от протонов А и В и взаимодействующий с ними, будет появляться в виде четырех линий с приблизительно одинаковыми интенсивностями. Поэтому для данной системы можно предсказать спектр, состоящий из 12 линий, как это показано на рис. 23. Такой спектр обычно и наблюдается, хотя от случая к случаю он может меняться в зависимости от того, перекрываются линии или нет. Однако очень важно понимать, что в системе АВХ наблюдаемые расщепления между линиями 9 и 10, а также между линиями 9 и 11 не соответствуют J_{AX} и J_{BX} , хотя часто это может быть хорошим приближением, если химический сдвиг между А и В больше, чем J_{AB} . С другой стороны, расщепление между линиями 9 и 12 равно сумме J_{AX} и J_{BX} . Некоторые теоретические аспекты спектров АВХ будут рассмотрены в гл. 6.

Из рис. 23 можно видеть, что если константы взаимодействия J_{AX} и J_{BX} равны, то линии 10 и 11 совпадут и полное число линий сократится до 11. Теперь становится понятно, что рис. 22, который обсуждался выше, представляет собой пример системы АВХ, в которой $J_{AX} = J_{BX} = 1,5$ гц. Х обозначает винильный протон лактонного кольца, резонирующий при 5,90. Приближенный триплетный характер сигнала этого протона очевиден как из спектра на частоте 60 Мгц, так и из спектра на частоте 100 Мгц; в действительности же он представляет собой пару перекрывающихся дублетов (рис. 22).

Если химический сдвиг между А и В увеличится, мы будем иметь систему АМХ, в которой химические сдвиги всех трех протонов весьма различны. Как можно предвидеть, в этом случае справедливо рассмотрение первого порядка (гл. 1, разд. 3). Поэтому наблюдаются три отдельных квартета линий, интенсивности которых одинаковы. Однако при таких обстоятельствах часто может быть так, что резонансный сигнал по крайней

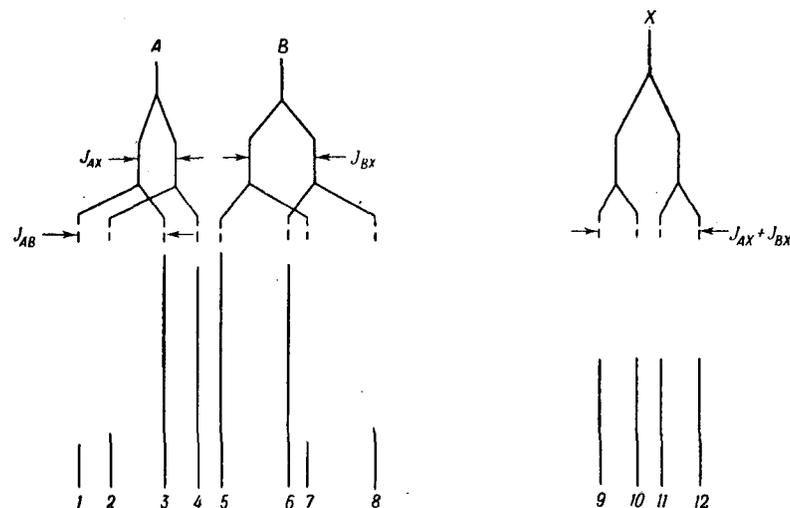


Рис. 23.

мере одного из хорошо разделенных протонов А, М или Х попадет в пределы «метиленового возвышения», и поэтому на спектре будут видны лишь восемь линий. Пример структуры такого типа приведен в спектре 2α-бромхолестан-3-она II на частоте 100 Мгц (рис. 24) [3].

Два метиленовых протона, присоединенных к атому С-1, и протон, связанный с атомом С-2, образуют изолированную систему трех протонов. Атом водорода, присоединенный к атому С-2, имея по соседству как бром, так и карбонильную группу, резонирует в области слабого поля при 4,80 и может быть обозначен через Х. Он взаимодействует с соседними атомами водорода: экваториальным у С-1 (1β-Н, $J=6$ гц) и аксиальным у С-1 (1α-Н, $J=13$ гц), и поэтому наблюдаются четыре линии (рис. 24). Линии, обусловленные экваториальным водородом М, у атома С-1 имеют центр при 2,65, а константы взаимодействия

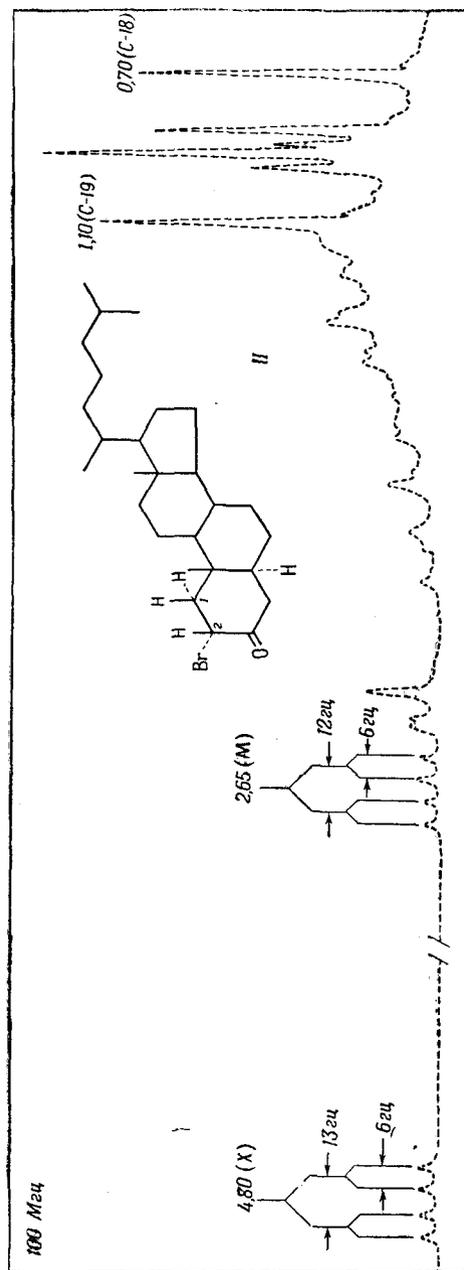


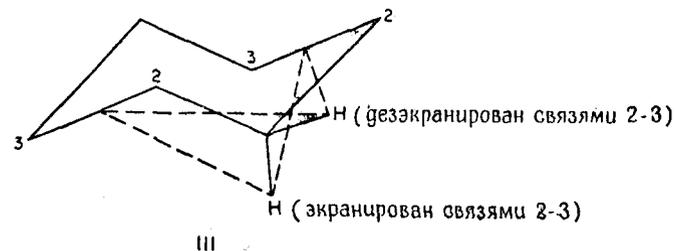
Рис. 24.

равны 12 гц (геминальное взаимодействие с аксиальным протоном С-1) и 6 гц (вицинальное взаимодействие с аксиальным протоном С-2). Оставшиеся четыре линии, обусловленные резонансом 1α-протона А, скрыты в «метиленовом возвышении».

При анализе рис. 24 возникают два вопроса: почему различаются значения двух вицинальных констант взаимодействия ($J_{MX}=6$ гц, $J_{AX}=13$ гц) и почему аксиальный 1α-протон резонирует в более сильном поле, чем его экваториальный аналог С-10? Ответы на оба вопроса читатель найдет в разд. 4 и 3 соответственно.

3. РАЗЛИЧИЕ В ХИМИЧЕСКИХ СДВИГАХ АКСИАЛЬНЫХ И ЭКВАТОРИАЛЬНЫХ ПРОТОНОВ

Для большого числа шестичленных циклических систем было установлено общее правило, что аксиальные кольцевые протоны поглощают в более высоком поле, чем их эпимерные экваториальные аналоги. Причиной этих химических сдвигов δ_{ae} является эффект экранирования на большом расстоянии, обусловленный анизотропией магнитной восприимчивости простых углерод-углеродных связей¹⁾, которая учитывается соотношением (2-1) [4]. Для простого циклогексанового кольца III характерна следующая картина [4]:

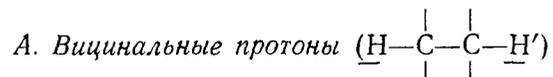


Экспериментальные значения δ_{ae} лежат в области 0,1—0,7 м. д. [4], хотя могут наблюдаться и большие значения, когда аксиальный и экваториальный протоны подвержены влиянию анизотропии соседних заместителей (гл. 4, разд. 2). Следовательно, химический сдвиг между аксиальным и экваториальными протонами у атома С-1 в 2α-бромхолестан-3-оне II может быть объяснен влиянием анизотропии соседних связей С=О и С—Вr.

¹⁾ Детальное рассмотрение анизотропии магнитной восприимчивости простой углерод-углеродной связи дано в работе Цюрхера [31].

4. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА КОНСТАНТЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Поскольку информация о строении может быть получена при анализе структур АВ и АВХ, необходимо рассмотреть корреляцию константы взаимодействия J с пространственным расположением и химическим окружением протонов.



Недавно Карплус [5] обсудил факторы, влияющие на константы взаимодействия между вицинальными протонами. Ниже рассматриваются четыре наиболее важных из этих факторов и приводятся экспериментальные данные, чтобы показать их совпадение с теоретическими предсказаниями.

1. Зависимость от двугранного угла. Для химии природных соединений наиболее ценным является соотношение между константой вицинального взаимодействия и двугранным углом ϕ между протонами. Первоначальное, полученное теоретически [6] соотношение выглядело следующим образом:

$$J = \begin{cases} 8,5 \cos^2 \phi - 0,28, & 0^\circ \leq \phi \leq 90^\circ; \\ 9,5 \cos^2 \phi - 0,28, & 90^\circ \leq \phi \leq 180^\circ. \end{cases} \quad (3-5)$$

Более позднее и немного более точное соотношение между J и ϕ для протонов, присоединенных к sp^3 -гибридизованным атомам углерода, выглядит следующим образом [5]:

$$J = 4,22 - 0,5 \cos \phi + 4,5 \cos^2 \phi. \quad (3-6)$$

Однако Карплус подчеркнул, что оба эти уравнения являются лишь приближенными, и предупредил, что возможны ошибки при вычислении двугранных углов с высокой точностью из имеющихся экспериментальных констант взаимодействия [5]. Другое уравнение, которое может быть использовано при анализе спектров, представляет собой усовершенствованный вариант уравнения (3-5); оно было впервые приведено в работе Уильямсона и Джонсона [7] и имеет следующий вид:

$$J = \begin{cases} 10 \cos^2 \phi, & 0^\circ \leq \phi \leq 90^\circ; \\ 16 \cos^2 \phi, & 90^\circ \leq \phi \leq 180^\circ. \end{cases} \quad (3-7)$$

Соответствующий график зависимости J от ϕ приведен на рис. 25.

Из рисунка можно видеть, что J будет принимать максимальное значение (приблизительно 16 гц) при $\phi = 180^\circ$, тогда как при $\phi = 0^\circ$ $J \approx 10$ гц. Если же вицинальные протоны расположены под прямым углом, то $J \approx 0$. Вернемся теперь к рассмотрению наблюдающихся для 2 α -бромхолестан-3-она II констант вицинального взаимодействия (6 и 13 гц, рис. 24) и сравним их с теоретическими значениями 4,1 и 15,5 гц, получающимися

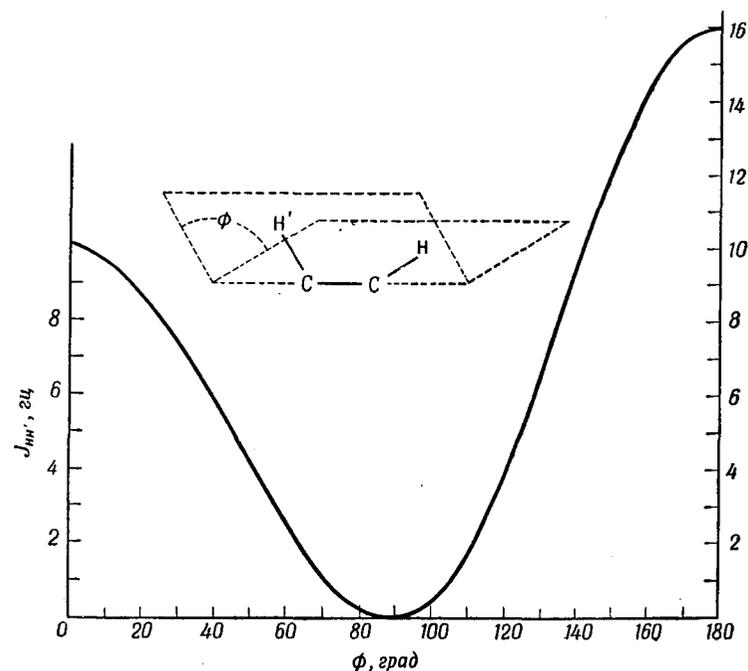
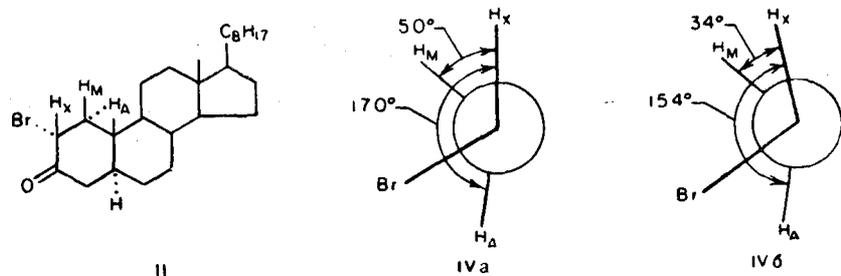


Рис. 25.

при использовании $\phi = 50^\circ$ и $\phi = 170^\circ$, найденных на моделях Дрейдинга (см. ньюменовскую проекцию IVa). Мы видим, что совпадение лишь приближенное. Такое положение следовало ожидать не только потому, что все соотношения между J и ϕ являются приближенными, но и потому, что J будет зависеть также и от электроотрицательности заместителей, находящихся у тех же углеродных атомов, что и вицинальные протоны (гл. 3, разд. 4А-2). Кроме того, следует подчеркнуть, что модели Дрейдинга не отражают истинной конформации соединений и что слабое искажение кольца А, безусловно, ведет к изменению углов, которые в свою очередь обуславливают изменение наблюдаемых

значений J , как это видно из структуры IVб [7].

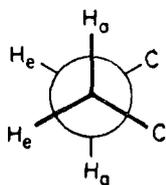


Заключительный анализ соотношения между константами вицинального взаимодействия и двугранными углами проведен в гл. 6, поскольку читатель пока не познакомился со всеми факторами, влияющими на константы взаимодействия. На данном этапе желательно суммировать предсказанные на основании уравнений (3-5) и (3-7) взаимодействия в идеальной циклической системе циклогексана. В табл. 3-1 приведены вицинальные

Таблица 3-1

Константы взаимодействия в шестичленных циклических системах

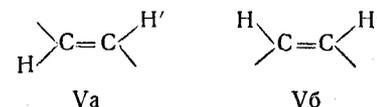
φ, град	Вид взаимодействия	Вычисленные, гц		Наблюдаемые, гц
		уравнение (3-5)	уравнение (3-7)	
180	J_{aa}	9	16	8—14
60	J_{ae}	1,8	2,5	1—7
60	J_{ee}	1,8	2,5	1—7



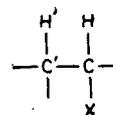
диаксиальное (J_{aa}), аксиально-экваториальное (J_{ae}) и диэкваториальное (J_{ee}) взаимодействия наряду с экспериментально наблюдаемыми интервалами значений для различных шестичленных циклических систем. Из табл. 3-1 можно сделать важный

вывод, что большие вицинальные константы взаимодействия (8—14 гц) между протонами в решетке стероида могут быть приписаны диаксиальному расположению атомов, тогда как меньшие расщепления (обычно 1—5 гц и только иногда значительно больше) обусловлены аксиально-экваториальным или диэкваториальным взаимодействиями. Как будет видно в следующих главах, трудно переоценить пользу соотношения $J - \phi$ при решении стереохимических и конформационных проблем.

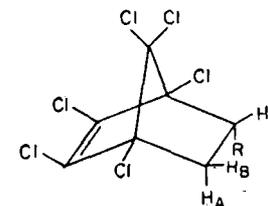
Прежде чем приступать к рассмотрению других факторов, влияющих на величину констант взаимодействия, следует отметить, что усовершенствованное уравнение Карплуса применяется и к вицинальным взаимодействиям в олефинах ($\underline{H}-C=C-\underline{H}'$) [8] с таким же успехом, как для насыщенных систем ($\underline{H}-C-C-\underline{H}'$). Из рис. 25 или уравнений, связывающих J и ϕ , можно предсказать, что *транс*-олефиновые протоны (Va, двугранный угол 180°) будут иметь константы взаимодействия винильных протонов, большие, чем *цис*-олефиновые протоны (Vб, двугранный угол 0°). Практический пример приведен в разд. 4А гл. 4.



2. Зависимость от электроотрицательности заместителей. Теоретические методы [5] позволяют предположить, что константа взаимодействия между двумя вицинальными протонами в системах типа VI будет зависеть от электроотрицательности заместителя X.



VI



VII

Было показано, что прямой индуктивный эффект мало сказывается на полярности связей $C-H$ и $C-H'$, включенных во взаимодействие [5]. Однако изменения в гибридизации атомов C и C' , обусловленные влиянием заместителей, более важны, и расчеты показывают, что с ростом электроотрицательности ато-

ма X будут медленно увеличиваться и наблюдаемые константы взаимодействия. Экспериментальные данные, показывающие направление и величину эффекта, получены [9], например, для ряда монозамещенных гексахлорбицикло-[2,2,1]-гептенов VII. Изменения J_{AX} , J_{BX} и J_{AB} для различных заместителей R приведены в табл. 3-2; в последнем столбце даны электроотрицательности заместителей.

Таблица 3-2

Влияние электроотрицательности заместителя на константы вицинального взаимодействия

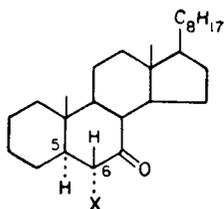
R	J_{AX}	J_{BX}	J_{AB}	Электроотрицательность
CN	4,6	9,3	-12,6	2,49
COOH	4,4	8,5	-12,6	2,60
C_6H_5	4,2	8,9	-12,7	2,75
Cl	3,2	8,0	-13,2	3,25
OH	2,4	7,4	-12,6	3,43
OOCCH ₃	2,5	7,6	-13,3	3,80

Вполне разумно предположить, что в системе, такой же жесткой, как VII, углы ϕ_{AX} и ϕ_{BX} будут фактически независимы от R. Поэтому изменение констант вицинального взаимодействия должно зависеть лишь от изменения электроотрицательности заместителя R. Экспериментальные данные показывают, что и J_{AX} , и J_{BX} уменьшаются с ростом электроотрицательности R так, как этого требует теория [5]. Однако интервал значений (~ 2 гц) для J_{AX} и J_{BX} относительно невелик, и в настоящее время кажется маловероятным, чтобы такие изменения были полезны для решения структурных проблем в химии стероидов. Так, в ряду четырех 6-галогенхолестан-7-онов VIII вицинальные диаксиальные константы взаимодействия между 5 α - и 6 β -протонами изменяются лишь на 1,5 гц, как показано в табл. 3-3 [10].

Таблица 3-3

Константы 5 α — 6 β -протонного взаимодействия J

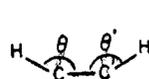
X	F	Cl	Br	I
J	10,4	11,4	11,8	11,9



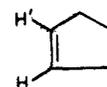
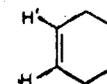
VIII

Увеличение константы взаимодействия может быть скоррелировано с увеличением электроотрицательности атома X, если сделать разумное предположение, что геометрия кольца в различных галогенкетонах не изменяется. Дальнейшие корреляции между константами взаимодействия и электроотрицательностями проведены в работах [11, 12].

3. Зависимость от углов, образуемых связями C—C—H. Третьим важным теоретическим предсказанием является то, что вицинальные взаимодействия будут сильно зависеть от углов θ и θ' (см. IX), образуемых связями углерод—углерод и углерод—водород [5]. Расчеты показывают, что для большинства двугранных углов ϕ величина $J_{HH'}$ должна уменьшаться с увеличением углов θ и θ' [5]. Неудивительно, что первые экспериментальные подтверждения этих предположений были выполнены на примере *цис*-олефиновых систем (X—XIII), в которых $\phi = 0$ и $\theta = \theta'$, в то время как в насыщенных системах число переменных (ϕ , θ , θ'), которые могут влиять на величины констант взаимодействия, велико.



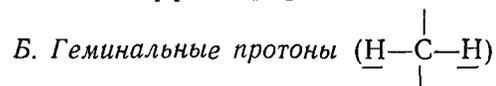
IX

X, $J \sim 0,5 - 2,0$ гцXI, $J = 2,5 - 4,0$ гцXII, $J = 5,1 - 7,0$ гцXIII, $J = 8,8 - 10,5$ гц

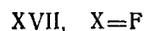
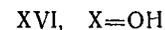
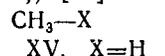
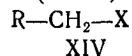
Предсказания [5] были подтверждены с поразительной точностью [13—16]. Так, например, с увеличением значения $\theta (= \theta')$ в ряду циклогексен XIII, циклопентен XII, циклобутен XI, циклопропен X константы взаимодействия между олефиновыми протонами сильно уменьшаются. Приведенные интервалы значений J получены для нескольких производных каждой циклической системы [13—16]. Изменение константы взаимодействия олефиновых протонов в зависимости от величины кольца является очень важным для определения строения, и позже (см., например, гл. 4, разд. 4А) будут приведены случаи, в которых из данных ЯМР можно определить, в каком из колец стероидного

скелета (пяти- или шестичленном) расположена дизамещенная двойная связь.

4. *Зависимость от длины связи.* Было показано [5], что вицинальное взаимодействие уменьшается с увеличением длины связи C—C, несмотря на то что углы между связями и гибридизация атомов постоянны. Эта зависимость не очень важна для структурных исследований, однако имеются экспериментальные подтверждения такого эффекта [17].



1. *Зависимость от электроотрицательности заместителей.* Вначале отметим, что знак константы геминального взаимодействия ($J_{\text{гем}}$) обычно отрицательный и противоположен знаку константы вицинального взаимодействия [11]. Наиболее важной задачей является оценка направления изменений $J_{\text{гем}}$, которые могут быть вызваны различными причинами. Во-первых, $J_{\text{гем}}$ может увеличиваться (т. е. становится более положительной), если атом углерода, у которого находятся геминально взаимодействующие протоны, связан с электроотрицательным заместителем X (см. XIV). Примером такой тенденции служит ряд метан (XV, $J = -12,4$ гц), метанол (XVI, $J = -10,8$ гц), фтористый метил (XVII, $J = -9,6$ гц) [11].



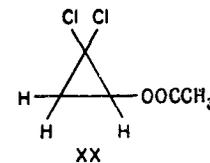
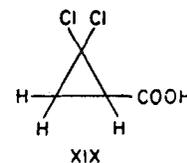
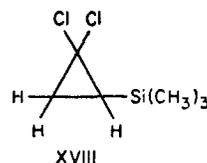
У читателя, вероятно, возникнет вопрос, как могли быть определены константы геминального взаимодействия в соединениях XV—XVII, если в разд. 3 гл. 1 указывалось, что эквивалентные атомы водорода не будут проявлять спин-спинового взаимодействия. В этих случаях J может быть определена замещением одного из эквивалентных протонов метильной группы на дейтерий. Резонансные сигналы оставшихся протонов будут расщеплены вследствие взаимодействия H—D, причем группа —CH₂D дает триплет, все компоненты которого имеют одинаковую интенсивность [18]. Расстояния между тремя линиями равны константе геминального взаимодействия H—D ($J_{\text{H,D}}$), которая связана [19] с соответствующим значением $J_{\text{H,H}}$ следующим соотношением:

$$J_{\text{H,H}} = 6,55 J_{\text{H,D}} \quad (3-8)$$

Следовательно, измерение расщеплений H—D позволяет оценить константы геминального взаимодействия H—H в группе

химически эквивалентных протонов. Однако мы можем уже оценить, что величина $J_{\text{H,D}}$ в этих случаях будет лишь порядка 1—2 гц. Как будет показано ниже, замещением в молекулах атомов водорода на дейтерий пользуются обычно для упрощения спектров протонного магнитного резонанса этих молекул, так как при этом исчезают некоторые резонансные сигналы и упрощается мультиплетная структура других сигналов.

Если с увеличением электроотрицательности заместителя X в XIV константа взаимодействия $J_{\text{гем}}$ также увеличивается, то в случае, когда заместитель связан с атомом углерода, находящимся рядом с углеродом, водороды которого взаимодействуют геминально, увеличение электроотрицательности этого заместителя приведет к уменьшению $J_{\text{гем}}$, что было показано в ряду монозамещенных 1,1-дихлорциклопропанов [20]. Такое изменение легко видеть при сравнении констант геминального взаимодействия в триметилсилилпроизводном (XVIII, $J = -4,9$ гц), карбоновой кислоте (XIX, $J = -6,8$ гц) и ацетоксипроизводном (XX, $J = -9,1$ гц).



Поскольку спин-спиновое взаимодействие осуществляется через электроны связей, можно интуитивно понять, что электроотрицательный заместитель, уменьшающий электронную плотность вокруг взаимодействующих атомов, будет всегда вызывать уменьшение констант взаимодействия. Это утверждение справедливо для констант вицинального взаимодействия (гл. 3, разд. 4А-2) и для констант геминального взаимодействия, когда электроотрицательная группа присоединена к атому углерода, находящемуся рядом с рассматриваемой метиленовой группой (см. XVIII—XX). Однако если электроотрицательная группа присоединена к тому же атому углерода, что и геминальные протоны, то получается обратная картина (XV—XVII). Такая непоследовательность позволяет предположить, что изменения в J не могут быть просто объяснены прямым индуктивным эффектом заместителя, что подтверждается теоретическими рассуждениями, о которых кратко упоминалось в разд. 4А-2. Дополнительные данные для циклопропановых систем приводятся в работах [21, 22]. При рассмотрении влияния электроотрица-

тельных заместителей необходимо было обратить внимание читателя на отрицательный знак константы геминального взаимодействия; в последующих разделах будет указываться лишь абсолютное значение $J_{\text{гем}}$. При отсутствии дополнительных замечаний читатель должен помнить, что $J_{\text{гем}}$ отрицательна.

2. *Зависимость от угла θ* . Получена [23] теоретическая кривая (рис. 26), которая дает изменение константы геминального взаимодействия в зависимости от угла $\text{H}-\text{C}-\text{H}$ (θ)¹⁾. Пока-

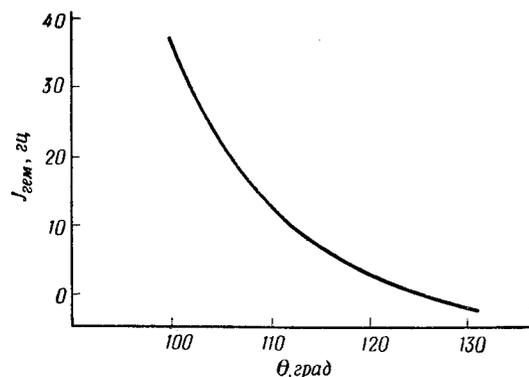
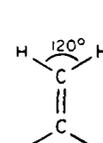
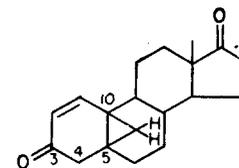


Рис. 26.

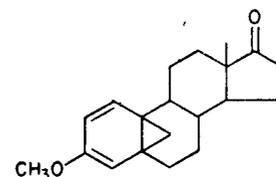
зано, что для большого числа соединений измеренные значения констант спин-спинового взаимодействия ложатся на кривую или вблизи от нее. В циклогексановом кольце углы $\text{H}-\text{C}-\text{H}$ приблизительно тетраэдрические (109°), и константы геминального взаимодействия для шестичленных циклических систем лежат соответственно в области 12—18 Gc (рис. 26). Однако, если угол $\text{H}-\text{C}-\text{H}$ возрастает, как, например, в концевой метиленовой группе (XXI) или в циклопропановом кольце, значение J резко уменьшится. Поэтому присутствие в спектре $5\beta, 19$ -циклоандрост-1-ен-3,17-диона XXII системы АВ, содержащей пару дублетов с центрами при 21,9 и 70,6 Gc, для которых $J_{\text{H, H}} = 4,2$ Gc, является серьезным доказательством наличия в молекуле циклопропанового кольца [24]. Относительно малые значения J

1) Впоследствии было указано [21], что, так как $J_{\text{гем}}$ для sp^3 -систем почти всегда отрицательна, отношение между $J_{\text{гем}}$ и углом $\text{H}-\text{C}-\text{H}$, данное на рис. 26, недостоверно. Однако нельзя отрицать практическую пользу этой диаграммы, так как последнюю можно применять, помня, что $J_{\text{гем}}$ на рис. 26 в действительности отрицательна.

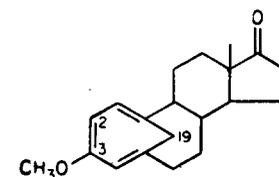
(4,8—6,1 Gc) были обнаружены для шести 5,10-метиленстероидов (см. XXII) [24].

XXI, $J = 0-3$ Gc

XXII



XXIII



XXIV

Если α, β -ненасыщенный кетон XXII превратить в соответствующий енолметиловый эфир, то возникает вопрос, будет ли продукт существовать в форме норкарадиена XXIII или в форме циклогептатриена XXIV. Спектр ЯМР енолметилового эфира, полученного из XXII, содержит резонансные сигналы мостиковых метиленовых протонов при 63,8 и 188,0 Gc с константой геминального взаимодействия 10 Gc. Высокое значение J несовместимо с присутствием циклопропильных протонов и показывает, что енолметиловый эфир имеет циклогептатриеновую структуру XXIV [24]. Большое различие в химическом сдвиге между метиленовыми протонами C-19 в XXIV объясняется экранированием одного из них связью 2—3 (гл. 4, разд. 4В).

3. *π -Вклад в геминальное взаимодействие*. Показано [25], что геминальное взаимодействие $\text{H}-\text{H}$ зависит от числа π -связей, находящихся по соседству с метиленовой или метильной группой. Рассчитанные и экспериментальные значения имеются для некоторых соединений [25], в которых все метильные и метиленовые протоны можно считать свободно вращающимися относительно соседних π -электронных связей. Такое вращение обуславливает химическую эквивалентность этих протонов, и константы взаимодействия можно поэтому определить измерением расщепления $\text{H}-\text{D}$ и применением уравнения (3-8). Экспериментальные данные приведены на рис. 27 в виде зависимости константы геминального взаимодействия $J_{\text{гем}}$ от числа π -связей, находящихся по соседству с метильными или метиленовыми

протонами, причем отклонения от линейности меньше 1 *гц*. Из величины наклона прямой следует, что каждая соседняя π -связь увеличивает отрицательное значение константы геминального взаимодействия приблизительно на 1,9 *гц*. Для метана XXV,

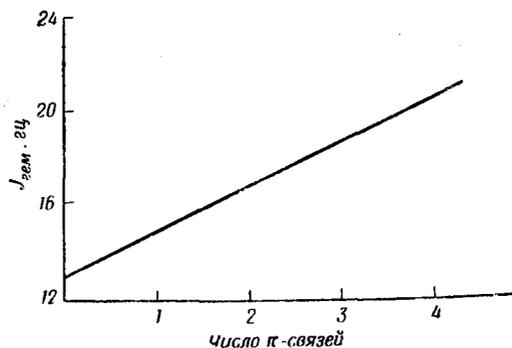
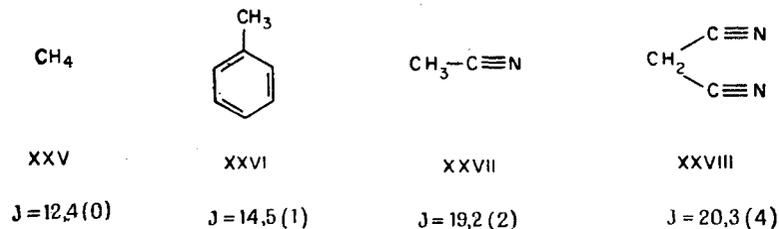


Рис. 27.

толуола XXVI, ацетонитрила XXVII и малонитрила XXVIII даны истинные значения; в круглых скобках приведено число соседних π -связей в каждом из соединений [25].



Можно видеть, что две π -электронные пары в соседней тройной связи оказывают эффект, в два раза больший, чем одна π -электронная пара в двойной связи.

Если рассматриваемая метиленовая группа является частью циклической системы, что будет часто встречаться при обсуждении полициклических молекул, то, согласно расчетам, π -вклад в константу геминального взаимодействия J^π меняется в зависимости от угла ϕ между метиленовой группой и соседней π -связью, как показано на рис. 28 [25]. Если применить иное теоретическое рассмотрение [25], значения J^π изменяются меньше чем на 0,5 *гц* по сравнению с данными, приведенными на

рис. 28 для каждого отдельного значения ϕ . На рисунке показаны проекции метиленовой группы на π -связь [25].

В кольце циклогексанона, которое жестко сохраняет относительно неискаженную форму кресла, как, например, в 5 α -андростан-11-оне XXIX, двугранный угол между π -связью и соседней метиленовой группой равен $\sim 74^\circ$ (схема а, стр. 82). Предсказанный вклад π -связи равен поэтому лишь 0—1 *гц*, а константа геминального взаимодействия для метиленовых протонов C-12 соответственно равна 12 *гц* [3], будучи фактически такой

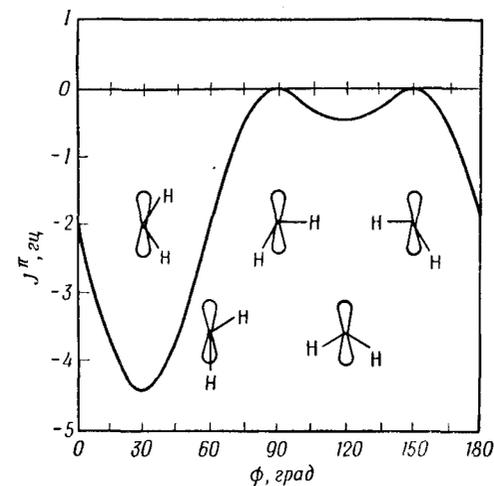


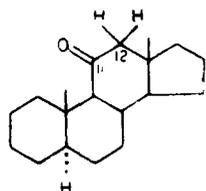
Рис. 28.

же, как в метане (12,4 *гц*). Аналогичное положение имеет место для метиленовых протонов C-6 в 5 α -андростан-7-оне XXX ($J_{гем} \approx 12,5$ *гц*) [26]. Однако, если плоскость карбонильной группы повернута вниз, как это наблюдается в 9,19-цикло-11-кетоне XXXI вследствие наличия циклопропанового кольца, угол ϕ будет уменьшаться (схема б, стр. 82). В специфическом случае XXXI теоретическое значение J^π равно ~ 2 *гц*, что находится в разумном соответствии с наблюдаемой $J_{гем} \approx 15$ *гц*¹⁾ [27].

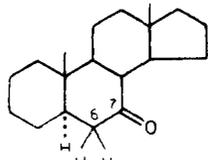
Для 5 β -андростан-1,3,11,17-тетраона XXXII нельзя ожидать существенного отличия в положении метиленовых протонов C-2 относительно карбонильных групп C-1 и C-3 от изображенного на схеме а; поэтому, вероятно, общий π -вклад в константу

¹⁾ Так как константы геминального взаимодействия отрицательны, отрицательный вклад J^π увеличивает значение наблюдаемой константы взаимодействия.

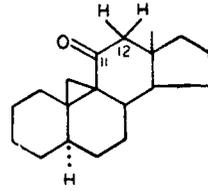
геминального взаимодействия будет лишь 0—2 гц. Наблюдаемое значение 14 гц совпадает с таким вкладом, хотя нужно иметь в виду, что совпадение может быть случайным из-за возможной конформационной подвижности кольца А в XXXII. Однако в случае 5 α -андростан-15,17-диона XXXIII таких неоднозначностей уже нет; кольцевая система совершенно жесткая с $\phi \approx 20^\circ$ (или $\approx 40^\circ$), как показано для метиленовых протонов С-16 по отношению к каждой из карбонильных групп (схема в).



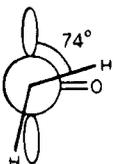
XXXIX



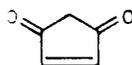
XXXX



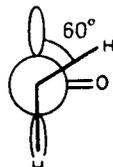
XXXXI



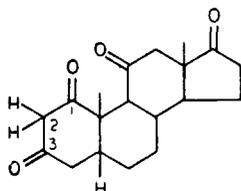
a



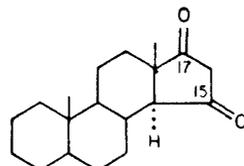
XXXIV



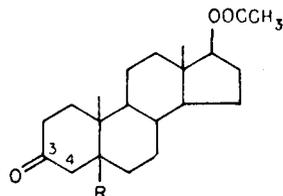
б



XXXXII

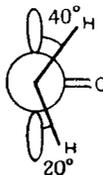


XXXXIII



XXXXV, R = H

XXXXVI, R = CN



г

Следовательно, из рис. 28 можно предсказать величину J^{π} около 8 гц и величину $J_{\text{гем}} \approx 20$ гц. Измеренная константа взаимодействия равна $21,5 \pm 1,0$ гц [28], что находится в хорошем согласии с теоретическим значением. Идентичное значение $J_{\text{гем}}$ получено для циклопентен-3,5-диона XXXIV. Кроме того, имеются данные и для многих других моноциклических соединений [25]. Хотя в настоящее время соотношение $J^{\pi}-\phi$ еще не используется в конформационном анализе циклических кетонов и родственных соединений, очевидно, что метод имеет большие потенциальные возможности. Как подчеркивают Барфилд и Грант [25], реализацию этих возможностей можно ускорить с помощью более тонких теоретических рассмотрений и уточненных экспериментальных данных. Для иллюстрации необходимости осторожного подхода подчеркнем, что для метиленовых протонов С-4 в XXII $J_{\text{гем}} = 18,5$ гц [24], хотя рассмотрение модели позволяет предположить, что π -вкладом карбонильной группы в константу взаимодействия можно пренебречь. Ввиду аналогии, которая существует между циклопропильными и π -системами [29], для объяснения этого разногласия можно привлечь вклад, обусловленный трехчленным кольцом. Наконец, в ацетате 5 β -андростан-17 β -ол-3-она XXXV и в 5 β -цианопроизводном XXXVI константы геминального взаимодействия для метиленовой группы С-4 равны 13 и 15 гц соответственно [30]. Более ранние изучения методами оптического вращения и ЯМР не позволили определить, имеет ли место искажение кольца А вследствие диполь-дипольного отталкивания карбонильной и цианогрупп [30]. Аналогично на данном этапе нельзя сказать с уверенностью, является ли увеличение $J_{\text{гем}}$ на 2 гц при введении 5-цианогруппы следствием конформационных изменений в кольце А или же оно просто отражает влияние других тонких факторов, таких, например, как слабое изменение угла Н—С—Н (гл. 3, разд. 4Б-2). Другие примеры влияния карбонильной группы на константу геминального взаимодействия между протонами соседней метиленовой группы будут приведены в разд. 4Г гл. 4.

ЛИТЕРАТУРА

- Bernstein H. J., Pople J. A., Schneider W. G., Can. J. Chem., 35, 65 (1957).
- Hollis D. P., Keyl A., неопубликованные данные.
- Bhacca N. S., Williams D. H., неопубликованные данные.
- Jackman L. M., Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, Pergamon, London, 1959, pp. 115—119.
- Karplus M., J. Am. Chem. Soc., 85, 2870 (1963).
- Karplus M., J. Chem. Phys., 30, 11 (1959).

7. Williamson K. L., Johnson W. S., J. Am. Chem. Soc., **83**, 4623 (1961).
8. Bothner-By A. A., Naar-Colin C., J. Am. Chem. Soc., **83**, 231 (1961).
9. Williamson K. L., J. Am. Chem. Soc., **85**, 516 (1963); Laszlo P., Schleyer P. v. R., J. Am. Chem. Soc., **85**, 2709 (1963).
10. Nickon A., Castle M. A., Harada R., Berkoff C. E., Williams R. O., J. Am. Chem. Soc., **85**, 2185 (1963).
11. Banwell C. N., Sheppard N., Discuss. Faraday Soc., **34**, 115 (1962); см. также ссылки, приведенные в этой статье.
12. Laszlo P., Schleyer P. v. R., Bull. Soc. Chim. France, **1964**, 87.
13. Chapman O. L., J. Am. Chem. Soc., **85**, 2014 (1963).
14. Smith G. V., Briloff H., J. Am. Chem. Soc., **85**, 2016 (1963).
15. Laszlo P., Schleyer P. v. R., J. Am. Chem. Soc., **85**, 2017 (1963).
16. Wiberg K. B., Nist B. J., J. Am. Chem. Soc., **83**, 1226 (1961).
17. Jonanthan N., Gordon S., Dailey B. P., J. Chem. Phys., **36**, 2443 (1963).
18. MacDonald C. G., Shannon J. S., Sternhell S., Austr. J. Chem., **17**, 38 (1964).
19. Bernstein H. J., Sheppard N., J. Chem. Phys., **37**, 3012 (1962).
20. Williamson K. L., Lanford C. A., Nicholson C. R., J. Am. Chem. Soc., **86**, 762 (1964).
21. Hutton H. M., Schaefer T., Can. J. Chem., **41**, 684 (1963).
22. Wiberg K. B., Nist B. J., J. Am. Chem. Soc., **85**, 2788 (1963).
23. Gutowsky H. S., Karplus M., Grant D. M., J. Chem. Phys., **31**, 1278 (1959).
24. Knox L. H., Velarde E., Cross A. D., J. Am. Chem. Soc., **85**, 2533 (1963).
25. Barfield M., Grant D. M., J. Am. Chem. Soc., **85**, 1899 (1963).
26. Beugelmans R., Shapiro R. H., Durham L. J., Williams D. H., Budzikiewicz H., Djerassi C., J. Am. Chem. Soc., **86**, 2832 (1964).
27. Williams D. H., Bhacca N. S., J. Am. Chem. Soc., **85**, 2861 (1963).
28. Bhacca N. S., Williams D. H., неопубликованные данные.
29. Walsh A. D., Trans. Faraday Soc., **45**, 179 (1949).
30. Cross A. D., Harrison I. T., J. Am. Chem. Soc., **85**, 3223 (1963).
31. Zürcher R. F., Helv. Chim. Acta, **44**, 1755 (1961).

Глава 4

МЕТИЛЕНОВЫЕ, МЕТИНОВЫЕ И ОЛЕФИНОВЫЕ ПРОТОНЫ. ВЛИЯНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ГРУПП

1. ВВЕДЕНИЕ

В этой главе обсуждаются резонансные сигналы протонов, связанных с функциональными группами или находящихся у соседних с ними атомов углерода, и дается интерпретация их на основе сведений, приведенных в гл. 3. При обсуждении приводятся примеры с дейтерированными производными стероидов и методикой двойного резонанса, которые использовались с целью упрощения интерпретации спектров.

2. КАРБОНИЛЬНАЯ ГРУППА

А. Кетоны

Ввиду того что кетогруппа встречается в очень большом количестве органических соединений, включая стероиды, очень важно рассмотреть влияние этой функциональной группы как при непосредственном соседстве, так и на большом расстоянии от соответствующих протонов.

Экспериментальные данные, позволившие выяснить истинное положение вещей, были получены лишь в самое последнее время.

1. Протоны, расположенные по соседству с кетогруппами ($\begin{matrix} | & | \\ -\text{CH}- & \text{C}=\text{O} \end{matrix}$). Резонансные сигналы метиленовых протонов, расположенных по соседству с кетогруппой, наиболее часто (но не всегда) встречаются в области 1,9—2,8. Типичным примером является спектр 5 α -андростан-7-она I на частоте 100 Мгц (рис. 29), который содержит в области $\delta=1,9-2,6$ резонансные сигналы, обусловленные четырьмя протонами, что следует из интегрирования спектра (гл. 1, разд. 4) [1]. Очень разумно предположить, что три из этих четырех протонов связаны с атомами C-6 и C-8, тогда как четвертый является, вероятно, псевдоэкваториальным протоном C-15, который дезэкранирован, будучи расположенным в плоскости карбонильной группы (гл. 4,

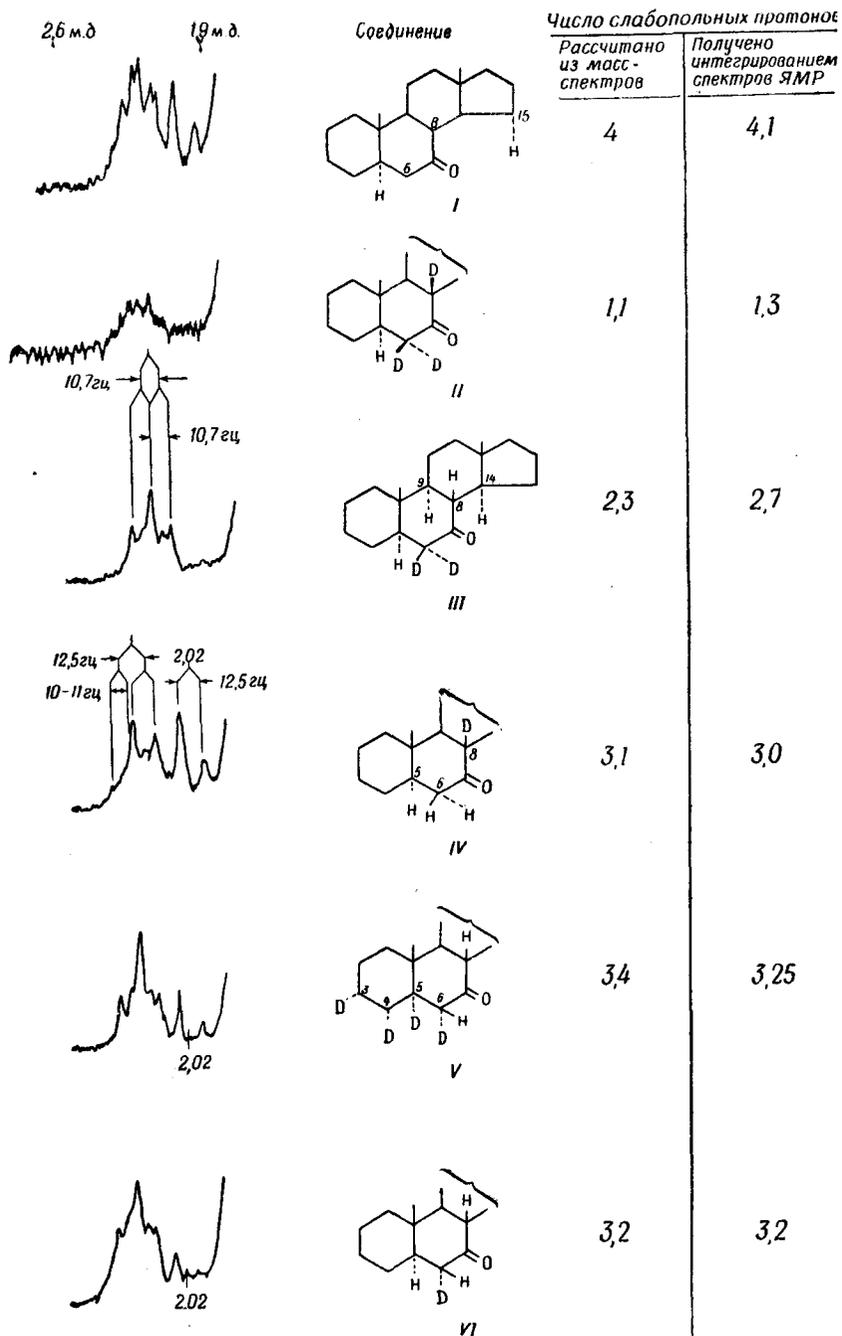


Рис. 29.

разд. 2А-2). Однако, так как протоны С-6, С-8 и С-15 имеют по соседству атомы водорода, с которыми они взаимодействуют, структура очень сложна и индивидуальные отнесения невозможны. В таких случаях большую помощь оказывает замещение водорода на дейтерий. Это позволяет удалить резонансный сигнал протона из рассматриваемой области спектра. Более того, поскольку расщепления Н—D очень малы (гл. 3, разд. 4Б-1), структура, обусловленная соседними протонами, может быть значительно упрощена.

Обработка исходного кетона I дейтерированными растворителями¹⁾ приводит к замещению всех способных к енолизации водородов на дейтерий с образованием 6,6,8β-*d*₃-производного II. Интегрирование спектра ЯМР в области 1,9—2,6 дает теперь только 1,3 протона (примерно 1 протон); оставшийся широкий сигнал относится, очевидно, к экваториальному 15α-атому водорода, претерпевающему геминальное и вицинальное взаимодействия по крайней мере с четырьмя другими водородами. Из сравнения числа протонов в области слабого поля, определенных интегрированием спектра ЯМР и рассчитанных из масс-спектров (рис. 29), можно видеть, что совпадение для II и последующих соединений довольно хорошее.

Масс-спектрометрическое изучение енолизации 7-кетона I подтверждает, что сперва два дейтерия могут быть введены в положение С-6, а затем уже третий — в положение С-8 [1]. Спектр предполагаемого 6,6-*d*₂-производного III на частоте 100 Мгц содержит приближенный триплет ($J \approx 10,7$ гц) при 2,26—2,27, налагающийся на сигнал 15α-атома водорода. Расщепление совпадает с ожидаемым для протона С-8, взаимодействующего с протонами С-9 и С-14 при угле $\phi = 180^\circ$ (табл. 3-1), что подтверждает строение III. Два атома дейтерия С-6 могут быть легко удалены, следовательно, можно получить 8β-*d*₁-5α-андростан-7-он IV. Метиленовые протоны С-6 взаимодействуют с 5α-протоном, давая фрагмент АВ системы АВХ. Поэтому для IV можно предсказать структуру спектра из восьми линий, наложенную на сигнал 15α-атома водорода (гл. 3, разд. 2Б). Следует, однако, помнить, что, обозначив произвольно 6α-протон (экваториальный) через В, нам следует считать $J_{ВХ}$ аксиально-экваториальным взаимодействием, и если оно минимально (1—2 гц, табл. 3-1), структура может содержать лишь шесть линий (рис. 23). Используя наши знания констант геминального и вицинального диаксиальных взаимодействий, мы можем сделать следующие отнесения резонансных сигналов в спектре IV. 6α-Экваториальному протону соответствует сигнал при 2,02,

¹⁾ О введении дейтерия в органические соединения см. [52].

причем наблюдаемый дублет объясняется геминальным взаимодействием ($J \approx 12,5$ гц), а уширение обеих линий (~ 2 гц) определяется аксиально-экваториальным взаимодействием с 5α -протоном. 6β -Аксиальный протон дает пару дублетов, причем большее расщепление ($J \approx 12,5$ гц) также соответствует геминальному взаимодействию, а немного меньшее взаимодействие ($10-11$ гц) обусловлено аксиально-аксиальным взаимодействием с 5α -протоном (рис. 29). Плохое разрешение этих сигналов обусловлено их наложением на резонансный сигнал 15α -протона.

Эти отнесения находят серьезную поддержку при анализе области 1,9—2,6 спектра (рис. 29) $3\alpha, 4\alpha, 5\alpha, 6\alpha-d_4$ -андростан-7-она V. Несмотря на то что включение 6α -дейтерия было неполным ($\sim 80\%$), дублет с $\delta = 2,02$ почти полностью исчезает. Более того, оставшаяся часть сигнала значительно сужена, так как аксиально-экваториальное взаимодействие с 5α -протоном уменьшено вследствие введения дейтерия к атому С-5. Резонансный сигнал 6β -аксиального протона в V, как и ожидалось, упрощается в синглет и поэтому появляется в виде относительно высокого пика, налагающегося на сигналы 8β - и 15α -протонов.

Самая нижняя кривая на рис. 29 соответствует сигналам в спектре монодейтерированного 5α -андростан-7-она, полученного енолизацией I с использованием в качестве катализатора смеси бромистый дейтерий — дейтероуксусная кислота. Преимущественное замещение 6α -экваториального протона на дейтерий говорит о том, что в используемых условиях происходит экваториальная кетонизация енола [1]. Это пример того, как спектроскопия ЯМР оказывает помощь при изучении процессов енолизации.

2. Дезэкранирование на большом расстоянии. Как подчеркивалось выше, экваториальный протон С-15 в 5α -андростан-7-оне I дезэкранирован, так как он занимает γ -положение по отношению к карбонильной группе и, кроме того, находится в ее плоскости. Аналогичный парамагнитный сдвиг экваториального 1β -протона наблюдается и в 5α -андростан-11-оне VII — соединении, в котором этот эффект наблюдался впервые [2]. Этот случай является еще одним примером использования дейтерированных аналогов для анализа спектров ЯМР [2]. Спектр 5α -андростан-11-она VII на частоте 100 Мгц (рис. 30) имеет в области слабого поля сигналы, соответствующие трем протонам: высокий пик при 2,27, соответствующий двум протонам, и пару широких резонансных сигналов при 2,45, относящихся к третьему протону. Первоначально эти сигналы были очень разумно приписаны протонам у атомов С-12 и С-9 соответственно, а расщепление ($J = 12$ гц) сигнала с центром при 2,45 было объяснено диаксиальным взаимодействием с протоном С-8. Уширение

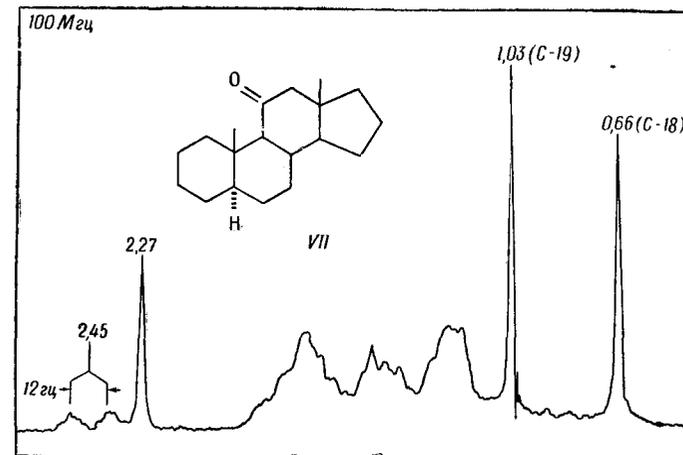


Рис. 30.

