

УДК 543.422.25

**ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ПРОСТРАНСТВЕННОГО СТРОЕНИЯ
СИНТЕТИЧЕСКИХ ПИРЕТРОИДОВ МЕТОДАМИ ЯМР СПЕКТРОСКОПИИ**

© 2008 Н.С. Мирзабекова*, Н.Е. Кузьмина, Е.С. Осипова, О.И. Лукашов

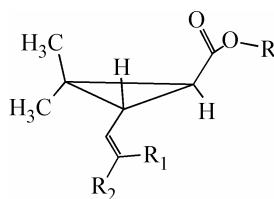
Государственный НИИ органической химии и технологии, Москва

Статья поступила 26 июня 2007 г.

Проведено ЯМР исследование (^1H , ^{13}C , DEPT (distortionless enhancement by polarization transfer), COSY (correlation spectroscopy), CHCORR (heteronuclear (C, H) shift correlation spectroscopy), ROESY (rotating-frame Overhauser effect spectroscopy)) различных пространственных изомеров новых синтетических аналогов этилового эфира перметриновой кислоты и перметрина. Выявлены определенные закономерности в химических сдвигах сигналов ^1H и ^{13}C α -атомов заместителей в положениях 2 и 3 циклопропанового кольца. Установлено, что у *цис*-ориентированных относительно сложноэфирной группы заместителей наблюдается парамагнитный сдвиг сигналов ^1H и диамагнитный сдвиг сигналов ^{13}C по сравнению с *транс*-ориентированными заместителями. Химические сдвиги ^1H и ^{13}C α -атомов заместителей в положениях 2 и 3 циклопропанового кольца позволяют однозначно определить стереохимию аналогов этилового эфира перметриновой кислоты и перметрина.

Ключевые слова: пиретроиды, пространственные изомеры, ROESY.

Большинство биологически активных синтетических пиретроидных инсектицидов являются аналогами природного вещества — пиретрина и представляют собой сложный эфир циклопропанкарбоновой кислоты общей формулы.



Высокая биологическая активность, низкие нормы расхода и экологическая безопасность пиретроидных инсектицидов этого типа привлекают внимание исследователей к синтезу новых, более активных препаратов [1–4]. Как правило, продукты синтеза пиретроидных инсектицидов представляют собой смесь пространственных изомеров, существенно различающихся по своей инсектицидной активности [5]. Зависимость инсектицидной активности аналогов перметрина от взаимной ориентации заместителей циклопропанового фрагмента обуславливает актуальность определения стереохимии новых синтезированных пиретроидов этого типа.

При изучении стереохимии методом ЯМР спектроскопии традиционным критерием *цис*- и *транс*-ориентации заместителей относительно цикла являются величины вицинальной константы спин-спиновой взаимодействия (3J) *цис*- и *транс*-протонов. Например, для пары *цис*- и *транс*-изомеров замещенных циклопропанов экспериментально подтверждено, что $^3J_{\text{цис}} >$

* E-mail: nsm21@yandex.ru

$>^3J_{\text{транс}}$. Следует отметить, что использование этого критерия невозможно для определения ориентации двух различных геминальных заместителей (например, в положении 2 циклопропанового кольца). Кроме того, определение значений констант спин-спинового взаимодействия сильно затруднено в случае наложения сигналов различных структурных фрагментов.

Цель данной работы — на основе данных ^1H и ^{13}C спектроскопии пространственных изомеров перметриновых производных разработать новый спектральный критерий оценки *цис*-/*транс*-ориентации заместителей относительно трехчленного цикла в этом классе соединений. Разработка такого критерия избавит от необходимости проведения дополнительных измерений, в частности, таких трудоемких, как съемка двумерных ROESY-спектров.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры снимали на ЯМР спектрометре AVANCE-300 фирмы Bruker в дейтерированном хлороформе при комнатной температуре. Съемку спектров изученных соединений проводили по стандартным методикам 1D и 2D импульсной ЯМР спектроскопии [6—9].

