

УДК 547.818 : 547.842 : 547.843 : 547.871 : 547.881 : 547.887

КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ СЕРУСОДЕРЖАЩИХ  
ШЕСТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ*Н. С. Зефиров и И. В. Казимиричик*

Обзор посвящен одной из проблем динамической стереохимии — конформационному анализу шестичленных гетероциклов, содержащих двухвалентную серу. В статье сделано обобщение конформационных особенностей рассматриваемого класса соединений.

Библиография — 112 наименований.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	252
II. Общие проблемы конформационного анализа серусодержащих соединений	253
III. Конформации шестичленных серусодержащих гетероциклов	257
1. Производные тетрагидротиопирана	257
2. Производные 1,2-дигиана	258
3. Производные 1,3-оксатиана и 1,3-дигиана	258
4. Производные 1,4-оксатиана и 1,4-дигиана	259
5. Полисерусодержащие гетероциклы	261
6. Серусодержащие гетероциклы с кратной связью в цикле	262

## I. ВВЕДЕНИЕ

Широкое применение конформационных представлений при объяснении различных превращений органических соединений обусловлено относительной простотой и значительной универсальностью основных положений конформационного анализа. В его основе (по крайней мере в наиболее распространенной форме) лежит, с одной стороны, учет стерического взаимодействия несвязанных группировок атомов (чаще всего отталкивания), на основе чего выводится наиболее устойчивая конформация и, с другой стороны, — учет стерических затруднений в различных конформациях для подхода атакующего агента. Однако совершенно очевидно, что при наличии сильного дополнительного нестерического взаимодействия между двумя или более группировками молекулы возможен такой случай, когда относительная устойчивость будет определяться именно этим фактором. Такие дополнительные взаимодействия (рассматриваемые обычно как некие «эффекты», специфические для данной группировки) связаны главным образом с введением полярных функциональных групп и гетероатомов. Отсюда становится понятным своеобразие конформационного поведения гетероциклических соединений при сравнении с их алициклическими аналогами.

Замена атома углерода в алициклической системе на гетероатом должна приводить как к изменению геометрии молекулы, так и ее электронной структуры. И хотя влияние изменения геометрии в грубом приближении в ряде случаев несущественно, особенно при чисто качественном рассмотрении, тем не менее при переходе на количественный уровень это с необходимостью приводит к конформационной неэквивалентности отдельных положений молекулы и, следовательно, к большему

своебразию конформационного поведения этих систем. Иногда такие изменения геометрии проявляются и на качественном уровне. Изменение электронной структуры приводит к изменению электрических моментов, полярности, сольватации и т. д. гетероциклических систем в сравнении с алициклическими аналогами, что также не может не сказаться на конформационных свойствах.

Целью настоящего обзора является рассмотрение конформационного поведения шестичленных систем, содержащих атом двухвалентной серы. В настоящее время накоплен достаточно большой экспериментальный материал, показывающий принципиальное отличие конформационного поведения серусодержащих гетероциклов в сравнении не только с соответствующими алициклическими соединениями, но и в сравнении с аналогичными кислородсодержащими гетероциклами. Именно поэтому нам представлялось целесообразным обобщить имеющиеся в литературе данные по конформационному поведению шестичленных гетероциклов, содержащих атом двухвалентной серы, и сформулировать особенности конформационного поведения соединений этого типа.

## II. ОБЩИЕ ПРОБЛЕМЫ КОНФОРМАЦИОННОГО АНАЛИЗА СЕРУСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ

Для циклогексана конформация кресла является наиболее устойчивой и разница между энергиями форм ванны и кресла оценивается в 5—7 ккал/моль (см. табл. 1)<sup>1-3</sup>. При переходе к гетероциклическим соединениям

ТАБЛИЦА 1

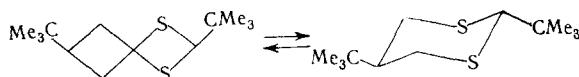
Термодинамические параметры конформационного равновесия типа кресло—твист

Система	$\Delta G$ 25°, ккал/моль	$\Delta H$ , ккал/моль	$\Delta S$ , кал/моль·град	Ссылки на литературу
Циклогексан	4,9	5,9	3,5	2
1,3-Диоксан	5,7	7,1	4,8	14,27,28
1,3-Дитиан	1,8	3,4	5,3	13,14

нениям принципиальным вопросом является изменение энергетической разницы конформации кресла и гибких конформаций (ванна—твист). Эту разницу можно связать с изменением барьера вращения вокруг связи C—гетероатом по сравнению со связью C—C. Барьер вращения C—S-связи (2,1 ккал/моль в диметилсульфиде<sup>4</sup>) меньше, чем C—C-связи (3,4 ккал/моль в пропане<sup>5</sup>). Таким образом, поскольку заслоненные конформации для серусодержащих гетероциклов менее невыгодны, чем для карбоциклических соединений, можно ожидать, что первый тип соединений будет иметь большую тенденцию к существованию в ваннообразных конформациях. Отметим также, что флагшток-флагштоковое взаимодействие, дестабилизирующее конформацию ванны, также будет уменьшено в силу большей длины C—S-связи. Так, например, это расстояние для 1,3-дитиана равно 2,4 Å по сравнению с 1,46 Å для 1,3-диоксана<sup>6</sup>.

Многочисленные экспериментальные данные по геометрии серусодержащих гетероциклов (производные оксатиана<sup>7, 8</sup>, дитианов<sup>9-12</sup>) указывают на существование их в конформации кресла, являющейся основной, наиболее стабильной конформацией. Однако имеются надежные экспериментальные данные, доказывающие уменьшение энергетической разницы между формой кресла и гибкой формой. Так, например, изуче-

ние эпимеризации 2,5-ди-*трит*-бутил-1,3-дитиана показало, что разница в энталпиях этих конформаций



равна 3,4 ккал/моль<sup>13, 14</sup> (табл. 1).

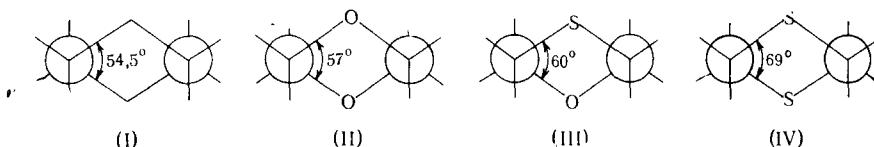
Циклогексен существует в стабильной конформации полукресла<sup>15-17</sup> и только для полициклических соединений более стабильной в ряде случаев является конформация «софы»<sup>18</sup>. Для некоторых серусодержащих гетероциклов также имеются доводы в пользу преобладания этой конформации<sup>19</sup> (см. раздел III, 6).

