

А. В. Чертков*, А. К. Шестакова^а, В. А. Чертков

СИНТЕЗ И СПЕКТРЫ ЯМР ТЕТРАГИДРОФУРАНА-2-¹³C

Разработан оригинальный метод синтеза ТГФ, селективно меченного изотопом ¹³C по α -углеродному атому. Эффективное понижение симметрии, вызванное введением изотопной метки, снимает избыточное вырождение спиновых систем, описывающих мультиплетную структуру спектров ЯМР ¹H и ¹³C, что сделало возможным их детальный анализ. Впервые определены точные значения КССВ ¹H–¹H через четыре связи, а также КССВ ¹³C–¹H и ¹³C–¹³C с участием α -углеродного атома. Определены изотопные химические сдвиги протонов и ядер ¹³C, вызванные заменой ядра ¹²C на ¹³C. Эти данные могут быть использованы для построения количественной модели конформационного поведения ТГФ как молекулярной системы, в которой реализуется процесс псевдовращения в терминах колебаний с большой амплитудой.

Ключевые слова: тетрагидрофуран, анализ мультиплетной структуры спектров ЯМР, изотопные эффекты, конформационный анализ, молекулярная динамика, спектроскопия ЯМР высокого разрешения.

Пятичленные насыщенные гетероциклы, в том числе тетрагидрофуран (ТГФ, **1**), являются важными фрагментами природных соединений – сахаров, нуклеиновых кислот и т. д. Наличие этих гибких фрагментов структуры делает, например, скелет нуклеиновых кислот достаточно мобильным для того, чтобы обеспечить быстрое и надёжное распознавание субстратов. Для понимания этих процессов на молекулярном уровне необходимо построение количественной модели конформационного поведения пятичленных циклов [1]. Первую попытку объяснения специфики конформации пятичленных циклов, в частности аномально высокой энтропии образования циклопентана, предприняли Килпатрик и сотр. [2] в терминах псевдовращения – синхронного циклического процесса, сопровождающегося последовательным выходом из базисной плоскости цикла от одного до четырёх образующих его структурных элементов, с десятью парами канонических конформаций типа "конверт" и "твист". В работах Попла и сотр. [3] предложена удобная и достаточно наглядная схема параметризации этого процесса с использованием фазового угла псевдовращения (ϕ) и амплитуды складчатости (Q).

Среди пятичленных гетероциклов особое место занимает ТГФ. К настоящему времени многократно предпринимались попытки охарактеризовать его структуру с использованием практически всех основных физических методов: РСА при –125 °С [4], электронографии [5], микроволновой спектроскопии [6–9], спектроскопии ЯМР как в изотропной жидкой фазе [10–13], так и в нематических жидкокристаллических растворах [14, 15] и фотоэлектронной спектроскопии [16]. Предпринимались многочисленные попытки расчёта параметров псевдовращения в тетрагидрофуране неэмпирическими методами [17–19]. Однако результаты этих исследований весьма противоречивы. До настоящего времени в литературе нет единого мнения относительно наиболее

стабильной конформации ТГФ. Результаты в значительной степени зависят от того, какая использовалась модель для описания процесса и даже от того, какие использовались методы обработки данных. По нашему мнению [13], конформационный процесс в ТГФ следует рассматривать как исключительно быстрый динамический процесс, в основном проходящий по схеме псевдо-вращения как колебание с большой амплитудой. В ранних работах [4, 5] структурное определение проводили в рамках модели с одной фиксированной формой, которой была приписана конформация "твист" 3T_4 с симметрией C_2 ($\varphi = 90^\circ$ с атомом кислорода на базисной плоскости, см. обозначения в [13]). Мейер и сотр. [8] пришли к заключению, что глобальный минимум потенциала псевдовращения приходится на неканоническую конформацию (симметрия C_1 , $\varphi \approx 50^\circ$), в то время как Мамлеев [7] и Мельник [9] на основании данных колебательно-вращательных спектров делают вывод о том, что наиболее стабильной конформацией является "твист" 3T_4 . Анализ фотоэлектронных спектров [16] позволил наряду с основной формой 3T_4 выделить широкую полосу, приписанную авторами "конверту" 1E (симметрия C_s , $\varphi = 0$). Точность современных квантово-механических расчётов, по-видимому, недостаточна для надёжного предсказания относительной стабильности столь близких по энергии конформеров. Результаты расчётов в большой степени зависят от уровня используемого приближения [17–19], причём в серии наиболее сложных и, как можно было бы ожидать, более точных расчётов методом MP2 с волновыми функциями aug-cc-pVXZ ($X = D$ и T) глобальный минимум потенциала приходится на "конверт" 1E [19].

Важным методом для определения конформации и динамического поведения молекул служит спектроскопия ЯМР высокого разрешения. Развитие методов неэмпирического расчёта констант спин-спинового взаимодействия [10, 12] позволило поставить задачу характеристики конформационного состояния ТГФ по данным спектроскопии ЯМР. В недавней работе нами была предложена более совершенная схема оценки параметров поверхностей потенциальной энергии на базе экспериментальных данных по КССВ, расчётных конформационных зависимостей КССВ и решения обратной структурной задачи [13]. Располагая ограниченным набором экспериментальных КССВ (четыре вицинальные константы из работы [20]), мы пришли к заключению, что для ТГФ основной конформацией является конформация 3T_4 .

В настоящей работе мы поставили задачу получить более точные экспериментальные данные по константам спин-спинового взаимодействия в ТГФ. Для проведения точных и надёжных оценок конформации необходимы числовые значения КССВ между протонами через четыре связи (${}^4J_{H,H}$), точные значения КССВ через три связи (${}^3J_{H,H}$) и дальние КССВ протонов с ядрами ${}^{13}C$ (${}^nJ_{C-H}$). Следует отметить, что ${}^4J_{H,H}$ не были ранее определены с достаточной точностью не случайно. В принципе, их можно было определить из анализа спектра ЯМР 1H ТГФ, однако этот спектр имеет настолько сложную мультиплетную структуру (рис. 1а и 2а), что её расшифровка представляется исключительно трудной.

