

УДК 577.5/8

## ПРИМЕНЕНИЕ ЯДЕРНОГО МАГНИТНОГО РЕЗОНАНСА К ИССЛЕДОВАНИЮ КОНФОРМАЦИОННЫХ РАВНОВЕСИЙ ЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

*Т. М. Иванова и Г. П. Кузатова-Шемакина*

Рассмотрены методы спектроскопии ЯМР, используемые для исследования подвижных конформационных равновесий и определения констант скоростей. Произведено критическое сопоставление точности результатов, даваемых методами ЯМР высокого разрешения и спинного эха. Систематизированы данные по термодинамическим параметрам конверсии циклических соединений, полученные с помощью методов ЯМР. Обсуждаются возможности использования спектров ЯМР для определения констант конформационных равновесий.

Библиография — 224 наименования.

### ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1095
II. Методы исследования конверсии	1096
III. Энергетические параметры конверсии циклических соединений	1105
IV. Конформационные энергии заместителей	1119
V. Применение резонанса $^{19}\text{F}$	1124

### I. ВВЕДЕНИЕ

В последние годы интенсивно развивается область структурно-химических исследований, получившая название конформационного анализа. Развитие идей Бартона<sup>1</sup> о связи между физическими и химическими свойствами молекул, в частности между реакционной способностью и пространственным расположением атомов и атомных групп, оказалось чрезвычайно плодотворным в самых различных областях химии. Особенно большой прогресс достигнут в конформационном анализе циклических соединений, для которых в результате ограничений вращательной изомерии может реализоваться сравнительно небольшое число конформаций (во многих случаях не более двух). Интерес к конформационным исследованиям в значительной мере отражен одновременным появлением двух обширных монографий<sup>2,3</sup>.

В настоящее время для исследования конформаций широко применяются как химические методы, основанные на определенных реакциях модельных соединений, так и многие физические методы, с помощью которых может быть установлена либо полная структура молекулы (рентгеноструктурный анализ, электронная дифракция, микроволновые спектры), либо некоторые детали этой структуры (дипольные моменты, колебательные спектры, спектры ЯМР, дисперсия оптического вращения). Среди последней группы методов особое место принадлежит спектрам ЯМР. В силу своей специфики спектры ЯМР позволяют во многих случаях быстро и надежно установить пространственную ориентацию групп, содержащих магнитно-активные ядра и относительное количество

таких групп в молекуле. Они обладают большей избирательностью, чем, например, дипольные моменты и колебательные спектры; в последних часто неполная характеристичность колебаний для отдельных связей и групп может привести к мало обоснованным заключениям. Кроме того, спектры ЯМР дают возможность исследовать процессы установления конформационного равновесия и определить время жизни молекулы в каждой из форм, что с помощью других методов можно сделать лишь на основании косвенных заключений. Несмотря на то, что метод начал развиваться сравнительно недавно, к настоящему времени накоплен большой материал по исследованиям закрепленных конформаций, а также по исследованию конверсии циклических систем. Можно без преувеличения сказать, что конформационный анализ в значительной мере стимулировал развитие методов ЯМР, применимых к изучению подвижных равновесий. Методически был разработан ряд способов, позволяющих определить термодинамические параметры конверсии циклов. Наиболее широко в этом аспекте исследовались производные циклогексана, однако имеются также данные по конверсии других циклических соединений, в частности средних колец и гетероциклов. Обширный материал по спектрам ЯМР жестких полициклических систем, в основном стероидов, содержится в книге Бхакки и Уильямса<sup>4</sup>.

В настоящем обзоре рассмотрено применение спектров ЯМР к исследованию подвижных конформационных равновесий главным образом моноциклических систем. Вначале будут рассмотрены разработанные к настоящему времени методы исследования конверсии и произведена сравнительная оценка их точности. Во второй части обзора систематизированы данные по термодинамическим параметрам конверсии циклических соединений, полученные с помощью методов ЯМР. Кратко будут обсуждены также возможности использования спектров ЯМР для получения величин конформационных энергий в шестичленных кольцах. Большинство опубликованных результатов относится к спектрам протонного магнитного резонанса, однако в последнее время был получен ряд интересных данных с помощью резонанса на ядрах фтора, которые также рассматриваются в обзоре.

## II. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КОНВЕРСИИ

Основой конформационных представлений о строении циклогексана и многих его производных является концепция быстрой конверсии одной формы кресла молекулы в другую, с формами лодки в качестве промежуточных. При этом аксиальные связи одной конформации кресла становятся экваториальными в другой и наоборот. Поскольку уже в ранних работах было показано, что аксиальные и экваториальные протоны шестичленных колец являются магнитно-неэквивалентными, исследование конверсии циклических систем является частным случаем исследования обмена протонов (или иных магнитно-активных ядер) между неэквивалентными положениями; к этому кругу вопросов принадлежит также заторможенное вращение и межмолекулярный обмен при химических реакциях.

В последние годы «кинетическая» область спектроскопии ЯМР развивается чрезвычайно интенсивно; теоретически и методологически разработан ряд способов, позволяющих использовать все параметры спектров ЯМР, которые меняются в зависимости от скорости обмена ядер: мультиплетность спектра, соотношение интенсивностей, химические сдвиги и ширину компонент.

Существующие методы относятся в основном к двум категориям: спектроскопии высокого разрешения и спинового эха. Ниже будут рассмотрены их основные принципы и практические приложения к исследованию конверсии. Применимость методов безусловно не ограничивается только конверсией циклов: все соотношения между параметрами спектра и скоростями обмена могут быть применены к заторможенному вращению и при соответствующей модификации к исследованию кинетики химических реакций. Наиболее часто при исследовании подвижных конформационных равновесий применяются детально разработанные методы спектроскопии высокого разрешения. Они подробно описаны в ряде монографий<sup>5, 6</sup> и в этом обзоре будут лишь кратко приведены их основные положения. Более детально будут рассмотрены недавно предложенный метод исследования конверсии с помощью двойного резонанса и методы спинового эха.

### 1. Методы спектроскопии ЯМР высокого разрешения

Теоретической основой этих методов является полуклассическая трактовка Гутковского, Мак-Колла и Сликхтера<sup>7</sup>, которые рассмотрели уравнения Блоха для двух протонов с резонансными частотами  $\omega_A$  и  $\omega_B$ , обменивающихся между равновесными положениями А и В (предполагается, что время жизни  $\tau_A = \tau_B = \tau$ ). Выражение для полной намагниченности, усредненной по протонному обмену, имеет вид<sup>7</sup>:

$$G = \bar{G}_A + \bar{G}_B = \frac{-2\omega M_0 \tau [2 + (1/T_2 - i\Delta\omega) 2\tau]}{(1 + 2\alpha_A \tau)(1 + 2\alpha_B \tau) - 1} \quad (1)$$

где, как обычно,  $\alpha_A = 1/T_2 - i(\Delta\omega + \delta\omega/2)$ ;  $\alpha_B = 1/T_2 - i(\Delta\omega - \delta\omega/2)$ ;  $M_0$  — равновесное значение ядерной намагниченности,  $\Delta\omega$  — разность между прилагаемой радиочастотой  $\omega$  и частотой центра для двух резонансных компонент,  $T_2$  — время поперечной релаксации. Выражение (1) путем простых рассуждений получил Мак-Коннелл<sup>8</sup>, который непосредственно включил в уравнения Блоха члены, учитывающие обмен:  $G_A/\tau$  и  $G_B/\tau$ . Для случая неодинаковых вероятностей пребывания протона в А и В ( $p_A \neq p_B$  ( $p_A$  и  $p_B$  можно рассматривать как «молярные концентрации» А и В)

$$p_A + p_B = 1 \quad \tau_A/p_A = \tau_B/p_B \quad (2)$$

аналитические выражения полной намагниченности были получены Гутовским и Сайкой<sup>9</sup>, и впоследствии рядом других авторов<sup>10, 11</sup>.

Как следует из (1), характер спектра ЯМР будет определяться величинами  $\delta\omega$ ,  $T_2$  и скоростью обмена протонов  $1/\tau$ . При больших скоростях обмена ( $\tau\delta \ll 1$ ) наблюдается один сигнал с частотой  $\omega_0$ ; по мере увеличения  $\tau$  сигнал постепенно расширяется и при значениях  $\tau > \frac{\sqrt{2}}{2\pi\delta\omega}$  будут

наблюдаться два уширенных сигнала. Значение  $\tau$ , соответствующее слиянию сигналов, принято называть точкой коалесценции. При дальнейшем росте  $\tau$  ширина сигналов уменьшается и расстояние между ними увеличивается до значения  $\delta\omega$  (рис. 1).

Уравнение (1) содержит в неявном виде соотношение между всеми параметрами спектра ЯМР и скоростью обмена, однако для решения практических задач удобно получить аналитические зависимости между  $1/\tau$  и величинами, которые непосредственно измеряются в спектре. Такие

зависимости были получены для трех легко доступных параметров: а) расстояния между линиями (при  $\tau\delta \ll 1$ )<sup>13</sup>; б) соотношения интенсивностей  $I_{\max}/I_{\min}$  при неполном разрешении дублета<sup>14-16</sup>; в) ширины линий в предельных случаях быстрого и медленного обмена<sup>17, 18</sup>.

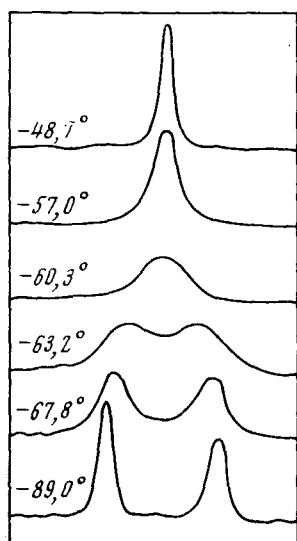


Рис. 1. Спектры  $C_6D_{11}N$  при разных температурах<sup>12</sup>

#### а. Изменение расстояния между компонентами спектра

В явном виде выражение для зависимости расстояния между сигналами от скорости обмена получено Гувовским и Холмом<sup>13</sup>. Исходя из соотношения (1) они получили уравнение 5-го порядка относительно  $\Delta\omega$ , которое приобретает очень простой вид в случае, когда ширина линий  $1/T_2$  мала по сравнению с расстоянием  $\delta\omega$  между ними:

$$\delta\omega_e = (1 - 2/\tau^2 \delta\omega^2)^{1/2} \delta\omega; \quad \tau\delta\omega > \sqrt{2} \quad (3)$$

Таким образом, измеряя расстояние между компонентами  $\delta\omega_e$  в различных условиях (обычно время жизни варьируется изменением температуры) с помощью (3) можно определить  $\tau$ , если известно расстояние  $\delta\omega_\infty$  при  $\tau \rightarrow \infty$ . Практически, однако, неучет ширины компонент может внести существенные искажения в результаты уже в том случае, когда  $1/T_2 \delta\omega > 1/3$ <sup>13</sup>. Гувовский и Холм показали, что это эквивалентно внесению поправки в величину  $\delta\omega_\infty$ . Истинное значение расстояния  $\delta\omega$  может быть получено из графика зависимости  $\delta\omega/\delta\omega_\infty$  от  $2/T_2 \delta\omega_\infty$ <sup>13</sup>. Практически  $T_2$  можно определить по ширине линии, когда  $\tau \rightarrow 0$ ; величина  $\delta\omega_\infty$  измеряется при  $\tau \rightarrow \infty$ .

#### б. Соотношение интенсивностей в спектре

Исходя из предпосылок, аналогичных рассмотренным выше, можно выразить среднее время жизни обменивающихся протонов  $\tau$  через отношение интенсивности  $r$  в максимуме сигнала к интенсивности в центре между сигналами, когда симметричный дублет (или иной симметричный мультиплетный сигнал) разрешены неполностью<sup>14-16</sup>. Соответствующее выражение имеет вид:

$$\tau\delta\omega = \sqrt{2} [r + (r^2 - r)^{1/2}]^{1/2}; \quad \tau\delta\omega > \sqrt{2} \quad (4)$$

Определение скорости обмена в этом случае сводится к измерению интенсивности в максимуме и минимальной интенсивности в «ложбине» между сигналами при разной степени неполного разрешения. Необходимо также знать величину  $\delta\omega$  — расстояние между компонентами при  $\tau \rightarrow \infty$ . В ряде работ были получены также выражения, связывающие  $\tau$  с пиковой интенсивностью сигналов при быстрых<sup>10</sup> и медленных<sup>11</sup> скоростях обмена.

#### в. Изменение ширины сигнала

Применимость описанных выше методов ограничивается областью сравнительно малых скоростей обмена. Для получения необходимых параметров все измерения следует проводить в узком интервале температур ниже точки коалесценции. Кроме того, нужно также знать величину химического сдвига  $\delta\omega$  при  $\tau \rightarrow \infty$ , что иногда создает дополнительные

затруднения. Мейбум и сотр.<sup>15, 17</sup> и Пьетт и Андерсон<sup>18</sup> предложили для оценки скоростей в крайних случаях быстрого и медленного обмена использовать зависимость от  $\tau$  времени поперечной релаксации. Применяя подход Гутовского и Сайки<sup>9</sup>, Пьетт и Андерсон<sup>18</sup> показали, что при небольших скоростях обмена наблюдаемая ширина линий:

$$1/T_2' = 1/T_2 + 1/\tau \quad (5)$$

где  $T_2$  — время поперечной релаксации в отсутствие обмена,  $T_2'$  — «новое» время поперечной релаксации. При уменьшении скорости обмена ширина каждой компоненты будет стремиться к эффективной естественной ширине. Для случая быстрого обмена было получено выражение:

$$1/T_2' = 1/T_2 + p_A p_B (\delta\omega)^2 \tau \quad (6)$$

Ширину линий можно определять либо непосредственно в спектре высокого разрешения, либо обычными методами по измерениям затухания сигналов. Существенно, что изменения ширины линий могут происходить с изменениями температуры более медленно и могут наблюдаться в более широком интервале, чем, например, изменения расстояния между компонентами, описываемые выражением (3). В связи с этим метод позволяет значительно расширить интервал измеряемых скоростей обмена.

## 2. Методы полного расчета спектра

В последние годы благодаря появлению быстродействующих электронно-вычислительных машин (ЭВМ) стал возможен иной подход к определению скоростей обмена из спектров ЯМР. Он сводится к полному анализу контура системы АВ или более сложной системы в зависимости от времени жизни  $\tau$ . Общая квантово-механическая теория влияния обмена на параметры спектра ЯМР, основанная на временной зависимости компонент матриц плотности, была развита Капланом<sup>19</sup> и Александром<sup>20</sup>. Для системы АВ соответствующие выражения были получены в работе<sup>21</sup>. Метод полного расчета спектра требует составления уравнений и численного их решения для каждой конкретной задачи. Величина  $\tau$ , которая при заданных других параметрах лучше всего описывает наблюдаемый спектр, определяется путем итераций. Как правило, сравнение рассчитанного спектра с наблюдаемым производят визуально. Однако недавно Ионасом, Аллерхендом и Гутовским<sup>22</sup> была разработана удобная программа для сопоставления наблюдаемого и расчетного контуров с помощью ЭВМ.

## 3. Двойной резонанс

В последние годы для изучения скоростей обмена было предложено использовать технику двойного резонанса. Метод был разработан Форсе-ном и Хоффманом<sup>23, 24</sup> и применен к исследованию скорости конверсии циклогексана Анетом и Бёрном<sup>25</sup>. Идея метода заключается в следующем: пусть происходит обмен между двумя неэквивалентными положениями А и В. При этом необходимо выполнение двух условий: 1) времена жизни  $\tau_A$  и  $\tau_B$  должны быть достаточно велики для того, чтобы сигналы А и В хорошо разрешались; 2) время жизни  $\tau_A$  должно быть сравнимо по величине с временем спин-решеточной релаксации  $T_{1A}$ . Если произвести мгновенное насыщение сигнала В, то сигнал А будет экспоненциально затухать с константой времени  $\tau_{1A}$ :

$$M_2^A = M_0^A [\tau_{1A}/\tau_A \exp(-t/\tau_{1A}) + (\tau_{1A}/T_{1A})] \quad (7)$$

где  $M_0^A$  — начальная намагниченность А. Новое «обобщенное» время релаксации  $\tau_{1A}$  определяется как

$$1/\tau_{1A} = 1/\tau_A + 1/T_{1A} \quad (8)$$

а новое равновесное значение намагниченности:

$$M_z^A(t \rightarrow \infty) = M_0^A (\tau_{1A}/T_{1A}) \quad (9)$$

Таким образом, отношение начального и конечного значений намагниченности  $M_0^A/M_z^A$ , которое легко получить экспериментально, дает величину  $\tau_{1A}/T_{1A}$ ; строя график зависимости  $\log [M_z^A(t) - M_z^A(t \rightarrow \infty)]$  от  $t$  получают прямую с наклоном  $\tau_{1A}$ . Из (9) затем легко определить  $\tau_A$  и  $T_{1A}$ .