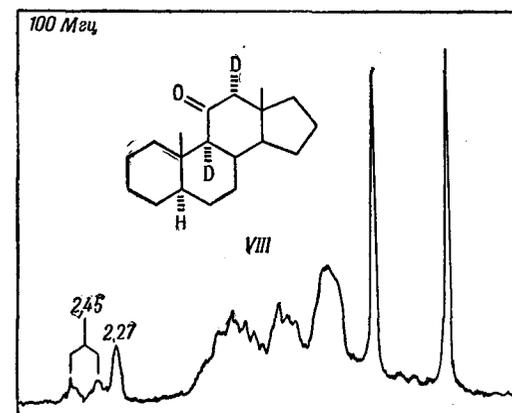


Рис. 31.

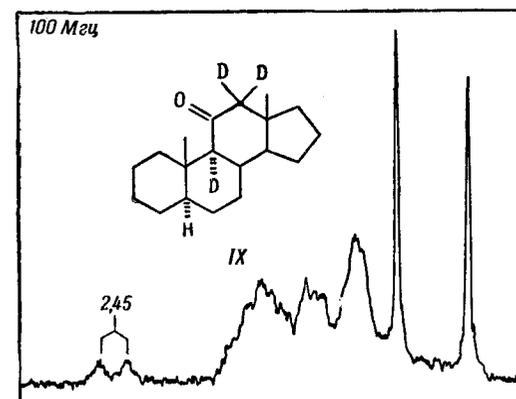


Рис. 32.

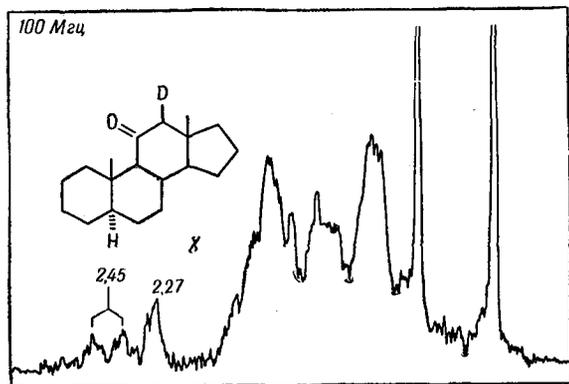


Рис. 33.

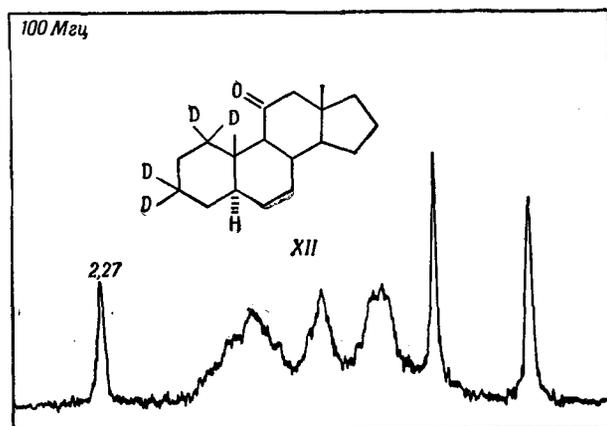


Рис. 34.

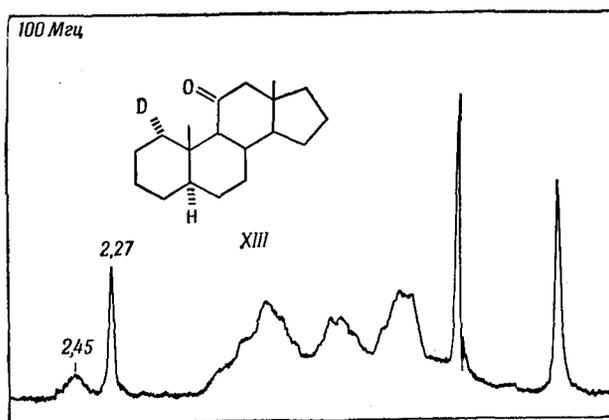


Рис. 35.

сигналов можно было отнести за счет дальнего взаимодействия с протонами С-7 или С-14 (обсуждение взаимодействия через 4 σ -связи см. в разд. 5 гл. 5). Однако, как это ни удивительно,

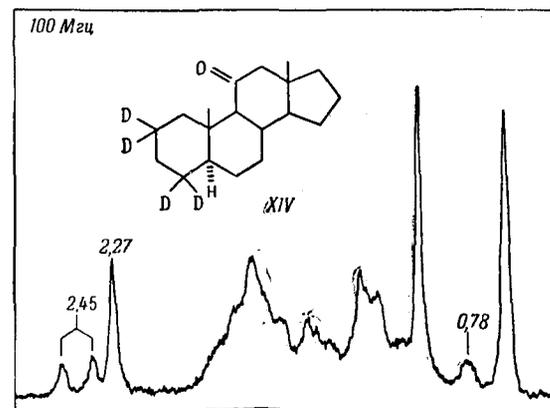


Рис. 36.

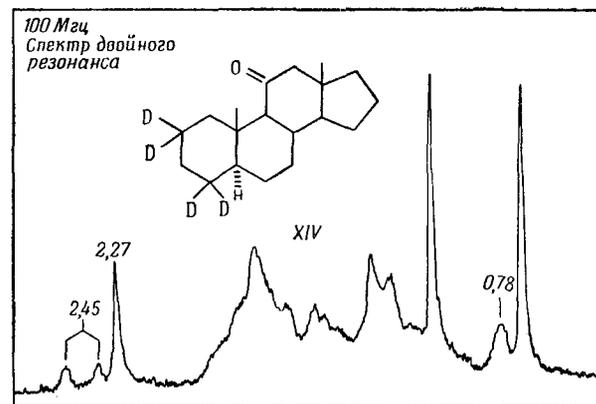
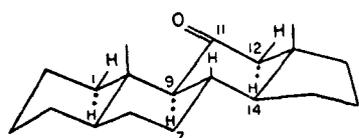


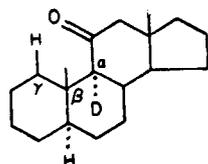
Рис. 37.

спектр (рис. 31) $9\alpha, 12\alpha$ - d_2 -производного VIII имеет сигналы, обусловленные двумя слабополяными протонами: синглет при 2,27, соответствующий уже одному водороду, и неизменившийся сигнал при 2,45. В спектре (рис. 32) $9\alpha, 12, 12$ - d_3 -аналога IX пик при 2,27 полностью исчезает, но сигналы при 2,45 остаются. В спектре (рис. 33) 12β - d_1 -кетона X синглет, приписанный

протонам С-12, уменьшился вдвое. Поэтому можно было сделать вывод, что при 2,45 расположены протоны, находящиеся не по соседству с карбонильной группой. Кроме того, очевидно, что протон С-9 находится не в предполагаемой области. Последнее подтверждается спектром $9\alpha\text{-}d_1$ -производного XI, которое имеет те же три слабopольных протона.



VII



XI

Намек на возможность решения этой проблемы появляется в спектре (рис. 34) 1, 1, 3, 3- d_4 -5 α -андростан-11-она XII, в котором отсутствует широкий дублет. Этот факт является веским подтверждением того, что протон, резонансный сигнал которого находится при $\delta=2,45$, ориентирован экваториально у атома С-1. Доказательство следует из спектра (рис. 35) 1 α - d_1 -5 α -андростан-11-она XIII, в котором имеется лишь одиночный широкий резонансный сигнал при 2,45. Следовательно, сильное расщепление ($J=12$ гц) в исходном кетоне VII обусловлено геминальным взаимодействием двух протонов С-1. Поэтому ясно, что сигнал экваториального 1 β -протона на рис. 32 в действительности является парой размазанных триплетов, что и следовало ожидать для экваториального водорода, испытывающего большое геминальное взаимодействие и два небольших (2—3 гц) приблизительно одинаковых экваториально-аксиального и диэкваториального взаимодействий с метиленовой группой С-2. Поэтому не удивительно, что в спектре (рис. 36) 2, 2, 4, 4- d_4 -производного XIV слабopольный дублет значительно сужен вследствие отсутствия спин-спинового взаимодействия с протонами С-2. Уширение дублета обусловлено небольшим взаимодействием 1 α -протона с ядрами дейтерия у атома С-2. Еще более интересным является сужение резонансного сигнала при $\delta=0,78$ с относительной интенсивностью, равной единице, принадлежащего, по всей видимости, 1 α -протону. Это утверждение было подтверждено применением двойного резонанса. Перед обсуждением результатов этих экспериментов будут приведены краткие сведения об основных принципах двойного резонанса.

Рассмотрим два взаимодействующих друг с другом протона А и В. Если в дополнение к измеренной радиочастоте прила-

гается еще радиочастота, равная резонансной частоте протона В, то последний насыщается и поэтому больше уже не взаимодействует с протоном А или другими протонами в молекуле. Такой метод называется «подавлением спин-спинового взаимодействия» (spin decoupling), «двойным облучением» или «двойным резонансом» [3, 4] и применяется лишь в тех случаях, когда химический сдвиг между исследуемыми протонами велик по сравнению с константой взаимодействия между ними. Имеются три важных вида применений двойного резонанса при определении структуры с помощью спектроскопии ЯМР. Во-первых, сложные спектры можно часто упростить, если уничтожить взаимодействия одного из протонов сильным облучением; тогда оставшийся спектр становится более легко поддающимся анализу. Во-вторых, подавление спин-спинового взаимодействия позволяет определить положение резонансной линии, обусловленной взаимодействием с другим протоном, но скрытой в резонансных сигналах. В-третьих, метод можно использовать для демонстрации возможности взаимодействия двух протонов, если это не очевидно a priori¹⁾.

При изучении спектра 5- α -андростан-11-она VII двойное облучение было использовано для вышеприведенной цели. На рис. 37 приведен спектр ЯМР 2, 2, 4, 4- d_4 -5 α -андростан-11-она XIV на частоте 100 Мгц при облучении частотой 245 гц. При сравнении с рис. 36 видно сужение резонансного сигнала при 0,78, что свидетельствует о его принадлежности 1 α -протону.

Остается только подчеркнуть, что сдвиг экваториального протона С-1 в область более высокой частоты может быть объяснен тем, что он лежит в конусе дезэкранирования карбонильной группы (гл. 2, разд. 2В-2). Отметим, что δ_{ac} для метиленовых протонов С-1 много больше (1,67 м. д.), чем обычно наблюдаемое (гл. 3, разд. 3); это позволяет предположить, что 1 α -протон лежит в конусе экранирования карбонильной группы и поэтому его сигнал испытывает диамагнитный сдвиг. Для объяснения отсутствия резонансного сигнала 9 α -протона водорода в области 1,9—2,7 остается допустить, что этот протон резонирует обычно в области более высокого поля, находясь в «метиленовом возвышении» 5 α -андростана, а парамагнитный сдвиг, обусловленный карбонильной группой, недостаточен для того, чтобы сдвинуть его в «видимую» область. Дальнейшее обсуждение относительных положений аксиальных и экваториальных протонов, находящихся рядом с карбонильной группой, дается в разд 3 гл. 7.

¹⁾ Четвертое применение — определение относительных знаков констант взаимодействия [4] — здесь рассматриваться не будет.

соединений, т. е. введение углеродного атома с тригональной гибридизацией не изменяет значительным образом двугранного угла между ними.

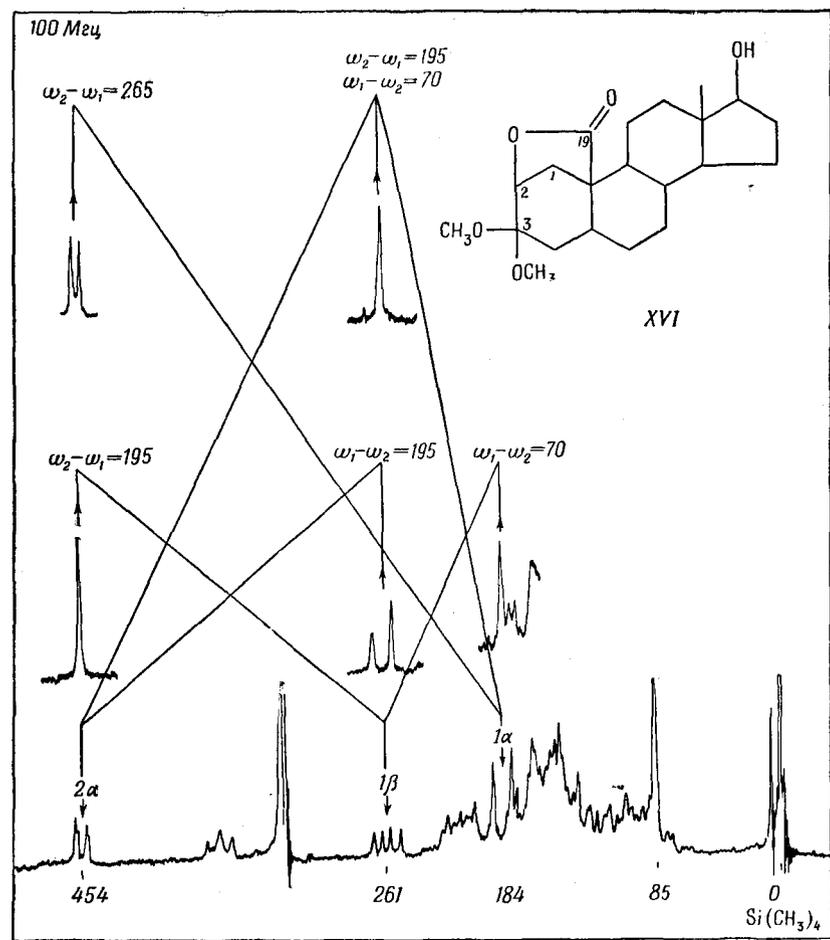


Рис. 39.

Однако отнесение резонансного сигнала 1α -протона в XV и XVI при визуальном анализе спектров невозможно, так как этот сигнал лежит в пределах «метиленового возвышения». Такая же ситуация имеет место в аналогичной структуре AMX в спектре 2α -бромхолестан-3-она (гл. 2, разд. 2Б). При таких об-

стоятельствах эксперименты по двойному резонансу имеют громадное значение. Получим спектры этих соединений, используя, помимо измеренной радиочастоты ω_1 , радиочастоту ω_2 для избирательного насыщения отдельных ядер. Для протона, резонирующего в более сильном приложенном поле, чем протон, с которым он взаимодействует, спин-спиновое взаимодействие может быть предотвращено облучением частотой $\omega_1 - \omega_2$, приблизительно равной разнице в химических сдвигах этих протонов¹⁾. Наоборот, если протон, спин-спиновое взаимодействие которого должно быть предотвращено, резонирует в более слабом поле, чем протон, с которым он взаимодействует, различие в химических сдвигах определяется величиной $\omega_2 - \omega_1^*$. Разность частот ω_1 и ω_2 не равняется точно разности химических сдвигов двух взаимодействующих ядер [6], хотя, вообще говоря, это несоответствие очень мало ($\sim \pm 3$ гц в данном случае).

Применение метода показано на рис. 38 и 39. Если мы наблюдаем резонансный сигнал 2α -протона (рис. 38) в 2β , 19 -эпокси соединении XV, когда $\omega_2 - \omega_1 = 253$ гц, слабое расщепление ($J = 1$ гц) исчезает, что позволяет определить химический сдвиг 1α -протона равным приблизительно 1,6 м.д. (4,15 м.д. — 2,53 м.д., так как в спектре на частоте 100 Мгц 1 м.д. соответствует 100 гц). Аналогичный эксперимент, осуществленный для лактона XVI, позволил определить химический сдвиг аксиального 1α -протона в этом соединении, равный 1,84 м.д. (рис. 39). Отнесения, сделанные для слабых сигналов, также легко подтвердить методом двойного резонанса. Например, структура из четырех линий, обусловленная 1β -протоном, как на рис. 38, так и на рис. 39, превращается в дублет при двойном облучении частотой 2α -протона. Примечательно, что если известно местонахождение 1α -протона, то может быть использована обратная операция; двойное облучение частотой 1β -протона превращает сигнал 1α -водорода в уширенный синглет ($J = 1$ гц), о чем свидетельствует изменение структуры метиленового возвышения. Другие эксперименты по подавлению спин-спинового взаимодействия, приведенные на рис. 38 и 39, говорят сами за себя, за исключением двух, соответствующих тройному резонансу. Тройной резонанс основан на точно таких же принципах, что и двойной резонанс, но использует две дополнительные радиочастоты для избирательного ядерного насыщения. Поэтому

¹⁾ Эксперименты по двойному резонансу обычно осуществляются на верхней или на нижней боковой полосе в 2 кгц. Результаты, приведенные здесь, получены на нижней боковой полосе, для которой знак $\omega_1 - \omega_2$ или $\omega_2 - \omega_1$ противоположен знаку, предсказанному на основании простого рассмотрения, приведенного выше. Теоретическое рассмотрение двойного резонанса проведено в работах, ссылки на которые можно найти в статье [5].

возможно предотвращать взаимодействия 1β -протона одновременно как с 1α -, так и 2α -протонами, используя для этого два соответствующих значения ω_2 .

Изучение табл. 4-1 показывает, что 1α -, 1β - и 2α -атомы водорода дезэкранируются при введении к атому С-19 карбонильной группы ($XV \rightarrow XVI$). Рассмотрение конформации XVI (см. XVIa) показывает, что все три протона лежат позади карбонильной группы и не очень далеко от ее плоскости. Эти данные подтверждают гипотезу, согласно которой протоны, лежащие рядом с плоскостью группы $C=O$ (независимо от того, с какой стороны), сдвигаются в слабое поле.

Обсуждение $1,2$ - и $1,3$ -дикетонов делает необходимым рассмотрение енольных форм и поэтому отложено до разд. 4 гл. 4, после описания резонансных сигналов олефиновых протонов.

3. α -Галогенкетоны. Химические сдвиги атомов водорода при углероде, связанном с галогеном, опубликованы [7] для большого числа α -галогенкетонов. Полученные данные приведены в табл. 4-2; в тех случаях, где использовались дополнительные источники, сделаны соответствующие ссылки.

Можно видеть, что во всех приведенных соединениях резонансные сигналы расположены в области $\delta=4,0-5,1$. Еще более интересным наблюдением является то, что для первых 12 соединений таблицы (являющихся шестью эписмерными парами) сигналы эписмеров с экваториальными водородами появляются в более сильном поле, чем сигналы эписмеров, содержащих аксиальные водороды [7]. Это явление противоположно обычному соотношению аксиально-экваториальных протонов, обсуждавшемуся в разд. 3 гл. 3. Аналогичная ситуация была обнаружена для нескольких эписмерных пар α -бромциклогексанонов [10]. Для объяснения этих наблюдений поучительно рассмотреть химические сдвиги водородов С-3 в 3β -бром- 5α -холестане XIX и 3α -бром- 5α -холестане XX, которые также приведены в табл. 4-2. Как видно, введение карбонильной группы к атому С-2 в 3β -бром- 5α -холестане XIX приводит к дезэкранированию аксиального 3α -протона (см. XVII и XIX) на 0,71 м.д., хотя аналогичное изменение при переходе от 3α -бром- 5α -холестана XX к соответствующему 2-кетону XVIII приводит к экранированию 3β -протона на 0,35 м.д. Последний сдвиг в сильное поле является весьма удивительным, так как при отсутствии аксиального атома брома карбонильная группа дезэкранирует как аксиальный, так и экваториальный α -атомы водорода. Можно сделать вывод, что влияние атома брома и карбонильной группы на химический сдвиг экваториального атома водорода в аксиальном галогенкетоне не является отражением влияния каждой группы

Таблица 4-2

Резонансные сигналы протонов в α -галогенкетонах

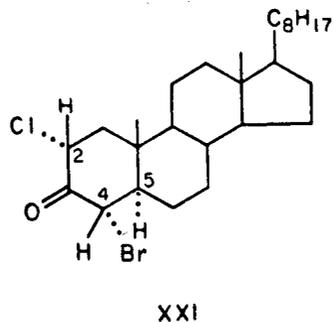
Соединение	Конфигурация атомов водорода	Химический сдвиг, м. д.
6 α -Фтор-5 α -холестан-7-он	<i>a</i>	4,51
6 β -Фтор-5 α -холестан-7-он	<i>e</i>	4,40
6 α -Хлор-5 α -холестан-7-он	<i>a</i>	4,43
6 β -Хлор-5 α -холестан-7-он	<i>e</i>	4,01
6 α -Бром-5 α -холестан-7-он	<i>a</i>	4,63
6 β -Бром-5 α -холестан-7-он	<i>e</i>	4,13
6 α -Иод-5 α -холестан-7-он	<i>a</i>	4,91
6 β -Иод-5 α -холестан-7-он	<i>e</i>	4,37
3 β -Бром-5 α -холестан-2-он (XVII)	<i>a</i>	4,61
3 α -Бром-5 α -холестан-2-он (XVIII)	<i>e</i>	4,28
2 α -Фтор-5 α -андростан-3,17-дион [8]	<i>a</i>	4,98
2 β -Фтор-5 α -андростан-3,17-дион [8]	<i>e</i>	4,76
3 α -Иод-5 α -холестан-2-он	<i>e</i>	4,60
7 α -Бром-5 α -холестан-6-он	<i>e</i>	4,17
4 α -Бром-2 α -метил-5 α -холестан-3-он	<i>a</i>	4,64
4 β -Бром-5 β -холестан-3-он	<i>a</i>	5,03
2 α -Хлор-5 α -холестан-3-он	<i>a</i>	4,65
2 α -Бром-5 α -холестан-3-он	<i>a</i>	4,80
2 α -Хлор-4 α -бром-5 α -холестан-3-он [9]	2-Н (<i>a</i>)	4,81
	2-Н (<i>a</i>)	4,65
2 α -Иод-5 α -холестан-3-он	<i>a</i>	4,97
12 α -Бром-5 α -андростан-11-он [9]	<i>e</i>	4,06
3 β -Бром-5 α -холестан (XIX)	<i>a</i>	3,90
3 α -Бром-5 α -холестан (XX)	<i>e</i>	4,63

в отдельности, т. е. влияние брома и (или) карбонильной группы изменяется вследствие взаимодействия их друг с другом.

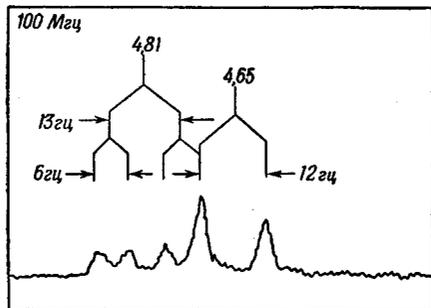
Формулирование правила, согласно которому экваториальный атом водорода в аксиальном галогенкетоне будет резонировать в более сильном поле, чем аксиальный водород в экваториальном галогенкетоне, невозможно; всегда имеется вероятность необычной комбинации анизотропии кольца и заместителя, что может вызвать обратный эффект. Однако, по-видимому, исключения не должны быть частыми, и поэтому экспериментальные данные можно предположительно использовать в стереохимических исследованиях.

Спектры дигалогенкетонов, как и ожидалось, оказались немногим более сложными, поскольку в них происходит перекрывание

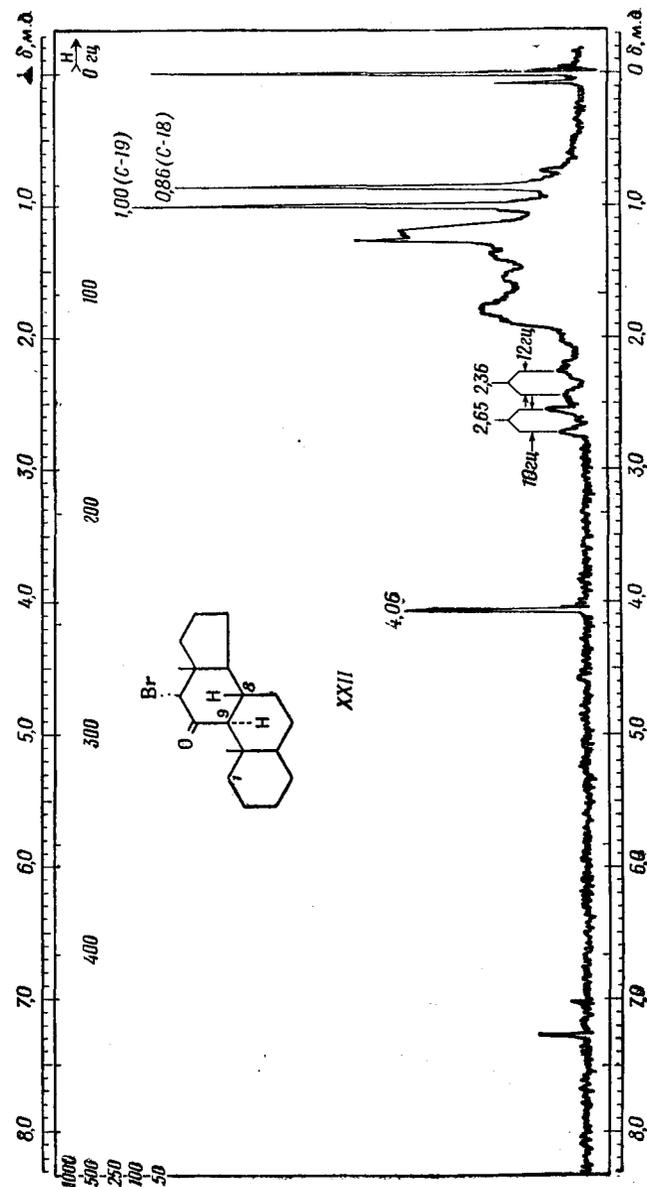
слабополюсных сигналов. Примером такого случая является спектр 2 α -хлор-4 α -бром-5 α -холестан-3-она XXI на частоте 100 Мгц, в котором область $\delta = 4,2-5,2$ (рис. 40) содержит пять



отдельных пиков. 2 β -Протон взаимодействует с 1 α - и 1 β -протонами и поэтому дает кватреть ($J \approx 13$ гц и $J \approx 6$ гц). Линия кватрета, расположенная при самой низкой частоте, совпадает с линией дублета ($J = 12$ гц), обусловленного взаимодействием аксиального 4 β -протона с его аксиальным 5 α -соседом.



Примечательно, что 9 α -протон в спектре (рис. 41) 12 α -бром-5 α -андростан-11-она XXII дезэкранируется под влиянием аксиального 12 α -брома [9]. Резонансный сигнал 9 α -протона расположен при 2,65, тогда как в соединении, не содержащем брома, этот резонансный сигнал расположен в пределах метиленового возвышения (гл. 4, разд. 2А-2); величина диаксиального взаимодействия с 8 β -протоном равна 10 гц. При сравнении этих сигналов с широким дублетом, обусловленным экваториальным 1 β -атомом водорода с центром при 2,36, легко понять, почему



вначале была сделана ошибочная интерпретация спектра 5α -андростан-11-она (гл. 4, разд. 2А-2). Резонансный сигнал 12β -протона при 4,06 предельно узок, так как по соседству с ним нет ни вицинальных, ни геминальных водородов.

Б. Альдегиды и формиаты

В связи с рассмотрением влияния карбонильной группы заслуживают внимания протоны, непосредственно связанные с ней в соединениях, таких, как альдегиды XXIII и формиаты XXIV.

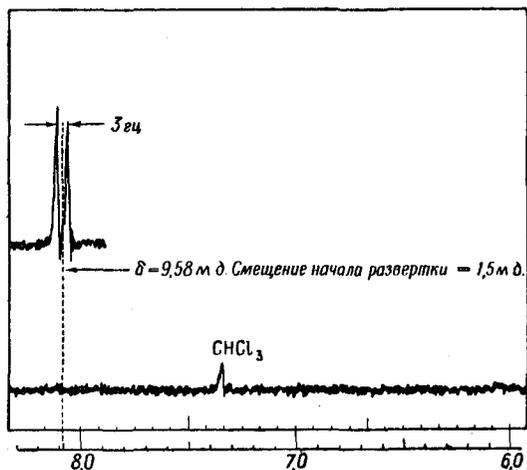


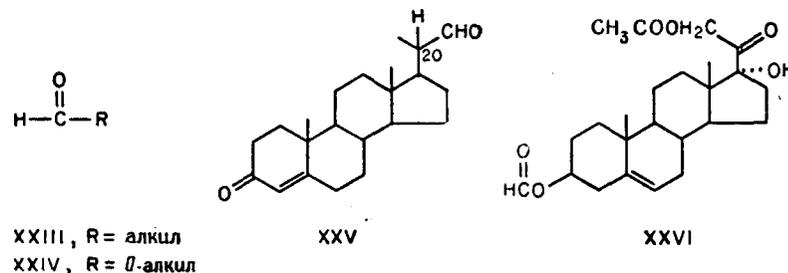
Рис. 42.

Анизотропия магнитной восприимчивости карбонильной группы способствует сильному дезэкранированию альдегидных протонов. Такие протоны в алифатических альдегидах имеют специфический химический сдвиг приблизительно в области $\delta=9,5-9,8$ м.д., и поэтому ЯМР является надежным методом определения наличия альдегидных протонов в молекуле. Эти сигналы в области очень слабого поля не умещаются на спектрограммах приборов с рабочей частотой 60 Мгц, рассчитанных на область $\delta=0-8$ м.д.¹⁾ Удобным приемом является использование смещения начала развертки (sweep offset), например, на 1,5 м.д. и наложение резонансного сигнала альдегидного протона на ос-

¹⁾ Для ряда приборов, у которых диапазон развертки заключен в пределах 0—8 м. д., кроме смещения начала развертки, может быть использовано и сжатие шкалы прибора в два раза. — Прим. ред.

новной спектр. Такая операция осуществлена на рис. 42 для резонансного сигнала альдегидного протона в спектре 20-формил- Δ^4 -прегнен-3-она XXV; химический сдвиг его равен 9,58 м.д., а константа взаимодействия с метиновым водородом С-20 равна 3 гц [9].

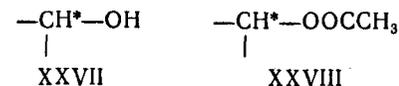
Резонансный сигнал формиатного протона в эфире 3β -формиата XXVI расположен при 8,04 [9]. Сдвиг в сильное поле отно-



сительно альдегидных протонов может быть обусловлен электронооттягивающим действием атома кислорода у С-3, благодаря чему будет понижаться электронная плотность в карбонильной группе и соответственно уменьшаться ее диамагнитная анизотропия.

3. СПИРТЫ И АЦЕТАТЫ

Протоны (H^* , см. XXVII), связанные с тем же углеродным атомом, что и гидроксильная группа, обычно дезэкранированы и расположены в области $\delta=3,5-4,5$ м.д. [11]. Как будет видно в этом разделе, положение и форма резонансного сигнала зависят не только от их аксиального или экваториального характера, но и от числа и ориентации соседних вицинальных протонов. Поэтому спектроскопия ядерного магнитного резонанса имеет большое значение для установления окружения гидроксильных групп и их конфигурации. Совершенно аналогичные аргументы применимы к соответствующим протонам (H^* , см. XXVIII) в ацетатах, которые отличаются от протонов H^* в спиртах только тем, что их резонансные сигналы смещены в более слабое поле на 1,1 м.д. (т. е. в область 4,6—5,6 м.д.) [11].



Мы проиллюстрируем эти положения на примерах часто встречающихся 3-, 11-, 12- и 17-спиртов или производных от них

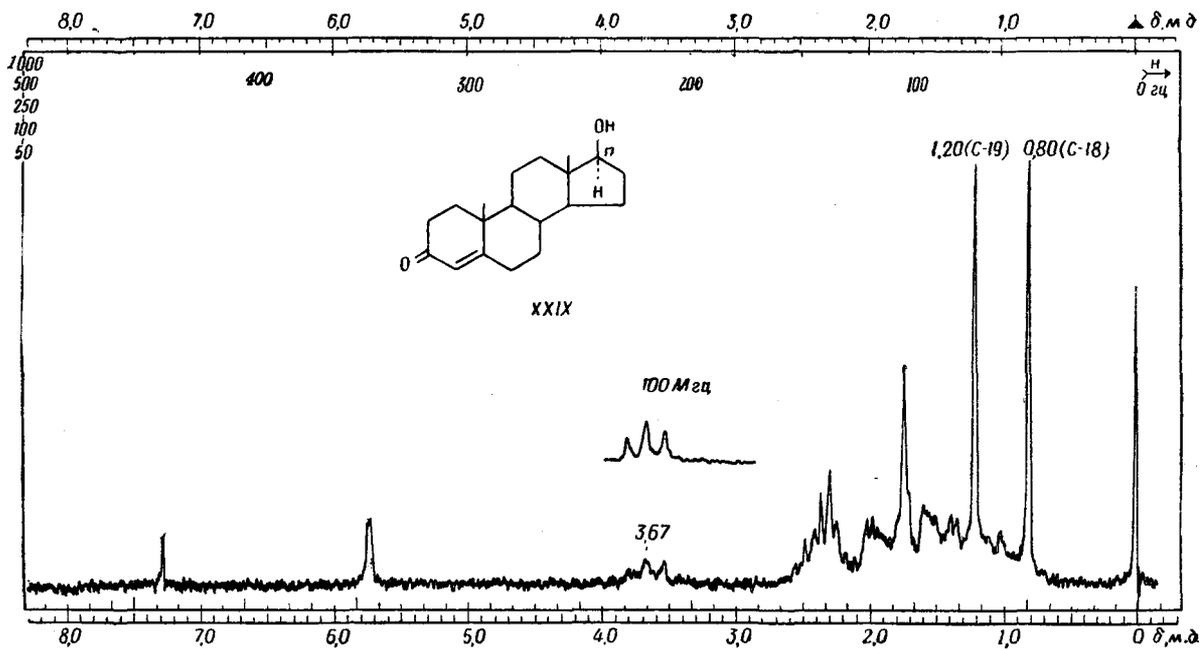


Рис. 43.

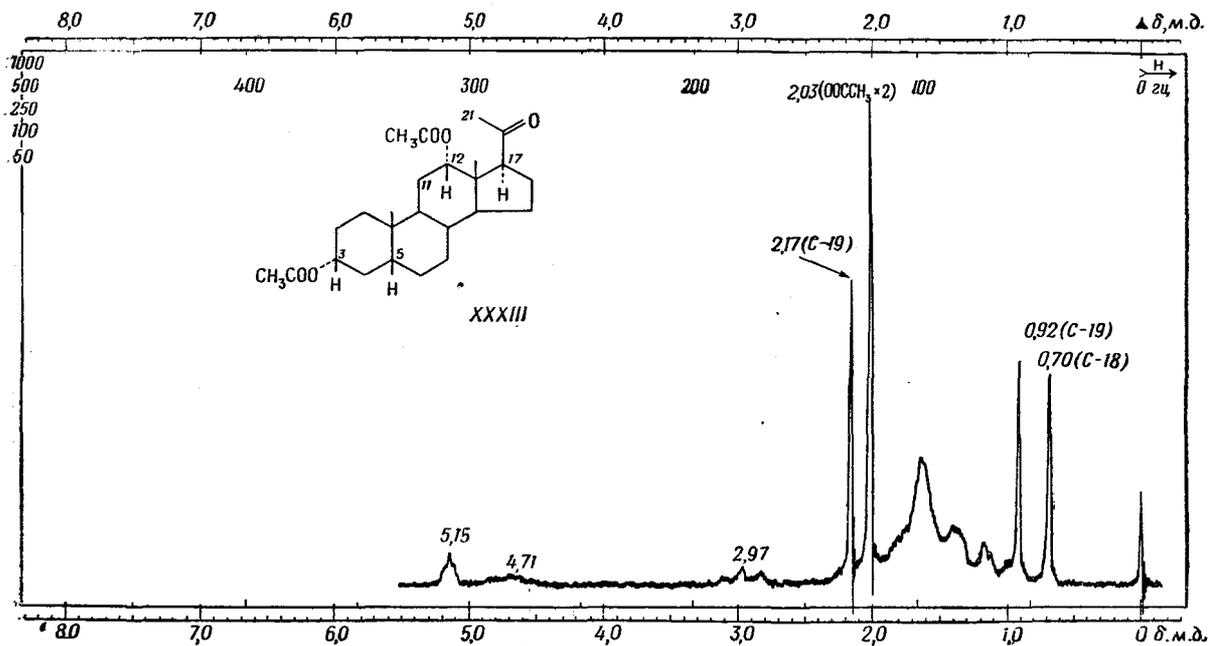


Рис. 44.

ацетатов. В спектре ЯМР (рис. 43) тестостерона XXIX резонансный сигнал 17α -протона появляется в виде широкого триплета с центром при 3,67. Триплетный характер сигнала гораздо более очевиден в спектре бензольного раствора тестостерона XXIX на частоте 100 Мгц, соответствующая область которого приведена на том же рисунке [9].

Очевидно, что триплет с центром при 3,67 образует X-часть системы, которая может быть либо системой AMX, если химический сдвиг $\delta_{16\alpha, 16\beta}$ между метиленовыми протонами С-16 велик по сравнению с константой взаимодействия $J_{16\alpha, 16\beta}$ между

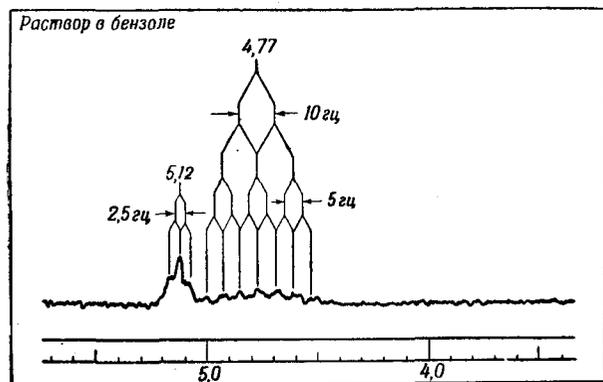
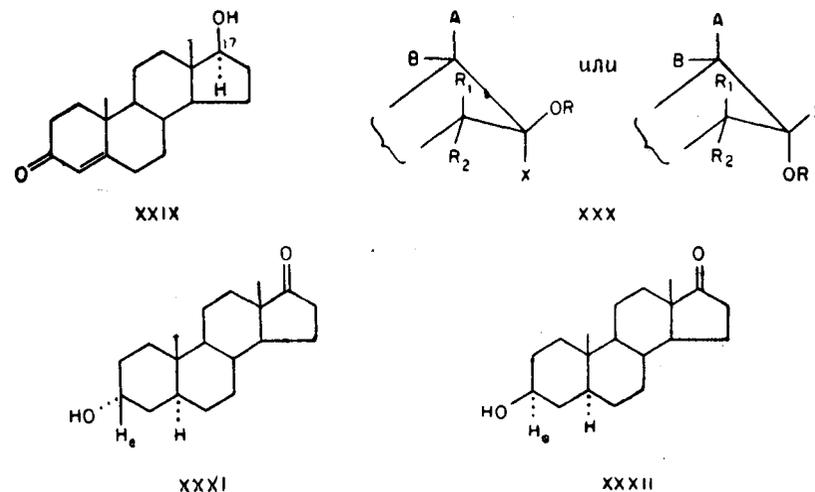


Рис. 45.

ними, либо системой АВХ, если величина $\delta_{16\alpha, 16\beta}$ того же порядка, что и $J_{16\alpha, 16\beta}$. Последняя ситуация должна преобладать, так как можно ожидать, что $J_{16\alpha, 16\beta}$ будет достаточно велика (порядка 10 Гц). Во всяком случае, резонансные сигналы 16α - и 16β -протонов лежат в пределах «метиленового возвышения» и не могут быть легко найдены. Поэтому отнесение наблюдаемых расщеплений (8 Гц) к $J_{16\alpha, 17\alpha}$ и $J_{16\beta, 17\alpha}$ является неоправданным предположением (гл. 3, разд. 2Б). Можно с уверенностью говорить только о том, что сумма этих констант взаимодействия равна 16 Гц. Наиболее важным моментом для определения структуры является то, что приблизительно триплетный сигнал с наблюдаемыми расщеплениями в 8 Гц является характерным резонансным сигналом 17α -протона. Например, в 17β -ацетате характер сигнала почти аналогичен предыдущему, но сдвинут в слабое поле на 0,95 м. д.

В соответствии с обсуждением резонансных сигналов протонов, связанных с тем же атомом углерода, что и гидроксильная или ацетатная группа в циклогексановом кольце, нам необхо-

димо рассматривать только X-часть систем АВХ (XXX), A_2B_2X (XXX, $R_1=A$) или A_2B_2X (XXX, $R_1=A, R_2=B$). Поэтому в данном разделе главное внимание уделяется наблюдаемым расщеплениям, а не константам взаимодействия. Некоторые представления об ошибках, которых можно избежать таким образом, будут приведены в гл. 6.



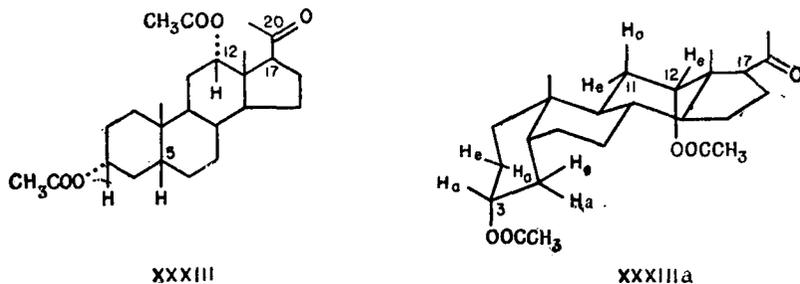
На основании доводов, развитых в разд. 3 гл. 3, можно ожидать, что аксиальные протоны, связанные с тем же атомом углерода, что и ацетатная или гидроксильная группа, резонируют в более высоком поле, чем соответствующие экваториальные протоны в эпимерных спиртах или ацетатах. Типичный пример следует из сравнения спектров андростерона XXXI и эпиаандростерона XXXII, в которых протоны С-3 резонируют при 4,15 (экваториальный) и 3,58 (аксиальный) соответственно [11].

Другим очень важным фактором при определении аксиального или экваториального характера протонов, находящихся по соседству с гидроксильной или ацетатной группой, является измерение ширины линий протонных сигналов¹⁾. Такой способ хорошо проиллюстрирован на спектре (рис. 44) диацетата 5β -pregnan-3 α , 12 α -диол-20-она XXXIII [12].

Важно подчеркнуть, что при обращении наиболее часто встречающейся α -конфигурации атома при С-5 в менее распространенную β -ориентацию экваториальный 3β -протон превра-

¹⁾ Следует помнить, что характеристикой ширины линии является ее полуширина, т. е. ширина на половине высоты. — Прим. перев.

щается в аксиальный аналог (см. XXXIIIa). Аксиальный 3β -протон в XXXIIIa подвержен поэтому двум большим диаксиальным и двум меньшим аксиально-экваториальным вицинальным взаимодействиям. Такие комбинации расщеплений приводят к очень широкому сигналу (полуширина линии ~ 15 гц) при 4,71 (рис. 44).

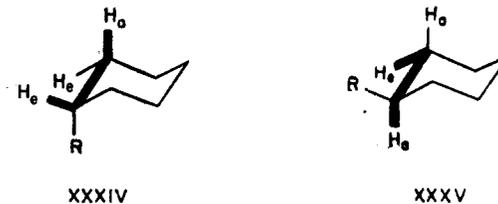


12β -Протон экваториален (см. XXXIIIa), и его резонансный сигнал с центром при 5,15 расщепляется вследствие относительно небольших экваториально-аксиальных и диэкваториальных взаимодействий с метиленовой группой C-11. 12β -Протон делит угол между метиленовыми протонами C-11 приблизительно пополам, как в истинной форме «кресла», и поэтому два наблюдаемых расщепления (2,5 гц) одинаковы, что можно было предсказать; в соответствии с этим полуширина сигнала при 5,15 равна лишь 4 гц. Разумно предположить, что сильное уменьшение ширины линии 12β -протона в данном случае может быть обусловлено сочетанием двух факторов: во-первых, экваториальным характером протона и, во-вторых, наличием лишь двух вицинальных соседей. Однако, если даже действует лишь первый фактор, легко видеть большие различия в ширине линий, обусловленных аксиальным и экваториальным водородом. Эти различия очевидны при сравнении резонансных сигналов протонов C-12 на рис. 2 и 44; соответствующий резонансный сигнал на рис. 2 имеет центр при 4,0 м. д.

Кратко остановимся на преимуществе бензола как растворителя при анализе структур спин-спинового взаимодействия. В области 4,0—5,6 м. д. спектра (рис. 45) бензольного раствора XXXIII различимы структура из семи линий (аксиальный 3β -протон) и триплет (экваториальный 12β -протон).

Структуру из семи линий можно ожидать для слабополюсного аксиального протона в кольце циклогексана в том случае, если имеются четыре соседних метиленовых протона и расщепление, возникающее при взаимодействии аксиального протона X с его

двумя экваториальными соседями, равно половине расщепления, обусловленного диаксиальными взаимодействиями (еще один пример такой характерной структуры из семи линий, в которой сигналы видны более ясно, приведен на рис. 77). На рис. 45 показано, каким образом получается семь линий. Можно видеть, что диаксиальное взаимодействие приводит к наблюдаемому расщеплению в 10 гц, а аксиально-экваториальное — к наблюдаемому расщеплению в 5 гц, причем последнее значение в два раза больше соответствующего расщепления (2,5 гц), проявляемого экваториальным протоном при C-12 в кольце C. Это наблюдение говорит о том, что расщепления, обусловленные вицинальными аксиально-экваториальными взаимодействиями, будут больше, если ацетатная или гидроксильная группа экваториальна, чем в том случае, когда они аксиальны. Экспериментальные данные по этому вопросу имеются для большого числа стероидов [13]. Из этих данных следует, что если ацетатная или гидроксильная группа расположена в кресловидной форме циклогексана аксиально (см. XXXIV, $R = \text{OOCCH}_3$), то наблюдаемое расщепление, обусловленное аксиально-экваториальным взаимодействием, лежит в пределах 2,0—3,2 гц и приблизительно равно расщеплению, обусловленному диэкваториальным взаимодействием. С другой стороны, если ацетатная или гидроксильная группа экваториальна (см. XXXV, $R = \text{OH}$ или OOCCH_3), то наблюдаемое аксиально-экваториальное расщепление равно $5,5 \pm \sim 1$ гц.

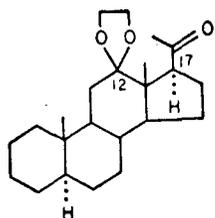


Эти положения имеют первостепенное значение для конформационного анализа с помощью спектроскопии ЯМР. В гл. 6 будут обсуждены имеющиеся литературные данные и различные усовершенствованные варианты уравнения Карплуса.

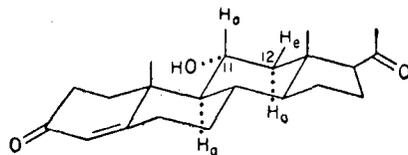
Некоторые из рассмотренных примеров могут соответствовать системам AMX или ABX, в которых химический сдвиг между A и B достаточно велик, чтобы можно было наблюдать расщепления, приблизительно равные J_{AX} и J_{BX} . В таких случаях в приведенных выше наблюдениях подразумевается, что значения J_{ae} , обусловленные аксиальными ацетатными или гидроксильными группами, значительно меньше величин J_{ae} ,

обусловленных ацетатными и гидроксильными группами в экваториальном положении, даже если рассматриваемые двугранные углы в обоих случаях одинаковы ($\sim 60^\circ$) (гл. 6, разд. 3). Такое положение требует зависимости констант взаимодействия от ориентации электроотрицательных заместителей. Фактически теория предсказывает, что изменения в константах взаимодействия, вызванные электроотрицательными заместителями (гл. 3, разд. 4А-2), будут зависеть от ориентации этих заместителей [14]. Экспериментальные данные, имеющиеся для алициклических, мостиковых бициклических и олефиновых соединений, находятся в согласии с этой теорией [15].

Еще одной интересной особенностью рис. 44 является сигнал, соответствующий одному протону, с центром при 2,97. Его приблизительно триплетный характер с расщеплениями в 8 гц, очевидно, напоминает резонансный сигнал при 3,67 на рис. 43, следовательно, этот сигнал можно отнести к 17α -атому водорода. Резонансный сигнал 17α -атома водорода в данном случае расположен в несколько более слабом поле, чем это обычно наблюдается для протонов, находящихся по соседству с кетогруппой, хотя в присутствии кольца этиленкетала в родственном 20-кетоне XXXVI наблюдается дополнительный парамагнитный сдвиг к 3,23. В обоих случаях дезэкранирование обусловлено, по всей видимости, заместителями у атома С-12.



XXXVI



XXXVII

Теперь можно предсказать характер резонансного сигнала 11β -протона в спектре (рис. 46) Δ^4 -андростен- 11α -ол-3,20-диона XXXVII. Два больших диаксиальных, возможно, равных расщепления будут иметь место наряду с третьим аксиально-экваториальным взаимодействием с 12β -протоном. Так как гидроксильная группа экваториальна, то аксиально-экваториальное взаимодействие будет, вероятно, около 5 гц. Наблюдаемая структура линий при 4,06 находится в полном согласии (рис. 46) с этими предсказаниями.

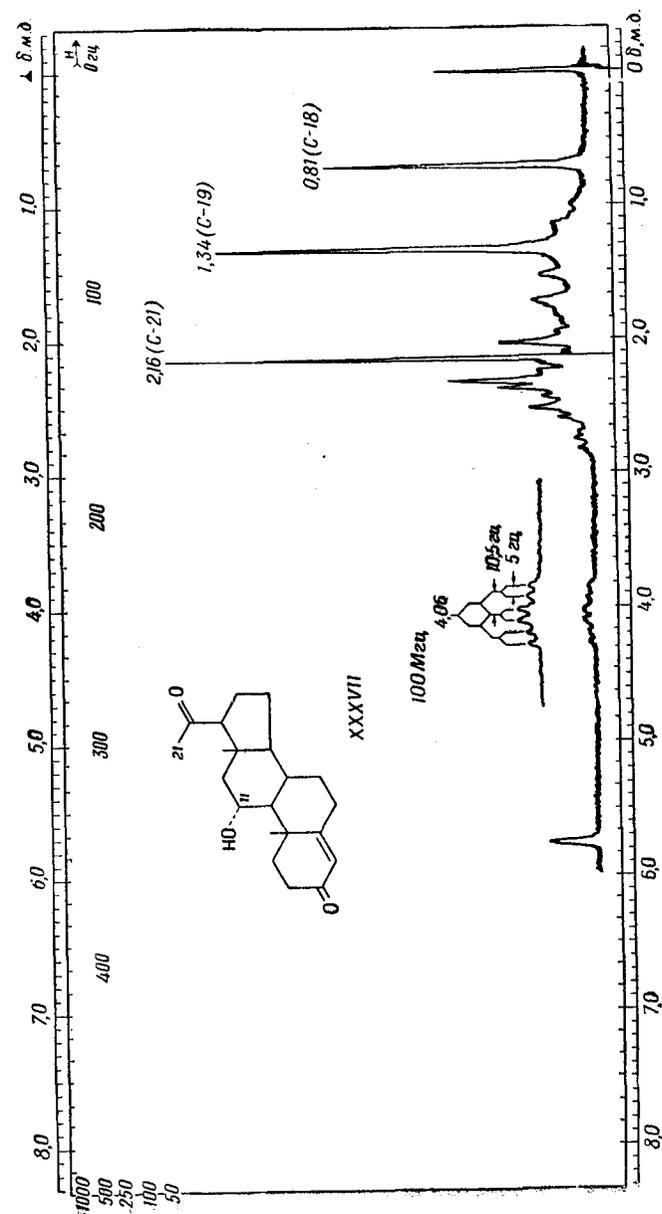
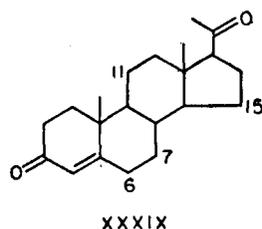
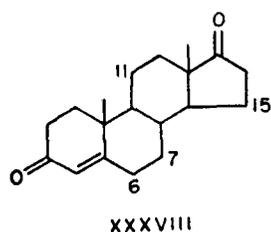


Рис. 46.

Существует еще несколько полезных корреляций, выведенных на основании изучения 23 окси- и ацетоксипроизводных Δ^4 -андростен-3, 17-диона XXXVIII и Δ^4 -прегнен-3, 20-диона XXXIX [16].



Обобщения, приведенные ниже, справедливы лишь для соединений, имеющих основной скелет, аналогичный XXXVIII или XXXIX, однако их стоит обсудить ввиду широкого распространения Δ^4 -3-кетогруппы в стероидных гормонах.

Во-первых, химические сдвиги протонов, связанных с теми же углеродными атомами, что и гидроксильные или ацетатные группы в скелетах XXXVIII и XXXIX, большей частью характеризуют положение и конфигурацию указанных протонов. Эти характерные химические сдвиги приведены в табл. 4-3 [16]; они, безусловно, могут быть использованы и в других соединениях, но только в том случае, если химическими сдвигами, вызванными другими функциональными группами, можно пренебречь.

Во-вторых, из табл. 4-3 очевидно, что ожидаемый сдвиг аксиального протона в сильное поле относительно его экваториального аналога наблюдается во всех случаях, за исключением замещения у атома С-6. Это исключение не удивительно; так как анизотропия соседней Δ^4 -двойной связи обычно оказывает свое влияние на величину и знак δ_{ae} . Вследствие того что эффекты анизотропии кольцевых систем меняются при переходе от одного положения к другому, величина δ_{ae} изменяется таким же образом. Поэтому различие в химических сдвигах резонансных сигналов протонов в некоторых эпимерных парах зависит от положения заместителей; например, для эпимерной пары гидроксильных производных С-15 $\delta_{ae}=0,20$ м.д., а для эпимерной пары гидроксильных производных при С-11 $\delta_{ae}=0,39$ м.д.