Ранняя попытка анализа этого спектра [10] привела, по нашему мнению, к недостаточно точным результатам. С целью обойти эту проблему Ламберт и сотр. [20] провели синтез серии селективно дейтерированных производных тетрагидрофурана и изучили их спектры ЯМР 1H в режиме спиновой развязки

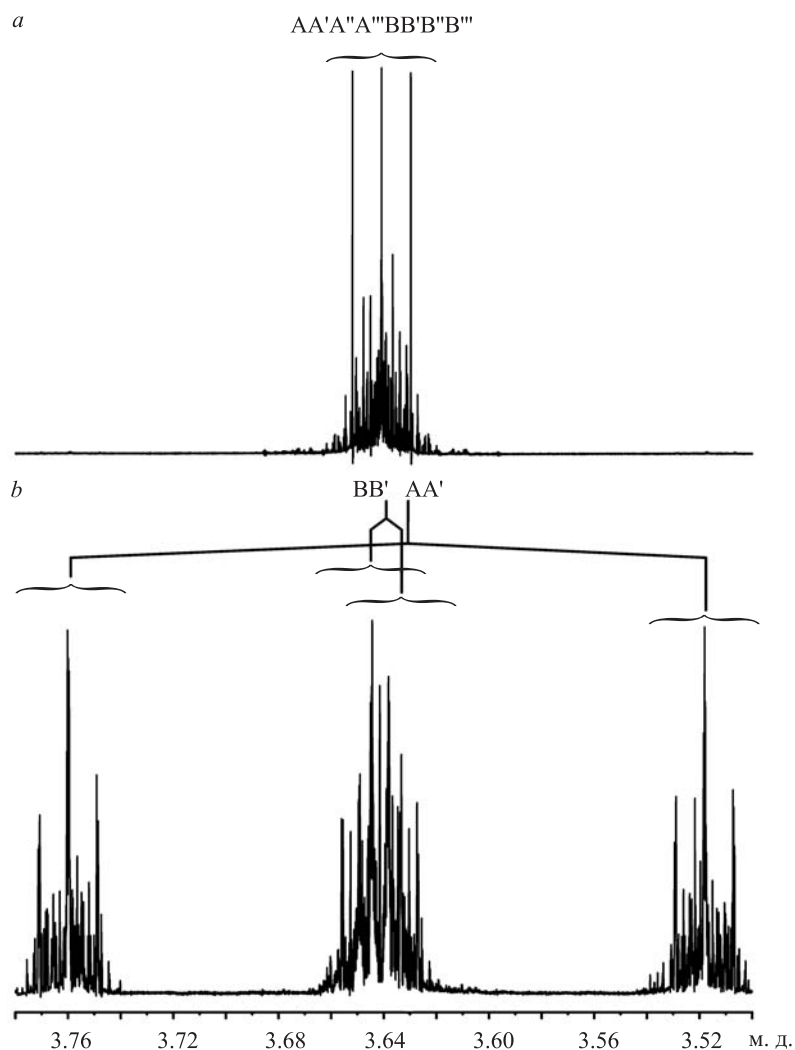


Рис. 1. Слабопольная часть спектра ЯМР ^1H *a* тетрагидрофурана (**1a**) и *b* тетрагидрофурана-2- ^{13}C (**1b**)

от дейтерия. Дейтерированные соединения были специально подобраны авторами [20] таким образом, чтобы в них не наблюдались дальние константы $^4J_{\text{H,H}}$. Этот приём позволяет значительно упростить мультиплетную структуру спектров ЯМР.

С учётом всех возможных быстрых в шкале времени ЯМР динамических процессов (псевдowращение и инверсия цикла) тетрагидрофуран имеет симметрию C_{2v} , и его спектр ЯМР ^1H описывается восьмиспиновой системой типа AA'A''A'''MM'M''M'''.

Проведённая нами серия контрольных моделирующих расчётов позволила заключить, что мультиплетная структура спектров ЯМР ^1H ТГФ является вырожденно простой. Это означает, что, несмотря на обилие переходов, их положение зависит не от всех возможных значений восьми КССВ (четыре $^3J_{\text{H,H}}$ и четыре $^4J_{\text{H,H}}$). Высокая симметрия молекулы создаёт существенные сложности для расшифровки. Для того чтобы преодолеть эту проблему мы воспользовались методом изотопического возмущения, который был использован ранее для измерения КССВ в таких высокосимметричных системах,

