

Стереохимия циклов

Стереохимические особенности циклических соединений определяются существованием разной конформационной подвижности (зависящей, в частности, от числа звеньев в цикле) и проявлением двух основных типов пространственной изомерии — диастереомерии и энантиомерии. Таким образом, все три основных стереохимических явления должны постоянно приниматься во внимание при рассмотрении циклических соединений.

Циклические системы принято делить по числу звеньев на четыре группы:

малые циклы (трех- — четырехзвенные), обычные циклы (пяти- — семизвенные), средние циклы (восьми—одинадцатизвенные), макроциклы (содержат более одинадцати звеньев).

Малые и обычные циклы часто объединяют также под названием «классические», а средние и большие — под названием «многозвенные». Большой интерес представляют также разнообразные би- и полициклические структуры.

Одна из первых теорий, объясняющих различную реакционную способность циклов — «теория напряжения» Байера (1885 г). Величину отклонения угла валентной связи от нормы он предложил считать напряжением, которое связано с энергией молекулы. Чем больше отклонение, больше внутренняя энергия молекулы, тем меньше ее устойчивость.

$$\alpha = 1/2 \cdot [109^\circ 28' - \frac{2(n-2)}{n} \cdot 90], \quad \text{так для } n = 3 \quad \alpha = 24^\circ 44'$$
$$n = 4 \quad \alpha = 9^\circ 44'$$
$$n = 5 \quad \alpha = 0^\circ 44'$$
$$n = 6 \quad \alpha = 5^\circ 16'$$

Однако уже для шестичленного кольца факты вступили в противоречие с теорией напряжения Байера: шестичленное кольцо устойчивее пятичленного, хотя в плоской модели именно в последнем углы наиболее близки к тетраэдрическим.

В 1890 г. Г. Заксе предложил отказаться от плоского расположения С-атомов кольца и представил его строение в виде двух пространственных форм — кресла (1) и ванны (2). Э. Мор (1920 г.) предположил, что эти формы находятся в подвижном равновесии и потому не могут быть обнаружены



Позже работами Хасселя и Бартона показано, что преимущественными формами существования циклогексана являются конформации кресла.

Представления о неплоском строении лежат ныне в основе всех стереохимических рассуждений о пространственном строении алициклов, начиная с циклобутана (конечно, не может быть неплоским циклопропан, поскольку, как известно, через три точки всегда можно провести плоскость). В отличие от представлений Байера в наше время напряжение рассматривают как результат не только искажения валентных углов, но и изменения длин связей, невыгодных двугранных углов, взаимодействия несвязанных атомов.

Энергия напряжения — это разность между энергией молекулы, измеренной экспериментально, по сравнению со стандартной молекулой, свободной от напряжения; для циклов это разность энергии цикла и соответствующей ненапряженной ациклической структуры.

В настоящее время принято различать следующие виды напряжений в циклах:

а) угловое напряжение (напряжение Байера)

$$E_1 = K_1 \cdot \alpha^2, \quad \text{где } \alpha - \frac{1}{2} \text{ величины отклонения от нормального валентного угла;}$$

б) напряжение связей — напряжение вызванное изменением (растяжением или сжатием) связей

$$E_2 = K_2 \cdot |d|^x, \quad \text{где } x \gg 1,$$

$|d|$ — величина линейного сдвига атома от нормальной длины связи;

в) напряжение заклонения (торсионное или Питцера)

$$E_3 = 5,87(1 - \cos 3\omega)$$

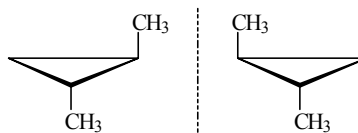
г) напряжение Прелога — внутримолекулярное отталкивание сближенных, не связанных непосредственно друг с другом атомов (обычно Н)

$E_3 = 4,19(10^{(4-2r)} - 49,2 \cdot r^{-6})$, где r – расстояние между несвязанными атомами H
 В целом любая молекула стремится к созданию такой конформации, чтобы сумма всех указанных напряжений стремилась к минимальному значению $E = E_1 + E_2 + E_3 + E_4$
 В циклах геометрическая и оптическая изомерия часто существуют одновременно, геометрические изомеры могут существовать в оптически активных формах.