Наконец, сдвиги, наблюдаемые для 6α -, 6β -, 7α -, 11α - и 11β -протонов шестичленных кольцевых систем, расположены между 1,01 и 1,10 м.д., в то время как сдвиги, наблюдаемые для протонов 15α -, 15β - и 17α -пятичленных кольцевых систем, находятся между 0,85 и 0,95 м.д. [16]. Это различие обусловлено ме-

Таблица 4-3

Химические сдвиги протонов в соединениях XXXVIII и XXXIX, находящихся рядом с кислородсодержащими группами R

Положение и конфигурация протона	Средние химические сдвиги протона ^a , м. д.	
	R=OH	R=OOCCH ₃
6α (e)	$4,40 \pm 0,03$	$5,44 \pm 0,07$
6β (a)	4,40	$5,47 \pm 0,02$
7α (a)	3,58	4,65
7β (e)	—	4,94
11α (e)	4,44	5,45
11β (a)	$4,05 \pm 0,02$	5,15
15α (e)	$4,30 \pm 0,03$	5,15
15β (a)	4,10	4,95
17α (a) ^b	3,67	4,62

^a Если приведены интервалы химических сдвигов, значит, измерения проводились для нескольких соединений [16]. Остальные значения основаны на измерении одного или двух соединений, поэтому применять их следует осторожно.

^b Химические сдвиги в тестостероне XXIX и производном от него ацетате.

стонахождением кислородных групп в пяти- или шестичленном кольце.

Прежде чем закончить обсуждение этой темы, сделаем несколько дополнительных замечаний о температурной и концентрационной зависимости резонансных сигналов гидроксильных протонов OH (гл. 1, разд. 1Б). Если в качестве растворителя используется дейтерохлороформ, эти протоны не имеют характерных положений в спектре. Например, по данным Шулеры и Роджерса [11], пики гидроксильных протонов расположены в области 1,8—3,4 м.д., но обычно они встречаются как в более слабом, так и в более сильном полях. Для их определения до сих пор используются температурные или концентрационные зависимости, а также обменное дейтерирование (гл. 1, разд. 1Б). Вообще говоря, резонансные сигналы гидроксильных протонов тем больше сдвигаются в слабое поле, чем сильнее водородные связи, которые образуют гидроксильные группы [11]. Например, гидроксильные группы С-11 расположены в относительно невыгодном для образования межмолекулярных водородных связей месте стероидного скелета, и их сигналы обычно появляются в более сильном поле, чем соответствующие сигналы в 3-окси-

или 17-оксистероидах. Сдвиг в сторону слабого поля, обусловленный водородной связью, был недавно с успехом использован при снятии спектров стероидных спиртов в растворах в диметилсульфоксиде [17]. Сильная водородная связь с растворителем сдвигает резонансный сигнал гидроксильного протона в область 4,0—4,5 м.д. Более того, в диметилсульфоксиде скорость протонного обмена, катализируемого следами кислоты, присутствующей в CDCl_3 , значительно уменьшена, что позволяет наблюдать расщепление линии гидроксильного протона. Поэтому первичные, вторичные и третичные спирты дают хорошо разрешенные триплеты, дублеты и синглеты соответственно. Этот метод обещает большие преимущества во многих областях исследований природных соединений. Примечательно, что взаимодействие $-\text{CH}-\text{OH}$ имеет положительный знак [44].

4. ДВОЙНЫЕ СВЯЗИ

В этом разделе в первую очередь рассматриваются резонансные сигналы протонов, находящихся непосредственно при двой-

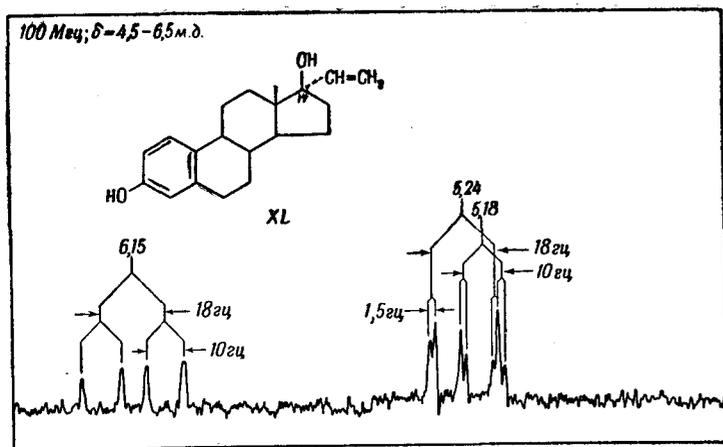


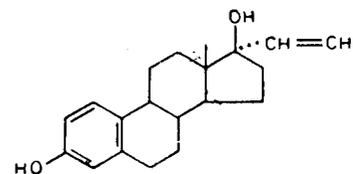
Рис. 47.

ной связи ($=\text{C}-\text{H}$). Изменение положений этих резонансных сигналов в присутствии дополнительного сопряжения, которое имеет место в ненасыщенных кетонах и ароматических системах, обсуждается в конце раздела,

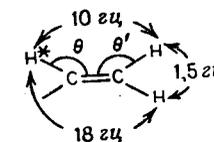
А. Олефиновые протоны ($=\text{C}-\text{H}$)

Резонансные сигналы винильной группы в спектре 17 α -винилэстрадиола XL на частоте 100 Мгц (рис. 47, $\delta=4,5-6,5$) дают хорошую иллюстрацию некоторых важных особенностей сигналов олефиновых протонов [9].

На основании изложенного в разд. 4А-1 гл. 3 мы уже знаем, что константа взаимодействия *транс*-олефиновых протонов $J_{\text{транс}}$ будет больше, чем константа взаимодействия *цис*-олефиновых протонов $J_{\text{цис}}$. Кроме того, так как углы θ и θ' (см. XLа) должны приблизительно соответствовать углам в циклогексеновой системе, можно заранее предсказать, что $J_{\text{цис}}$ будет лежать в области 8,8—10,5 гц (гл. 3, разд. 4А-3). Квартет с центром при 6,15 может быть поэтому приписан протону H* (см. XLа) с $J_{\text{цис}}=10$ гц и $J_{\text{транс}}=18$ гц (рис. 47).



XL



XLа

Протоны винильной группы фактически дают структуру АВХ (гл. 3, разд. 2Б). Изучение рис. 47 показывает, однако, что часть АВ дает только семь линий вместо восьми. Следовательно, две линии накладываются друг на друга, как показано на рис. 47. Резонансный сигнал протона, находящегося в *транс*-положении по отношению к H*, имеет центр при 5,24 и расщепляется в квартет с $J_{\text{транс}}=18$ гц и $J_{\text{гем}}=1,5$ гц. Оставшийся протон дает четыре линии с центром при 5,18 и с $J_{\text{цис}}=10$ гц и $J_{\text{гем}}=1,5$ гц. Как уже отмечалось в разд. 4Б-2 гл. 3, константа геминального взаимодействия мала, если угол между протонами относительно велик ($\sim 120^\circ$). Следует отметить, что характер искажения линий совпадает с нашими предсказаниями; однако степень искажения очень мала, так как химический сдвиг между линиями (6 гц) довольно велик по сравнению с константой взаимодействия между ними (1,5 гц).

Область олефиновых протонов (5,4—6,4) в спектре (рис. 48) $\Delta^{11-5\beta}$ -прегнен-3,20-диона XLI оправдывает [9] наши прежние

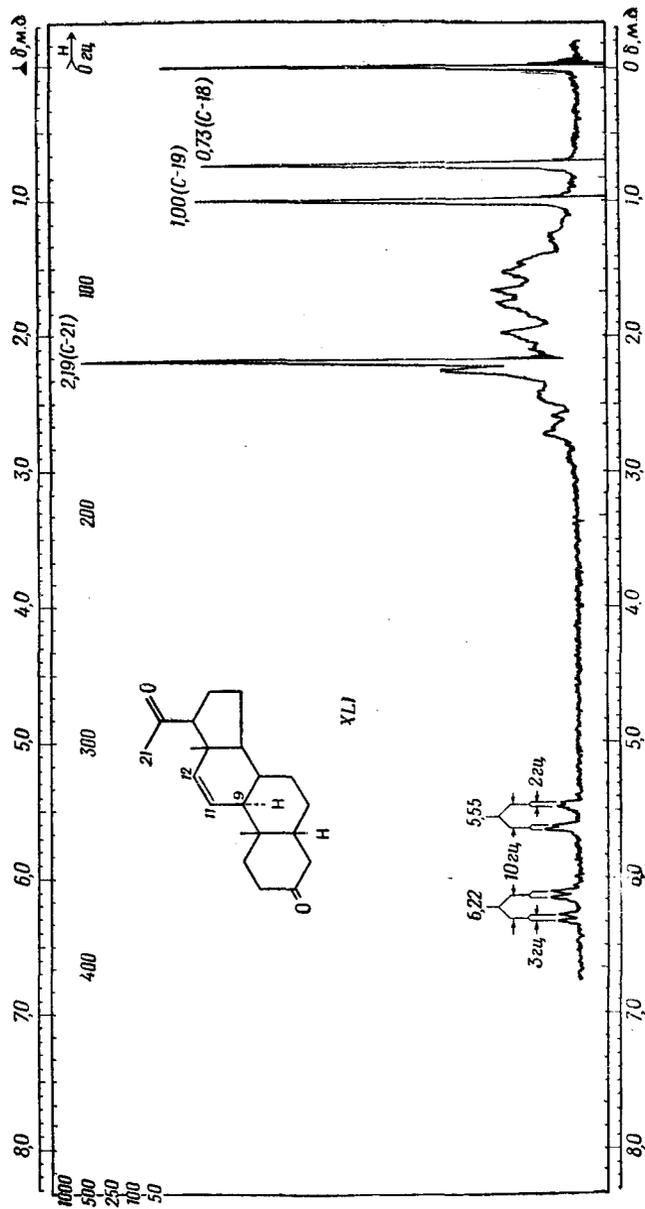


Рис. 48.

обобщения, касающиеся величины констант *цис*-олефинового взаимодействия в шестичленных кольцах (гл. 3, разд. 4А-3). Протоны С-11 и С-12 взаимодействуют с $J=10$ гц; оба резонансных сигнала расщепляются далее вследствие взаимодействия с 9α -протоном. Расщепление сигнала протона С-12 обусловливается «аллильным взаимодействием», а так как взаимодействие через четыре или более связей представляет собой «дальнее взаимодействие», это явление детально рассматривается в

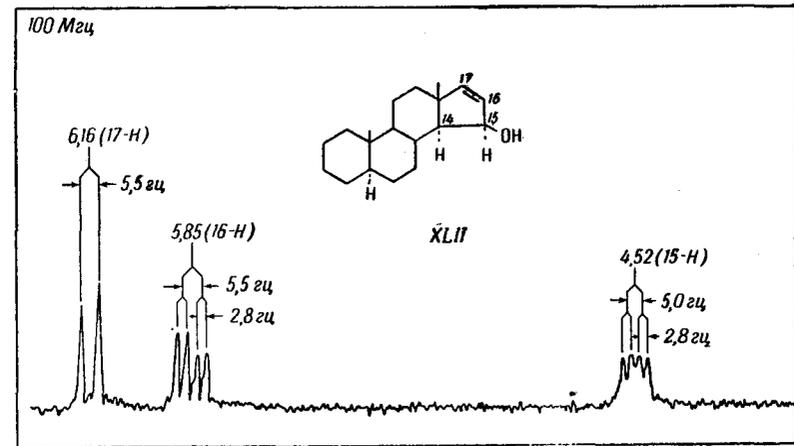
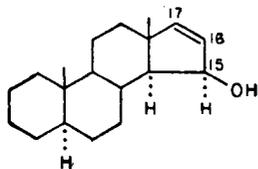


Рис. 49.

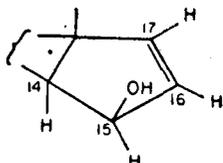
гл. 5. Ранее наблюдались аллильные взаимодействия величиной вплоть до 3 гц [18], поэтому однозначное отнесение слабopольных сигналов невозможно. Одним из возможных вариантов является отнесение линий с центром при 6,22 к атому водорода С-12, при этом константа вицинального взаимодействия 9-11 должна равняться 2 гц, а константа аллильного взаимодействия 3 гц. С другой стороны, слабopольным сигналам может соответствовать водород С-11; тогда все отнесения будут обратными.

Если двойная связь находится в пятичленном кольце, константа *цис*-олефинового взаимодействия лежит в области 5,1—7,0 гц (гл. 3, разд. 4А-3). В слабopольной области спектра (рис. 49) аллилового спирта XLII на частоте 100 Мгц [9] водород при С-17 взаимодействует с водородом С-16 ($J=5,5$ гц). В данном случае не наблюдается аллильного взаимодействия с протоном С-15, и, как можно будет видеть в разд. 2 гл. 5, это явление находится в хорошем согласии с известной угловой зависимостью этого типа взаимодействий.

Протон С-16 испытывает предсказанное взаимодействие в 5,5 *гц*, и образующийся слабоскаженный дублет расщепляется далее ($J=2,8$ *гц*) вследствие взаимодействия с соседним псевдоэкваториальным 15 α -протоном. Такое отнесение подтверждается резонансным сигналом 15 α -протона при 4,52, который представляет собой кватрлет с $J=2,8$ *гц* и $J=5$ *гц* (рис. 49); последнее расщепление обусловлено взаимодействием между 14 α - и 15 α -атомами водорода (см. XLIII).

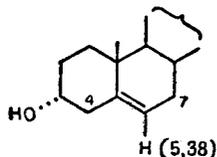


XLII

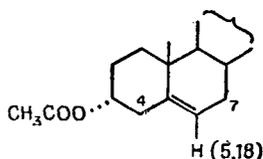


XLIII

Δ^5 -Связь является наиболее часто встречающейся в молекулах стероидов изолированной двойной связью. Резонансный сигнал олефинового протона С-6 был найден при среднем значении $5,6 \pm 0,1$ м. д. в 12 различных Δ^5 -несопряженных стероидах [11]; его положение не изменяется и при ацетилировании 3 β -гидроксильной группы [19]. С другой стороны, ацетилирование 3 α -гидроксильной группы во фрагменте XLIV, давая XLIVa, вызывает сдвиг протона С-6 в более сильное поле на 0,20 м. д. [19]. При наличии аллильного взаимодействия с протоном С-4 и вицинального взаимодействия с протоном С-7 резонансный сигнал протона С-6 появляется в виде широкой линии (см., например, рис. 17).



XLIV



XLIVa

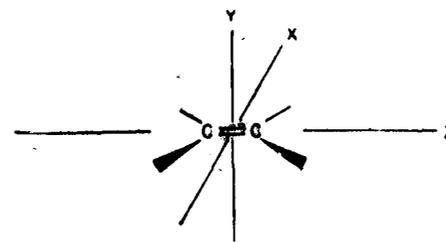
Б. Аллильные протоны ($-\underline{\text{CH}}-\text{CH}=\text{}$)

Протоны, расположенные по соседству с двойной связью, дезэкранируются на величину того же порядка, что и протоны, расположенные по соседству с карбонильной группой (гл. 4,

разд. 2А). Их резонансные сигналы наблюдаются в виде острых пиков над метиленовым возвышением, и анализ структур, обусловленных ими, для стероидов возможно осуществить лишь в очень редких случаях.

В. Эффекты экранирования и дезэкранирования на больших расстояниях

Резонансные сигналы олефиновых протонов, о которых идет речь в этом разделе, лежат в пределах 5,5—6,3 м. д. Очень большое дезэкранирование этих протонов определяется главным образом анизотропией магнитной восприимчивости π -систем, а не простым индуктивным эффектом. Экспериментальные измерения этой анизотропии показывают, что протоны, лежащие вблизи от осей X и Z (см. XLV) двойной связи, дезэкранированы, в то время как протоны, лежащие вблизи от оси Y, экранированы¹⁾.

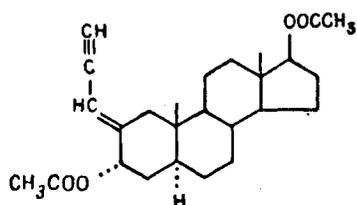


XLV

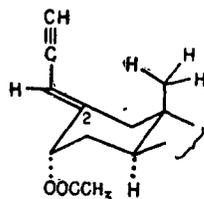
Экспериментально наблюдаемое дезэкранирование олефиновых и аллильных протонов подтверждает эти предположения. Последние исследования морфиновых алкалоидов [21], в которых наблюдались сдвиги протонов, расположенных особым образом в пространстве по отношению к вновь введенной двойной связи, также подтвердили вышеуказанные обобщения. Несмотря на значительное количество литературных данных [22—25], согласно которым протоны, лежащие над плоскостью двойной связи, экранируются, точная оценка величины эффекта затруднительна, так как сравнительных данных по анизотропии соседних С—С связей недостаточно; диамагнитные же сдвиги на 0,2 м. д. весьма обычны. В спектре диацетата XLVI метильные протоны С-19 и С-18 резонируют при 42,2 и 47,1 *гц* соответственно. В 5 α , 14 α -андростанах появление протонного сигнала

¹⁾ Теоретические предсказания, касающиеся анизотропии двойной связи [20], не полностью совпадают с экспериментальными данными.

C-19 в более высоком поле, чем протонного сигнала C-18, является необычным (гл. 2, разд. 2А), и обратный порядок пиков в XLVI был объяснен экранированием на большом расстоянии метиленовой группой C-2 [26]. Изучение модели Дрейдинга XLVI показывает, что ближайший к двойной связи протон C-19 лежит над этой связью и поэтому попадает в конус экранирования, обусловленный π -системой (см. XLVIa). С помощью табл. 2-3 мы можем рассчитать, что резонансный сигнал C-19 в отсутствие заместителя при C-2 будет расположен при 49,0 гц; диамагнитное экранирование, обусловленное заместителем, выражается величиной около 0,1 м. д.



XLVI



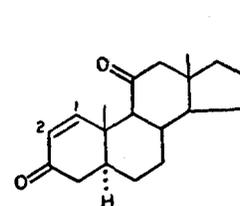
XLVIa

Г. α , β -Ненасыщенные кетоны

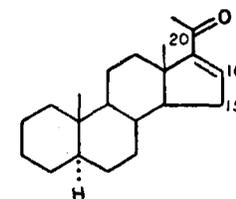
Наиболее часто встречающимися α , β -ненасыщенными кетонными системами в стероидах, несомненно, являются Δ^1 -3-оны, Δ^4 -3-оны и Δ^{16} -20-оны. Рассмотрим характерные особенности олефиновых протонов в сопряженных кетонах на примере соединений, содержащих эти функциональные группы.

В α , β -ненасыщенных кетонах β -протон проявляется в значительно более слабом поле (6,5—7,8 м. д.), чем протон у α -углеродного атома. Этот факт отражает поляризацию α , β -ненасыщенной карбонильной группы, которая вызывает уменьшение электронной плотности у β -углеродного атома и поэтому уменьшает эффективное экранирование β -протона. Пример такого эффекта можно наблюдать в спектре [9] Δ^1 -5 α -андростен-3, 11-диона XLVII, в котором сигнал протона C-1 появляется в виде дублета ($J=10,5$ гц) с центром при 7,55, тогда как протон C-2 резонирует при 5,81 (дублет с идентичным значением J). Константа *цис*-олефинового взаимодействия имеет обычное для шестичленного кольца значение. Следует отметить, что химический сдвиг между протонами C-1 и C-2 в XLVII несколько увеличен вследствие эффекта экранирования, оказываемого 11-кетогруппой на протон C-1 (гл. 4, разд. 2А). Протон C-16 в Δ^{16} -20-кетоне

XLVIII, взаимодействуя с метиленовыми водородами при C-15 с расщеплениями 3,0 и 1,8 гц, дает кватрлет с центром при 6,67 [9].



XLVII



XLVIII

Среднее значение для резонансного сигнала протона C-4 в 15 Δ^4 -3-кетостероидах, изученных Шулери и Роджерсом, равно $5,75 \pm 0,10$ м. д. В спектре кортизона XLIX соответствующая линия появляется (рис. 50) при 5,72, будучи несколько уширенной вследствие взаимодействия на большом расстоянии [9].

Рассмотрим некоторые особенности спектра кортизона (рис. 50). Широкая линия при 3,55 может быть предварительно

Таблица 4-4

Константы геминального взаимодействия метиленовых протонов C-19 и C-21

Соединение	R	R'	Положение метиленовой группы	$J_{\text{гем}}, \text{ гц}$
La	OH	OH	21	-19,5
LIVa	OH		21	-19,7
XLIX			21	-17,6
L6	OOCCH ₃	OH	21	-17,6
LIV6	OOCCH ₃		21	-17,5
Lb	OOCCH ₃	H	21	-16,9
Lg	OOCCH ₃	OOCCH ₃	21	-16,8
Ld	Cl	OH	21	-16,7
LIVa	OH		19	-11,4
LIV6	OOCCH ₃		19	-11,4
LVa	H		19	-11,0
LV6	OOCCH ₃		19	-11,2
LIII			21	-12,0
LI			21	-12,0
LII			21	-12,0

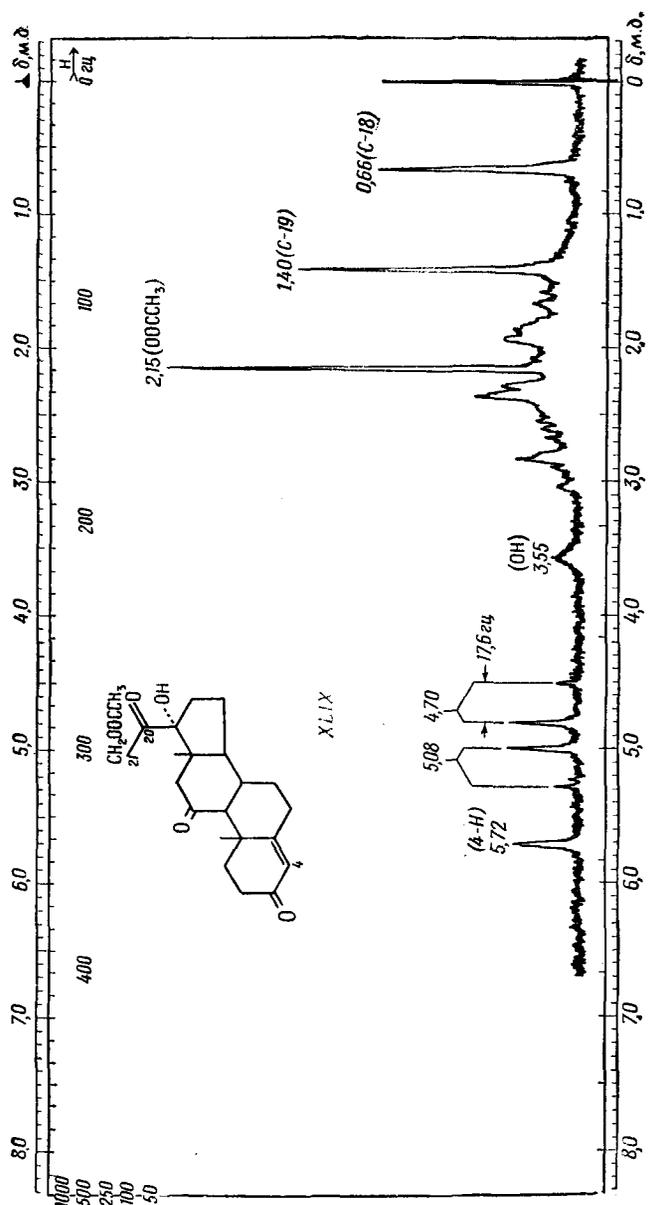
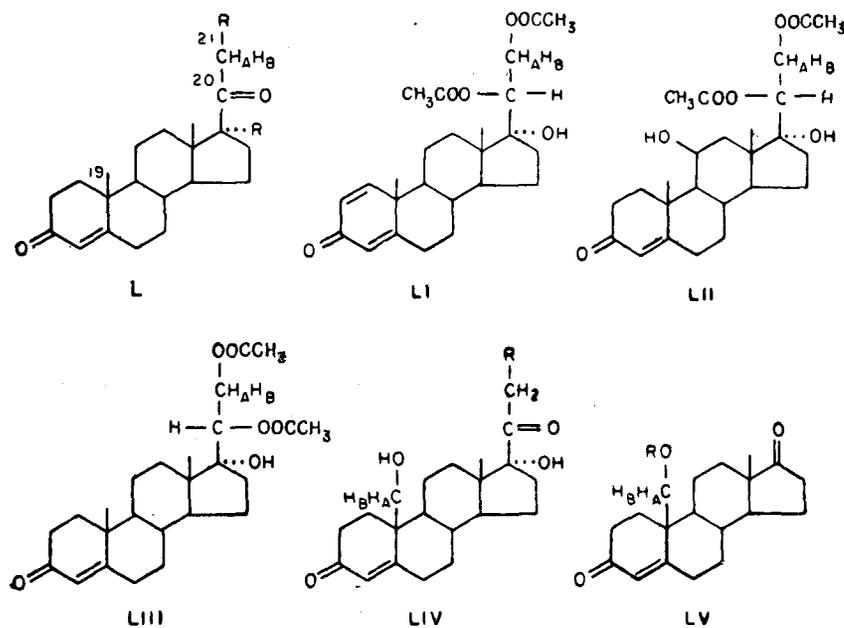


Рис. 50.

приписана гидроксильному протону лишь на том основании, что кортизон XLIX не содержит других протонов, которые могли бы резонировать в этой области. Применение уравнения (3-2), использующего частоты четырех линий в слабopольной структуре АВ, дает значения химических сдвигов для двух протонов, равные 4,70 и 5,08. Эти сигналы соответствуют протонам метиленовой группы С-21, которые неэквивалентны вследствие ограниченного вращения вокруг связи 20—21; константа геминального взаимодействия равна $-17,6$ гц.

Константы взаимодействия протонов С-21 для большого числа соединений (L—LIV) были недавно опубликованы [27] в сравнении с константами взаимодействия метиленовых протонов в 19-оксиметильной группе (см. LIV и LV).

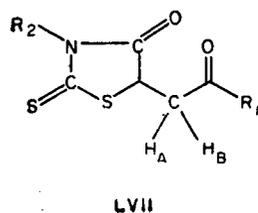
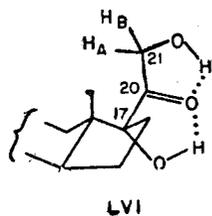
Результаты этих экспериментов суммированы в табл. 4-4.



Константы геминального взаимодействия для 19-оксиметильных групп или производных ацетатов лежат в области $(-11,0—11,4)$ гц. Небольшое алгебраическое увеличение $J_{\text{гем}}$ по сравнению со значением для метана ($-12,4$ гц) можно объяснить присутствием гидроксильной (или ацетоксильной) группы, так как указанные выше значения приближаются фактически к значению для метанола ($-10,8$ гц; гл. 3, разд. 4Б). В соеди-

нениях LI—LIII $J_{\text{гем}} = -12,0$ гц; уменьшение (0,6—1,0 гц) по сравнению с областью, указанной для 19-оксиметильной группы, совпадает с эффектом, предсказанным для электроотрицательной ацетоксигруппы, расположенной в этих соединениях по соседству с углеродным атомом C-20 (гл. 3, разд. 4Б). Все остальные соединения содержат карбонильную группу рядом с метиленовыми протонами C-21. Если мы примем за эталон среднее значение $J_{\text{гем}}$ (11,2 гц), найденное для оксиметильных протонов C-19, то можно видеть, что введение карбонильной группы к атому C-20 увеличивает константу геминального взаимодействия протонов C-21 на 5,6—8,5 гц в первых семи соединениях таблицы, каждое из которых имеет у атома C-21 гидроксильную или ацетоксильную группу. Разделить изменения в конформации и электроотрицательности, которые ответственны за изменения в наблюдаемой области 5,6—8,5 гц, представляется невозможным, однако некоторые тенденции здесь очевидны. Во-первых, вклад π -связи в $J_{\text{гем}}$, когда последняя максимальна (8,3—8,5 гц), больше, чем предсказано в разд. 4Б гл. 3, и обусловлен гидроксильными группами как у атома C-17, так и у атома C-21 (см. La и LIVa). Возможно, что эти гидроксильные группы расположены так, что конформация боковой цепи при C-17 оптимальна для вклада π -связи в $J_{\text{гем}}$ вследствие образования водородной связи (см. LVI); увеличение J^{π} сверх максимума (—4,5 гц), предсказанного на рис. 28, может быть обусловлено изменением поляризации карбонильной группы, когда она участвует в образовании водородной связи.

Ацетилирование гидроксильной группы C-21 увеличивает $J_{\text{гем}}$ алгебраически приблизительно на 2 гц (табл. 4-4), в то время как последующее ацетилирование гидроксильной группы C-17 (или ее замещение на водород) вызывает дополнительное увеличение почти на 1 гц. Относительные величины химических сдвигов совпадают с предположением [27], что карбонильная группа C-20 образует с гидроксильной группой при C-21 более сильную водородную связь, чем с гидроксильной группой при C-17.



В заключение следует отметить, что вклад карбонильной группы в константу геминального взаимодействия соседних метиленовых протонов может быть ослаблен электроакцепторной группой, связанной непосредственно с группой C=O [27]. Этот эффект еще не наблюдался в стероидах, но очевиден из сравнения значений J_{AB} для различных 3-замещенных 5-карбоксиметил-2-тиотиазолидин-2,4-дионов LVII и родственных соединений. Например, J_{AB} алгебраически увеличивается при изменении R_1 в ряду C_6H_5 , OCH_3 , NHC_2H_5 (табл. 4-5); в тех случаях, когда даются два значения J_{AB} , исследовались соединения с различными алкильными заместителями R_2 .

Таблица 4-5

Значения J_{AB} в 2-тиотиазолидин-2,4-дионах LVII ($R_2 = \text{алкил}$)

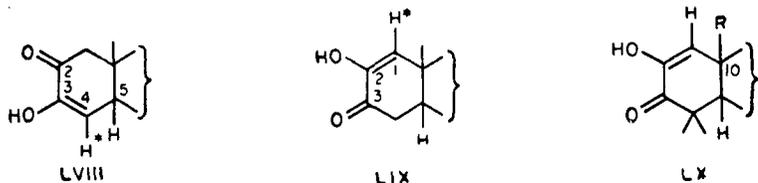
Соединение	R_1	J_{AB} , гц
LVIIa	C_6H_5	—18,8
LVIIб	OCH_3	—17,4 и —17,8
LVIIв	NHC_2H_5	—16,2 и —16,7

Д. 1,2-Дикетоны

Если система 1,2-дикетона находится в шестичленном кольце, происходит енолизация одной из кетогрупп с образованием соответствующей диосфенольной системы. Так, копростан-2,3-дион дает два диосфенола, LVIII и LIX.

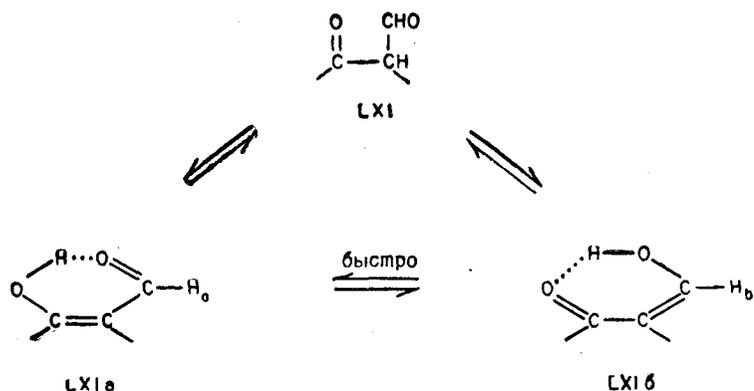
В системах, подобных LVIII и LIX, сигналы, обусловленные β -протонами (H^*), находятся в несколько более сильном поле, чем соответствующие резонансные сигналы в простых α, β -ненасыщенных кетонах (6,5—7,8 м. д.; гл. 4, разд. 4Г) [28]. Так, протон C-4 в LVIII, взаимодействуя с протоном при C-5, проявляется в спектре в виде дублета ($J=3$ гц) с центром при 5,68, тогда как протон при C-1 в LIX дает узкий синглет при 6,37. Эти наблюдения принесли большую пользу при определении строения диосфенолсодержащих кукурбитацинов [28, 29]. Первоначально считали, что эти соединения обладают нормальным тетрациклическим углеродным скелетом тритерпена и, следовательно, метильной группой у атома C-10 (LX, $R=\text{CH}_3$). Однако присутствие в их спектрах дублета ($J=2-3$ гц) с $\delta=6,0$ говорит о наличии атома водорода у C-10 (LX, $R=\text{H}$), что

впоследствии было подтверждено другими физическими и химическими методами [29].



Е. 1,3-Дикарбонильные соединения

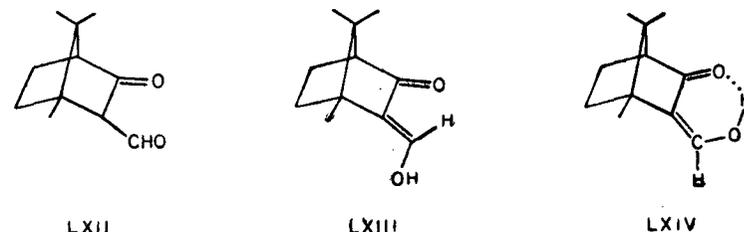
Проведено интересное исследование процессов енолизации в циклических 2-формилкетонах. В таких соединениях LXI енолизация происходит с образованием либо енолальдегида LXIa, либо оксиметиленкетона LXIб. Можно было ожидать, что равновесия между LXI и LXIa, так же как и между LXI и LXIб, будут устанавливаться медленно по сравнению со временем прохождения спектра, тогда как равновесие между LXIa и LXIб должно установиться быстро [30]. Поэтому спектр ЯМР будет содержать сигналы, соответствующие неенолизованным молекулам LXI и смеси енолов LXIa и LXIб.



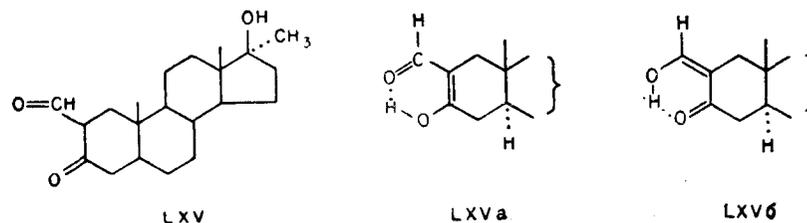
Если обозначить наблюдаемый средний химический сдвиг протонов H_a (см. LXIa) и H_b (см. LXIб) через δ_0 , то молярная фракция LXIб (N_b) будет определяться уравнением (4-1), где δ_a и δ_b — химические сдвиги H_a и H_b соответственно.

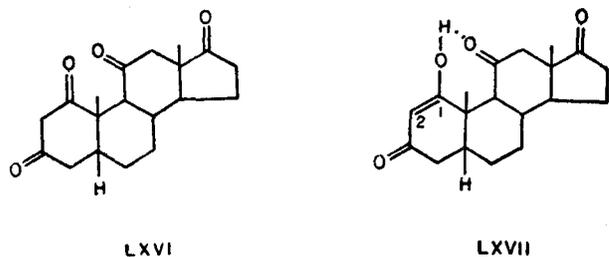
$$N_b = \frac{\delta_0 - \delta_a}{\delta_b - \delta_a} \quad (4-1)$$

Значение для δ_a можно получить [30], если из величины химического сдвига альдегидного протона в салициловом альдегиде ($\delta=9,82$) вычесть 0,61 м.д., т. е. величину, обусловленную анизотропией бензольного кольца. Тогда мы будем иметь $\delta_a=9,21$ м.д. Оценить δ_b помогает то обстоятельство, что вследствие сильного напряжения внутренней двойной связи в еноле типа LXIa в 3-формилкамфоре LXII можно ожидать лишь образование енола типа LXIб. Спектр ЯМР 3-формилкамфоры действительно содержит резонансные сигналы при 7,39 и 6,71, принадлежащие винильным протонам в LXIII и LXIV соответственно. Различие в химическом сдвиге между олефиновыми протонами в этих двух формах оксиметиленовых енолов обусловлено эффектом дезэкранирования карбонильной группой, действующим на *цис*-олефиновый протон в соединении LXIII. Значение δ_b поэтому равняется 6,71 м.д.



В спектре ЯМР 2-формил-17 α -метил-5 α -андростан-17 β -ол-3-она LXV, снятого в растворе в дейтерохлороформе [31], при 8,66 имеется резонансный сигнал, соответствующий одному протону. Так как было показано, что 2-формилциклогексанон и многие родственные ему соединения существуют более чем на 99% в енольной форме [30], можно с уверенностью предположить, что этот сигнал соответствует смеси енолов LXVa и LXVб. Применение уравнения (4-1) дает значения 78% LXVa и 22% LXVб. Несмотря на то что водородносвязанный гидроксильный протон этих двух енолов обнаружен не был, вероятно, он лежит около 10 м.д., как в случае 3-формилкамфоры (10,15 м.д.) [30].





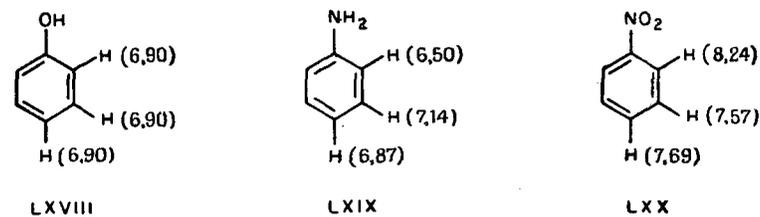
Спектры ЯМР показывают, что в таких 1,3-дикетонах, как 5β-андростан-1,3,11,17-тетраон LXVI, тенденция к енолизации значительно уменьшена. Спектр LXVI содержит пик при 5,47, соответствующий приблизительно 0,2 протона, что говорит о наличии 20% LXVII (раствор в дейтерохлороформе). Δ¹-Енол LXVII кажется более вероятным, чем соответствующая Δ²-форма, так как в первом случае возможна стабилизация системы водородной связью, как показано в формуле LXVII. Равновесие очевидно также из существования 80% резонансных сигналов метильных протонов C-19 при 1,33 и 20% — при 1,50.

Недавно было проведено [43] исследование кето-енольной таутомерии большого числа ациклических β-дикарбонильных соединений с помощью спектроскопии ЯМР. Результаты этой работы говорят о том, что для большинства β-кетозэфиров равновесие смещено в сторону кетотаутомеров, тогда как для ациклических β-дикетонов часто наиболее важными оказываются енольные таутомеры.

Ж. Ароматические протоны

Частоты ароматических протонов замещенных бензолов обычно лежат в области 6,5—8,0 м.д. Сдвиг в слабое поле относительно резонансных сигналов простых олефиновых протонов приписывается эффекту кольцевого тока, существующего в сопряженных системах. Сигналы протонов бензола находятся при 7,27. Если заместитель в монозамещенном бензоле является сильным донором электронов, как, например, в феноле LXVIII или анилине LXIX, то кольцевые протоны экранированы сильнее по сравнению с протонами в бензоле [32]. Этого и следовало ожидать, так как такие заместители вызывают увеличение электронной плотности в кольце. Часто бывает так, что орто-протоны экранированы сильнее остальных, тогда как экранирование пара-протонов имеет промежуточный характер (см. LXIX). Эти результаты находятся в соответствии с увеличением электронной плотности, главным образом в орто- и пара-положе-

ниях, и с дополнительным орто-экранированием, обусловленным близостью заместителя.



С другой стороны, если заместитель является акцептором электронов, как, например, в нитробензоле LXX, имеет место

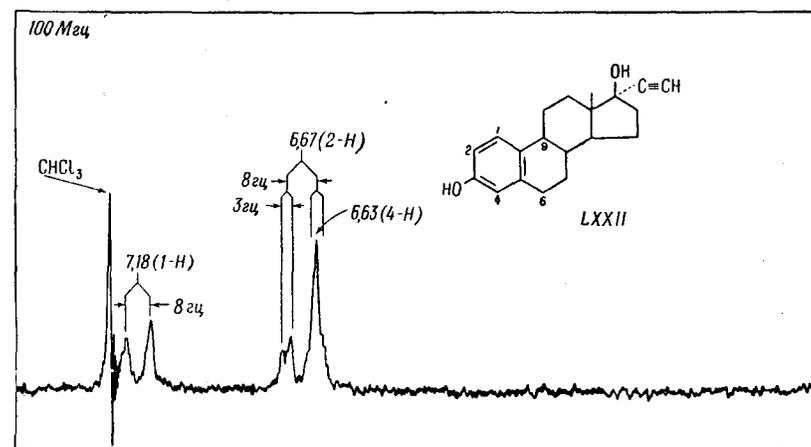
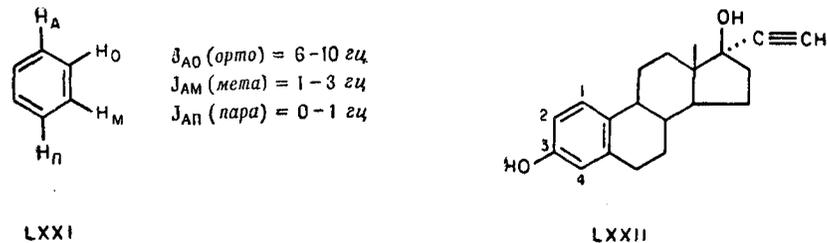


Рис. 51.

обратная картина; наблюдается парамагнитный сдвиг ($o > n > m$) относительно резонансного сигнала бензола.

В формуле LXXI суммированы типы взаимодействий, которые могут встречаться в бензольных системах. Как показано в гл. 5, в π-системах взаимодействия через четыре и пять связей являются обычными.



J_{AO} (орто) = 6-10 гц
 J_{AM} (мета) = 1-3 гц
 J_{AP} (пара) = 0-1 гц

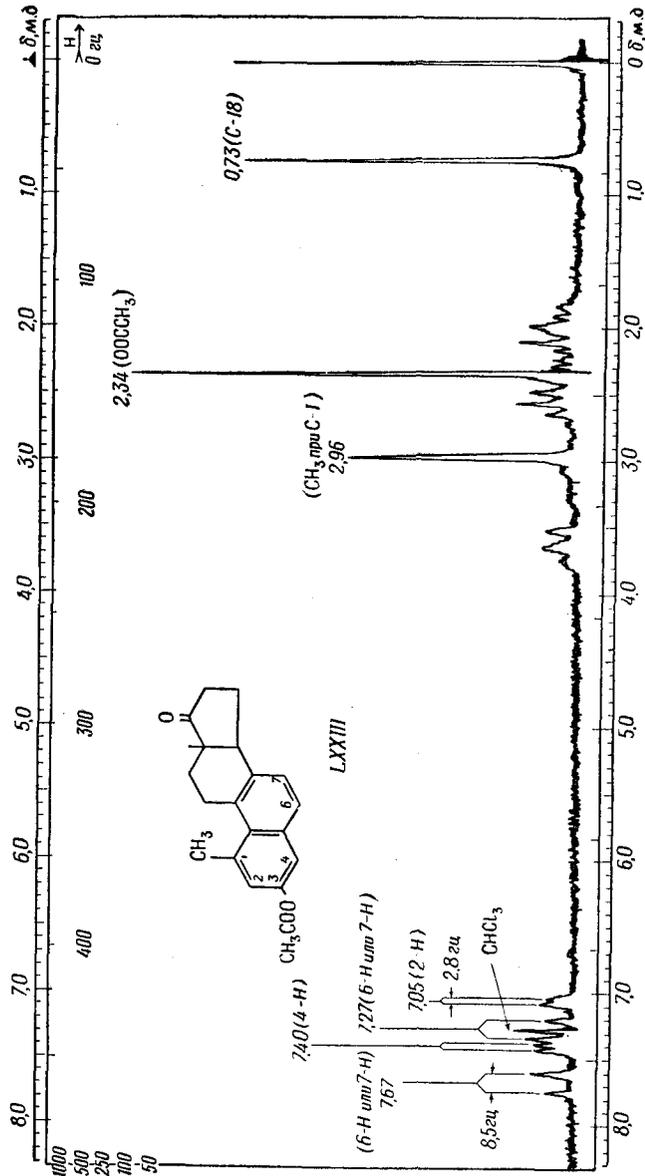


Рис. 52.

Мы можем теперь проанализировать ароматическую область спектра (рис. 51) 17 α -этинилэстрадиола LXXII на частоте 100 Мгц [9]. Все линии появляются в более высоком поле, чем резонансный сигнал бензола; орто-протоны при С-2 и С-4 испытывают наибольший диамагнитный сдвиг. Сигнал протона при С-1 появляется в виде дублета при 7,18 ($J_{орто}=8$ гц); линии слегка уширены вследствие небольшого взаимодействия с пара-протоном. Резонансный сигнал протона С-2 расщепляется с широким сигналом при 6,63, обусловленным водородом при С-4 (рис. 51). Так как водород при С-4 взаимодействует с двумя другими ароматическими протонами со значениями J , равными 3 и 0—1 гц, все шесть линий должны расположиться в пределах 3—4 гц, поэтому появляется лишь широкий сигнал при 6,63. В LXXII ацетиленовый протон расположен в виде узкого синглета при 2,62, тогда как три бензильных протона, связанных с атомами С-6 и С-9, дают широкий сигнал с центром при 2,80.

На рис. 52 показаны отнесения, сделанные [9] для ароматических протонов в спектре 1-метилвинилэтиленацетата LXXIII. Можно различить протоны С-2 и С-4, так как первый взаимодействует с метильной группой при С-1 и поэтому слегка уширен. Очевидно, протоны метильной группы при С-1 и ацетоксильной группы при С-3 резонируют в более слабом поле (2,96 и 2,34 соответственно), чем соответствующие протоны в винилметильных группах (1,4—1,7) и енолацетатах (2,0—2,2; см. гл. 2, разд. 3А). Эти сдвиги обусловлены анизотропией бензольного кольца, и, конечно, сдвиг гораздо больше для метильной группы, непосредственно связанной с ароматическим ядром, чем для ацетатной группы, которая сравнительно удалена от ароматической π -системы.

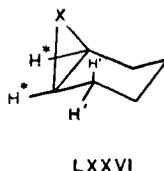
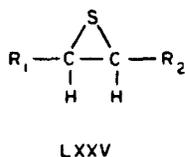
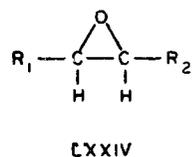
5. ЭФИРЫ

В этом разделе рассмотрение удобно провести отдельно для различных специфических функциональных групп. Будут обсуждаться и имеющиеся данные для серных аналогов этих функциональных групп.

А. Эпоксиды и эписульфиды

Сигналы, обусловленные эпоксидными LXXIV и эписульфидными LXXV протонами, расположены в области 2,8—3,5 м. д., что следует из спектров 33 стероидных эпоксидов и эписуль-

фидов [33].



Эпоксидные протоны обычно резонируют в слегка более сильном поле, чем протоны, находящиеся рядом с кислородом в ациклических эфирах и циклических эфирах с большим размером кольца, для которых ожидаемой областью является 3,3—3,7 м. д. Причиной этого характерного различия может быть небольшой кольцевой ток, обусловленный эпоксидной группировкой [33].

Ранее отмечалось (гл. 3, разд. 4Б), что в циклопропановых кольцевых системах $J_{\text{гем}}$ может быть относительно мала (около -4 гц). Вследствие алгебраического увеличения $J_{\text{гем}}$ при присоединении электроотрицательного атома к углероду с геминальными протонами не удивительно, что $J_{\text{гем}}=0$ в сульфиде пропилена (LXXV, $R_1=H$, $R_2=CH_3$) [34] и становится положительной, если гетероатомом является кислород, как это имеет место в эпоксисоединениях, например в окиси этилена (XXIV, $R_1=R_2=H$) [35, 36]. Обычно это не затрудняет химиков, занимающихся изучением стероидов, поскольку в циклических эпоксидах и эписульфидах (LXVI, $X=O$ или S) геминальное взаимодействие не может иметь места.

Введение эпоксидной или эписульфидной функциональной группы в пяти- или шестичленное кольцо делает необходимой почти строгую копланарность (двугранный угол $\phi=0^\circ$) вицинальных протонов (H^* , см. LXXVI). Поэтому константы вицинального взаимодействия между этими двумя протонами в некоторых 1,2-эпоксициклогексановых системах лежат в небольшой области 3,8—4,0 гц, а в 1,2-эпоксициклопентановых системах равны ~ 3 гц независимо от конфигурации эпокси [33]. Сигналы соответствующих эписульфидов будут находиться в областях 6,5—7,0 и 4,8—5,5 гц. Увеличение $J_{\text{виц}}$ при переходе от эпокисей к эписульфидам может быть объяснено меньшей электроотрицательностью серы. Следует отметить также, что уменьшение $J_{\text{виц}}$ при уменьшении размеров кольца могло быть предсказано и напоминает ситуацию, имевшую место для *цис*-олефиновых констант взаимодействия (гл. 3, разд. 4А).

На рис. 53 приведен спектр стероида, содержащего эпоксидную группировку. Пара дублетов в слабом поле может быть

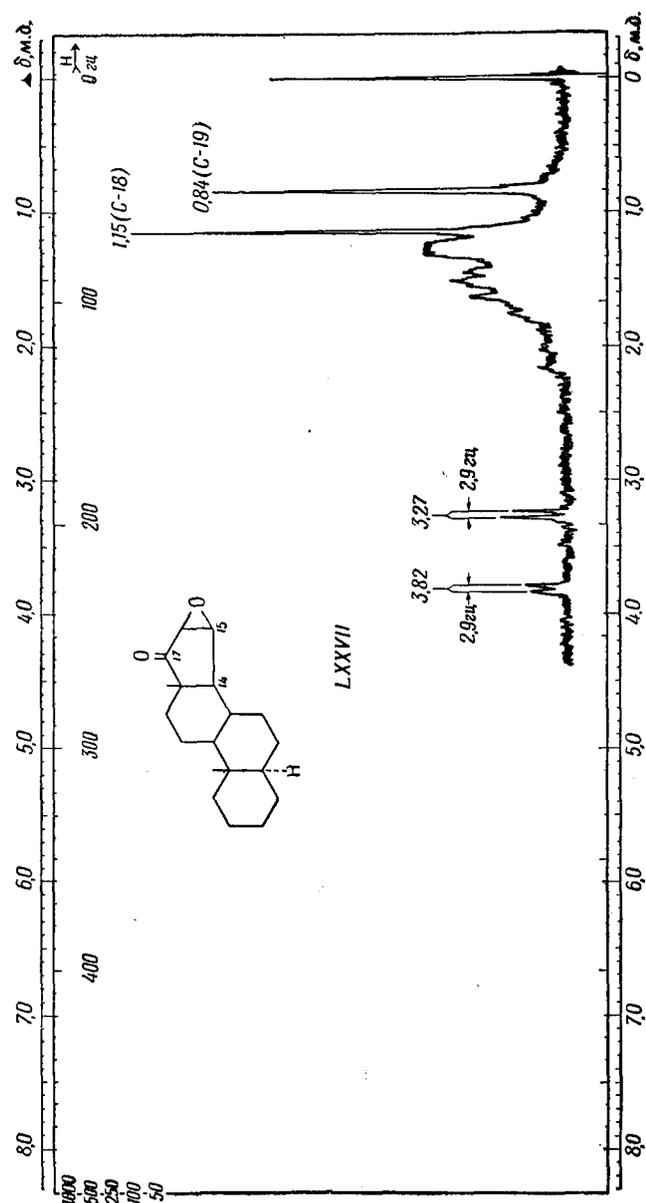


Рис. 53.

отнесена к двум эпоксидным протонам; так как $J=2,9$ *гц*, возможен предварительный вывод о том, что эпоксидная группа находится при пятичленном кольце, что и имеет место на самом деле (см. LXXVII). Очевидно, что дублет, находящийся в более слабом поле, выходит из указанной для эпоксидных протонов области (2,8—3,5 м.д.). Эти сигналы уширены и относятся к 15α -протону, который взаимодействует со своим 14α -соседом. Ненормальный парамагнитный сдвиг 15α -протона может быть обусловлен дезэкранированием вследствие влияния 17-карбонильной группы на большом расстоянии.

Вид сигналов эпоксидного и эписульфидного протонов имеет характерную форму, которая зависит от конфигурации и местонахождения этих функциональных групп в стероидном скелете [33]. Эти данные опубликованы, и определение строения таких соединений не представляет большого труда. Кроме того, картина этих сигналов дает информацию о константах взаимодействия между эпоксидными протонами и протонами у соседних углеродных атомов ($J_{H^*H'}$, см. LXXVI). В системе эпоксициклогексана (LXXVI, X=O) электроотрицательность заместителя постоянна и углы между любыми тремя соседними атомами углерода фиксированы. Поэтому величина $J_{H^*H'}$ должна зависеть от $\cos^2 \phi$, где ϕ — угол между протонами H^* и H' , и оставаться приблизительно независимой от ориентации эпоксидной группы по отношению к взаимодействующим протонам. Эти данные действительно соответствуют уравнению (4-2) для значений $\phi \leq 90^\circ$. К настоящему времени известно, что числовое значение k_1 (5,1 в данном случае) будет, вероятно, различным для каждой изучаемой специфической системы.

$$J_{H^*H'} = 5,1 \cos^2 \phi. \quad (4-2)$$

В химии стероидов большое значение имеет введение эпоксигруппы к Δ^5 -двойной связи; при этом часто образуются как $5\alpha, 6\alpha$ -, так и $5\beta, 6\beta$ -эпоксисоединения. Для выяснения стереохимии эпоксидной группы используются, с одной стороны, значение частоты протонов C-19 (гл. 2, разд. 2A) и, с другой стороны, величина константы взаимодействия между протонами C-6 и C-7 [37]¹⁾. В α -эпоксисоединениях резонансный сигнал 6β -протона появляется в виде дублета, для которого $J=3,3$ — $4,1$ *гц*, тогда как 6α -протон в β -эпоксисоединениях также дает дублет, но уже с $J=2,1$ — $2,7$ *гц*. Используя значения двугранных углов, измеренные на моделях [37], можно при помощи уравнения (4-2) рассчитать приближенные константы взаимодействия.