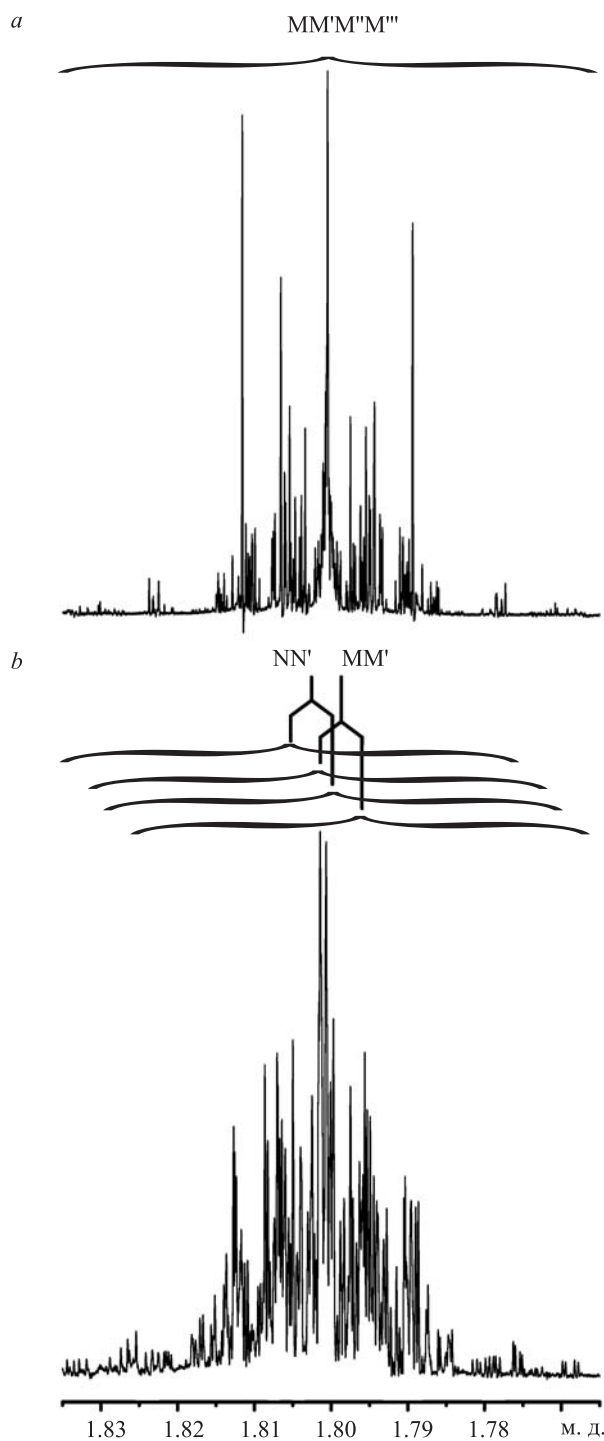
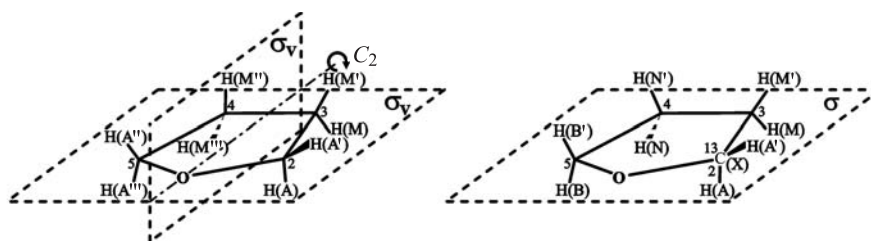


Рис. 2. Сильнопольная часть спектра ЯМР ^1H а ТГФ (1a), б ТГФ-2- ^{13}C (1b)

как бензол [21], циклогексан [22–24], нортрициклен [25], бензальдегид [26] и толуол [27]. Метод изотопического возмущения основан на том, что при введении в молекулу изотопной метки симметрия молекулы может понизиться. В случае ТГФ-2- ^{13}C симметрия молекулы соответствует точечной группе C_s , и спектры ЯМР ^1H и протонно-связанный ЯМР ^{13}C описываются



Группа симметрии	C_{2V}	C_s
Тип спиновой системы	AA'A''A'''MM'M''M'''	AA'BB'MM'NN'X

Рис. 3. Типы спиновых систем и симметрия усредненных по быстрым динамическим процессам ТГФ (**1a**) и ТГФ-2- ^{13}C (**1b**)

спиновой системой AA'BB'MM'NN'X (рис. 3). В этом случае протонный подспектр описывается уже не двумя химическими сдвигами, как в случае собственно тетрагидрофурана, а четырьмя, поскольку попарно становятся неэквивалентными протоны метиленовых групп при атомах углерода C-2 и C-5 и при атомах углерода C-3 и C-4. Можно было ожидать, что изотопное замещение ^{12}C на ^{13}C вызовет соответствующую неэквивалентность для КССВ, например, $^3J_{A-M}$ и $^3J_{B-N}$ или $^4J_{A-N}$ и $^4J_{B-M}$. Однако результаты наших ранних работ показали, что эффекты замены тяжёлых изотопов для констант спин-спинового взаимодействия чрезвычайно малы (см., например: [21, 28]). Эффекты этого типа экспериментально были надёжно зарегистрированы в единственном случае – при анализе множества изотопомеров ацетилена [29]. Таким образом, анализ спектров ЯМР изотопнозамещённых молекул позволил в ряде случаев с высокой точностью оценить КССВ для высоко-симметричных молекулярных систем.

В настоящей работе мы использовали селективное обогащение тяжёлым изотопом углерода ^{13}C . В ТГФ возможен один изотопмер, не содержащий метки ^{13}C , – **1a**, два изотопмера, содержащие один меченый атом, – **1b,c** и четыре изотопмера **1d–g**, содержащие два меченых атома углерода (рис. 4).

Основной формой ТГФ с природным содержанием изотопа углерода является изотопмер **1a** (массовая доля 95.469%), наряду с которым присутствует относительно незначительное количество изотопомеров **1b,c** (по 2.216% каждого) и пренебрежимо малые количества изотопомеров с двумя мечеными атомами углерода **1d–g** (суммарно 0.099%). В спектрах ЯМР обычного ТГФ изотопмерные формы **1b,c** могут наблюдаться как относительно слабые сателлитные сигналы. Их регистрация сопряжена со значительными трудностями из-за перекрытия с более интенсивными сигналами основного изотопмера **1a** (рис. 4).

В настоящей работе мы синтезировали ТГФ-2- ^{13}C (**1b**) и провели расшифровку мультиплетной структуры его спектров ЯМР 1H и ^{13}C . Введение

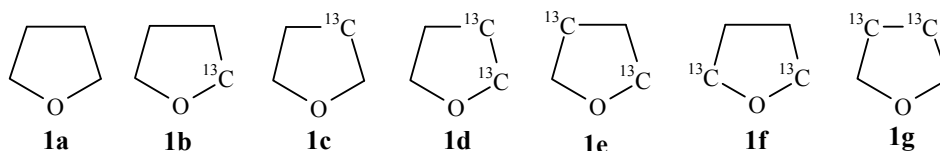
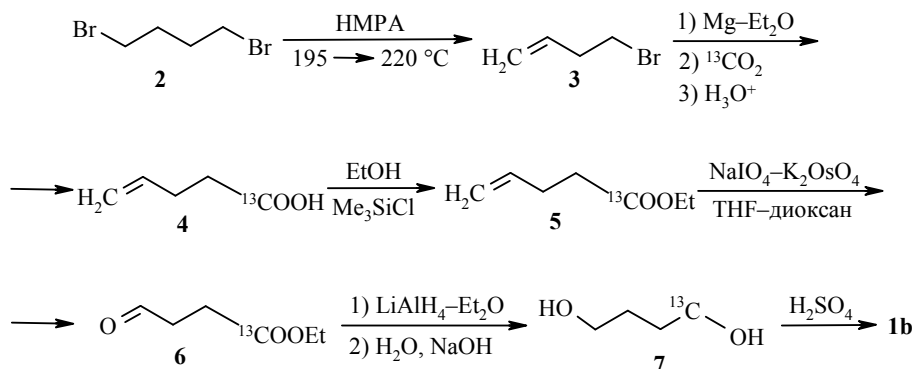