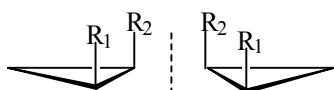
Геометрическая и оптическая изомерия дизамещенных циклопропанов



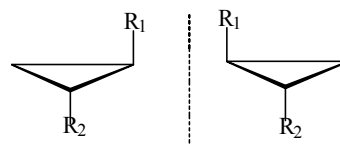
цис 1,2-диметилциклопропан



транс 1,2-диметилциклопропан

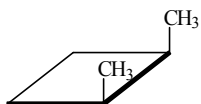


цис 1,2-диалкилциклопропан

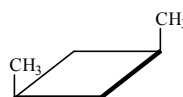


транс 1,2-диалкилциклопропан

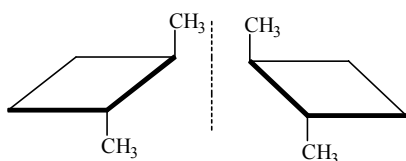
Геометрическая и оптическая изомерия дизамещенных циклобутанов



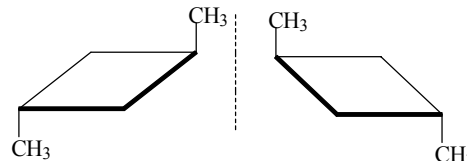
цис 1,2-диметилциклобутан
оптических изомеров нет



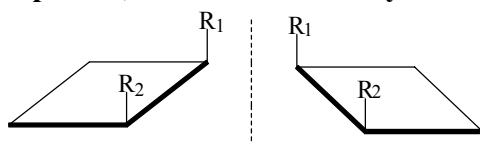
цис 1,3-диметилциклопропан
оптических изомеров нет



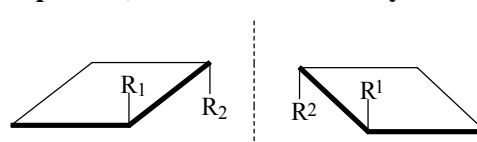
транс 1,2-диметилциклобутан



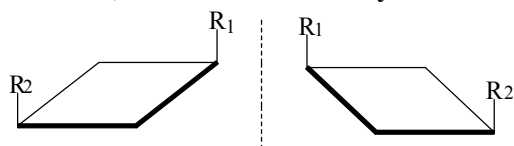
транс 1,3-диметилциклобутан



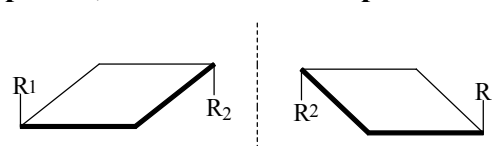
цис 1,2-диалкилциклобутан



транс 1,2-диалкилциклопропан



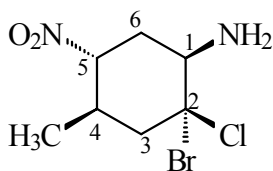
цис 1,3-диалкилциклобутан



транс 1,3-диалкилциклопропан

Для дизамещенных циклопентанов наблюдаются похожие закономерности
 Для дизамещенных циклогексанов, дизамещенных циклогептанов и далее геометрическая наблюдается в своеобразных формах, а для циклов более C_{12} вообще теряет смысл.

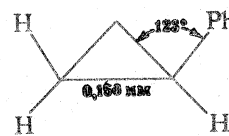
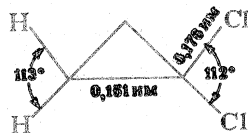
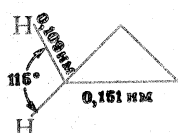
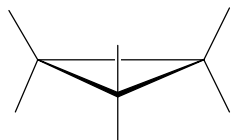
Чтобы передать пространственное строение дизамещенных циклов, вполне пригодны обозначения цис- и транс- (хотя еще из курса органической химии известно, что в циклогексане из-за неплоского строения кольца они очень условны). Однако, как поступить, если в цикле больше двух заместителей? В этих случаях один из заместителей выбирают в качестве опорного (обозначают буквой r - reference), а пространственную конфигурацию остальных заместителей по отношению к опорному обозначают буквами c (цис) и t (транс).



2t-бром-4с-метил-5t-нитро-2с-хлорциклогексил-амин-1г

ЦИКЛОПРОПАН

Циклопропан единственный плоский карбоцикл.