Здесь следует специально подчеркнуть принципиальную разницу серусодержащих гетероциклов по сравнению с их кислородными аналогами. Учитывая, что барьер вращения для C—O-связи больше, чем для C—S-связи<sup>20</sup> (2,7 ккал/моль в диметиловом эфире<sup>21</sup>) следует ожидать примерно одинаковой энергетической разницы в конформациях кресла и ванны для кислородсодержащих систем по сравнению с циклогексаном. В литературе этот вопрос дискутировался довольно оживленно; однако доводы в пользу преобладания ваннообразных конформаций часто основывались на неверных теоретических постулатах или неправильной интерпретации экспериментальных данных (см., например, дискуссию о производных 1,4-диоксана<sup>22-24</sup>). Теоретические оценки разности энталпий двух конформаций для тетрагидропирана<sup>25</sup> (3,9 ккал/моль) и 1,3-диоксана<sup>26</sup> (2,2 ккал/моль), очевидно, нельзя считать удовлетворительными, ибо они выведены с учетом барьера в метаноле, тогда как более логично взять барьер вращения в простых эфирах\*. Надежные экспериментальные данные по термодинамике эпимеризации и теплотам образования производных 1,3-диоксана дают величину 7,1 ккал/моль для разницы энталпий конформаций кресла и ванны<sup>14, 27-29</sup>. В табл. 1 суммированы термодинамические параметры конформационного равновесия типа кресло—твист рассматриваемых циклических соединений.

Таким образом, специфика серусодержащих гетероциклов должна проявляться в тенденции к увеличению доли ваннообразных конформаций конформационного равновесия; это должно быть особенно справедливо при переходе к гетероциклическим с несолькими гетероатомами.

Далее, замена атома углерода на этот серы в шестичленном алициклическом приводить к значительному искажению геометрии цикла, поскольку длина C—S-связи (1,81 Å<sup>30</sup>) значительно больше длины C—C-связи (1,52 Å), а угол C—S—C (~100°<sup>7-12</sup>) заметно отличается от тетраэдрического. Это должно приводить к увеличению складчатости цикла и изменению величины 1,3-диаксильного отталкивания.

Рассмотрим влияние этих факторов на конформационные особенности. Увеличение складчатости должно приводить к увеличению значения диэдрических углов в цикле

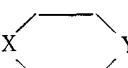


\* Вывод об уменьшении энергетической разницы рассматриваемых конформаций для 1,3-диоксана<sup>6</sup> также неудовлетворителен из-за пренебрежения заслоненными бутановыми конформациями.

На схемах (I)–(IV) приведены значения диэдральных углов для циклогексана<sup>31</sup> (сводные данные по циклогексану см.<sup>32</sup>), диоксана<sup>31</sup>, оксатиана<sup>33, 34</sup> и дитиана<sup>34, 35</sup>. В работе<sup>34</sup> был введен «усредненный диэдральный угол» как параметр, характеризующий вспученность или уплощение цикла. Для вышеприведенных соединений этот параметр составляет 54,5°, 57,9°<sup>34</sup>, 58,3°<sup>33</sup> и 65°<sup>33</sup> соответственно, что также подтверждает вышеизложенную точку зрения. Таким образом, если в циклогексане наблюдается уплощение цикла, то введение атома серы приводит к значительному увеличению диэдральных углов.

Аналогичные данные были получены при изучении конформаций в растворе методом ЯМР <sup>1</sup>Н. Протоны соседних метиленовых групп 1,4-гетероциклических систем дают в спектре сигнал типа AA'BB', из которого можно получить экспериментальные значения  $I_{\text{цис}}$  и  $I_{\text{транс}}$ . Первая величина равна  $I_{\text{ае}}$ , а вторая равна  $\frac{1}{2}(I_{\text{аа}} + I_{\text{еа}})$ . Отношение этих величин:  $R = I_{\text{транс}}/I_{\text{цис}}$ , является параметром, характеризующим искажение конформации кресла<sup>36–39</sup>. Для нормального кресла  $R$  приблизительно равно 2,2, тогда как для складчатого кресла этот параметр должен возрастиать<sup>36–40</sup>. В табл. 2 приведены данные по  $I_{\text{транс}}$ ,  $I_{\text{цис}}$  и  $R$  для серии ше-

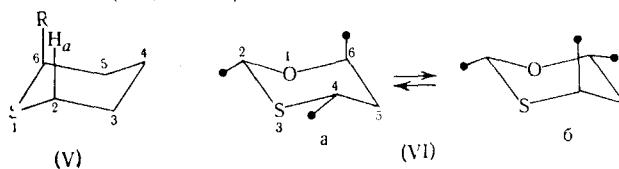
ТАБЛИЦА 2

Параметр  $R$  для некоторых шестичленных соединений типа X  Y

X	Y	$I_{\text{транс}}$ , гц	$I_{\text{цис}}$ , гц	R	Ссылки на литературу	X	Y	$I_{\text{транс}}$ , гц	$I_{\text{цис}}$ , гц	R	Ссылки на литературу
CD <sub>2</sub>	CD <sub>2</sub>	8,04	3,65	2,20	40	S	S	8,11	2,40	3,38	36
O	O	6,11	2,78	2,20	36	O	CD <sub>2</sub>	7,41	3,87	1,9	37
O	S	7,35	2,65	2,77	36	S	CD <sub>2</sub>	8,54	3,26	2,61	37

стичленных циклов. Как видно из этой таблицы, все серусодержащие соединения имеют сильно завышенное значение параметра  $R$ , доходящее до 3,38, что свидетельствует об очень сильном увеличении диэдрального угла цикла.

Рассмотрим изменение 1,3-син-аксиального взаимодействия в серусодержащих циклах. Расстояние C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> в тетрагидротиопиране (V) увеличено по сравнению с циклогексаном, ибо уменьшение валентного угла C–S–C по сравнению с C–C–C не компенсирует увеличение длины связи C–S. Так, например, расстояние C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> в дитиане равно 2,8 Å<sup>9–12, 34</sup> по сравнению с 2,5 Å<sup>31, 32, 41</sup> в циклогексане. Как следствие, это должно приводить к увеличению расстояния между R и H<sub>a</sub> в соединении (V) и, следовательно, к уменьшению 1,3-син-аксиального отталкивания. Отсюда величина  $\Delta G_R$ , характеризующая разницу в свободных энергиях экваториального и аксиального конформеров<sup>42</sup>, в ряду серусодержащих гетероциклов будет по абсолютной величине меньше, чем в ряду циклогексана, что и находит экспериментальное подтверждение<sup>43–47</sup>. Здесь существенно также подчеркнуть, что в кислородсодержащих соединениях ситуация обратная: поскольку расстояние C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> в этом случае равно 2,3 Å, то стерическое взаимодействие R и H<sub>a</sub> будет гораздо большим<sup>14, 29</sup>. Это можно наглядно проиллюстрировать на примере изомеризации триметилзамещенных оксатианов (VI, a–б).