Рис. 4. $^{12}C/^{13}C$ -Изотопмерные формы ТГФ **1a–g**

изотопной метки является ключевой стадией нашего синтеза. Для этого тщательно осушенный ^{13}C вводили в реакцию с эквимолярным количеством "твёрдого" реактива Гриньяра, который получали после отгонки растворителя в вакууме от раствора реактива Гриньяра (из 4-бромбутена-1 и магния) в эфире. Исходный 4-бромбутен-1 получали с высоким выходом реакцией дегидробромирования по модифицированному методу [30] термоллизом 1,4-дибромбутена в растворе гексаметапола.



Двойную связь использовали в качестве скрытой защиты второй функциональной группы, необходимой для циклизации. Действительно, двойная связь в γ -положении не мешает проведению синтеза Гриньяра из соответствующего алкилбромида. Далее мы планировали окислить эту двойную связь (в пентен-4-овой-1- ^{13}C кислоте) до альдегидной группы действием периодата в присутствии каталитических количеств осмата [31]. Однако контрольные опыты обнаружили сложности при выделении образующейся при этом 4-оксобутановой-1- ^{13}C кислоты на уровне полумикроколичеств (загрузки порядка 5–10 ммоль). Перевод карбоксильной группы в сложноэфирную решает эту проблему. Далее и альдегидную, и сложноэфирную группы восстанавливали до спиртовых алюмогидридом лития. На завершающей стадии циклизовали бутан-1,4-диол-1- ^{13}C конц. H_2SO_4 . Контроль изотопной чистоты ^{13}C -обогащённых соединений показал, что на всех стадиях синтеза она соответствует степени обогащения использованного источника изотопной метки (от 98.5 до 99.2% по данным спектров ЯМР ^{13}C высокой точности).

Спектр ЯМР ^1H полученного таким образом ТГФ-2- ^{13}C (**1b**) (рис. 1b и 2b) существенно отличается от спектра ТГФ с естественным содержанием изотопа ^{13}C (рис. 1a и 2a). Наиболее существенные различия наблюдаются в слабopольной части спектра – в той области, где находятся сигналы протонов Н-2 изотомера **1b**.

Существенной особенностью этого мультиплета является расщепление на большой по величине константе $^1J_{\text{C,H}}$ (см. схему расщеплений на рис. 1). Этот сигнал можно наблюдать при большом усилении и в спектре ЯМР ^1H ТГФ с природным содержанием ^{13}C ("внешний сателлит"). Однако для полной расшифровки сложной мультиплетной структуры необходимы и все остальные сигналы изотомера **1b**: "внутренние сателлиты" в областях спектра ЯМР ^1H от 1.76 до 1.84 м. д. (протоны Н-3,4, см. рис. 2b) и от 3.61 до 3.67 м. д. (протоны Н-5, рис. 1b), а также соответствующий мультиплет протонно-связанного спектра ЯМР ^{13}C . Расшифровку всех компонент мультиплетной

структуры спектра ЯМР изотомера **1b** (824 линии в спектре ЯМР ^1H и 273 линии в протонно-связанном спектре ЯМР ^{13}C) проводили с использованием итерационной программы LACX [21, 32] в рамках спиновой системы типа AA'BB'MM'NN'X, учитывающей химическую эквивалентность протонов метиленовых групп и слабую связь трёх типов ядер (α - и β -метиленовые протоны и ядро ^{13}C). Использованная схема факторизации гамильтониана оказалась достаточной для эффективной сходимости итерационного процесса. В качестве начального приближения были использованы вицинальные константы $^3J_{\text{H,H}}$ из работы [20] и дальние константы $^4J_{\text{H,H}}$ для родственных производных цикlopentана (см. [33–35]). Окончательные значения КССВ $^nJ_{\text{H,H}}$ и $^nJ_{\text{C,H}}$ и изотопных химических сдвигов протонов, вызванных заменой ядра ^{12}C на ^{13}C , приведены в таблице.

Важную информацию о структуре минорных изотопмерных форм несут спектры ЯМР ^{13}C , которые имеют значительно более простую мультиплетную структуру, чем спектры ЯМР ^1H . На рис. 5 представлена сильнополюная часть спектра ЯМР ^{13}C $2\text{-}^{13}\text{C}$ -обогащённого ТГФ, соответствующая β -углеродным атомам. В качестве опорного здесь выступает сигнал С-3 минорной формы **1c**, присутствующей в незначительном количестве в изученной смеси изотопмеров. В спектре, представленном на рис. 5, отчётливо видны расщепления β -углеродных атомов С-3 формы **1d** и С-4 формы **1e** на меченом атоме С-2. В этом спектре также наблюдаются относительно большие изотопные химические сдвиги С-3 формы **1d**, вызванные заменой ^{12}C на ^{13}C при углеродном атоме С-2 ($^1\Delta\delta_{\text{C-3}}$), и С-4 формы **1e**, вызванные заменой ^{12}C на ^{13}C при углеродном атоме С-2 ($^2\Delta\delta_{\text{C-4}}$). Аналогичные сигналы наблюдаются и в слабополюной части спектра ЯМР ^{13}C , в области α -углеродных атомов. Эти параметры спектров ЯМР тетрагидрофурана также приведены в таблице.