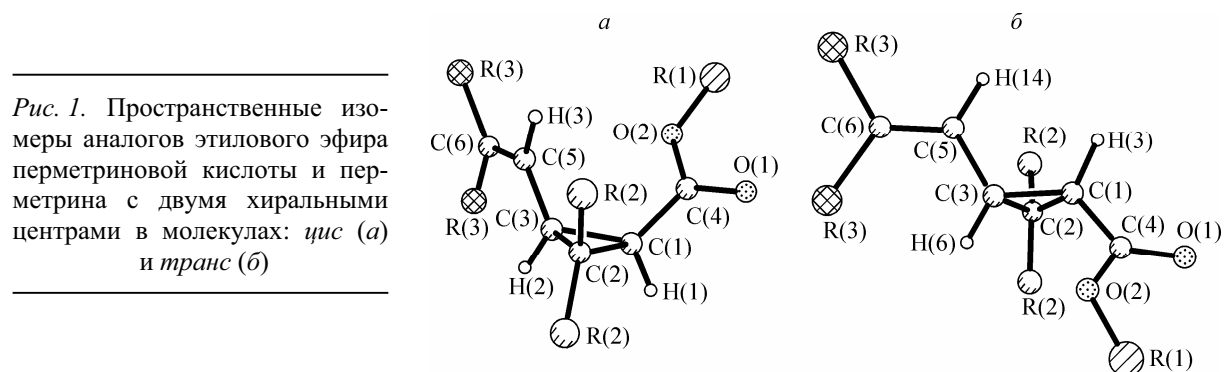
В качестве объектов исследования использовали производные хризантемовой и перметриновой кислот с одинаковыми и различными заместителями во втором положении циклопропанового кольца: этиловый (I) и 3-феноксипбензиловый (II) эфиры 3-(2',2'-дихлорвинил)-2,2-диэтилциклопропанкарбоновой кислоты, 2,3,5,6-тетрафтор-4-метоксибензиловый эфир 3-(2',2'-дихлорвинил)-2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты (III), 2,3,5,6-тетрафтор-4-метоксибензиловый эфир 3-(2',2'-изопропилиден)-2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты (IV), этиловые эфиры 3-(2',2'-дихлорвинил)-2-метил-2-бензилциклопропанкарбоновой кислоты (V), 3-(2',2'-дихлорвинил)-2-этил-2-бензилциклопропанкарбоновой кислоты (VI) и 3-(2',2'-дихлорвинил)-2-метил-2-пропилциклопропанкарбоновой кислоты (VII).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективным методом определения особенностей пространственного строения соединений является метод ROESY ЯМР спектроскопии. Наличие кросс-пиков в ROESY-спектрах соединений позволяет судить об укороченных расстояниях между атомами водорода определенных структурных фрагментов. Однако ROESY-спектроскопия не может заменить ЯМР ^1H и ^{13}C , которые остаются наиболее доступными и широко используемыми спектроскопическими методами.

Пространственные изомеры соединений с двумя хиральными центрами в молекуле традиционно обозначали как *цис* и *транс*. В случае наличия в молекуле трех хиральных центров сложноэфирный заместитель рассматривали как ссылочный, по отношению к нему другие заместители характеризовали префиксами *c*- и *t*- [10]. Все возможные пространственные изомеры аналогов перметрина с двумя и тремя хиральными центрами представлены на рис. 1 и 2.