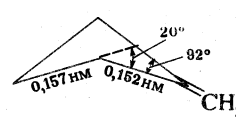
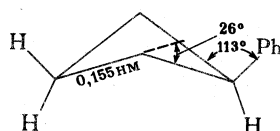
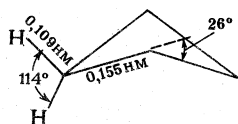
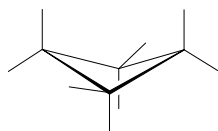


В циклопропане наблюдаются три вида напряжений: угловое, связи, торсионное. Геометрические параметры самого циклопропана и его производных точно определены с помощью рентгено- и электроно-графических методов. Наиболее примечательно здесь некоторое сокращение расстояния между углеродными атомами (0,151 нм вместо 0,154 нм в алифатической цепи), а также увеличенный валентный угол между экзоциклическими связями. Это одно из проявлений особого характера связей в циклопропановом кольце («банановые связи»). Энергия напряжения циклопропана равна 115 кДж/моль, его алкильных гомологов— около 120 кДж/моль.

Во многих реакциях производных циклопропана часто отмечается большая стереоселективность. При синтезах с использованием металлорганических производных циклопропана наблюдалось сохранение конфигурации. С высокой стереоспецифичностью идет и радикальный процесс замещения карбоксильной группы 2-фенилциклопропанкарбоновой кислоты на фенильную; оптически активные формы цис- и транс-изомеров исходной кислоты превращаются при этом в оптические антиподы 1,2-дифенилциклопропана.

ЦИКЛОБУТАН

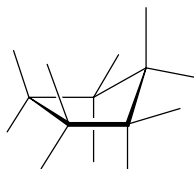
Неплоское строение циклобутана установлено с помощью рентгенографического и электронографического методов, диэлкометрии, спектроскопии ЯМР, а также с помощью других методов.



В циклобутане наблюдаются лишь два вида напряжений: угловое, торсионное, причем оба напряжения менее выражены, чем в циклопропане..

ОБЫЧНЫЕ ЦИКЛЫ

ЦИКЛОПЕНТАН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ



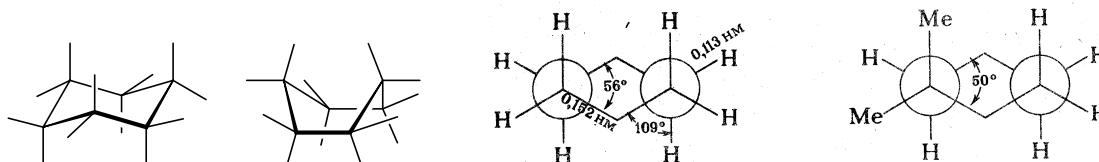
В плоской модели циклопентана угол отклонения валентных связей от их нормального тетраэдрического направления составляет менее 1° , поэтому байеровское напряжение здесь практически отсутствует. Однако заслонение связей С—Н должно было бы вызвать в плоской конформации циклопентана дополнительное напряжение, равное около 63 кДж/моль. В действительности же за счет перехода в неплоскую конформацию энергия напряжения снижается до 27 кДж/моль. Связи С—С в циклопентане (0,155 нм) несколько длиннее, чем в

алканах (0,153 нм), что объясняется отталкиванием трансанулярного типа, поскольку расстояние между несвязанными атомами углерода в циклопентане (0,244 нм) меньше, чем в н-алканах (0,255 нм). Как видно из приведенных данных, аналогичное увеличение длины связи С—С характерно также и для циклобутана, в котором расстояние между несвязанными атомами углерода составляет лишь 0,204 нм.

Таким образом в молекуле циклопентана наиболее выражено только напряжение Питцера, и этот цикл является достаточно устойчивым.

В реакциях производных циклопентана отмечается большая способность к сохранению конфигурации у асимметрических атомов, чем в алифатическом ряду.

ЦИКЛОГЕКСАН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ



Конформации кресла и ванны

Геометрические параметры кресла

В форме ванны пространственное расположение двух пар атомов в «основании» отвечает четной конформации с характеризующим эту конформацию повышением потенциальной энергии. Есть и еще одна причина невыгодности формы ванны: отталкивание пары водородных атомов, находящихся в вершинах ванны. Расстояние между их центрами при нормальных тетраэдрических углах должно было бы составлять всего 0,180 нм, в то время как сумма ван-дер-ваальсовых радиусов атомов водорода равна 0,240 нм. Это так называемое «бугшпритное взаимодействие» также вносит свой вклад в повышение энергии формы ванны.