Если снять насыщающее поле в В, сигнал А будет возвращаться к своему первоначальному значению  $M_0^A$ , однако при этом зависимость оказывается неэкспоненциальной; в общем случае она не может быть описана с помощью одной константы времени<sup>23, 24</sup>. Форсен и Хоффман рассмотрели также две другие возможности: возвращение намагниченности сигнала к первоначальному значению после насыщения этого же сигнала и после одновременного насыщения сигналов А и В<sup>23</sup>. Впоследствии эти же авторы<sup>24</sup> развили метод в применении к исследованию обмена между несколькими неэквивалентными положениями. Как уже отмечалось, метод двойного резонанса может быть применен лишь в очень ограниченном интервале скоростей обмена, поскольку время жизни должно быть сравнимо со временем спин-решеточной релаксации. Последнее может несколько варьироваться с помощью добавок парамагнитных веществ. Нижний предел для измеряемых скоростей налагается требованием неперекрывания сигналов, т. е. время жизни должно быть больше обратной величины расстояния между соответствующими линиями.

К достоинствам метода относится прежде всего то, что измеряемые с его помощью времена жизни недоступны иным методам высокого разрешения. Кроме того нужно отметить относительную простоту эксперимента, в котором одновременно определяются два параметра: скорость обмена и время спин-решеточной релаксации, а также небольшой объем вычислений при обработке данных. Метод не требует применения очень высокого разрешения и точного определения химических сдвигов. В то же время высокие требования предъявляются к чувствительности детектирующей системы.

#### 4. Метод спинового эха

Недавно Гutowским, Аллерхендом и сотр.<sup>26-31</sup> был разработан принципиально иной подход к определению скоростей обмена протонов из спектров ЯМР. Он основан на наблюдении спин-эхо сигналов\*, когда на исследуемую спиновую систему налагается цуг высокочастотных импульсов в последовательности Карра — Пёрселла<sup>32</sup>: в момент  $t=0$  действует  $90^\circ$ -ный импульс, а затем в моменты  $(2n-1)t_{cp}$  последовательность  $180^\circ$ -ных импульсов. Эти импульсы генерируют спиновое эхо в моменты времени  $2nt_p$  ( $t_p$  здесь время между  $90^\circ$ -м и первым  $180^\circ$ -м импульсом). В общем случае амплитуды наблюдаемых эхо-сигналов будут функциями сдвига  $\delta\omega$ , константы спин-спинового взаимодействия  $J$ , поперечного времени релаксации в отсутствие обмена  $T_2^{0**}$ , расстояния между  $180^\circ$ -ми импульсами,  $t_{cp}$ , заселенности уровней  $p_A$  и  $p_B$  и скорости обмена  $1/2\tau$ .

\* О переходных процессах см.<sup>6</sup>, стр. 61.

\*\* Предполагается равенство времен поперечной релаксации для положений А и В.

Существенно, что продолжительность импульсов должна быть мала по сравнению с  $T_2$  (и с временем спин-решеточной релаксации  $T_1$ ), а также с интервалами между импульсами, так что эффектами релаксации и обмена во время воздействия импульса можно пренебречь.

Наиболее простые соотношения между этими величинами получаются для системы АВ при  $J=0$ . Для этого случая Аллерхенд и Гутовский<sup>26, 27</sup> использовали полуклассическое приближение с учетом обменных членов<sup>7, 8, 13</sup>. Ранее Луз и Мейбум<sup>33</sup> получили приближенное аналитическое выражение для затухания спин-эхо сигналов в условиях, когда: 1) расстояние между  $180^\circ$ -ми импульсами невелико  $t_{cp} \ll T_2$ , 2) обмен происходит достаточно быстро  $1/2\tau \gg \delta\omega$ :

$$1/T_2 = 1/T_2^0 + p_A p_B (\delta\omega)^2 \tau \{ (1 - 2\tau/t_{cp}) \tanh t_{cp}/(2\tau) \} \quad (10)$$

Гутовский и Аллерхенд показали<sup>26, 27</sup>, что хотя выражение (10) может быть применено в достаточно широком интервале значений независимых переменных, однако при больших величинах  $t_{cp}$  и медленном обмене его использование приводит к существенным ошибкам. Проведя общее рассмотрение они пришли к выводу, что выражение для зависимости компоненты намагниченности может быть представлено двумя членами, один из которых экспоненциально зависит от времени, а второй имеет псевдоэкспоненциальный характер. Однако последний в большинстве практических случаев невелик, так что можно ограничиться вкладом только экспоненциального члена.

Для одинаковой заселенности  $p_A = p_B = 0,5$  было получено следующее выражение<sup>27</sup>:

$$1/T_2 = 1/T_2^0 + 1/2\tau + 1/t_{cp} \sinh^{-1} F$$

где

$$F = (1/\tau\sigma) \sinh(t_{cp}\sigma/2); \quad \sigma = [(1/\tau)^2 - (\delta\omega)^2]^{1/2} \quad (11)$$

В предельных случаях (11) приводит к следующим зависимостям:  
1) медленный обмен,  $1/\tau < \delta\omega$

$$1/T_2 = 1/T_2^0 + 1/2\tau \quad (12)$$

2) быстрый обмен,  $1/\tau \gg \delta\omega$

$$1/T_2 = 1/T_2^0 + 1/2\tau - 1/2[(1/\tau)^2 - (\delta\omega)^2]^{1/2} \quad (13)$$

При очень быстром обмене  $1/\tau \gg \delta\omega$  уравнение (13) дает результат, который был получен в другом приближении Пьеттом и Андерсоном<sup>18</sup>:

$$1/T_2 = 1/T_2^0 + 1/4(\delta\omega)^2\tau \quad (14)$$

Выражение (13) может быть использовано также при определении скоростей обмена по ширине линий в спектрах ЯМР высокого разрешения; оно может применяться в случае значительно более медленных скоростей обмена, чем (14).

При уменьшении расстояния между импульсами,  $t_{cp} \rightarrow 0$ , величина  $1/T_2$  будет асимптотически приближаться к эффективной естественной ширине линий (не зависящей от скорости обмена). Это создает возможность получения  $T_2^0$  из опытов спин-эхо при очень быстрых повторениях импульсов.

Таким образом, величина скорости обмена  $1/\tau$  может быть определена если измерять затухание сигналов спинового эха в зависимости от расстояния между  $180^\circ$ -ми импульсами. Поскольку в выражение (11) помимо  $\tau$  и  $t_{cp}$  входят еще две независимые переменные,  $T_2^0$  и  $\delta\omega$ , оно решается обычно итерационными методами<sup>26, 27</sup>. Аллерхендом и Гутовским

были разработаны программы, позволяющие получить «истинные» значения параметров после, как правило, не более 10 итераций. Начальные значения  $1/\tau$  и  $\delta\omega$  могут быть выбраны с помощью уравнения Луза — Мейбума (10).

Метод спинового эха имеет то преимущество, что в этом случае нет необходимости непосредственно определять параметры  $\delta\omega$  и  $T_2^0$ ; эти величины получаются дополнительно из функциональной зависимости  $1/T_2$  от  $1/t_{\text{ср}}$  в процессе итераций. Отметим, что для вычисления амплитуд эхо-сигналов представление зависимости  $T_2$  в аналитическом виде вовсе не обязательно: можно непосредственно решать модифицированные уравнения Блоха в численном виде с помощью соответствующих программ. Хотя такие вычисления и требуют большого машинного времени, однако в этом случае получаются точные значения во всем интервале изменений параметров. Однако для большинства практических задач зависимость  $T_2$  от  $1/t_{\text{ср}}$  хорошо описывается уравнением (11).

Описанный выше полуклассический подход может быть применен лишь к системе АВ. Если константа взаимодействия  $J_{\text{AB}}$  сравнима по величине с химическим сдвигом  $\delta\omega$ , это может внести существенные изменения в результаты спин-эхо опытов. Аллерхенд и Гутовский<sup>31</sup>, применив квантово-механический подход, рассмотрели временную зависимость компонент матрицы плотности<sup>20, 21</sup> для системы АВ в условиях последовательности импульсов Карра — Пёрселла. В общем случае были получены восемь рекуррентных уравнений, коэффициенты которых являются сложными функциями экспериментальных величин. Однако здесь, как и в рассмотренном выше случае, значительный успех может быть достигнут путем численного решения уравнений. Варьируя значения независимых переменных  $\tau$ ,  $\delta\omega$ ,  $J$  и  $t_{\text{ср}}$  в широких интервалах Аллерхенд и Гутовский показали, что результаты, полученные для системы АВ при  $J=0$ <sup>26, 27, 30</sup>, не применимы к взаимодействующим ядрам при медленных скоростях обмена. Когда величина  $1/2\tau$  (сек<sup>-1</sup>) мала по сравнению с константой геминального взаимодействия  $J$ , должна наблюдаться модуляция амплитуд эхо-сигналов. Частота модуляции зависит от расстояния между импульсами  $t_{\text{ср}}$ , от величины  $J$ , а также от  $\delta\omega$ , особенно если  $J/\delta\omega \approx 1$ . В предельном случае  $J=0$  получаются те же результаты, что и в полуклассической теории. Модуляция сильно зависит также от скорости обмена. При увеличении  $1/2\tau$  частота модуляции уменьшается, и зависимость амплитуды эхо-сигналов от времени приближается к экспоненциальной. Если  $1/2\tau \gg 20 J$ , зависимость строго экспоненциальна и может быть описана одной константой затухания. Таким образом, в опытах спин-эхо геминальным взаимодействием можно пренебречь только при высоких скоростях обмена. В частности, для циклогексана, представляющего собой систему  $A_6B_6$ ,  $J_{\text{HH}}=12,6$  гц<sup>34</sup>, в связи с чем полуклассический подход здесь может быть применен только при скоростях конверсии  $k > 1/200$  сек<sup>-1</sup>. Все эти результаты были качественно подтверждены в опытах спинового эха для 1,1-дифторциклогексана<sup>31</sup>.

Гутовский, Вольд и Уэллс<sup>29</sup> развили также общую теорию влияния скоростей на амплитуды сигналов спинового эха на основании матричного формализма Андерсона — Вейсса<sup>35-37</sup>. В числе ряда интересных следствий этого рассмотрения авторы продемонстрировали аналогию между эффектами обмена и эффектами квадрупольной спин-решеточной релаксации и показали, что в принципе времена квадрупольной релаксации могут быть измерены методами спинового эха\*.

\* Приближенное рассмотрение определения скорости межмолекулярного обмена из опытов спинового эха для системы АВ было выполнено Паулсом и Стрейнджем<sup>38</sup>.



## 5. Точность определения констант скоростей различными методами ЯМР

При использовании того или иного метода необходимо учитывать, с какой точностью им могут быть определены константы скорости, а затем и термодинамические параметры системы. В последнее время по мере накопления экспериментального материала стало ясно, что многие методы ЯМР, по-видимому, включают серьезные систематические ошибки. Показателен в этом отношении пример определения барьера заторможенного вращения  $N,N$ -диметилформамида; его оценки варьируются от 7 до 24 ккал/моль<sup>23</sup>, причем приведенная в каждой работе величина ошибки опыта не превышает 1 ккал/моль.

Помимо чисто экспериментальных погрешностей (нестабильность поля, неправильная калибровка, неточности в определении температуры), систематические ошибки могут возникать в результате неправильного выбора модели для описания реальной системы. Простая полуклассическая модель для системы АВ при  $J=0$ <sup>7, 9, 13</sup> становится неприменимой в более сложных случаях, когда необходимо оценивать скорости из уравнений для системы при  $J \neq 0$ <sup>19, 20, 39</sup>. Однако даже если применение полуклассической модели оправдано, обычно производят дальнейшие упрощения с тем, чтобы получить аналитические зависимости и использовать легко доступные параметры: разности химических сдвигов, отношение интенсивностей и ширины линий.

Методы ЯМР высокого разрешения позволяют измерять константы скорости в весьма узких пределах. Наименее точен распространенный метод определения констант по слиянию сигналов при температуре коалесценции. Прежде всего, температура коалесценции не может быть установлена достаточно точно. Этот способ не дает также никакой информации о кинетике процесса, если не предположить, что можно использовать предэкспоненциальный фактор Эйринга и принять коэффициент трансмиссии равным 1.

Методы определения  $\tau$  по изменению химического сдвига и отношению интенсивностей пригодны для определения лишь малых скоростей обмена при температурах ниже точки коалесценции. Обычно  $\delta\omega_e$  невелики и изменяются в небольших температурных интервалах; для циклогексана, например, заметные изменения  $\delta\omega_e$  наблюдаются от 64 до 72°, т. е. в интервале всего 6°. Для увеличения  $\delta\omega$  необходимо использовать спектрометры более высокой напряженности поля. Величина  $\delta\omega_\infty$  должна быть измерена достаточно точно; 10%-ная ошибка в измерении  $\delta\omega_\infty$  приводит к значительно большей погрешности в величинах термодинамических параметров. Необходимо также высокая точность в измерениях  $\delta\omega_e$ , особенно когда  $\delta\omega_e$  приближается к  $\delta\omega_\infty$ , т. е. в области, где  $\delta\omega$  уже мало чувствительно к температурным изменениям. Кроме того, возможна зависимость  $\delta\omega_\infty$  от температуры<sup>26, 40</sup>, неучет которой должен привести к дополнительной систематической ошибке в определении скорости конверсии. При очень медленных скоростях обмена уравнение (3) приводит к большим ошибкам в определении  $\tau$  и не может быть использовано<sup>16</sup>.

Аллерхенд, Гутовский и сотруд.<sup>41</sup> провели анализ уравнений (3) и (5) и показали, что они дают завышенные значения скоростей, причем величина ошибки зависит от соотношения трех параметров:  $\delta\omega$ ,  $1/\tau$  и времени поперечной релаксации  $T_2^0$ . В частности, при использовании (3) ошибка для выбранной пары значений  $\delta\omega$  и  $1/\tau$  увеличивается с уменьшением  $T_2^0$ .

Поскольку оба способа дают константы скорости в ограниченном интервале температур, небольшие систематические ошибки в определении

$\tau$  могут привести к значительно большим погрешностям в величинах параметров активации. Для расширения диапазона измеряемых скоростей в методах высокого разрешения при температурах выше коалесценции используют зависимость ширины линий от  $\tau$ . Неточности здесь могут быть связаны с применением при температурах, близких к температуре коалесценции, приближения (6), которое пригодно лишь для очень быстрых скоростей обмена<sup>41</sup>. Однако именно в интервале температур, близких к  $T_c$ , вклад «обменного члена» наиболее существенен. В этом случае, можно использовать более общее выражение для ширины линий<sup>10, 40</sup>. По мере увеличения скорости вклад обменного члена становится чрезвычайно малым и приближается к ошибке опыта в определении ширин. Практически такое предельное значение обменного уширения составляет 0,05 гц. Очевидно, для не очень сложных систем наиболее надежные значения  $\tau$  могут быть получены путем полного расчета контура для различных  $\tau$  и последующего сопоставления с экспериментальными спектрами<sup>21, 22</sup>.

Метод спинового эха, разработанный Гутовским, Аллерхендом и сотр., имеет принципиальное преимущество: он позволяет определять скорости обмена в значительно более широких пределах, чем методы ЯМР высокого разрешения. В особенности это относится к области высоких скоростей, когда (при заданных  $\delta\omega$  и  $T_2^0$ ) максимальная доступная определению скорость зависит от точности, с которой можно определить  $T_2^0/T_2$ , когда эта величина приближается к 1. В этом случае предел возможных оценок  $\tau$  методом спинового эха:

$$1/2\tau \leq \rho_A \rho_B T_2^0 (\delta\omega)^2 \quad (15)$$

Такие скорости обмена недоступны методам ЯМР высокого разрешения. Наиболее благоприятна ситуация для измерений спин-эхо в случае, если время поперечной релаксации исследуемого вещества велико, как, например, у  $C_6D_{11}H$  ( $T_2^0 = 10$  сек. при  $-100$  и 85 сек. при  $25^\circ$ ). Метод спин-эхо позволяет исследовать конверсию дейтероциклогексана в интервале, когда скорость изменяется на 5 порядков<sup>30</sup>: от  $0,5 \text{ сек.}^{-1}$  до  $4 \cdot 10^4 \text{ сек.}^{-1}$ , расширяя, таким образом, диапазон достижимых  $\tau$  более чем в 50 раз. Эти данные получены Аллерхендом, Ченом и Гутовским на спектрометре 24 мгц. Очевидно, если применять спектрометры более высокой напряженности поля, диапазон констант скорости может быть расширен еще в несколько раз. Точность определения  $\tau$  методами спин-эхо не превосходит точности методов ЯМР высокого разрешения (10—20%); однако, поскольку величины  $\tau$  измеряются в значительно более широком интервале, термодинамические параметры должны получаться более достоверными.

Измерения спин-эхо обладают еще одним достоинством: они позволяют попутно определять параметры  $\delta\omega$  и  $T^0$  причем  $\delta\omega$  может быть получено при высоких скоростях обмена, недоступных спектроскопии ЯМР высокого разрешения.