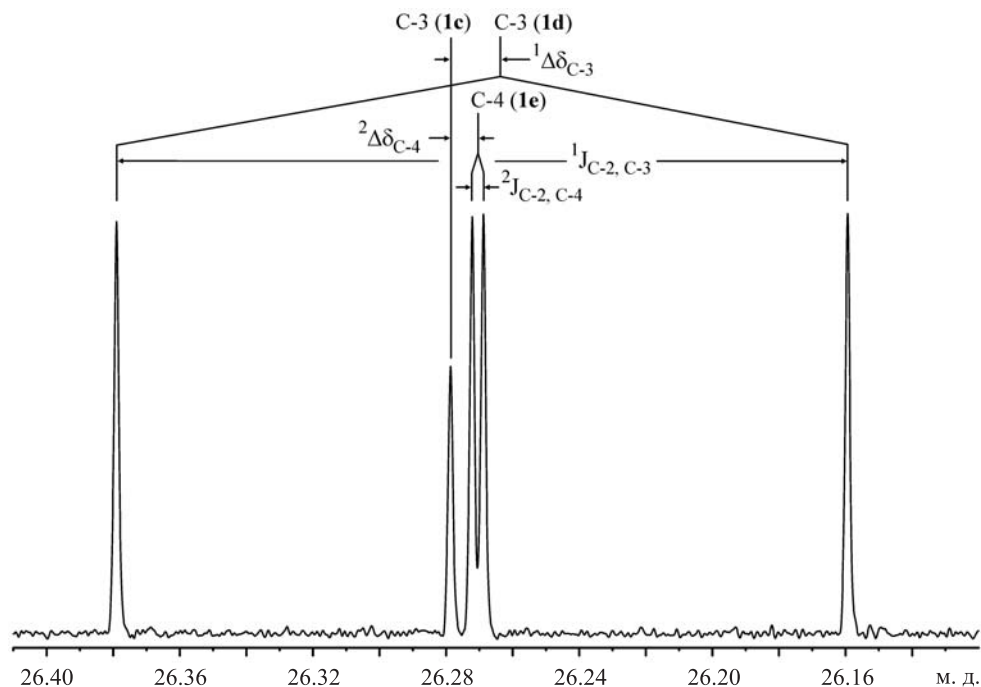


Рис. 5. Спектр ЯМР ^{13}C $2\text{-}^{13}\text{C}$ -обогащённого ТГФ (**1b**). Приведена схема разметки сигналов углеродов С-3 и С-4 изотопмеров **1c–e**

Параметры спектров ЯМР ^1H и ^{13}C в серии изомеров ТГФ 1a–f *

Изономер	Параметр	Экспериментальное значение**
1a	$\delta_{\text{H-2}}$	3.641
	$\delta_{\text{H-3}}$	1.800
1b***	$^1\Delta\delta_{\text{H-2}}$	-1.541 (0.002)
	$^2\Delta\delta_{\text{H-3}}$	-0.399 (0.002)
	$^3\Delta\delta_{\text{H-4}}$	-0.171 (0.002)
	$^3\Delta\delta_{\text{H-5}}$	-0.084 (0.002)
	$\delta_{\text{C-2}}$	68.282
	$^2J_{2,2'}$	-8.130 (0.120)
	$^2J_{3,3'}$	-12.010 (0.120)
	$^3J_{2,3}^{\text{cis}}$	7.607 (0.002)
	$^3J_{2,3}^{\text{trans}}$	6.163 (0.003)
	$^3J_{3,4}^{\text{cis}}$	8.773 (0.002)
	$^3J_{3,4}^{\text{trans}}$	6.149 (0.002)
	$^4J_{2,4}^{\text{cis}}$	0.022 (0.003)
	$^4J_{2,4}^{\text{trans}}$	-0.494 (0.003)
	$^4J_{2,5}^{\text{cis}}$	-0.161 (0.002)
	$^4J_{2,5}^{\text{trans}}$	-0.161 (0.002)
	$^1J_{\text{C-2,H-2}}$	145.094 (0.001)
	$^2J_{\text{C-2,H-3}}$	-2.471 (0.001)
$^3J_{\text{C-2,H-4}}$	3.288 (0.001)	
$^3J_{\text{C-2,H-5}}$	3.864 (0.001)	
1c	$\delta_{\text{C-3}}$	26.266
	$^1\Delta\delta_{\text{C-2}}$	-9.470 (0.030)
1d	$^1\Delta\delta_{\text{C-3}}$	-5.650 (0.020)
	$^1J_{\text{C-2,C-3}}$	33.150 (0.010)
1e	$^2\Delta\delta_{\text{C-2}}$	-3.330 (0.030)
	$^2\Delta\delta_{\text{C-4}}$	-7.530 (0.03)
	$^2J_{\text{C-2,C-4}}$	0.510 (0.010)
1f	$^2\Delta\delta_{\text{C-5}}$	-4.640 (0.020)

* Значения химических сдвигов δ_{H} и δ_{C} приведены в м. д., изотопные химические сдвиги $^n\Delta\delta_{\text{H}}$ и $^n\Delta\delta_{\text{C}}$ – в млрд. д., константы ССВ – в Гц (0.16 моль/л раствор в CD_3CN , 303 К, Bruker AV-600).

** Для изотопных химических сдвигов и КССВ в скобках приведены стандартные отклонения.

*** Среднеквадратичное отклонение 1097 частот переходов расчётного и линий экспериментального спектров составляет 0.016 Гц.

Можно отметить, что впервые зарегистрированные нами КССВ $^nJ_{\text{C,C}}$ близки по величине соответствующим константам $^nJ_{\text{C,C}}$ в циклопентане (см. [23]). Найденные нами изотопные химические сдвиги в ТГФ во всех случаях отрицательны, что находится в соответствии с текущей теоретической моделью для параметров ЯМР этого типа (подробнее см. [23, 24, 29]).

