

УДК 535.34.083.2 : 538.56

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАМЕЩЕННЫХ ЦИКЛОГЕКСАНОВ С ПОМОЩЬЮ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР ^{13}C

Н. М. Сергеев, О. А. Субботин

Показаны новые возможности в изучении конформации и динамики инверсий цикла в замещенных циклогексанах, которые открываются при исследованиях с помощью спектроскопии ЯМР ^{13}C по сравнению с другими методами химического и физического анализа.

Библиография — 106 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	477
II. Конформационный анализ и динамическая стереохимия замещенных циклогексанов	477
III. Спектроскопия ЯМР ^{13}C . Общая характеристика возможностей и ограничений	481
IV. Конформационный анализ с использованием ЯМР ^{13}C	484
V. Динамика инверсии цикла в замещенных циклогексанах	495
VI. Параметры спектров ЯМР ^{13}C в индивидуальных конформерах замещенных циклогексанов	500

I. ВВЕДЕНИЕ

В последние годы спектроскопия ЯМР ^{13}C при естественном содержании в соединении изотопа ^{13}C ($\sim 1,1\%$) получила чрезвычайно широкое распространение. Прогресс в области техники регистрации слабых сигналов ЯМР, обусловленный внедрением импульсной Фурье-спектроскопии (ФС) ¹, позволил широко использовать этот метод при исследовании сложных объектов, в частности, природных соединений. Общие представления о методе ЯМР ^{13}C и его применениях можно найти в ряде обзоров ^{2,3} и монографий ⁴⁻⁶. Среди приложений метода следует особо выделить стереохимические исследования, связанные с установлением пространственной структуры сложных органических молекул. Термин «стереохимические исследования» используется здесь в самом широком смысле, включая изучение возможных конформаций (конформационный анализ) и кинетику внутримолекулярных перегруппировок (динамическая стереохимия).

Цель настоящего обзора — анализ результатов применения метода ЯМР ^{13}C для исследования замещенных циклогексанов. Эти соединения представляют практический интерес для органической химии и являются традиционными объектами классического конформационного анализа ⁷.

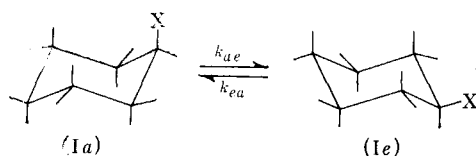
II. КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ И ДИНАМИЧЕСКАЯ СТЕРЕОХИМИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ ЦИКЛОГЕКСАНОВ

Исследования структуры производных циклогексана имеют весьма длительную предысторию, основными вехами которой являются классические работы Заксе ⁸, Хасселя ⁹ и Бартон ¹⁰. Начиная с 50-х годов, эти объекты интенсивно изучаются с помощью различных химических и

физических методов; анализ многочисленных публикаций на эту тему дан в ряде монографий ^{11, 12} и обзоров ¹³⁻¹⁵.

В настоящем обзоре затрагиваются только вопросы экспериментального конформационного анализа. Представление о задачах теоретического конформационного анализа, связанного с расчетами энергий и геометрической структуры конформеров, отчасти дает монография ¹².

Задачи конформационного анализа и основная терминология, используемая в работах по структуре замещенных циклогексанов, иллюстрируются на примере монозамещенных производных $C_6H_{11}X$. Обычно рассматривают равновесие только двух форм (конформеров) с аксиальной и экваториальной ориентацией заместителя X соответственно.



Конформационное равновесие рассматривается как быстрый процесс взаимного превращения, или инверсии цикла, $(Ia) \rightleftharpoons (Ie)$, который описывается двумя константами скорости

$$k_{ae} = \kappa \frac{kT}{h} \exp(-\Delta G_{ae}^\ddagger/RT), \quad (1)$$

$$k_{ea} = \kappa \frac{kT}{h} \exp(-\Delta G_{ea}^\ddagger/RT),$$

где κ — трансмиссионный коэффициент, ΔG^\ddagger — свободная энергия активации;

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger, \quad (2)$$

где ΔH^\ddagger и ΔS^\ddagger — энтальпия и энтропия активации. В общем случае $k_{ae} \neq k_{ea}$ (невыврожденный процесс). Равновесие в реакции $(Ia) \rightleftharpoons (Ie)$ можно охарактеризовать константой равновесия K :

$$K = p_e/p_a = k_{ae}/k_{ea} = \exp(-\Delta G^0/RT), \quad (3)$$

где p_a и p_e — равновесные концентрации аксиального и экваториального конформера, причем предполагается, что

$$p_a + p_e = 1. \quad (4)$$

Величину $(-\Delta G^0)$ называют конформационной энергией; часто используется термин «А-величина»:

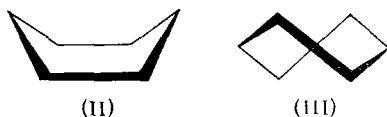
$$A = -\Delta G^0 = G_a - G_e, \quad (5)$$

где G_a и G_e — свободные энергии аксиального и экваториального конформера.