Несмотря на бесспорные преимущества, метод спин-эхо применяется для определения скоростей обмена относительно редко. В значительной мере это связано с тем обстоятельством, что метод разработан совсем недавно. Метод требует дополнительной аппаратуры, которую только начинают производить за рубежом в промышленном масштабе, и большей затраты времени, чем методы ЯМР высокого разрешения. Обработка результатов трудоемка, требует составления специальных программ и большого машинного времени. Измерения спин-эхо, по-видимому, также

включают некие феноменологические ошибки, источник которых пока неясен. Дело в том, что эти измерения имеют тенденцию давать завышенные значения  $\delta\omega$ . Так, для  $C_6D_{11}H$ <sup>12, 42, 43</sup> и  $C_6D_8H_3$ <sup>44</sup> из низкотемпературных спектров ЯМР получается значение  $\delta\omega = 0,48$  м. д., а из результатов спин-эхо при тех же температурах величина примерно на 30% большая. При исследовании 1,1-дифторциклогексана<sup>31</sup> методом спин-эхо оказалось необходимым принять  $\delta\omega = 18,5$  м. д.; величина  $\delta\omega = 15,6$  м. д., определенная из низкотемпературных спектров ЯМР<sup>22</sup>, давала плохую сходимость результатов. Возможные причины этих расхождений обсуждаются в работе<sup>29</sup>. Несоответствие, по-видимому, связано с тем обстоятельством, что приближение, в котором затухание амплитуд эхо-сигналов описывается одной константой  $T_2$ , становится неприменимым и нужно учитывать псевдоэкспоненциальные члены.

### III. ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ КОНВЕРСИИ ЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

#### 1. Циклогексан

Классической моделью для исследования конверсии с помощью спектров ЯМР является циклогексан. Интерес к этой молекуле, с одной стороны, обусловлен тем, что она занимает центральное место в теории конформационного анализа. С другой стороны, скорости конверсии циклогексана находятся в благоприятном для исследования интервале, в связи с чем на нем часто производится опробование того или иного метода.

Циклогексан и его производные изучались всеми разработанными к настоящему времени способами ЯМР-спектроскопии (табл. 1). При температуре коалесценции и ниже спектр циклогексана  $C_6H_{12}$ , представляющего двенадцатиспиновую систему, чрезвычайно сложен и не может быть аппроксимирован простым дублетом<sup>45</sup> или кватретом<sup>46</sup>. Однако эти трудности устраняются при исследовании дейтерированных производных<sup>12, 25, 30, 42</sup>. При низких температурах спектр  $C_6D_{11}H$  состоит из двух широких линий равной интенсивности; ширина сигналов может быть значительно уменьшена с помощью двойного резонанса  $H-D$ <sup>25, 42, 43</sup>. С повышением температуры сигналы уширяются и сливаются при температуре коалесценции ( $-61,4^\circ$ ), выше которой наблюдается одна узкая линия (рис. 1).

Если величина константы скорости определена для ряда температур, из известных соотношений затем могут быть получены термодинамические параметры конверсии:

$$k = \frac{kT}{h} \exp(\Delta S^\ddagger/R) \exp(-\Delta H^\ddagger/RT) \quad (16)$$

$$\Delta H^\ddagger = -R(\partial \ln k / \partial T^{-1})_p - RT \quad (17)$$

$$\Delta S^\ddagger = (\Delta H^\ddagger - \Delta F^\ddagger)/T \quad (18)$$

$$k = 1/2\tau = A \exp(-E_a/RT) \quad (19)$$

Как видно из данных табл. 1, для циклогексана величины свободной энергии Гиббса активации конверсии в шести случаях из семи совпадают

ТАБЛИЦА 1

## Термодинамические параметры конверсии циклических соединений

№№ п.п.	Соединение	$\Delta H^\circ (E_a)$ , (ккал/моль)	$\Delta F^\circ (^\circ\text{C})$ (ккал/моль)	$\Delta S$ э. е.	Растворитель	Метод	Ссылки на ли- тера- туру
1	Циклогексан	$11,5 \pm 0,2^1$	$10,1 \pm 0,1 (-67)$	—	$\text{CS}_2$	<i>b</i>	45
2	Циклогексан	$9,0 \pm 0,2$	$10,6 (-67)$	$-7,9^2$	$\text{CS}_2$	<i>d, e^3</i>	46
3	Циклогексан	11,5	$10,7 (-67)$	$+4,0^4$	$\text{CS}_2$		47
4	Циклогексан $\text{C}_6\text{HD}_{11}$	$10,9 \pm 0,6$ (11,3)	$10,3 (-67)$	$+2,9 \pm 2,3$	$\text{CS}_2$	<i>b, e</i>	42
5	Циклогексан $\text{C}_6\text{HD}_{11}$	$10,5 \pm 0,5$	$10,2 (-67)$	$+1,4 \pm 1,0$	$\text{CS}_2$	<i>c, e</i>	12,43
6	Циклогексан	$9,1 \pm 0,5$ (9,5)	$10,3 (-68)$	$-5,8 \pm 2,4$	$\text{CS}_2$	<i>f</i>	30
7	Циклогексан $\text{C}_6\text{HD}_{11}$	$9,1 \pm 0,1$ (9,5)	$10,3 (-68)$	$-5,8 \pm 0,4$	$\text{CS}_2$	<i>f</i>	30
8	Циклогексан	10,8	10,2	$+2,8^4$	$\text{CS}_2$	<i>d, g, i</i>	25
9	Фторцикло- гексан	$9,6 \pm 0,1$	$9,7 (-57)$	$-0,8 \pm 0,5$	$\text{CFCl}_3$	<i>d, e</i>	48
10	Хлорцикло- гексан	—	10,5	—	$\text{CS}_2$	<i>a</i>	49
11	Хлорцикло- гексан	—	11,7 (—65)	—	$\text{CS}_2$	<i>a</i>	50
12	Бромцикло- гексан	—	10,8	—	$\text{CS}_2$	<i>a</i>	49
13	Бромцикло- гексан	—	11,7 (—65)	—	$\text{CS}_2$	<i>a</i>	50
14	Иодциклогексан	—	11,7 (—65)	—	$\text{CS}_2$	<i>a</i>	50
15	Циклогексанол	—	11,7	—	$\text{CS}_2$	<i>a</i>	50
16	1,1-Диметилци- логексан-3,5 $d_4$	—	$10,4 (-60)$	—	$\text{CS}_2$	<i>a</i>	51
17	Транс-1,2-ди- хлорцикло- гексан	—	11,9 (—45)	—	$\text{CS}_2$	<i>a</i>	52
18	Транс-1,2 ди- бромцикло- гексан	—	11,8 (—45)	—	$\text{CS}_2$	<i>a</i>	52
19	Транс-1,3-ди- хлорцикло- гексан	—	9,8 (—79)	—	$\text{CS}_2$	<i>a</i>	53
20	Транс-1,3-ди- бромцикло- гексан	—	9,9 (—79)	—	$\text{CS}_2$	<i>a</i>	53
21	1,1-дифторци- логексан	10,4 (10,9)	9,7 <sup>5</sup>	$+3,0 \pm 2$	пропен	<i>g^6</i>	54
22	1,1-дифторци- логексан	9,04 (9,5)	9,8 (—46)	—3,3	$\text{CS}_2$	<i>g^7</i>	22
23	То же	8,6 (9,1)	9,8 (—46)	—5,0	$\text{CFCl}_3$	<i>g^7</i>	22
24	» »	9,4 (9,8)	9,5	—0,6	$\text{CS}_2$	<i>f</i>	31
25	1,1,4,4-Тетра- метилцикло- гексан	—	11,6 (—53)	—	$\text{CS}_2$	<i>a</i>	51
26	То же	13,3 (13,7)	11,4	$+9,1$	$\text{CS}_2$	<i>c, d</i>	55
27	1,1-Диметил-6,6- диметоксици- логексан	—	11,0 (—70)	—	$\text{CS}_2$	<i>a</i>	51
28	1,1,4,4-Тетраме- токсицикло- гексан	$8,6 \pm 1,2$	$10,5 \pm 0,4^4$	$-9,5 \pm 6^4$	толуол	<i>g</i>	56

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

№№ п.п.	Соединение	$\Delta H^\circ (E_a)$ , (ккал/моль)	$\Delta F^\circ (^\circ C)$ , (ккал/моль)	$\Delta S$ э. е.	Растворитель	Метод	Ссылка на ли- тера- туру
29	1,1-Дифтор-4,4- диметилцикло- гексан	8,9 <sup>5</sup> (9,4)	10,2 <sup>5</sup>	-5,4±2	пропен	<i>g</i> <sup>6</sup>	54
30	1,1-Дифтор-4- метил-4-этил- циклогексан	7,92 <sup>5</sup> 8,4	9,84 <sup>5</sup>	-8,3±2	пропен	<i>g</i> <sup>6</sup>	54
31	1,1,2,2-Тетра- фторциклогек- сан	7,51 <sup>5</sup> (8,0)	10,87 <sup>5</sup>	-13,6±2	пропен	<i>g</i> <sup>6</sup>	54
32	1,1-Дифтор-4- хлорциклогек- сан	10,79 <sup>5</sup>	10,21 <sup>5</sup>	+2,5±1	пропен	<i>g</i> <sup>6</sup>	54
33	Перфторцикло- гексан	7,5±0,3	9,9 (-66,5) 10,9 (+25)	— -10,7	CCl <sub>3</sub> F C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CF <sub>3</sub>	<i>d, e</i> <i>d, e</i>	57 57
34	То же	9,9±0,2 (10,5)	11,2	-4,4	жидкость, изопентан	<i>f</i>	58
35	Изомеры пол- ностью ацети- лированного инозитола						
	<i>Цис</i>	6,6	15,4 (+18)	-30,1	CHCl <sub>3</sub>	<i>b</i>	59
36	<i>Алло-</i>	5,5	12,6 (-34)	-29,6	CHCl <sub>3</sub>	<i>b</i>	
37	<i>Муко-</i>	4,7	10,5 (-77)	-29,2	CHCl <sub>3</sub>	<i>b</i>	59
38	Циклогексен	5,3	5,3 (-164)	0 <sup>8</sup> 1,3 <sup>9</sup>	CF <sub>3</sub> Br	<i>a</i>	60
39	4-Бромцикло- гексен	6,1	5,9±0,1 (-148)	+1,4	CD <sub>2</sub> =CDCl	<i>b</i>	61
40	1,1-Дифтор-4,4- диметилцикло- гептан	(6)	—	—		<i>f</i>	62
41	Циклооктан	—	7,8 (-64) 7,8 (-110)	+0,3 -5,7	CS <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<i>f</i> <i>f</i>	47 47
42	Циклооктан	7,7±0,3	8,1 (-115)	-4,4	CCl <sub>2</sub> =CHCl	<i>b, e</i>	63
43	Циклооктатет- раен	13,7	13,7 (-10)	0	CS <sub>2</sub>	<i>a</i>	64
44	Фторциклоокта- тетраен	—	12,0 (-33)	—	CS <sub>2</sub>	<i>a</i>	65
45	Циклооктатет- раенил-2,3,4, 5,6,7- <i>d</i> <sub>5</sub> -диме- тилкарбинол	15,4	17,4 (+41)	-6,3	CCl <sub>4</sub>	<i>b</i>	66
46	Этилциклоокта- тетраен-2,3,4, 5,6,7- <i>d</i> <sub>5</sub> -кар- боксилат	12,8	15,3 (+40)	-8,0	CCl <sub>4</sub>	<i>b</i>	66
47	<i>Цис</i> -1,2-дибром- циклооктатри- ен	—	13,0 (-16)	—	CDCl <sub>3</sub>	<i>a</i>	67
48	3,5,7-Циклоок- татриенон	11,9	—	—	CS <sub>2</sub>	<i>g</i>	68
49	<i>Цис</i> -гидриндан	—	6,4 (-133)	—	CS <sub>2</sub>	<i>a</i>	69
50	2,2-Дифтор- <i>цис</i> - декалин	15,0±0,9	12,3	8±5	ацетон	<i>g</i>	70
51	1,1,3,3- <i>d</i> <sub>4</sub> -2,2- Дифтор- <i>цис</i> - декалин	13,4±0,8	12,4	2±3	пропен	<i>g</i>	70
52	9-Метил-2,2-ди- фтор- <i>цис</i> -де- калин	9,1±0,6	12,1	-13±3	пропен	<i>g</i>	70
53	10-Метил-2,2-ди- фтор- <i>цис</i> -дека- лин	10,6±0,6	12,8	-10±3	ацетон	<i>g</i>	70

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

№№ п.п.	Соединение	$\Delta H^\ddagger$ (Е <sub>а</sub> ), (ккал/моль)	$\Delta F^\ddagger$ (°С) (ккал/моль)	$\Delta S$ э. е.	Растворитель	Метод	Ссылка на ли- тера- туру
54	9-Этил-2,2-ди- фтор-цис-де- калин	9,5 ± 0,5	11,8	-11 ± 4	ацетон	g	70
55	Пентаметилен- сульфоксид	—	14,2 (-70)	—	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	a	71
56	Пентаметилен- сульфон	—	14,9 (-63)	—	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	a	71
57	Тетрагидроотио- пиран	—	11,6 (-93)	—	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	a	71
58	Тетрагидропи- ран	—	10,7 (-80)	—	CD <sub>3</sub> OD	a	71
59	Пиперидин	—	14,5 (-63)	—	CD <sub>3</sub> OD	a	71
60	Пиперидин-3,3, 5,5-d <sub>4</sub>	(14,5)	—	—	CH <sub>3</sub> OH	g	72
61	N-Метилпипери- дин-d <sub>4</sub>	(14,4)	—	—	CH <sub>3</sub> OH	g	72
62	N-Трет. -бутил- пиперидин-d <sub>4</sub>	(14,0)	—	—	CH <sub>3</sub> OH	g	72
63	Перфторпипери- дин	5,7 ± 1,5	8,9 (-67)	-15,5	CFCI <sub>3</sub>		73
64	4,4,5,5-d <sub>4</sub> -1,2- дитиан	11,5	11,7	0	CS <sub>2</sub>		71
65	То же	—	11,6 (-43)	—	CS <sub>2</sub>	a	74 75
66	3,3,6,6-Тетраме- тил-1,2-дитиан	15,6 (16,1)	13,8 (-2)	+6,7	CS <sub>2</sub>	b	75
67	4,5-Цис-диацето- кси-1,2-дитиан	12,0	13,9 (-8)	-7,2	CS <sub>2</sub>		71
68	1,3-Дитиан	—	9,4 (-80)	—	CS <sub>2</sub>	a	76
69	5,5-Диметил-1,3- дитиан	—	10,3 (-70)	—	CS <sub>2</sub>	a	76
70	2,2-Диметил-1,3- дитиан	11,2	9,8 (-80)	—	CS <sub>2</sub>	a	76
71	1,3-Диоксан	—	9,7 (-82)	—	Ацетон	a	76
72	1,3-Диоксан	10,2 ± 1,0	9,0 (-73)	+6 ± 5	Me <sub>2</sub> CO	d	77
73	2,2-Диметил-1,3- диоксан	6,3	7,8 (-73)	-7	CCl <sub>2</sub> F <sub>2</sub>	d	77
74	5,5-Диметил- 1,3-диоксан	12,4 ± 0,8	10,5 (-73)	+9 ± 4	Me <sub>2</sub> CO	d	77
75	2,2,5,5-Тетраме- тил-1,3-диок- сан	9,1 ± 0,9	8,2 (-73)	+4 ± 5	Me <sub>2</sub> CO	d	77
76	5,6-Диметил- 1,3-диоксан	12,8 ± 2	11,2 (-50)	+7,3	Ацетон	a	76
77	2,2-Диметил- 1,3-диоксан	—	<8,0	—	Ацетон	a	76
78	3,3,6,6-Тетраме- тил-1,2-диок- сан	17,9 (18,5)	14,6 (+12)	+14,4	CS <sub>2</sub>	a, b	75
79	3,3,6,6-Тетраме- тил-1,2-диок- сан	(11,7)	—	—	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		78
80	N-Метилморфо- лин	—	11,5 (-31)	—	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	a	79
81	N, N-Диметил- пиперазин	—	12,6 (-8,5)	—	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	a	79
82	N, N-Диметил- пиперазин	—	13,0	—	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	d, e	80