Для этого равновесия найдено:  $-\Delta H = 1,15 \text{ ккал/моль}$ ,  $-\Delta S = 0,04 \text{ э. е.}$  и  $-\Delta G_{25^\circ} = 1,16 \text{ ккал/моль}$ <sup>44</sup>. Таким образом, метильная группа в аксиальном положении «предпочитает» находиться рядом с атомом серы при  $C_4$ . В работах Пихлайя<sup>44-46</sup> рассчитаны по аддитивной схеме вклады отдельных взаимодействий в 1,3-гетероциклических шестичленных системах; эти данные приведены в табл. 3.

ТАБЛИЦА 3

Вклады 1,3-взаимодействий для гетероциклов с гетероатомами в 1,3-положении<sup>44</sup>

Гетероатом		Взаимодействие, ккал/моль				
1	3	$H_2-Me_6$ или $H_6-Me_2$	$H_2-Me_4$ или $H_4-Me_2$	$H_1-Me_6$ или $H_6-Me_4$	$Me_5-1$	$Me_5-3$
O	O	2,035	2,035	0,885	0,46	0,46
S	S	0,885	0,885	0,805	0,52	0,52
O	S	2,20	1,05	0,73		0,74*

\* Сумма  $Me_5-1+Me_5-3$ .

Как видно из табл. 3, син-аксиальное взаимодействие метильной группы и атома водорода в 2—6-положении диоксана и дитиана составляет 2,035 и 0,885 ккал/моль, то есть различается в 2,3 раза. Укажем для сравнения, что  $\Delta G$  для метилциклогексана равно 1,7 ккал/моль<sup>42</sup>.

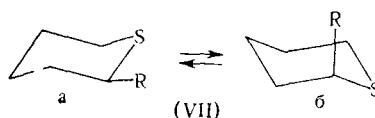
Введение в цикл гетероатома, имеющего неподеленную пару электронов, ставит проблему их взаимодействия с аксиальным заместителем. Вопрос о существовании «пространственного объема» электронных пар гетероатома, как некоего эффективного конформационного параметраносит дискуссионный характер<sup>43, 48-55</sup>. Как видно из табл. 3, отталкивание аксиальной метильной группы в положении 5 от атома кислорода (0,46 ккал/моль) меньше, чем от атома серы (0,52 ккал/моль), что можно связать с увеличением Ван-дер-Ваальсова радиуса. Однако обе эти величины являются достаточно малыми, что обуславливает возможность существования аксиальных конформеров. Наиболее ярким примером являются 2,5-цис-дизамещенные производные 1,3-диоксана и 1,3-дитиана<sup>52-55</sup>, в которых даже трет.-бутильная группа может принять аксиальную конформацию<sup>52</sup>. Однако при наличии полярного заместителя ситуация становится более сложной. При этом становится возможным диполь-дипольное отталкивание или притяжение заместителя и гетероатома<sup>44</sup>, а также взаимодействие орбиталей неподеленных пар электронов гетероатома цикла и заместителя («эффект хоккейных клюшек»<sup>29, 56, 57</sup>; см. раздел III, 4). Однако для серусодержащих соединений априорные оценки дипольных взаимодействий затруднены. Наоборот, перекрывание орбиталей должно увеличиваться при переходе от кислорода к сере в силу большей диффузности 3p-орбитали серы по сравнению с 2p-орбиталью атома кислорода. Возможно, необходимо также учитывать различие в гибридизации атомов кислорода и серы (сравнить величину валентных углов  $C-O-C$  и  $C-S-C$ ) и, следовательно, различие в пространственном направлении осей орбиталей неподеленных электронных пар<sup>13</sup>. Отметим также, что, по-видимому, наиболее ярким проявлением конформационных особенностей гетероциклических соединений является существование аномерного эффекта<sup>58-60</sup>. Учитывая полярную природу этого эффекта, его следует ожидать и для серусодержащих соединений<sup>59</sup>. Наконец, атом серы формально может быть четырех- и шестивалентным, и, таким образом, трех- и четырехкоординационным, соответственно. Та-

кие соединения обладают рядом интересных конформационных особенностей (см., например, <sup>61-63</sup>); однако их обсуждение выходит за рамки настоящего обзора.

### III. КОНФОРМАЦИИ ШЕСТИЧЛЕННЫХ СЕРУСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

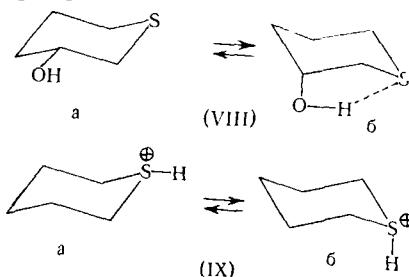
#### 1. Производные тетрагидротиопирана

Данные по геометрии тетрагидротиопирана отсутствуют. Однако данные ЯМР <sup>1</sup>Н спектроскопии <sup>36-38</sup> (табл. 2) свидетельствуют о существовании этого соединения в виде складчатого кресла. Экспериментально найденный барьер конверсии тетрагидротиопирана равен 11,7 ккал/моль <sup>37</sup> (ср. с 10,7 ккал/моль для тетрагидропирана <sup>37</sup>) и, таким образом, имеет близкое значение для производных циклогексана <sup>64</sup>. Систематические конформационные исследования в области функциональных производных также отсутствуют. Основное внимание при стереохимическом изучении соединений этого ряда было обращено на проблему аномерного эффекта. В работах <sup>43, 47, 65</sup> было изучено равновесие VII широкого круга 2-замещенных тетрагидротиопиранов и показано наличие отчетливого аномерного эффекта [преобладание конформера (VIIб) в конформационном равновесии].