¹⁾ Третий метод определения стереохимии 5,6-эпоксидной группы основан на различии химических сдвигов протонов C-6 в двух эписмерах [37].

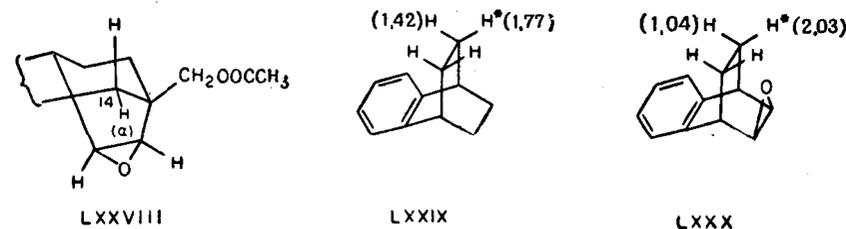
Таблица 4-6

Рассчитанные и наблюдаемые константы взаимодействия для 6,7-протонов 5,6-эпоксистероидов

Соединение	ϕ , град	$J_{\text{рассч}}$	$J_{\text{набл}}$
5 α , 6 α -Эпоксид			
6 β H-7 α H	94 \pm 4	0	~ 0
6 β H-7 β H	28 \pm 4	3,7—4,8	3,3—4,1
5 β , 6 β -Эпоксид			
6 α H-7 α H	75 \pm 4	0,2—0,6	~ 0
6 α H-7 β H	49 \pm 4	1,9—2,6	2,1—2,7

Сравнение рассчитанных и экспериментальных значений (табл. 4-6) показывает, что совпадение хорошее.

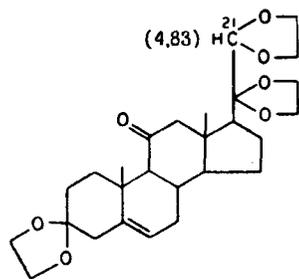
Недавно опубликованные данные свидетельствуют об эффекте экранирования на большом расстоянии, оказываемом эпоксидным кольцом. Так, 14α -протон в кольце С дитерпена бейерола LXXVIII находится в сильном поле (0,6 м.д.) [38], тогда как *цис*-ориентированные по отношению к бензолъному кольцу протоны в бензобикакло-[2,2,2]-октане LXXIX экранируются при введении *экзо*-эпоксидной группы (см. LXXX) [39].



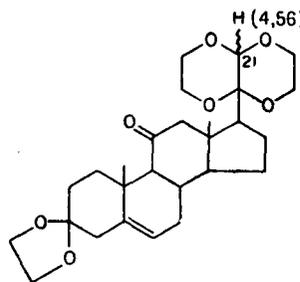
Следовательно, эпоксидная группа экранирует протоны, расположенные непосредственно над плоскостью кольца, что было объяснено влиянием кольцевого тока [39]. С другой стороны, протоны, расположенные очень близко к атому кислорода эпоксидной группы, дезэкранируются этой группой, что можно видеть при сравнении химических сдвигов H^* в соединениях LXXIX и LXXX. Это дезэкранирование можно объяснить ван-дерваальсовым взаимодействием между протоном и атомом кислорода; с другой стороны, для объяснения можно привлечь и влияние неподеленной пары электронов гетероатома [39].

Б. Этиленкетали, нафтодиоксаны и метилendioксигруппы

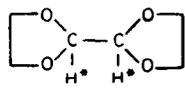
В химии стероидов широко распространена методика защиты кетогрупп превращением их в соответствующие этиленкетали [40]. К сожалению, это превращение при наличии диоксиацетонной группы, содержащейся в таких важных стероидах, как кортизон XLIX, дает целый ряд продуктов. При кетализации кортизона в качестве возможных продуктов предполагали [41, 42] структуры, содержащие либо 1,2-бис-этиленкетали LXXXI, либо нафтодиоксаны LXXXII. Подтверждение этому может быть получено при изучении сигналов ЯМР протонов в таких группировках [45].



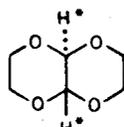
LXXXI



LXXXII



LXXXIII



LXXXIV

Сравнение спектров ЯМР простых бис-диоксоланов LXXXIII и транс-1,4,5,8-нафтодиоксана LXXXIV показало [46], что протоны (H^*) у атома углерода, связанного с двумя кислородными атомами, проявляются для пятичленных гетероциклических соединений в более слабом поле ($\delta=4,8-5,0$; например, LXXXIII), чем для шестичленных аналогов ($\delta=4,5-4,7$; например, LXXXIV). Спектры основных продуктов кетализации кортизона XLIX этиленгликолем и *n*-толуолсульфокислотой, действительно, подтверждают наличие в этих продуктах боковых цепей, изображенных на LXXXI и LXXXII (у каждой формулы приведено положение линии протона C-21). Очевидно, в условиях реакции происходит перегруппировка боковой цепи кортизона.

Кроме того, от размеров гетероциклического кольца зависит и характер сигналов, обусловленных группой $-O-CH_2-CH_2-O-$, которые встречаются обычно в области 3,8—4,1. В нафтодиоксанах (например, LXXXII) эти протоны расщепляются на несколько пиков, причем весь мультиплет распространяется на широкую область. Сигналы аналогичных протонов в этиленкеталах (диоксолановое кольцо) обычно значительно уже и часто не расщеплены [45, 47—49]. Было предположено [50], что в диоксолане происходит инверсия между различными искаженными формами кольца, в результате чего химические сдвиги между четырьмя протонами могут усредниться до нуля, и поэтому не будет наблюдаться спин-спинового взаимодействия. Этот случай имеет место в 17-этиленкетале LXXXV, не содержащем в кольцах C и D других заместителей, причем сигнал протонов этиленкетала наблюдался при 3,89 (рис. 54) [9]¹⁾. Однако, если магнитное окружение протонов этиленкетала асимметрично, конформационная подвижность диоксоланового кольца не позволит этим протонам оставаться эквивалентными. Так, в спектре [9] этиленкетала Δ^{15} -5 α -андростен-17-она LXXXVI протоны группы $-O-CH_2-CH_2-O-$ вследствие эффекта экранирования двойной связи на большом расстоянии не являются полностью химически эквивалентными, что и обуславливает мультиплетный сигнал (рис. 55). На рис. 56 приведена область спектра этиленкетала 16 α -бром-5 α -андростан-17-она LXXXVII, содержащая сигналы протона C-16 и протонов этиленкетала. Неэквивалентность протонов этиленкетала в LXXXVII может быть обусловлена совокупностью двух факторов: во-первых, анизотропией связи C—Br и, во-вторых, [50] ограниченностью конформационной подвижности в диоксолановом кольце вследствие пространственных взаимодействий между заместителями при C-16 и C-17 в некоторых конформерах.

Недавно было показано [51], что в метилendioксигруппах, протоны которых имеют различные химические сдвиги, константы взаимодействия находятся в области 0—2 гц (неопределенного знака) для пятичленных колец (LXXXVIII), тогда как для шестичленных колец (LXXXIX) они равны около 6 гц. Если предположить, что последнее значение отрицательно, как это бывает обычно, то алгебраическое увеличение при переходе от $J=-10,8$ гц в метаноле к $J=-6$ гц в системах, подобных LXXXIX, совпадает с влиянием, предсказанным для электроотрицательного атома (O), связанного с тем же углеродным атомом, что и геминальные протоны (гл. 3, разд. 4Б). Более

¹⁾ В спектре на частоте 100 Мгц этот сигнал состоит из нескольких линий.

того, при переходе от LXXXIX к LXXXVIII увеличивается угол между геминальными протонами, и поэтому $J_{\text{гем}}$ должна быть

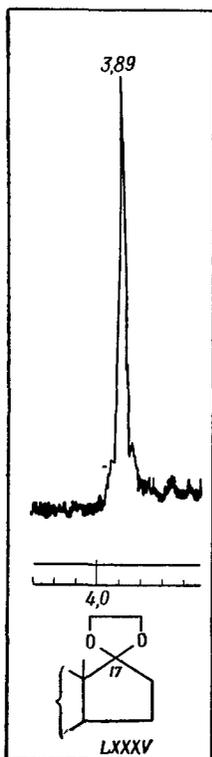


Рис. 54.

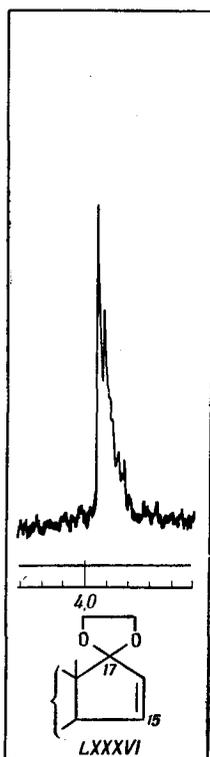


Рис. 55.

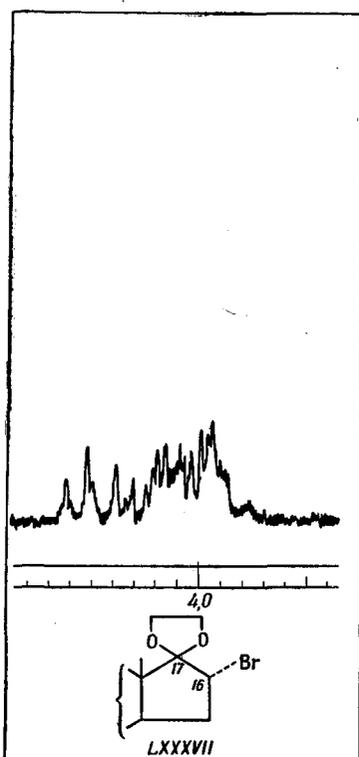
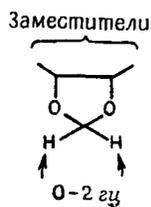
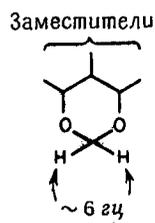


Рис. 56.

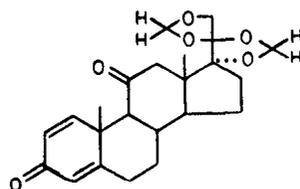
более положительной для пятичленных кольцевых соединений (LXXXVIII; см. гл. 3, разд. 4Б), что и наблюдается в действительности.



LXXXVIII



LXXXIX



XC

Поэтому, несмотря на то что в бис-метилендиоксипроизводном преднизона (XC) все четыре протона имеют различные химические сдвиги в области 4,79—4,98 м. д., константы геминального взаимодействия в обоих случаях приблизительно равны нулю [51].

ЛИТЕРАТУРА

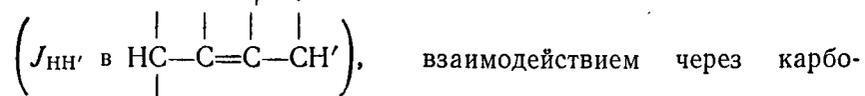
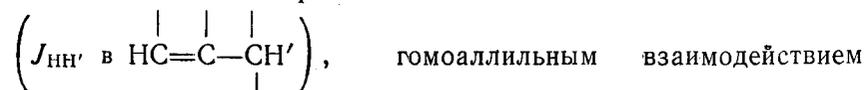
1. Beugelmans R., Shapiro R. H., Durham L. J., Williams D. H., Budzikiewicz H., Djerassi C., J. Am. Chem. Soc., **86**, 2832 (1964).
2. Williams D. H., Bhacca N. S., Djerassi C., J. Am. Chem. Soc., **85**, 2810 (1963).
3. Попл Дж., Шнейдер В., Бернштейн Г., Спектры ядерного магнитного резонанса высокого разрешения, ИЛ, М., 1962, стр. 197.
4. Freeman R., Molek. Phys., **4**, 385 (1961).
5. Bhacca N., Wolff M. E., Kwok R., J. Am. Chem. Soc., **84**, 4976 (1962).
6. Anderson W. A., Freeman R., J. Chem. Phys., **37**, 85 (1962).
7. Nickon A., Castle M. A., Harada R., Berkoff C. E., Williams R. O., J. Am. Chem. Soc., **85**, 2185 (1963).
8. Allinger N. L., DaRooge M. A., Miller M. A., Waegell B., J. Org. Chem., **28**, 780 (1963).
9. Bhacca N. S., Williams D. H., неопубликованные данные.
10. Wellman K. M., Bordwell F. G., Tetrahedron Letters, 170 (1963).
11. Shoolery J. N., Rogers M. T., J. Am. Chem. Soc., **80**, 5121 (1958).
12. NMR Spectra Catalog, Varian Associates, Palo Alto, California, spectrum № 361.
13. Williams D. H., Bhacca N. S., J. Am. Chem. Soc., **86**, 2742 (1964).
14. Karplus M., J. Am. Chem. Soc., **85**, 2870 (1963).
15. Laszlo P., Schleyer P. v. R., J. Am. Chem. Soc., **85**, 2709 (1963).
16. Kawazoa Y., Sato Y., Okamoto T., Tsuda K., Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **11**, 328 (1963).
17. Chapman O. L., King R. W., J. Am. Chem. Soc., **86**, 1258 (1964).
18. Collins D. J., Hobbs J. T., Sternhell S., Austr. J. Chem., **16**, 1030 (1963).
19. Okamoto T., Kawazoa K., Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **11**, 643 (1963).
20. Конрой Г., Успехи органической химии, 2, изд. «Мир», М., 1964, стр. 277—278.
21. Yamaguchi S., Okuda S., Nakagawa N., Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **11**, 1465 (1963).
22. Slomp G., MacKellar F. A., Paquette L. A., J. Am. Chem. Soc., **83**, 4472 (1961).
23. Fraser R. R., Can. J. Chem., **40**, 78 (1963).
24. Meyer W. L., Huffman R. W., Tetrahedron Letters, 691 (1962).
25. Criegee R., Dekker J., Brune H. A., Chem. Ber., **96**, 2368 (1963).
26. Orr J. C., Franco M. L., Cross A. D., Sondheimer F., Steroids, **3**, 1 (1964).
27. Takahashi T., Tetrahedron Letters, 656 (1964).
28. Noller C. R., Melera A., Gut M., Shoolery J. N., Johnson L. F., Tetrahedron Letters, 15 (1960).
29. Lavie D., Shvo Y., Gottlieb O. R., Glotter E., J. Org. Chem., **27**, 4546 (1962).

30. Garbisch E. W., J. Am. Chem. Soc., **85**, 1696 (1963).
31. Hollis D. P., Keyl A., неопубликованные данные.
32. Corio P. L., Dailey B. P., J. Am. Chem. Soc., **78**, 3043 (1956).
33. Tori K., Komeno T., Nakagawa T., J. Org. Chem., **29**, 1136 (1964).
34. Musher J. I., Lemieux R. U., Stevens J. D., J. Am. Chem. Soc., **83**, 3901 (1961).
35. Lauterbur P. C., Kurland R. J., J. Am. Chem. Soc., **84**, 3405 (1962).
36. Hutton H. M., Schaefer T., Can. J. Chem., **41**, 685 (1963).
37. Cross A. D., J. Am. Chem. Soc., **84**, 3206 (1962).
38. Jeffries P. R., Rosich R. S., White D. E., Tetrahedron Letters, 1853 (1963).
39. Tori K., Kitahonoki K., Takano Y., Tanida H., Tsuji T., Tetrahedron Letters, 559 (1964).
40. Keana J. F. W., in C. Djerassi, Ed. «Steroid Reactions», Holden-Day, San Francisco, 1963, chapter 1.
41. Evans R. M., Green G. F. H., Hunt J. S., Long A. G., Mooney B., Phillips G. H., J. Chem. Soc., 1958, 1529.
42. Bernstein S., Heller M., Allen W. S., J. Org. Chem., **26**, 1333 (1961).
43. Burdett J. L., Rogers M. T., J. Am. Chem. Soc., **86**, 2105 (1964).
44. Hruska F., Schaefer T., Reilly C. A., Can. J. Chem., **42**, 697 (1964).
45. Caspi E., Wittstruck T. A., Grover N., J. Org. Chem., **28**, 763 (1963).
46. Caspi E., Wittstruck T. A., Piatak D. M., J. Org. Chem., **27**, 3182 (1962).
47. Kalvoda J., Anner G., Arigoni D., Heusler K., Immer H., Jeger O., Mihailovic M. Lj., Schaffner K., Wettstein W., Helv. Chim. Acta, **44**, 186 (1961).
48. Zürcher R. F., Kalvoda J., Helv. Chim. Acta, **44**, 198 (1961).
49. Wehrli A., Heller M. S., Schaffner K., Jeger O., Helv. Chim. Acta, **44**, 2112 (1961).
50. Caspi E., Zajac H., Wittstruck T. A., J. Org. Chem., **29**, 640 (1964).
51. Crabb T. A., Cookson R. C., Tetrahedron Letters, 679 (1964).
52. Budzikiewicz H., Djerassi C., Williams D. H., Structural Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry, Vol. 1, Alkaloids, Holden-Day, San Francisco, 1964, chapter 2.

ДАЛЬНЕЕ СПИН-СПИНОВОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

I. ВВЕДЕНИЕ

Дальним спин-спиновым взаимодействием мы называем лишь взаимодействия более чем через три связи. Такой тип взаимодействия в ненасыщенных системах более эффективен, чем в насыщенных. При рассмотрении ненасыщенных систем в этой главе читатель встретится с аллильным взаимодействием

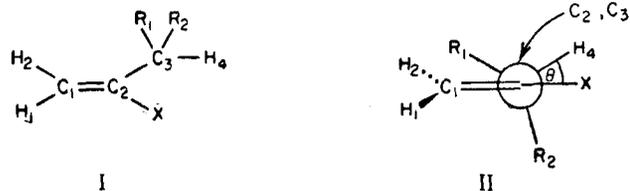


нильную группу ($J_{\text{HH}'} \text{ в } \begin{array}{c} | \quad | \\ \text{HC}-\text{CO}-\text{CH}' \\ | \end{array}$), а также и с дальними взаимодействиями в ацетиленгах. Для насыщенных систем обсуждаются взаимодействия через четыре σ -связи. В конце главы рассматриваются дальние взаимодействия во фторированных стероидах.

2. АЛЛИЛЬНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ($\begin{array}{c} | \quad | \quad | \\ \text{HC}-\text{C}=\text{CH}' \\ | \end{array}$)

Константы аллильного взаимодействия [1] могут иметь либо положительный, либо отрицательный знак [2, 2a]. Взаимодействие передается главным образом через π -электронную систему [1]; числовые значения констант аллильного взаимодействия лежат в области 0—3 гц. Хотя большинство экспериментальных данных говорит о том, что J_{cis} (J_{2-4} , см. I) немного больше (приблизительно на 0,5 гц), чем J_{trans} (J_{1-4} , см. I) [2—4], имеются также результаты [5], говорящие о том, что может быть и обратная ситуация ($J_{1-4} > J_{2-4}$). Вместе с тем в некоторых случаях разность между цисоидной и трансоидной константами

может быть пренебрежимо мала [4]. Вероятно, величина и знак этой разности будут зависеть от характера R_1 , R_2 и X (см. I).



Большое количество экспериментальных данных по аллильному взаимодействию приведено в работах [3, 6]. В результате этих экспериментов стало возможным установить эмпирическую корреляцию между константой аллильного взаимодействия $J_{ал}$ (цисоидной или трансоидной) и углом θ между плоскостью двойной связи и соседней связью C_3-C_4 (см. II). Из этой корреляции следует, что для исследованных до сих пор соединений $J_{ал}$ очень мала ($<0,5$ гц) при $\theta < 20^\circ$ или $\theta > 170^\circ$, тогда как при $\theta = 60-110^\circ$ $J_{ал}$ лежит в области 1,3—3,1 гц [3]. Эти результаты совпадают с теоретическими предсказаниями Уиппла [7] и могут быть легко объяснены рассмотрением изменения $\sigma-\pi$ -перекрывания в зависимости от величины угла θ [3]. Так, $J_{ал}$ имеет наибольшее значение в том случае, когда ($\sigma-\pi$)-перекрывание максимально (III); если же перекрывание минимально, то величина $J_{ал}$ очень невелика (IV).



Для соединений, в которых вокруг связи C_2-C_3 может происходить вращение, найдено, что константы аллильного взаимодействия зависят от растворителя [7, 8]. Этот факт был объяснен тем, что растворитель вызывает изменение в соотношении вращательных изомеров вокруг связи C_2-C_3 , причем константа $J_{ал}$ будет наименьшей во вращательном изомере, в котором H_4 заслонен плоскостью двойной связи. Подтверждение последовало [2а], когда было найдено, что $J_{ал}$ очень мала при объемистых R_1 и R_2 (например, $R_1=R_2=трет-C_4H_9$), так как в этих условиях конформация с заслоненным плоскостью двойной связи водородом H_4 является наиболее предпочтительной.

Зная стереохимические особенности аллильного взаимодей-

ствия, можно с успехом применять величину $J_{ал}$ для определения стереохимии молекул. Например, в 6α -замещенных Δ^4 -ен-3-онах (V , $X=CH_3$, OH , $OOCCH_3$, Br) резонансный сигнал протона при $C-4$ появляется в виде дублета ($J=1,6-2,0$ гц) вследствие взаимодействия с псевдоаксиальным 6β -протоном [3, 9]. Однако в соответствующих 6β -эпимерах VI резонансный сигнал олефинового протона представляет собой синглет, так как аллильное взаимодействие с 6α -протоном очень мало. Следует

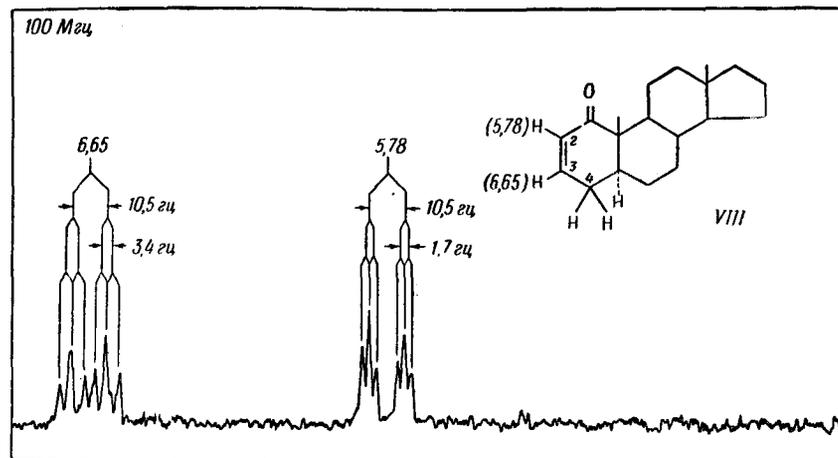
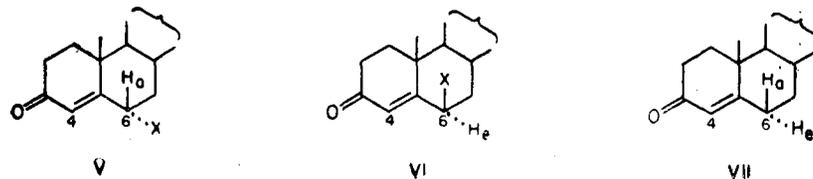


Рис. 57.

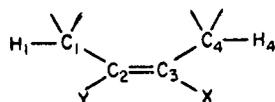
отметить, что при отсутствии заместителя у атома $C-6$, или если заместителем является 6α -этильная группа (V , $X=C_2H_5$), сигнал протона при $C-4$ появляется не в виде ожидаемого дублета, а скорее в виде неразрешенного мультиплета (ширина линии $\sim 3,4$ гц). Этот факт можно объяснить взаимодействием 6β -протона с другими протонами с аналогичным химическим сдвигом (6α -H в VII и метиленовые протоны этильной группы в V, когда $X=C_2H_5$). Следует напомнить, что этот эффект (известный под названием «кажущегося взаимодействия» [10]) может иметь место, если даже $J_{4,6\alpha}$ в соединении VII равняется нулю (гл. 2, разд. 3Б).



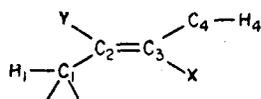
В области слабого поля ($\delta=4,5-6,9$ м.д., рис. 57) спектра $\Delta^2-5\alpha$ -андростен-1-она VIII на частоте 100 Мгц [11] резонансный сигнал протона С-3 с центром при 6,65 расщепляется *цис*-олефиновым взаимодействием (10,5 гц) и двумя равными *вици*-нальными взаимодействиями с метиленовыми водородами С-4 (рис. 57). Структура с центром при 5,78 м.д., относящаяся к протону при С-2, подтверждает, что аллильные расщепления (1,7 гц) с протонами 4 α и 4 β равны. Эти данные позволяют сделать вывод лишь о том, что протоны С-4 образуют одинаковые углы с плоскостью двойной связи (если можно установить, что химический сдвиг между 4 α - и 4 β -протонами достаточно велик и, следовательно, удовлетворяет обычным критериям; гл. 6, разд. 2). Такая ситуация имеет место вследствие того, что метиленовые протоны С-4 образуют часть АВ системы АВХУ (если не принимать во внимание 5 α -протон).

3. ГОМОАЛЛИЛЬНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ $\left(\underset{|}{\text{HC}}-\underset{|}{\text{C}}=\underset{|}{\text{C}}-\underset{|}{\text{CH}}'\right)$

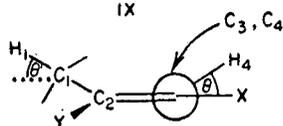
Изученные константы гомоаллильного взаимодействия находятся в области 0—1,6 гц [5, 12—14]. Сравнение *цис*оидных (см. IX) и *транс*оидных (см. X) констант гомоаллильного взаимодействия показывает, что при одинаковых заместителях *транс*оидные константы обычно на 0,3—0,5 гц больше [5, 13].



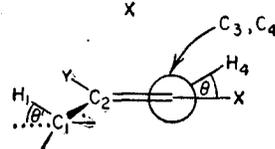
IX



X



XI

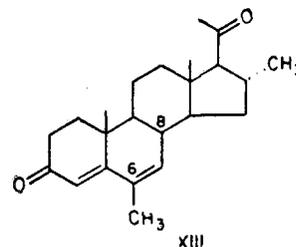


XII

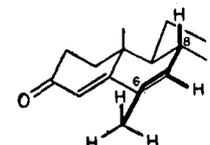
Подобно константе аллильного взаимодействия (гл. 5, разд. 2), величина константы гомоаллильного взаимодействия ($J_{\text{гал}}$) зависит от углов θ и θ' между плоскостью двойной связи и связями C_4-H_4 и C_1-H_1 соответственно (см. XI и XII). Карплус [1] показал, что константа $J_{\text{гал}}$ будет наибольшей, если θ и θ' равны 90° ; если же θ и θ' близки к нулю, то $J_{\text{гал}}$ будет минимальной [43]. Имеющиеся экспериментальные данные находятся в согласии с этим предсказанием. Например, в спектрах

ЯМР некоторых производных α -сантонина [12], в которых C_1 является атомом метильной группы, свободно вращающейся вокруг связи 1—2 (см. XI и XII), константа гомоаллильного взаимодействия будет наибольшей в тех случаях, когда θ лежит в области $60-120^\circ$; в соединениях же, в которых $\theta=25^\circ$, $J_{\text{гал}}$ пренебрежимо мала [12].

Существование аллильных и гомоаллильных взаимодействий имеет большое значение для определения строения молекул. Например, появление резонансного сигнала метильной группы С-6 в спектре 6,16 α -диметил- $\Delta^4,6$ -прегнадиен-3,20-диона XIII в виде четырех близко расположенных линий при 109, 110, 111 и 112 гц [11] позволяет предположить, что винилметильная группа подвержена как аллильному, так и гомоаллильному взаимодействиям. Эти взаимодействия могут иметь место лишь при одной ориентации связей, как показано в XIIIа.

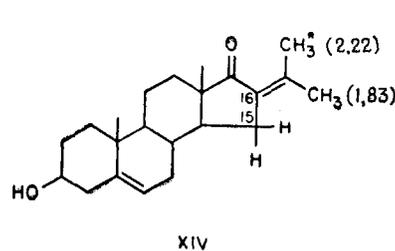


XIII

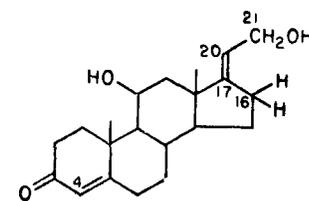


XIIIa

В 16-изопропилиденстероиде XIV константа *транс*оидного взаимодействия $J_{\text{гал}}$ между протонами H^* и метиленовыми водородами С-15 немного больше, чем константа *цис*оидного взаимодействия $J_{\text{гал}}$ с протонами другой винилметильной группы. Поэтому протоны H^* не только резонируют в более слабом поле (2,22), чем протоны другой метильной группы (1,83), что обусловлено дезэранированием H^* карбонильной группой (гл. 4, разд. 2А), но и дают более широкий сигнал [11].



XIV



XV

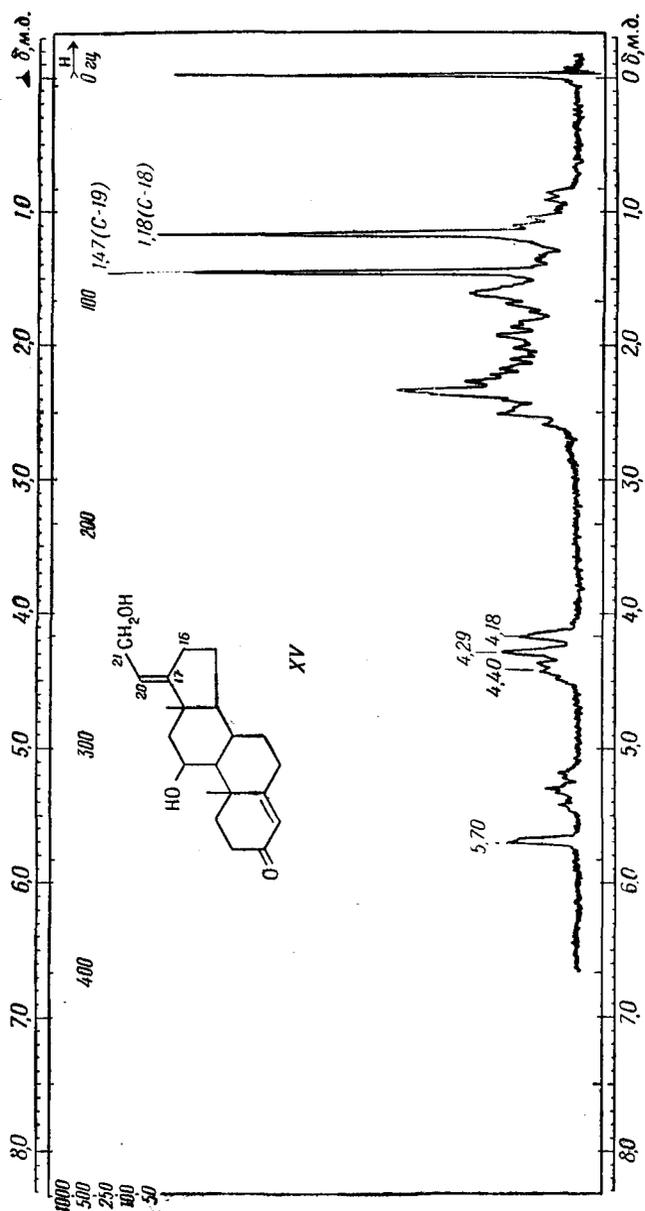


Рис. 58.

На рис. 58 приведен спектр [11] $\Delta^{17(20)}$ -стероида, в котором интерпретация расщеплений, обусловленных спин-спиновыми взаимодействиями, является весьма спорной. Сразу же отметим, что неизвестно, какую конфигурацию, *цис*- или *транс*-, имеет оксиметильный заместитель при С-20.

Как указывалось ранее, резонансный сигнал протона С-4 (5,70) при отсутствии 6α -заместителя недостаточно хорошо разрешен в дублет вследствие аллильного взаимодействия с 6β -H

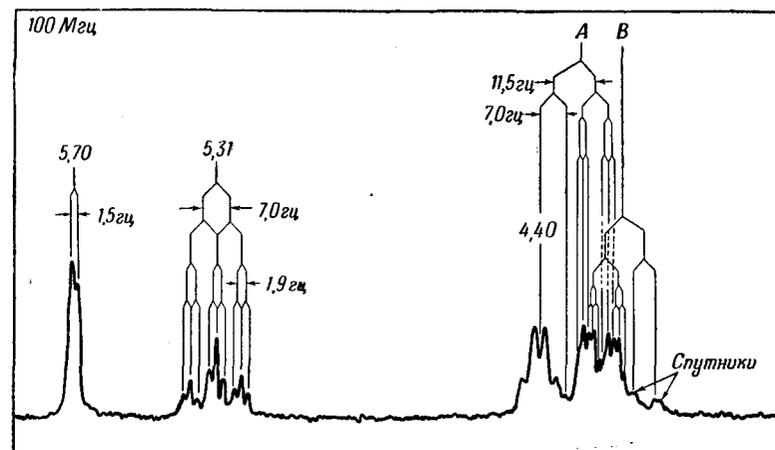


Рис. 59.

(рис. 58, спектр на частоте 60 Мгц). Однако в спектре на частоте 100 Мгц (рис. 59) в слабом поле наблюдается расщепление (1,5 гц) [11].

Квартет линий с центром при 4,40 с относительными интенсивностями 1:3:3:1 (рис. 59), очевидно, обусловлен 11α -атомом водорода (гл. 4, разд. 3) и не нуждается в дальнейшем обсуждении. Сигнал олефинового протона С-20 принимает форму триплета триплетов с центром при 5,31; два больших расщепления (7 гц) обусловлены равными вицинальными взаимодействиями с метиленовыми протонами С-21, тогда как два малых расщепления (1,9 гц) обусловлены взаимодействиями с метиленовыми водородами С-16.

Пики при 4,18 и 4,29 в спектре на частоте 60 Мгц (рис. 58) должны принадлежать метиленовым протонам С-21. На основе лишь одного спектра на частоте 60 Мгц неразумно считать, что протоны С-21 химически эквивалентны и расщепляются в дублет (7 гц) вследствие вицинального взаимодействия. Уширение

каждой линии дублета могло бы быть тогда обусловлено гомоаллильным взаимодействием с атомами водорода С-16. Однако при переходе от спектра на частоте 60 Мгц к спектру на частоте 100 Мгц полуширина линий при 4,18 и 4,29 значительно увеличивается. Следовательно, в каждом пике содержатся линии, обусловленные химически неэквивалентными протонами, так как значения J независимы от приложенного поля, тогда как химический сдвиг ему пропорционален. Отсюда вытекает, что метиленовые протоны С-21 имеют значительно отличающиеся химические сдвиги, и поэтому наблюдается геминальное взаимодействие порядка 10 гц. В спектре на частоте 100 Мгц (рис. 59)



Р и с. 60.

можно видеть два спутника, которые отличаются по величине от более интенсивных центральных сигналов на целый порядок (11,5 или 14,3 гц в зависимости от того, как проведено спаривание линий). В спектре на частоте 60 Мгц, где искажение сильнее, спутники едва видны. Если при первом приближении не принимать во внимание гомоаллильное взаимодействие, то метиленовые протоны образуют часть АВ системы АВХ, в которой протон С-20 обозначен через Х. При совершенно произвольном спаривании двух спутников и одной пары центральных линий геминальное (11,5 гц) и видинальное (7 гц) взаимодействия дают для каждого из протонов А и В квартет линий (рис. 59). Эти два квартета представляют собой восемь линий АВ системы АВХ, в которой спутники, обусловленные протоном А, скрыты в резонансном сигнале 1α -протона. Гомоаллильные взаимодействия наблюдаются только для четырех наиболее интенсивных центральных линий части АВ. Как и предполагалось, все гомо-

аллильные расщепления приблизительно одинаковы ($\sim 1,4$ гц), в результате чего получается перекрывающийся квартет триплетов, как показано на рис. 60. Отношения интенсивностей центральных пиков должны поэтому равняться 1:2:2:2:1 и 1:2:2:2:1, что находится в приближенном соответствии с наблюдаемой структурой.

Хотя в некоторых случаях и рискованно проводить анализ сложных структур в спектрах ЯМР методом приближения первого порядка, вышеприведенный пример показывает, как без теоретического анализа можно делать очень разумные, если не совершенно однозначные отнесения. Это особенно справедливо для тех случаев, когда константы взаимодействия можно четко отличить от химических сдвигов благодаря снятию спектров при двух различных напряженностях поля.

Дополнительные данные по дальним взаимодействиям в молекулах, содержащих двоевязанные π -электронные системы, особенно в ароматических соединениях, приведены в обзоре Банвелла и Шеппарда [44].

4. ДАЛЬНЕЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ В АЦЕТИЛЕНАХ

В полиацетиленовых системах можно наблюдать спин-спиновое взаимодействие протонов, расстояние между которыми достигает девяти связей [15]. Некоторые экспериментальные значения приведены в табл. 5-1 [15]. Знание этих констант взаимо-

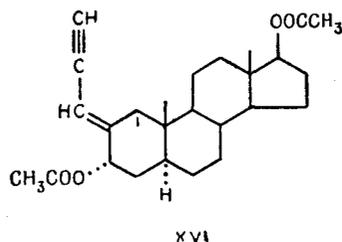
Таблица 5-1

Константы взаимодействия в полиацетиленах

Соединение	$J_{H,H}$ гц	Число связей
$HC\equiv CH$	$J_{1,2} = 9,1$	3
$CH_3-C\equiv CH$	$J_{1,3} = 2,9$	4
$ClCH_2-(C\equiv C)_2-CH_2Cl$	$J_{1,6} = 1,0 \pm 0,2$	7
$CH_3-(C\equiv C)_3-CH_2OH$	$J_{1,8} = 0,4$	9

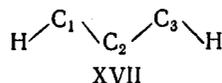
действия важно не только для людей, интересующихся природными полиацетиленами, но и для тех химиков, которые, работая в области стероидов, часто используют введение этинильных групп в стероидные молекулы. Например, в спектре диацетата XVI сигнал этинильного протона появляется при 3,04 м.д. в виде дублета ($J = 2,2$ гц), что обусловлено взаимодействием эти-

нильного протона с олефиновым [16]. Резонансный сигнал олефинового протона появляется при 5,57 в виде триплета ($J \approx 2$ гц), вторичное расщепление обусловлено аллильным взаимодействием с аксиальным 1α -протоном.



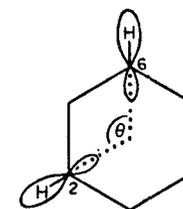
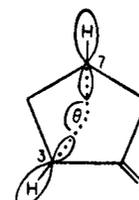
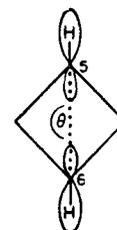
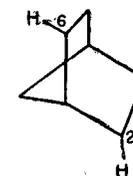
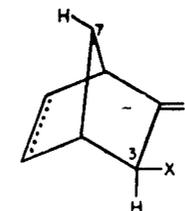
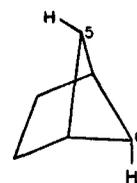
5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЧЕРЕЗ ЧЕТЫРЕ σ -СВЯЗИ

Большинство данных по протон-протонному взаимодействию через четыре σ -связи получено при изучении мостиковых бициклических соединений. Накопленные данные показывают, что стереохимической особенностью такого типа взаимодействия является М-образное расположение четырех σ -связей (см. XVII) [17, 18].



Наибольшее взаимодействие через четыре σ -связи (~ 7 гц), несомненно, наблюдалось для протонов *эндо*-5 и *эндо*-6 в бицикло-[2, 1, 1]-гексанах XVIII [17, 19]. Относительно большие взаимодействия ($\sim 3-4$ гц) имеют место между протонами *анти*-7 и *эндо*-3 в π -галогенкетонах (XIX, X=галоген), имеющих скелеты норборнана и норборнена [20]. Однако взаимодействия между протонами *экзо*-2 и *экзо*-6 в бицикло-[2, 2, 1]-гептанах XX значительно меньше (~ 1 гц) [21]. Хотя теоретическое рассмотрение взаимодействия такого типа отсутствует, нельзя не учитывать возможности прямого взаимодействия через пространство. Вполне вероятно, что контактный потенциал Ферми, дающий (как это обычно предполагается) значительный вклад в обычное спин-спиновое взаимодействие, не дает основного вклада в случае взаимодействия через четыре σ -связи [17]. В качестве возможного объяснения было предположено взаимодействие между небольшими частями орбит, принадлежащих C—H-связям взаимодействующих протонов [19] (см. XVIIIa, XIXa, XXa). Взаимодействие, безусловно, будет наибольшим в том случае, когда

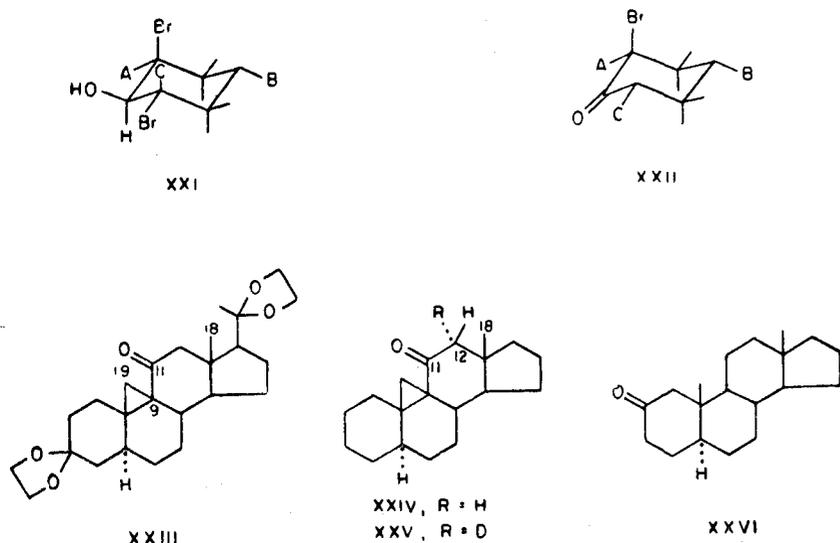
эти части орбит расположены линейно в XVIII (см. XVIIIa, вид сбоку на XVIII), и постепенно уменьшается с уменьшением угла θ (см. XIXa и XXa) [22]. Величина взаимодействия зависит также и от расстояния.



Однако во всех случаях, где имеются удовлетворительные корреляции между теоретическими и экспериментальными константами, следует допустить механизм протон-протонного взаимодействия «через связи». Более того, как указывают Снидер и Робертс [15], *неприменимость* механизма «через пространство» к протон-протонному спиновому взаимодействию следует и из теоретических рассуждений. Поэтому вопрос о механизме взаимодействий через четыре σ -связи в настоящее время остается открытым.

Взаимодействия через четыре σ -связи ($J_{4\sigma}$), за исключением вышеприведенных примеров мостиковых бициклических соединений, обычно лежат в области 0—2 гц и наблюдаются в циклогексановых системах. В дибромциклогексаноле XXI протон А взаимодействует с протоном В ($J_{AB} = 1,7$ гц), тогда как протон С с протоном В не взаимодействует [18]. Аналогично в циклогексаноне XXII протон А взаимодействует одинаково с протонами В

и С ($J_{4\sigma} = 1,1$ гц), поэтому его резонансный сигнал появляется в виде триплета [18].



В дальнейшем взаимодействии участвуют также и протоны метильных групп С-18 и С-19 в молекулах стероидов. Например, резонансный сигнал метильной группы С-18 в спектре 9,19-цикло-11-кетостероида XXIII появляется в виде дублета, соответствующего трем протонам ($J = 0,7$ гц) [23].

В спектре родственного кетона XXIV на частоте 100 Мгц (рис. 61, а) резонансный сигнал метильной группы С-18 при 0,77 м. д. довольно широк (ширина линии 3 гц), хотя и не разрешен в дублет [24]. В слабополюной области спектра можно видеть два дублета ($J = 15$ гц) с центрами при 2,58 и 2,04, соответствующих метиленовым протонам С-12. Осторожная обработка соединения XXIV основанием в тяжелой воде или дейтерометаноле дает 12α - d_1 -9,19-цикло-11-он XXV, содержащий аксиальный атом дейтерия, так как кетонизация Δ^{11} -енола проходит аксиально [25]. Спектр XXV не содержит сигнала при 2,04 (рис. 62), однако при 2,58 имеется одиночный резонансный сигнал, уширенный вследствие взаимодействия Н—D. Следовательно, дублет в более сильном поле соответствует аксиальному протону. На рис. 62 ширина линии резонансного сигнала метильной группы уменьшилась до 1,7 гц, что говорит о взаимодействии между угловыми метильными протонами и аксиальным 12α -атомом водорода в XXIV через четыре σ -связи. Этот вывод

был подтвержден экспериментами с двойным резонансом [24]; например, облучение частотой, соответствующей резонансному сигналу метильных протонов С-18, дает симметричную структуру АВ в слабополюной области (рис. 61, б).

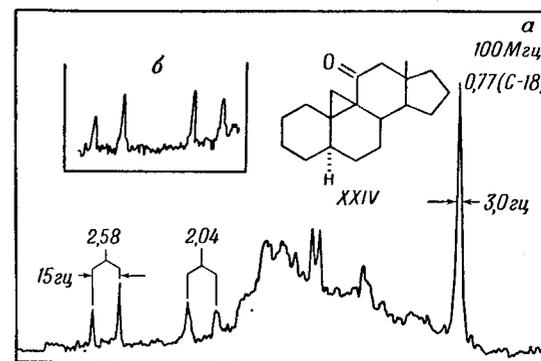


Рис. 61.

Аналогично недавно было установлено с помощью замещения на дейтерий [26], что резонансный сигнал метильной группы

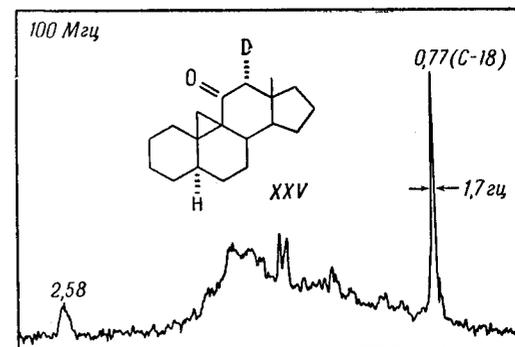
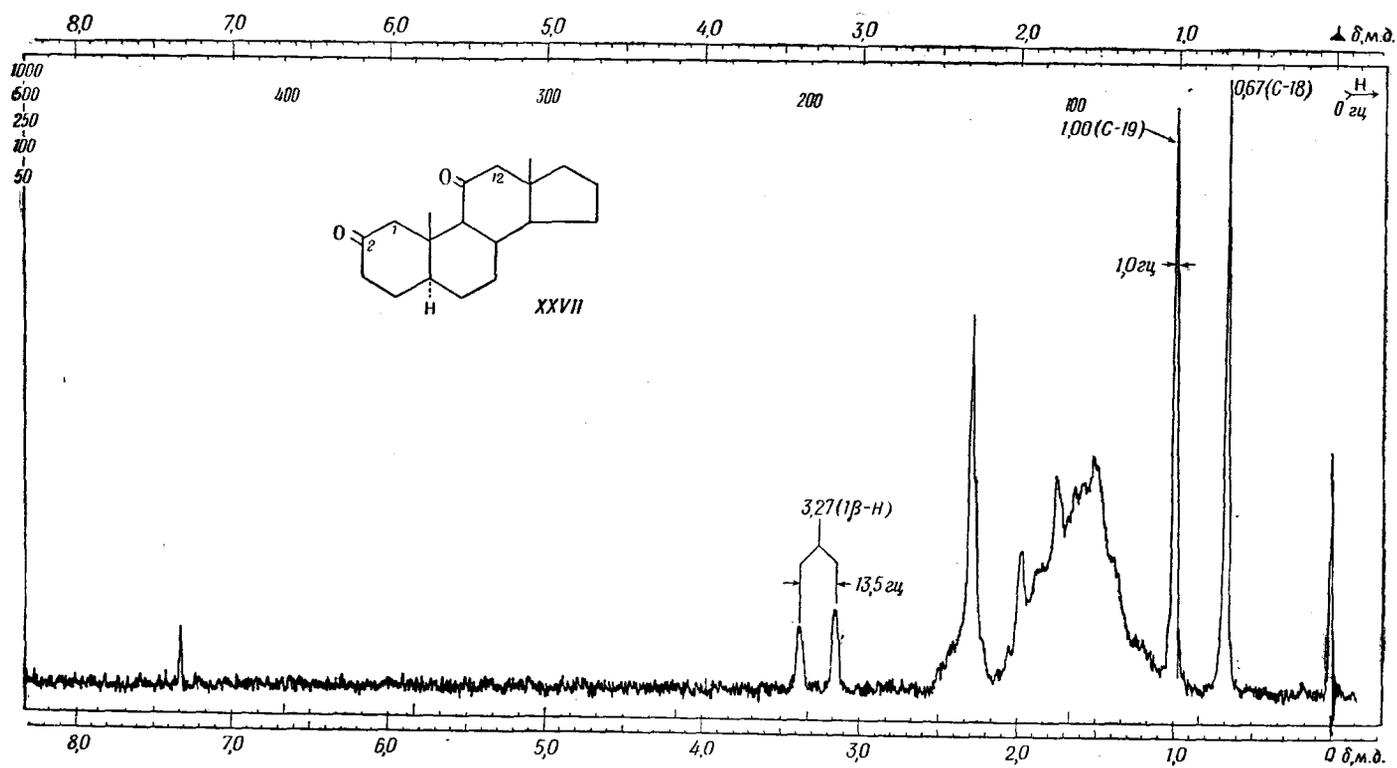
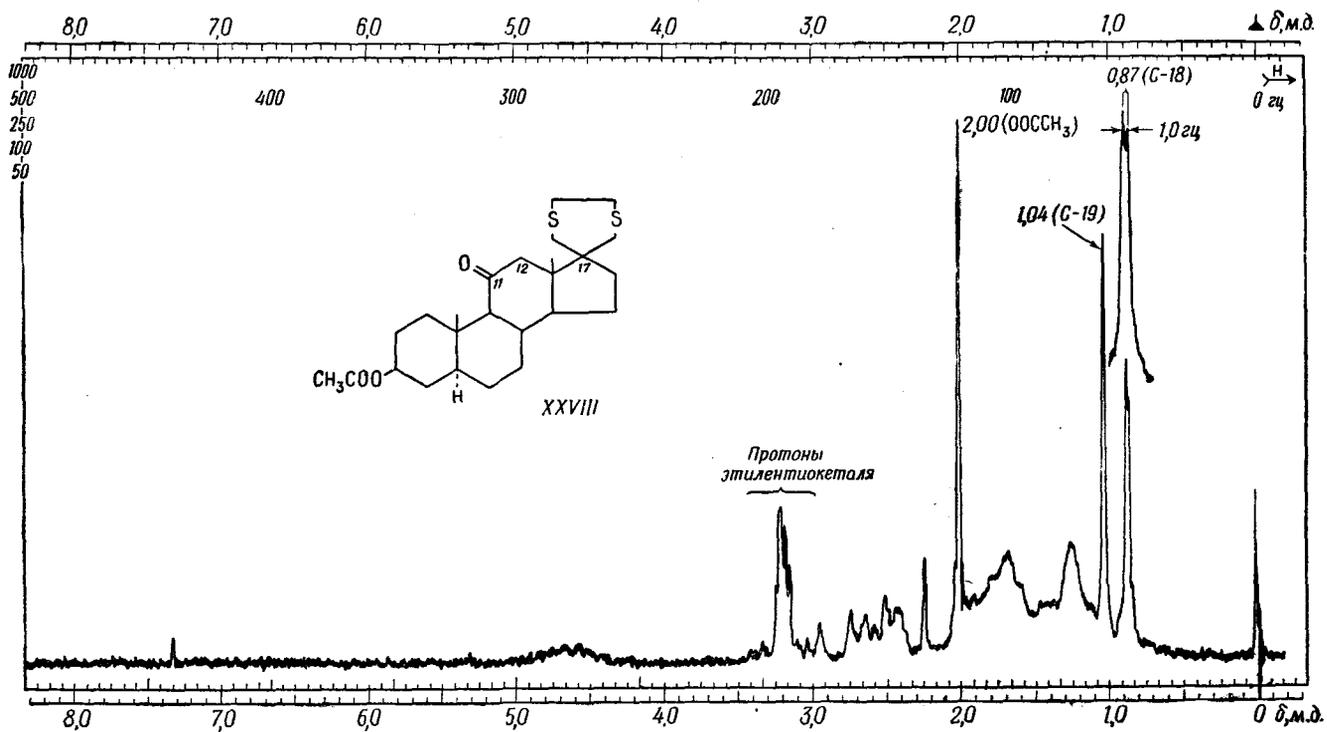


Рис. 62.

С-19 в спектре 5α -андростан-2-она XXVI появляется в виде дублета ($J_{4\sigma} = 1,0$ гц), так как протоны С-19 взаимодействуют с 1α -протоном. Еще два примера приведены в спектрах 5α -андростан-2, 11-диона (XXVII, рис. 63) и 17-этилтиокетала ацетата 5α -андростан-3 β -ол-11, 17-диона (XXVIII, рис. 64), в которых резонансные сигналы метильных групп С-19 и С-18 соответствен-



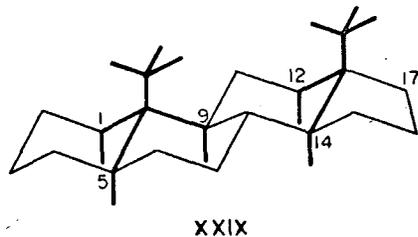
Р и с. 63.



Р и с. 64.