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

№№ п.п.	Соединение	$\Delta H^\circ (E_a)$ , (ккал/моль)	$\Delta F^\circ (^\circ\text{C})$ , (ккал/моль)	$\Delta S$ э. е.	Растворитель	Метод	Ссылка на ли- терату- ру
83	N, N, N', N'-Тетраметилпиперазиндихлорид	$9,3 \pm 1,2$	$12,9^4 (0)$	$-13,5 \pm 5,6$	$\text{CS}_2$	<i>g</i>	56
84	Тетраметил-S'-тетратиан	—	$16,1 \pm 1 (+50)$	—		<i>a</i>	81
85	Ацетондипероксид	11,7	$15,4 (+29)$	$-12,1$	$\text{CS}_2$	<i>c, d</i>	55
86	Ацетондипероксид	12,3	$15,4 (+29)$	$-12,1$	$\text{CDCl}_3$	<i>b</i>	82
87	2,3-Диазабицикло-2,2,1-гептен-5	$16,9 \pm 0,6$ $16,2 \pm 0,8$	$14,5 \pm 0,2 (-9)$ $13,9 \pm 0,2 (-5)$	$+8,3 \pm 2,1$ $+7,6 \pm 2,6$	$\text{CDCl}_3$ Пентан	<i>b, d</i> <i>b, d</i>	83 83
88	2,3-Диазабицикло-2,2,1-гептан	$14,8 \pm 0,5$ $15,7 \pm 1,0$	$13,0 \pm 0,2 (-9)$ $12,6 \pm 0,4 (-5)$	$+6,0 \pm 2,0$ $+11,5 \pm 4$	$\text{CDCl}_3$ Пентан	<i>b, d</i> <i>b, d</i>	83
89	2,3-Диазабицикло-2,2,2-октан	$14,9 \pm 0,8$ $12,4 \pm 0,6$	$12,2 \pm 0,2 (-9)$ $11,8 \pm 0,3 (-5)$	$+10,0 \pm 3$ $+2,8 \pm 2,5$	$\text{CDCl}_3$ Пентан	<i>b, d</i> <i>b, d</i>	83 83
90	Диметиловый эфир 3,6-дифенилтетрагидропиридазиндикарбоновой-1,2-кислоты	$16,4 \pm 1$	$18,5 (97)$	$-7 \pm 3$		<i>d</i>	84
91	Диэтиловый эфир той же кислоты	—	$18,5 (95)$	—	То же	<i>a</i>	84
92	Диметиловый эфир-4,5-диметилтетрагидропиридазиндикарбоновой-1,2-кислоты	—	$19,7 (123)$	—	»	<i>a</i>	84
93	Диэтиловый эфир той же кислоты	—	$20,3 (133,5)$	—		<i>a</i>	84
94	Диметиловый эфир 3,6-дифенилпиперидазиндикарбоновой кислоты	$15,6 \pm 1$	$16,7 \pm 0,3 (55)$	$-3,5 \pm 3$		<i>d</i>	84
95	Диметиловый эфир 4,5-диметилпиперидазиндикарбоновой кислоты	—	$19,4 \pm 0,4 (74)$	—		<i>a</i>	84
96	Гексагидро-N-метил-1,3,5-триазин	$14,2 \pm 1,5$	$12,6 \pm 0,1 (0)$	$2,2 \pm 5,5$	Пентан	<i>g</i>	85
97	Гексагидро-N-этил-1,3-триазин	$12,1 \pm 0,8$	$11,9 \pm 0,1 (0)$	$-3,4 \pm 2,9$	То же	<i>g</i>	85
98	Гексагидро-N-изопропил-1,3,5-триазин	$11,3 \pm 1,1$	$10,8 \pm 0,1 (0)$	$-2,6 \pm 4,0$	»	<i>g</i>	85
99	Гексагидро-N-трет.-бутил-1,3,5-триазин	$10,8 \pm 0,7$	$10,2 \pm 0,1 (0)$	$-1,8 \pm 2,6$	»	<i>g</i>	85

ТАБЛИЦА 1 (окончание)

№№ п.п.	Соединение	$\Delta H^\neq$ ( $E_a$ ), (ккал/моль)	$\Delta F^\neq$ ( $^\circ C$ ) (ккал/моль)	$\Delta S$ э. е.	Растворитель	Метод	Ссылка на ли- терату- ру
100	Гексагидро-1,3,5-триметил-1,3,5-триазин	$15,2 \pm 0,2$ (15,7)	$13,2 \pm 0,2$ (-6)	7,5	$CHFCI_2$ $CDCl_3$	$g$ $g$	86
101	1-Метилазиридин	(19)	—	—	Жидкость	$b$	87
102	1-Метил-2,2-диметилазиридин	$(6,8 \pm 0,7)$ $(7,8 \pm 0,8)$ $(10,0 \pm 1,0)$	— — —	— — —	$CH_3OH$ $CCl_4$ Жидкость	$e$ $e$ $e$	88 88 88
103	1-Метил-2-метиленазиридин	$(6,4 \pm 0,6)$	—	—	Жидкость	$e$	88
104	1-Фенилазиридин	—	12,8 (-40)	—	$CS_2$	$a$	89
105	1-Метансульфонилазиридин	—	14,0 (-25)	—	$CDCl_3$	$a$	89
106	N, N-Диметилкарбамаилазиридин	—	10,8 (-86)	—	$CH_2=CHCl$	$a$	89
107	1-Карбометоксизазиридин	—	7,6 (-138)	—	$CH_2=CHCl$	$a$	89
108	1-Фенилсульфонилазиридин	$10,9 \pm 2$	$10,0 \pm 0,1$	$3,6 \pm 6$	$CDCl_3$	$d$	90

Примечания. Обозначения методов:  $a$  — по температуре коалесценции;  $b$  — по зависимости  $\delta\omega$  от температуры;  $c$  — по отношению интенсивностей;  $r$ ;  $d$  — по ширине сигнала в спектрах высокого разрешения;  $e$  — по ширине сигнала при быстром прохождении;  $f$  — метод спинного эха;  $g$  — полный расчет спектра;  $i$  — метод двойного резонанса;  $+$  — по приближенной оценке.

<sup>1</sup> Ошибочное значение; из данных <sup>40</sup> должна следовать величина  $\Delta H = 5,9$  ккал/моль;

<sup>2</sup> для конверсии кресло — кресло; <sup>3</sup> при 40 Мгц; <sup>4</sup> кресло — лодка; <sup>5</sup> значение, усредненное по исследованному интервалу температур; <sup>6</sup> — расчет по методу Александра <sup>20</sup>; <sup>7</sup> расчет для случая АВ <sup>20</sup>;

<sup>8</sup> для конверсии полукресло — полукресло; <sup>9</sup> для конверсии полукресло — лодка.

в пределах 0,2 ккал/моль \*, однако значения  $\Delta H^\neq$  и  $\Delta S^\neq$  существенно различаются. Удовлетворительно совпадают только параметры, полученные методами высокого разрешения <sup>25, 42, 43</sup>. В наиболее широком температурном интервале конверсия циклогексана исследовалась с помощью спинного эха <sup>30</sup>, что, казалось бы, должно дать наиболее точные значения энергетических параметров. Однако результаты Аллерхенда, Чена и Гутковского не совпадают с данными спектров высокого разрешения \*\*, характер различий виден на рис. 2.

Расхождения, очевидно, связаны с большими систематическими ошибками в определении температурной зависимости константы скорости.

Особенно сильно различаются величины энтропий, найденные разными авторами: они варьируются от  $+4,9$  до  $-6,5$  э. е. Эти результаты показывают, что при обсуждении механизма конверсии и строения молеку-

\* Интересно сопоставить параметры конверсии циклогексана, определенные из спектров ЯМР, с данными других методов. Первые оценки высоты барьера в циклогексане варьировались от 10 до 14 ккал/моль <sup>91, 92</sup>. Позднее из непосредственных измерений затухания ультразвука были получены величины 8,3 <sup>93</sup> и 10,8 ккал/моль <sup>94</sup>. Для энергии лабильной промежуточной формы, которая не может быть оценена непосредственно из спектров ЯМР, получены следующие значения: 5,9 ккал/моль <sup>95</sup>, 5,5 ккал/моль <sup>96</sup> и 4,8 ккал/моль <sup>97</sup>.

\*\* Результаты спин-эхо согласуются с результатами Харриса и Шеппарда <sup>46</sup>, определившими константы скорости также в достаточно широком температурном интервале. Однако впоследствии Харрис и Шеппард <sup>98</sup> произвели новую обработку своих измерений и получили  $H = 10,3$  ккал/моль, согласующееся с величиной энтальпии, полученной Ане-том и сотр. <sup>25, 42</sup>.



лы в переходном состоянии к экспериментальным величинам  $\Delta S^\ddagger$  нужно относиться с осторожностью. В ряде работ сделаны попытки оценить величину энтропии исходя из возможной симметрии промежуточной формы<sup>12, 45, 98</sup>. Если пренебречь вращательным и колебательным вкладом, такие оценки можно производить либо учитывая числа симметрии  $\sigma$  и статистические веса  $\omega$ <sup>12, 46</sup>, либо непосредственно подсчитывая число возможных путей перехода одной формы в другую<sup>25, 98</sup>. Если принять для промежуточного состояния форму полукресла, то число таких путей равно шести, и  $S = R \ln n = 3,6$  э. е. Расчет по выражению  $\Delta S = R \ln(\omega^\ddagger/\omega) \cdot (\sigma/\sigma^\ddagger)$  также дают положительное значение энтропии<sup>98</sup>. Как указал Харрис\*, энтропия может быть отрицательной лишь в том случае, если промежуточное состояние при конверсии имеет плоскую форму. Однако по расчетам<sup>99</sup> энергия такого состояния должна иметь порядок 30 ккал/моль. Совпадение предсказанных на основании симметрии величин  $\Delta S$  с экспериментальными данными спектров высокого разрешения<sup>25, 42, 43</sup> могут свидетельствовать о большей надежности последних.

В последнее время для исследования конформаций циклических соединений широко используются расчетные методы<sup>99–104</sup>. Они основаны на вычислении энергии молекулы классическими методами при заданных потенциальных функциях, учитывающих в основном растяжение связей, деформацию валентных углов, торсионное напряжение и взаимодействие валентно-несвязанных атомов. Циклогексан наиболее подробно был исследован Хендриксоном<sup>99, 104</sup>. На рис. 3, заимствованном из<sup>104</sup>, показана геометрия промежуточных состояний при конверсии симметричных форм кресло — лодка. Переход лодка — скошенная лодка осуществляется путем псевдовращения, потенциальные барьеры для которого, в отличие от барьеров симметричных переходов, невысоки. Хендриксоном были получены следующие величины для барьеров переходов: кресло — кресло 11,0 ккал/моль, кресло — лодка 6,4 ккал/моль, кресло — скошенная лодка 5,6 ккал/моль. Как видно, все расчетные величины прекрасно согласуются с экспериментом.

Следует отметить, что во всех конформационных расчетах циклоалканов достигается значительное улучшение, если валентные углы наименьшего напряжения считать не тетраэдрическими, а равными  $112^\circ$ <sup>102–104</sup>, что согласуется с последними данными по электронной дифракции циклогексана<sup>105</sup> и некоторых циклоалканов<sup>106</sup>.

## 2. Циклогексен

По сравнению с циклогексаном конверсия циклогексена и его конформации исследованы значительно менее подробно. Между тем конформационные исследования этой молекулы имеют не менее важное значение, поскольку циклогексеновое кольцо включено в большое число природных соединений и во многом определяет их строение.

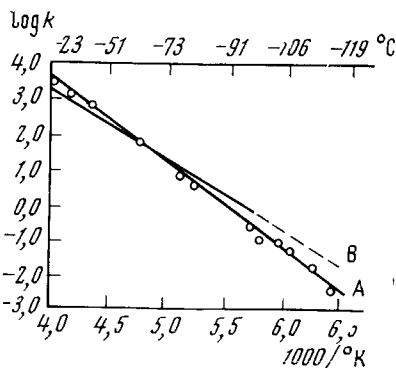


Рис. 2. Температурная зависимость константы скорости конверсии циклогексана, определенная методами высокого разрешения (B) и спинového эха (A)<sup>46</sup>.

\* Ссылка<sup>40</sup> в работе<sup>48</sup>.

Геометрия циклогексенового кольца в значительной мере определяется наличием в нем двойной связи: четыре атома углерода должны находиться в одной плоскости. В результате циклогексен может принимать

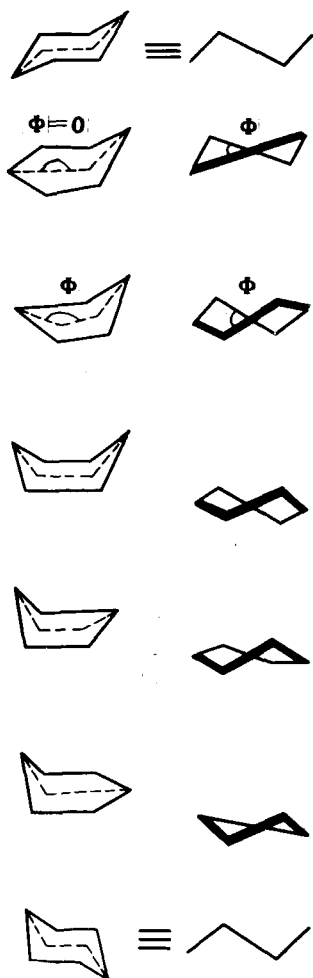


Рис. 3. Промежуточные состояния при симметричной конверсии циклогексена <sup>104</sup>.

форму либо полукресла, либо лодки (рис. 4). Термодинамические расчеты показывают <sup>107</sup>, что форма лодки на 2,7 ккал/моль менее стабильна, чем полукресло. Однако как в той, так и в другой конформации валентные углы тригональных и тетраэдрических атомов углерода должны претерпевать искажения. Кори и Снин <sup>108</sup> с помощью векторного анализа определили модель циклогексана (полукресло), для которой одновременные искажения всех валентных углов оказываются минимальными. Аналогичное рассмотрение было проведено в работе <sup>109</sup>, авторы которой предложили для всех тетраэдрических углов циклогексана принимать значения 112°.

В настоящее время получен ряд экспериментальных данных, свидетельствующих о том, что циклогексен и некоторые его производные существуют в конформации полукресла <sup>110–114</sup>. Более согласуются с формой полукресла также частоты скелетных колебаний и колебаний СН в ИК-спектрах и спектрах комбинационного рассеяния циклогексена в газообразном, жидком и твердом состояниях <sup>115</sup>.

Как и в случае циклогексана, в молекуле циклогексена может происходить конверсия одного конформера в другой. До последнего времени скорость конверсии и потенциальный барьер, разделяющий конформеры, оставались неизвестными. Можно было предполагать, что в связи с особенностями строения циклогексена конверсия полукресло — полукресло будет происходить значительно быстрее конверсии кресло — кресло. Недавно Анетом и Хэгом <sup>60</sup> было показано, что скорость конверсии циклогексена приближается к верхнему пределу, доступному методам ЯМР. При комнатной

температуре в спектре ЯМР циклогексена наблюдаются сигналы олефиновых протонов ( $\delta$  5,59) и сложные мультиплеты аллильных ( $\delta$  1,96) и гомаллильных протонов ( $\delta$  1,65) <sup>116</sup>. Анет и Хег <sup>60</sup> исследовали *цис*-3,3,4,5,6,6-*d*<sub>6</sub>-циклогексен. При температуре —150° полоса гомаллильных протонов обнаруживает существенное расщепление и становится дублетной при —164°. Поскольку при —170°  $\delta_{a-e}$  не достиг еще постоянной величины, можно предполагать, что  $\delta_{a-e}$  в циклогексене в действительности будет составлять 24 гц <sup>60</sup> \*.

Определенная по температуре

\* Отнесение сигнала в слабом поле к экваториальному, а в сильном поле к аксиальному протону было произведено по аналогии с циклогексаном. Такое отнесение было подтверждено при исследовании конверсии 4-бромциклогексана <sup>61</sup>.

коалесценции сигналов константа скорости  $k=53 \text{ сек}^{-1}$ , откуда свободная энергия активации  $\Delta F^\ddagger=5,3 \text{ ккал/моль}$ . Таким образом, в циклогексене высота барьера конверсии примерно в два раза ниже, чем в циклогексене. Поскольку энергия лодки выше энергии полукресла<sup>107</sup>, можно предполагать, что лодка будет промежуточной формой при конверсии. Возможные пути конверсии и соответствующая форма барьера, предложенные Анетом и Хэгом<sup>60</sup>, показаны на рис. 5. В качестве переходного состояния авторы приняли структуру с пятью атомами углерода в одной плоскости (AB, AB', A'B'), поскольку для полностью плоской формы

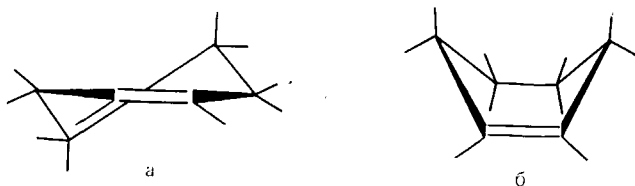


Рис. 4. Конформации циклогексена: а — полукресло, б — лодка.

искажения валентных углов и взаимодействия метиленовых групп были бы слишком велики. Из данных спектров ЯМР<sup>60</sup> не могут быть непосредственно определены энтальпия и энтропия активации конверсии. Величины, приведенные в табл. 1, получены на основании учета симметрии возможных переходных состояний и статистических факторов. По значениям  $\Delta H^\ddagger$  и  $\Delta S^\ddagger$  можно рассчитать среднее время жизни молекулы циклогексена перед инверсией при  $25^\circ$ . Оно оказалось равным  $\sim 10^{-9}$  сек., т. е. на пять порядков меньше времени жизни молекулы циклогексана ( $4 \cdot 10^{-4}$ ).

Помимо незамещенного циклогексена была исследована также конверсия 4-бромциклогексена<sup>61</sup>. При  $-159^\circ$  Енсен и Башвеллер наблюдали полное разделение сигналов третичного протона, соответствующих аксиальной и экваториальной ориентации с  $\delta_{a-e} = 27,3 \text{ гц}$ . Величина константы скорости ( $k=47,7 \text{ сек}$  при  $-124^\circ$ ) и высота барьера ( $\Delta F^\ddagger=5,93 \pm 0,1 \text{ ккал/моль}$ ), полученная этими авторами, очень близка к соответствующим значениям для незамещенного циклогексена. Енсен и Башвеллер определили также конформационную энергию брома в циклогексановом кольце ( $\sim 0,1 \text{ ккал/моль}$ ), которая оказалась почти в четыре раза меньше энергии этого заместителя в циклогексане. Полученный результат находится в качественном согласии с данными Сакашиты, полученными с помощью колебательных спектров<sup>117</sup>. Практически, однако, величины, определенные как из колебательных спектров, так и из спектров ЯМР, находятся в пределах точности эксперимента. Можно поэтому полагать, что в 4-бромциклогексене нет энергетического преимущества аксиальной формы перед экваториальной. Однако для 3-галлоид-производных циклогексена аксиальная форма является, по-видимому, более выгодной<sup>118</sup>.