Соединения I—VII были изучены различными методами ЯМР спектроскопии (^1H , ^{13}C , DEPT (distortionless enhancement by polarization transfer), COSY (correlation spectroscopy), CHCORR (heteronuclear (C, H) shift correlation spectroscopy), ROESY (rotating-frame Overhauser effect spectroscopy)). Соотнесение сигналов спектров ^1H и ^{13}C проведено на основе данных CHCORR-спектроскопии. *цис*- и *транс*-ориентацию заместителей относительно цикла уста-



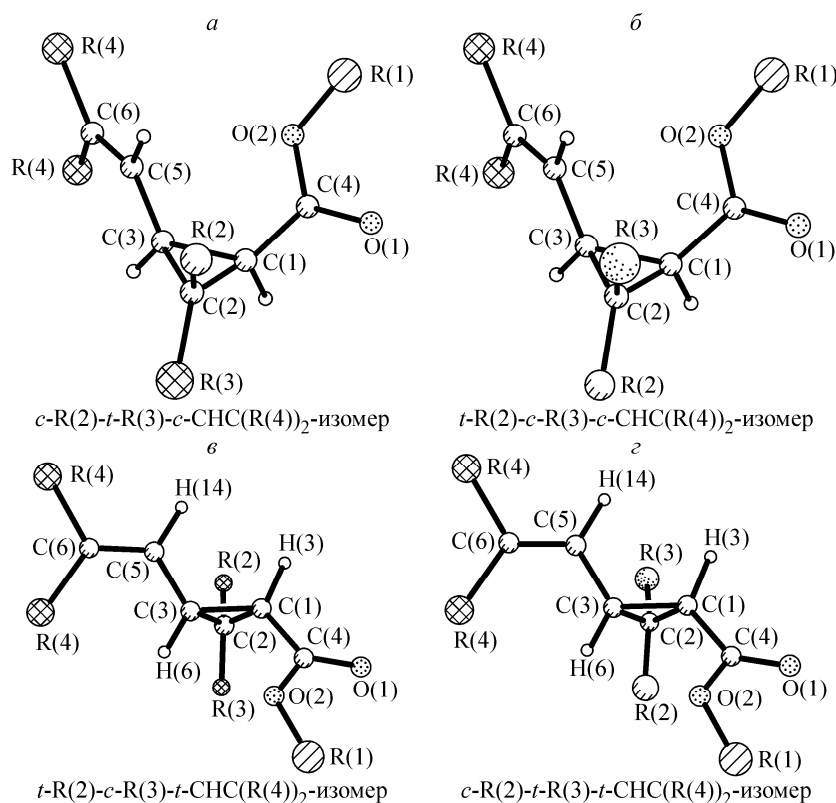


Рис. 2. Пространственные изомеры молекул с тремя хиральными центрами

навливали с помощью данных ROESY. Наличие кросс-пиков между атомами водорода заместителей при атоме C(2) цикла, заместителя $CH=CR_2$ и атомами водорода цикла в ROESY-спектрах позволило однозначно установить взаимную ориентацию заместителей относительно плоскости кольца. Следует особо подчеркнуть, что речь идет исключительно об установлении *цис*-/*транс*-изомерии, а не об определении абсолютной конфигурации молекулы, поскольку ROESY-спектры энантимеров идентичны (так как межатомные расстояния в энантиомерах одинаковы).

Данные 1H и ^{13}C спектров пространственных изомеров соединений I—VII приведены в табл. 1 и 2. Они приводятся не целиком, а в той части, где наблюдаются отличия в спектрах. Это химические сдвиги атомов цикла, винильного фрагмента и α -атомов заместителей во втором положении цикла (химические сдвиги атомов заместителей, более удаленных от циклопропанового ядра, и атомов сложноэфирной группы различных стереоизомеров практически одинаковы). Полные спектры изученных соединений будут приведены в оригинальных статьях, посвященных их синтезу и изучению инсектицидной активности.