где R=Cl <sup>47</sup>, OH <sup>66</sup>, OR <sup>43, 47</sup>, SAlk <sup>43, 47</sup>, SAr <sup>43</sup>, SP(S)(OR)<sub>2</sub> <sup>43</sup>

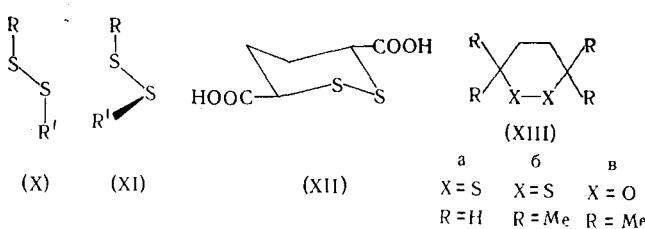
Влияние растворителя на положение конформационного равновесия согласуется с полярной природой аномерного эффекта: при переходе от CCl<sub>4</sub> к CH<sub>3</sub>CN доля конформации (VIIб) уменьшается. Аномерный эффект в большей степени проявляется для фрагмента C—S—C—OR, чем для C—O—C—SR <sup>59</sup>. Объяснение этому было найдено в уменьшении 1,3-син-аксиального отталкивания для тетрагидротиопирана (см. раздел II). Следует подчеркнуть, что аномерный эффект был найден для фрагмента C—S—C—SR и, таким образом, отталкивание двух атомов серы достаточно велико и его необходимо учитывать как один из факторов конформационного равновесия (0,7 ккал/моль в CCl<sub>4</sub> <sup>43</sup>). Как и следовало ожидать, для 2-хлортетрагидротиопирана аномерный эффект довольно велик (1,75 ккал/моль <sup>47</sup>). Отметим также, что для 2-алкокситетрагидротиопиранов был найден значительный «бензольный эффект» <sup>34, 47</sup>. Интересная конформационная особенность отмечена для 3-окситетрагидротиопирана <sup>67</sup>. Методом ИК-спектроскопии для этого соединения была найдена внутримолекулярная водородная связь, существование которой возможно только для аксиальной конформации (VIIIб). Отметим также, что в конформационном равновесии протонированной формы (IX) преобладает аксиальный конформер (IXб) <sup>37</sup>.



Данные ЯМР  $^1\text{H}$  показывают, что геометрия цикла тетрагидротиопирана и его S-метилсульфониевой соли почти одинаковы, и значение  $R$  находится в пределах 2,3—2,6<sup>63</sup>.

## 2. Производные 1,2-дитиана

Для алифатических дисульфидов трансoidная конформация (X) не является наиболее стабильной, как это можно было бы ожидать, исходя из элементарных стереохимических соображений. Молекула дисульфида имеет зигзагообразную форму (XI)<sup>69—72</sup>, что находит обоснование в квантово-механических расчетах потенциальной кривой барьеров вращения S—S-связи и согласуется с представлением о так называемом «гот-эффекте»<sup>73—74</sup>. Здесь существенно подчеркнуть, что такая геометрия дисульфидного мостика позволяет без большого напряжения включить его в кресловидную конформацию шестичленного цикла.



Экспериментальные данные по 1,2-дитианам немногочисленны. Рентгеноструктурный анализ транс-1,2-дитиан-3,6-дикарбоновой кислоты (XII) показал, что соединение существует в конформации кресла с экваториальным положением карбоксильных групп<sup>75—76</sup>.

При изучении температурной зависимости спектров ЯМР  $—^1\text{H}$  1,2-дитиана (XIIIa) было найдено, что свободная энергия для конверсии формы кресла равна 11,6 ккал/моль<sup>77</sup>. Аналогично для тетраметильного производного (XIIIb)  $\Delta G^{\neq -20^\circ}$  равна 13,8 ккал/моль ( $\Delta S^{\neq} 6,7$  э. е.)<sup>77</sup>. Эта величина меньше, чем для соответствующего кислородсодержащего аналога (XIIIv), где  $\Delta G^{\neq, 12^\circ}$  равно 14,6 ккал/моль ( $\Delta S^{\neq} 14,4$  э. е.). Особенно интересно, что для двух последних соединений кривые зависимости энергии от координаты реакции конформационного перехода значительно отличаются друг от друга<sup>77</sup>. Авторы связывают это с различными переходными состояниями для конверсии этих соединений. Соединение (XIIIv) конвертирует через несимметричную ванну (минимум) с двумя максимумами, включающими конформации с плоскими фрагментами из пяти атомов. Для серусодержащего соединения (XIIIb) максимум представляет собою конформацию симметричной ванны. Такая конформация для соединения (XIIIv) невозможна из-за сильного отталкивания метильных групп во «флагштоковом» положении; для серусодержащего соединения (XIIIb) такое отталкивание значительно меньше из-за увеличения расстояния C—S.

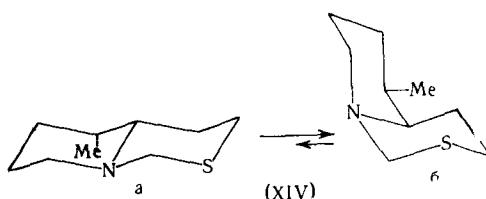
## 3. Производные 1,3-оксатиана и 1,3-дитиана

Шестичленные системы с гетероатомами в 1,3-положениях изучались в последнее время чрезвычайно интенсивно. Результаты этих исследований отражены в нескольких обзорах<sup>6, 13, 14, 23, 44</sup>. В связи с этим мы ог-

раничивается рассмотрением общих закономерностей, сделанных в разделе II. Преимущественной конформацией 1,3-дитиана является форма кресла с барьером конверсии 10,4 ккал/моль<sup>78</sup>.

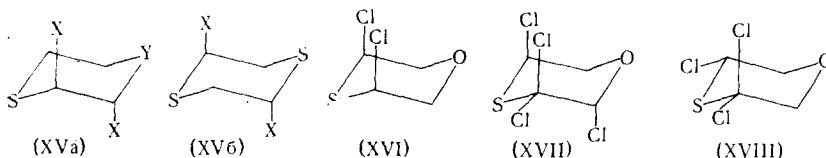
Отметим также сильное влияние водородных связей на соотношение стабильности конформаций. Так, для 5-окси-1,3-дитиана аксиальный изомер более стабилен, чем экваториальный ( $\Delta G$  0,5 ккал/моль<sup>79</sup>, 0,8 ккал/моль<sup>80</sup>).

Производные 1-аза-3-тиабицикло [4, 4, 0] декана существуют в конформации кресла, аналогично *транс*-декалину<sup>81</sup>. Однако, при наличии 7-аксиальной метильной группы (XIV) конформация с *транс*-сочленением становится менее стабильной и в конформационном равновесии преобладает конформер (XIVб) с *цик*-сочленением циклов<sup>81</sup>.