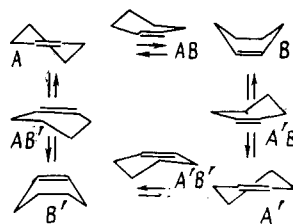
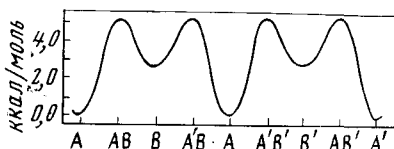


Рис. 5. Промежуточные формы и барьер конверсии циклогексена<sup>60</sup>.

В ряде работ делали попытки установить преимущественную конформацию производных циклогексена по ширинам сигналов в спектрах ЯМР<sup>119–121</sup>. Некоторую информацию о геометрической структуре циклогексенового кольца могут дать также константы вицинального взаимодействия. Величины  $J_{\text{HH}}$  были определены для трех производных циклогексена<sup>122–124</sup>. Для кондуритолов<sup>124</sup> на основании уравнения Карплуса были вычислены двугранные углы для формы полукресла и сопоставлены с определенными по моделям Бартона<sup>123, 125</sup> и с вычисленными Кори и Снимом<sup>108</sup>. Все три способа дают близкие значения углов, однако полученные величины являются весьма приближенными.

В работах<sup>122–124</sup> были определены также величины констант дальнего взаимодействия для аллильных  $J_{\text{He}'} = -0,5$  гц,  $J_{\text{Ha}'} = -2,1$  гц и гомаллильных протонов ( $J = 1-3$  гц), а также обнаружено взаимодействие через четыре насыщенные связи  $\sim 0,5-2$  гц.

### 3. Циклобутан

В некоторых производных циклобутана — тетрафенилциклобутане<sup>126</sup>, транс-1,3-циклобутандикарбоновой кислоте<sup>127</sup> в кристаллической фазе кольцо имеет плоскую структуру, однако сам циклобутан, по данным электронной дифракции, не плоский<sup>128</sup>. Исследования спектров ЯМР показали<sup>129</sup>, что молекула циклобутана конвертирует между двумя эквивалентными формами (рис. 6), в которых ориентация заместителя, по аналогии с номен-

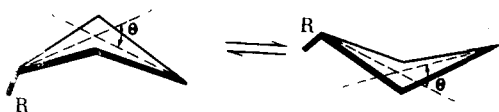


Рис. 6. Конверсия циклобутана.

клатурой для шестичленных колец, может быть названа аксиальной и экваториальной; структура с псевдоаксиальным заместителем более выплосчена. Двугранный угол  $\theta$  по оценке Мейбума и Шнайдера<sup>129</sup> составляет  $18^\circ$ .

Барьер конверсии циклобутана, по-видимому, невысок и его прямые экспериментальные оценки в настоящее время отсутствуют\*. Однако для некоторых фторированных производных циклобутана в спектрах ЯМР обнаружена температурная зависимость химических сдвигов и констант взаимодействий сигналов геминальных  $^{19}\text{F}$ <sup>130</sup>, на основании которых были вычислены разности свободных энергий между двумя конформерами. Для  $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$  эта разность составляет  $\sim 1$  ккал/моль, что по порядку величины согласуется со значением, полученным Аллингером и сотр. расчетным путем<sup>102</sup>. Расчеты Аллингера показывают также, что вспущенная форма более выгодна, чем плоская на  $\sim 1$  ккал/моль и дают для угла  $\theta$  величину  $20^\circ$ .

Спектры ЯМР 3-изопропилциклобутанолов и 3-изопропилциклобутиламинов<sup>131</sup> также согласуются с неплоской структурой циклобутанового кольца.

### 4. Циклогептан

Молекула циклогептана не имеет высокосимметричной формы, аналогичной креслу циклогексана. Четыре конформации циклогептана с наименьшей энергией, геометрия которых рассчитана Хендриксоном<sup>104</sup>, показаны на рис. 7. Наиболее стабильной из них является скошенное кресло. Подобно тому, как лодка циклогексана может переходить в целый

\* В триметиленоксиде, где в результате замещения метиленовой группы на гетероатом в четырехчленном кольце снимается несколько 1,2- и 1,3-взаимодействий, барьер конверсии по оценке Чана и сотр.<sup>132</sup> составляет всего  $35 \text{ см}^{-1}$ .

набор форм скошенной лодки путем псевдовращения, для циклогептана псевдовращение может осуществляться для конформаций кресло — скошенное кресло и лодка — скошенная лодка. Формы лодки и кресла могут переходить друг в друга путем симметричной конверсии. Барьер для псевдовращения имеет вид простой синусоидальной кривой, на которой симметричные формы представляют максимумы и минимумы. Разности энергий при псевдовращении невелики и не могут быть оценены из спектров ЯМР.

Конверсия ряда замещенных циклогептанов была исследована Робертсом с помощью резонанса на ядрах  $^{19}\text{F}$ <sup>62</sup>. Тот факт, что спектры 1,1-дифтор-циклогептана и 1,1,3,3-тетрафторциклогептана не обнаруживают температурной зависимости до  $-180^\circ$  лучше всего согласуется с существованием циклогептана в форме скошенного кресла, для которого осуществляется быстрое псевдовращение. В то же время спектр 1,1-дифтор-4,4-диметилциклогептана существенно изменяется с понижением температуры. Из этих изменений можно сделать вывод о присутствии экваториально- и аксиально-подобных атомов фтора. Барьер для конверсии двух форм (или двух наборов эквивалентных форм) низок и по предварительным оценкам составляет 6 ккал/моль<sup>62</sup>.

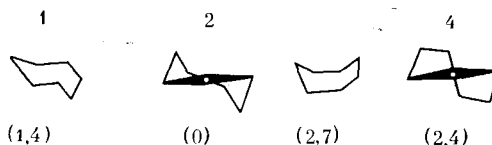


Рис. 7. Стабильные конформации циклогептана: 1 — кресло, 2 — изогнутое кресло, 3 — лодка, 4 — изогнутая лодка. В скобках даны величины относительных энергий<sup>104</sup>.

## 5. Циклооктан

Конверсия циклооктана была исследована Мейбумом<sup>47</sup>, Харрисом и Шеппардом<sup>46</sup> и Анетом с соавторами<sup>68, 133</sup>. В спектре  $\text{C}_8\text{D}_{15}\text{H}$  при понижении температуры сигнал протона уширяется и при  $-111^\circ$  наблюдаются две резкие линии с расстоянием  $\sim 19$  гц<sup>133</sup>. Из температурной зависимости контура полос были вычислены параметры активации конверсии (табл. 1, № 41, 42). Однако сделать однозначные заключения о характере конвертирующих конформаций не представляется возможным. С конформационной точки зрения циклооктан, по-видимому, является наиболее сложной циклической молекулой. Теоретический анализ показывает<sup>100, 104</sup>, что для циклооктана существует большое число конформаций с примерно одинаковой энергией. Наиболее энергетически выгодной формой является, по-видимому, лодка — кресло (симметрия  $C_s$ )<sup>100, 104</sup>. Однако в интервале 2 ккал/моль находятся энергии пяти других симметричных форм: кресло — кресло (вытянутая корона), лодка — лодка (седло, симметрия  $D_{2d}$ ), изогнутое кресло — кресло ( $D_2$ ) изогнутая лодка — лодка и форма с симметрией  $S_4$  (рис. 8). Форма правильной короны циклооктана, в отличие от «короны» циклогексана (кресло), не находится в энергетическом минимуме; по расчетам Хендриксона<sup>104</sup> ее энергия на 2,8 ккал/моль выше энергии форма лодка — кресло. Переходы между конформациями циклооктана могут, помимо конверсии симметричных форм, осуществляться путем псевдовращения, барьеры для которого невысоки. Таким образом, сигналы в спектре ЯМР при низкой температуре могут отвечать целому набору конформаций, при условии, что псевдовращение происходит достаточно быстро. Исследуя температурную зависимость спектров ЯМР трех дейтеропроизводных циклооктана  $\text{C}_8\text{D}_{14}\text{H}_2$  и алкилзамещенных циклооктанов, Анет и Сен-

Жак<sup>133</sup> заключили, что они лучше всего согласуются с формой лодка — кресло. Рентгеноструктурные исследования показывают, что для ряда производных циклооктана кольцо имеет эту же конформацию<sup>134</sup>. Одна-

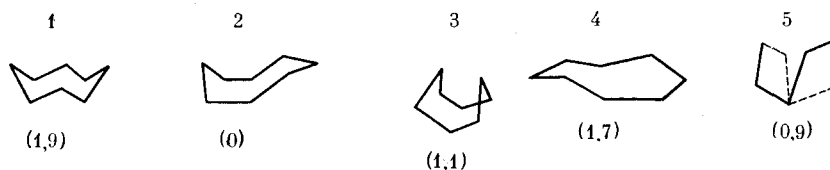


Рис. 8. Конформации циклооктана с наименьшей энергией: 1 — кресло — кресло, 2 — лодка — кресло, 3 — лодка — лодка, 4 — изогнутое кресло — кресло, 5 —  $S_4$ ; в скобках даны величины относительных энергий<sup>104</sup>.

ко для интерпретации данных ЯМР фторированных циклооктанов Робертсом<sup>62</sup> была выбрана форма  $S_4$  (изогнутая лодка). Поскольку энергия формы  $S_4$  лишь на 1 ккал/моль отличается от энергии лодки — кресла<sup>104</sup>, замещение атома водорода на атом фтора может сместить конформационное равновесие в сторону  $S_4$ .

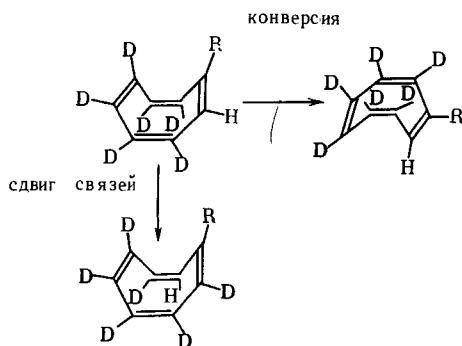


Рис. 9. Конверсия и сдвиг связей в циклооктатетраене<sup>66</sup>.

Теоретически конформации циклооктана были рассмотрены также Биксоном и Лифсоном<sup>103</sup> и Аллингером и соавторами<sup>102</sup>. Во всех этих работах энергетический минимум получен для формы лодка — кресло.

В последнее время с помощью спектров ЯМР исследовалась конверсия в восьмичленных ненасыщенных системах: циклооктатетраене<sup>64, 66</sup>, фторциклооктатетраене<sup>65</sup>, циклооктатриеноне<sup>68</sup> и замещенном циклооктатриене<sup>67</sup>.

Для производных циклооктатетраена<sup>64–66</sup> одновременно с конверсией двух форм ванны ( $t$  и  $b$ , симметрия  $D_{2d}$ ) может происходить сдвиг связей (рис. 9). Переходным состоянием для обоих процессов является, по-видимому, выплющенная форма. Расчет барьера инверсии циклооктатетраена с учетом  $\sigma$ -напряжения системы<sup>69</sup> дал результаты, удовлетворительно согласующиеся с опытными данными.

## 6. Декалин

Интересным примером сложных конвертирующих систем являются производные *цис*-декалина. В то время как спектр ЯМР *транс*-декалина, имеющего закрепленную конформацию, представляет собой сложный мультиплет, в спектре *цис*-декалина наблюдается сравнительно узкий синглет даже при температуре  $-120^\circ$ <sup>135, 136</sup>. На этом основании первоначально предполагалось, что барьер конверсии *цис*-декалина низок — не превышает 6 ккал/моль; однако недавно было высказано предположение<sup>137</sup>, что небольшая ширина сигнала может быть обусловлена не быстрой конверсией, а близостью химических сдвигов аксиального и экваториального протонов.

Конверсия производных *цис*-декалина была исследована Робертсом<sup>62, 70</sup> с помощью резонанса на ядрах  $^{19}\text{F}$ . В спектре 2,2-дифтор-*цис*-дека-

лина при понижении температуры вместо усредненного сигнала появляются два квартета АВ, соответствующие аксиальному и экваториальному расположению атомов фтора. Энергия активации конверсии оказалась даже несколько более высокой, чем у циклогексана (табл. 1, № 50). Поскольку объем атома фтора невелик, можно предполагать, что в незамещенном *цис*-декалине барьер конверсии будет иметь примерно ту же величину. Введение метильной группы в положение 9- или 10-*цис*-2, 2-дифтордекалина приводит к понижению барьера. Это связано, по-видимому, с тем обстоятельством, что для обоих взаимно конвертирующих форм имеется существенное син-аксиальное взаимодействие метильной группы с атомом фтора.

Спектры ЯМР 1-метил-, 3-метил-, 6-метил- и 6,9-диметил-*цис*-декалина не обнаруживает температурной зависимости, в соответствии с существованием одной энергетически выгодной конформации.

Для декалинов были выполнены теоретические расчеты конформаций<sup>101, 102</sup>. Они показывают, что в отличие от высказанных ранее предположений<sup>138</sup>, для *цис*-декалина, как и для *транс*-формы, наиболее выгодной является конформация двойного кресла.

## 7. Гетероциклы

В гетероциклических системах по сравнению с углеводородами появляется ряд дополнительных факторов, которые могут влиять на параметры конверсии. Помимо иных значений длин связей и валентных углов, вследствие чего геометрия цикла и величины валентно-несвязанных взаимодействий оказываются иными, чем в углеводородных аналогах, в гетероциклах большую роль могут играть электронные эффекты, обусловленные наличием неподеленных пар электронов, вакантных *d*-орбит и сопряжением.

Хотя объем полученных к настоящему времени данных по конверсии гетероциклических соединений невелик, однако очевидно, что они не могут быть интерпретированы путем простых аналогий с углеводородами. Если в некоторых случаях и наблюдается близость соответствующих параметров, совпадение может являться результатом противоположного влияния нескольких факторов.

Величины барьеров для пирана (10,7 ккал/моль) и тиопирана (11,6 ккал/моль)<sup>71</sup> близки к соответствующему значению для циклогексана, однако в пиперидине барьер имеет, по-видимому, большую величину<sup>71, 72</sup>. В то же время для перфторпиперидина было получено значение  $\sim 6$  ккал/моль<sup>73</sup>. N,N-диметилпиперазин, геометрия которого, согласно данным электронной дифракции<sup>105</sup>, близка к геометрии циклогексанового кольца<sup>79</sup>, имеет почти такой же барьер, что и циклогексан. Близки к этому значению величины барьеров в гексагидро-1, 3,5-триазилах<sup>85</sup>, скелет которых состоит исключительно из связей C—N. Однако полученные для триазинов данные и предложенные механизмы конверсии несколько различаются<sup>85, 86</sup>. Для 1,3,5-триазинов было отмечено также понижение барьера с увеличением размера заместителя при азоте<sup>85</sup>; это, по-видимому, может быть объяснено тенденцией пирамидального атома азота с ростом заместителя принимать более выпяченную структуру.

Большую роль в процессах конверсии гетероциклических систем, включающих азот, кислород и серу, играет ориентация неподеленных пар. Для алкил-замещенных пиперидина с помощью спектров ЯМР<sup>72, 139</sup> и исследования дипольных моментов<sup>140</sup> было установлено, что алкильная

группа экваториальна. Однако сейчас существуют две противоположные точки зрения относительно ориентации неподеленной пары в самом пиперидине. Согласно первой, размеры неподеленной пары превышают размеры атома водорода <sup>72</sup>, <sup>139</sup> и соответственно пиперидин должен находиться преимущественно в конформации с аксиальным Н; согласно другой, меньший объем имеет неподеленная пара <sup>141</sup>, <sup>142</sup>. Недавно выполненный Аллингером и сотр. <sup>143</sup> расчет конформаций пиперидина показал, что водород в аксиальной ориентации имеет небольшое энергетическое преимущество (0,6 ккал/моль). Поскольку разница в энергиях невелика, очевидно, что в реальных системах наличие заместителей или небольшие деформации кольца могут сместить равновесие в противоположную сторону.

Имеющиеся данные по конверсии замещенных 1,3-диоксанов <sup>77</sup>, содержащих два гетероатома, показывают, что определяющим фактором для этих соединений являются, по-видимому, взаимодействия валентно-несвязанных атомов. Барьер незамещенного 1,3-диоксана практически идентичен с барьером циклогексана <sup>77</sup>. В 2,2-диметил-1,3-диоксане в результате больших 1,3-*син*-аксиальных взаимодействий энергия основного состояния, по-видимому, повышается, что приводит к понижению барьера \*. В то же время в 5,5-диметил-1,3-диоксане, где такие взаимодействия отсутствуют, барьер имеет величину 10,5 ккал/моль (табл. 1, № 74). Следует отметить также, что конформационные энергии 5-алкил-заместителей в 1,3-диоксанах гораздо ниже соответствующих величин для циклогексана <sup>145</sup>.