Анализ данных таблиц 1 и 2 позволяет выявить определенные закономерности в химических сдвигах сигналов 1H и ^{13}C α -атомов заместителей в положениях 2 и 3 циклопропанового кольца. У *цис*-ориентированных относительно сложноэфирной группы заместителей наблюдается парамагнитный сдвиг сигналов 1H и диамагнитный сдвиг сигналов ^{13}C по сравнению с *транс*-ориентированными заместителями (табл. 3). Изменения в химических сдвигах атомов цикла не столь характеристичны, поскольку они зависят не только от пространственных эффектов, но и от природы заместителя. Наблюдаемые изменения в химических сдвигах сигналов 1H и ^{13}C α -атомов заместителей *цис*- и *транс*-изомеров можно объяснить эффектом электрического поля полярных групп, присутствующих в молекулах [11]. Дипольный момент полярной группы искажает электронное облако связи C—H фрагмента, близко к ней расположенного, смещая электроны от атома H к атому C. Вследствие этого у атомов H наблюдается парамаг-

Т а б л и ц а 1

Химический сдвиг ^1H и ^{13}C соединений I—IV
(одинаковые заместители в положении 2 циклопропанового фрагмента)

Соединение	Изомер	Ядро	C(1)H	C(2)	C(3)H	$\text{CH}=\text{C}(\text{R})_2$	$\text{CH}=\text{C}(\text{R})_2$
I	<i>цис</i> -	^1H	1,64		1,86	6,24	
		^{13}C	31,0	37,4	31,9	124,9	120,2
	<i>транс</i> -	^1H	1,43		2,03	5,45	
		^{13}C	34,5	39,11	32,6	127,1	121,4
II	<i>цис</i> -	^1H	1,76		1,95	6,31	
		^{13}C	31,1	37,8	32,3	124,7	120,6
	<i>транс</i> -	^1H	1,59		2,19	5,54	
		^{13}C	34,4	39,6	33,0	127,0	121,8
III	<i>цис</i> -	^1H	1,85		2,05	6,26	
		^{13}C	31,4	27,7	30,7	124,6	120,9
	<i>транс</i> -	^1H	1,67		2,33	5,65	
		^{13}C	33,2	29,4	34,36	126,8	122,3
IV	<i>цис</i> -	^1H	1,61		1,9	5,33	
		^{13}C	30,7	26,6	32,4	117,8	134,9
	<i>транс</i> -	^1H	1,35		2,04	4,85	
		^{13}C	34,3	28,9	33,0	120,8	135,6

нитный, а у атома С — диамагнитный сдвиги. Поскольку в молекулах соединений I—VII наиболее полярной является карбонильная группа, сигналы атомов Н и С зависят в первую очередь от их ориентации относительно группы CO_2 . Максимальный парамагнитный сдвиг сигнала ^1H наблюдается у атома Н дихлорвинильного фрагмента (в среднем 0,75 м.д.), максимальный диамагнитный сдвиг ^{13}C — у α -метиленового фрагмента пропильного заместителя (8,8 м.д.), т.е. чувствительность сигналов ^{13}C к влиянию электрического поля соседней полярной группы примерно на порядок выше, чем у сигналов ^1H .

Как следовало ожидать, величина диамагнитного сдвига сигнала ^{13}C зависит от природы гибридной орбитали углеродного атома, поскольку с увеличением *s*-характера гибридной орбитали уменьшается атомный радиус и, следовательно, уменьшается поляризуемость атома, т.е. способность внешнего электронного облака претерпевать деформации. Если сравнивать диамагнитный сдвиг сигнала α -углеродного атома дихлорвинильного заместителя с диамагнитными сдвигами сигналов ^{13}C метиленовых групп *цис*-ориентированных этильного и бензильного заместителей, то он в 5 раз меньше (2 и 10 м.д. соответственно).