Рассматривая конформацию циклогексанового кольца, следует также иметь в виду, что форма ванны обладает некоторой гибкостью, подвижностью. Это дает ей возможность принять форму искаженной ванны («твист-форма»), которая энергетически несколько выгоднее, так как в ней нет полностью заслоненных конформации..

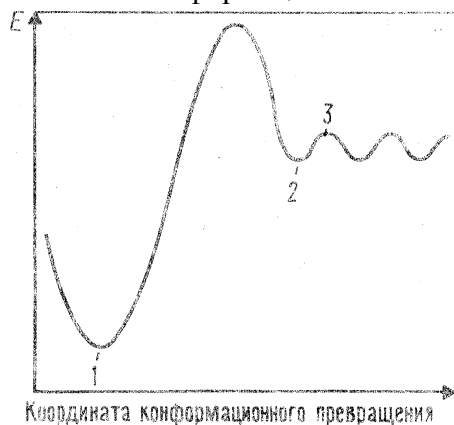
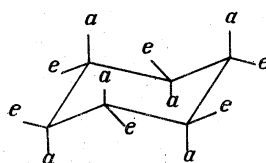


Рис. Энергии конформационных превращений циклогексана:

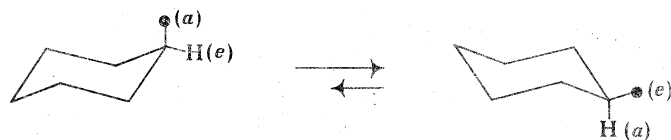
1 — форма кресла; 2 — форма искаженной ванны; 3 — форма ванны

Потенциальный барьер, разделяющий конформации кресла и ванны, равен ≈ 45 кДж/моль; разность энергий форм кресла и искаженной ванны составляет 25 кДж/моль; это означает, что на тысячу молекул, находящихся в форме кресла, приходится одна в форме ванны.

Монозамещенные циклогексаны.



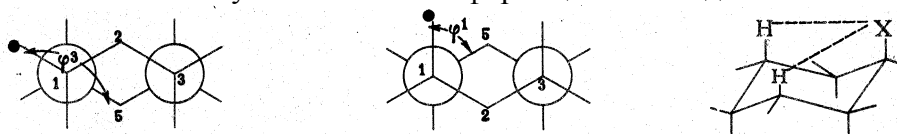
(а) аксиальные и (е) экваториальные связи



Иверсия метилциклогексана

В процессе инверсии, как и в рассматриваемых ниже инверсионных превращениях дизамещенных циклогексанов, не происходят «перегруппировки», т. е. химические связи не разрываются и не образуются вновь, а меняется лишь конформация. Метод ЯМР позволяет количественно изучать такие процессы. Так, при понижении температуры до -110°C в спектре ЯМР ^{13}C метилциклогексана удается наблюдать отдельные сигналы экваториально- и аксиально-ориентированных метильных групп и вычислить константу равновесия (≈ 100). Тем же методом определены скорость инверсии и энергетические характеристики этого процесса; в газовой фазе скорость инверсии в 2—3 раза меньше, чем в растворе сероуглерода, $\Delta G^{\ddagger}_{298}$ составляет соответственно 43,6 и 42,3 кДж/моль

Почему аксиальная конформация невыгодна?



Конформационная свободная энергия ΔG заместителя - разность энергий молекул с аксиальным и экваториальным положением заместителя

Таблица 1. Конформационные свободные энергии ΔG заместителей в замещенных циклогексанах

Заместитель	ΔG° , кДж/моль	Заместитель	ΔG° , кДж/моль
CH_3	7,1	OTs	2,1
CF_3	8,8	OCH_3	2,5
C_2H_5	7,3	CHO	3,5
изо- C_3H_7	9,0	COOH	5,5
Трет- C_4H_9	23,1	COO^-	8,0
C_6H_5	12,1	SH	3,8
F	0,6	SCH_3	2,9
Cl (Br, I)	1,7	SC_6H_5	3,4
OH	2,2 ^a	SOC_6H_5	8,0
OH	3,7 ^б	$\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$	10,5
OAc	2,5	HgBr	0

где а- в апротонном растворителе, б – в протонном растворителе.