Из шестичленных колец, содержащих большее число гетероатомов, исследованы ацетондипероксид <sup>55</sup>, <sup>82</sup> и тетраметил-S-тетратиан <sup>81</sup>. Барьеры для этих соединений существенно выше, чем для тетраметилциклогексана. Здесь, по-видимому, невалентные взаимодействия не играют доминирующей роли и более важны иные факторы, в частности конверсия может происходить через другие промежуточные формы, чем у циклогексана. Было высказано предположение, что для тетраметил-S-тетратиана наиболее стабильной оказывается не форма кресла, а форма скошенной лодки <sup>81</sup>, <sup>146</sup>. Большая величина барьера у этого соединения позволила выделить стабильный конформер при  $-80^{\circ}$  <sup>146</sup>, аналогично тому, как это было сделано для хлорциклогексана <sup>147</sup>.

Была изучена также конверсия тетраметилпроизводных 1,2-дителиана и 1,2-диоксана <sup>75</sup>. Разница в барьерах этих соединений была объяснена отличием промежуточных форм при инверсии; для тетраметилдиоксана существование симметричной формы лодки невозможно из-за взаимодействия метильных групп; в то же время у тетраметилдителиана такая форма может реализоваться благодаря большей длине связей C—S.

Значительно более высокими, чем у соответствующих углеводородов оказываются барьеры конверсии тетра- и гексагидропиридазинов <sup>83</sup>. В то же время как барьеры циклогексана и циклогексена сильно различаются, барьеры этих соединений близки (табл. 1, № 90—95).

В гетероциклических соединениях, содержащих азот, может происходить еще один тип конформационного перехода — инверсия при атоме азота. В шестичленных циклах — пиперазинах <sup>79</sup> и триазинах <sup>85</sup>, <sup>86</sup> ско-

\* Поскольку связь C—O (1,43 Å) значительно короче связи C—C (1,53 Å), конформационная энергия 2-алкильных заместителей в 1,3-диоксане достигает 3 ккал/моль <sup>99</sup> (по сравнению с 1,6 ккал/моль в циклогексане). Как показали Иллиел и Кнолер <sup>144</sup>, при *транс-цис*-изомеризации 2-алкил-5-*трет*-бутил-1,3-диоксана *трет*-бутильная группа переходит в аксиальное положение. Это, по-видимому, первый пример аксиальной ориентации *трет*-бутильной группы в шестичленном кольце. В аналогичной ситуации циклогексан переходит в форму лодки <sup>95</sup>.



рость этого процесса еще слишком высока для того, чтобы он мог быть исследован методами ЯМР; однако в производных азиридина (этилен-имина), где атом азота включен в напряженное трехчленное кольцо инверсия замедляется. В настоящее время исследован ряд замещенных азиридинов<sup>87-90, 148-151</sup> и сделаны попытки оценить роль различных факторов, влияющих на величины барьеров в этих соединениях. Так, объемные заместители при атоме азота, по-видимому, повышают скорость инверсии<sup>148</sup>, поскольку они увеличивают стерические напряжения в основном состоянии; эти напряжения снимаются в переходном состоянии, имеющем плоскую структуру. В этом же направлении действует эффект сопряжения, приводящий к «выплачиванию» пирамидальной структуры азота: ацетилазиридины<sup>89</sup> имеют гораздо более высокие скорости конверсии, чем алкилазиридины. «Крайним» примером здесь может служить формамид, имеющий почти плоскую структуру: для него барьер инверсии азота составляет всего 1 ккал/моль<sup>152</sup>. Большое влияние на барьеры инверсии азиридинов оказывают растворители: в гидроксильных растворителях скорость инверсии существенно понижается<sup>87, 148</sup>. По-видимому, в этом случае растворитель образует слабую связь типа водородной с неподеленной парой азота.

Одновременная инверсия у атомов азота наблюдалась также в ряду диазабиклогептанов и диазабиклооктанов<sup>84</sup>.

#### IV. КОНФОРМАЦИОННЫЕ ЭНЕРГИИ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ

Абсолютные величины термодинамических параметров конверсии циклических систем удается получить далеко не во всех случаях. Однако сравнительно более простым путем можно определить величину, которая иногда представляет не меньший интерес. Это так называемые конформационные энергии заместителей, т. е. разности свободных энергий конформеров с аксиальным и экваториальным расположением  $R$ . Константа равновесия  $K$ , необходимая в этом случае, определяется как

$$K = N_a/N_e \quad (20)$$

где  $N_a$  и  $N_e$  молярные доли аксиальной и экваториальной формы в равновесной смеси. Величины  $K$  могут быть определены с помощью кинетических методов, например по различию реакционной способности замещенного циклогексана в зависимости от ориентации заместителя. Такой подход был разработан и успешно применен для определения конформационных энергий независимо Иллием и сотр.<sup>153</sup> и Уинстайном<sup>154</sup>. В дальнейшем для определения содержания конформеров в смеси был развит ряд физических методов, из которых наибольшее распространение получили колебательные спектры и спектры ЯМР. В настоящее время определены конформационные энергии большого числа замещенных циклогексанов. В этом разделе будут кратко рассмотрены возможности определения конформационных энергий заместителей методами ЯМР. Основное внимание будет уделено сравнительной оценке точности методов. Влияние различных факторов на величины конформационных энергий обсуждено в обзорах<sup>155, 156</sup>.

Наиболее непосредственным путем величины  $N_a$  и  $N_e$  могут быть определены, если измерять площади сигналов, соответствующих двум конформерам в низкотемпературных спектрах ЯМР, где эти сигналы полностью или частично разделены. Таким способом были определены конформационные энергии хлор- и бромциклогексана<sup>49, 157</sup>, иодциклогексана<sup>157</sup> и фторциклогексана<sup>48, 157</sup>. Во всех этих работах измерялись интенсивности сигналов третичного протона, которые могут быть безоши-

бочно идентифицированы. В принципе, однако, с этой целью можно использовать иные сигналы, например протонов гидроксильной группы и метильных протонов<sup>76, 158, 159</sup>.

Однако такой метод измерения конформационных энергий не всегда осуществим из-за экспериментальных трудностей. Кроме того, в этом случае получают величины свободных энергий для температур порядка от  $-60$  до  $-100^\circ$ . Перенесение этих значений к иным температурам не всегда обосновано, поскольку  $\Delta G$  может иметь температурную зависимость.

Для определения  $K$  из спектров ЯМР могут быть использованы параметры, различающиеся для конформеров с аксиальной и экваториальной ориентацией заместителя, которые усредняются при конверсии: химические сдвиги, константы взаимодействия и ширины сигналов. Если соответствующие параметры известны для закрепленных конформаций, можно определить относительную концентрацию обеих форм в равновесной смеси и из (20) константу равновесия.

### 1. Определение конформационной энергии по химическому сдвигу

Если в замещенном циклогексane происходит конверсия, то химический сдвиг наблюдается в спектре ЯМР сигнала (обычно третичного протона):

$$\delta = N_e \delta_e + N_a \delta_a \quad (21)$$

где  $\delta_a$ ,  $\delta_e$  — химические сдвиги аксиальной и экваториальной формы,  $N_a$ ,  $N_e$  — молярные доли этих форм. Метод был предложен Илиелем, который применил его к исследованию равновесия в бромциклогексane<sup>160</sup>. Величины  $\delta_a$  и  $\delta_e$  могут быть определены из низкотемпературных спектров ЯМР с «вымороженной» конверсией. Этим способом был определен состав равновесной смеси ряда галоидзамещенных циклогексанов<sup>49, 50, 52</sup> и циклогексильных эфиров<sup>161</sup>. Для заместителей с высокой электроотрицательностью разность химических сдвигов третичного протона  $\delta_{a-e}$  может достигать значительных величин (0,7—0,8 м. д.)<sup>50</sup>.

Наибольшее распространение, однако, получили методы, в которых используют модельные соединения с заведомо известной конформацией. Обычно в качестве «закрепленных» форм используют *цис*- и *транс*-4-трет-бутилпроизводные циклогексана. Поскольку трет-бутильная группа в циклогексановом кольце всегда занимает экваториальное положение<sup>154, 162</sup>, то *цис*-изомер в этом случае дает значение  $\delta_a$ , а *транс*-изомер — значение  $\delta_e$ \*. В некоторых работах в качестве модельных соединений использовались другие 4-алкилпроизводные циклогексана<sup>163</sup> или 3-алкилпроизводные<sup>164</sup>. Метод был применен для определения конформационной энергии аминогруппы<sup>163, 164</sup> и нитрогруппы<sup>165</sup>, а также при исследовании конформационного равновесия ряда других производных циклогексана<sup>166</sup>, циклогексанола<sup>167</sup> и циклогексанола<sup>168</sup>. Для аминогруппы этим методом удалось установить зависимость конформационной энергии от наличия водородных связей: относительное содержание конформеров существенно различалось в нейтральных, протонированных и протон-донорных растворителях (табл. 2). В большинстве работ определялся химический сдвиг третичного протона; однако с этой целью

\*  $\delta_a$  относится к конформеру, в котором аксиальное расположение имеет заместитель. Это относится также к рассматриваемым ниже константам взаимодействия и ширинам сигналов. Поскольку обычно исследуются химические сдвиги третичных протонов, такая номенклатура не совсем удобна.

## Конформационные энергии моно-замещенных циклогексана, полученные методами ЯМР

Заместитель	$-\Delta G$	$t, ^\circ\text{C}$	Растворитель	Метод	Ссылки на литературу
1	2	3	4	5	6
F	0,24	—56	$\text{CFCl}_3$	<i>a</i>	48
	0,15	25	$\text{CFCl}_3$	<i>b</i>	48
	0,25	—93	$\text{CS}_2$	<i>a</i>	157
	0,24	комн.	$\text{CS}_2$	<i>b</i>	157
	0,15	25	+	<i>c</i>	169
Cl	0,44	25	+	<i>c</i>	169
	0,51	—81	$\text{CS}_2$	<i>a</i>	157
	0,49	25	$\text{CS}_2$	<i>b</i>	157
	0,41	—93	$\text{CS}_2$	<i>a</i>	49
	0,38	36	$\text{CCl}_4$	<i>c</i>	170
	0,43	36	<i>o</i> -Дихлорбензол	<i>c</i>	170
	0,49	—83	$\text{CS}_2$	<i>a</i>	171
	0,55		$\text{CS}_2$	<i>b</i>	171
	0,37	25	+	<i>c</i>	169
Br	0,53	—83	$\text{CS}_2$	<i>a</i>	171
	0,57		$\text{CS}_2$	<i>b</i>	171
	0,51	—81	$\text{CS}_2$	<i>a</i>	49
	0,48	—81	$\text{CS}_2$	<i>a</i>	157
	0,44	комн.	$\text{CS}_2$	<i>b</i>	157
	0,2	25	$\text{CCl}_4$	<i>c</i>	166
	0,24	25	жидкость	<i>c</i>	162
	0,7	20	$\text{CCl}_4$	<i>d</i>	172
	0,37	35	$\text{CCl}_4$	<i>c</i>	170
	0,42	36	<i>o</i> -Дихлорбензол	<i>c</i>	170
	0,43	—81	$\text{CS}_2$	<i>a</i>	157
I	0,41	20	$\text{CS}_2$	<i>b</i>	157
	0,6	20	$\text{CCl}_4$	<i>c</i>	166
OH	0,73	30	$\text{CCl}_4$	<i>c</i>	167
	0,75	40		<i>c</i>	159
	0,43	20	$\text{CCl}_4$	<i>d</i>	172
	1,0	28	$\text{CCl}_4$	<i>d</i>	173
	0,82	36	$\text{CCl}_4$	<i>c</i>	174
	1,05	36	<i>трет.</i> -BuOH	<i>c</i>	174
	0,88	30	2D2PrOH	<i>c</i>	161
	1,07	20	$\text{CCl}_4$	<i>c</i>	175
	0,6	20	$\text{CCl}_4$	<i>c</i>	166
OCD <sub>3</sub>	0,56	—96	$\text{CD}_2\text{CDCl}$	<i>a</i>	147
OCHO	0,27	25	$\text{CS}_2$	<i>b</i>	161
OCOCF <sub>3</sub>	0,68	25	$\text{CS}_2$	<i>b</i>	161
	0,54	—84	$\text{CS}_2$	<i>a</i>	171
	0,55		$\text{CS}_2$	<i>b</i>	171
OCOCH <sub>3</sub>	0,68	25	$\text{CS}_2$	<i>b</i>	161
	0,66	28	$\text{CS}_2$	<i>e</i>	173
	0,7	25	$\text{CCl}_4$	<i>c</i>	166
	0,72	—83	$\text{CS}_2$	<i>a</i>	171
	0,64		$\text{CS}_2$	<i>b</i>	171
OTS	0,6	25	$\text{CCl}_4$	<i>c</i>	166

ТАБЛИЦА 2 (продолжение)

Заместитель	$-\Delta G$	$t, ^\circ\text{C}$	Растворитель	Метод	Ссылки на литературу
1	2	3	4	5	6
$\text{ONO}_2$	0,59	25	$\text{CS}_2$	<i>b</i>	161
$\text{SH}$	0,9	25	$\text{CCl}_4$	<i>c</i>	174
$\text{SCH}_3$	0,7	25	$\text{CCl}_4$	<i>c</i>	174
$\text{SC}_6\text{H}_5$	0,8	25	$\text{CCl}_4$	<i>c</i>	166
$\text{NH}_2$	1,26	20	$\text{C}_6\text{H}_6$	<i>d</i>	172
	110	20	$\text{C}_6\text{H}_6$	<i>d</i>	172
	1,30	20	$\text{CHCl}_3$	<i>f, c</i>	164
	1,15	20	$\text{CCl}_4, \text{C}_6\text{H}_{12}, \text{CH}_3\text{CN}$	<i>c</i>	163
	1,45	20	$\text{CDCl}_3, \text{EtOH},$ <i>трет.-В и OH</i>	<i>c</i>	163
$\text{NH}^+_3$	1,7	20	$\text{CF}_3\text{COOH}, \text{HOAc}$	<i>c</i>	163
$\text{NHCH}_3$	1,1—0,9	25	$\text{CHCl}_3$	<i>c</i>	164
$\text{NO}_2$	0,78	37	Жидкость, $\text{CDCl}_3$	<i>d</i>	188
	1,02	25	$\text{CDCl}_3$	<i>f</i>	165
	1,3	25	$\text{CDCl}_3$	<i>f</i>	177
	1,1	25	$\text{CDCl}_3$	<i>d</i>	177
$\text{CH}_3$	1,78**	30	$\text{CDCl}_3$	<i>b</i>	178
	1,68	30	$\text{CCl}_4$	<i>c</i>	167
	1,70	32	$\text{CCl}_4$	<i>c</i>	170
$\text{C}_2\text{H}_5$	1,68	30	$\text{CCl}_4$	<i>c</i>	167
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	2,22	30	$\text{CCl}_4$	<i>c</i>	167
	2,20	25	$\text{CHCl}_3$	<i>c, f</i>	164
$\text{C}_6\text{H}_{11}$	2,15	32	$\text{CCl}_4$	<i>c</i>	170
$\text{C}_6\text{H}_5$	3,0	25	$\text{CDCl}_3$	<i>f</i>	179
$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	1,1	25	$\text{CCl}_4$	<i>c</i>	166
$\text{C}\equiv\text{CH}$	0,18	41	$\text{CCl}_4$	<i>c</i>	158

Примечания: *a*—из измерений площадей сигналов при низкой температуре; *b*—по химическому сдвигу;  $\delta_a, \delta_e$  получены при низкой температуре; *c*—по химическому сдвигу;  $\delta_a, \delta_e$  получены из спектров 4-трет.-бутил-замещенных; *d*—по константам взаимодействия,  $J_{\text{HH}}$  получены из спектров модельных соединений; *e*—по константам взаимодействия;  $J_{\text{HH}}$  определены при низкой температуре; *f*—по ширине полос; + — значение, усредненное для ряда растворителей; \*\* — определено из спектров диазиринов

были использованы также химические сдвиги протона гидроксильной группы, разность которых для аксиального и экваториального положений составляет  $\sim 30$  гц.

Очевидно, закрепленные модели можно использовать лишь в том случае, если алкильные группы не оказывают существенного влияния на химические сдвиги третичного протона и не вызывают деформации циклогексанового кольца, а только стабилизируют конформацию. Влияние диамагнитной анизотропии алкильных радикалов в циклогексане было изучено в ряде работ<sup>175, 180–184</sup>. Экспериментально было показано, что эффект 4-алкильного заместителя невелик<sup>175</sup>. Однако аксиальная алкильная группа в положении 3 существенно смещает сигнал аксиального протона  $\text{H}_1$ <sup>175, 183, 184</sup>, в связи с чем величины конформационных энергий, полученные с 3-алкилзамещенными модельными соединениями, по-

видимому, мало достоверны. Это было экспериментально показано Элилем и Мартином<sup>169</sup> для галоид-замещенных циклогексана. Недавно Енсен и Бек<sup>171</sup> сопоставили низкотемпературные спектры ЯМР ряда производных циклогексана со спектрами модельных соединений с 4-трет-бутильной группой. У всех соединений химические сдвиги аксиального и экваториального  $\alpha$ -протона при низких температурах отличались от химических сдвигов соответствующих 4-трет-бутил-производных. Во всех случаях величины конформационных энергий, определенные методом Илиела, оказались заниженными по сравнению с результатами, полученными путем измерения площадей и путем «вымораживания» конверсии с последующим определением  $\delta_a$ ,  $\delta_e$ . Метод закрепленных моделей, таким образом, дает, по-видимому, лишь полуколичественные результаты.