Данные табл. 2 свидетельствуют, что на химические сдвиги ^1H и ^{13}C α -атомов заместителей в положении 2 цикла наряду с карбонильной группой влияет и дихлорвинильный фрагмент. Поскольку эффект электрического поля соседнего дихлорвинильного фрагмента существенно слабее, чем соседней карбонильной группы, он оказывает влияние только на сигналы ^{13}C . Например, у *c*-бензил-*t*-метил-*c*-дихлорвинил-изомера соединения V (бензильный, дихлорвинильный и карбонильный фрагменты находятся по одну сторону цикла) химический сдвиг ^{13}C метиленового звена бензильного заместителя максимально сдвинут в область сильного поля ($\delta = 34,0$ м.д.). Напротив, когда бензильный фрагмент находится в *транс*-положении к карбонильному и дихлорвинильному фрагментам (*t*-бензил-*c*-метил-*c*-дихлорвинил-изомер), сигнал ^{13}C метиленового звена максимально сдвинут в слабополярную область ($\delta = 47,1$ м.д.). Аналогичная картина наблюдается и у алифатических заместителей при С(2) циклопропанового кольца (см. табл. 2).

Таким образом, химические сдвиги ^1H и ^{13}C α -атомов заместителей в положениях 2 и 3 циклопропанового кольца позволяют однозначно определить стереохимию аналогов этилового

Химический сдвиг ^1H и ^{13}C соединений V—VII
(разные заместители в положении 2 циклопропанового фрагмента)

Соединение	Изомер	Ядро	C(1)H	C(2)	C(3)H	$\text{CH}=\text{CCl}_2$	$\text{CH}=\text{CCl}_2$	R(2)	R(3)
V R(2)= CH_2Ph R(3)= CH_3^*	<i>t</i> -R(2)- <i>c</i> -R(3)- <i>c</i> -CHCCl ₂	^1H	1,93		2,15	6,29		2,71 2,61	1,13
		^{13}C	30,2	31,6	30,7	124,8	120,8	47,1	13,0
	<i>c</i> -R(2)- <i>t</i> -R(3)- <i>c</i> -CHCCl ₂	^1H	1,89		2,08	6,49		3,08 2,9	1,04
		^{13}C	31,8	29,1	32,8	124,9	121,0	34,0	25,7
	<i>t</i> -R(2)- <i>c</i> -R(3)- <i>t</i> -CHCCl ₂	^1H	1,85		2,27	5,69		2,67 2,6	1,08
		^{13}C	34,5	32,8	32,2	126,6	122,2	42,0	17,4
	<i>c</i> -R(2)- <i>t</i> -R(3)- <i>t</i> -CHCCl ₂	^1H	1,66		2,48	5,53		2,95 2,84	1,00
		^{13}C	34,7	33,4	32,4	126,9	122,2	38,9	19,9
VI R(2)= CH_2Ph R(3)= CH_2CH_3	<i>t</i> -R(2)- <i>c</i> -R(3)- <i>c</i> -CHCCl ₂	^1H	1,83		2,12	6,33		2,77 2,60	1,50 1,44
		^{13}C	29,7	36,6	31,0	124,6	120,5	42,6	18,5
	<i>c</i> -R(2)- <i>t</i> -R(3)- <i>c</i> -CHCCl ₂	^1H	1,85		2,06	6,45		3,02 2,92	1,38 1,07
		^{13}C	31,3	36,7	31,6	124,9	120,6	30,3	31,0
	<i>t</i> -R(2)- <i>c</i> -R(3)- <i>t</i> -CHCCl ₂	^1H	1,80		2,25	5,65		2,68 2,66	1,42 1,35
		^{13}C	34,7	38,4	31,7	126,3	122,4	37,9	22,4
	<i>c</i> -R(2)- <i>t</i> -R(3)- <i>t</i> -CHCCl ₂	^1H	1,68		2,49	5,57		2,98 2,90	1,25 1,20
		^{13}C	34,3	38,5	32,7	126,9	122,3	34,5	25,5
VII R(2)= $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$ R(3)= CH_3	<i>t</i> -R(2)- <i>c</i> -R(3)- <i>c</i> -CHCCl ₂	^1H	1,70		1,89	6,19		1,28 1,25	1,09
		^{13}C	31,8	31,3	28,7	125,0	120,3	44,4	12,2
	<i>c</i> -R(2)- <i>t</i> -R(3)- <i>c</i> -CHCCl ₂	^1H	1,73		1,92	6,24		1,42 1,40	1,07
		^{13}C	29,9	31,8	28,5	125,0	120,3	30,2	25,7
	<i>c</i> -R(2)- <i>c</i> -R(3)- <i>t</i> -CHCCl ₂	^1H	1,48		2,06	5,49		1,47 1,49	1,10
		^{13}C	34,8	32,7	32,9	127,1	121,7	35,4	17,1
	<i>t</i> -R(2)- <i>t</i> -R(3)- <i>t</i> -CHCCl ₂	^1H	1,48		2,10	5,47		1,22 1,17	1,02
		^{13}C	34,6	32,4	32,7	128,3	121,6	38,7	19,8