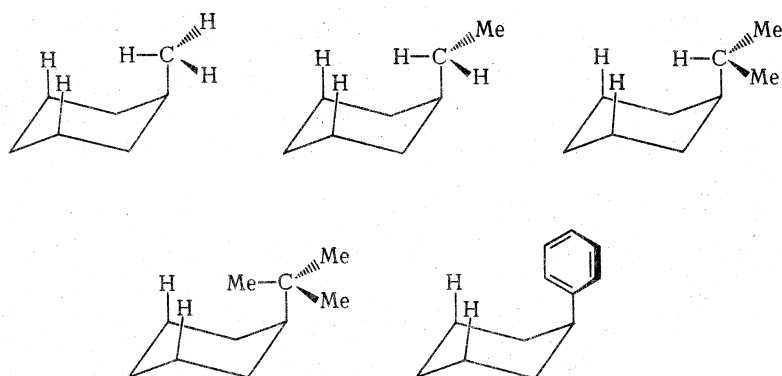
Чем больше конформационная энергия, тем меньше склонность соответствующего заместителя занимать аксиальное положение. Численные значения конформационных свободных энергий различных заместителей в циклогексанах приведены в табл. 5.2. Эти значения отличаются от значений конформационных энергий соответствующих заместителей в алифатическом ряду.

Конформационная энергия зависит не просто от размера заместителя. Решающее значение имеет эффективный объем заместителя — объем его вблизи точки присоединения к циклогексановому кольцу. Из сопоставления конформационных энергий гидроксильной группы и ее функциональных производных видно, что, несмотря на существенные различия в общем объеме заместителей, конформационная энергия остается практически постоянной. Это происходит потому, что «ключевой» атом, т. е. непосредственно связанный с циклогексановым кольцом, во всех этих случаях одинаков: это атом кислорода. Близкие конформационные

энергии групп SH и SPh также указывают на решающее значение эффективного объема; с ростом же эффективного объема содержащих серу заместителей (SH, SOPh, SO₂Ph) возрастает и их конформационная энергия.

Эффективный объем заместителя — не единственный фактор, определяющий его конформационную энергию. Большое значение имеет и электрический заряд. Как показывает сопоставление конформационных энергий карбоксильной группы и карбоксилат-аниона, отрицательный заряд сильно увеличивает конформационную энергию. Это можно объяснить усилением отталкивания между анионной группой и электронными облаками соседних атомов. По-видимому, по этой же причине конформационная энергия CF₃-группы с ее повышенной электронной плотностью больше конформационной энергии CH₃-группы (по объему же обе группы практически равны).

При рассмотрении конформационных энергий алкильных заместителей обращает на себя внимание резкий скачок конформационной энергии при переходе от изопропильного к трет-бутильному радикалу. Повышенная энергия аксиальных форм является главным образом результатом невалентных взаимодействий заместителя с аксиально-ориентированными атомами водорода в положениях 3 и 5.



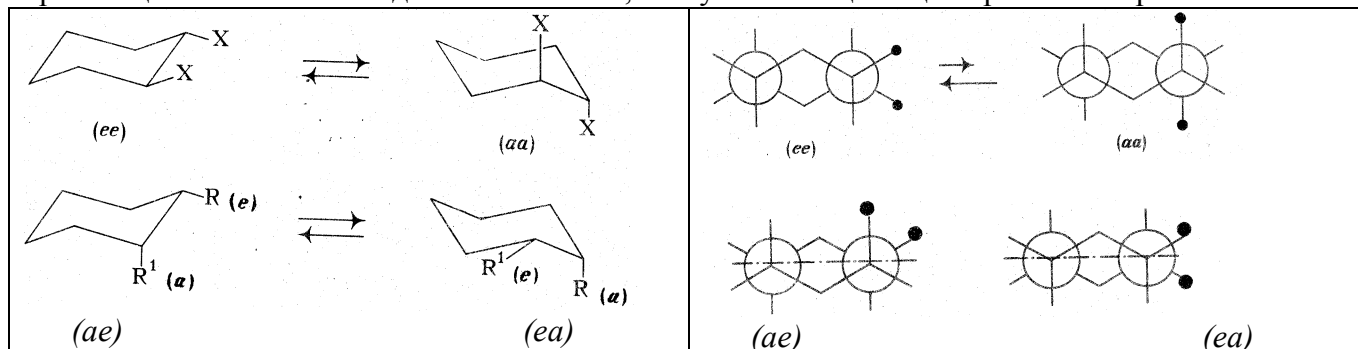
Большая конформационная энергия трет-бутильной группы обеспечивает фиксирование конформации, в которых эта группа экваториальна; она как бы служит «конформационным якорем». Если в кольце имеется второй заместитель, то и он закрепляется в определенной конформации, экваториальной или аксиальной, в зависимости от его расположения и конфигурации. Конформационный якорь довольно часто используется в конформационных исследованиях, однако следует учитывать, что введение трет-бутильной группы искажает конформацию цикло-гексанового кресла, делает его более плоским. Сравнительно небольшая конформационная энергия фенильной группы объясняется, по-видимому, ее поворотом по соединяющей кольца связи таким образом, что фенильная группа располагается «бокком» к аксиальным атомам водорода в положениях 3 и 5 и достаточно удалена от них.