В общем случае при наличии нескольких заместителей конформационное равновесие также включает только два конформера (A_1 и A_2); константа равновесия и конформационная энергия определяются для процесса $(A_1) \rightleftharpoons (A_2)$ следующим образом: $K = p_2/p_1$ и $-\Delta G^0 = G_1 - G_2$. В частном случае монозамещенных циклогексанов принимается, что $A_1 = (Ia)$, $A_2 = (Ie)$.

Конформационный анализ. Основная задача конформационного анализа состоит в экспериментальном определении равновесных концент-

раций конформеров. Очевидно, что эта задача включает как необходимый этап доказательство того положения, что в равновесии в заметных концентрациях принимают участие только две формы. Наряду с рассмотренными выше *a*- и *e*-конформерами, которые являются производными от конформации кресла, иногда рассматривают и другие производные — от конформации ванны (II) или твист-ванны (III):



Многочисленные теоретические оценки энергий разнообразных некресловидных форм циклогексана ^{16, 17} показали, что предположение о наибольшей выгодности форм кресла в самом деле является обоснованным, однако экспериментальное доказательство этого положения получено совсем недавно Анетом и др. ¹⁸. Эти авторы использовали для обнаружения некресловидных форм циклогексана методику быстрого вымораживания высокотемпературного равновесия. С этой целью газообразный циклогексан, нагретый до температуры $\sim 800^\circ\text{K}$, конденсировался при вакуумном испарении на пластине CsI, охлажденной до 20°K . Таким образом, можно было предполагать, что состав конформеров в конденсате отражает характер конформационного равновесия при высоких температурах. С помощью ИК-спектров было показано, что в конденсате наряду с формой кресла присутствует форма твист-ванны. Оценки показали, что энтальпия конформации твист-ванны на $5,5 \text{ ккал/моль}$ превышает энтальпию формы кресла. Предполагая энтропийный вклад близким нулю, можно сделать вывод, что при комнатной температуре содержание твист-формы не превышает $0,01\%$. При изучении конформационных равновесий замещенных циклогексанов пренебрежение вкладом некресловидных форм принимается без доказательств.

Для определения константы конформационного равновесия K использовались различные методы; Дженсен и Башвеллер ¹⁵ на основании сравнения многочисленных исследований пришли к выводу, что наиболее точным является метод измерения интегральных интенсивностей в низкотемпературных спектрах ЯМР ¹H. На основе этого метода авторами ¹⁵ была предложена система «лучших» (т. е. наиболее точных) A -величин для ряда заместителей X. Однако сложность интерпретации спектров ЯМР ¹H не позволяет считать этот метод универсальным способом измерения констант равновесия K , что подтверждается данными некоторых исследований ^{13, 15}.

Как правило, ограничиваются определением константы конформационного равновесия при одной температуре, что позволяет непосредственно определить значение свободной энергии при этой температуре, ΔG_T . Разумеется, в расширенных рамках конформационный анализ заключается в определении значений K в достаточно широком диапазоне температур и вычислении на основе зависимости $K(T)$ значений энтальпии и энтропии равновесия, ΔH° и ΔS° .

Следует отметить важную особенность исследований конформационного равновесия, заключающуюся в необходимости учета влияния межмолекулярных взаимодействий (т. е. среды). В ряде случаев влияние среды оказывается очень существенным ^{14, 19}; это обстоятельство затрудняет сопоставление результатов разных работ, выполненных в различных средах. Как правило, измерения констант равновесия посред-

ством спектроскопии ЯМР проводятся в растворах, где исследуемое соединение может подвергаться воздействиям, имеющим различную химическую или физическую природу. Таким образом, возникает опасность некорректного распространения параметров конформационного равновесия, полученных в одном растворителе (например, сероуглероде — наиболее пригодном для ЯМР-исследований), для других условий.