эфира перметриновой кислоты и перметрина. Для соединений с одинаковыми заместителями при атоме C(2) цикла определение взаимной ориентации заместителя $\text{CH}=\text{CCl}_2$ и сложноэфирной группы возможно на основании только химического сдвига ^1H винильного атома H: у *цис*-изомеров сигнал расположен в области $\delta > 6$ м.д., у *транс*-изомеров — в области $\delta < 6$ м.д. При определении взаимной ориентации заместителей в положении 2 цикла и карбонильной группы сигналы ^{13}C более информативны, чем сигналы ^1H . Величина диамагнитного сдвига сигнала ^{13}C

Т а б л и ц а 3

Интервалы химических сдвигов ^1H и ^{13}C α -атомов заместителей циклопропанового фрагмента, *цис*- и *транс*-ориентированных по отношению к карбонильной группе

Ориентация	Ядро	$\text{CH}=\text{CCl}_2$	$\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	CH_2-Ph	CH_2-CH_3	CH_3
<i>цис</i> -	^1H	6,49—6,19	5,33	3,08—2,84	1,40—1,49	1,13—1,08
	^{13}C	124,9—124,6	177,8	30,3—38,9	35,4—30,20	12,2—17,4
<i>транс</i> -	^1H	5,69—5,26	4,85	2,77—2,60	1,28—1,17	1,07—1,02
	^{13}C	128,3—126,3	120,8	47,1—37,9	44,4—38,7	25,7—19,8

α -атомов заместителя R при атоме C(2) цикла увеличивается в ряду $t\text{-R-c-CH}=\text{CCl}_2 < t\text{-R-t-CH}=\text{CCl}_2 < c\text{-R-t-CH}=\text{CCl}_2 < c\text{-R-c-CH}=\text{CCl}_2$.

Работа выполнена при финансовой поддержке Международного научно-технического центра (грант 2480.2003.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Katsuda Y. // Pesticide Science. – 1999. – **55**. – P. 775 – 782.
2. Laskowski D.A. // Rev. Toxicol. – 2002. – **174**. – P. 49 – 170.
3. George N., Kalyanasundaram M. // J. Scient. Industr. Res. – 1994. – **33**. – P. 933 – 945.
4. Пиретроиды. Химико-технологические аспекты / Под ред. В.К. Промоненкова. – М.: Химия, 1992.
5. Nishii Y., Maruyama N., Wakasugi K., Tanabe Y. // Bioorg. Med. Chem. – 2001. – **9**. – P. 33 – 39.
6. Nagayama K., Kumar A., Wuthrich K., Ernst R.R. // J. Magn. Res. – 1980. – **40**. – P. 321 – 329.
7. Bax A., Davis D.G. // Ibid. – 1985. – **63**. – P. 207 – 215.
8. Bax A., Morris G.A. // Ibid. – 1981. – **42**. – P. 501 – 506.
9. Pegg D.T., Bendall M.R. // Ibid. – 1984. – **60**. – P. 347 – 351.
10. Дермер О., Кани Р. Введение в химическую номенклатуру. – М.: Химия, 1983.
11. Гюнтер Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР. – М.: Мир, 1984.