Помимо этого метод химических сдвигов включает в себе еще несколько причин, которые могут привести к существенным ошибкам при определении конформационного равновесия. Поскольку сигнал третичного протона представляет собой X-часть системы АВХ или  $A_2B_2X$  и сильно усложнен вследствие спин-спинового взаимодействия, химические сдвиги не могут быть определены с достаточной точностью. Для устранения этой трудности обычно производят замещение протонов в положениях на дейтерий<sup>154, 173, 185</sup>. Точность определения констант равновесия понижается, если разность химических сдвигов между закрепленными конформерами  $\delta_{a-e}$  невелика (как в случае нитроциклогексана<sup>177, 186</sup>), или если конформационное равновесие сильно смещено в сторону одной из форм, в особенности, когда мало  $\delta - \delta_e$ <sup>163, 166</sup>. Химические сдвиги  $\delta_a$ ,  $\delta_e$  обладают «собственной» температурной зависимостью, в связи с чем при экстраполяции результатов, полученных при низких температурах, к другим условиям необходимо вносить поправки<sup>171</sup>.

## 2. Определение конформационных энергий по константам спин-спинового взаимодействия

Метод основывается на различии вицинальных констант взаимодействия  $J_{HH}$  в зависимости от аксиального или экваториального расположения протонов относительно циклогексанового кольца. Многочисленные опытные данные показывают, что  $J_{aa}$  меняется в интервале от 9 до 12,5 гц,  $J_{ae}$  от 3,5 до 6 гц<sup>187</sup>. Для  $J_{ee}$  имеется значительно меньшее число измерений; ее величина, по-видимому, не превышает 2—3 гц. Подход к определению констант равновесия из величин  $J_{HH}$  был разработан для производных этана<sup>6</sup>, а затем применен к исследованию конверсии замещенного циклогексана<sup>172, 179</sup>. Если в равновесной смеси содержится  $x$  молей одного конформера и  $1 - x$  молей второго, то в результате конверсии будут наблюдаться усредненные константы:

$$\begin{aligned} J_{12}^{cp} &= J_{14}^{cp} = xJ_{ae} + (1 - x)J_{ea} \approx J_{ae} \\ J_{13}^{cp} &= J_{15}^{cp} = xJ_{aa} + (1 - x)J_{ee} \approx J^* \end{aligned} \quad (22)$$

Таким образом, если выполняется условие первого порядка  $\delta_{12} \gg J_{12}$  (что обычно имеет место для электроотрицательных заместителей) сигнал  $\alpha$ -протона будет представлять собой 1:2:1 триплет с расстояниями  $J^*$ ; каждая компонента триплета, в свою очередь, будет триплетом с расстояниями  $J_{ae}$ . На практике, однако, сигнал редко оказывается полностью разрешенным. В некоторых случаях вследствие наложения отдельных компонент наблюдается симметричный квинтет<sup>177</sup> или септет, как это имеет место для нитроциклогексана<sup>176, 188</sup>. Чаще же всего сигнал имеет неразрешенный контур. Тем не менее в ряде случаев удается определить усредненные константы либо непосредственно, либо из измерения ширин сигналов при опре-

деленной высоте<sup>172</sup>. Величины  $J_{aa}$ ,  $J_{ae}$  и  $J_{ee}$  часто получают из спектров *цис*- и *транс*-4-трет.-бутил-циклогексил-Р<sup>173,188</sup>.

Метод определения равновесия по величинам усредненных констант взаимодействия становится весьма приближенным при малых  $x$  ( $x < 1/5$ ). Кроме того, он имеет ряд дополнительных ограничений. В частности, было показано, что в циклических системах  $J_{ae} \neq J_{ea}$ <sup>189-191</sup>. В исследованных соединениях при анализе спектра не учитывались также константы дальнего взаимодействия, которые для экваториальных протонов  $H_1$ ,  $H_3$  могут достигать 2 гц<sup>192</sup>.

### 3. Определение констант равновесия по ширине сигналов

В случае, когда мультиплет третичного протона не разрешен, для оценки конформационной энергии можно воспользоваться шириной сигнала. Этот параметр был использован в самых ранних работах для установления конфигураций и фиксированных конформаций производных циклогексана<sup>193</sup>.

Для смеси конформеров константа равновесия:

$$K = \frac{\omega_a - \omega}{\omega_e - \omega} \quad (23)$$

где  $\omega$  — наблюдаемая ширина сигнала,  $\omega_e$  — ширина сигнала в конформере с фиксированным экваториальным расположением заместителя,  $\omega_a$  — ширина сигнала для фиксированного аксиального расположения заместителя. Как и в рассмотренных выше методах (а) и (б), в качестве  $\omega_a$  и  $\omega_e$  часто принимают ширины сигналов в *транс*- и *цис*-4-трет.-бутил-циклогексил-Р. Этот способ является наиболее приближенным, однако в ряде случаев он дает значения конформационных энергий, удовлетворительно совпадающих с полученными другими методами<sup>165, 177, 194-197</sup>.

В табл. 2 приведены значения конформационных энергий заместителей в циклогексановом кольце и указано, каким из рассмотренных выше методов получены эти величины. По точности определения обсужденные способы можно расположить в следующем порядке: химический сдвиг > константы взаимодействия > ширина. Однако часто даже приближенные измерения ширины полос дают удовлетворительные значения конформационных энергий, а в благоприятных случаях определение  $K$  из спектров ЯМР не уступает по точности наиболее прецизионным кинетическим и термодинамическим методам.

## V. РЕЗОНАНС $^{19}\text{F}$

В последние годы к исследованию подвижных и закрепленных конформаций циклических систем были привлечены спектры ЯМР  $^{19}\text{F}$ <sup>62, 198</sup>. Этим методом были исследованы перфторциклогексан<sup>57</sup>, фторциклогексан<sup>48</sup>, гем-дифторциклогексан<sup>22, 62</sup>, замещенные гем-дифтордекалины<sup>70</sup> производные циклобутана<sup>130</sup> и циклические системы большего размера<sup>62, 65</sup>.

Использование химических сдвигов фтора имеет ряд преимуществ, поскольку они более чувствительны к молекулярному окружению и имеют величины в десятки раз превосходящие протонные химические сдвиги. Во фтор-замещенных циклогексанах разность  $\delta_{a-e}$  аксиального и экваториального фтора составляет 20 м. д., т. е. почти в 50 раз превышает соответствующую величину для протонов. Константы спин-спинового взаимодействия

$J_{FF}$  имеют порядок 250—280 *гц*, а константы  $J_{FaNa}^*$  также превышают  $J_{aa}$  для протонов. Большие величины  $\delta_{a-c}$  позволяют исследовать конверсию фтор-замещенных циклических соединений в большом интервале температур с помощью методов ЯМР высокого разрешения. Кроме того, фтор-замещенные циклогексаны являются также удобными объектами для исследования конверсии методом спинного эха по двум причинам: 1) величина  $2\pi J_{FF} \lesssim \delta\omega$  при резонансных частотах, применяемых в опытах спин-эхо, поэтому можно производить измерения в широком интервале скоростей обмена; 2) константа вицинального взаимодействия  $J_{HF}$  практически не зависит от скорости обмена при очень высоких и очень малых скоростях и не оказывает влияния на амплитуды эхо-сигналов, в связи с чем ее можно не учитывать при определении скорости<sup>31</sup>.

Определение скорости конверсии фторированных производных циклогексана производилось как методами ЯМР высокого разрешения<sup>22, 48, 54</sup>, так и с помощью спинного эха<sup>31, 58</sup>. Изменение химического сдвига фтора с температурой было использовано для оценки процентного содержания конформеров 2,2-дифтор-*цис*-декалинов<sup>70</sup> и алкил-производных 1,1-дифторциклогексана<sup>54, 62</sup>. В работе<sup>48</sup> было показано, что для атома фтора характерно значительно меньшее экваториальное преимущество, чем для хлора и брома. Для конформационной энергии фтора, определенной по площадям сигналов и по химическим сдвигам, были получены соответственно величины 0,153 и 0,242 *ккал/моль*, хорошо согласующиеся с данными других методов<sup>202, 203</sup>.

Для корреляций между параметрами спектров  $^{19}F$  и строением замещенных циклоалканов необходимо дальнейшее накопление экспериментального материала. Однако уже сейчас очевидно, что этот метод может быть эффективен при исследовании конформаций циклических соединений.

\* \*

За время прибытия рукописи в редакцию опубликовано большое количество новых данных по конверсии циклических соединений. Сейчас мы можем лишь кратко указать на некоторые из них, представляющие наибольший интерес.

К стр. 1111: Аллингером и сотр. выполнены теоретические расчеты конформаций и энергий большого числа циклоалканов и циклических кетонов<sup>204</sup>. Для циклогексанона предвычисленный барьер конверсии составляет 4,8 *ккал/моль*, что находится в хорошем согласии с экспериментальными данными, полученными недавно: Геригом<sup>205</sup> и Енсенем и Бек<sup>206</sup>, где показано, что замена в циклогексановом кольце одного  $sp^3$ -гибридизованного атома на  $sp^2$ -гибридизованный приводит к значительному понижению барьера. Аналогичный результат был получен для *цис*-декалонов<sup>207</sup>.

К стр. 1115: С помощью резонанса на ядрах  $^{19}F$  Робертсом и сотр.<sup>208</sup> изучена конверсия ряда производных циклооктана. Авторам удалось наблюдать оба вида конформационных переходов: конверсию кольца и псевдотвращение. Для большинства исследованных соединений наиболее устойчивой при низких температурах является лодка — кресло. Стабильность этой формы подтверждена недавно рентгено-структурными исследованиями *транс*-1,2-дихлорциклооктана<sup>209</sup>. Интересно отметить, что полученные в этой работе двугранные углы прекрасно совпадают с предвычисленными Хендриксоном<sup>104</sup>.

Сдвиг связей в циклооктатетраене исследовали Анет и Бок<sup>210</sup>; Робертс и Лэк определили барьеры производных *цис*-гидриндана<sup>211</sup>.

К стр. 1118: Исследованы конформационные переходы в гетероциклических соединениях: дифторпиперидине<sup>212</sup>, производных 1,3-дитиана<sup>213</sup>, шестичленных циклах, включающих атомы кремния<sup>214, 215</sup>, бициклических диазосоединениях<sup>216, 217</sup>, инверсия в азиридинах<sup>218</sup>, а также при трехвалентном атоме кислорода<sup>219</sup> и мышьяка<sup>220</sup>. Енсен и Башвеллер<sup>221</sup> продолжили работы по выделению «чистых» конформеров производных циклогексана.

К стр. 1124: Недавно Енсен, Башвеллер и Бек определили величины конформационных энергий 22 функциональных групп в циклогексановом кольце; по-видимому, это наиболее надежные данные, полученные к настоящему времени. Исследовали также конформационные энергии эфирной группы<sup>223</sup> и аминокруппы<sup>224</sup>.

\* Величины констант вицинального взаимодействия  $J_{FH}$ , полученные в ряде работ<sup>130, 199—201</sup>, свидетельствуют о том, что для  $J_{FH}$  имеет место такое же соотношение, как и для  $J_{HH}$ : наибольшее значение имеет  $J_{aa}$ , наименьшее  $J_{ee}$  и  $J_{ae}$  — промежуточное.

## ЛИТЕРАТУРА

1. D. H. R; Barton, *Experientia*, **6**, 316 (1950).
2. Э. Илиел, Н. Аллинжер, С. Энжиал, Г. Моррисон, Конформационный анализ, «Мир», М., 1969.
3. M. Hapack, *Conformational Theory*, Academic Press, N. Y., 1965.
4. Н. Бхакка, Д. Уильямс, Применение ЯМР в органической химии, ИЛ, М., 1966.
5. Д. Элмсли, Д. Финей, Л. Сатклиф, Спектроскопия ЯМР высокого разрешения, «Мир», М., 1968.
6. Дж. Повл, В. Шнейдер, Г. Бернштейн, Спектры ЯМР высокого разрешения, ИЛ, М., 1962.
7. H. S. Gutowsky, D. W. McColl, C. P. Slichter, *J. Chem. Phys.*, **21**, 279 (1953).
8. H. M. McConnell, Там же, **28**, 430 (1958).
9. H. S. Gutowsky, A. Saika, Там же, **21**, 1688 (1953).
10. M. Takeda, E. O. Stejkal, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 25 (1960).
11. H. B. Charman, D. R. Vinard, M. M. Kreevoy, Там же, **84**, 347 (1962).
12. F. A. Bovey, F. P. Hood, E. W. Anderson, R. L. Kornegay, *J. Chem. Phys.*, **41**, 2041 (1964).
13. H. S. Gutowsky, C. H. Holm, *J. Chem. Phys.*, **25**, 1228 (1956).
14. E. Grunwald, A. Loewenstein, S. Meiboom, Там же, **27**, 630 (1957).
15. A. Loewenstein, S. Meiboom, Там же, **27**, 1067 (1957).
16. M. T. Rogers, J. C. Woodbrey, *J. Phys. Chem.*, **66**, 510 (1962).
17. M. Anbar, A. Loewenstein, S. Meiboom, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2630 (1958).
18. L. H. Piett, W. A. Anderson, *J. Chem. Phys.*, **30**, 899 (1959).
19. J. Kaplan, *J. Chem. Phys.*, **28**, 278, 1958; **29**, 492 (1958).
20. S. Alexander, Там же, **37**, 967, 974 (1962); **38**, 1787 (1963).
21. J. Heidberg, A. Weil, G. A. Jannisonis, J. K. Anderson, Там же, **41**, 1033 (1963).
22. J. Jonas, A. Allerhand, H. S. Gutowsky, Там же, **42**, 3396 (1965).
23. S. Forsen, R. A. Hoffman, Там же, **39**, 2892 (1963).
24. S. Forsen, R. A. Hoffman, Там же, **40**, 1189 (1964).
25. F. A. L. Anet, A. J. R. Burn, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 760 (1967).
26. A. Allerhand, H. S. Gutowsky, *J. Chem. Phys.*, **41**, 2115 (1964).
27. A. Allerhand, H. S. Gutowsky, Там же, **42**, 1587 (1965).
28. H. S. Gutowsky, E. J. Wells, Там же, **43**, 3414 (1965).
29. H. S. Gutowsky, R. L. Vold, E. J. Wells, Там же, **43**, 4107 (1965).
30. A. Allerhand, F. Chen, H. S. Gutowsky, Там же, **42**, 3040 (1965).
31. A. Allerhand, H. S. Gutowsky, Там же, **42**, 4203 (1965).
32. H. Y. Carr, E. M. Purcell, *Phys. Rev.*, **94**, 630 (1954).
33. Z. Luz, S. Meiboom, *J. Chem. Phys.*, **39**, 366 (1963).
34. N. Muller, P. J. Schulz, Там же, **68**, 2026 (1964).
35. P. W. Anderson, P. K. Weiss, *Rev. Mod. Phys.*, **25**, 269 (1953).
36. P. W. Anderson, *J. Phys. Soc. Japan*, **9**, 316 (1954).
37. R. Kubo, *J. Phys. Soc. Japan*, **9**, 935 (1954).
38. W. J. Powels, J. H. Strange, *Mol. Phys.*, **8**, 169 (1964).
39. C. S. Johnson, *J. Chem. Phys.*, **41**, 3277 (1964).
40. K. J. Dahlqvist, S. Forsen, *J. Phys. Chem.*, **69**, 4062 (1965).
41. A. Allerhand, H. S. Gutowsky, J. Jonas, R. A. Meinzer, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 3185 (1966).
42. F. A. L. Anet, M. Ahmad, L. D. Hall, *Proc. Chem. Soc.*, **1964**, 145.
43. F. A. Bovey, F. P. Hood, E. W. Anderson, R. L. Kornegay, *Proc. Chem. Soc.*, **1964**, 146.
44. N. Muller, P. J. Schulz, *J. Phys. Chem.*, **68**, 2026 (1964).
45. F. R. Jensen, D. S. Noyce, C. H. Sederholm, A. J. Berlin, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 386 (1962).
46. R. K. Harris, N. Sheppard, *Proc. Chem. Soc.*, **1961**, 418.
47. S. Meiboom, Symposium on High Resolution NMR, Boulder, Colorado, 1962.
48. F. A. Bovey, E. V. Anderson, F. P. Hood, R. L. Kornegay, *J. Chem. Phys.*, **40**, 3099 (1964).
49. L. W. Reeves, K. O. Stromme, *Canad. J. Chem.*, **38**, 1241 (1960).
50. W. C. Neikam, B. P. Daily, *J. Chem. Phys.*, **38**, 445 (1963).
51. H. Friebolin, W. Faisst, H. W. Schmidt, S. Kabuss, *Tetrahedron Letters*, **1966**, 1317.
52. L. W. Reeves, K. O. Stromme, *Trans. Faraday Soc.*, **57**, 390 (1961).
53. H. M. Van Dort, Th. J. Sekuur, *Tetrahedron Letters*, 1301 (1963).
54. S. L. Spassov, D. F. Griffith, E. S. Glazer, K. Nagarajan, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 88 (1967).