но появляются в виде дублетов [26]. Улучшенное разрешение резонансного сигнала метильной группы С-18 на рис. 64 получено благодаря дегазации раствора в вакууме и уменьшению скорости снятия спектра в два раза.

Беглое рассмотрение спектров, приведенных в этой книге, позволяет предположить, что метильные протоны С-18 и С-19 всегда ограничено взаимодействуют через четыре σ -связи. Такое предположение основано на их резонансных сигналах, которые почти всегда шире, чем соответствующие метильные резонансные сигналы ацетатных групп в тех же молекулах. Из приведенных выше результатов и известных стереохимических требований к величинам констант $J_{4\sigma}$ можно предварительно заключить, что это взаимодействие осуществляется лишь для аксиальных протонов, как показано жирными линиями в скелете 5α -андростана XXIX¹⁾.



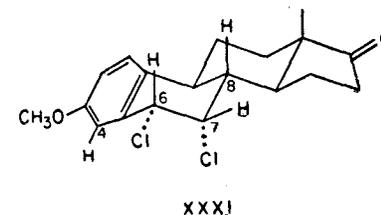
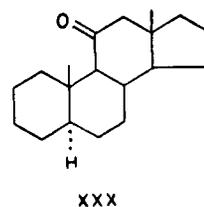
В громадном большинстве стероидов это взаимодействие настолько мало, что мультиплетность резонансных сигналов углеродных метильных групп не наблюдается. Однако для 2- и 11-кетонов [26] $J_{1\alpha, 19}$ и $J_{12\alpha, 18}$ соответственно могут быть значительно больше, и тогда появляются дублеты С-19 и С-18. Несмотря на то что эксперименты по двойному резонансу показывают значительное $12\alpha, 18$ -взаимодействие для всех исследованных 11-кетонов, разрешение сигнала С-18 не всегда возможно; например, в спектре 5α -андростан-11-она XXX сигнал С-18 неразрешен [27].

Причины вышеуказанного эффекта совершенно неясны. Увеличение 4σ -взаимодействия в 2- или 11-кетонах вследствие про-

¹⁾ Некоторые результаты, которые описываются в разд. 7 гл. 5 для фторированных стероидов, заставляют быть осторожными при обсуждении дальних взаимодействий 5α -, 9α - и 14α -протонов на основании экспериментальных данных, полученных для взаимодействия 1α - и 12α -протонов с углеродными метильными группами. Ориентация 17α -протона в пятичленном кольце по отношению к метильной группе С-18 существенно отличается от ориентации аксиальных протонов в шестичленных кольцах, поэтому 17α -протон не подчиняется приведенному выше обобщению. Это не означает, однако, что этот протон не может принимать участия в слабом дальнем взаимодействии,

стого слабopольного сдвига 1α - или 12α -протона исключено; поэтому был сделан вывод, что величина $J_{4\sigma}$ определяется тонкими конформационными изменениями [26].

При определении структуры наиболее важно учитывать, чтобы появление резонансных сигналов в виде дублетов ($J \approx 1$ гц) в 2- или 11-кетонах не было обусловлено примесями.



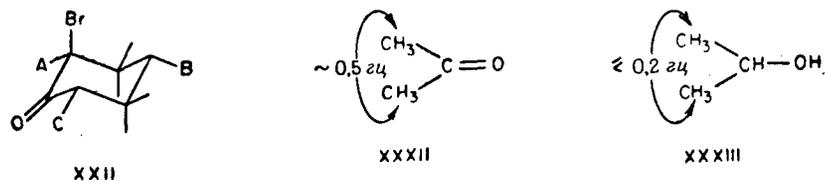
Весьма интересным является наблюдение [28] спин-спинового взаимодействия ($J_{4\sigma} = 1,8$ гц) между 6β - и 8β -протонами в метиловом эфире $6\alpha, 7\alpha$ -дихлорэстрона XXXI, потому что в этом соединении пространственное расположение взаимодействующих протонов сильно отличается от тех случаев, в которых константа $J_{4\sigma}$ велика. Примечательно, что, несмотря на то что взаимодействие между винильными и аллильными водородами значительно и стерически специфично (аллильное взаимодействие; гл. 5, разд. 2), взаимодействие между ароматическим протоном С-4 и бензильным протоном С-6 в XXXI или в 6β -хлорэпимере мало и стерически неспецифично [28].

6. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЧЕРЕЗ КАРБОНИЛЬНУЮ ГРУППУ

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{HC}-\text{C}-\text{CH} \\ | \quad | \end{array}$$

В системе циклогексанона XXII протон А одинаково взаимодействует (гл. 5, разд. 5) как с протоном В, так и с протоном С ($J = 1,1$ гц). В этом случае невозможно установить, является ли взаимодействие А—С нормальным взаимодействием через четыре σ -связи или же оно представляет собой пример взаимодействия через карбонильную группу. Однако существуют бесспорные свидетельства в пользу участия электронов π -связи во взаимодействии спинов, хотя сама по себе π -связь не является основным звеном в цепи, связывающей взаимодействующие протоны. Так, изучение слабых спутников в спектре ацетона XXXII, появляющихся в результате взаимодействия $^{13}\text{C}-\text{H}$, указывает на спин-спиновое взаимодействие ($J = 0,54 \pm 0,05$ гц) протонов в $^{13}\text{CH}_3$ с неэквивалентными протонами в $^{12}\text{CH}_3$ через

четыре σ -связи [29]. В противоположность этому соответствующая константа взаимодействия между протонами двух метильных групп 2-пропанола XXXII пренебрежимо мала ($\leq 0,2$ гц) [29]. Эти результаты указывают на π -вклад в дальнейшее взаимодействие.



Если имеет место взаимодействие через карбонильную группу, то оно будет, по-видимому, наибольшим в том случае, когда взаимодействующие протоны расположены псевдо-1,3-диэквиаториально по отношению друг к другу (ср. с нормальным взаимодействием через четыре σ -связи; гл. 5, разд. 5) [26]. В спектре 5 α -андростан-2,11-диона XXVII на частоте 100 Мгц (рис. 65,

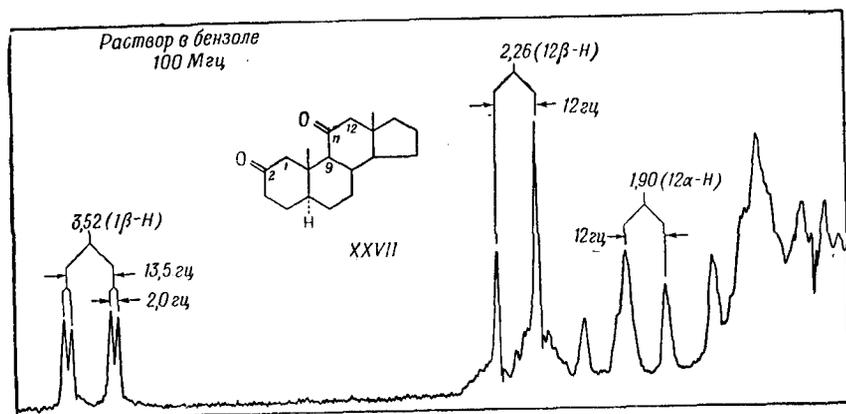
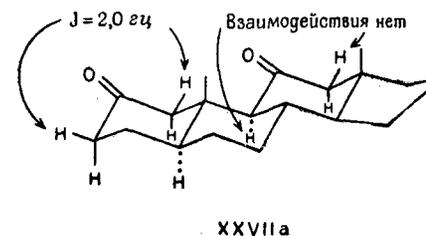


Рис. 65.

$\delta = 1,3$ — $3,8$ м. д., бензольный раствор) две пары линий с центрами при 1,90 и 2,26 являются характерными сигналами метиленовых протонов С-12; $J_{\text{гем}} = 12$ гц, а пара линий в более сильном поле, соответствующая аксиальному 12 α -атому водорода, уширена вследствие его взаимодействия с протонами С-18. Узость слабопольной пары с центром при 2,26 указывает на то, что взаимодействие экваториального 12 β -атома водорода с аксиальным 9 α -атомом водорода через карбонильную группу пренебре-

жимо мало (см. XXVIIa). В противоположность этому резонансный сигнал экваториального 1 β -протона при 3,52 расщепляется не только вследствие геминального взаимодействия (13,5 гц), но и взаимодействия (2,0 гц) через карбонильную группу, очевидно, с экваториальным 3 β -протоном (см. XXVIIa)



Интересным является тот факт, что в спектре XXVII в растворе дейтерохлороформа резонансный сигнал 1 β -протона представляет собой лишь одну пару широких линий как на частоте 60 Мгц (рис. 63), так и на частоте 100 Мгц [26]. В настоящее время трудно сказать, обусловлено ли это небольшими конформационными изменениями в кольце А вследствие влияния растворителя или же имеет место изменение химических сдвигов, обусловленное влиянием растворителя.

Взаимодействия через карбонильную группу происходят и в системах диенонов. Поэтому в спектре (рис. 66) 16 α -метилпреднизона XXXIV резонансный сдвиг протона С-2 появляется в виде четырех линий ($J_{1,2} = 10$ гц и $J_{2,4} = 2,0$ гц); причем две линии совпадают с широким сигналом протона С-4. Большинство отнесений, сделанных на рисунке, должно быть для читателя очевидным; следует обратить внимание только на уширение пика метильной группы С-18 по сравнению с пиком метильной группы С-19, что указывает на наличие в молекуле 12-метилен-11-кетофрагмента. Отнесения резонансных сигналов 12 α - и 12 β -протонов на основании лишь спектра на частоте 60 Мгц невозможны, однако спектр на частоте 100 Мгц и эксперименты по двойному резонансу позволяют решить эту задачу [11]. Так, двойное облучение на частоте резонансного сигнала 12 α -протона превращает сигнал 12 β -протона в синглет при 2,10 [11]. В аналогичном эксперименте резонансные сигналы всех трех С-метиленовых групп появляются в виде синглетов приблизительно равной интенсивности (см. спектр на частоте 100 Мгц на рис. 66). Этот эксперимент показывает, что резонансный сигнал 1 β -атома водорода расположен в одной области с резонансным сигналом 12 α -атома водорода. Очевидно, две пары линий,

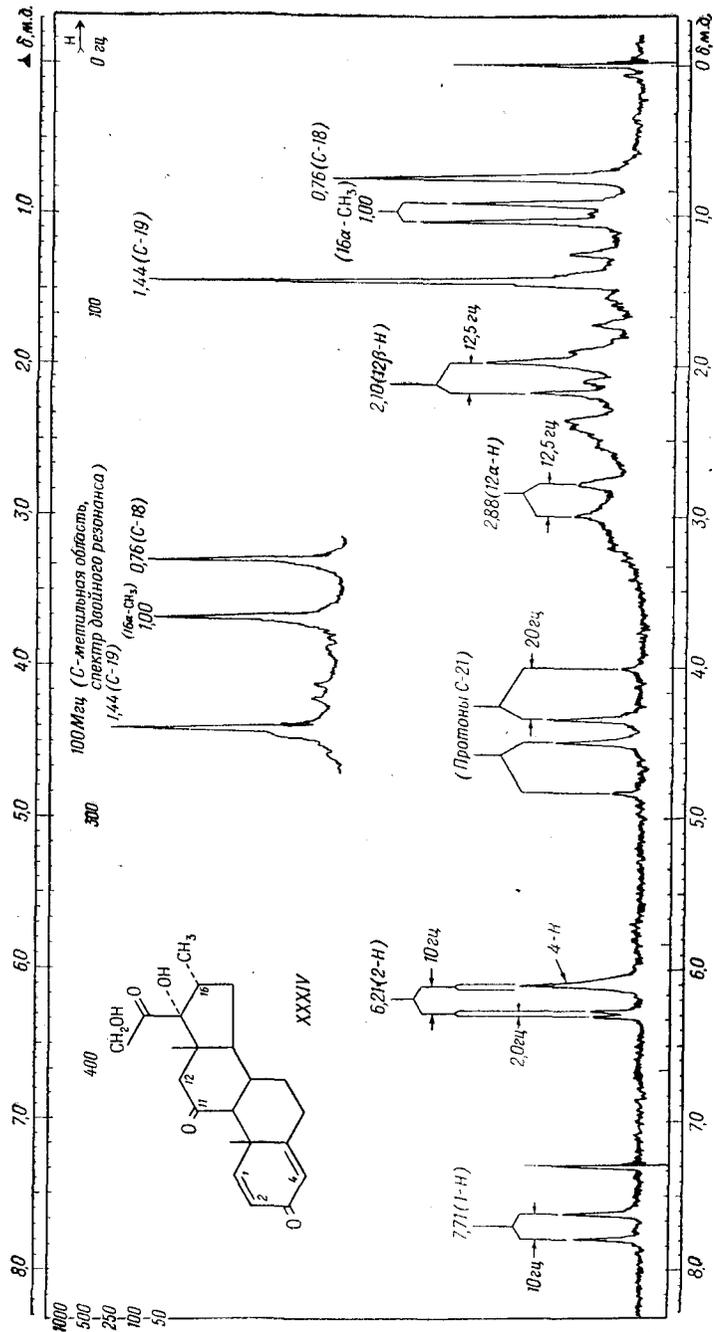


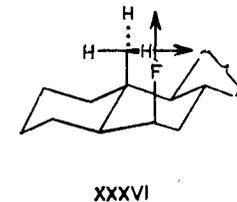
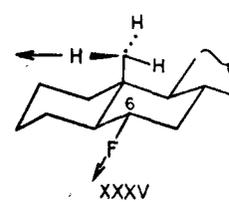
Рис. 66.

обусловленные метиленовыми водородами С-12, не претерпевают обычного искажения в том случае, когда происходит их наложение на сигналы других протонов.

7. ФТОРИРОВАННЫЕ СТЕРОИДЫ

А. Взаимодействие между фтором и ангулярными метильными протонами

Ядра ^{19}F имеют спин $I=1/2$, и поэтому соединения, содержащие водород и фтор, могут проявлять спин-спиновое взаимодействие Н—F. В частности, дальние взаимодействия Н—F могут быть очень заметными, и такие взаимодействия в стероидах с участием ангулярных метильных групп широко изучались Кроссом и Лендисом [30—33]. Stereoхимические требования к взаимодействию Н—F через пять или более σ -связей установлены в эмпирическом правиле, названном «правилом сходящегося вектора» (Converging Vector Rule). Согласно этому правилу, дальнейшее взаимодействие между ангулярными метильными протонами и фтором через пять или более σ -связей происходит лишь в том случае, если вектор, направленный вдоль связи С—F и исходящий из атома углерода, сходится с вектором, направленным вдоль ангулярной метильной связи С—Н и исходящим из метильного углеродного атома, и пересекает его [31, 32]. Правило предсказывает взаимодействие $19\text{H}-\text{F}$ для 6β -, но не для 6α -фторстероидов, как показано в структурах XXXV и XXXVI [33]. Это предсказание подтверждается экспериментальными данными [32].



На первый взгляд можно подумать, что эмпирическое правило предусматривает расщепление резонансного сигнала ангулярной метильной группы лишь вследствие взаимодействия с атомами фтора, находящимися над плоскостью стероидного скелета. В действительности дело обстоит не так, о чем свидетельствует появление резонансного сигнала С-19 в $5\beta, 6\beta$ -циклопропилстероидах XXXVII в виде дублета ($J_{\text{HF}}=2,2$ гц) [30]. Следовательно, протоны С-19 в XXXVII взаимодействуют лишь с

Таблица 5-2

Сравнение наблюдаемых и предсказанных расщеплений резонансных сигналов ангулярных метильных протонов во фторстероидах^а

Положение фтора	18-Н		19-Н	
	наблюдаемое	предсказанное	наблюдаемое	предсказанное
2α-F, 5α-Н	с	с	с	с
2β-F, 5α-Н	с	с ^б	д	д
2α-F, 5β-Н	н	с	н	с
2β-F, 5β-Н	н	с	н	с
3α-F, 5α-Н	с	с	с	с
3α-F, 5β-Н	н	с	н	с
3,3-F ₂ , 5α-Н или 5β-Н	с	с	с	с
3β-F, Δ ⁵	с	с	с	с
3β-F, 5β-Н	н	с	н	с
4-F, Δ ⁴ -3-он	с	с	с	с
4,4-F ₂ , Δ ⁵ -3-он	с	с ^б	у	д
4α-F, 5α-Н или 5β-Н	н	с	н	с
4β-F, 5α-Н	н	с ^б	н	д
4β-F, 5β-Н	с	с	с	с
5α-F	с	с	с	п
6α-F	с	с	с	с
6β-F	с	с ^б	д	д
6-F, Δ ⁶	с	с	с	с
7α- или 7β-F	с	с	с	с
8β-F	н	д	н	д
9α-F	с	с	с	п
10β-F	с	с ^б	—	—
11α-F	н	с	н	с
11β-F	д	д	д	д
12α-F	д	п	с	с
12β-F	н	п	н	с
13α-F	—	—	с	с
14α-F или 14β-F	н	п	н	с
15α-F, 14α-Н или 14β-Н	н	с	н	с
15β-F, 14α-Н	д	д	с	с ⁺
15β-F, 14β-Н	н	с	н	с
16α-F, 14α-Н	с	с	н	с
16α-F, 14β-Н	н	с	н	с
16β-F, 14α-Н	д	д	с	с ^б
16β-F, 14β-Н	н	с	н	с
17α-F, 14α-Н	д	п	с	с

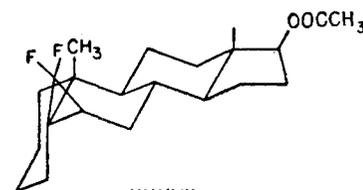
Продолжение табл. 5-2

Положение фтора	18-Н		19-Н	
	наблюдаемое	предсказанное	наблюдаемое	предсказанное
17α-F, 14β-Н	н	п	н	с
17β-F, 14α- или 14β-Н	н	п	н	с ^б

^а Если не оговорено особо, все соединения имеют стереохимию 5α,14α-стероида, изменяющуюся лишь при введении двойной связи; с — синглет; д — дублет; у — уширенный синглет, указывающий на неразрешенное расщепление; н — фторстероидов с такой конфигурацией не существует; п — правило сходящегося вектора неприменимо, так как между F и ангулярным метильным водородом находятся только четыре связи.

^б Стереохимические требования выполняются, но промежуточная углеродная цепь слишком длинна.

одним из атомов фтора, что находится в полном согласии с правилом [32].



XXXVII

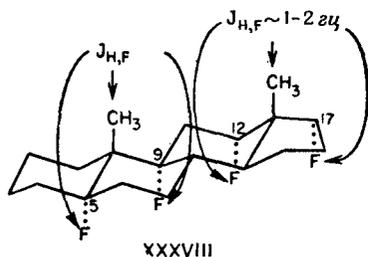
Следует отметить, что правило определяет лишь некоторые требования к взаимодействию. Помимо этого, необходимо учитывать и другие факторы. Например, взаимодействие Н—F не будет наблюдаться в том случае, если ангулярные метильные протоны находятся в невыгодном положении в пространстве [32]. Зная правило и его ограничения, можно рассмотреть теперь специфические случаи.

1. *Стероиды, содержащие в кольце фтор.* Характер резонансных сигналов метильных групп C-18 и C-19 в стероидах, содержащих фтор в кольце, приведен в табл. 5-2 [32]; в тех случаях, когда наблюдаются дублеты, расщепления Н—F лежат в области 1—7 гц; очевидно хорошее совпадение между предсказанными и экспериментальными величинами взаимодействий.

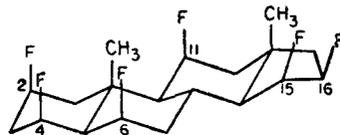
Некоторые данные, приведенные в табл. 5-2, заслуживают дальнейшего обсуждения. Во-первых, следует помнить, что правило сходящегося вектора неприменимо в тех случаях, когда фтор и ангулярные метильные протоны отделены лишь четырьмя σ-связями. Во-вторых, несмотря на то что во всех исследованных до сих пор 5α- и 9α-фторстероидах не наблюдается взаимодействия 19Н—F, интересно, что в 12α- и 17α-фторстероидах

(см. XXXVIII) наблюдается взаимодействие $18\text{H}-\text{F}$ [32]. Проводя аналогию с взаимодействием $\text{H}-\text{H}$, можно видеть, что наличие протон-протонного взаимодействия $19-1\alpha$ и $18-12\alpha$ (гл. 5, разд. 5) совсем не означает, что будут наблюдаться совершенно аналогичные протон-протонные взаимодействия $19-5\alpha$, $19-9\alpha$ и $18-14\alpha$. На данном этапе еще не существует таких фторстероидов, в которых можно было бы наблюдать взаимодействие β -ориентированных атомов фтора с угловыми метильными протонами через четыре σ -связи.

Не наблюдается



XXXVIII

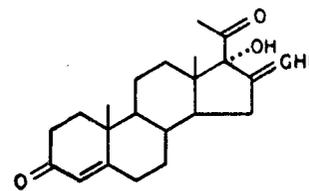


XXXIX

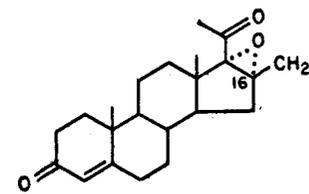
Как и следовало ожидать из правила сходящегося вектора, не обнаружено ни одного случая расщепления резонансного сигнала угловой метильной группы в соединениях, в которых α -фтор отделен от 18-H или 19-H пятью σ -связями [32]. Это положение справедливо также и для тех случаев, когда один или два углеродных атома в цепи связей имеют sp^2 -гибридизацию. В противоположность этому β -фтор (см. XXXIX) в положениях 2, 4, 6 и 11 проявляет взаимодействие $19\text{H}-\text{F}$ ($J_{\text{H},\text{F}}=1-7$ гц), тогда как в положениях 11, 15 и 16 он взаимодействует с атомами водорода C-18 ($J_{\text{H},\text{F}}=0,5-3$ гц в до сих пор изученных соединениях) [32, 34]. Эти обобщения сделаны для скелета $5\alpha, 14\alpha$ -андростана XXXIX и родственных систем, содержащих двойные связи [32]. Как и предсказывалось правилом сходящегося вектора, одновременное расщепление в дублет резонансных сигналов водородов C-18 и C-19 имеет место лишь для 11β -фторстероидов [34]. Из вышеприведенных данных очевидно, что правило является отличным методом определения стереохимии фторстероидов.

2. *Стероиды, содержащие фтор в боковой цепи.* Этот класс стероидов можно подразделить на два структурных типа. В первом из них боковая цепь, содержащая фтор, жестко связана с тетрациклическим скелетом [32]. Эти соединения подчиняются правилу сходящегося вектора, что отмечалось ранее для соединений, содержащих дифторциклопропановое кольцо [35] (см.

XXXVII). Другими примерами соединений такого типа являются три 16-фторметиленовых производных прогестерона (например, XL) [36]. Изучение моделей показывает, что здесь нельзя ожидать дальнего взаимодействия $18\text{H}-\text{F}$ независимо от того, находится ли фтор в *цис*- или *транс*-положении по отношению к боковой цепи при C-17 [32]. Резонансные сигналы протонов C-18 для всех трех соединений представляют собой синглеты.

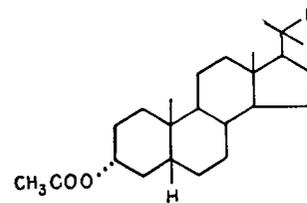


XL

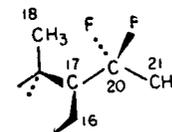


XLI

Во втором классе соединений [32] фтор находится в боковой цепи, способной к вращению вокруг простой связи. В таких соединениях взаимодействие возможно лишь в тех случаях, когда скорость вращения фторированной боковой цепи невелика, что позволяет передать «информацию о состоянии спина» другим взаимодействующим ядрам. Это требование, по-видимому, удовлетворяется очень редко. Так, все три $16\alpha, 17\alpha$ -эпоксипроизводных 16β -фторметилпрогестерона, например XLI, дают резонансный сигнал протонов C-18 в виде синглета [36]. Однако резонансный сигнал протонов C-18 ацетата 20, 20-дифтор-5 β -прегнан-3 α -ола XLII появляется в виде триплета ($J_{\text{H},\text{F}}=2$ гц) [32, 37]. Равное взаимодействие обоих атомов фтора с протонами C-18, несомненно, подтверждает ограниченность вращения вокруг связи 17—20. Изучение моделей показывает, что пространственные взаимодействия между боковой цепью и атомами стероидного ядра минимальны в том случае, когда боковая цепь имеет конфигурацию, показанную на XLIII. Более того, для этой наиболее благоприятной конфигурации правило сходящегося вектора предсказывает взаимодействие обоих атомов фтора с протонами C-18, что и наблюдалось в экспериментах.



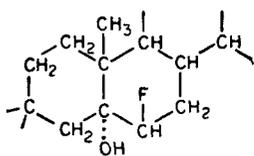
XLII



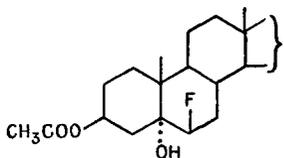
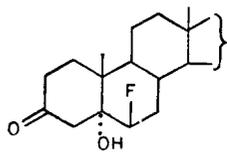
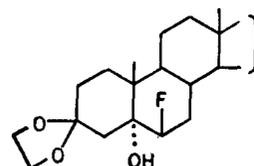
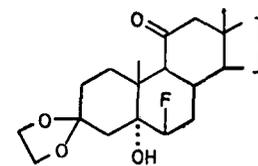
XLIII

3. Механизм дальнего взаимодействия $19\text{H}-6\beta\text{F}$. Одним из объяснений правила сходящегося вектора было предположение, что передача информации о состоянии спина между взаимодействующими ядрами осуществляется с помощью орбитального перекрывания через пространство [33]. С другой стороны, может происходить и взаимодействие по цепи связей, соединяющих соответствующие ядра, но лишь при некоторых значениях углов между этими связями. К сожалению, очень трудно придумать эксперименты, которые позволили бы наблюдать взаимодействие, происходящее лишь одним из указанных путей. Недавно при изучении зависимости $J_{19\text{H}-6\beta\text{F}}$ от тонких изменений в структуре молекул стероидов были сделаны [33] некоторые очень интересные наблюдения. В частности, для 14 стероидов, содержащих структурный элемент XLIV, наблюдались изменения $J_{19\text{H}-6\beta\text{F}}$ от 2,5 до 7 гц. Было установлено, что характер заместителя в кольце D и гибридизация атомов C-16 и C-17 оказывают незначительное влияние на величину $J_{19\text{H}-6\beta\text{F}}$, более того, межъядерное расстояние $19\text{H}-\text{F}$ от 6β -фтора до ближайшего протона C-19, измеренное для 14 соединений, изменялось незначительно (1,58—1,61 Å) [33]. Изменялись лишь заместители у атомов C-3 и C-11. Некоторые значения $J_{19\text{H}-6\beta\text{F}}$ приведены для соединений XLV—XLIX.

Чувствительность величины $J_{19\text{H}-6\beta\text{F}}$ к структурным изменениям у атомов C-3 и C-11, которые относительно удалены от цепи связей, соединяющей взаимодействующие ядра, очень велика. Кроме того, возрастание $J_{19\text{H}-6\beta\text{F}}$, обусловленное специфическими структурными изменениями, приблизительно аддитивно [33]. Например, введение 3-кетогруппы вместо 3-ацетатной

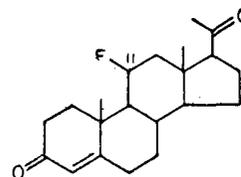


XLIV

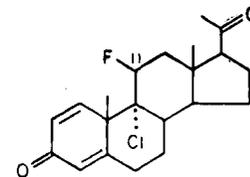
XLV, $J_{19\text{H}-6\beta\text{F}} = 4,5$ гцXLVI, $J_{19\text{H}-6\beta\text{F}} = 3,7$ гцXLVII, $J_{19\text{H}-6\beta\text{F}} = 2,5$ гцXLVIII, $J_{19\text{H}-6\beta\text{F}} = 5,2$ гцXLIX, $J_{19\text{H}-6\beta\text{F}} \approx 4,2$ или $4,6$ гц

(XLV → XLVI) уменьшает $J_{19\text{H}-6\beta\text{F}}$ на 0,8 гц; аналогичное уменьшение (0,6—1,2 гц) вызывает и введение 11-карбонильной группы (XLVI → XLVII или XLVIII → XLIX). Одновременное осуществление этих структурных изменений должно привести к уменьшению $J_{19\text{H}-6\beta\text{F}}$ на 1,4—2,0 гц; наблюдаемое уменьшение в 2 гц находится в приближенном согласии с требованиями принципа аддитивности, что справедливо и для некоторых других примеров [33]. Однако отмечается [33], что наблюдения аддитивности в увеличении констант взаимодействия сделаны для относительно небольшого числа соединений, и, прежде чем эту закономерность можно будет принять как окончательную, потребуется более подробное исследование данного вопроса.

Другим важным обобщением является [33] то, что электроотрицательный заместитель, расположенный в цепи σ -связей между двумя взаимодействующими ядрами, увеличивает константу взаимодействия. Например, $J_{18\text{H}-11\beta\text{F}}$ и $J_{19\text{H}-11\beta\text{F}}$ в 11 β -фторстероиде L равны 3 гц [34], а в родственном 9 α -хлорсоединении La $J_{18\text{H}-11\beta\text{F}} = 2,7$ гц и $J_{19\text{H}-11\beta\text{F}} = 5,3$ гц.



L

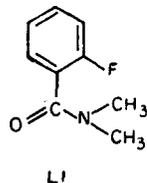


La

Несмотря на наличие этих экспериментальных данных, однозначный выбор между механизмами «через связи» и «через пространство» невозможен [33]. Изменение $J_{19\text{H}-6\beta\text{F}}$ вследствие структурных вариаций у атомов C-3 и C-11 можно объяснить тем, что взаимодействие осуществляется через электроны связи; такие структурные вариации у атомов C-3 и C-11 могут повлечь за собой изменения конформации [36, 39] или ограниченные изменения электронной плотности в цепи связей, соединяющих

взаимодействующие ядра. Взаимодействие вследствие орбитального перекрытия через пространство включает в себе физический смысл правила сходящегося вектора [33]. Однако если этот механизм применить к вышеприведенным результатам, то следует рассмотреть также и влияние соседних полярных связей, которые могут возмущать соответствующие орбиты протона или фтора прямым эффектом поля. Если такой случай имеет место, то возмущение орбит протонов С-18 и С-19, по-видимому, более предпочтительно, чем возмущение орбит фтора.

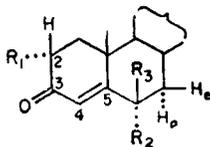
Примечательно, что недавно взаимодействие Н—F между ядрами, разделенными шестью связями, наблюдалось для ароматической системы [42]. Так, был сделан вывод, что в *o*-фтор-*N,N*-диметилбензамиде LI протоны метильных групп, расположенные рядом с ядрами фтора, взаимодействуют с ними ($J=1,2$ гц).



Б. Взаимодействия Н—F: аллильное (F—C—C=CH)

и через карбонильную группу (F—C—CO—CH)

Спин-спиновое взаимодействие аллильного фтора у атома С-6 с винильным протоном у атома С-4 проявляет пространственную зависимость, по-видимому, идентичную с соответствующим протон-протонным взаимодействием [40]. Так, в до сих пор изученных 6β -фторстероидах LII резонансный сигнал протона С-4 появляется в виде дублета ($J=5,0-5,5$ гц) при 5,8 м. д., тогда как соответствующий резонансный сигнал в 6α -фторсоединениях LIII имеет вид синглета при 6,0 м. д., уширенного (ширина линии 4,5 гц) вследствие взаимодействия с 6β -протоном и, возможно, небольшого взаимодействия с 6α -фтором.



LII, $R_1=R_2=H$; $R_3=F$

LIII, $R_1=H$; $R_2=F$; $R_3=H$

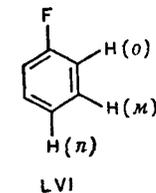
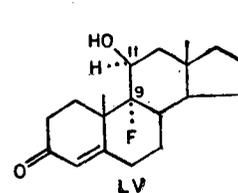
LIV, $R_1=F$; $R_2=R_3=H$

Структуры сигналов, соответствующих протонам С-6, были изучены в изомерных 6-фтор- Δ^4 -андростен-3,17-дионах [40]. В 6β -фторсоединении LII появляются два триплета с центрами при 4,62 и 5,46; $J_{6\beta F-4H}=5,3$ гц, $J_{6\alpha H-F}=50$ гц, $J_{6\alpha H-7\alpha H}=2,9$ гц и $J_{6\alpha H-7\beta H}=2,9$ гц. Большое геминальное взаимодействие Н—F (50 гц) типично для приблизительно тетраэдрических углов. В 6α -фторэпимере LIII 6β -протон проявляется на спектре в виде пары квартетов с центрами при 4,70 и 5,52; $J_{6\beta H-6\alpha F}=49,1$ гц, $J_{6\beta H-7\alpha H}=11,5$ гц и $J_{6\beta H-7\beta H}=5,7$ гц. Каждый из восьми пиков расщепляется далее в дублет ($J=1,7$ гц) вследствие аллильного взаимодействия $6\beta H-4H$. Примечательно, что если атом фтора расположен в LII псевдоаксиально, то $J_{ae}(J_{6\alpha H-7\alpha H})$ относительно мала (2,9 гц), тогда как если фтор псевдоэкваториален (LIII), то $J_{ae}(J_{6\beta H-7\beta H})$ велика (5,7 гц). Это дает возможность предположить, что обобщения, сделанные в разд. 3 гл. 4 для ацетатов и спиртов, применимы также и к другим электроотрицательным группам¹⁾.

Протон С-4 2α -фтортестостерона LIV сильно взаимодействует ($J=5$ гц) через карбонильную группу с экваториальным 2α -фтором [40], что, очевидно, вполне аналогично протон-протонному взаимодействию через карбонильную группу (гл. 5, разд. 6).

8. ДРУГИЕ ФТОРИРОВАННЫЕ СТЕРОИДЫ

Винциальное взаимодействие $11\alpha H-9\alpha F$ в 9α -фтор- 11β -оксипрогестероне LV, равное 9 гц, как и в случае геминального взаимодействия Н—F, больше, чем соответствующие значения J протон-протонного взаимодействия [11].



J (орто) $\sim 6-10$ гц
 J (мета) $\sim 6-8$ гц
 J (пара) $\sim -2-+4$ гц

Наблюдавшиеся для ряда замещенных бензолов взаимодействия Н—F приведены в LVI [41]. На рис. 67 приведена слабopольная область ($\delta=3,8-7,5$ м. д.) спектра диацетата 4-фторэстрадиола LVII, в которой резонансный сигнал протона С-1

¹⁾ Как отмечалось в разд. 3 гл. 4, наблюдаемые расщепления вследствие взаимодействий между протонами С-6 и С-7 равны J лишь в том случае, если химический сдвиг между 7α - и 7β -протонами достаточно велик. Это положение более детально обсуждается в гл. 6.

представляет собой простой дублет, так как 1-Н незначительно взаимодействует со фтором. С другой стороны, *мета*-взаимодействие Н—F велико (6,8 гц) и равно константе *орто*-взаимодей-

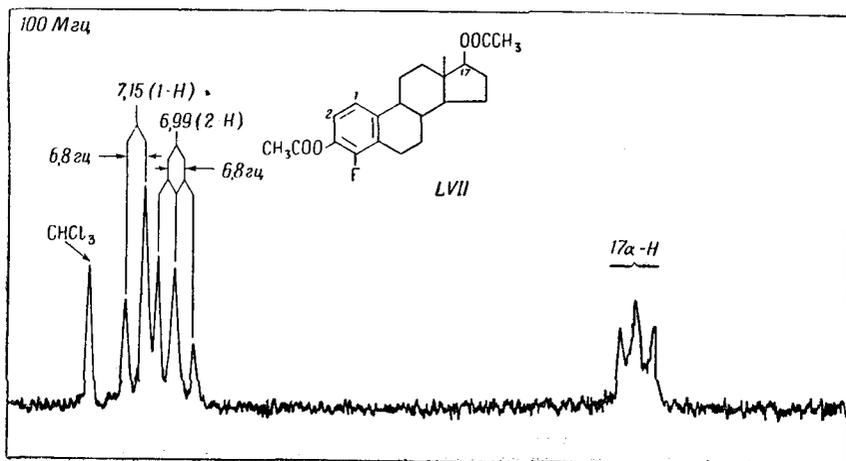


Рис. 67.

ствия Н—Н, поэтому резонансный сигнал протона С-2 появляется в виде пары перекрывающихся дублетов (рис. 67).

ЛИТЕРАТУРА

1. Karplus M., J. Chem. Phys., **33**, 1842 (1960).
2. Bothner-By A. A., Naar-Colin C., Günther H., J. Am. Chem. Soc., **84**, 2748 (1962).
- 2a. Laszlo P., Schleyer P. v. R., J. Am. Chem. Soc., **86**, 1171 (1964).
3. Collins D. J., Hobbs J. J., Sternhell S., Austr. J. Chem., **16**, 1030 (1963).
4. Jackman L. M., Wiley R. H., J. Chem. Soc., **1960**, 2881.
5. Fraser R. R., Can. J. Chem., **38**, 549 (1960).
6. Collins D. J., Hobbs J. J., Sternhell S., Tetrahedron Letters, **197** (1963).
7. Whipple E. B., J. Chem. Phys., **35**, 1039 (1961).
8. Whipple E. B., Goldstein J. H., McClure G. R., J. Am. Chem. Soc., **82**, 3811 (1960).
9. Wittstruck T. A., Malhotra S. K., Ringold H. J., J. Am. Chem. Soc., **85**, 1699 (1963).
10. Musher J. I., Corey E. J., Tetrahedron, **18**, 791 (1962).
11. Bhacca N. S., Williams D. H., неопубликованные данные.
12. Pinhey J. T., Sternhell S., Tetrahedron Letters, **275** (1963).
13. Richards J. H., Beach W. F., J. Org. Chem., **26**, 623 (1961).
14. Beach W. F., Richards J. H., J. Org. Chem., **26**, 3011 (1961).

15. Snyder E. I., Roberts J. D., J. Am. Chem. Soc., **84**, 1582 (1962).
16. Orr J. C., Franco M. L., Cross A. D., Sondheimer F., Steroids, **3**, 1 (1964).
17. Wiberg K. B., Lowry B. R., Nist B. J., J. Am. Chem. Soc., **84**, 1594 (1962).
18. Rassat A., Jefford C. W., Lehn J. M., Waegell B., Tetrahedron Letters, **233** (1964).
19. Meinwald J., Lewis A., J. Am. Chem. Soc., **83**, 2769 (1961).
20. Meinwald J., Meinwald Y. C., J. Am. Chem. Soc., **85**, 2514 (1963).
21. Anet F. A. L., Can. J. Chem., **39**, 789 (1961).
22. Tökés L., Organic Chemistry Seminar, Stanford University, March 13, 1964.
23. Wehrli H., Heller M. S., Schaffner K., Jeger O., Helv. Chim. Acta, **44**, 2162 (1963).
24. Williams D. H., Bhacca N. S., J. Am. Chem. Soc., **85**, 2861 (1963).
25. Williams D. H., Wilson J. M., Budzikiewicz H., Djerassi C., J. Am. Chem. Soc., **85**, 2091 (1963).
26. Bhacca N. S., Gurst J. E., Williams D. H., J. Am. Chem. Soc., **87**, 302 (1965).
27. Williams D. H., Bhacca N. S., Djerassi C., J. Am. Chem. Soc., **85**, 2810 (1963).
28. Osawa Y., Neeman N., J. Am. Chem. Soc., **85**, 2857 (1963).
29. Holmes J. R., Kivelson D., J. Am. Chem. Soc., **83**, 2959 (1961).
30. Cross A. D., Landis P. W., J. Am. Chem. Soc., **84**, 1736 (1962).
31. Cross A. D., Landis P. W., J. Am. Chem. Soc., **84**, 3784 (1962).
32. Cross A. D., Landis P. W., J. Am. Chem. Soc., **86**, 4005 (1964).
33. Cross A. D., J. Am. Chem. Soc., **86** 4011 (1964).
34. Ayer D. E., Tetrahedron Letters, **1065** (1962).
35. Knox L. H., Velarde E., Berger S., Cuadriello D., Landis P. W., Cross A. D., J. Am. Chem. Soc., **85**, 1851 (1963).
36. Werder F., Brückner K., Bork K. H., Metz H., Hampel B., Mannkardt H. J., Chem. Ber., **95**, 2110 (1962).
37. Martin D. G., Kagan F., J. Org. Chem., **27**, 3164 (1962).
38. Barton D. H. R., McCapra F., May P. J., Thudium F., J. Chem. Soc., **1960**, 1297.
39. Robinson M. J. T., Whalley W. B., Tetrahedron, **19**, 2123 (1963).
40. Wittstruck T. A., Malhotra S. K., Ringold H. J., Cross A. D., J. Am. Chem. Soc., **85**, 3039 (1963).
41. Попл Дж., Шнейдер В., Бернштейн Г., Спектры ядерного магнитного резонанса высокого разрешения, ИЛ, М., 1962, стр. 407.
42. Lewin A. H., J. Am. Chem. Soc., **86**, 2304 (1964).
43. Cameron D. W., Kingston D. G. I., Sheppard N., Todd A., J. Chem. Soc., **1964**, 98.
44. Banwell C. N., Sheppard N., Discuss. Faraday Soc., **34**, 115 (1962).

Глава 6

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНФИГУРАЦИИ И КОНФОРМАЦИИ

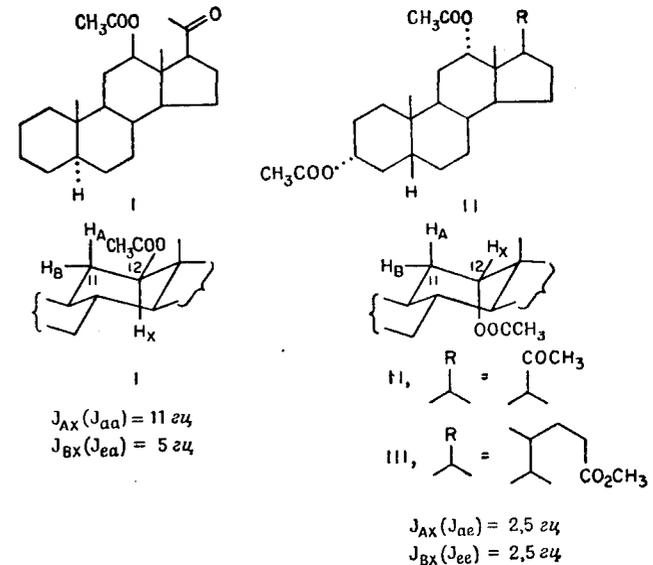
1. ВВЕДЕНИЕ

Из предыдущих обсуждений очевидно, что одним из методов определения конфигурации заместителей или конформации систем является использование зависимости вицинального взаимодействия от двугранного угла θ между вицинальными протонами (гл. 3, разд. 4А). В гл. 6 приводится несколько примеров использования этого метода, а также обсуждаются факторы, которые могут ограничивать его применение. В разд. 2 гл. 6 рассматриваются некоторые теоретические вопросы, касающиеся спектров АВХ; разд. 3 гл. 6 посвящен методам, позволяющим определять J_{AX} и J_{BX} в системах АВХ. В разд. 3 гл. 4 были разобраны методы определения конфигурации заместителя; дополнительные примеры, иллюстрирующие их, приводятся в этой главе.

2. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СПЕКТРЫ СИСТЕМ АВХ

Как отмечалось ранее (гл. 3, разд. 2Б), расщепление на четыре интенсивные линии сигнала X в спектре АВХ не всегда дает возможность определить J_{AX} и J_{BX} . Это явление может стать серьезной проблемой в конформационном анализе, особенно в стероидах и тритерпенах, так как резонансные сигналы, обусловленные протонами А и В, могут находиться в пределах «метилового возвышения», и определение их положения поэтому становится невозможным. Для иллюстрации рассмотрим данные для резонансных сигналов протона С-12 из спектров ацетата 5 α -прегнан-12 β -ол-20-она I и диацетата 5 β -прегнан-3 α , 12 α -диол-20-она II; известно, что в этих соединениях ацетатные группы расположены соответственно экваториально и аксиально. Временно примем константы взаимодействия равными наблю-

даемым расщеплениям. Результаты представлены для каждого соединения под соответствующими формулами.



Для того чтобы рассчитать теоретический спектр АВХ, нужно знать химические сдвиги частей А, В и Х, а также константы взаимодействия J_{AB} , J_{AX} и J_{BX} . Можно предсказать, что в обоих соединениях J_{AB} должна быть около -12 гц . Если протону В приписать произвольную резонансную частоту 100 гц , что для метилового возвышения является разумной величиной, то, изменяя химический сдвиг между А и В на 10 гц , например $\delta_{AB}=0$, $\delta_{AB}=10 \text{ гц}$, $\delta_{AB}=20 \text{ гц}$ и т. д., можно рассчитать теоретический спектр АВХ для каждого такого случая. Наиболее быстро и удобно теоретические спектры АВХ получаются с помощью электронных вычислительных машин; результаты расчета представлены в табл. 6-1.

При рассмотрении результатов для экваториального 12 β -ацетата I очевидно, что в этом случае, когда А и В сильно взаимодействуют между собой и имеют одинаковый химический сдвиг (1-й случай), наблюдаемые расщепления даже приблизительно не совпадают с J_{AX} и J_{BX} . Вследствие того что внутренние линии расщеплены лишь на $0,2 \text{ гц}$ (1-й случай), на практике должен был бы наблюдаться триплет, однако вывод о том, что $J_{AX} = J_{BX} = 8 \text{ гц}$, является глубоко ошибочным. Если для соединения I принять $\delta_{AB}=10 \text{ гц}$ (2-й случай), то расщепление 6,2 и

Таблица 6-1

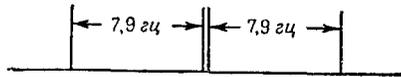
Часть X теоретических спектров АВХ

Соединение I

Измеренные параметры^a: $J_{AX} = 11$ гц; $J_{BX} = 5$ гц; $\delta_X = 287$ гц

1-й случай

Произвольные отнесения: $J_{AB} = -12$ гц; $\delta_A = \delta_B = 100$ гц



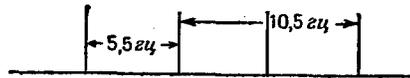
2-й случай

Произвольные отнесения: $J_{AB} = -12$ гц; $\delta_A = 90$ гц; $\delta_B = 100$ гц



3-й случай

Произвольные отнесения: $J_{AB} = -12$ гц; $\delta_A = 80$ гц; $\delta_B = 100$ гц

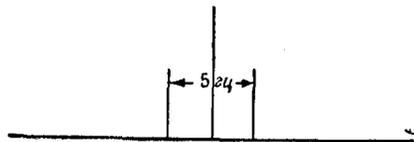


Соединение II

Измеренные параметры^a: $J_{AX} = J_{BX} = 2,5$ гц; $\delta_X = 309$ гц

1-й случай

Произвольные отнесения: $J_{AB} = -12$ гц; $\delta_A = \delta_B = 100$ гц

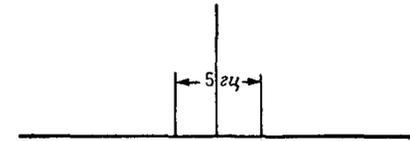


^a Подчеркивается, что, поскольку в этих системах нельзя измерить истинные J_{AX} и J_{BX} , приравнивание расщеплений константам взаимодействия используют лишь для получения правдоподобных значений J_{AX} и J_{BX} при составлении программы для электронной вычислительной машины.

Продолжение табл. 6-1

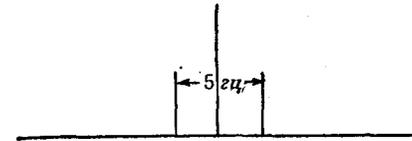
2-й случай

Произвольные отнесения: $J_{AB} = -12$ гц; $\delta_A = 90$ гц; $\delta_B = 100$ гц



3-й случай

Произвольные отнесения: $J_{AB} = -12$ гц; $\delta_A = 80$ гц; $\delta_B = 100$ гц



9,8 гц снова значительно отличаются от истинных значений J . В третьем случае, когда химический сдвиг $\delta_{AB} = 20$ гц, ошибка, обусловленная приравниванием наблюдаемых расщеплений значениям J , равна $\sim 0,5$ гц.

Возвращаясь к гипотетическим результатам для аксиального 12α -ацетата II, можно видеть, что при изменении химического сдвига между А и В сигнал протона X всегда появляется в виде триплета. Это легко понять в первом случае, так как $\delta_A = \delta_B$ и $J_{AX} = J_{BX}$, т. е. А и В магнитно эквивалентны, а система становится истинной системой A_2X . Из 2-го и 3-го случаев возможен лишь вывод о том, что если $J_{AX} = J_{BX}$, то будет виден триплет даже в том случае, если А и В несколько отличаются по химическому сдвигу. Следует отметить, что наблюдение триплета для протона X в спектре соединения II обычно совсем не означает, что $J_{AX} = J_{BX}$, как это было в первом случае для соединения I. Такое наблюдение говорит лишь о том [2], что сигнал протона X системы АВХ имеет тенденцию стать триплетом в том случае, когда δ_{AB} и $(J_{AX} - J_{BX})/2$ малы по сравнению с J_{AB} , т. е. когда две центральные линии спектра X сближены больше, чем можно было предсказать на основании приближения первого порядка. Напрашивается вывод, что проводить конформационный анализ на основании лишь одних данных для части X спектра АВХ при одном значении напряженности поля весьма рискованно.

Необходимо обсудить еще одно обстоятельство. Можно считать, что, поскольку протон X в 12α -ацетате II делит угол между

А и В пополам, из уравнения Карплуса следует равенство J_{AX} и J_{BX} . Вид сигналов X для соединения II не противоречит этому утверждению, поэтому естественным является желание приравнять расщепление сигналов протона X константам взаимодействия. Если такое же допущение сделать и для соединения I, то становится возможным найти зависимость значений J_{ae} от конфигурации ацетатной группы (ср. I и II, см. также разд. 3 гл. 4). При этом надо, однако, предположить, что двугранный угол для H_e и H_a в соединениях I и II имеет одинаковое значение.

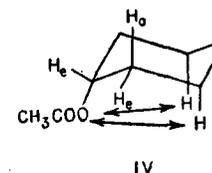
Вместе с тем нужно иметь в виду, что даже если в 12 α -ацетате II $J_{AX}=J_{BX}=2,5$ гц, то большая величина аксиально-экваториального расщепления в спектре соединения I по сравнению со спектром соединения II может быть вызвана и тем, что значение δ_{AB} в I очень мало, и поэтому центральная пара линий сигнала X может быть смещена к центру мультиплета на 2,5 гц. Вышеприведенные доводы ни в коем случае не умаляют значения тех наблюдений, согласно которым расщепления, обусловленные аксиально-экваториальными протон-протонными взаимодействиями, зависят от конфигурации ацетатной или гидроксильной группы (гл. 4, разд. 3). Указания на аналогичную зависимость значений будут очевидны из результатов, приведенных в разд. 3А и 3В гл. 6.

3. МЕТОДЫ РАСЧЕТА J_{AX} И J_{BX} В СИСТЕМАХ АВХ

А. Изучение спектров при двух напряженностях поля

В разд. 2 гл. 6 было показано, что по мере увеличения химического сдвига между А и В расщепления резонансного сигнала X приближаются к константам взаимодействия J_{AX} и J_{BX} . Поэтому, если при переходе от спектра на частоте 60 Мгц к спектру на частоте 100 Мгц не наблюдается изменений в структуре, соответствующей протону X, вероятно, что расщепления находятся в хорошем соответствии с константами взаимодействия. Это положение следует из того, что при переходе от спектра на частоте 60 Мгц к спектру на частоте 100 Мгц химический сдвиг между А и В увеличивается в 1,67 раза. Метод, безусловно, теряет силу, если $\delta_{AB}=0$, и имеет сомнительную ценность, если химический сдвиг между А и В равен лишь нескольким герцам. Такой подход был применен к 12 β -ацетату I и 12 α -ацетату III [3]; наблюдалось отсутствие изменений в структурах, соответствующих 12 α - и 12 β -протонам (I и III соответственно). Вероятность того, что химический сдвиг между 11 α - и 11 β -протонами в этих соединениях равен лишь нескольким герцам, по-види-

мому, мала. Поэтому вполне вероятно, что расщепления соответствуют константам взаимодействия. Сделав предварительный вывод, что в соединениях II и III $J_{ae}=2,5$ гц, тогда как в соединении I $J_{ae}=5$ гц, можно дать два вероятных объяснения этого различия: либо константы вицинального взаимодействия зависят от ориентации заместителя относительно кольца, либо различаются между собой двугранные углы, образованные вицинальными аксиальным и экваториальным протонами в соединениях I и III. Последнее объяснение менее привлекательно. Если попытаться представить себе какое-либо искажение в структуре I и III, то легче всего это сделать для соединений, содержащих аксиальную ацетатную группу. Слабое уменьшение двугранного угла между вицинальными, аксиальными и экваториальными протонами (см. IV) возможно в этом случае из-за отталкивания ацетатной группы, вызванного 1, 3-диаксиальным взаимодействием атомов водорода с ацетатной группой. Однако в соединениях, содержащих аксиальные ацетатные группы, такое искажение должно приводить к значениям J_{ae} , большим, чем в соединениях, содержащих экваториальные ацетатные группы. В действительности наблюдается [3] обратная ситуация¹⁾.



Поэтому гораздо более разумным является вывод, согласно которому в обоих соединениях кольцо С существует в неискаженной кресловидной конформации, и константы вицинального взаимодействия, безусловно, зависят от ориентации ацетатной группы [3]. Результаты, имеющиеся для ацетатов и спиртов (гл. 4, разд. 3), фторстероидов и α -ацетоксикетонов (например, гл. 5, разд. 7Б, и гл. 6, разд. 3В) также подчиняются важной зависимости $J_{виц}$ от ориентации электроотрицательных групп. В разд. 3В гл. 6 приводятся дополнительные данные, подтверждающие этот вывод.