Отсутствие конформационной энергии для столь объемистой группы, как HgBr, объясняют большой длиной связи углерод—ртуть и легкой поляризуемостью атома ртути. Определенную роль играет, вероятно, и обращенная полярность этой связи с положительным зарядом на атоме ртути, в то время как в большинстве других случаев ключевой атом несет отрицательный заряд. В группах CHO и COOR ключевые атомы также несут положительный заряд, и для них конформационная энергия меньше, чем в меньшей по объему метильной группе.

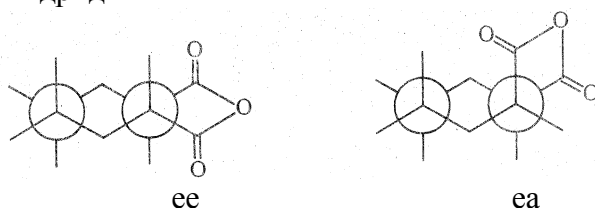
Для многих функциональных групп конформационная энергия зависит от растворителя. Так, в протонных растворителях конформационные энергии групп OH и NH₂ выше, чем в апротонных растворителях, вероятно, в результате образования в первом случае водородных связей, что увеличивает эффективный объем заместителя. Еще одним примером может служить этоксикарбонильная группа, для которой конформационная энергия в изооктане равна 4,36—4,48 кДж/моль, а в уксусной кислоте составляет 5,3 кДж/моль. Эти различия также объясняют образованием водородных связей, а кроме того, ростом внутреннего давления растворителей по мере возрастания их полярности. Такой рост благоприятствует созданию «более компактной», т. е. аксиальной, конформации.

Дизамещенные циклогексаны.

Дизамещенные циклогексаны с заместителями у разных атомов цикла могут существовать в виде σ -диастереомеров, которые иногда называют цис-транс-изомерами хотя взаимная ориентация заместителей здесь совсем иная, чем у «настоящих» цис-транс-изомеров.

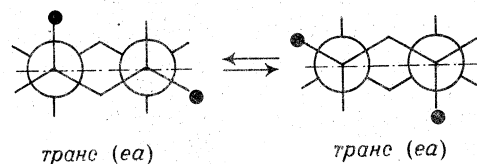
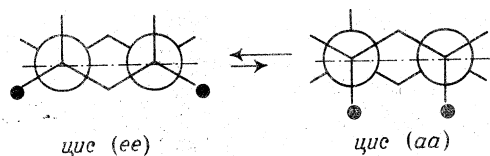


Названия «транс» и «цис» можно связать с тем, что в *ee*-изомере заместители лежат по разные стороны от линии, проведенной посередине проекции Ньюмена, в *ea*-изомере — по одну сторону. Двугранный угол между связями, ведущими к заместителям у обоих стереоизомеров, одинаков: он равен 60° . Это приводит, например, к тому, что обе стереоизомерные циклогександикарбоновые-1,2 (*ee* и *ea*) кислоты способны образовывать циклические ангидриды

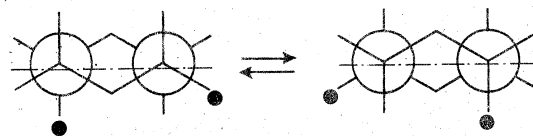


Ангидриды циклогександикарбоновых-1,2 кислот

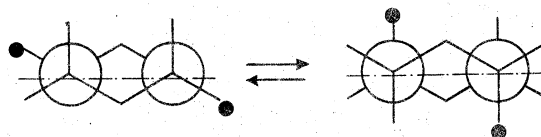
Необходимо еще раз подчеркнуть, что *ee*- и *ea*-формы — это настоящие, устойчивые, способные отдельно существовать стереоизомеры σ -диастереомеры, каждый из которых имеет свои характерные свойства. Различаются они, в частности, и по запасу энергии; естественно, что термодинамически устойчивее *ee*-форма. Этот диастереомер в результате инверсии мог бы перейти в другую конформацию, однако это был бы не новый стереоизомер, а лишь иная (*aa*, как правило, невыгодная) инверсионная форма *ee*-изомера.