Анализ спектров ЯМР синтезированного ТГФ-2-¹³С позволил уточнить имеющиеся экспериментальные данные по вицинальным константам ³J_{н,н} и впервые определить целый ряд ранее неизвестных параметров спектров ЯМР, которые необходимы для построения количественной модели конформационной динамики ТГФ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С зарегистрированы на спектрометрах Bruker AM-360 (360 МГц для ядер ¹Н и 90 МГц для ядер ¹³С), Bruker AV-600 (600 МГц для ядер ¹Н и 150 МГц для ядер ¹³С) и JNM-ECA-600 (600 МГц для ядер ¹Н). Регистрацию спектров ЯМР ¹³С для оценки изотопной чистоты обогащённых по ¹³С продукта и спектров ЯМР ¹Н целевого продукта проводили в режиме повышенной точности на узких полосах частот с использованием времени выборки данных от 24 до 30 с и цифрового разрешения в преобразованном спектре от 0.002 до 0.003 Гц. Использование столь жёстких параметров позволяет обеспечить достаточную точность, необходимую для последующей расшифровки сложной мультиплетной структуры этих спектров и для принятия обоснованных решений о значениях и знаках дальних констант спин-спинового взаимодействия и изотопных эффектов, вызванных заменой ядер ¹²С на ¹³С.

В работе использованы реагенты и дейтерированные растворители фирм Aldrich и Merck. Растворители этанол, эфир, ТГФ, гексан и хлороформ подвергали дополнительной очистке перед введением в реакцию и/или перед хроматографией.

В качестве источника изотопной метки использовали Ва¹³СО₃ фирмы Matheson с изотопной чистотой по ¹³С 98%. Точные измерения интенсивностей сигналов ¹³С-обогащённой карбоновой кислоты **3** показали, что реальное содержание изотопа ¹³С в использованном в настоящей работе Ва¹³СО₃ составляет 99.2%. Диоксид углерода ¹³СО₂ получали действием фосфорной кислоты на Ва¹³СО₃ [36] с последующим тщательным отделением ¹³СО₂ от следов воды (подробнее см. ниже).

Образец ТГФ-2-¹³С (**1b**) для регистрации спектров ЯМР готовили, растворяя 7 мг соединения в 0.68 мл ацетонитрила-d₃ (содержащего 0.1% ТМС в качестве внутреннего стандарта), после чего раствор дегазировали трёхкратным повторением цикла замораживание – скачивание – размораживание в 5 мм ампуле, затем ампулу отпаивали. Спектры регистрировали при температуре 303 К. Изотопные химические сдвиги (Δδ) приведены в млрд. д. Для отнесения сигналов соединений **3**, **4**, **1b,d,e** использовали данные экспериментов ¹³С-INADEQUATE и двумерных экспериментов COSY, HSQC и HMBC [37].

4-Бромбутен-1 (3). К 9.77 мл (82 ммоль) 1,4-дибромбутана нагретого до 195 °С в атмосфере аргона при энергичном перемешивании добавляют 15 мл (83 ммоль) ГМФТА в течение 20 мин. После этого доводят температуру реакционной смеси до 220 °С и выдерживают при этой температуре ещё 20 мин. Летучие продукты реакции собирают при давлении 2 мм рт. ст. в охлаждаемую до –80 ÷ –90 °С ловушку с оксидом фосфора(V). Повторное перемораживание в глубоком вакууме позволяет выделить 4.95 г (выход 45%) 4-бромбутена-1. Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2.60 (2H, к. т, J_к = 6.9, J_т = 1.3, 3-CH₂); 3.39 (2H, т, J = 7.0, 4-CH₂); 5.10 (1H, д. к, J_д = 10.2, J_к = 1.3, *транс*-H-1); 5.12 (1H, д. к, J_д = 17.1, J_к = 1.5, *цис*-H-1); 5.78 (1H, д. д. т, J_д = 10.2, J_д = 17.1, J_т = 6.6, H-2). Спектр ЯМР ¹³С (150.9 МГц, CDCl₃): 32.0 (C-4); 37.0 (C-3); 117.5 (C-1); 135.2 (C-2).

Пентен-4-овая-1-¹³С кислота (4). В атмосфере аргона к 0.64 г (26.5 ммоль) магния в 5 мл эфира вносят 3 капли 1,2-дибромэтана, через 10 мин добавляют 2.7 мл (26.0 ммоль) 4-бромбутена-1 (**3**) в течение 30 мин, после чего реакционную смесь перемешивают ещё 2 ч. Реакционную смесь замораживают жидким азотом и дегазируют трёхкратным повторением цикла скачивание (на вакуумной установке до остаточного давления 10⁻⁴ мм рт. ст.) – размораживание – замораживание.

4.76 г (24.0 ммоль) мелкоизмельчённого $\text{Ba}^{13}\text{CO}_3$ вакуумируют в колбе объёмом 500 мл до давления 10^{-4} мм рт. ст. в течение 45 мин, после чего к нему прибавляют по каплям при перемешивании 35 мл предварительно дегазированной 85% фосфорной кислоты. Выделившийся $^{13}\text{CO}_2$ перемораживают в ловушку, охлаждаемую жидким азотом. Соединение дополнительно дегазируют и сушат от следов влаги, для чего трижды перемораживают $^{13}\text{CO}_2$ в новую ловушку, охлаждаемую жидким азотом, пропуская газ через ловушку-спираль, охлаждаемую до температуры $\sim -80^\circ\text{C}$.

Реакционную колбу с реактивом Гриньяра охлаждают жидким азотом и перемораживают в неё весь полученный $^{13}\text{CO}_2$. Не снимая вакуума, реакционную колбу нагревают на бане со смесью спирт – жидкий азот с температурой -80°C и выдерживают при этих условиях 1 ч. После этого медленно доводят температуру бани до -50°C и выдерживают реакционную смесь при этой температуре ещё 1 ч, после чего постепенно в течение 30 мин поднимают температуру бани до 0°C . Реакционную колбу заполняют азотом и приливают 20 мл эфира, после чего по каплям 5 мл воды и 5 мл 5% соляной кислоты. Эфирный слой отделяют, целевое соединение экстрагируют 5% водным раствором NaOH (3×5 мл). Объединённый водный слой подкисляют соляной кислотой до pH 0 и экстрагируют эфиром (4×7 мл). После отгонки растворителя выделяют 1.7 г (70%) пентен-4-овой-1- ^{13}C кислоты (**4**).

Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.379 (2H, т. к., $J_{\text{T}} = 1.37$, $J_{\text{K}} \approx 6.2$, 3- CH_2); 2.455 (2H, д. д. т., $J_{\text{д}} = 6.84$, $J_{\text{д}} = 1.48$, $J_{\text{T}} = 7.25$, 2- CH_2); 5.018 (1H, д. к., $J_{\text{д}} = 10.24$, $J_{\text{к}} = 1.38$, *транс*-H-5); 5.075 (1H, д. к., $J_{\text{д}} = 17.12$, $J_{\text{к}} = 1.63$, *цис*-H-5); 5.835 (1H, д. д. т., $J_{\text{д}} = 10.24$, $J_{\text{д}} = 17.12$, $J_{\text{T}} = 6.36$, H-4); 11.32 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (150.9 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 28.456 (д, $J_{\text{д}} = 1.63$, $\Delta\delta < 0.2$, C-3); 33.339 (д, $J_{\text{д}} = 55.47$, $\Delta\delta = 13.3$, C-2); 115.696 (с, C-5); 136.254 (д, $J_{\text{д}} = 3.58$, $\Delta\delta < 0.2$, C-4); 179.641 (с, интенсивность ~ 100 , C-1 (^{13}C -сателлит: д, $J_{\text{д}} = 55.47$, $\Delta\delta = -1.9$)). По данным спектра ЯМР ^{13}C высокой точности степень обогащения карбоксильного углерода 99.2%.

Этиловый эфир пентен-4-овой-1- ^{13}C кислоты (5). К смеси 0.78 г (7.7 ммоль) пентен-4-овой-1- ^{13}C кислоты (**4**) и 6 мл спирта медленно (в течение 15 мин) добавляют 2.7 мл (23.3 ммоль) триметилхлорсилана и кипятят реакционную смесь 3 ч. Реакционную смесь очищают флэш-хроматографией на силикагеле, элюент CHCl_3 . После медленной отгонки растворителя получают 0.82 г (82%) эфира **5**. Спектр ЯМР ^1H (360 МГц, DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.21 (3H, т., $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 2.25–2.34 (4H, м, 2,3- CH_2); 4.04 (2H, д. к., $J_{\text{д}} = 3.1$, $J_{\text{к}} = 7.2$, OCH_2CH_3); 4.93 (1H, д. д., $J_{\text{д}} = 1.3$, $J_{\text{д}} = 10.2$, *транс*-H-5); 4.97 (1H, д. д., $J_{\text{д}} = 1.5$, $J_{\text{д}} = 17.2$, *цис*-H-5); 5.76 (1H, д. д. т., $J_{\text{д}} = 10.2$, $J_{\text{д}} = 17.2$, $J_{\text{T}} = 6.4$, H-4).

Этиловый эфир 4-оксобутановой-1- ^{13}C кислоты (6). К спиртовому раствору 0.82 г (6.3 ммоль) этилового эфира пентен-4-овой-1- ^{13}C кислоты (**5**) добавляют раствор 2.46 г (11.5 ммоль) NaIO_4 в 18 мл воды, затем при перемешивании добавляют 30 мг $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и 2 мл ТГФ и перемешивают ещё 1 ч при комнатной температуре, экстрагируют четыре раза эфиром. Экстракт промывают шесть раз небольшими порциями насыщенного раствора Na_2SO_3 , сушат MgSO_4 . После упаривания растворителя получают 0.54 г (65%) эфира **6**. Спектр ЯМР ^1H (360 МГц, DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.33 (3H, т., $J_{\text{T}} = 7.1$, OCH_2CH_3); 2.53 (2H, к., $J_{\text{к}} = 6.84$, 2- CH_2); 2.71 (2H, к., $J_{\text{к}} = 6.1$, 3- CH_2); 4.08 (2H, д. к., $J_{\text{д}} = 3.1$, $J_{\text{к}} = 7.1$, OCH_2CH_3); 9.70 (1H, с, СНО).

Бутан-1,4-диол-1- ^{13}C (7). К раствору 0.54 г (4.1 ммоль) соединения **6** в 17 мл эфира и 3 мл ТГФ при перемешивании медленно добавляют 1.25 г (33.0 ммоль) LiAlH_4 и кипятят 6 ч. Реакционную смесь последовательно обрабатывают 1.25 мл (0.07 моль) воды и 4.23 мл 10% раствора NaOH. Образовавшуюся творожистую массу экстрагируют 8 ч в аппарате Сокслета кипящим ТГФ. Соединение хроматографируют на колонке с силикагелем в хлороформе. После медленной отгонки растворителя выделяют 0.20 г (62%) бутан-1,4-диола-1- ^{13}C (**7**). Спектр ЯМР ^1H

(360 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.64–1.74 (4H, м, 2,3-CH₂); 3.68 (2H, д, т, J_д = 141.2, J_т = 5.8, 1-CH₂); 3.68 (2H, т, J_т = 5.8, 4-CH₂).