¹⁾ Следует отметить, что искажение, показанное в IV, упомянуто лишь потому, что авторы пытались рассмотреть все возможные изменения, которые могли повлиять на результаты. В действительности же считается, что 1,3-диаксиальные взаимодействия между водородом и ацетатной группой не могут вызывать значительного искажения.

Б. Двойной резонанс с использованием слабозмущающих радиочастотных полей

Как отмечалось в разд. 2А гл. 4, протоны, резонирующие в области «метиленового возвышения», могут быть изучены при помощи экспериментов по двойному резонансу. Следовательно, если из экспериментов по двойному резонансу можно определить местонахождение сигналов А и В в спектре системы АВХ, то будет известно, достаточно ли велик δ_{AB} для определения J_{AX} и J_{BX} из части Х спектра. Однако на практике эксперименты по двойному резонансу, в которых наряду с основным полем используется второе сильное радиочастотное поле (гл. 4, разд. 2А), неприменимы в тех случаях, когда химический сдвиг между двумя протонами системы сравним с константой взаимодействия между ними. В таких случаях для получения полезной информации следует значительно уменьшить величину мощности второго радиочастотного поля [4]. Эксперименты с использованием второго радиочастотного поля, которое лишь слабо возмущает определенный спиновый переход, получили в литературе наименование «тиклинг-экспериментов» (tickling experiments) ¹⁾. Несмотря на сходство с двойным резонансом, данный метод не может быть описан как подавление спин-спинового взаимодействия, ибо явления, лежащие в основе методов, имеют принципиальные различия.

Наибольшую пользу тиклинг-эксперименты обещают дать при использовании развертки спектра по частоте, однако здесь рассматриваются лишь результаты, полученные с помощью развертки по полю. Применение метода можно проиллюстрировать на спектре (рис. 68, $\delta=0,2-3,0$ м. д., бензол) тозилата 5 α -андростан-3 β -ол-11-она V, в котором резонансный сигнал 12 β -протона появляется в виде дублета ($J=12$ гц) при 2,22 м. д.

Из спектра, в котором дублет искажен, видно, что сигналы, обусловленные 12 α -протоном, лежат очень близко, вероятно, как раз в пределах «метиленового возвышения», и поэтому не могут быть определены с помощью обычного двойного резонанса. Однако, если снять спектр еще раз, используя наряду с фиксированной частотой ν_1 слабозмущающее радиочастотное поле с частотой ν_2 , можно определить местонахождение резонансных сигналов, обусловленных 12 α -протоном. Если выбрать разность частот $\nu_2-\nu_1$ таким образом, что сильнополюсная линия (линия 3 на рис. 68) сигнала, обусловленного 12 β -протоном, будет находиться при ν_1 , а ν_2 будет возмущать переход, соответствующий

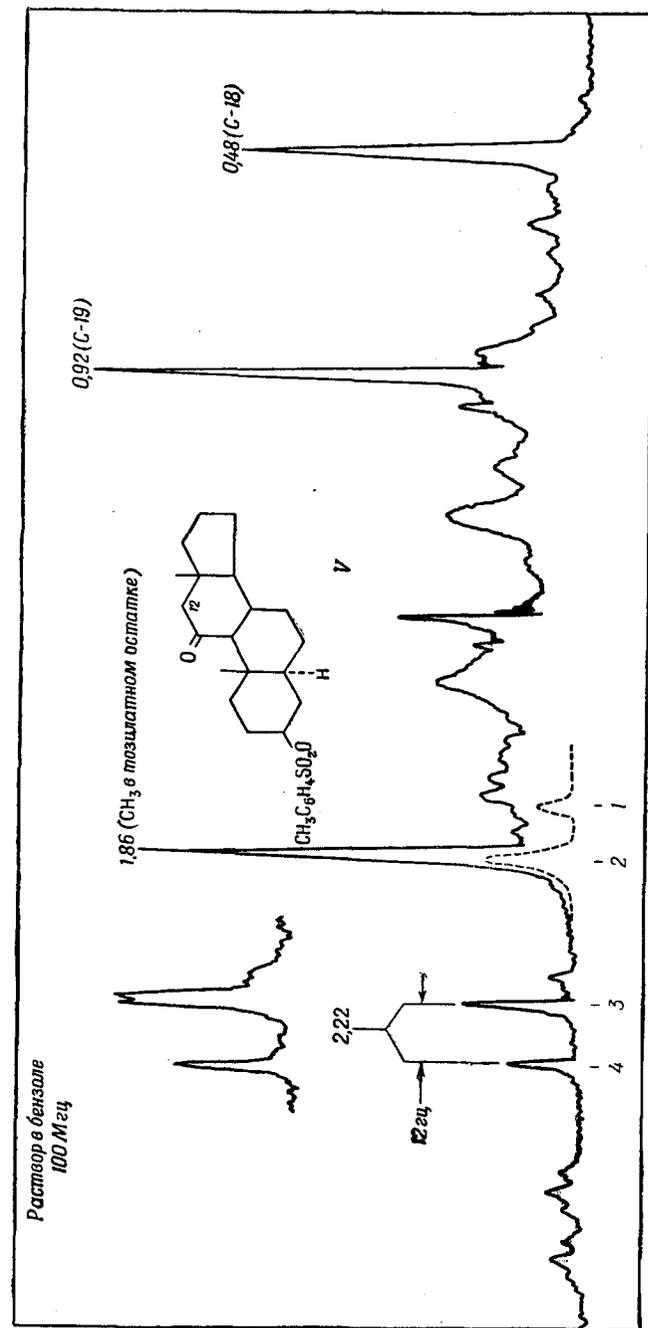


Рис. 68.

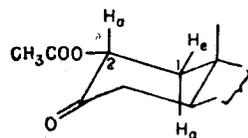
¹⁾ По предложению В. Ф. Быстрова эксперименты такого рода в советской литературе названы экспериментами с локальным двойным резонансом. — Прим. ред.

слабопольной линии (линия 2 на рис. 68) резонансного сигнала 12α -протона, то линия 3 появится в виде дублета¹⁾. Наблюдаемый эффект иллюстрируется верхним спектром на рис. 68. Степень расщепления компонент дублета определяется шириной линии сигнала, которая в свою очередь обуславливается неоднородностью поля. Для линии 3 дублет наблюдается в том случае, когда $\nu_2 - \nu_1 = 30$ гц. Следовательно, можно рассчитать положения линий 1 и 2, а также химические сдвиги 12α - и 12β -протонов. Хотя это можно сделать и приближенным способом, исходя из относительных интенсивностей линий 3 и 4 (гл. 3, разд. 2А), данный пример приведен, однако, для того, чтобы показать возможность определения скрытых резонансных сигналов с помощью слабовозмущающих радиочастотных полей даже в тех случаях, когда химический сдвиг между двумя сильно взаимодействующими ядрами исследуемой системы мал. Следовательно, можно определять положения сигналов протонов А и В в спектре АВХ и проводить конформационный анализ, даже если наблюдается лишь часть Х изучаемой системы.

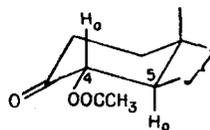
В. Использование дейтерия

Уильямсон и Джонсон [5] изучили спектры ЯМР трех эпимерных пар α -ацетоксикетонов: 2α - и 2β -ацетоксихолестан-3-она VI и VII, 4α - и 4β -ацетоксихолестан-3-она VIII и IX и 3α - и 3β -ацетоксихолестан-2-она X и XI.

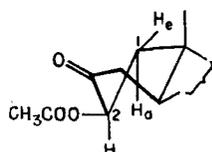
Протоны С-4 и С-5 в двух эпимерных ацетатах VIII и IX образуют системы АХ, в которых расщепления можно прирав-



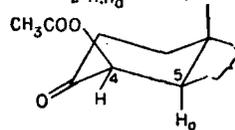
$$\text{VI. } J_{ae} = 6,4 \text{ гц} \\ J_{aa} = 13 \text{ гц}$$



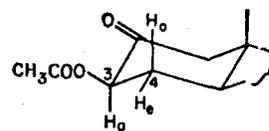
$$\text{VIII. } J_{aa} = 11,6 \text{ гц}$$



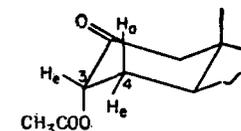
$$\text{VII. } J_{2-H_e} = 7 \text{ гц} \\ J_{2-H_a} = 9,5 \text{ гц}$$



$$\text{IX. } J_{4-H_a} = 4,7 \text{ гц}$$



$$\text{X. } J_{ae} (\text{предполагаемая}) = 13,0 \text{ гц} \\ J_{aa} (\text{предполагаемая}) = 6,2 \text{ гц}$$



$$\text{XI. } J_{ea} (\text{предполагаемая}) = 2,5 \text{ гц} \\ J_{ee} (\text{предполагаемая}) = 2,5 \text{ гц}$$

нять значениям J , если пренебречь «кажущимся взаимодействием» (гл. 2, разд. 3Б, и гл. 5, разд. 2).

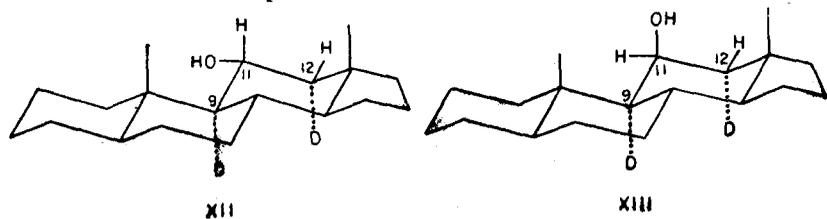
Однако протоны у атомов С-1 и С-2, С-3 и С-4 в парах VI—VII и X—XI соответственно образуют системы АВХ. Для случаев VI и VII соответствие расщеплений константам взаимодействия подтверждено следующим образом. Были синтезированы [6] 1α - d_1 - 2α -ацетоксихолестан-3-он и 1α - d_1 - 2β -ацетоксихолестан-3-он. Тем самым системы АВХ пары VI и VII были превращены в системы АХ, и стало возможным непосредственное наблюдение констант взаимодействия $J_{1\beta,2\beta} (J_{ae}) = 6,4$ гц и $J_{1\beta,2\alpha} = 7$ гц в VI и VII соответственно. Кроме того, из части X спектров этих соединений были уже известны суммы констант вицинального взаимодействия $J_{1\alpha,2\beta} + J_{1\beta,2\beta}$ для VI и $J_{1\alpha,2\alpha} + J_{1\beta,2\alpha}$ для VII, что дало возможность определить все константы взаимодействия (см. VI и VII). Для соединений X и XI не было осуществлено аналогичного избирательного исключения одной из констант вицинального взаимодействия с помощью замещения на дейтерий, поэтому для X и XI значения J лишь «предполагаемые». Однако следует отметить, что предполагаемые значения J_{ae} обнаруживают почти такую же зависимость от конфигурации ацетатной группы, что и соответствующие значения в простых циклогексановых системах. Этот факт также не удивителен, поскольку ни для X, ни для XI нельзя было предсказать значительных конформационных искажений. Хотя раньше различие в предполагаемых значениях J_{ae} объяснялось конформационным искажением [5], более вероятно, что оно обусловлено различными конфигурациями ацетатных групп в эпимерных парах. Таким образом, ЯМР-спектроскопия помогает в конформационном анализе. Очевидно, что нельзя учесть все переменные, поэтому следует быть осторожным и делать выводы лишь о том, что двугранные углы «малы» или «велики», а не предпринимать попытки определять их с невысокой точностью. Возвращаясь снова к эпимерной паре VI и VII, мы видим, что константы взаимодействия для VI совпадают с константами, предсказанными для приблизительно кресловидной конформации циклогексанона, в которой ацетатная группа экваториальна. Однако в 2β -ацетате VII значения J не имеют ничего общего со

¹⁾ Изложение теории этого явления выходит за рамки данной книги; детальное рассмотрение этого вопроса можно найти в работе [4].

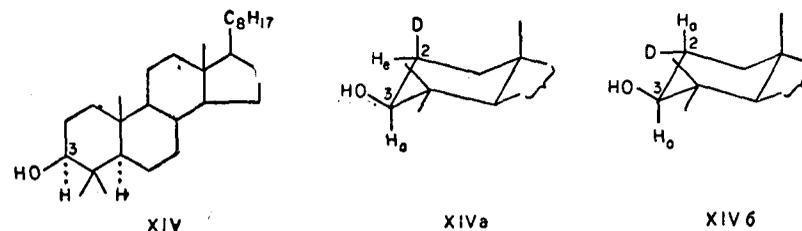
значениями, полученными для внешне аналогичного 3 α -ацетата XI. Принципиальное различие между VII и XI заключается в том, что аксиальная ацетатная группа в VII подвержена 1,3-диаксиальному взаимодействию с метильной группой C-19, тогда как в XI никаких существенных аналогичных взаимодействий нет. Очевидно, форма кольца A в VII значительно изменена, что и обуславливает 1,3-взаимодействие. Константы взаимодействия соответствуют [7] скрученной (twist) конформации (см. VII), в которой двугранный угол между 1 α - и 2 α -протонами очень мал, а угол между 1 β - и 2 α -протонами равен $\sim 120^\circ$. Эти результаты подтверждаются измерениями дисперсии оптического вращения [5].

В противоположность случаю 2 β -ацетоксихолестан-3-она VII кольцо A изомерного 4 β -ацетокси-3-кетона IX предпочтительно существует в форме слабо искаженного кресла. Это следует из того, что константа взаимодействия 4 α —5 α лишь немного больше значения 2,5 гц, которое находится, как было показано, в хорошем согласии со значением J в аналогичных неискаженных кресловидных циклогексанах (гл. 6, разд. 2A). Этот результат также подтвержден измерением дисперсии оптического вращения [5]. Различие в конформациях VII и IX может быть объяснено тем, что скрученная форма изомера IX требует, чтобы ацетоксигруппа сближалась с метиленовой группой C-6, давая заслоненную конформацию, тогда как в изомере VII заслоненная конформация образуется при сближении ацетоксигруппы с 1 β -водородом [5].

Наиболее убедительные доказательства зависимости констант вицинального взаимодействия от конфигурации электроотрицательного заместителя в кресловидной циклогексановой системе получены при изучении дейтерированных соединений. В паре эписмерных спиртов — 9 α , 12 α -d₂-5 α -андростан-11 α -ол XII и 9 α , 12 α -d₂-5 α -андростан-11 β -ол XIII — константы взаимодействия между протонами C-11 и C-12 были определены непосредственно из части X систем AX. В соединении XII $J_{ae}(J_{11\beta,12\beta}) = 5$ гц, тогда как в XIII $J_{ee}(J_{11\alpha,12\beta}) \approx 2,5$ гц [1]. Поскольку известно, что сумма $J_{ee}(J_{11\alpha,12\beta})$ и $J_{ea}(J_{11\alpha,12\beta})$ в 11 β -спиртах равна 5 гц [3], то в XIII $J_{ea}(J_{11\alpha,12\alpha}) \approx 2,5$ гц. Следовательно, уравнение Карплуса имеет характер более приближенный, чем это считалось до сих пор многими исследователями.



Прежде чем закончить рассмотрение вопроса об упрощении структур спин-спинового взаимодействия с помощью замещения водорода на дейтерий, следует привести пример, показывающий, какие ошибки могут быть допущены при использовании этого метода. Так, в спектре 4,4-диметилхолестан-3 β -ола XIV резонансный сигнал 3 α -протона появляется в виде квартета с наблюдаемыми расщеплениями 6 и 9 гц [8]. Однако в спектре 2 β -d₁-производного XIVа дублет, обусловленный 3 α -протоном, дает для $J_{2\alpha,3\alpha}$ значение 4 гц, тогда как соответствующий резонансный сигнал в спектре 2 α -d₁-аналога XIVб появляется в виде дублета с $J_{2\beta,3\alpha} = 11$ гц [8].



Интересно отметить, что для ацетатного производного соединения XIV расщепления совпадают с константой взаимодействия, выведенной на основании изучения дейтерированных аналогов. В спектре 4,4-диметилхолестан-3 α -ола, 4,4-диметилхолестан-2 β -ола и их ацетатных производных расщепление резонансного сигнала X дает константы взаимодействия в пределах 0,5 гц [8].

Г. Полный анализ спектров АВХ

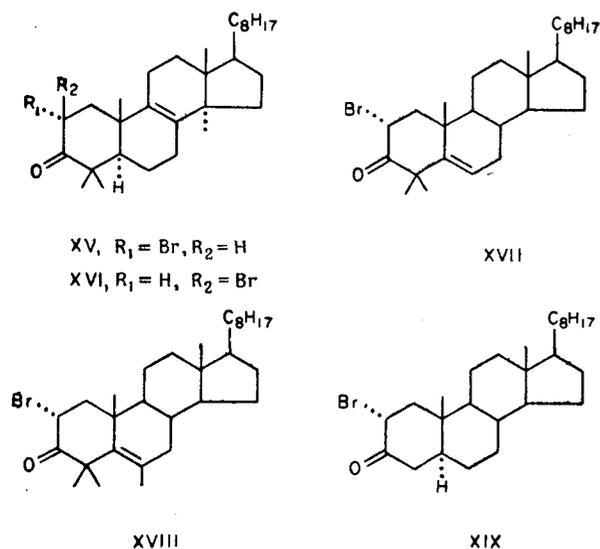
Пример для иллюстрации такого подхода заимствован из работы Абрагама и Холкера [9] по изучению конформаций коль-

Таблица 6-2

Химические сдвиги и константы взаимодействия в 2-бром-3-кетонах

Соединение	δ , м. д.			J , гц		
	X	A	B	J_{AX}	J_{BX}	J_{AB}
XV	5,12	2,68 (1 β)	—	5,7	13,4	—13,1
XVI	5,08	2,74 (1 α)	2,19	11,1	8,1	—13,4
XVII	4,54	2,67 (1 β)	2,07	7,6	12,4	—13,6
XVIII	4,37	2,66 (1 β)	2,07	8,0	12,4	—13,6
XIX	4,70	2,69 (1 β)	—	6,0	13,2	—13,0

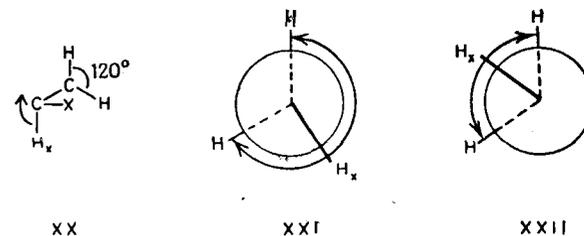
ца А в некоторых 2-бром-3-кетонах. Были изучены Δ^8 -2 α -бромланостен-3-он XV, Δ^8 -2 β -бромланостен-3-он XVI, Δ^5 -2 α -бром-4,4-диметилхолестен-3-он XVII, Δ^5 -2 α -бром-4,4,6-триметилхолестен-3-он XVIII и 2 α -бромхолестан-3-он XIX.



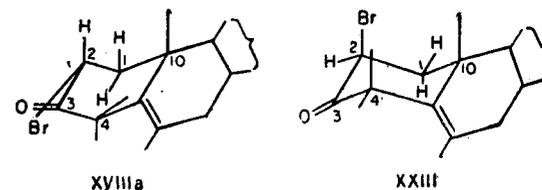
Результаты суммированы в табл. 6-2 [9], в которой протон С-2 каждого соединения обозначен через X, метиленовые протоны С-1 обозначены через А и В; за А всегда принималась слабополярная часть пары АВ. Вследствие того что во всех случаях наблюдался резонансный сигнал протона А, был возможен полный анализ систем АВХ. Более того, для соединений XVI—XVIII были определены по меньшей мере три линии, принадлежащие протону С-1, что дало хорошую основу для спектрального анализа. Полученные данные указывают на то, что в изученных бромкетонах значение δ_{AB} достаточно велико для того, чтобы расщепления первого порядка отличались от истинных констант взаимодействия менее чем на 0,2 *гц* [9]. Ранее отмечалось (гл. 3, разд. 2Б), что 2 α -бромхолестан-3-он XIX приближается к системе АМХ.

Прежде чем перейти к детальному рассмотрению полученных результатов, упомянем о полезном обобщении, сделанном в работе [9]. Согласно этому обобщению, если в трехспиновой системе типа XX, в которой двугранный угол между геминаль-

ными протонами равен 120° , константы вициального взаимодействия велики, т. е. больше чем 5,5 *гц*, протон H_x должен лежать за геминальными протонами (XXI), а не между ними (XXII). Это правило справедливо для всех обычно встречающихся фрагментов ($\text{X} = \text{Br}, \text{OH}, \text{OOCCH}_3$ и т. д.) и отражает экспериментально определяемые величины коэффициентов при $\cos^2 \phi$ в уравнении Карплуса (гл. 3, разд. 4А).



Польза вышеуказанного положения в конформационных исследованиях очевидна из следующего примера. Инфракрасный и ультрафиолетовый спектры бромкетона, полученного бромированием Δ^5 -4,4,6-триметилхолестен-3-она, показывают, что соединение содержит аксиальный бром [9] и поэтому является 2 α -бромпроизводным XVIII, в котором кольцо А имеет конформацию «ванна» (см. XVIIIа), или же 2 β -бромпроизводным с кресловидным кольцом А (см. XXIII). Из данных спектра ЯМР, представленных в табл. 6-2 (см. XVIII; J_{AX} и J_{BX} больше 5,5 *гц*), можно тотчас же сделать вывод, что протон С-2 должен лежать вне метиленовых протонов С-1, как в XXI, и единственно возможной структурой для этого соединения будет XVIIIа, в которой кольцо А имеет конформацию «ванна». Пространственные взаимодействия между атомом брома и метильными группами С-4 и С-10, имеющие место в XXIII, совершенно отсутствуют в конформации XVIIIа. Можно также видеть, что ситуация XXI повторяется во всех соединениях табл. 6-2.



Предполагая зависимость констант вицинального взаимодействия лишь от $\cos^2 \phi$, из данных, собранных в табл. 6-2, можно получить следующие усовершенствования уравнения Карплуса:

$$J = 12 \cos^2 \phi, \quad 0^\circ \leq \phi \leq 90^\circ; \quad (6-1)$$

$$J = 14 \cos^2 \phi, \quad 90^\circ \leq \phi \leq 180^\circ. \quad (6-2)$$

В этих уравнениях коэффициенты при $\cos^2 \phi$ справедливы лишь для фрагментов $\text{>C}-\text{CH}_2-\text{CHBr}-\overset{\text{O}}{\text{C}}$ и согласуются со всеми константами взаимодействия в тех случаях, когда протон А имеет 1α - или 1β -конфигурацию, как указано в табл. 6-2. Эти соотношения, по-видимому, являются лишь приближенными, так как $J_{\text{вип}}$ зависит также от ориентации электроотрицательных заместителей по отношению к циклической системе (гл. 6, разд. 3А и 3В).

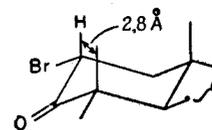
Из других физических экспериментов известно [8, 9], что в Δ^8 -2 α -бромланостен-3-оне XV и 2 α -бромхолестан-3-оне XIX кольцо А имеет приблизительно кресловидную конформацию, в которой бром экваториален. Константы взаимодействия для XV и XIX очень близки; следовательно, пространственное отталкивание между аксиальными метильными группами в XV мало влияет на двугранные углы между протонами С-1 и С-2. Изучение моделей подтверждает, что некоторое отклонение метильных групп С-4 и С-10 может быть объяснено и без значительного изменения этих углов [9].

Полуколичественный анализ данных в табл. 6-2 показывает, что Δ^5 -2 α -бром-4, 4, 6-триметилхолестен-3-он XVIII имеет конформацию «ванна» XVIIIа. Очень близкие константы взаимодействия наблюдались и для соединения XVII; следовательно, кольцо А в XVII и XVIII имеют одинаковую конформацию. Приближенный расчет двугранных углов при помощи уравнений (6-1) и (6-2) показывает, что кольцо А в обоих соединениях имеет форму классической «ванны», в которой «нос» и «корму»¹⁾ образуют атомы С-3 и С-10 соответственно (см. XVIIIа) [9]. Приближенный расчет двугранных углов для Δ^8 -2 β -бромланостен-3-она XVI показывает, что кольцо А имеет конформацию, проме-

¹⁾ В английской литературе для конформации «ванна» обычно используется термин «лодка» (boat), что объясняет применение авторами терминов «нос» и «корма». — Прим. перев.

жуточную между формами классической «ванны», в которых «нос» и «корму» образуют атомы С-2, С-5 и С-3, С-10, но более вероятно последняя форма (двумерное изображение этой конформации очень близко, по-видимому, к геометрии кольца А в XVIIIа). Такое строение уменьшает 1,3-диаксиальные взаимодействия между 2 β -бромом и 4 β - и 10 β -метильными группами.

Наконец, интересно отметить, что протон С-2 в 2 α -бромхолестан-3-оне XIX резонирует на 0,4 м.д. в более сильном поле, чем соответствующий водород в Δ^8 -4, 4, 14-триметильном аналоге соединения XV, несмотря на то что эти соединения имеют одинаковую конформацию. Вследствие того что двойная связь в последнем соединении находится на расстоянии 6 Å от протона С-2, маловероятно, чтобы это различие было обусловлено анизотропией двойной связи. Было отмечено [9], что увеличение дезэкранирования 2 β -протона в XV может быть удовлетворительно объяснено с точки зрения вандерваальсовых взаимодействий (гл. 1, разд. 1А) с привлечением 4 β -метильной группы, расположенной рядом с 2 β -протоном (см. XVа). Этот вопрос рассматривается более подробно в разд. 1 гл. 8.



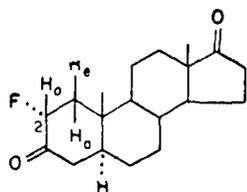
XVа

4. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРИБЛИЖЕНИЯ ПЕРВОГО ПОРЯДКА

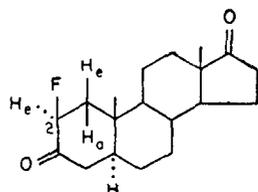
Конформации многих циклических соединений были определены на основании изучения части X системы АВХ и родственных систем. Вполне вероятно, что эти выводы справедливы для большинства случаев, в которых химический сдвиг между протонами А и В достаточно велик; однако *следует помнить, что твердо это не установлено*. Поэтому если в некоторых структурах, обсуждаемых в этом разделе, сдвиг δ_{AB} приблизительно равен нулю, то выводы, сделанные относительно двугранных углов, могут быть глубоко ошибочными. Однако совпадение результатов, полученных в работах, приведенных ниже, с результатами, полученными другими методами, говорит в пользу

приближения первого порядка, используемого в этих случаях.

Были изучены спектры ЯМР 2α -фтор- 5α -андростан-3,17-диона XXIV и 2β -фтор- 5α -андростан-3,17-диона XXV [10]. Наблюдаемые расщепления (предполагаемые константы взаимодействия обозначены $J_{\text{предп}}$) резонансного сигнала 2α -протона (см. XXIV и XXV) дают возможность предположить, что кольцо A в обоих соединениях имеет конформацию «кресло». Этот вывод подтверждается изучением дипольных моментов, дисперсии оптического вращения, ультрафиолетовых и инфракрасных спектров [10].



XXIV



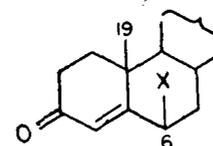
XXV

Растворитель	$J_{\text{предп}}_{2\beta, 1\alpha}$	$J_{\text{предп}}_{2\beta, 1\beta}$	$J_{\text{предп}}_{2\beta, F}$	$J_{\text{предп}}_{2\alpha, 1\alpha}$	$J_{\text{предп}}_{2\alpha, 1\beta}$	$J_{\text{предп}}_{2\alpha, F}$
	(a, a)	(a, e)		(e, a)	(e, e)	
CDCl_3	12,4	7,0	49,7	3,9	3,9	49,3
$\text{CH}_3\text{—C}\equiv\text{N}$	12,7	7,4	47,7	6,1	6,1	49,5

Очень интересной особенностью этих данных является относительно большое увеличение расщеплений, обусловленных диэквиаториальным и экваториально-аксиальным взаимодействиями в соединении XXV, при переходе от раствора в дейтерохлороформе к ацетонитрильному раствору (ср. 3,9 и 6,1 гц). Вполне вероятно, что при переходе от одного растворителя к другому изменяется $\delta_{1\alpha, 1\beta}$, но этот эффект не объясняет наблюдаемого явления, так как $J_{e\alpha} + J_{ee}$ в XXV не зависит от $\delta_{1\alpha, 1\beta}$. Если исключить зависимость констант взаимодействия от растворителя, тогда наиболее разумным будет предположение, что конформации соединения XXV в дейтерохлороформе и ацетонитриле несколько отличаются друг от друга. Очевидно, 2α -протон не может делить пополам угол между 1α - и 1β -протонами в обеих конформациях, следовательно, константа $J_{\text{вип}}$ должна зависеть не только от двугранного угла ϕ , но по крайней мере еще от одной переменной. Эти результаты показывают еще раз,

с какой осторожностью нужно проводить конформационный анализ.

Метод ЯМР был использован и для определения конформации кольца B в некоторых 6β -замещенных Δ^4 -3-кетостероидах [11]. В тех случаях, когда 6β -заместители относительно невелики (см. XXVI, X=OH или OOCCH_3), резонансный сигнал 6α -протона имеет триплетный характер ($J_{6\alpha, 7\alpha} \approx J_{6\alpha, 7\beta} \approx 2,5$ гц); дополнительное расщепление наблюдается в тех случаях, когда X — ацетамидная группа ($-\text{NHCOCH}_3$, $J_{6\alpha, \text{NH}} = 7,5$ гц) или атом фтора ($J_{6\alpha, F} = 49,0$ гц).

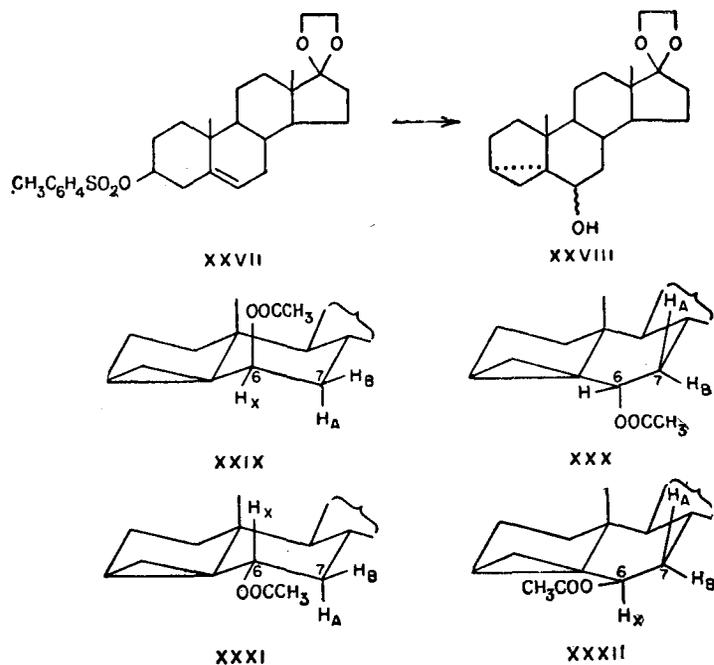


XXVI

Другая картина наблюдается в том случае, когда 6β -заместитель имеет большие размеры [11]. Так, в 6β -хлор- или 6β -бром- Δ^4 -3-кетостероидах резонансный сигнал 6α -протона появляется в виде квартета, структура которого говорит о том, что имеет место искажение кольца B. Полученные результаты позволяют предположить, что если аксиальный 6β -заместитель такой же по размеру или еще больше, чем хлор, то кольцо B будет существовать в форме искаженного кресла вследствие вандерваальсового отталкивания между 6β -заместителем и метильной группой C-19 [11]. Недавно была изучена конформация кольца C в некоторых 11-кетостероидах, причем применялся метод [12], не отличающийся от изложенного выше.

В заключение целесообразно рассмотреть пример, когда неизвестны ни конфигурация заместителя, ни конформация кольца, в котором находится этот заместитель. Сольволиз Δ^5 - 3β -тозилата XXVII приводит к 3α , 5α -цикло-6-олу XXVIII. Окисление XXVIII в 6-кетон с последующим восстановлением литийалюминийгидридом дает эимерный 6-спирт, также выражающийся формулой XXVIII [13]. Проблема определения конфигурации в двух ацетатах — производных от эимерных 6-спиртов — усложняется тем, что кольцо B может существовать как в форме кресла, так и в форме ванны. Поэтому для одного эимера нужно рассматривать структуры XXIX и XXXII, а для другого —

структуры XXX и XXXI [13]:



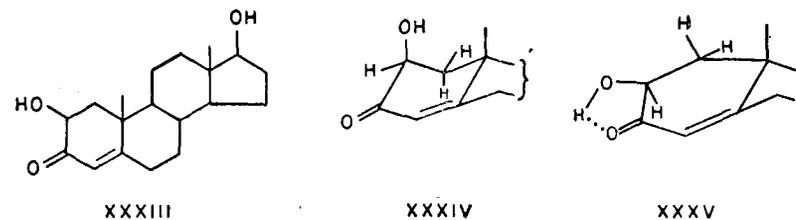
Резонансный сигнал протона С-6 появляется в виде искаженного триплета ($J_{\text{АХ}}^{\text{предп}} = J_{\text{ВХ}}^{\text{предп}} = 2,7$ гц) с центром при $\delta = 4,47$ [13]. Это наблюдение позволяет предположить, что протон С-6 очень приблизительно делит пополам угол между метиленовыми протонами С-7 и должен поэтому быть экваториальным, как в XXIX или XXX. В эпимерном ацетате наблюдается квартет с центром при 5,07, причем $J_{\text{АХ}}^{\text{предп}} = 12$ гц и $J_{\text{ВХ}}^{\text{предп}} = 4,3$ гц [13]. Эти расщепления обусловлены аксиально-аксиальным и аксиально-экваториальным взаимодействиями соответственно, и поэтому H_x в этом соединении должен быть аксиальным (т. е. XXXI или XXXII).

1,3-Диаксиальное взаимодействие между метильной группой С-19 и ацетатной группой в соединении XXIX наводит на мысль, что это соединение существует в форме ванны XXXII. Если же один из эпимеров имеет структуру XXXII с аксиальным протоном С-6, из данных ЯМР следует, что другой эпимер должен иметь структуру XXX (протон С-6 экваториален). Однако нет никакого сомнения в том, что структура XXXI более стабильна,

чем возможная структура XXX с конформацией «ванны», ибо в XXXI отсутствуют какие-либо невыгодные взаимодействия. Следовательно, эпимеры должны существовать в виде XXIX и XXXI, имея при этом форму кресла с известной стереохимией атома С-6 [13]. Необходимо отметить, что аксиальный протон С-6 резонирует в более слабом поле, чем экваториальный протон, что противоречит обычному правилу (гл. 3, разд. 3). Было предположено [13], что необычные сдвиги обусловлены различным экранированием 3, 4, 5-циклопропановым кольцом.

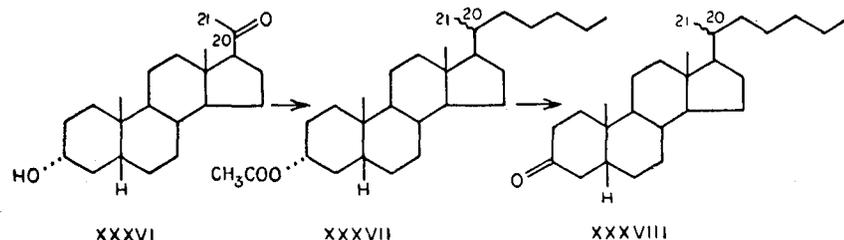
5. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛОЖЕНИЙ РЕЗОНАНСНЫХ СИГНАЛОВ АНГУЛЯРНЫХ МЕТИЛЬНЫХ ГРУПП

В разд. 2В гл. 2 отмечалось, что, если происходит деформация скелета, аддитивность значений, приведенных в табл. 2-3, выполняться не будет. Поэтому большие отклонения от аддитивности могут быть использованы в конформационном анализе. Например, если в Δ^4 -андростен-2 β , 17 β -диол-3-оне XXXIII метильная группа С-19 и 2 β -гидроксильная группа расположены 1,3-диаксиально по отношению друг к другу, то сигнал метильной группы С-19 в этом соединении появляется на 0,2 м.д. в более слабом поле, чем соответствующий сигнал при отсутствии 2 β -гидроксильной группы [14]. Обычно сдвиг в слабое поле, обусловленный гидроксильной группой, равен 0,01 м.д. [14]. Это наблюдение позволяет предположить, что кольцо А имеет конформацию, отличную от конформации XXXIV (раствор в дейтерохлороформе). Действительно, значения констант вициального взаимодействия между протонами С-1 и С-2 позволяют предположить конформацию XXXV, которая может быть обусловлена внутримолекулярной водородной связью между функциональными группами [14]. Такое объяснение подтверждается данными по дисперсии оптического вращения [14].



В синтезе холестерина [15] из синтетического *d*, 1-5 β -прегнан-3 α -ол-20-она XXXVI в качестве промежуточного соединения была получена смесь олефинов с ненасыщенной боковой цепью при

C-20. Гидрирование этого промежуточного продукта дало смесь эимерных у C-20 экикопростанилацетатов XXXVII, из которой с помощью дробной кристаллизации был выделен в чистом виде преобладающий эимер. Проблема определения конфигурации у C-20 решалась следующим образом. Оба ацетата (один — кристаллический, чистый, другой — маслообразный, слегка загрязненный) были превращены в эимерные у C-20 копростаноны (XXXVIII, кристаллический и маслообразный соответственно), и на этой стадии было проведено сравнение их с чистым природным копростаноном [15].

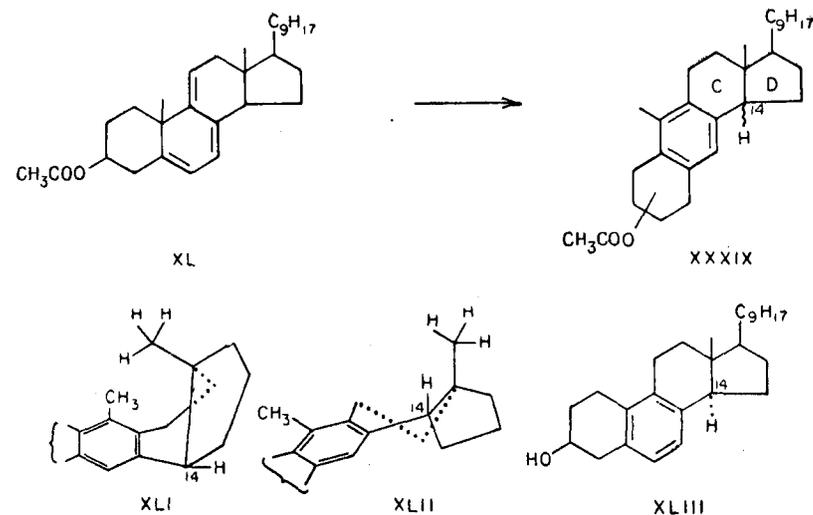


Инфракрасные спектры всех трех соединений оказались одинаковыми. Сравнение точек плавления природного копростаноны и кристаллического эимера C-20 неразумно, так как первый оптически активен, а последний является *d, l*-разновидностью. Однако спектроскопия ЯМР ясно показала различие в стереохимии атома C-20 в природном копростаноны и маслообразном *d, l*-изомере, в которых резонансные сигналы метильной группы C-21 появились в виде дублетов при 0,91 и 0,83 м. д. соответственно.

Резонансный сигнал метильной группы C-21 в кристаллическом *d, l*-изомере расположен при 0,91 м. д., как и ожидалось. Следует отметить, что спектроскопия ЯМР является, по-видимому, единственным из существующих физических методов, способным установить идентичность маслообразного *d, l*-изомера с 20-изокапростаноном.

Положение резонансного сигнала метильной группы C-18 в спектре ЯМР антрастероидов (например, XXXIX), которые могут быть получены катализируемой кислотами перегруппировкой таких триенов, как ацетат дегидроэргостерина XL, характеризует стереохимию колец C и D [16]. Например, в 14 β -изомере XXXIX резонансный сигнал метильной группы C-18 расположен при 0,55 м. д., тогда как в 14 α -изомере он находится при 0,95 м. д. Это относительно большое различие становится легко понятным при изучении моделей Дрейдинга. В ряду соединений с *транс*-

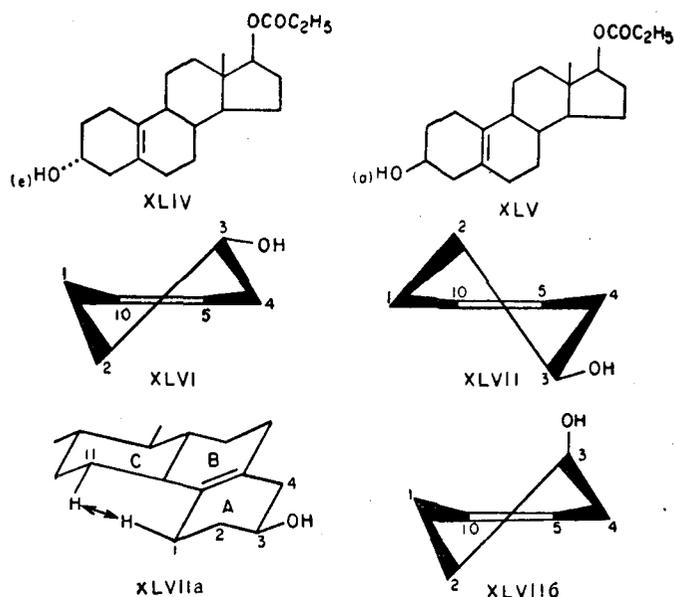
расположением колец C и D один из протонов метильной группы C-18 лежит над ароматическим кольцом (см. XLI), и поле, обусловленное кольцевым током, вызывает сдвиг резонансного сигнала метильной группы C-18 в более сильное поле [16]. В ряду соединений с *цис*-расположением колец C и D экранирование, обусловленного ароматическим кольцом, нет (см. XLII). По-видимому, этот критерий применим каждый раз, когда кольцо B является ароматическим [16]. Поэтому положение резонансного сигнала метильной группы C-18 в неозгостерине XLIII при 0,60 м. д. подтверждает *транс*-расположение колец C и D [16].



6. ДРУГИЕ ПРИМЕРЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНФОРМАЦИИ И КОНФИГУРАЦИИ

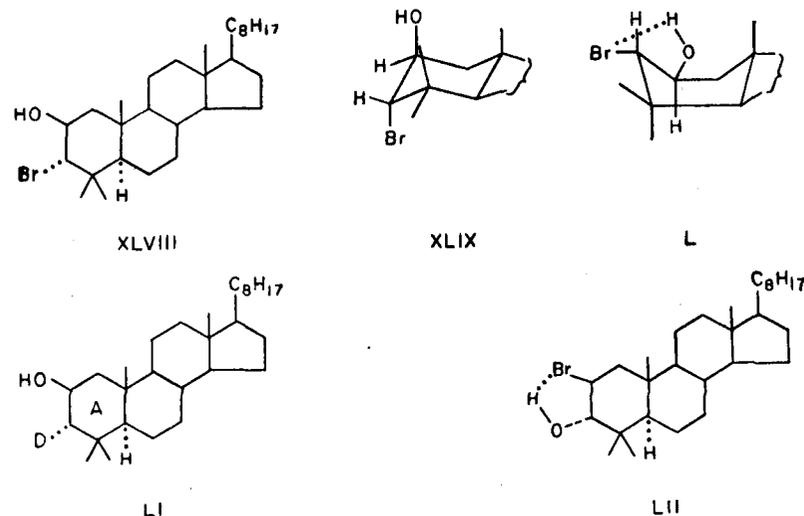
Недавно было проведено интересное исследование [17] конформации кольца A в некоторых $\Delta^{5,10}$ -стероидах. В эимерных спиртах XLIV и XLV значения ширины линии и химического сдвига для протонов C-3 соответствуют приблизительно значениям, предсказанным для аксиального и экваториального протонов, т. е. гидроксильная группа соответственно экваториальна и аксиальна. На первый взгляд это кажется весьма удивительным, так как для кольца A в соединениях XLIV и XLV возможны две полукресловидные (*half-chair*) конформации [18, 19], в которых гидроксильная группа экваториальна (XLVI и XLVII соответственно).

Однако изучение моделей Дрейдинга показывает, что в конформации XLVII возможно сильное взаимодействие между экваториальным 11α -водородом и квазиэкваториальным 1β -водородом (см. XLVIIa) [17]. Для 3β -спирта XLV более выгодной является другая полукресловидная конформация (см. XLVIIб), в которой 3β -заместитель аксиален. Этот вывод подтверждается инфракрасными спектрами и химическими свойствами [17].



Данные, полученные из спектров ЯМР, могут быть использованы для расчета констант равновесия K между двумя конформерами в растворе. Например, инфракрасный спектр бромгидрина XLVIII содержит полосы, соответствующие свободным и водородосвязанным ОН-группам [8]. Это наблюдение можно объяснить, если предположить, что раствор соединения XLVIII содержит равновесную смесь конформеров XLIX (деформированное «кресло») и L (искаженная «ванна»). Такое предположение подтверждается спектром ЯМР соединения XLVIII, в котором константа взаимодействия протонов С-2 и С-3 (8,5 гц) имеет промежуточное значение между соответствующими константами, наблюдаемыми в спирте LI («диэкваториальное» взаимодействие, $J_{2\alpha,3\beta} = 4,5$ гц), имеющем конформацию деформированного «кресла» аналогично XLIX, и бромгидрине LII («диаксиальное» взаимодействие, $J_{2\alpha,3\beta} = 13,5$ гц), который имеет

конформацию искаженной «ванны» аналогично L. Конформация кольца A в LII подтверждается наличием в ИК-спектре полосы, соответствующей водородосвязанной гидроксильной группе.



Для расчета K можно использовать метод, предложенный Илиелом [20]. Так, если n_K — молярная фракция конформации «кресло», n_B — молярная фракция конформации «ванна», J_K и J_B — соответствующие константы взаимодействия, а J — наблюдаемая константа взаимодействия, то справедливо уравнение

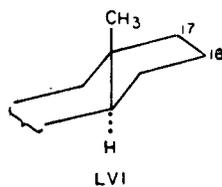
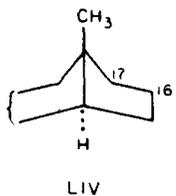
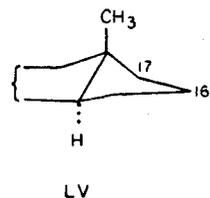
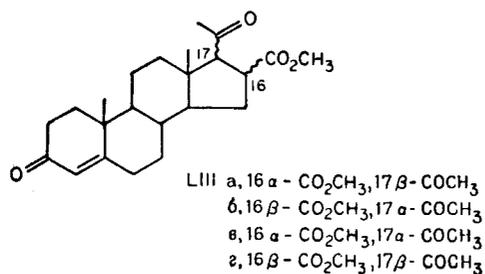
$$J = n_K J_K + n_B J_B \quad (6-3)$$

Если $K = n_K/n_B$ и $n_K + n_B = 1$, то

$$K = \frac{J_B - J}{J - J_K} = \frac{13,5 - 8,5}{8,5 - 4,5} = 1,25.$$

Эта константа равновесия соответствует разности свободных энергий конформаций «ванна» и «кресло», равной около 130 кал/моль [8]. Очевидно, что значительно более высокая энергия конформации «ванна» почти полностью компенсируется способностью брома и гидроксильной группы занимать пространственно выгодное в этом конформере экваториальное положение (см. L). Различие в конформациях XLVIII и LII может быть обусловлено большим вандерваальсовым радиусом брома по сравнению с кислородом (1,95 и 1,40 Å соответственно), вследствие чего конформация «кресло» LII менее стабильна, чем кресловидная конформация XLVIII [8].

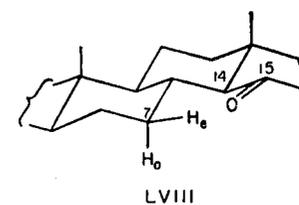
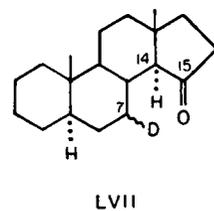
Может оказаться, что число конформационных и стереохимических возможностей в циклической системе будет слишком велико для того, чтобы сделать однозначные отнесения на основании лишь констант вицинального взаимодействия. Такой случай имеет место для четырех 16-метоксикарбонил-20-кетонов (LIIIa—LIIIг), которые изомерны в положениях С-16 и С-17 [21]. Для циклопентанового кольца *D* в стероидах были рассмотрены недавно три возможные конформации (LIV—LVI) [22]. Для каждого стереоизомера рассчитывались приближенные значения $J_{\text{вид}}$ между протонами С-16 и С-17; при этом использовались двугранные углы, измеренные на моделях, и константы из первоначального уравнения Карплуса [см. уравнение (3-5)] [21]. Для каждого стереоизомера были рассмотрены три конформации (LIV—LVI), давшие все 12 возможных значений $J_{16\text{H}, 17\text{H}}$.



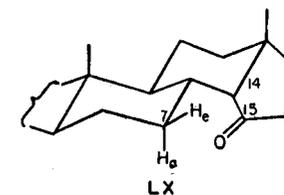
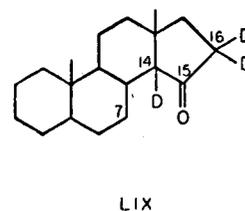
Не удивительно, что рассчитанные и измеренные значения $J_{16\text{H}, 17\text{H}}$ не приводят к решению проблемы. Например, результат для одного стереоизомера, дающий $J_{16\text{H}, 17\text{H}} \approx 1$ гц, соответствовал как соединению LIIIa в конформации LVI, так и соединению LIIIб в конформации LIV или LV. Однако можно определить все изомеры, если рассматривать константы взаимодействия вместе с положением резонансного сигнала метильной группы С-18 в спектрах четырех соединений [21].

Недавно в связи с масс-спектрометрическими исследованиями был предложен [23] интересный метод определения конфигурации дейтерия в 7-*d*₁-5 α -андростан-15-оне LVII.

Спектр незамещенного исходного кетона содержит слабополюсные сигналы с центром при 2,65, соответствующие одному протону. Эти сигналы отсутствуют в спектре 7-*d*₁-аналога LVII. По аналогии с поведением 11-кетонов и 7-кетонов (гл. 4, разд. 2) разумно предположить, что 15-кетогруппа будет дезэкранировать 7 β -протон (см. LVIII) и поэтому атом дейтерия в LVII будет экваториальным (β).



Подтверждение этого вывода следует из спектра 14 β , 16, 16-*d*₃-5 α -андростан-15-она LIX, который содержит очень широкий слабополюсный сигнал с центром при 2,5 м.д., также соответствующий одному протону. В этом 14 β -изомере кольцо *D* повернуто вниз так, что 15-кетогруппа должна дезэкранировать аксиальный 7 α -протон (см. LX). Отнесение резонансного сигнала при 2,5 м.д. 7 α -протону в соединении LIX согласуется с его положением в спектре 14 β -изомера LVII.



7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В конце этой главы следует повторить два важных вывода.

1. Применяемый метод оценки констант взаимодействия из части X спектров АВХ является необоснованным и должен быть отвергнут. Более совершенный анализ одним из методов в общих чертах был описан в разд. 3 гл. 6.

2. Несмотря на то что зависимость констант вицинального взаимодействия от двугранных углов является наиболее важной, для определения $J_{\text{вид}}$ некоторое значение могут иметь и другие переменные. Поэтому двугранные углы, рассчитанные из

констант взаимодействия, не следует приводить, например, с точностью до 1°. Лучше говорить, что углы «велики», «малы», «около 90°» и т. д. Если необходимо привести отдельные значения, желательно всегда характеризовать их как «приблизительные».

ЛИТЕРАТУРА

1. Williams D. H., Bhacca N. S., неопубликованные данные.
2. Робертс Д. ж., Введение в анализ спектров ЯМР высокого разрешения (спин-спиновое взаимодействие), ИЛ, М., 1963, стр. 89.
3. Williams D. H., Bhacca N. S., J. Am. Chem. Soc., **86**, 2742 (1964).
4. Freeman R., Anderson W. A., J. Chem. Phys., **37**, 2053 (1962).
5. Williamson K. L., Johnson W. S., J. Am. Chem. Soc., **83**, 4623 (1961).
6. Schmitz F. J., Johnson W. S., Tetrahedron Letters, 647 (1962).
7. Johnson W. S., Bauer V. J., Margrave J. L., Frisch M. A., Dreger L. H., Hubbard W. N., J. Am. Chem. Soc., **83**, 606 (1961).
8. LaBlanche-Comblie A., Levisalles H., Pete J.-P., Rudler H., Bull. Soc. Chim. France, **1963**, 1689.
9. Abraham R. J., Holker J. S. E., J. Chem. Soc., **1963**, 806.
10. Allinger N. L., De Rooze M. A., Miller M. A., Waegell B., J. Org. Chem., **28**, 780 (1963).
11. Tori K., Kuriyama K., Chem. a. Ind., 1525 (1963).
12. Tori K., Tomita T., Itazaki H., Narisada M., Nagata W., Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **11**, 956 (1963).
13. Tadanier J., Cole W., J. Org. Chem., **27**, 4611 (1962).
14. Kuriyama K., Kondo E., Tori K., Tetrahedron Letters, 1485 (1963).
15. Keana J. F. W., Johnson W. S., Steroids, в печати.
16. Steele J. A., Cohen L. A., Mosettig E., J. Am. Chem. Soc., **85**, 1134 (1963).
17. Levine S. G., Eudy N. H., Farthing E. C., Tetrahedron Letters, 1517 (1963).
18. Barton D. H. R., Cookson R. C., Klyne W., Shoppee C. W., Chem. and Ind., 21 (1954).
19. Физер Л., Физер М., Стероиды, изд. «Мир», М., 1964, стр. 117.
20. Eliel E. L., Chem. and Ind., 568 (1959).
21. Crooss A. D., Crabbé P., J. Am. Chem. Soc., **86**, 1221 (1964).
22. Brutcher E. V., Bauer W., J. Am. Chem. Soc., **84**, 2236 (1962).
23. von Mutzenbecher G., Bhacca N. S., Williams D. H., Djergassi S., неопубликованные данные.