цис 1,3-диметилциклогексан (*ae*)

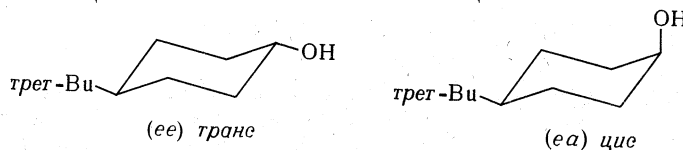


транс 1,3-диметилциклогексан (*ee*)



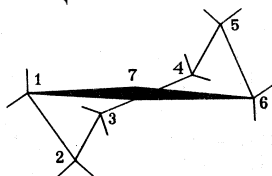
В общем случае в аксиальное положение отесняется заместитель с меньшей конформационной энергией. Однако известны и исключения из общих конформационных правил.

Реакционная способность зам.циклогексанов



В качестве примера рассмотрим окисление пары стереоизомерных 4-*tert*-бутилциклогексанолов хромовой кислотой, приводящее к соответствующим кетонам. В исходных веществах имеется sp^3 -гибридизованное состояние реакционного центра, в продуктах реакции — sp^2 , очевидно, что в переходном состоянии должен проявляться сдвиг в сторону конечного продукта с некоторым увеличением валентных углов — от $109,5^\circ$ в исходном продукте к большим углам, вплоть до 120° , в конечном продукте — кетоне. По мере продвижения по пути $sp^3 \rightarrow sp^2$ -превращения в *цис*-изомере постепенно исчезают 1,3-диаксиальные взаимодействия аксиальной OH-группы, которые были причиной повышения энергии в исходном продукте, т. е. уменьшается разница энергий стереоизомерных переходных состояний (она становится меньше, чем для основных состояний). Таким образом, *цис*-изомеру для достижения переходного состояния необходима меньшая энергия, чем *транс*-изомеру. Отсюда и большая скорость реакции окисления *цис*-изомера.

Циклогептан



Средние циклы

Соединения со средними циклами (8—11 звеньев) не являются просто промежуточными между обычными и макроциклическими соединениями. В то время как обычные циклы и макроциклы, в общем, мало отличаются по химическому поведению от соответствующих алифатических соединений (предельных или непредельных), средние циклы обладают характерными особенностями, не повторяющимися в органических соединениях других классов.

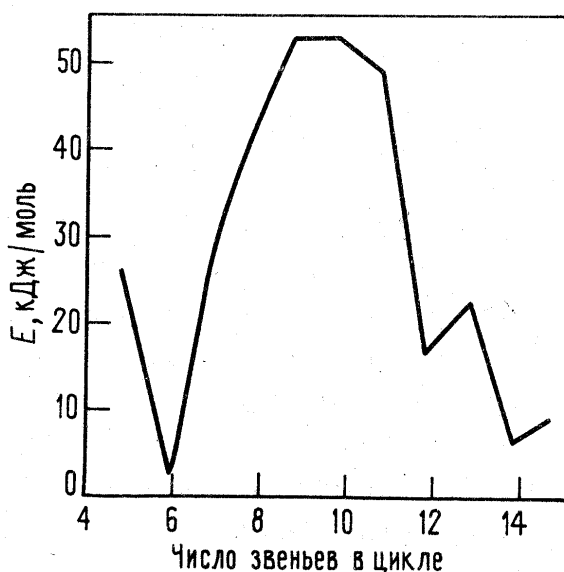
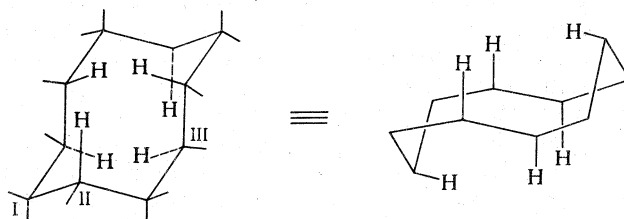


Рис. Зависимость энергии CH_2 -группы от числа звеньев в цикле

По сравнению с алифатическими соединениями циклы имеют некоторый дополнительный запас энергии, иными словами, в этих циклах существует определенное напряжение. В малых циклах (трех- и четырехзвенных) причиной напряжения является искажение валентных углов (угловое, или байеровское напряжение), а также наличие заслоненных конформации (питцеровское напряжение).