Тетрагидрофуран-2-¹³C (1b). При охлаждении до 0 °С и энергичном перемешивании к 0.20 г (2.7 ммоль) бутан-1,4-диола-1-¹³C (7) добавляют 0.03 мл конц. H₂SO₄, после чего колбу с реакционной смесью быстро подсоединяют к прибору для перемораживания, охлаждают до температуры жидкого азота и дегазируют в глубоком вакууме (10⁻⁴ мм рт. ст.) трёхкратным повторением цикла скачивание – размораживание – замораживание. Реакционную смесь нагревают до 90–100 °С и летучие соединения перемораживают в приёмник, охлаждаемый жидким азотом. Соединение **1b** очищают перемораживанием над КОН дважды и гидридом кальция. Тетрагидрофуран-1-¹³C (**1b**) хранят в стеклянном газгольдере объёмом 250 мл при комнатной температуре в газовой фазе. Продукт реакции создаёт давление 38 мм рт. ст. (выход 20%). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CD₃CN), δ, м. д. (J, Гц): 1.762–1.834 (4H, м, 2,3-CH₂); 3.502–3.776 (2H, д, м, J_д = 145.089, 1-CH₂); 3.622–3.658 (2H, м, 4-CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (150.9 МГц, CD₃CN), δ, м. д. (J, Гц): 26.267 (д, J_д = 33.15, Δδ = -9.47, C-2); 26.269 (д, J_д = 0.51, Δδ = -7.53, C-3); 115.696 (с, C-5); 68.309 (с, интенсивность ~100, C-1 (¹³C-сателлит от C-2: д, J_д = 33.14, Δδ = -5.6; ¹³C-сателлит от C-3: д, J_д = 0.51, Δδ = -3.3; ¹³C-сателлит от C-4: с, Δδ = -4.6)). По данным спектра ЯМР ¹³C высокой точности степень обогащения по ¹³C составляет 98.5%.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты 09-03-00779 и 12-03-00219).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. C. Legon, *Chem. Rev.*, **80**, 231 (1980).
2. J. E. Kilpatrick, K. S. Pitzer, R. Spitzer, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 2483 (1947).
3. D. Cremer, J. A. Pople, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1354 (1975).
4. P. Luger, J. Buschmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **22**, 410 (1983).
5. H. J. Geise, W. J. Adams, L. S. Bartell, *Tetrahedron*, **25**, 3045 (1969).
6. G. G. Engerholm, A. C. Luntz, W. D. Gwinn, D. O. Harris, *J. Chem. Phys.*, **50**, 2446 (1969).
7. А. Х. Мамлеев, Л. Н. Гундерова, Р. В. Галеев, *Журн. структ. химии*, **42**, 439 (2001).
8. R. Meyer, J. C. Lopez, J. L. Alonso, S. Melandri, P. G. Favero, W. Caminati, *J. Chem. Phys.*, **111**, 7871 (1999).
9. D. G. Melnik, S. Gopalakrishnan, T. A. Miller, F. C. De Lucia, *J. Chem. Phys.*, **118**, 3589 (2003).
10. E. Diez, A. L. Esteban, M. Rico, *J. Magn. Reson.*, **16**, 136, (1974).
11. D. Cremer, A. Wu, *Int. J. Mol. Sci.*, **4**, 158 (2003).
12. D. Cremer, A. Wu, *J. Phys. Chem.*, **107**, 1197 (2003).
13. А. В. Чертков, О. И. Покровский, А. К. Шестакова, В. А. Чертков, *XTC*, 782 (2008). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **44**, 621 (2008).]
14. A. L. Esteban, M. P. Galache, E. Diez, J. San Fabian, J. Guilleme, *J. Mol. Struct.*, **142**, 375 (1986).
15. A. L. Esteban, M. P. Galache, E. Diez, J. San Fabian, F. J. Bermejo, *Mol. Phys.*, **69**, 429 (1990).
16. M. Dampc, B. Mielewska, M. R. F Siggel-King, G. C. King, M. Zubek, *Chem. Phys.*, **359**, 77 (2009).
17. S. J. Han, Y. K. Kang, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM*, **369**, 157 (1996).
18. M. Strajbl, J. Florian, *Theor. Chem. Acc.*, **99**, 166 (1998).
19. V. M. Rayon, J. A. Sordo, *J. Chem. Phys.*, **122**, 204303 (2005).

20. J. B. Lambert, J. J. Papay, S. A. Khan, K. A. Kappauf, E. S. Magyar, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 6112 (1974).
21. V. A. Chertkov, N. M. Sergeyev, *J. Magn. Reson.*, **52**, 400 (1983).
22. V. A. Chertkov, N. M. Sergeyev, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 6750 (1977).
23. V. A. Roznyatovsky, N. M. Sergeyev, V. A. Chertkov, *Magn. Reson. Chem.*, **29**, 304 (1991).
24. V. A. Uvarov, V. A. Chertkov, N. M. Sergeyev, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2375 (1994).
25. I. D. Gridnev, I. F. Leshcheva, N. M. Sergeyev, V. A. Chertkov, *Magn. Reson. Chem.*, **30**, 817 (1992).
26. I. F. Leshcheva, V. N. Torocheshnikov, N. M. Sergeyev, V. A. Chertkov, V. N. Khlopkov, *J. Magn. Reson.*, **94**, 1 (1991).
27. I. F. Leshcheva, V. N. Torocheshnikov, N. M. Sergeyev, V. A. Chertkov, V. N. Khlopkov, *J. Magn. Reson.*, **94**, 9 (1991).
28. R. L. Laatikainen, J. Ratilainen, R. Sebastian, H. Santa, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 11006 (1995).
29. R. D. Wigglesworth, W. T. Raynes, S. Kirpekar, J. Oddershede, S. P. A. Sauer, *J. Chem. Phys.*, **112**, 3735 (2000).
30. G. A. Kraus, K. Landgrebe, *Synthesis*, 885 (1984).
31. Л. Титце, Т. Айхер, *Препаративная органическая химия*, Мир, Москва, 1999.
32. C. W. Haigh, in *Annual Review on NMR Spectroscopy*, G. Webb (Ed.), Acad. Press, N. Y., London, 1971, vol. 4, p. 311.
33. С. С. Голотвин, В. А. Чертков, *Изв. АН, Сер. хим.*, 444 (1997). [*Russ. Chem. Bull.*, **46**, 423 (1997).]
34. С. В. Зубков, С. С. Голотвин, В. А. Чертков, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1129 (2002). [*Russ. Chem. Bull.*, **52**, 1222 (2002).]
35. S. V. Zubkov, V. A. Chertkov, *Int. J. Mol. Sci.*, **4**, 107 (2003).
36. D. C. Coleman, B. Fry, *Carbon Isotope Techniques*, Acad. Press, San Diego, 1991, p. 274.
37. T. D. W. Claridge, *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*, 2nd ed., Elsevier, Oxford, 2008.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова,
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия
e-mail: alex@nmr-online.ru
e-mail: chertkov@org.chem.msu.ru

Поступило 16.02.2011

^a Государственный НИИ химии и технологии
элементоорганических соединений,
шоссе Энтузиастов, 38, Москва 111123, Россия
e-mail: alla@nmrcenter.ru