ВЛИЯНИЕ РАСТВОРИТЕЛЯ

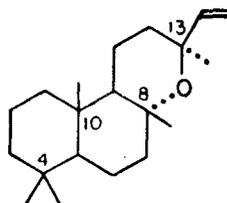
1. ВВЕДЕНИЕ

Вполне вероятно, что определение структуры природных соединений можно значительно упростить, если изучить смещения резонансных сигналов, обусловленные влиянием растворителя, однако до сих пор в этой области сделано очень мало. В этом введении формулируются некоторые общие положения, причем все растворители разделяются на две группы: ароматические и неароматические.

А. Неароматические растворители

К часто используемым неароматическим растворителям относятся хлороформ, сероуглерод, четыреххлористый углерод, хлористый метилен, циклогексан, ацетон и ацетонитрил. Когда в этих соединениях растворяют полярные молекулы, последние поляризуют окружающие их молекулы растворителя, что приводит к возникновению в растворенном веществе электрического поля, называемого «реакционным полем» («reaction field») [1—5]. Это «реакционное поле» изменяет магнитное экранирование протонов растворенного вещества; сдвиги, обусловленные таким влиянием растворителя, обычно относительно малы (порядка 0,1 м.д. или меньше) и почти всегда [1] направлены в сторону более слабого поля, причем тем сильнее, чем больше диэлектрическая проницаемость растворителя (ϵ). Существует приблизительно линейная зависимость между сдвигом, обусловленным растворителем, и $(\epsilon-1)/(\epsilon+1)$ [1—7], хотя иногда наблюдаются и аномальные сдвиги [6, 8]. При проведении исследований влияния растворителя на химические сдвиги следует избегать таких растворителей, которые могут взаимодействовать с растворенным веществом посредством сил Ван-дер-Ваальса (например, CH_2I_2) или с образованием водородной связи.

Вышеуказанные положения могут быть проиллюстрированы на примере изучения окиси эпиманола I [8].



В табл. 7-1 приведены положения резонансных сигналов метильных групп в спектрах, снятых для 5%-ных растворов соединения I в различных растворителях; в крайнем правом столбце приведена разность $\nu(C-13) - \nu(C-8)$.

Таблица 7-1

Положения резонансных сигналов метильных групп C-10, C-8 и C-13 окиси эпиманола I в различных растворителях [8]

Растворитель	Диэлектрическая проницаемость ϵ	ν , гц при 60 Мгц			$\nu(C-13) - \nu(C-8)$, гц при 60 Мгц
		(C-10)	(C-8)	(C-13)	
Циклогексан	2,02	51,3	60,4	67,1	6,7
Четыреххлористый углерод	2,24	51,0	62,4	69,0	6,6
Сероуглерод	2,64	50,6	60,2	67,1	6,9
Хлороформ	4,81	52,0	69,0	74,2	5,2
Хлористый метилен	9,1	51,1	64,2	71,7	7,5
Циклогексанон	18,03	52,0	62,8	72,0	9,2
Ацетон	20,7	51,9	62,6	72,1	9,5

На рис. 69 изображена зависимость $\nu(C-13) - \nu(C-8)$ от $(\epsilon - 1)/(\epsilon + 1)$. Из табл. 7-1 можно видеть, что изменение положения резонансного сигнала метильной группы при C-10 мало сравнимо с соответствующими изменениями для метильных групп C-8 и C-13. Это наблюдение подтверждает предположение о том, что протоны, расположенные рядом с полярными группами (в данном случае с атомом кислорода в тетрагидропирановом кольце), больше других испытывают на себе действие реакционного поля. Если построить зависимость $\nu(C-8)$ или $\nu(C-13)$ от $(\epsilon - 1)/(\epsilon + 1)$, то можно видеть, что результаты для

четыреххлористого углерода, сероуглерода и хлороформа являются аномальными, т. е. линейная зависимость наблюдается лишь в том случае, если эти растворители исключить [6, 8]. Однако аномалия становится менее ярко выраженной, если построить зависимость разности $\nu(C-13) - \nu(C-8)$ от $(\epsilon - 1)/(\epsilon + 1)$ [8], эта зависимость будет почти линейной [8].

Вышеприведенные результаты позволяют предположить, что такой подход может быть очень полезным при отнесении сигналов в спектрах ЯМР полярных молекул. Следует отметить, что

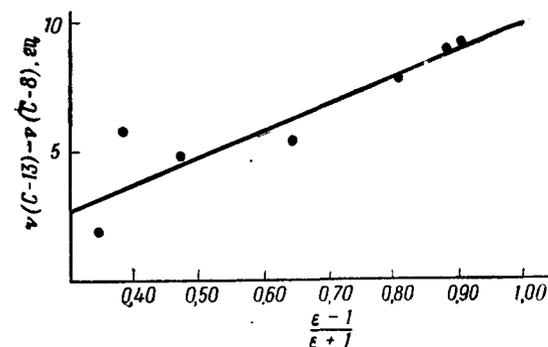


Рис. 69.

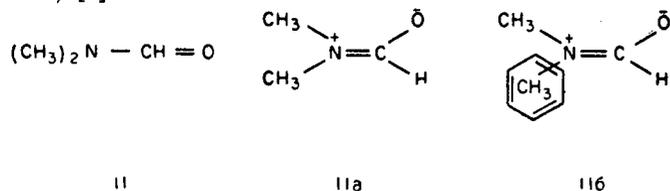
исследования необходимо проводить с разбавленными растворами (3—8%) [8], чтобы исключить такие эффекты, как образование водородной связи, вандерваальсово взаимодействие и влияние магнитной анизотропии (например, в бензоле) [1].

Б. Ароматические растворители

При сравнении спектров, снятых в неароматических растворителях (либо, если это возможно, спектров чистых жидкостей) и в ароматических растворителях, наблюдаются значительные сдвиги протонных резонансных сигналов. Эти сдвиги обусловлены анизотропией магнитной восприимчивости ароматических растворителей.

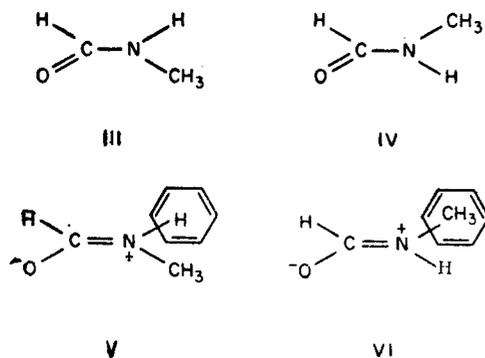
Для того чтобы понять это явление, рассмотрим спектры некоторых амидов. В спектре N, N-диметилформаида II очевидна неэквивалентность метильных групп [9], так как свободное вращение вокруг двойной связи в резонансной форме II невозможно. Если N, N-диметилформаид II растворить в бензоле, то можно видеть, что резонансный сигнал одной из метильных групп сдвигается в более сильное поле гораздо больше, чем

резонансный сигнал другой метильной группы. Представление о величине таких сдвигов можно получить, если сравнить разность химических сдвигов резонансных сигналов метильных групп N, N-диметилформамида II в 0,06 M растворах в хлороформе и бензоле при бесконечном разбавлении (0,083 и 0,67 м.д. соответственно) [9].



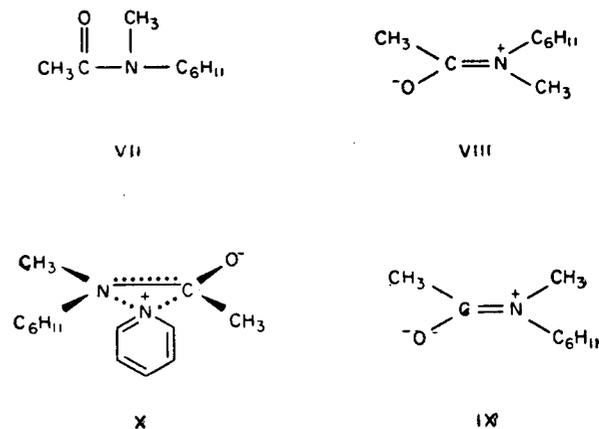
Преимущественное экранирование в бензоле одной из метильных групп можно объяснить образованием молекулярного комплекса между растворителем и растворенным веществом [9]. Было предположено, что молекула амида связывается с молекулой бензола таким образом, что атом азота, на котором имеется частичный положительный заряд, располагается около области высокой π -электронной плотности в ароматическом кольце, а отрицательно заряженный карбонильный кислород располагается как можно дальше от центра бензольного кольца (см. II б). Метильная группа, лежащая над бензольным кольцом, будет экранирована значительно сильнее другой метильной группы.

Предположение о специфических взаимодействиях между π -электронами бензольного кольца и частичными положительными зарядами в молекуле подтверждается результатами, полученными [10] для N-метилформамида III. В спектре N-метилформамида имеются два вида резонансных сигналов, каждый из которых соответствует конфигурациям III и IV относительно пептидной связи. Преобладает *цис*-форма III (92%) [10].



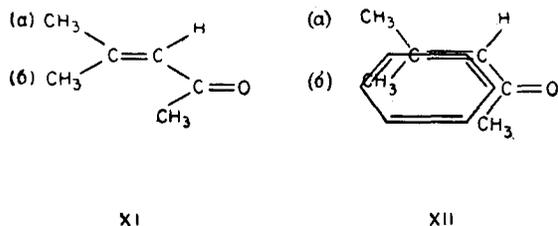
Если сравнить спектры чистого N-метилформамида III и его бензольного раствора, можно видеть, что резонансный сигнал метильной группы *транс*-формы IV претерпевает значительно больший сдвиг в более сильное поле, чем соответствующий сигнал *цис*-формы III. Это наблюдение легко понять, если предположить образование комплексов, изображенных резонансными структурами V и VI, в которых плоскость бензольного кольца параллельна молекуле амида и расположена так, что π -электронное облако взаимодействует с положительным зарядом на азоте, оставаясь тем не менее на предельно большом расстоянии от отрицательного заряда на кислороде [10].

Было изучено также [11] влияние пиридина на химические сдвиги резонансных сигналов метильных групп в N-метил-N-циклогексилацетамиде VII. В противоположность бензолу разбавление раствора VII в четыреххлористом углероде пиридином вызывает сдвиги в слабое поле обоих C-метильных сигналов и одного N-метильного сигнала резонансных форм VIII и IX. Второй N-метильный сигнал претерпевает очень малый сдвиг в сильное поле. Поэтому было предположено [12], что в комплексе пиридин — амид молекула пиридина ориентирована приблизительно перпендикулярно плоскости амидной группы (см. X). Такое расположение должно приводить вследствие характера анизотропии магнитной восприимчивости пиридина преимущественно к сдвигам в слабое поле, что и наблюдалось в экспериментах.



Вышеуказанные положения были применены и к другим органическим соединениям. Например, в спектре окиси мезитила XI при переходе от чистой жидкости к бензольному раствору

резонансные сигналы смещаются в более сильное поле в следующем порядке: $\text{CH}_3(\text{б}) > \text{COCH}_3 > \text{CH}_3(\text{а})$ (см. XI) [12]. Эти результаты можно объяснить, если предположить образование молекулярного комплекса XII между окисью мезитила и бензолом [12]; положительный конец молекулы связывается с π -электронной системой кольца, а отрицательный конец карбонильной группы расположен от кольца предельно далеко.



2. ВЛИЯНИЕ БЕНЗОЛА НА РЕЗОНАНСНЫЕ СИГНАЛЫ МЕТИЛЬНЫХ ПРОТОНОВ

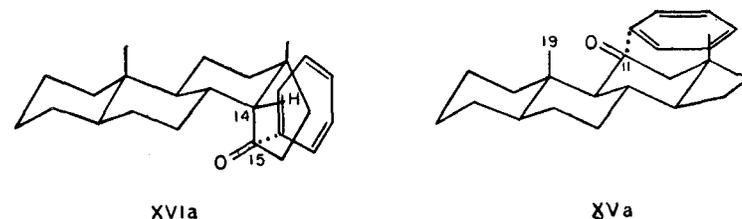
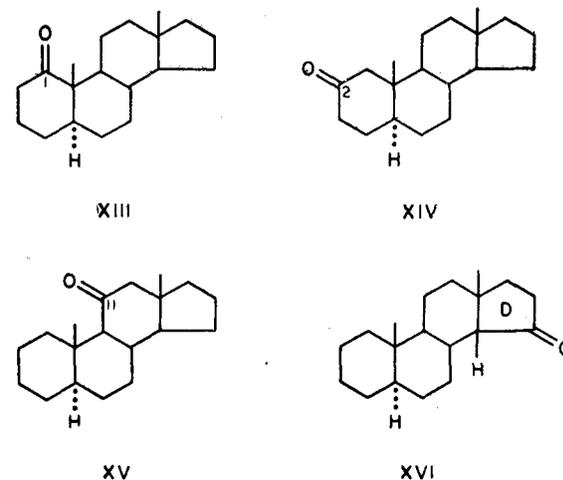
В разд. 1 гл. 7 указывалось, что бензол склонен к образованию молекулярных комплексов с молекулами, имеющими центры частичного положительного заряда. Стероиды являются идеальными объектами для исследования таких комплексов, так как сдвиги резонансных сигналов ангулярных метильных протонов могут быть использованы для изучения геометрии комплексов; кроме того, в стероидах можно изучать влияние растворителя на отдельные функциональные группы в различных кольцах.

А. Ангулярные метильные группы

Резонансные сигналы метильных групп C-18 и C-19 5α -андростана расположены при 0,69 и 0,79 в растворе в дейтерохлороформе и при 0,71 и 0,79 в растворе в бензоле [13]. Следовательно, между молекулами растворителя и растворенного вещества нет существенных взаимодействий при отсутствии полярных функциональных групп, и положения резонансных сигналов ангулярных метильных групп изменяются при переходе от дейтерохлороформа к бензолу лишь вследствие различных свойств этих растворителей.

Полученные для ряда кетостероидов предварительные результаты [13] согласуются с принципами, изложенными в разд. 1Б гл. 7; в табл. 7-2 приведены данные для ряда кетосте-

роидов XIII—XVI; рассчитанные значения для раствора в дейтерохлороформе получены с помощью табл. 2-3.



Из табл. 7-2 видно, что, если карбонильная группа расположена относительно близко к метильной группе C-19, но удалена от C-18, как в 1-кетоне XIII или 2-кетоне XIV, то эффект экранирования при переходе от дейтерохлороформа к бензолу $\Delta = \delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{набл}} - \delta_{\text{C}_6\text{H}_6}$ больше для метильной группы C-19. С другой стороны, в $5\alpha, 14\beta$ -андростан-15-оне XVI, в котором карбонильная группа находится в кольце D, экранирование C-18 больше, чем C-19. Эти результаты подтверждают образование молекулярных комплексов, в которых π -электроны бензольного кольца взаимодействуют с частичным положительным зарядом на карбонильном атоме углерода (см., например, XVIIa), как указывалось в разд. 1Б гл. 7.

Очень интересно, что значение Δ для метильной группы C-19 в 5α -андростан-11-оне XV отрицательно; это единственный

Таблица 7-2

Влияние растворителя на резонансные сигналы
ангулярных метильных групп в некоторых
кетостероидах

(значения δ даны в м.д.)

Соедине- ние	$\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{расч}}$	$\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{набл}}$	$\delta_{\text{C}_6\text{H}_6}$	$\Delta = \delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{набл}} - \delta_{\text{C}_6\text{H}_6}$
XIII C-19	1,17	1,17	0,87	0,30
C-18	0,71	0,69	0,69	0,00
XIV C-19	0,77	0,75	0,59	0,16
C-18	0,70	0,69	0,63	0,06
XV C-19	1,01	1,03	1,17	-0,14
C-18	0,66	0,67	0,56	0,11
XVI C-19	0,73	0,73	0,72	0,01
C-18	1,18	1,17	0,92	0,25

в табл. 7-2 пример дезэкранирования, обусловленного бензолом. Такой факт очень легко объясняется в рамках теории молекулярных комплексов, так как координация бензола с карбонильной группой типа XVa должна вызывать дезэкранирование протонов C-19.

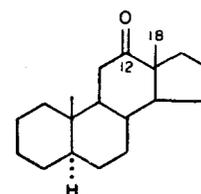
В заключение следует сказать, что такой подход должен принести большую пользу в структурных исследованиях, однако обобщения можно будет делать, лишь когда увеличится число изученных модельных соединений.

Б. Метильные группы, расположенные рядом с карбонильной группой

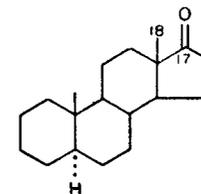
Ввиду значительных сдвигов резонансных сигналов ангулярных метильных групп в бензольном растворе (гл. 7, разд. 2А), очевидно, интересно выяснить, зависят ли сдвиги резонансных сигналов метильных групп, расположенных рядом с карбонильной группой (α), от их конфигурации (аксиального или экваториального расположения).

В 5α -андростан-1-оне XIII, 5α -андростан-12-оне XVII и 5α -андростан-17-оне XVIII метильные группы C-19, C-18 и C-18 соответственно расположены аксиально по соседству с карбонильной группой. Каждый из этих резонансных сигналов при переходе от раствора в дейтерохлороформе к бензольному раствору претерпевает значительный сдвиг в сильное поле ($\Delta = \delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{набл}} - \delta_{\text{C}_6\text{H}_6} = 0,2 - 0,3$ м. д.) [13]. Однако в ацетате 4α -ме-

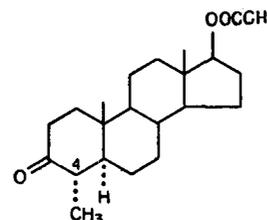
тил- 5α -андростан-17 β -ол-3-она XIX и 2α -метилхолестан-3-оне XX экваториальные метильные группы, расположенные рядом с карбонильной группой, претерпевают, как можно видеть из данных, приведенных под соответствующими формулами, небольшой сдвиг в слабое поле (отрицательное значение Δ) [13].



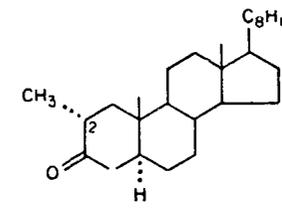
XVII



XVIII



XIX

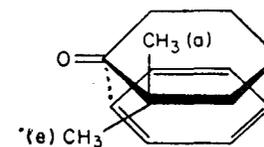


XX

δ_{CDCl_3}	$\delta_{\text{C}_6\text{H}_6}$	Δ
(C-4)CH ₃ 0,99	1,05	-0,06

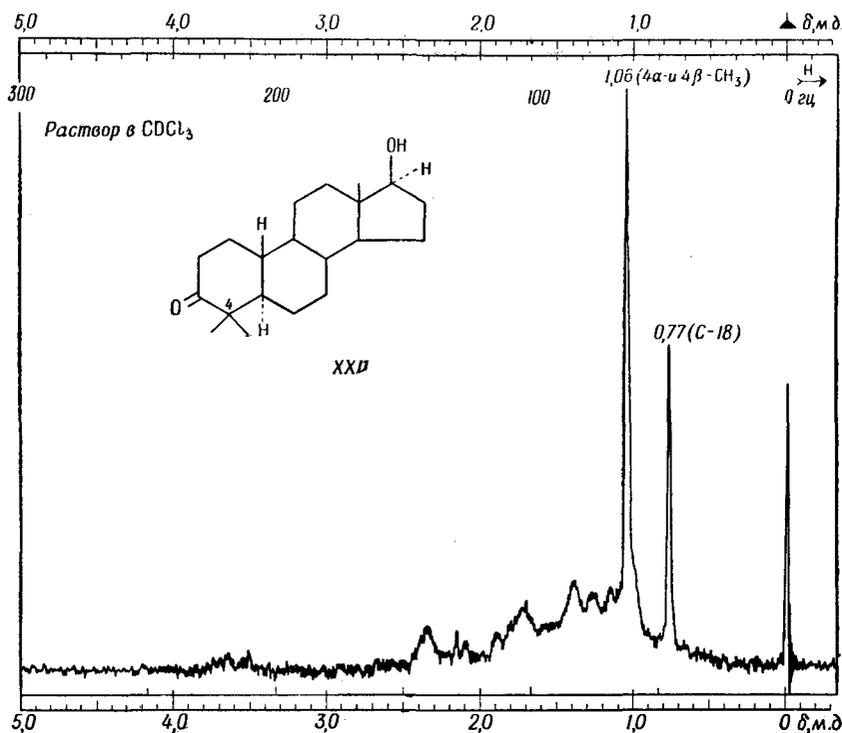
δ_{CDCl_3}	$\delta_{\text{C}_6\text{H}_6}$	Δ
(C-2)CH ₃ 1,01	1,08	-0,07

Эти результаты также говорят об образовании молекулярных комплексов, упоминавшихся в разд. 2А гл. 7; так, можно ожидать, что аксиальные метильные группы будут сильно экранированы, а экранирование экваториальных метильных групп должно быть значительно меньше; возможно даже дезэкранирование последних (см. XXI), что наблюдалось в двух приведенных выше случаях.



XXI

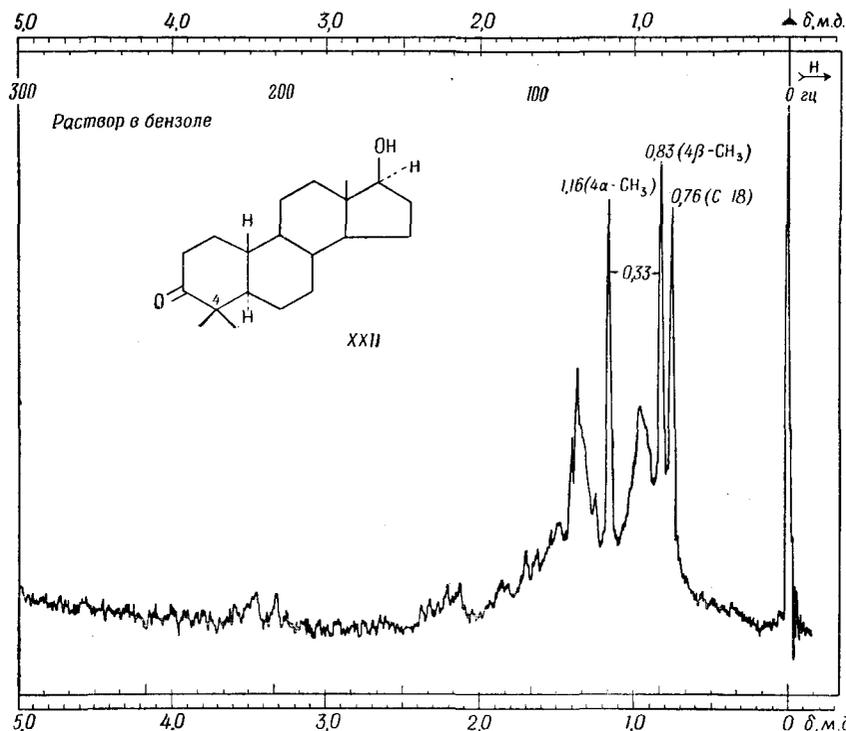
Такой тип корреляций может оказаться очень полезным при отнесении резонансных сигналов метильных групп, особенно в химии тритерпенов, где часто встречаются нерасцепленные метильные сигналы. Поскольку 4,4-диметил-3-кетофрагмент для тритерпенов является обычным, в качестве модельных соедине-



ний был изучен ряд 4,4-диметил-3-кетостероидов [13]. Полученные результаты совпадают с результатами, приведенными выше.

В спектре (рис. 70) 19-нор-4,4-диметил-5 α -андростан-17 β -ол-3-она XXII в дейтерохлороформе резонансный сигнал метильной группы C-18 расположен при 0,77, тогда как две метильные группы C-4 дают сигнал при 1,06. В бензольном растворе (рис. 71) сигнал C-18 едва смещен; резонансный сигнал одной метильной группы C-4 смещен в слабое поле, а другой — в сильное поле (рис. 71). Результаты, приведенные в начале этого раздела, позволяют предположить, что метильная группа, дезэкра-

нированная на 0,1, имеет экваториальную 4 α -конфигурацию, тогда как метильная группа, экранированная на 0,23, имеет аксиальную 4 β -конфигурацию; различие в химическом сдвиге между метильными группами при C-4, обусловленное бензолом, равно 0,33 м. д. (рис. 71).



В спектре (рис. 72) 4,4-диметил-5 α -андростан-3-она XXIII в дейтерохлороформе при 1,06 находятся резонансные сигналы не менее чем трех метильных групп (C-19, 4 α -CH₃, 4 β -CH₃) [13]. В спектре бензольного раствора (рис. 73) все пики хорошо разрешены [13]. Наиболее разумные отнесения сигналов показаны на рис. 73; тогда значения Δ , наблюдаемые для C-18 и C-19, отклоняются не более чем на 0,1 м. д. от значений, наблюдаемых для 5 α -андростан-3-она [13], а 4 α - и 4 β -метильные сигналы претерпевают предсказанные сдвиги в сторону слабого и сильного полей соответственно. Вследствие того что 1,3-диаксиальное

взаимодействие между С-19 и 4 β -метильной группой будет несколько отклонять 4 α - и 4 β -метильные группы от их истинных экваториального и аксиального положений, можно предсказать, что сдвиги между метильными группами С-4, обусловленные влиянием растворителя, будут в XXIII немного меньше, чем в

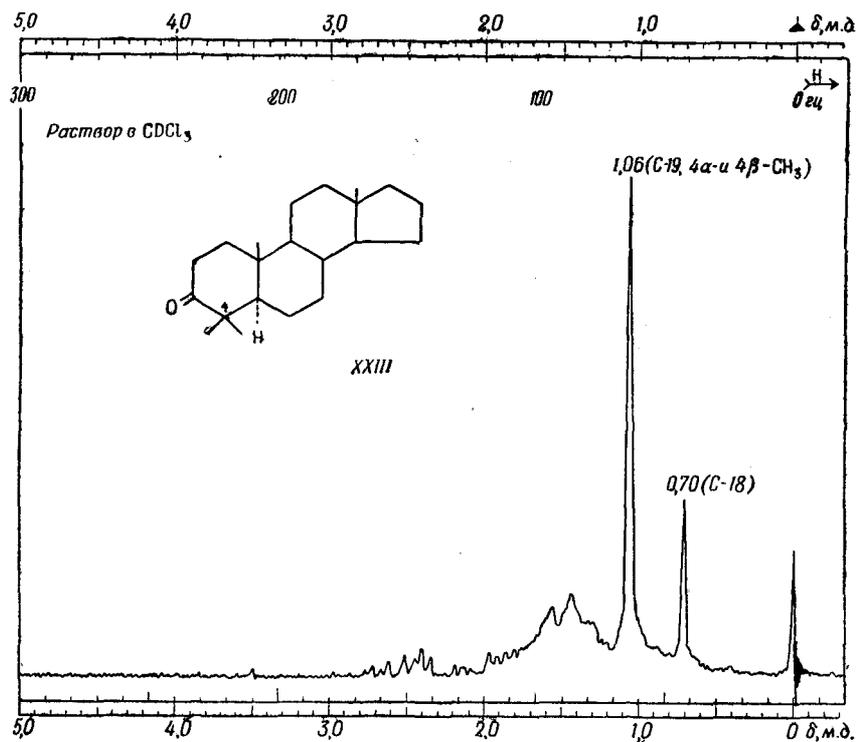
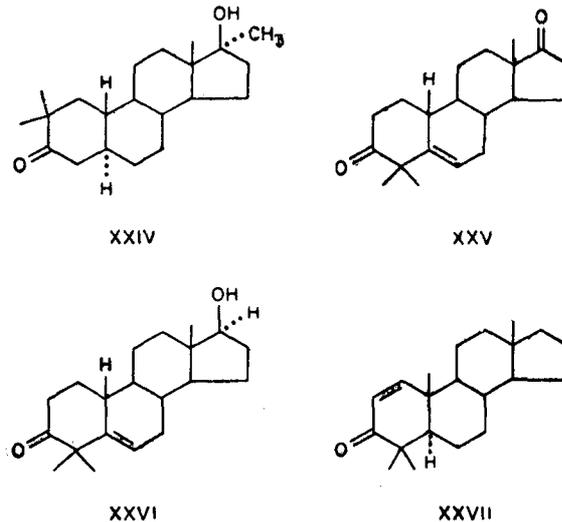


Рис. 72.

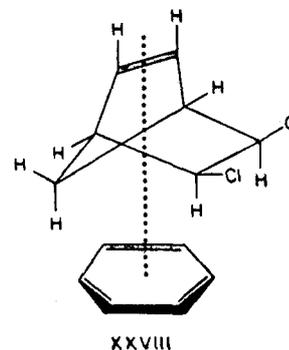
19-норсоединении XXII. Действительно, отнесения, сделанные на рис. 73, совпадают с этим предсказанием (ср. $\Delta_{4\beta\text{-CH}_3} - \Delta_{4\alpha\text{-CH}_3} = 0,19$ м. д. для XXIII и $\Delta_{4\beta\text{-CH}_3} - \Delta_{4\alpha\text{-CH}_3} = 0,33$ м. д. для XXII).

В связи с обсуждением влияния растворителя на резонансные сигналы метильных групп, расположенных рядом с карбонильной группой, следует подчеркнуть, что до сих пор неизвестно, как влияют на характерные сдвиги дополнительные функциональные группы. Однако известно, что в спектрах α -диметилкетонов XXIV—XXVII наблюдается слабый сдвиг (0,05—0,15 м. д.) сигнала экваториальной метильной группы,

расположенной рядом с карбонильной группой, и сдвиг в сильное поле (0,06—0,27 м. д.) соответствующего сигнала аксиальной метильной группы [13].

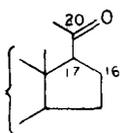


Следовательно, наличие двойных связей в XXV—XXVII не должно изменять корреляции. Тенденция изолированной двойной связи в XXV и XXVI к образованию комплекса с бензолом, по-видимому, мала. Например, для *цис-эндо*-5,6-дихлор-2-норборнена XXVIII был сделан вывод [7], что бензол связывается преимущественно с атомами водорода, находящимися у тех же атомов углерода, что и атомы хлора, тогда как олефиновые протоны в комплексеобразовании не участвуют и лежат предельно далеко от ароматического кольца.

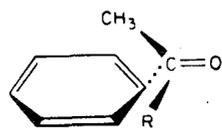


В. Метилкетоны и ацетаты

В десяти стероидах, содержащих 17 β -ацетильную группу (см. XXIX), значения Δ (определение Δ дано ранее в этом разделе), наблюдаемые для резонансного сигнала метильной группы С-20, всегда лежат в области + (0,25—0,45 м. д.) [13]. При отсутствии функциональных групп, не считая 16 α -метильной группы, в кольцах С и D восьми соединений область значений + (0,25—0,30 м. д.) существенно уменьшается. Экранирование метильной группы в бензольном растворе метилкетона можно объяснить образованием слабого молекулярного комплекса 1:1 (см. XXX, R=алкил).



XXIX



XXX

Как можно было предсказать, аналогичная область значений Δ наблюдается для ацетатов [13]. В табл. 7-3 приведены

Таблица 7-3

Влияние растворителя на резонансные сигналы метильных и метиновых протонов (CH₃COO—CH—) в некоторых 3 β - и 17 β -ацетатах

Соединение	Δ (CH ₃), м. д.	Δ (H), м. д.
5 α -Андростан-17 β -ол-3-онацетат	0,28	—0,10
4 α -Метил-5 α -андростан-17 β -ол-3-онацетат	0,31	—0,10
19-Нор-10-формил- Δ^5 -андростен-3 β -ол-17-онацетат	0,24	—0,12
5,6-Дигидроэргостерин-3 β -ацетат	0,23	—0,08
6,16 α -Диметил- Δ^5 -прегнен-3 β ,7 α -диол-20-он-3 β -ацетат	0,24	—0,18
Δ^5 -Андростен-3 β -ол-7,17-дионацетат	0,29	+0,05

имеющиеся для 3 β - и 17 β -ацетатов экспериментальные данные. Из этой таблицы можно видеть, что резонансные сигналы ме-

тильных групп в ацетатах при переходе от раствора в дейтерохлороформе к бензольному раствору всегда экранируются, а аксиальные (3 α) и псевдоаксиальные (17 α) протоны обычно претерпевают небольшой сдвиг в слабое поле. Ввиду конформационной подвижности ацетатных групп предположение об обра-

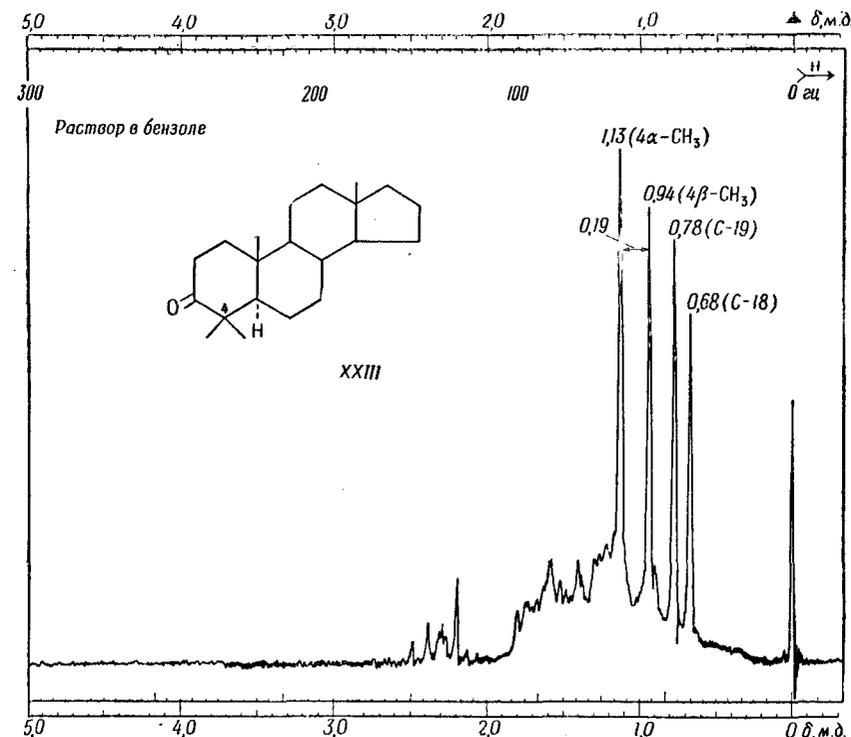
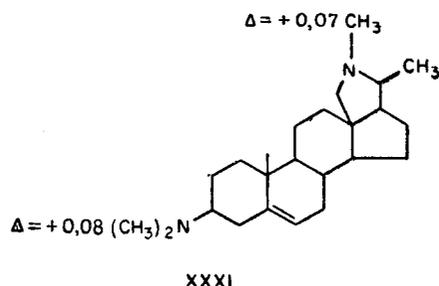


Рис. 73.

зовании специфических комплексов с бензолом является умозрительным, однако обнадеживает тот факт, что значения Δ для ограниченного числа до сих пор изученных соединений удовлетворительно совпадают.

Наблюдение, согласно которому [13] значения Δ для N-метильных групп в конессине XXXI малы, позволяет предположить, что по сдвигам, обусловленным влиянием растворителя, можно отличать резонансные сигналы N-метильных групп от

сигналов метильных протонов в ацетильных группах, которые лежат в одной и той же области (гл. 2, разд 3А и 4).



3. ВЛИЯНИЕ БЕНЗОЛА НА ПРОТОНЫ, РАСПОЛОЖЕННЫЕ РЯДОМ С КАРБОНИЛЬНОЙ ГРУППОЙ

Обусловленные растворителем сдвиги для протонов, расположенных рядом с карбонильной группой ($-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), аналогичны соответствующим сдвигам метильных резонансных сиг-

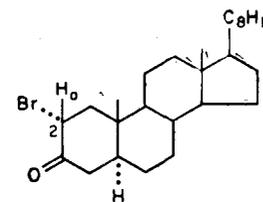
Таблица 7-4

Обусловленные растворителем сдвиги ($\Delta = \delta_{\text{CDCl}_3} - \delta_{\text{C}_6\text{H}_6}$) для аксиальных и экваториальных протонов, расположенных рядом с карбонильной группой

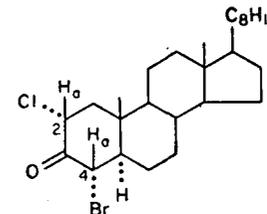
Соединение	Протон	Конфигурация	Δ , м. д.	$\Delta_{\text{акс}} - \Delta_{\text{экс}}$, м. д.
XXXVIa	12 α	a	+0,37	+0,40
	12 β	e	-0,03	
XXXVIb	12 β	e	+0,06	—
	12 α	a	+0,39	
XXXVII	12 β	e	-0,02	+0,41
	12 α	a	+0,35	
XXXVIIIa	12 α	a	+0,35	+0,32
	12 β	e	+0,03	
XXXVIIIb	1 β	e	+0,05	—
XXXIXa	12 α	a	+0,16	+0,42
	12 β	e	-0,26	
XXXIXb	12 α	a	+0,03	+0,40
	12 β	e	-0,37	

налов (гл. 7, разд. 2Б). Так, аксиальные протоны, находящиеся в α -галогенкетонах XXXII—XXXIV у того же атома углерода, что и галоген, имеют положительные значения Δ (разность $\delta_{\text{CDCl}_3} - \delta_{\text{C}_6\text{H}_6}$, положительна; значения приведены под соответствующими формулами) [13]. С другой стороны, экваториальный 12 β -протон в 12 α -бром-5 α -андростан-11-оне XXXV влиянию растворителя, очевидно, не подвержен.

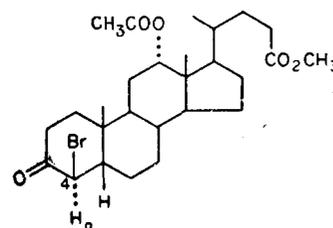
2- и 1-Кетостероиды являются идеальными соединениями для оценки обусловленных растворителями сдвигов сигналов, обусловленных аксиальным и экваториальным протонами, расположенными рядом с карбонильной группой, так как они содержат метиленовые протоны при C-1 и C-12 соответственно, являющиеся изолированными системами АВ. Более того, сигналы



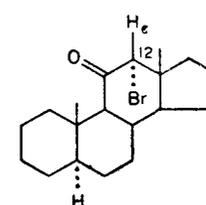
XXXII, $\Delta(2\beta\text{-H}) = +0,43$ м.д.



XXXIII, $\Delta(2\beta\text{-H}) = +0,70$ м.д.
 $\Delta(4\beta\text{-H}) = +0,66$ м.д.



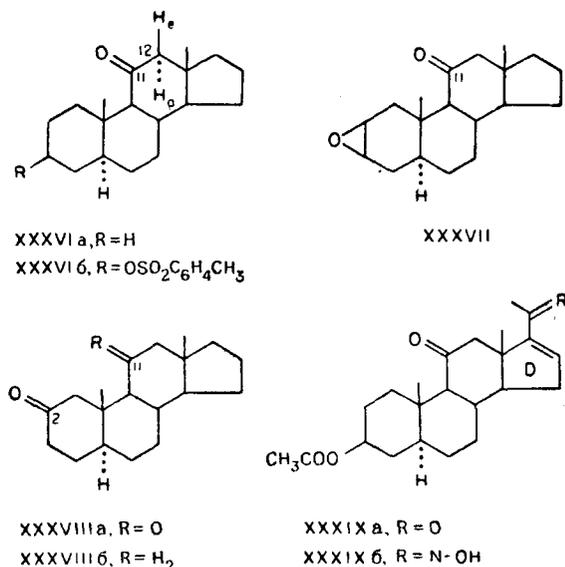
XXXIV, $\Delta(4\alpha\text{-H}) = +0,35$ м.д.



XXXV, $\Delta(12\beta\text{-H}) = -0,01$ м.д.

структуры АВ в 11-кетонах всегда могут быть отнесены однозначно, поскольку лишь 12 α -протон уширяется вследствие дальнего взаимодействия с метильной группой C-18 (гл. 5, разд. 5).

В табл. 7-4 приведены результаты, полученные для кетонов XXXVI—XXXIX [13].



Из табл. 7-4 и данных для α -галогенкетонв XXXII—XXXIV видно, что в этих соединениях сдвиги в сильное поле в области 0,03—0,70 м.д. обусловлены влиянием бензола на аксиальные протоны, расположенные рядом с карбонильной группой. В противоположность этому соответствующие сигналы экваториальных протонов либо едва сдвинуты в сильное поле, либо смещаются в слабое поле (Δ составляет от +0,06 до -0,37 м.д.).

Влияние растворителя, обусловленное присутствием изолированной карбонильной группы, можно, по-видимому, оценить из результатов для кетонов XXXVIa—XXXVIIIб, которые позволяют предположить, что сдвиги экваториальных протонов малы, а аксиальные протоны экранированы на 0,3—0,4 м.д. Присутствие полярных групп в кольце D в XXXIXa и XXXIXб сильно изменяет величину, но не знак сдвигов (табл. 7-4). Поразительно, что для всех 11-кетонв, в которых можно определить положения резонансных сигналов 12 α - и 12 β -протонов в растворах в дейтерохлороформе и бензоле, влияние растворителя таково, что экваториальный протон дезэкранируется приблизительно на 0,4 м.д. сильнее, чем аксиальный, т. е. $\Delta^{\text{акс}} - \Delta^{\text{экв}} \approx$

$\approx 0,4$ м.д. (табл. 7-4). Возможное объяснение этого явления заключается в том, что обусловленные растворителем сдвиги вследствие связывания бензола с кольцом D и функциональ-

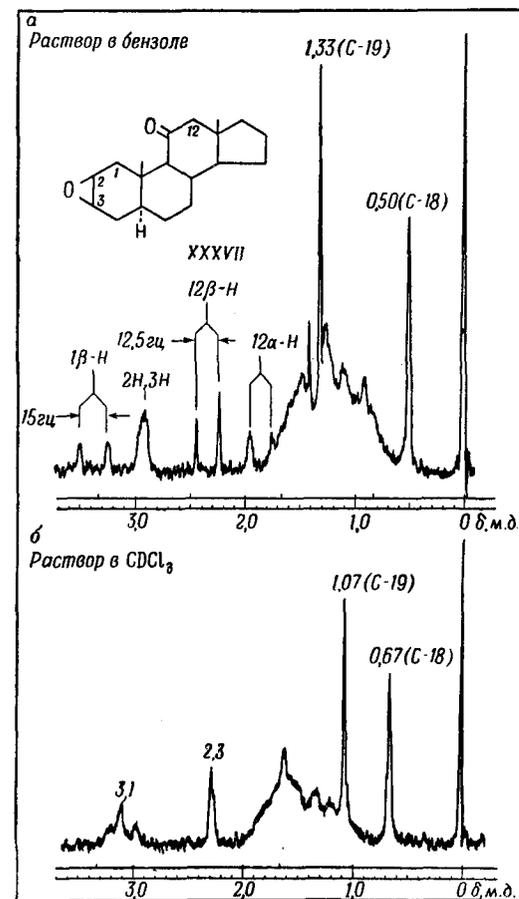


Рис. 74.

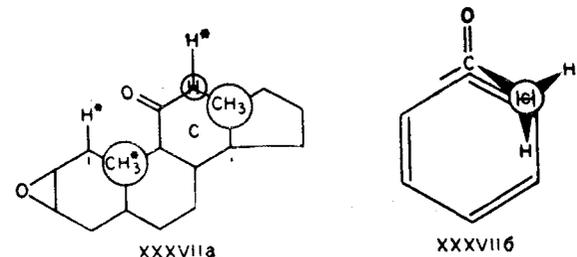
ными группами боковой цепи в XXXIXa и XXXIXб одинаковы как для аксиального 12 α -, так и для экваториального 12 β -протонов, и поэтому $\Delta^{\text{акс}} - \Delta^{\text{экв}}$ будет отражать лишь влияние растворителя, вызванное присутствием изолированной 11-кетогруппы.

Вызванный растворителем суммарный сдвиг в бензоле будет зависеть от относительных положений резонансных сигналов в растворе в дейтерохлороформе, обусловленных аксиальными и экваториальными протонами, расположенными рядом с карбонильной группой. Фактически δ_{ae} ($\delta_a - \delta_e$) для таких протонов может быть отрицательным, положительным или равным нулю [14] в зависимости от анизотропии соседних связей, т. е. в этом отношении простые кетоны не похожи на α -галогенкетоны, в которых аксиальные протоны резонируют в более слабом поле, чем их экваториальные аналоги (гл. 4, разд. 2А-3). Поэтому если аксиальный протон, расположенный рядом с карбонильной группой в растворе в дейтерохлороформе дает сигнал приблизительно на 0,4 м. д. в более слабом поле, чем экваториальный протон, то в бензоле эти резонансные сигналы будут расположены, по-видимому, очень близко. С другой стороны, если в растворе в дейтерохлороформе $\delta_{ae} = 0$, то в бензоле сигнал экваториального протона будет появляться приблизительно на 0,4 м. д. в более слабом поле, чем его аксиальный аналог. Такая ситуация осуществляется [13] для 2 β , 3 β -эпокси-5 α -андростан-11-она XXXVII (рис. 74, а и б).

В спектре XXXVII в растворе в дейтерохлороформе (рис. 74, б) метиленовые протоны С-12 приблизительно химически эквивалентны ($\delta \approx 2,3$ м. д.) и определить константу геминального взаимодействия невозможно. Аналогично сразу нельзя определить, каким трем протонам соответствуют резонансные сигналы при 3,1 м. д. Однако в бензольном растворе (рис. 74, а) сделать правильные отнесения очень легко. Слабополюный дублет с центром при 3,37 принадлежит экваториальному 1 β -протону; геминальное взаимодействие равно 15 *гц*, а слабое уширение каждой компоненты дублета обусловлено небольшим вицинальным взаимодействием (~ 1 *гц*) с 2 α -протоном. Эпоксидные протоны С-2 и С-3 имеют приблизительно одинаковый химический сдвиг и дают широкий сигнал при $\delta = 2,9$ м. д. Наиболее важным является различие приблизительно на 0,4 м. д. в химических сдвигах 12 α - и 12 β -протонов, а также наблюдение константы геминального взаимодействия (12,5 *гц*); резонансный сигнал 12 α -протона уширен вследствие дальнего взаимодействия с метильной группой С-18.

Этот случай является еще одним примером, когда обусловленные растворителем сдвиги говорят об образовании молекулярного комплекса, в котором молекула бензола лежит непосредственно над (или под) кольцом С (см. XXXVIIа). Протоны, лежащие в стороне, но в непосредственной близости от кольца С (1 β , 12 β и С-19), либо подвержены слабому влиянию, либо дезэкранированы (см. протоны, отмеченные в XXXVIIа **в**ез-

дочкой), тогда как протоны, лежащие непосредственно над (или под) кольцом С, экранированы.



В заключение следует отметить, что случай, когда рядом с карбонильной группой расположена метильная группа (гл. 7, разд. 2В), является лишь вариантом случая, когда рядом с карбонильной группой расположены протоны, обладающие способностью свободно вращаться вокруг α -углерод-карбонильной связи. Структура XXXVIIб является примером конформера с метильной группой, расположенной рядом с карбонильной группой. На основании результатов, изложенных в этом разделе, можно ожидать, что два протона этого конформера будут экранированы, а третий (H^*) подвержен лишь слабому влиянию. Поэтому не удивительно, что даже после усреднения в результате вращения суммарный эффект будет иметь, как указывается в разд. 2В гл. 7, положительное значение Δ .

4. АНАЛИЗ СЛОЖНЫХ СТРУКТУР СПИН-СПИНОВОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Из рис. 74 можно видеть, что применение двух растворителей значительно облегчает анализ спектров. Бывают случаи, когда полный анализ сложной структуры спин-спинового взаимодействия возможен лишь при использовании нескольких растворителей. В качестве примера рассмотрим спектр ЯМР $\Delta^{1,4,6}$ -андростатриен-3, 17-диона XL [13]. В растворе в дейтерохлороформе (рис. 75) хорошо разрешен лишь резонансный сигнал протона С-1, расположенный при 7,06 и расщепленный константой *цис*-олефинового взаимодействия (10 *гц*). Все олефиновые протоны С-2, С-4, С-6 и С-7 резонируют в узкой области спектра (5,9—6,5 м. д.); сигналы, обусловленные этими протонами, нельзя отнести даже в спектре на частоте 100 *Мгц*.

В спектре соединения XL на частоте 100 *Мгц* (рис. 76, а; $\delta = 5,8-7,3$ м. д.), снятом для ацетонитрильного раствора, в области олефиновых протонов имеется 11 линий, причем линия,

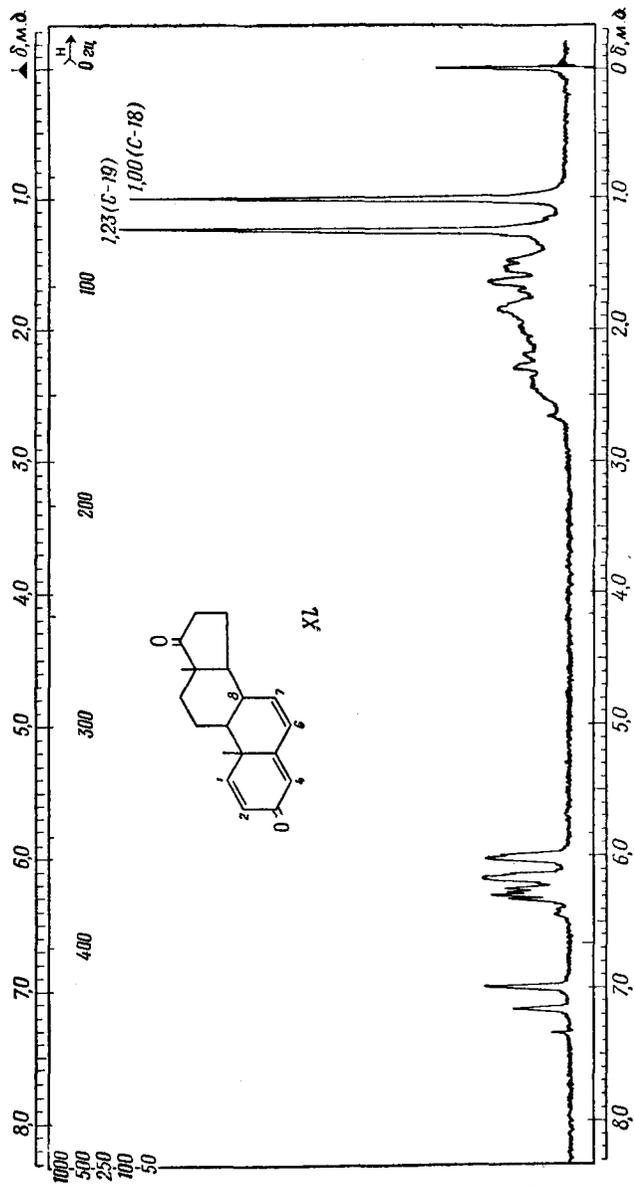


Рис. 75.

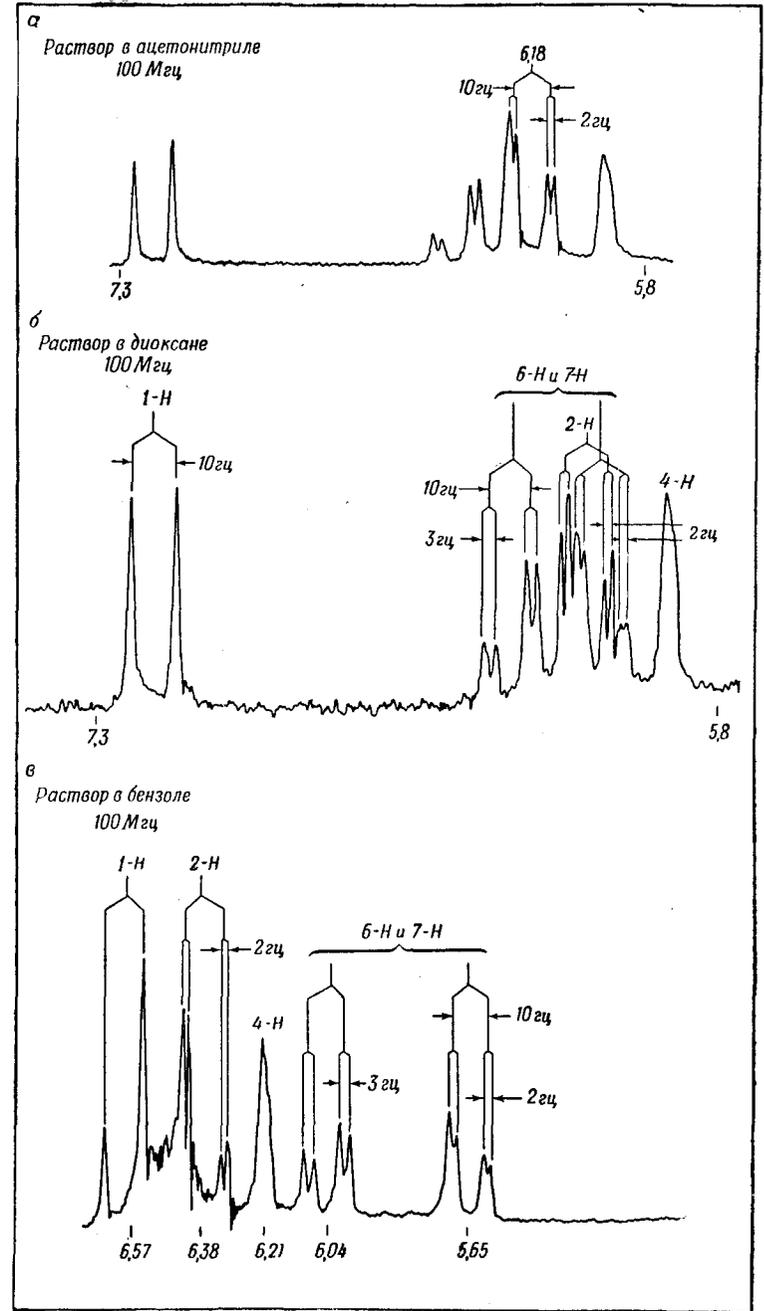


Рис. 76.