В средних циклах нет ни искажения валентных углов, ни заслоненных конформации. Напряжение в этом случае обусловлено «внутримолекулярной теснотой», являющейся главной особенностью средних циклов. Такой тип напряжения мы упоминали ранее, но в рассматривавшихся до сих пор структурах оно не играло большой роли. Суть его — в проявлении внутримолекулярных сил Ван-дер-Ваальса. В расчете на одну CH_2 -группу напряжение составляет: в циклооктане 5,0 кДж/моль, в циклононане 5,9 кДж/моль, в циклодекане 5,0 кДж/моль, в циклоундекане 4,2 кДж/моль.

Циклодекан

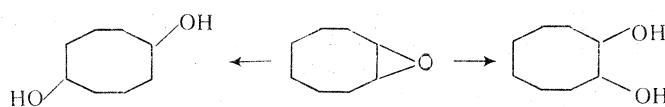


В циклодекане 14 связей ориентированы вовне и называются *экстранулярными* (они в свою очередь делятся на два типа: восемь напоминают экваториальные связи в циклогексане, шесть — аксиальные). Остальные шесть связей направлены внутрь кольца; это — *интранулярные* связи.

Обратим внимание, что в рассматриваемой конформации циклодекана не все CH_2 -группы равноценны; у некоторых CH_2 -групп обе связи ориентированы экстранулярно (тип I), а у других — одна связь интранулярна, а вторая экстранулярна, причем последняя может быть ориентирована либо экваториально (тип II), либо аксиально (тип III). Именно интранулярные атомы водорода и создают «внутримолекулярную тесноту», ответственную за повышение энергии молекулы циклодекана. Расстояния между интранулярными водородами одного слоя, определенные по модели, составляют 0,184 нм (при сумме ван-дер-ваальсовых радиусов 0,24 нм).

Заместители, более крупные, чем атомы водорода, вообще не могут занимать интранулярных положений.

Трансанулярные реакции

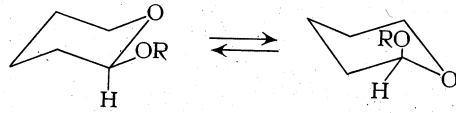


Наиболее интересная особенность средних циклов — проявление трансанулярных влияний (взаимодействий) и протекание *трансанулярных реакций*. Такое влияние и такие реакции осуществляются не с участием соседних атомов углерода, а между атомами, находящимися на противоположных сторонах кольца, через пространство.

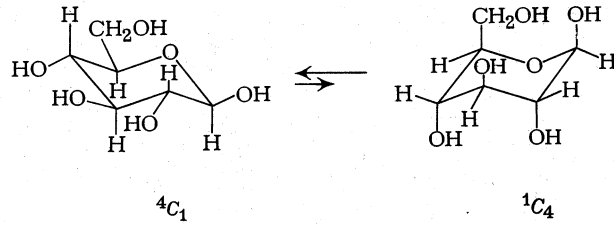
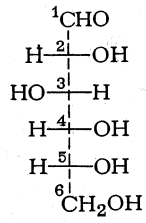
Трансанулярные реакции описаны и в ряду циклооктана. Из 1,2-эпоксидциклооктана при действии муравьиной кислоты наряду с 1,2-гликолем — нормальным продуктом реакции — в результате трансанулярной реакции образуется 1,5-гликоль. Это результат гидридного перехода.

Характерная особенность трансанулярных взаимодействий и реакций — их стереоспецифичность. Это означает, что если в качестве исходного вещества был взят определенный пространственный изомер, то и продуктом трансанулярных реакций будет, как правило, определенный пространственный изомер, а не смесь изомеров. Это не удивительно, поскольку течение трансанулярных реакций тесно связано с пространственной формой кольца.

Конформации пираноз



Глюкоза



конформации D-глюкозы