55. R. W. Murray, M. L. Kaplan, *Tetrahedron*, **23**, 1575 (1967).
56. R. J. Abraham, D. B. Macdonald, *Chem. Comm.*, **1966**, 188.
57. G. van Dyke Tiers, *Proc. Chem. Soc.*, **1960**, 389.
58. H. S. Gutowsky, F. M. Chen, *J. Phys. Chem.*, **69**, 3216 (1965).
59. S. Brownstein, *Canad. J. Chem.*, **40**, 870 (1962).
60. A. F. L. Anet, M. Z. Hag, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 3147 (1965).
61. F. E. Jensen, C. H. Buchweller, *Там же*, **87**, 3285 (1965).
62. J. D. Roberts, *Chemistry in Britain*, **2**, 529 (1966).
63. F. A. L. Anet, J. S. Harimann, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 1204 (1963).
64. F. A. L. Anet, *Там же*, **84**, 671 (1962).
65. D. E. Gwynn, G. M. Whitesides, J. D. Roberts, *Там же*, **87**, 2862 (1965).
66. F. A. L. Anet, A. J. R. Bourn, Y. S. Lin, *Там же*, **86**, 3576 (1964).
67. R. Huisgen, G. Boche, *Tetrahedron Letters*, **1965**, 1769.
68. C. Gunter, S. M. Pokras, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 4235 (1966).
69. N. L. Allinger, H. A. Miller, L. W. Chow, R. A. Ford, J. C. Graham, *Там же*, **87**, 3430 (1965).
70. J. T. Gerig, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 2791 (1966).
71. A. Luttinghaus, S. Kabuss, W. Maier, H. Friebolin, *Naturforsch.*, **16b**, 761 (1962).
72. J. B. Lambert, R. G. Keske, E. R. Carhart, A. P. Jovanovich, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 3761 (1967).
73. L. W. Reeves, E. J. Welles, *Disc. Faraday Soc.*, **34**, 177 (1962).
74. G. Claeson, J. M. Androes, M. Calvin, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 4428 (1960).
75. G. Claeson, G. M. Androes, M. Calvin, *Там же*, **83**, 4357 (1961).
76. H. Friebolin, S. Kabuss, W. Maier, A. Luttinghaus, *Tetrahedron Letters*, **1962**, 683.
77. J. E. Anderson, J. C. D. Brand, *Trans. Faraday Soc.*, **62**, 39 (1966).
78. H. Friebolin, W. Maier, *Naturforsch.*, **16a**, 640 (1961).
79. R. K. Harris, R. A. Spragg, *Chem. Comm.*, **1966**, 314.
80. L. W. Reeves, K. O. Stromme, *J. Chem. Phys.*, **34**, 1711 (1961).
81. C. H. Bushweller, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5978 (1967).
82. R. W. Murray, P. R. Story, M. L. Kaplan, *Там же*, **88**, 526 (1966).
83. J. E. Anderson, J. M. Lehn, *Там же*, **89**, 81 (1967).
84. J. E. Anderson, J. M. Lehn, *Tetrahedron*, **24**, 137 (1968).
85. J. M. Lehn, F. G. Riddell, B. J. Price, J. O. Sutherland, *J. Chem. Soc., (B)*, **1967**, 387.
86. H. S. Gutowsky, P. A. Temussi, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 4358 (1967).
87. H. S. Gutowsky, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **70**, 786 (1958).
88. A. Loewenstein, J. F. Neumer, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 3599 (1960).
89. F. A. L. Anet, J. M. Osyany, *Там же*, **89**, 352 (1967).
90. F. A. L. Anet, R. D. Trepka, D. J. Cram, *Там же*, **89**, 357 (1967).
91. C. W. Shoppe, *J. Chem. Soc.*, **1946**, 1138.
92. C. S. Beckett, K. S. Pitzer, R. Spitzer, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 2488 (1947).
93. M. E. Pedinoff, *J. Chem. Phys.*, **36**, 777 (1962).
94. J. E. Piersy, *J. Acoust. Soc. Am.*, **33**, 198 (1961).
95. N. L. Allinger, L. A. Freiberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 2392 (1960).
96. W. S. Johnson, V. J. Bauer, J. L. Magrave, M. A. Frisch, L. N. Dreger, W. H. Hubbard, *Там же*, **83**, 606 (1961).
97. J. L. Magrave, M. A. Frisch, R. G. Bautista, R. L. Clarke, W. S. Johnson, **85**, 546 (1963).
98. R. K. Harris, N. Sheppard, *J. Mol. Spectr.*, **23**, 231 (1967).
99. J. B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 4537 (1961); **84**, 3355 (1962).
100. K. B. Wieberg, *Там же*, **87**, 1070 (1965).
101. N. L. Allinger, M. A. Miller, F. A. Van-Catledge, J. A. Hirsch, *Там же*, **89**, 4345 (1967).
102. N. L. Allinger, J. A. Hirsch, M. A. Miller, I. J. Tyminsky, F. A. Van Catledge, *Там же*, **90**, 1199 (1968).
103. M. Bixon, S. Lifson, *Tetrahedron*, **23**, 769 (1967).
104. J. B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 7036, 7043, 7047 (1967).
105. M. Davies, O. Hassel, *Acta Chem. Scand.*, **17**, 1181 (1963).
106. L. S. Bartell, D. A. Kohl, *J. Chem. Phys.*, **39**, 3097 (1963).
107. C. W. Beckett, N. K. Freeman, K. S. Pitzer, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 4227 (1948).
108. E. J. Corey, R. A. Sneed, *Там же*, **77**, 2505 (1955).
109. R. Boucourt, D. Hainaut, *С. r.*, **258**, 3305 (1964).
110. O. Bastiansen, J. Markali, *Acta Chem. Scand.*, **6**, 442 (1952); **6**, 875 (1952).

111. H. D. Orloff, A. J. Kolka, G. Galangaert, M. E. Griffing, E. R. Kerr, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4243 (1953).
112. A. E. Kolka, H. D. Orloff, M. E. Griffing, Там же, **76**, 1244 (1954).
113. R. S. Pasternak, *Acta cryst.*, **4**, 316 (1951).
114. J. M. Linsey, W. H. Barnes, Там же, **8**, 227 (1955).
115. K. Sakashita, *J. Chem. Soc. Japan*, **77**, 1094 (1956); *Nippon Kagaku Zasshi*, **79**, 329 (1958).
116. K. B. Wiberg, B. J. Nist, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 1226 (1961).
117. K. Sakashita, *Nippon Kagaku Zasshi*, **80**, 972 (1959).
118. K. Sakashita, Там же, **81**, 49, 1960.
119. A. Griswold, P. S. Starcher, *J. Org. Chem.*, **31**, 357 (1966).
120. W. Garbisch, Там же, **27**, 4249 (1962).
121. E. W. Garbisch, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 927 (1963).
122. L. D. Hall, *J. Org. Chem.*, **29**, 297 (1964).
123. L. D. Hall, L. F. Johnson, *Tetrahedron*, **20**, 883 (1964).
124. R. J. Abraham, H. Gottschalk, H. Paulsen, W. A. Thomas, *J. Chem. Soc.* **1965**, 6268.
125. H. R. Barton, *Chem. a. Ind.*, **1956**, 1136.
126. T. N. Margulis, *Acta cryst.*, **19**, 857 (1965).
127. T. N. Margulis, M. S. Fisher, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 223 (1967).
128. A. Allmeiningen, O. Bastiansen, *Acta Chem. Scand.*, **15**, 711 (1961).
129. S. Meiboom, L. S. Snyder, *Chem. Eng. News*, **44**, 17, 51 (1966).
130. J. B. Lambert, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 3884, 3891 (1965).
131. J. Lillien, R. A. Doughty, Там же, **89**, 155 (1967).
132. S. I. Chan, J. Zinn, W. D. Gwinn, *J. Chem. Phys.*, **34**, 1319 (1961).
133. F. A. L. Anet, M. St. Jacques, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 2585, 2586 (1966).
134. P. Groth, *Acta Chem. Scand.*, **19**, 1497 (1965).
135. W. Monitz, J. A. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 1671 (1961).
136. N. Muller, W. C. Tosch, *J. Chem. Phys.*, **37**, 1170 (1962).
137. F. G. Riddell, M. J. T. Robinson, *Chem. Comm.*, **1965**, 227.
138. P. Geneste, G. Lamaty, *Bull. soc. chim. France*, **1964**, 2439.
139. J. B. Lambert, R. G. Keske, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 620 (1966).
140. R. J. Bishop, L. E. Sutton, D. Dinnen, R. A. I. Jones, A. R. Katrizky, R. J. Wyatt, *J. Chem. Soc. (B)*, **1967**, 493.
141. H. Booth, A. H. Bostock, *Chem. Comm.*, **1967**, 177.
142. H. Booth, J. H. Little, *Tetrahedron*, **23**, 291 (1967).
143. N. L. Allinger, J. A. Hirsch, M. A. Miller, *Tetrahedron Letters*, **1967**, 3729.
144. E. L. Eliel, S. M. C. Knoeler, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 5347 (1966).
145. F. G. Riddell, M. J. T. Robinson, *Tetrahedron*, **23**, 3417 (1967).
146. C. H. Bushweller, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 2450 (1968).
147. F. R. Jensen, C. H. Buchweller, Там же, **87**, 4279 (1966).
148. A. T. Bottini, J. D. Roberts, Там же, **78**, 5126 (1956).
149. В. Ф. Быстров, Р. Г. Костяновский, О. А. Паньшин, А. У. Степанинц, О. А. Южакова, *Опт. и спектроск.*, **19**, 217 (1965).
150. A. B. Turner, H. D. Heine, J. Irving, J. B. Bush, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1050 (1965).
151. A. L. Logothetis, *J. Org. Chem.*, **29**, 3049 (1964).
152. C. C. Costain, J. M. Dowling, *J. Chem. Phys.*, **32**, 158 (1960).
153. E. L. Eliel, C. A. Luckach, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 5986 (1957).
154. S. Winstein, N. J. Hollness, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 5562 (1955).
155. E. L. Eliel, *Angew. Chem.*, **77**, 784 (1965).
156. H. Feltkamp, N. C. Franklin, Там же, **77**, 798 (1965).
157. A. J. Berlin, F. R. Jensen, *Chem. a. Ind.*, **1960**, 998.
158. R. J. Quelett, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 3089 (1964).
159. R. J. Quelett, Там же, **86**, 4378 (1964).
160. E. L. Eliel, *Chem. a. Ind.*, **1959**, 568.
161. E. A. Allan, E. Premuzic, L. W. Reeves, *Canad. J. Chem.*, **41**, 204 (1963).
162. A. D. Stolor, M. M. Bonoveniura, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3636 (1963).
163. E. L. Eliel, E. W. Della, T. H. Williams, *Tetrahedron Letters*, **1963**, 831.
164. H. Feltkamp, N. S. Franklin, K. D. Thomas, W. Brugel, *Lieb. Ann., Chem.*, **683**, 64 (1965).
165. H. Feltkamp, N. S. Franklin, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1616 (1965).
166. E. L. Eliel, M. H. Gianni, *Tetrahedron Letters*, **1962**, 97.
167. A. H. Levin, S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 2464 (1962).
168. E. W. Garbisch, Там же, **86**, 1780 (1964).
169. E. L. Eliel, R. J. L. Martin, Там же, **90**, 682, 689 (1968).
170. J. Reisse, J. C. Celotti, D. Zimmerman, G. Chiurdoglu, *Tetrahedron Letters*, **1964**, 2145.
171. F. R. Jensen, B. H. Beck, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 3251 (1968).

172. H. Booth, *Tetrahedron*, **20**, 2211 (1964).  
173. F. A. L. Anet, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1053 (1962).  
174. E. L. Eliel, B. P. Till, *Chem. a. Ind.*, **1963**, 88.  
175. E. L. Eliel, M. T. Gianni, T. H. Williams, J. B. Stothers, *Tetrahedron Letters*, **1962**, 741.  
176. W. Hoffman, L. Stefaniak, T. Urbanski, M. Witanowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 554 (1964).  
177. N. C. Franklin, H. Feltkamp, *Tetrahedron*, **22**, 2801 (1966).  
178. J. J. Uebel, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 4618 (1964).  
179. E. W. Garbisch, D. B. Patterson, *Там же*, **85**, 3228 (1963).  
180. J. I. Musher, *J. Chem. Phys.*, **35**, 1159 (1961).  
181. H. Booth, N. S. Franklin, G. C. Gidley, *Tetrahedron*, **21**, 1077 (1965).  
182. H. Booth, *Там же*, **22**, 615 (1966).  
183. R. Bohlman, D. Schumann, H. Schulz, *Tetrahedron Letters*, **1965**, 173.  
184. H. P. Hamlow, S. Okuda, N. Nakagawa, *Там же*, **1964**, 2553.  
185. R. U. Lemieux, J. W. Lown, *Canad. J. Chem.*, **42**, 893 (1964).  
186. A. C. Huitric, W. F. Trager, *J. Org. Chem.*, **27**, 1926 (1962).  
187. A. C. Huitric, J. B. Carr, W. F. Trager, B. J. Nist, *Tetrahedron*, **19**, 2145, (1963).  
188. W. F. Trager, A. C. Huitric, *J. Org. Chem.*, **30**, 3257 (1965).  
189. N. S. Bhacca, D. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 2742 (1964).  
190. H. Feltkamp, N. S. Franklin, *Tetrahedron*, **21**, 1541 (1965).  
191. J. T. Musher, *Mol. Phys.*, **6**, 93 (1963).  
192. A. Rassat, C. W. Jefford, J. M. Lehn, B. Waegel, *Tetrahedron Letters*, **1964**, 233.  
193. R. U. Lemieux, R. K. Kullning, R. Y. Moir, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2237 (1958).  
194. H. Feltkamp, N. S. Franklin, *Lieb. Ann.*, **683**, 55 (1965).  
195. H. Feltkamp, N. S. Franklin, W. Kraus, W. Brugel, *Там же*, **683**, 75 (1965).  
196. H. Feltkamp, N. S. Franklin, M. Hanak, K. W. Heinz, *Tetrahedron Letters*, **1964**, 3335.  
197. J. Reisse, J. C. Celotti, G. Chiurdoglu, *Там же*, **1965**, 397.  
198. J. D. Roberts, *Angew. Chem.*, **75**, 20, 1963; *Int. Ed.*, **2**, 53, 1963.  
199. H. S. Gutowsky, G. G. Belford, P. E. McMahon, *J. Chem. Phys.*, **36**, 3353 (1952).  
200. S. L. Stafford, J. D. Baldeschwieler, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 4473 (1961).  
201. K. L. Williamson, Y. F. Li, F. U. Hall, S. Swager, *Там же*, **88**, 5678 (1966).  
202. L. Pierce, J. F. Beecher, *Там же*, **88**, 5406 (1966).  
203. P. Anderson, *Acta Chem. Scand.*, **16**, 2337 (1962).  
204. N. L. Allinger, J. A. Hirsch, M. A. Miller, I. J. Tyminsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 5773 (1968); **91**, 337 (1969).  
205. J. T. Gerig, *Там же*, **90**, 1065 (1968).  
206. F. R. Jensen, B. H. Beck, *Там же*, **90**, 1066 (1968).  
207. R. E. Lack, C. Ganter, J. D. Roberts, *Там же*, **90**, 7001 (1968).  
208. J. E. Anderson, E. S. Galzer, D. L. Griffith, R. Knorr, J. D. Roberts, *Там же*, **91**, 1386 (1969).  
209. I. V. Egmond, C. Romers, *Tetrahedron*, **25**, 2693 (1969).  
210. F. A. L. Anet, L. A. Bock, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 7130 (1968).  
211. R. E. Lack, J. D. Roberts, *Там же*, **90**, 6997 (1968).  
212. G. A. Yousif, J. D. Roberts, *Там же*, **90**, 6428 (1968).  
213. E. L. Eliel, R. O. Hutchins, *Там же*, **91**, 2703 (1969).  
214. F. R. Jensen, C. H. Bushweller, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 2825.  
215. R. W. Murrey, M. L. Kaplan, *Tetrahedron*, **25**, 1651 (1969).  
216. J. Wagner, W. Wojnarowski, J. E. Anderson, J. M. Lehn, *Там же*, **25**, 657 (1969).  
217. J. M. Lehn, J. Wagner, *Там же*, **25**, 677 (1969).  
218. M. Jautelat, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 642 (1969).  
219. J. B. Lambert, D. H. Johnson, *Там же*, **90**, 1349 (1968).  
220. J. B. Lambert, G. F. Jackson, *Там же*, **90**, 1350 (1968).  
221. F. R. Jensen, C. H. Bushweller, *Там же*, **91**, 3223 (1969).  
222. F. R. Jensen, C. H. Bushweller, B. H. Beck, *Там же*, **91**, 344 (1969).  
223. F. A. L. Anet, R. M. Henrichs, *Tetrahedron Letters*, **1969**, 741.  
224. G. Ransbotyn, J. C. Celotti, R. Ottinger, J. Reisse, G. Chiurdoglu, *Tetrahedron*, **24**, 3647 (1968).