расположенная в самом сильном поле, значительно уширена. Вероятно, протон С-1 должен дать две линии, тогда как протон С-2, очевидно, может дать четыре линии вследствие взаимодействия с протоном С-4 через карбонильную группу (гл. 5, разд. 6); следовательно, протон С-4 также дает две линии. Протоны С-6 и С-7 должны дать всего восемь линий, так как они взаимодействуют друг с другом и, кроме того, оба взаимодействуют с протоном С-8. Поэтому если все сигналы будут разрешены, то должно наблюдаться 16 линий. Следовательно, в спектре ацетонитрильного раствора происходит значительное перекрывание сигналов. В растворе соединения XL в диоксане в области 5,8—7,3 м. д. (рис. 76, б) заметны 15 дискретных линий, следовательно, перекрывается лишь одна пара сигналов. Зная, что константы взаимодействия олефиновых протонов 1—2 и 6—7 должны быть около 10 гц, можно сделать отнесение линий, как показано на рис. 76, б. Не представляется возможным различить резонансные сигналы протонов С-6 и С-7 (рис. 76, б), поскольку наблюдаемые расщепления (2 и 3 гц) можно отнести и к вициальному взаимодействию протонов С-7 и С-8, и к аллильному взаимодействию протонов С-6 и С-8. Резонансный сигнал протона С-2 расщеплен (2 гц) вследствие взаимодействия через карбонильную группу, которое обуславливает и уширение сигнала протона С-4 (рис. 76, б). Теперь становится понятно, что в спектре ацетонитрильного раствора (рис. 76, а) сигналы протонов С-2 и С-6 (или С-7) совпадают; эти протоны имеют в ацетонитриле одинаковые химические сдвиги (6,18 м. д.), а также испытывают аналогичные взаимодействия (10 и 2 гц).

Наилучшее, полное разделение линий получено для бензольного раствора (рис. 76, в). Однако одной из отрицательных сторон использования бензола в качестве растворителя является то, что при рассмотрении резонансных сигналов олефиновых протонов невозможно измерять значения δ , большие чем 6,7, так как резонансный сигнал бензола очень интенсивен и широк. Кроме того, на рис. 76, в в области 6,2—6,6 м. д. видны представляющие интерес дополнительные сигналы. Появление сигналов по обе стороны резонансного сигнала бензольного кольца может быть обусловлено двумя причинами. Во-первых, естественное содержание изотопа ^{13}C в атомах углерода бензольного кольца (1,1%) приводит к ^{13}C -Н-расщеплению резонансного сигнала бензольных протонов. Константа взаимодействия $J_{^{13}\text{C}, \text{H}}$ равна 159 гц [15, стр. 374]. Поэтому спутники ^{13}C со стороны более сильного поля на частоте 100 Мгц (рис. 76, в) расположены в спектре при 6,47 (7,27—0,80) м. д. Естественное содержание ^{13}C достаточно мало, чтобы спутники имели пренебрежимо малую интенсивность, если только основной резонансный сигнал не

является очень интенсивным, как это имеет место для резонанса протонов растворителя в настоящем случае. Во-вторых, в результате вращения образца в поле, всегда обладающем некоторой неоднородностью, по обе стороны резонансного сигнала бензольных протонов появляются боковые сигналы от вращения (см. [15], стр. 94). Расстояние от бокового сигнала до резонансного сигнала равно частоте вращения образца; следовательно, боковые сигналы можно определять, наблюдая за их смещением при изменении скорости вращения образца.

На рис. 76, в ложные сигналы, о которых говорилось выше, не являются серьезным препятствием для расшифровки спектра, если даже в области 6,2—6,6 м. д. наблюдаются спутники ^{13}C . Все интересующие нас сигналы могут быть отнесены, как показано на рисунке. Интересно сравнить положения резонансных сигналов протонов С-1, С-2 и С-4 в растворах в дейтерохлороформе и бензоле; соответствующие данные приведены в табл. 7-5.

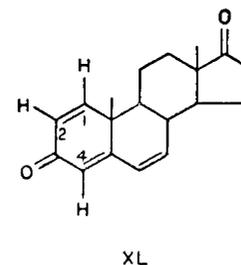


Таблица 7-5

Сравнение резонансных сигналов олефиновых протонов XL в CDCl_3 и C_6H_6
(значения δ даны в м. д.)

Протон	δ_{CDCl_3}	$\delta_{\text{C}_6\text{H}_6}$	$\Delta\delta_{\text{CDCl}_3 - \text{C}_6\text{H}_6}$
1-Н	7,06	6,57	+0,49
2-Н	6,25	6,38	-0,13
4-Н	6,02	6,21	-0,19

Можно было предвидеть, что протоны С-2 и С-4, занимающие положения, аналогичные соответствующим 2 α - и 4 α -протонам в насыщенном 3-кетоне (гл. 7, разд. 3), будут подвержены слабому влиянию или же слегка дезэкранированы, что и

наблюдалось в экспериментах (табл. 7-5). Большое положительное значение Δ (+0,49) для протона С-1, еще большее, чем для метильной группы С-19 ($\Delta = +0,36$), очень удивительно; оно скорее отражает меньшую поляризацию сопряженной системы

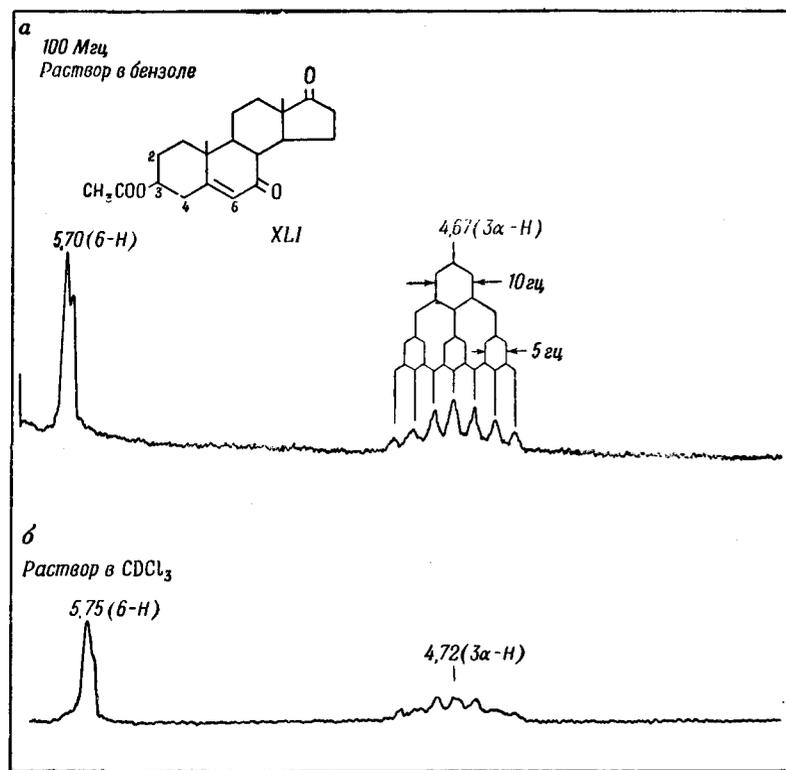


Рис. 77.

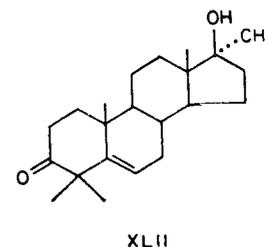
>C=C-CO-C=C< в бензольном растворе, чем простое образование молекулярного комплекса.

Как отмечалось ранее (гл. 4, разд. 3), использование бензола в качестве растворителя иногда существенно проясняет картину спин-спинового взаимодействия. Например, в ацетате Δ^5 -андростен-3 β -ол-7,17-диона XLI аксиальный протон, связанный с тем же углеродным атомом, что и 3 β -ацетильная группа, в спектре бензольного раствора XLI на частоте 100 Мгц (рис. 77, а) дает

структуру из семи хорошо разрешенных линий. Эта структура обусловлена двумя диаксиальными расщеплениями (10 гц) и двумя аксиально-экваториальными расщеплениями (5 гц). В растворе в дейтерохлороформе соответствующие сигналы разрешены очень плохо (рис. 77, б). Примечательно, что описанные до сих пор в литературе аналогичные сигналы в спектрах на частоте 60 Мгц в растворе в дейтерохлороформе обычно назывались «широкими линиями».

5. ВЛИЯНИЕ ПИРИДИНА НА РЕЗОНАНСНЫЕ СИГНАЛЫ МЕТИЛЬНЫХ ГРУПП

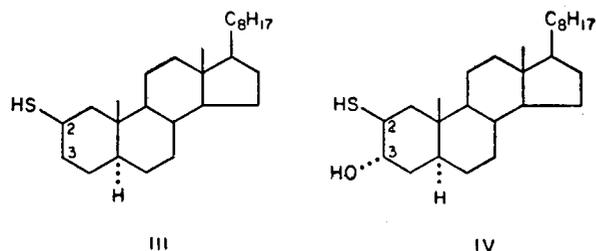
Было показано [16], что между спектрами стероидов в растворах в дейтерохлороформе и в пиридине существуют большие различия. В 4,4,17 α -триметил- Δ^5 -андростен-17 β -ол-3-оне XLII все метильные группы имеют довольно большие положительные значения Δ ($\Delta = \delta_{\text{CDCl}_3} - \delta_{\text{C}_5\text{H}_5\text{N}}$) порядка 0,63—0,87 м. д., что говорит о меньшей селективности пиридина по сравнению с бензолом (гл. 7, разд. 2) в отношении влияния на сдвиги резонансных сигналов различных метильных групп. Было также показано [16], что значения Δ для аксиальных метильных групп больше, чем для экваториальных, однако число данных по этому вопросу в настоящее время явно недостаточно.



6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время необходимо исследование широкого круга органических соединений в различных растворителях методом ЯМР. Вероятно, что измерения в различных неароматических растворителях могут дать информацию об относительных расстояниях в молекулах от протонов до полярных групп (гл. 7, разд. 1А). Использование бензола в качестве растворителя особенно привлекательно, так как очевидно, что обусловленные этим растворителем сдвиги резонансных сигналов очень чувствительны к положению протона относительно карбонильной

тельные заместители [1]. Например, сравнение спектров 2β-меркапто-5α-холестана III и 3α-окси-2β-меркапто-5α-холестана IV показывает, что при введении в соединение III 3α-гидроксильной группы экваториальный 2α-протон экранируется на 0,36 м. д. [1]. Такое сопоставление предполагает, что влияние, оказываемое SH- и OH-группами на экваториальный 2α-протон, не зависит от взаимодействия этих групп друг с другом.



В табл. 8-1 приведены сдвиги, обусловленные влиянием различных заместителей [1]. Эти данные были получены при помощи обычной методики, приведенной выше для соединений III и IV. Рассматривается пять типов сдвигов:

1. Тип А — сдвиги экваториального протона, обусловленные экваториальным заместителем, связанным с соседним атомом углерода (см. V).

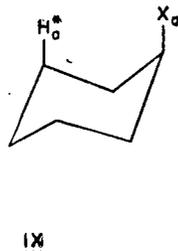
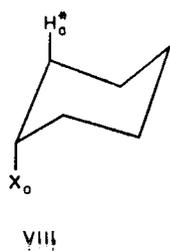
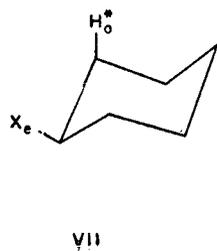
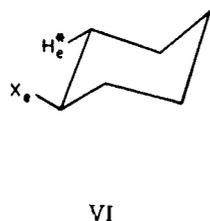
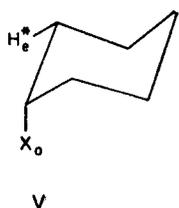


Таблица 8-1

Влияние заместителей на положения сигналов протонов в кольце А^a

Подверженный влиянию протон H*	Заместитель X	Сдвиг, м. д.	Подверженный влиянию протон H*	Заместитель X	Сдвиг, м. д.
Тип А			Тип С		
H _{2α}	3α-OH	+0,36 (2)	H _{3α}	2α-SH	+0,34
H _{3β}	2β-OH	+0,28			+0,38
		+0,29			+0,37
	4β-OH	+0,24		4α-SH	+0,37
H _{2α}	3α-OOCCH ₃	+0,16			+0,41
		+0,15			+0,40
H _{3β}	2β-OOCCH ₃	+0,13	H _{3α}	2α-SOCCH ₃	+0,01 (3)
		+0,22		4α-SOCCH ₃	0,00 (3)
	4β-OOCCH ₃	+0,22	Тип D		
H _{2α}	3α-SH	+0,19	H _{3α}	2β-OH	-0,26
		~ +0,17	H _{3α}	2β-OOCCH ₃	-0,29
H _{3β}	2β-SH	+0,18 (2)	Тип E		
		+0,10	H _{3α}	5α-OH	-0,50
	4β-SH	+0,10			-0,46
H _{2α}	3α-SOCCH ₃	+0,17			-0,47
		~ +0,11			-0,45 (3)
		~ +0,10			-0,39
H _{3β}	2β-SOCCH ₃	+0,20			-0,40
		+0,19	H _{3α}	5α-OOCCH ₃	-0,02
	4β-SOCCH ₃	+0,20	H _{3α}	5α-SH	-0,78
H _{2α}	3α-SCN	-0,03			-0,74
		0,00			-0,75
H _{3β}	2β-SCN	-0,14			-0,76 (3)
		-0,12	H _{3α}	5α-SOCCH ₃	-0,60 (3)
		-0,13	H _{3α}	5α-Cl	-0,63 (3)
	4β-SCN	-0,16 (3)	H _{3α}	5α-CN	-0,57
		-0,17			-0,53
					-0,54
Тип В			H _{3α}	5α, 6α-Эпокси	-0,28
H _{2α}	3β-SH	+0,33			-0,24
H _{3β}	4α-SH	+0,27			-0,25
H _{2α}	3β-SOCCH ₃	+0,01			-0,24 (3)
H _{3β}	4α-SOCCH ₃	-0,02	H _{3α}	5α, 6α-Эпитно	
		-0,03			

^a Знак плюс указывает на сдвиг в сильное поле,

2. Тип *B* — сдвиги экваториального протона, обусловленные аксиальным заместителем, связанным с соседним атомом углерода (см. VI).

3. Тип *C* — сдвиги аксиального протона, обусловленные экваториальным заместителем, связанным с соседним атомом углерода (см. VII).

4. Тип *D* — сдвиги аксиального протона, обусловленные аксиальным заместителем, связанным с соседним атомом углерода (см. VIII).

5. Тип *E* — сдвиги аксиального протона, обусловленные 1,3-диаксиально расположенным заместителем (см. IX).

Если в таблице для данного заместителя приведено более чем одно значение сдвига, то, следовательно, были изучены спектры нескольких соединений. Цифра в скобках после значения сдвига показывает, сколько было изучено пар соединений с идентичными сдвигами. Формулы соединений, использованных при составлении данных, приведены в работе [1].

Из табл. 8-1 видно, что, как и ожидалось, значения сдвига сильно зависят от взаимного расположения в пространстве протона и заместителя. Значения сдвига зависят также от магнитной анизотропии, дипольного и индуктивного эффектов заместителя и вандерваальсова взаимодействия с ним протона, сдвиг которого измеряется.

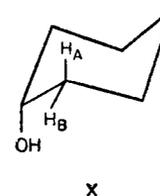
В ситуациях, соответствующих типу *A* (см. V), аксиальные гидроксильная, ацетоксильная, тио- и ацетилтиогруппы обуславливают значительный сдвиг в сильное поле резонансного сигнала экваториального протона, расположенного у соседнего атома углерода (табл. 8-1). Часть этого сдвига в сильное поле можно объяснить анизотропией связей С—О (или С—S), вклад которой, согласно расчету, равен 0,1 м. д. [1]. С другой стороны, экваториальный 3 β -протон слабо дезэкранируется аксиальными 2 β - и 4 β -тиоцианогруппами, тогда как те же группы в 3 α -положении на 2 α -протон заметно не влияют (табл. 8-1). Это небольшое различие в поведении аксиальных тиоцианогрупп вполне закономерно, так как 3 α -тиоцианогруппа может вращаться легче, чем ее 2 β - и 4 β -аналоги, испытывающие 1,3-диаксиальное взаимодействие с метильной группой С-19.

Для данного заместителя *X* при взаимодействиях типа *A* (см. V) и *B* (см. VI) наблюдаются различные значения сдвига. Например, экваториальный 2 α -протон экранируется экваториальным 3 β -SH-заместителем на 0,33 м. д. (тип *B*), тогда как аксиальная 3 α -SH-группа экранирует тот же протон лишь на 0,19 м. д. Это наблюдение было сопоставлено со способностью заместителей к вращению, исходя из того, что экваториальная группа должна вращаться более свободно. Такое сопоставление

кажется вполне разумным, ибо сдвиги сигнала, обусловленные влиянием экваториального заместителя на соседние аксиальный (тип *B*, см. VI) и экваториальный (тип *C*, см. VII) протоны, одинаковы [1]. Так, экваториальная тиольная группа обуславливает экранирование экваториального протона (тип *B*) у соседнего углеродного атома на 0,27—0,33 м. д., а соответствующий аксиальный протон (тип *C*) экранируется на 0,34—0,41 м. д.; влияния тиоацетатных заместителей типа *B* и *C*, равные от —0,03 до 0,01 м. д. и 0—0,01 м. д. соответственно, приблизительно одинаковы. Это позволяет предположить, что если экваториальный заместитель может свободно вращаться, то протоны, расположенные одинаковым образом в пространстве по отношению к заместителю, будут подвержены одинаковому влиянию.

В случае, когда и протон, и заместитель у смежных атомов углерода аксиальны (тип *D*), в изученных до сих пор соединениях наблюдался значительный сдвиг в сторону слабого поля (0,26 или 0,29 м. д.; табл. 8-1), обусловленный ОН- или ООССН₃-группами. Для гидроксильной группы, согласно оценке [1], дезэкранирование на 0,1 м. д. может быть следствием диамагнитной анизотропии связи С—О.

Следует отметить, что данные, приведенные в табл. 8-1, позволяют найти ошибку, допущенную при попытке определить константы взаимодействия для циклогексанола, содержащего аксиальную ОН-группу (см. X) из части X системы АВХ, исходя лишь из того, что А должен резонировать в значительно более высоком поле, чем В (А и В — аксиальный и экваториальный протоны соответственно; см. разд. 3). Аксиальная гидроксильная группа сильно экранирует Н_В, но дезэкранирует Н_А, компенсируя тем самым δ_{AB} , обусловленный анизотропией циклогексанового кольца (гл. 3, разд. 3). Конечно, это не означает, что в молекулах, содержащих дополнительные кольца и заместители, не будет наблюдаться большой химический сдвиг между Н_А и Н_В.



Наконец, из табл. 8-1 следует, что все приведенные аксиальные заместители вызывают дезэкранирование протона, находящегося по отношению к ним в 1,3-диаксиальном положении (тип *E*, см. IX). В разд. 2А-3 гл. 4 было отмечено аналогичное

влияние 12α -атома брома на 9α -протон, а Кросс [2, 3] указал на заметные парамагнитные сдвиги 3α -протона, обусловленные некоторыми полярными 5α -заместителями. По-видимому, в таких системах большое значение имеет вандерваальсово взаимодействие [1, 4]. Для расчета химических сдвигов, обусловленных внутримолекулярными вандерваальсовыми взаимодействиями, было использовано [4] уравнение

$$\sigma_B = -3VaI/r^6. \quad (8-1)$$

В уравнении (8-1) σ_B — константа магнитного экранирования (гл. 1, разд. 1), α — поляризуемость возмущающего заместителя, I — потенциал ионизации заместителя, V — экспериментально определяемая константа, r — расстояние от возмущенного протона до возмущающей группы. Уравнение применимо для расчета влияния тиольной группы с использованием значений α и I для сероводорода, для которого $\alpha = 3,78 \cdot 10^{-24} \text{ см}^{-1}$ и $I = 16,64 \cdot 10^{-12} \text{ эрг}$ [5]. Используя для V значение $1,0 \cdot 10^{-18}$ и выражая r в А , уравнение (8-1) можно привести [1] к виду

$$\delta = -188/r^6 \text{ м. д.} \quad (8-2)$$

Если принять r равным $2,6 \text{ А}$, что следует из моделей Дрейдинга, то можно показать [1], что дезэкранирование H^* в соединении IX, где $\text{X} = \text{SH}$, равно приблизительно $0,6 \text{ м. д.}$ Аналогичный расчет для случая, когда в соединении IX $\text{X} = \text{Cl}$, дал значение $-0,4 \text{ м. д.}$ [1]. Несмотря на предположения, сделанные для того, чтобы уравнение (8-1), используемое обычно для межмолекулярных сил Ван-дер-Ваальса, можно было применить к соответствующим внутримолекулярным силам, а также несмотря на экспериментальную неоднозначность значений параметров,

существует хорошее совпадение между экспериментальными (табл. 8-1) и рассчитанными значениями. Конечно, совпадение может быть и случайным, так как, несомненно, имеют место дополнительные эффекты, обусловленные дипольным моментом и анизотропией заместителя. Однако расчеты показывают, что наблюдаемый эффект может быть удовлетворительно объяснен указанным механизмом.

Пространственное расположение, аналогичное IX, суще-

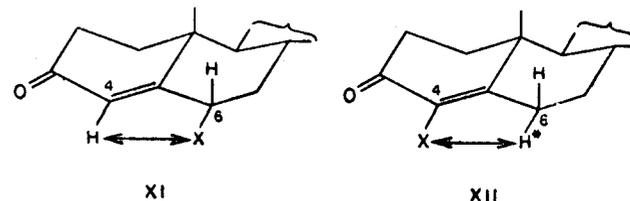
Таблица 8-2

Дезэкранирование протона С-4 в соединении XI различными заместителями X

X	$\delta_{4\text{H}}$, м. д.	Сдвиг, м. д.
H	5,55	—
CH ₃	5,65	-0,10
OOCCH ₃	5,71	-0,16
F	6,05	-0,50
OH	6,19	-0,64
Br	6,22	-0,67

ствует в XI между олефиновым протоном С-4 и псевдоэкваториальным 6α -заместителем (см. XI). Поэтому не удивительно, что замещение 6α -атома водорода различными заместителями X вызывает дезэкранирование протона С-4, как показано в табл. 8-2 [6].

С другой стороны, можно определить положение резонансного сигнала 6α -протона, изменяя характер заместителя С-4 (см. XII). И в этом случае все заместители при С-4 дезэкранируют H^* по сравнению со случаем, когда X в соединении XII является атомом водорода [6]. Был установлен [6] следующий порядок полярных заместителей при С-4 по степени дезэкранирования: $\text{C}_2\text{H}_5\text{S} > \text{Br} \approx \text{Cl} > \text{SOCCCH}_3 > \text{OCH}_3 \approx \text{OH} > \text{OOCCH}_3 > \text{CH}_3 \approx \text{SH}$. Наибольший сдвиг в сторону слабого поля, обусловленный алкилтиогруппой $\text{C}_2\text{H}_5\text{S}$, составляет более чем 1 м. д. [6].

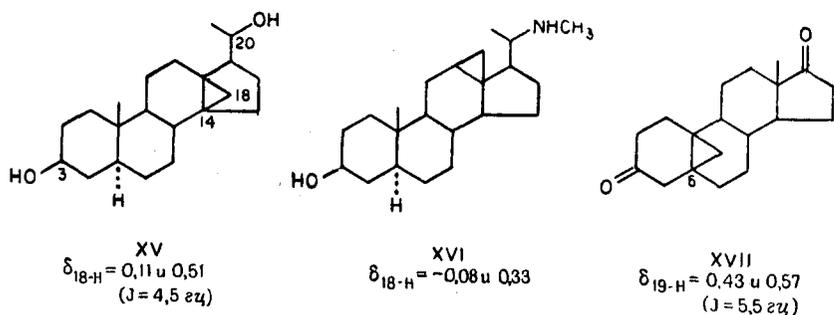
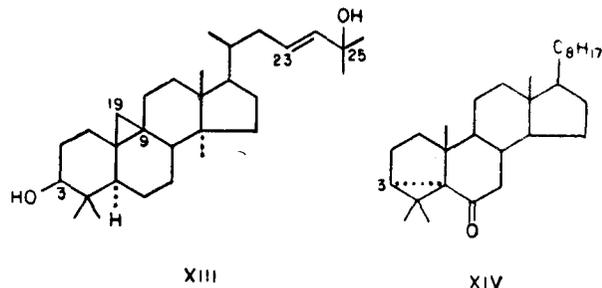


Из имеющихся данных можно видеть, что полярные электроотрицательные заместители X дезэкранируют протон H^* , занимающий 1,3-диаксиальное (см. IX) или 1,3-диэкваториальное (см. XI и XII) положение по отношению к X. Было отмечено [6], что в этих случаях парамагнитные сдвиги увеличиваются с ростом поляризуемости группы [поляризуемость $\text{S} > \text{Br} > \text{Cl} > (\text{C}) > \text{O} > \text{F}$]; это можно было предсказать для случаев, когда силы Ван-дер-Ваальса являются наиболее важным фактором, определяющим сдвиг. Однако влияние SH-группы при С-4 на 6α -протон в соединении XII аномально мало.

2. ХИМИЧЕСКИЙ СДВИГ ЦИКЛОПРОПИЛЬНЫХ ПРОТОНОВ

Помимо того что циклопропильные протоны имеют характерные константы взаимодействия (гл. 3, разд. 4Б-2), их резонансные сигналы обычно появляются в очень сильном поле. Например, в спектрах ЯМР циклоарт-23-ен-3 β , 25-диола XIII и ряда родственных тритерпенов, содержащих 9,19-циклофрагмент, имеются очень характерные пары дублетов с центрами при $0,33$ и $0,58 \text{ м. д.}$ [7]. Аналогичным образом в 4,4-диметил-3 α , 5 α -циклохостан-6-оне XIV протон С-3 дает мультиплет в сильном поле с центром при $0,19$, подтверждая тем самым приписанную этому соединению структуру [8].

В качестве других примеров приведем химические сдвиги резонансных сигналов циклопропильных протонов в 14 β , 18-циклопрегнан-3 β , 20-диоле XV [9], 20-метиламино-12 β , 18-циклопрегнан-



3 β -оле XVI [10] и 5 β , 19-циклоандростан-3, 17-дионе XVII [11], указанные под соответствующими формулами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tori K., Komeno T., Takeda K., Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), в печати.
2. Cross A. D., J. Am. Chem. Soc., **84**, 3206 (1962).
3. Cross A. D., Harrison I. T., J. Am. Chem. Soc., **85**, 3223 (1963).
4. Abraham R. J., Holker J. S. E., J. Chem. Soc., **1963**, 806.
5. Raynes W. T., Buckingham A. D., Bernstein H. J., J. Chem. Phys., **36**, 3481 (1962).
6. Tomoeda M., Inuzuka M., Furuta T., Takahashi T., Tetrahedron Letters, 1233 (1964).
7. McCrindle R., Djerassi C., Chem. and Ind., **1961**, 1311.
8. Just G., Richardson K. St. C., Can. J. Chem., **42**, 457 (1964).
9. Dauben W. G., Laug P., Tetrahedron, **20**, 1259 (1964).
10. Georgian V., Kerwin J. F., Wolff M. E., Owings F. F., J. Am. Chem. Soc., **84**, 3594 (1962).
11. Bonet J. J., Wehrli H., Schaffner K., Helv. Chim. Acta, **45**, 2612 (1962).
12. Jackman L. M., Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, Pergamon, London, 1959, p. 53.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Аксипально-экваториальное взаимодействие, см. Винциальное взаимодействие
- Аллиловые спирты 39
- Аллильное взаимодействие 117, 141—149
- бензильных протонов 157
- зависимость от растворителя 142
- — углов 142
- знак 141
- Аллильные протоны 118
- Альдегид-енолы 126
- Альдегиды 102
- Амиды 201—203
- 5 α , 14 α -Андростан 16
- 5 α , 14 β -Андростан 16
- 5 β , 14 α -Андростан 16
- 5 β , 14 β -Андростан 16
- 5 α -Андростан-15, 17-дион 82
- 5 α -Андростан-2, 11-дион 153, 158, 216
- 5 β -Андростан-1, 3, 11, 17-тетраон 81, 128
- 9 α , 12 α -*d*₂-5 α -Андростан-11 α -ол 182
- 9 α , 12 α -*d*₂-5 α -Андростан-11 β -ол 182
- 5 α -Андростан-3 β -ол-11, 17-дионацетат, 17-этилендиокеталь 153
- 5 β -Андростан-17 β -ол-3-он, ацетат 83
- 5 α -Андростан-3 β -ол-11-он, тозилат 178, 216
- 5 α -Андростан-1-он 205
- 5 α -Андростан-2-он 153, 205
- 5 α -Андростан-3-он 15
- 5 α -Андростан-7-он 81, 85—88
- 6 α -*d*₁-5 α -Андростан-7-он 88
- 8 β -*d*₁-5 α -Андростан-7-он 87
- 6, 6-*d*₂-5 α -Андростан-7-он 87
- 6, 6, 8 β -*d*₃-5 α -Андростан-7-он 87
- 3 α , 4 α , 5 α , 6 α -*d*₄-Андростан-7-он 88
- 5 α -Андростан-11-он 81, 88—90, 205
- 1 α -*d*₁-5 α -Андростан-11-он 92
- 9 α -*d*₁-5 α -Андростан-11-он 92
- 12 β -*d*₁-5 α -Андростан-11-он 92
- 9 α , 12 α -*d*₂-5 α -Андростан-11-он 92
- 9 α , 12, 12-*d*₃-5 α -Андростан-11-он 92
- 1, 1, 3, 3-*d*₄-5 α -Андростан-11-он 92
- 2, 2, 4, 4-*d*₄-5 α -Андростан-11-он 92, 93
- 5 α -Андростан-12-он 206
- 5 α , 14 β -Андростан-15-он 205
- 7-*d*₁-5 α -Андростан-15-он 196
- 14 β , 16, 16-*d*₃-5 α -Андростан-15-он 197
- 5 α -Андростан-17-он 206
- 5 α -Андростан-8 α , 9 α -оксидо-3 β , 17 β -диол-7, 11-дион, диацетат 42
- $\Delta^1, 4, 6$ -Андростатриен-3, 17-дион 219, 220
- Δ^4 -Андростен-2 β , 17 β -диол-3-он 191
- Δ^1 -5 α -Андростен-3, 11-дион 120
- Δ^4 -Андростен-3, 17-дион 112
- Δ^{16} -5 α -Андростен-15 β -ол 117
- Δ^8 -Андростен-3 β -ол-7, 17-дион, ацетат 224
- Δ^4 -Андростен-11 α -ол-3, 20-дион 110
- Δ^2 -5 α -Андростен-1-он 144
- Δ^{15} -5 α -Андростен-17-он, этиленкеталь 137
- Андростерон 107
- Анизотропия магнитной восприимчивости
- связи C—O 230
- связи C—S 230
- Анилин 128
- Антрастероиды 192
- Ароматические протоны 128—131
- o*-, *m*-, *p*-взаимодействие 129
- o*-, *m*-, *p*-химические сдвиги 129
- Ацетамидная группа 189
- Ацетатные группы
- аксиальные, влияние протонов C-19 47
- ароматические 107
- деэкринирование 32—37
- конфигурация 108
- протоны, расположенные рядом с ацетатной группой (—CH—OOCCH₃) 103
- резонансные сигналы 49
- Ацетилен 149
- Ацетиленовые протоны 149
- Ацетилстрофантиндин 64

- α -Ацетоксикетоны 180
 2 α -Ацетоксихолестан-3-он 180
 1 α -*d*₁-2 α -Ацетоксихолестан-3-он 181
 2 β -Ацетоксихолестан-3-он 180
 1 α -*d*₁-2 β -Ацетоксихолестан-3-он 181
 3 α -Ацетоксихолестан-2-он 180
 3 β -Ацетоксихолестан-2-он 180
 4 α -Ацетоксихолестан-3-он 180
 4 β -Ацетоксихолестан-3-он 180
 3 β -Ацетокси-5 β - $\Delta^8(14)$ -этиеновая кислота, метиловый эфир 42
 Ацетон 157, 199, 200
 Ацетонитрил 80, 199, 219
- Бейерол 135
 Бензильные протоны 131
 Бензобичкло-[2, 2, 2]-октан 135
 Бензол
 анизотропия 127
 влияние как растворителя 201 и сл.
 и структуры взаимодействия 222
 резонанс протонов 128
 Бицикло-[2, 2, 1]-гексаны 150
 Бицикло-[2, 2, 1]-гептаны 150
 Боковые сигналы, верхний и нижний 97
 от вращения 223
 Бром экваториальный, влияние на протоны C-19 47
 12 α -Бром-5 α -Андростан-11-он 99, 215
 16 α -Бром-5 α -Андростан-17-он, этиленкеталь 137
 4 β -Бром-12 α -ацетокси-3-кетодезоксихолевая кислота, метиловый эфир 215
 Δ^5 -2 α -Бром-4, 4-диметилхолестан-3-он 184
 2-Бром-3-кетоны 184
 6 β -Бром- Δ^4 -3-кетостероиды 189
 Δ^8 -2 α -Бромланостен-3-он 184
 Δ^8 -2 β -Бромланостен-3-он 184
 4 α -Бром-2 α -метил-5 α -холестан-3-он 184
 Δ^5 -2 α -Бром-4, 4, 6-триметилхолестан-3-он 184
 1-Бром-3-хлорпропан 23
 2, 2-Бромхлорхолестан-3-он 49
 3 α -Бром-5 α -холестан 98
 3 β -Бром-5 α -холестан 98
 2 α -Бромхолестан-3-он 48, 184
 3 α -Бром-5 α -холестан 2-он 99
 3 β -Бром-5 α -холестан-2-он 99
 4 β -Бром-5 β -холестан-3-он 99
 6 α -Бром-5 α -холестан-7-он 99
- 6 β -Бром-5 α -холестан-7-он 99
 7 α -Бром-5 α -холестан-6-он 99
 α -Бромциклогексаноны 98
- Ван-дер-Ваальса дезэкранирование расчет 232
 тиольной группой 232
 хлором 232
 Ван-дер-Ваальса силы в эпоксидах 135
 внутримолекулярные 14, 187
 межмолекулярные 14, 201
 Взаимодействие дальнее 141
 в ароматических соединениях 149
 в ацетилене 149
 в 2-кетонах 156
 в 11-кетонах 156
 в фторсоединениях 161
 в циклогексанах 151
 механизм 150
 через карбонильную группу 157
 через четыре σ -связи 150
 17 α -Винилэстрадиол 150
 Вицинальное взаимодействие 70
 аксиально-экваториальное 72
 в олефинах 73
 диаксильное 72
 диэкваториальное 72
 зависимость от двугранного угла 70
 — — длины связи 76
 — — конфигурации электроотрицательного заместителя 110
 — — углов между связями C—C—H 75
 — — электроотрицательности заместителей 73
 Вращение образца 20
- α -Галогенкетоны 98
 6-Галогенхолестан-7-оны 74
 Гексахлорбицикло-[2, 2, 1]-гептены мезозамещенные 74
 Геминальное взаимодействие 76
 в циклогексановых кольцах 78
 в циклопропановых кольцах 77
 зависимость от углов 78
 — — электроотрицательности заместителей 76
 знак 78
 H D 76
 между протонами C-19 76
 — — C-21 123
 π -вклад в него 79

- Гидроксильные группы 79
 аксиальные, влияние на протоны C-19 46
 дезэкранирование 32—37
 конфигурация 107
 обмен H на D 16
 Гидроксильные протоны
 зависимость резонансных сигналов от концентрации 16, 113
 — — — — температуры 16, 113
 в растворе в диметилсульфоксиде 114
 Гиромагнитное отношение 11
 Гомоаллиловые спирты 39
 Гомоаллильное взаимодействие 144—149
 угловая зависимость 144
- Двойное облучение 93; см. также Двойной резонанс
 Двойной резонанс 92
 использование слабозмущающих радиочастотных полей 178
 Двойные связи 114
 в Δ^5 -стероидах 118
 винильная группа 115
 влияние на большом расстоянии 119
 Дегидроэргостерин, ацетат 192
 Дейтерий-протонное взаимодействие 76
 Дейтерированные производные 87—92
 получение 87
 Диаксильное взаимодействие 72; см. также Вицинальное взаимодействие
 1, 3-Диаксильные взаимодействия 182, 187
 Диамагнитный сдвиг 12
 2, 2-Дибромхолестан-3-он 48
 Дигалогенкетоны 98
 Диеновые соединения 159, 219
 1, 3-Дикарбонильные соединения 126
 1, 2-Дикетоны 125
 1, 3-Дикетоны 127
 4, 4-Диметил-5 α -андростан-3-он 209
 α -Диметилкетоны 210
 4, 4-Диметил-3-кетостероиды 208
 6, 16 α -Диметил- Δ^4 , 6-прегнадиен-3, 20-дион 145
 6, 16 α -Диметил- Δ^5 -прегнен-3 β , 7 α -диол-20-он, диацетат 49
 N, N-Диметилформамид 128
 4, 4-Диметилхолестан-2 β -ол 183
 4, 4-Диметилхолестан-3 α -ол 183
 4, 4-Диметилхолестан-3 β -ол 183
- 2 β -*d*₁-4, 4-Диметилхолестан-3 β -ол 183
 4, 4-Диметилхолестан-2 β -ол, ацетат 183
 4, 4-Диметилхолестан-3 α -ол, ацетат 183
 4, 4-Диметилхолестан-3 β -ол, ацетат 183
 4, 4-Диметил-3 α , 5 α -циклохолестан-6-он 234
 3, 3-Диметокси-2 β , 19-эпокси-5 α -андростан-17 β -ол 94
 Диоксан, растворитель 222
 2 β , 17 β -Диокси-3, 3-диметокси-5 α -андростановая кислота 2, 19-лактон 94
 бис-Диоксолан 136
 Диосфенолы 125
 Диполь-дипольное взаимодействие 43
 Дипольный момент 15
 Дисперсионные силы, см. Ван-дер-Ваальса силы
 цис-эндо-5, 6-Дихлор-2-норборнен 211
 2, 2-Дихлорхолестан-3-он 48
 1, 1-Дихлорциклопропаны 77
 6 α , 7 α -Дихлорэстрон, метиловый эфир 157
 Диэкваториальное взаимодействие 72; см. также Вицинальное взаимодействие
 Диэлектрическая проницаемость растворителя 199
- Енол-ацетаты 51
 Енолизация
 1, 2-дикетонов 125
 1, 3-дикетонов 126
 кетонов 87
 β -кетозэфиров 128
 3-формилкамфоры 127
 циклических 2-формилкетонов 126
- Изопропилиденная группа 145
 Индуктивный эффект брома 24
 и константы вицинального взаимодействия 74
 и химический сдвиг 14 хлора 23
 Интегрирование 24
 Интенсивность сигнала, зависимость от частоты 64
 Иодистый метилен 199
 2 α -Иод-5 α -холестан-3-он 99
 3 α -Иод-5 α -холестан-2-он 99

- 6 α -Иод-5 α -холестан-7-он 99
6 β -Иод-5 α -холестан-7-он 99
- «Кажущееся» взаимодействие 56, 143, 181
- 5-Карбоксиметил-2-тиотиазолидин-2,4-дионы (3-замещенные) 125
- Карбонильная группа 87
анизотропия 98, 102
деэкранирование на большом расстоянии 88
- Карплуса уравнение 70, 186
- Кетоны
влияние на большом расстоянии 88
протоны, расположенные рядом 85
- Кольцевые токи
в бензоле 128
в эпоксидах 135
- Константа магнитного экранирования 232
- Константа равновесия, расчет 195
- Константы взаимодействия 22
в кресловидной форме циклогексана 72
H, D 76
относительные знаки 93
- Контактный потенциал Ферми 150
- Конфигурация
в ацетатах и спиртах 103
в α -бромкетонах 184
- Конформационный анализ 180
- Конформация циклогексана
«ванна» 185, 186
«кресло» 195
крутильная 182
полукресловидная 193
- Копростан-2,3-дион 126
Копростанон 192
Кортизон 121, 136
Кукурбитацины 126
- Локальное поле 11
- Магнитная анизотропия
ароматических растворителей 201
и химический сдвиг 40
карбонильной группы 98, 102
пиридина 225
простых углерод-углеродных связей 69
- Магнитное поле внешнее 11
- Малонитрил 80
- 2 β -Меркапто-5 α -холестан 228
- Метан, сдвиг в слабое поле 76
- Метанол 76
- 20-Метиламино-12 β , 18-циклопрегнан-3 β -ол 234
- 4 α -Метил-5 α -андростан-17 β -ол-3-он, ацетат 206
- 4-Метил- Δ^3 -5 α -андростен-3, 17 β -диол, диацетат 52
- Метилацетилен 149
- Метилендиоксигруппы 137
- Метиленовое возвышение 20, 106
- 6 α -Метил-5 α -прегнан-3, 20-дион 56
- 6 α -Метил- Δ^4 -прегнен-3, 11, 20-трион 57
- 16 α -Метилпреднизон 159
- N-Метилформамид 202
- 2 α -Метилхолестан-3-он 207
- N-Метил-N-циклогексилacetамид 203
- Метильные протоны
ароматические 131
C-18 и C-19 28—49
в ацетатах 49
в карбометоксигруппах 59
в метиламинах 59
в метилкетонах 49
в метиловых эфирах кислот 59
винильные 145
вторичные 52
первичные 59
таблица 32—37
- 1-Метилэквилинацетат 131
- Микроячейка 21
- Молярная магнитная восприимчивость 40
- Морфин 119
- Мостиковые бициклические соединения 150
- Накопитель сигналов 22
- транс-1, 4, 5, 8-Нафтодиоксан 136
- Нафтодиоксаны 136
- α , β -Ненасыщенные кетоны 125
- Неоэргостерин 192
- Нитрилы 80
- Нитробензол 129
- Норборнан, производные 150
- Норборнен, производные 150
- 19-Нор-4, 4-диметил-5 α -андростан-17 β -ол-3-он 208
- Окись
мезитила 203
эпиманоила 200
этилена 131

- 3 α -Окси-2 β -меркапто-5 α -холестан 228
- 17 β -Окси-4 α -метил-5 α -андростан-3-он 51
- Оксиметиленкетоны 126
- транс-Олефиновое взаимодействие 114
- Олефиновые протоны 114; см. также Двойные связи
- Парамагнитный сдвиг 12
- Пиридин 225
- Полиацетилены 149
- Поляризуемость 232
- Потенциал ионизации 232
- Правило сходящегося вектора 161
- 5 β -Прегнан-3 α , 12 α -диол-20-он, диацетат 107
- 5 β -Прегнан-3 α -ол-12, 20-дион, диацетат 172
- d, l-5 β -Прегнан-3 α -ол-20-он 191
- 5 α -Прегнан-12 β -ол-20-он, ацетат 172
- Δ^4 -Прегнен-3, 20-дион 112
- Δ^{11} -5 β -Прегнен-3, 20-дион 115
- Δ^{16} -5 α -Прегнен-3 β -ол-11, 20-дион, ацетат 216
- 20-оксим 216
- Преднизон, бис-метилендиоксипроизводное 139
- Приближение первого порядка 187
- Прогестерон 29
- Радиочастота для насыщения отдельного ядра 93
- Радиочастотные поля слабозмушающие 178
- Разрешение 18
влияние вращения образца 20
— кислорода 21
— ферромагнитных частиц 20
- Растворителя влияние
ароматические растворители 201
неароматические растворители 199
в метилкетонах и ацетатах 214
на N-метильные группы 201
- Реакционное поле 199
- Резонансная частота 11
- Рейхштейна вещество S 47
- Салициловый альдегид 127
- α -Сантонин, производные 145
- Сероуглерод 199
- Симметрия, рассмотрение 46
- Системы
AB 61
ABX 66
A₂BX 107
A₂B₂X 107
ABXY 144
AMX 67
AX 181
A₂X 175
теория 172
- Скелетные деформации 41
- Смещение начала развертки 102
- Спин-спиновое взаимодействие
¹³C—H 156, 222
дальнее 141—171
- Спирты 103
- Спутники ¹³C 222
- Δ^5 , ¹⁰-Стероиды 193
- Сульфид пропилена 132
- Тестостерон 106
- Тетраметилсилан
- «Тиклинг»-эксперименты 178
- Тиоацетатная группа 229
- Тиольные группы 229
- Тиоиногруппы 229
- Толуол 80
- 4, 4, 17 α -Триметил- Δ^5 -андростен-17 β -ол-3-он 225
- Δ^5 -4, 4, 6-Триметилхолестан-3-он 185
- Тройной резонанс 97
- Тяжелая вода 16
- Фенол 129
- Формнаты 102
- 3-Формилкамфора 127
- Формилкетоны 126
- 2-Формил-17 α -метил-5 α -андростан-17 β -ол-3-он 127
- 20-Формил- Δ^4 -прегнен-3-он 102
- 2-Формилциклогексанон 127
- Фтор, спин 161
- Фторированные стероиды 161
- Фтористый метил 76
- Фтор-протонное взаимодействие аддитивность возрастания 166
аллильное 168
в замещенных бензолах 168
вицинальное 169
геминальное 169
дальнее 123
механизм 166
через карбонильную группу 168

- 2 α -Фтор-5 α -андростан-3, 17-дион 188
 2 β -Фтор-5 α -андростан-3, 17-дион 188
 6-Фтор- Δ^4 -андростен-3, 17-дионы 169
 2-Фтор-N, N-диметилбензамид 168
 6 α -Фтор-5 α -холестан-7-он 99
 6 β -Фтор-5 α -холестан-7-он 99
 4-Фторэстрадиол, диацетат 169
- Химически эквивалентные протоны 22
 Химический сдвиг 13
 аддитивность 28
 влияние внутримолекулярных факторов 14
 — концентрации 16, 29
 — растворителя 16
 — температуры 16
 в циклических системах 227—234
 значения σ 13
 между аксиальными и экваториальными протонами 69
 отклонения от аддитивности 40
 Хлористый метилен 199
 2 α -Хлор-4 α -бром-5 α -холестан-3-он 99
 6 β -Хлор- Δ^4 -3-кетостероиды 189
 Хлороформ 199
 2 α -Хлор-5 α -холестан-3-он 48
 6 α -Хлор-5 α -холестан-7-он 99
 6 β -Хлор-5 α -холестан-7-он 99
 Холестан 18
 Холестан-1 α -ол 52
 Холестерин 18, 191
- 5 α -Цианостероиды 44
 5 β , 19-Циклоандростан-3, 17-дион 234
 5 β , 19-Циклоандрост-1-ен-3,17-дион 78
 Циклоарт-23-ен-3 β ,25-диол 234
- Циклогексан 47, 199
 Циклогексанон 200
 Циклопентен-3, 5-дион 83
 14 β , 18-Циклопрегнан-3 β , 20-диол 234
 Циклопропаны
 геминальное взаимодействие 77
 химический сдвиг 234
 экранирование 234
- Четыреххлористый углерод 199
- Ширина линии
 вследствие неоднородности поля 18
 протонов, расположенных рядом с ОН или ООССН₃ 107
- Эпиандростерон 107
 Эписульфиды 131
 2 β , 3 β -Эпокси-5 α -андростан-11-он 131
 Эпоксиды
 кольцевой ток 135
 экранирование на большом расстоянии 135
 5 α , 6 α -Эпоксиды 134
 5 β , 6 β -Эпоксиды 134
 1, 2-Эпоксидциклогексаны 134
 1, 2-Эпоксидциклопентаны 134
 Эстрадиол, диацетат 26
 Этилгалогениды, сдвиги β -метильных протонов 15
 Этиленкетали 136
 17 α -Этинилэстрадиол 131
 Эфиры кислот 131—139

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	5
Из предисловия авторов	7
К читателю	9
Глава 1. Введение	11
1. Химический сдвиг	11
А. Влияние внутримолекулярных факторов на химический сдвиг	14
Б. Влияние концентрации, температуры и растворителя	16
2. Общие особенности и разрешение спектров стероидов	18
3. Спин-спиновое взаимодействие	22
4. Интегрирование	24
Литература	26
Глава 2. Резонансные сигналы метильных протонов	27
1. Введение	27
2. Резонансные сигналы метильных протонов C-18 и C-19	28
А. Аддитивность химических сдвигов	28
Б. Причины аддитивности химических сдвигов	39
В. Отклонения от аддитивности	40
Г. Рассмотрение симметрии	46
3. Резонансные сигналы других C-метильных групп	49
А. Метильные группы, присоединенные к связям C=O и C=C	49
Б. Вторичные и первичные метильные группы	52
4. Метильные группы, присоединенные к электроотрицательным атомам	59
5. Выводы	59
Литература	60
Глава 3. Метиленовые, метиновые и олефиновые протоны. Основные положения	61
1. Введение	61
2. Простые структуры спин-спинового взаимодействия	61
А. Системы АВ	61
Б. Системы АВХ	66
3. Различия в химических сдвигах аксиальных и экваториальных протонов	69

4. Факторы, влияющие на константы взаимодействия	70
А. Вицинальные протоны $\left(\begin{array}{c} & \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{H}' \\ & \end{array} \right)$	70
Б. Геминальные протоны $\left(\begin{array}{c} \\ \text{H}-\text{C}-\text{H} \\ \end{array} \right)$	76
Литература	83
Глава 4. Метиленовые, метиновые и олефиновые протоны. Влияние специфических групп	85
1. Введение	85
2. Карбонильная группа	85
А. Кетоны	85
Б. Альдегиды и формиаты	102
3. Спирты и ацетаты	103
4. Двойные связи	114
А. Олефиновые протоны $\left(\begin{array}{c} \\ =\text{C}-\text{H} \\ \end{array} \right)$	115
Б. Аллильные протоны $\left(\begin{array}{c} \\ -\text{CH}-\text{CH}=\end{array} \right)$	118
В. Эффекты экранирования и дезэкранирования на больших расстояниях	119
Г. α, β -Ненасыщенные кетоны	120
Д. 1,2-Дикетоны	125
Е. 1,3-Дикарбонильные соединения	126
Ж. Ароматические протоны	128
5. Эфиры	131
А. Эпоксиды и эписульфиды	131
Б. Этиленкетали, нафтодиоксаны и метилendioксигруппы	136
Литература	139
Глава 5. Дальнее спин-спиновое взаимодействие	141
1. Введение	141
2. Аллильное взаимодействие $\left(\begin{array}{c} & & \\ \text{HC}-\text{C}=\text{CH}' \\ & & \end{array} \right)$	141
3. Гомоаллильное взаимодействие $\left(\begin{array}{c} & & & \\ \text{HC}-\text{C}=\text{C}-\text{CH}' \\ & & & \end{array} \right)$	144
4. Дальнее взаимодействие в ацетилене	149
5. Взаимодействие через четыре σ -связи	150
6. Взаимодействие через карбонильную группу $\left(\begin{array}{c} & \text{O} & \\ \text{HC}-\text{C}=\text{O} \\ & & \end{array} \right)$	157
7. Фторированные стероиды	161
А. Взаимодействие между фтором и ангулярными метильными протонами	161

Б. взаимодействия $\text{H}-\text{F}$: аллильное $\left(\begin{array}{c} & & \\ \text{F}-\text{C}-\text{C}=\text{CH} \\ & & \end{array} \right)$ и через карбонильную группу $\left(\begin{array}{c} & \\ \text{F}-\text{C}-\text{CO}-\text{CH} \\ & & \end{array} \right)$	168
8. Другие фторированные стероиды	169
Литература	170
Глава 6. Определение конфигурации и конформации	172
1. Введение	172
2. Теоретические спектры систем АВХ	172
3. Методы расчета J_{AX} и J_{BX} в системах АВХ	176
А. Изучение спектров при двух напряженностях поля	176
Б. Двойной резонанс с использованием слабозмущающих радиочастотных полей	178
В. Использование дейтерия	180
Г. Полный анализ спектров АВХ	183
4. Использование приближения первого порядка	187
5. Использование положений резонансных сигналов ангулярных метильных групп	191
6. Другие примеры определения конформации и конфигурации	193
7. Заключение	197
Литература	198
Глава 7. Влияние растворителя	199
1. Введение	199
А. Неароматические растворители	199
Б. Ароматические растворители	201
2. Влияние бензола на резонансные сигналы метильных протонов	204
А. Ангулярные метильные группы	204
Б. Метильные группы, расположенные рядом с карбонильной группой	206
В. Метилкетоны и ацетаты	212
3. Влияние бензола на протоны, расположенные рядом с карбонильной группой	214
4. Анализ сложных структур спин-спинового взаимодействия	219
5. Влияние пиридина на резонансные сигналы метильных групп	225
6. Заключение	225
Литература	226
Глава 8. Другие вопросы	227
1. Влияние заместителей на химические сдвиги соседних протонов в циклических системах	227
2. Химический сдвиг циклопропильных протонов	233
Литература	234
Предметный указатель	235

Н. БХАККА, Д. УИЛЬЯМС

**Применение ЯМР
в органической химии.
Примеры из химии стероидов**

Редактор И. С. Беленькая
Художник В. П. Заикин
Технический редактор В. П. Сизова
Корректор М. А. Смирнов

Сдано в производство 26/IV-1966 г.

Подписано к печати 7/X-1966 г.

Бумага $60 \times 90^{1/8} = 7,63$ бум. л.,

15,25 печ. л.

Уч.-изд. л. 13,67. Изд. № 3/3519

Цена 1 р. 12 к. Зак. 180

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР»
Москва, 1-й Рижский пер., 2

Ленинградская типография № 2
имени Евгении Соколовой
Главполиграфпрома
Комитета по печати при Совете
Министров СССР
Измайловский проспект, 29