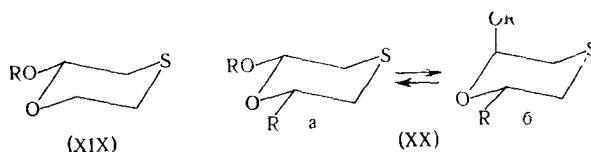


#### 4. Производные 1,4-оксатиана и 1,4-дитиана

В многочисленных работах по изучению геометрии оксатиана<sup>7, 8, 34, 82, 83</sup> и дитиана<sup>9-12, 34, 35, 84, 85</sup> было показано, что эти соединения существуют в конформации кресла. Барьер конверсии для самого 1,4-дитиана неизвестен; однако для перфторированного производного он составляет 10,05 ккал/моль<sup>86</sup>. Для *транс*-2,3- и 2,5-дигалогенпроизводных (XV а и б) был найден отчетливый аномерный эффект, поскольку атомы галогена занимают аксиальное положение<sup>7, 9, 10</sup>. Судя по данным ИК-спектров и дипольным моментам эта же конформация присутствует и в растворе. В работе<sup>82</sup> было найдено, что *транс*-3,5-дихлороксатиан (XVI), а также полихлороксатианы (XVII) и (XVIII) имеют конформации, представленные на схемах.

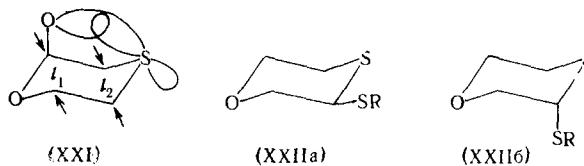


Отметим, однако, что эти отнесения основаны на данных по константам спин-спинового взаимодействия, которые иногда имели «промежуточную» величину, порядка 6 Гц. Возможно, что это указывает на существование конформационных равновесий. Хотя для большинства соединений, как, например, (XV, XVI) найден аномерный эффект, некоторые вопросы остаются неясными. Например, непонятно, почему диаксиальное отталкивание двух атомов хлора приводит к преобладанию конформации (XVIII) и не проявляется для соединения (XVII). Аномерный эффект найден также для серии полифторированных оксатианов и дитианов<sup>87, 88</sup>.



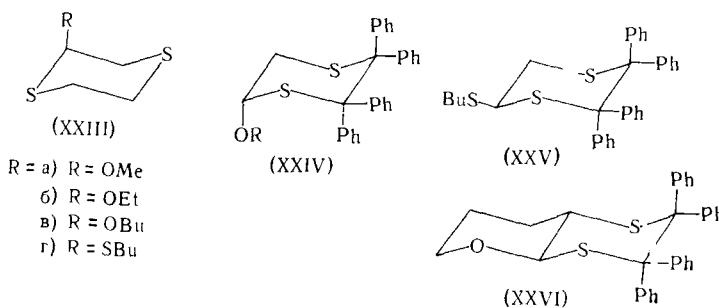
Необычные результаты были получены при изучении алcoxипроизводных оксатиана. Детальное изучение различных 2-алcoxиоксатианов методом ЯМР <sup>1</sup>Н показало преобладание экваториального конформера (XIX) в конформационном равновесии <sup>56</sup>, что резко отлично от 2-алcoxипроизводных тетрагидропирана, тетрагидротиопирана и 1,4-диоксана <sup>59</sup>. Так, например, для 2-метокси- и 2-бутокси-1,4-оксатиана в конформационном равновесии находится по меньшей мере 50% экваториальной формы. Эти данные были подтверждены изучением эпимеризации 2-алcoxи-6-метил-2-алcoxи-6-оксиметил-, а также 2-алcoxи-6-ацетоксими-тил-1,4-оксатианов (XX) <sup>89-92</sup>. Эпимеризация приводит к равновесию с преобладанием дизэкваториального изомера (XXa) (67%), что резко контрастирует с поведением тетрагидропиранов <sup>59</sup>.

Возможное объяснение этому явлению было дано на основе эффекта «хоккейных клюшек»<sup>56, 57</sup>. Перекрывание орбиталей заместителя и атома серы приводит к отталкиванию, поскольку две орбитали заселены четырьмя электронами. Вероятно, что такое отталкивание зависит от природы гетероатомов ( $S>O$ ) и тонких особенностей геометрии (например, сравнивательной величины расстояний  $l_1$  и  $l_2$  в **XXI**).



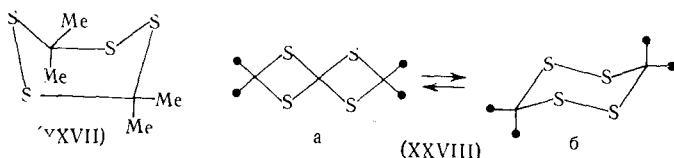
Для 3-пропилтио- и 3-бутилтио-1,3-оксатианов<sup>93, 94</sup> положение конформационного равновесия зависит от растворителя. В ацетонитриле эти соединения существуют практически нацело в экваториальной конформации (XXIIa). В четыреххлористом углероде наблюдается некоторое увеличение содержания аксиального конформера (40—25%) (XXIIb).

Данные по конформационному поведению производных дитиана отрывочные. Для серии 2-аллокси- и 2-алкилтио-1,4-дитианов методом ЯМР <sup>1</sup>Н был найден аномерный эффект <sup>94</sup>, то есть преобладание аксиальной конформации (XXIII). Однако, как отмечают авторы, эти данные базируются на произвольно выбранных стандартных значениях  $I_{aa}$ ,  $I_{ac}$  и  $I_{ee}$ , и при отсутствии широкого набора данных по модельным соединениям к этому выводу необходимо отнести с осторожностью. Отчетливое преобладание аксиального конформера было найдено для тетрафенильного производного (XXIV) <sup>95</sup>. Однако соответствующее бутилтио-производное (XXV) находится в экваториальной конформации <sup>95</sup>. Возможно, что в силу большего объема атома серы в данном случае 1,3-отталкивание между бутилтио-заместителем и аксиальной фенильной группы преобладает над аномерным эффектом. Аксиальная конформация (XXIV) возможна вследствие уменьшения 1,3-отталкивания (см. раздел II). Реакция тиобензофенона с дигидропираном приводит к бициклическому соединению (XXVI), имеющему транс-конфигурацию <sup>95, 96</sup>. В этой связи интересно изучение его эпимеризации и сравнение с устойчивостью цис-изомера.

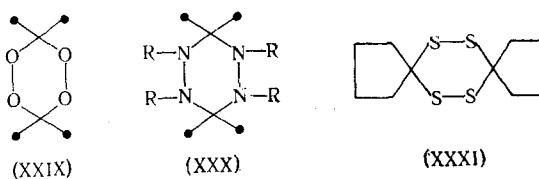


### 5. Полисерусодержащие гетероциклы

Еще в 1937 г. рентгеноструктурным анализом было показано, что 1,3,5-тритиан существует в конформации кресла<sup>97, 98</sup>. Барьер конверсии составляет 11,0 ккал/моль<sup>99</sup>. Однако рентгеноструктурный анализ 3,3,6,6-тетраметил-1,2,4,5-тетратиатиаклогексана (XXVII) показал, что в кристаллической решетке это соединение имеет конформацию истинной ваннны (XXVII), причем из плоскости выходят атомы серы<sup>100</sup>.



Изучение конформаций этого соединения в растворе методом ЯМР-<sup>1</sup>Н показало наличие в равновесной смеси двух конформеров: более стабильной твист-формы (XXVIIIа) и менее стабильной конформации кресла (XXVIIIб)<sup>101</sup>. При  $-15^\circ$  в сероуглероде соотношение XXVIIIа/XXVIIIб равно 2,6;  $\Delta G^{\ddagger, 50^\circ}$  составляет 16 ккал/моль. Следует подчеркнуть, что кислородный (XXIX)<sup>102</sup> и азотистый (XXX)<sup>103</sup> аналоги (XXVII) существуют в конформации кресла. Отметим также, что конверсионный барьер тиапроизводного (XXVIII) выше, чем для соединений (XXIX) ( $\Delta G_{30^\circ}^{\ddagger} 15,4$  ккал/моль) и (XXX) ( $\Delta G^{\ddagger} 11,7$  ккал/моль). Для бис-тетраметиленового производного (XXXI) также наблюдается равновесие конформаций кресло и твист, но с преобладанием конформации кресла (80%)<sup>101</sup>. Стабильность конформации кресла для XXXI показали и рентгеноструктурные данные<sup>104</sup>.

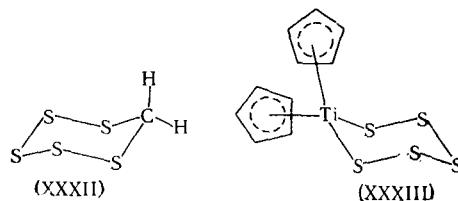


Интересно, что при охлаждении кристаллов тетратиана (XXVIII) до  $-80^\circ$  и растворении его при этой температуре в сероуглероде образуется раствор чистой твист-формы. Учитывая вышеприведенные рентгеноструктурные данные, этот факт означает, что ванна — твист переход XXVII  $\rightarrow$  XXVIIIа имеет чрезвычайно малый потенциальный барьер<sup>101</sup>.

Таким образом, для тетратиатиаклогексана (XXVIII) характерна экстремально малая разница в энергиях твист-конформации и формы кресла (0,49—0,6 ккал/моль). Такое уменьшение объясняется как факто-

рами, обсужденными в разделе II, так и дополнительными факторами, среди которых можно назвать *син*-аксиальное взаимодействие электронных пар («эффект кроличьих ушей»<sup>104</sup>) и влияние гем-диалкильных групп (гипотеза Торпе — Инголда об отклонении валентных углов<sup>105, 106</sup>).

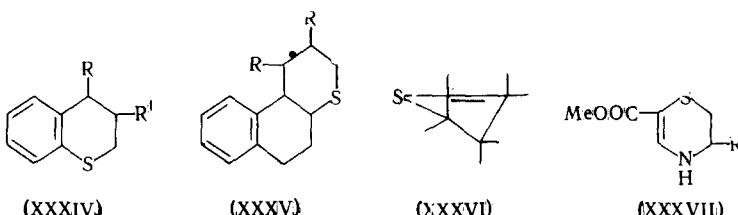
Пентатиан существует в исключительно стабильной конформации кресла (XXXII)<sup>107</sup>. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H при комнатной температуре наблюдается сигнал АВ-системы экваториального и аксиального протонов. Авторы указывают на возможность конверсии при повышенных тем-



пературах, но не указывают экспериментальных деталей. Для аналогичного пентатиациклического соединения (XXXIII) при +30° также наблюдаются раздельные сигналы двух циклопентадиенильных колец. Однако при 90° наблюдается коалесценция, а при 120° спектр представляет собой острый синглет, что указывает на быструю (в шкале времени ЯМР) конверсию шестичленного цикла XXXIII<sup>108</sup>.

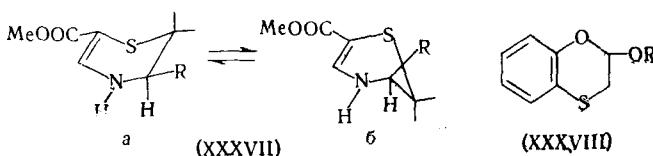
## 6. Серусодержащие гетероциклы с кратной связью в цикле

Как уже указывалось выше (раздел II) для циклогексена наиболее стабильной является конформация полуокресла<sup>15-17</sup>. Конформация «софы» встречается в единичных случаях<sup>18</sup>. Для серусодержащих непредельных систем данные о наиболее устойчивой конформации, к сожалению, ограничены. Для серии тиахроманов (XXXIV) и дигидрофотиапиранов (XXXV) была принята конформация «софы» (XXXVI)<sup>19</sup>. Однако такое



заключение было сделано только по константам спин-спинового взаимодействия на основании уравнения Карплуса и не может считаться очень надежным. Конформация «софы» была постулирована также для производных 2,3-дигидро-6-карбметокси-1,4-тиазина (XXXVII)<sup>109-111</sup>; однако доводы в пользу этого также сомнительны.

В ряде работ проведено конформационное изучение функциональных производных. Отчетливый аномерный эффект найден для 2-алкоксибензоксатианов (XXXVIII)<sup>112</sup>.



Содержание аксиальной конформации составляет свыше 80% и практически не зависит от радикала в алcoxигруппе. Интересные данные получены для соединений типа (XXXVII)<sup>109-111</sup>. Метильное производное (XXXVII) ( $R=Me$ ) имеет в конформационном равновесии одинаковое количество экваториальной (XXXVIIa) и аксиальной (XXXVIIb) форм. Для XXXVII ( $R=OH, OAc, CH_2Cl$  и  $CH_2I$ ) в конформационном равновесии преобладает аксиальный конформер (XXXVIIb). Для карбметокси-производного (XXXVII) ( $R=COOCH_3$ ) положение равновесия зависит от растворителя: в неполярных растворителях преобладает конформация (XXXVIIa), тогда как в полярных растворителях равновесие смещено в сторону аксиальной формы (XXXVIIb). Очевидно, что детальная интерпретация этих результатов достаточно затруднительна.

Многочисленные «исключения», найденные при конформационном изучении гетероциклических соединений, наглядно свидетельствуют, что введение гетероатомов, имеющих неподеленные электронные пары и значительно изменяющих геометрические соотношения в молекуле, приводит к возникновению нового комплекса свойств, понимание которых требует развития принципов конформационного анализа. И, хотя экспериментальное изучение наглядно показывает несовершенство теоретических представлений в области конформационного анализа, тем не менее уже сейчас можно в грубых чертах выявить основные особенности конформационного поведения гетероциклов. Серусодержащие соединения, как видно из вышеизложенного, обладают интересными и даже уникальными конформационными особенностями, дальнейшее изучение которых будет несомненно способствовать общему прогрессу этого раздела стереохимии.

\* \* \*

За время нахождения данной статьи в редакции в литературе появились также сообщения<sup>113-115</sup>.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Илиэл, Н. Аллинджер, С. Энжиал, Г. Моррисон, Конформационный анализ, «Мир», М., 1969, стр. 54.
2. N. L. Allinger, L. A. Freiberg, J. Am. Chem. Soc., **82**, 2393 (1960).
3. N. L. Allinger, J. A. Hirsch, M. A. Miller, I. J. Tyminski, Там же, **90**, 1199 (1968).
4. L. Pierce, M. Hayashi, J. Chem. Phys., **35**, 479 (1961).
5. K. S. Pitzer, Там же, **12**, 310 (1944).
6. А. В. Богатский, А. И. Грень, Ю. Ю. Самитов, Л. М. Криницкая, Л. Н. Вострова, В. Н. Сомчинская, В. П. Мамонтов, Т. И. Давиденко, ХГС, 1971, 582.
7. N. de Wolf, C. Romers, C. Altona, Acta Cryst., **22**, 715 (1967).
8. R. S. McEvon, G. A. Sim, J. Chem. Soc. (A) **1967**, 271.
9. H. T. Kalff, C. Romers, Acta Cryst., **18**, 164 (1965).
10. H. T. Kalff, C. Romers, Rec. trav. chim., **85**, 198 (1966).
11. H. T. Kalff, C. Romers, Acta Cryst., **20**, 490 (1966).
12. J. Watkin, T. A. Hamor, J. Chem. Soc. (B), **1971**, 1692.
13. E. L. Eliel, R. O. Hutchins, J. Am. Chem. Soc., **91**, 2703 (1969).
14. E. L. Eliel, Account Chem. Res., **3**, 1 (1970).
15. Б. Н. Наумов, В. Г. Дашевский, Н. М. Зарипов, ДАН, **185**, 604 (1969).
16. J. F. Chiang, S. H. Baugiet, J. Am. Chem. Soc., **91**, 1898 (1969).
17. N. L. Allinger, J. T. Sprague, Там же, **94**, 5734 (1972).
18. R. R. Sobti, J. Bordnev, S. G. Levine, Там же, **93**, 5588 (1971).
19. W. D. Cottrell, F. J. Cotta, C. F. France, R. Livingstone, J. R. Atkinson, J. Cottrell, J. Chem. Soc. Perkin II, **1972**, 787.
20. H. Kessler, A. Rieber, W. Rundel, Chem. Comm., **1968**, 475.
21. U. Blakis, P. H. Kasai, R. J. Meyer, J. Chem. Phys., **38**, 2753 (1963).
22. E. Gaspi, A. Wittstruck, D. A. Piatak, J. Org. Chem., **27**, 3183 (1962).

23. C. Altona, C. Romers, *Acta Cryst.*, **16**, 1225 (1963).
24. C. L. Chen, R. F. Le Feuvre, *J. Chem. Soc.*, 1965, 558.
25. См.<sup>1</sup>, стр. 295.
26. Л. К. Юлдашева, Р. П. Аршинова, *ТЭХ*, **3**, 641 (1967).
27. K. Pihlaja, *Acta Chem. Scand.*, **22**, 716 (1968).
28. K. Pihlaja, J. Hekkila, *Там же*, **21**, 2390, 2430 (1968).
29. E. Eliel, *Angew. Chem.*, **84**, 779 (1972).
30. H. R. Buys, N. Le Wolf, *Tetrahedron Letters*, **1970**, 551.
31. M. Davis, O. Hassel, *Acta Chem. Scand.*, **17**, 1181 (1963).
32. H. R. Buys, H. J. Geise, *Tetrahedron Letters*, **1970**, 2291.
33. G. Schultz, J. Hargittai, L. Hermann, *J. Mol. Structure*, **14**, 353 (1972).
34. C. Romers, C. Altona, H. R. Buys, E. Havinga, в кн. *Topics in stereochemistry*, *Intensci. N. Y.*, Т. 4, 1969.
35. O. Hassel, H. Viervoll, *Acta Chem. Scand.*, **1**, 149 (1949).
36. J. B. Lambert, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 1836 (1967).
37. J. B. Lambert, R. J. Keske, D. K. Weary, *Там же*, **89**, 5921 (1967).
38. J. B. Lambert, *Account Chem. Res.*, **4**, 87 (1971).
39. H. R. Buys, *Rec. trav. chim.*, **88**, 1003 (1969).
40. E. W. Garbisch, M. G. Griffith, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 6543 (1968).
41. R. A. Wohe, *Chimia*, **18**, 219 (1964).
42. Дж. Хирш, *Избранные проблемы стереохимии*, «Мир», М., 1970, стр. 199.
43. Н. С. Зефиров, В. С. Благовещенский, И. В. Казимирчик, О. П. Яковлева, *ЖОрХ*, **7**, 594 (1971).
44. P. Pasanen, K. Pihlaja, *Tetrahedron*, **28**, 2617 (1972).
45. K. Pihlaja, P. Pasanen, *Acta chem. Scand.*, **24**, 2257 (1971).
46. K. Pihlaja, P. Pasanen, *Там же*, **22**, 2401 (1968).
47. A. J. de Hoog, *Conformation of 2-alkoxytetrahydropyrans and related compounds*. Thesis of dissertation, Labor vincit, Leiden, 1971.
48. N. L. Allinger, J. C. Tai, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1227 (1965).
49. M. D. Brown, M. J. Cook, A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc. (B)*, **1971**, 2358.
50. R. W. Balclock, A. R. Katritzky, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 1159.
51. J. B. Lambert, R. G. Keske, R. E. Cathcart, A. P. Jovanovich, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 3761 (1967).
52. E. Eliel, C. Клоевер, *Там же*, **88**, 5347 (1966).
53. А. В. Богатский, Ю. Ю. Самитов, Н. Л. Гарковик, *ЖОрХ*, **2**, 1335 (1966).
54. А. В. Богатский, Ю. Ю. Самитов, З. Л. Богатская, *Там же*, **5**, 2230 (1969).
55. L. Anogiosini, R. P. Duke, R. A. Jones, A. R. Katritzky, *Chem. Communns.*, **1971**, 1308.
56. Н. С. Зефиров, В. С. Благовещенский, И. В. Казимирчик, Н. С. Сурова, *Tetrahedron*, **27**, 3111 (1971).
57. Н. С. Зефиров, *ЖОрХ*, **6**, 1761 (1970).
58. S. J. Angyal, *Angew. Chem.*, **81**, 172 (1969).
59. Н. С. Зефиров, Н. М. Шехтман, *Усп. химии*, **40**, 593 (1971).
60. J. C. Martin, *Ann. Chim. [14]*, **6**, 205 (1971).
61. J. B. Lambert, C. E. Mixan, D. S. Bailey, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 209 (1972).
62. C. H. Green, D. G. Hellier, *J. Chem. Soc., Perkin II*, **1972**, 458.
63. Б. А. Арбузов, *Bill. Soc. Chim. France*, **27**, 1311 (1960).
64. J. E. Anderson, *Quart. Rev. (London)*, **1965**, 426.
65. Н. С. Зефиров, В. С. Благовещенский, И. В. Казимирчик, *ЖОрХ*, **5**, 1150 (1969).
66. J. M. Cox, L. W. Owen, *J. Chem. Soc. (C)*, **1967**, 1130.
67. R. Borsdorff, H. Remane, M. Mühlstädt, *Ztschr. Chem.*, **10**, 459 (1970).
68. J. B. Lambert, P. H. Jonson, R. J. Keske, C. E. Mixan, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 8172 (1972).
69. D. W. Scott, H. L. Finke, M. E. Gross, G. B. Guthrie, H. M. Huffman, *Там же*, **72**, 2424 (1950).
70. G. Winnewisser, M. Winnewisser, W. Gordy, *J. Chem. Phys.*, **49**, 3465 (1968).
71. C. W. N. Cumper, J. F. Read, A. I. Vogel, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 5323.
72. G. C. Papalardo, G. Sonsivalle, *Tetrahedron*, **28**, 4147 (1972).
73. S. Wolfe, A. Rauk, L. M. Tel, I. G. Csirmadia, *J. Chem. Soc. (B)*, **136** (1971).
74. S. Wolfe, A. Rauk, L. M. Tel, I. G. Csirmadia, *Chem. Communns.*, **1970**, 96.
75. O. Foss, L. Schotte, *Acta chem. Scand.*, **11**, 1424 (1957).
76. O. Foss, K. Johnsen, T. Reistad, *Там же*, **18**, 2345 (1964).
77. G. Claeson, G. Androes, M. Calvin, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 4357 (1961).

78. H. Friebolin, S. Kabuss, W. Maier, A. Luttinghaus, *Org. Magn. Res.*, **1**, 67 (1969).
79. A. Luttinghaus, S. Kabus, H. Prinzbach, F. Langenbucher, *Lieb. Ann.*, **653**, 195 (1962).
80. R. J. Abraham, W. A. Thomas, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 335.
81. T. A. Crabb, R. F. Newton, *Tetrahedron*, **26**, 3941 (1970).
82. H. T. Kalff, E. Hovinga, *Rec. trav. chim.*, **85**, 637 (1966).
83. N. de Wolf, P. W. Henniger, *Там же*, **86**, 1227 (1967).
84. R. E. Marsh, *Acta cryst.*, **8**, 91 (1955).
85. R. E. Marsh, J. D. McCullough, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 1106 (1951).
86. J. J. Anderson, D. R. Davis, J. D. Roberts, *J. Org. Chem.*, **35**, 1195 (1970).
87. J. Burdon, I. W. Parsons, *Tetrahedron*, **27**, 4553 (1971).
88. J. Burdon, I. W. Parsons, *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 355.
89. A. B. Foster, T. D. Inch, M. H. Qadir, J. M. Webber, *Chem. Commun.*, **1968**, 1086.
90. K. W. Buck, A. B. Foster, A. R. Perry, J. M. Webber, *Там же*, **1965**, 433.
91. K. W. Buck, P. A. Hamor, D. J. Watkin, *Там же*, **1966**, 759.
92. K. W. Buck, P. A. Fahin, A. B. Foster, A. R. Perry, M. H. Qadir, J. M. Webber, *Carbohydr. Res.*, **2**, 14 (1966).
93. В. С. Благовещенский, И. В. Казимирчик, А. А. Алексеева, Н. С. Зефиров, *ЖОрХ*, **8**, 1325 (1972).
94. И. В. Казимирчик, Кандид. диссерт., МГУ, 1972.
95. A. Ohno, Y. Ohniski, G. Tsuchihashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 5038 (1969).
96. G. Tsuchihashi, M. Yamauchi, M. Fukuyama, *Tetrahedron Letters*, **1967**, 1971.
97. N. F. Moerman, E. H. Wibenga, *Ztschr. Krist.*, **97**, 323 (1937).
98. V. Busetti, M. Mammì, G. Cagazzolo, *Там же*, **119**, 310 (1963).
99. J. E. Anderson, *J. Chem. Soc. (B)*, **1971**, 2030.
100. A. Fredga, *Acta chem. Scand.*, **12**, 891 (1958).
101. C. H. Bushweller, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 6019 (1969).
102. R. W. Murray, P. R. Stoye, M. L. Kaplan, *Там же*, **88**, 526 (1966).
103. J. E. Anderson, J. D. Roberts, *Там же*, **90**, 4186 (1968).
104. R. O. Hitchins, L. D. Kopp, E. L. Eliel, *Там же*, **90**, 7174 (1968).
105. P. V. R. Schleyer, *Там же*, **83**, 1368 (1961).
106. T. C. Bruice, W. C. Bradbury, *Там же*, **90**, 3808 (1968).
107. F. Feher, B. Degen, B. Sohnen, *Angew. chem.*, **80**, 320 (1968).
108. H. Kopf, B. Block, M. Schmidt, *Chem. Ber.*, **101**, 272 (1968).
109. A. R. Dunn, R. J. Stoddley, *Tetrahedron Letters*, **1969**, 2978.
110. A. R. Dunn, I. McMillan, R. J. Stoddley, *Tetrahedron*, **24**, 2985 (1968).
111. A. R. Dunn, R. J. Stoddley, *Там же*, **28**, 3315 (1972).
112. М. А. Федоровская, Кандид. диссерт., автореферат, МГУ, М., 1972.
113. R. M. Clay, J. M. Kellie, F. G. Riddeil, *J. Am. chem. Soc.*, **95**, 4632 (1973).
114. M. J. Cook, A. P. Tonge, *Tetrahedron Letters* **1973**, 849.
115. J. B. Lambert, C. E. Mixan, D. H. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 4635 (1973).

Московский гос. университет им.  
М. В. Ломоносова, химический факультет