Это соображение, в частности, заставляет с определенной осторожностью относиться к сопоставлению данных исследования конформационного равновесия в почти нейтральных растворах и в растворах с добавками парамагнитных сдвигающих реагентов²⁰, где несомненно имеют место дополнительные процессы комплексообразования.

Исследование свойств индивидуальных конформеров включает изучение полной геометрии конформеров, а также, в принципе, исследование других химических и физических свойств конформеров. Именно этот аспект представляет принципиальный интерес для теоретической органической химии в связи с поисками таких конформационных особенностей молекул, которые определяли бы избирательное направление химических реакций. Исследования в этой области являются важным шагом на пути эффективного использования производных циклогексана в таких областях как фармакология, химия инсектицидов и душистых веществ.

Исследование динамики конформационного превращения (инверсия цикла) состоит в определении констант скорости инверсии цикла k_{ae} и k_{ea} и вычислении на основе этих данных значений свободных энергий активации ΔG_{ae}^\ddagger и ΔG_{ea}^\ddagger . В расширенном аспекте изучение динамики инверсии включает определение констант скорости в широком интервале температур и вычислении значений энтальпии ΔH^\ddagger и энтропии активации ΔS^\ddagger . Наиболее доступным методом исследования динамики инверсии цикла в замещенных циклогексанах является метод ЯМР, позволяющий на основании характерных динамических эффектов в спектрах определять скорости химических процессов^{21–23}.

Решение указанных проблем требует применения всего комплекса имеющихся в настоящее время химических и физических методов. Однако специфические ограничения, присущие тем или иным методам, резко уменьшают область их применения. Кроме того, существует ряд ограничений, обусловленных спецификой исследуемых соединений, как-то: химическая неустойчивость соединения, слабая растворимость и ограниченный интервал используемых температур. Следует обратить внимание еще на некоторые ограничения, которые редко отмечаются в литературе, но в то же время имеют весьма принципиальный характер. Одно из этих ограничений связано с методическими трудностями выделения индивидуальных конформеров, что требует применения специальной низкотемпературной техники. В настоящее время имеется единственное сообщение²⁴ о выделении путем низкотемпературной многоступенчатой перекристаллизации экваториального конформера хлорциклогексана. Как показывает анализ исследований полизамещенных циклогексанов, даже значительно более простая задача разделения смеси изомеров вызывает существенные технические затруднения⁴⁵. По-видимому, в основе этих затруднений лежит недостаточная изученность адсорбции замещенных циклогексанов. Другое принципиальное затруднение заключается в отсутствии методов исследований сильно смещенных равновесий (иначе говоря, высокоэнергетических конформаций). Как правило, относительная погрешность методов измерения, используемых в конформационном анализе, резко возрастает с ростом константы равновесия. При значении конформационной энергии ≥ 2 ккал/моль, что соответствует

константам равновесия 200 и выше, изучение конформационного равновесия становится практически невозможным.

Ниже будут рассмотрены новые возможности, которые вносит спектроскопия ЯМР ^{13}C в решение сформулированных выше проблем. Прежде чем ответить на этот вопрос, следует обратиться к общей характеристике рассматриваемого метода.

III. СПЕКТРОСКОПИЯ ЯМР ^{13}C .

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ И ОГРАНИЧЕНИЙ

Подавляющее число измерений спектров ЯМР ^{13}C в настоящее время осуществляется с помощью импульсной Фурье-спектроскопии. Как правило, регистрацию спектров ЯМР ^{13}C проводят в режиме полного подавления спин-спинового взаимодействия с протонами. В серийных спектрометрах ЯМР подавление взаимодействия с протонами (или протонная развязка) осуществляется с помощью шумовой модуляции ВЧ-поля, несущая частота которого совпадает с резонансной частотой протонов. Протонная развязка сопровождается не только слиянием мультиплетов, но и ростом интегральных интенсивностей сигналов в результате особых кросс-релаксационных явлений, возникающих при протонной накачке (так называемый ядерный эффект Оверхаузера (ЯЭО)). Таким образом, протонная развязка приводит к очевидному упрощению спектров; при этом каждому химически неэквивалентному атому углерода молекулы соответствует одна линия в спектре ЯМР ^{13}C —{H}. Положение этой линии в спектре по отношению к линии эталонного вещества, в качестве которого часто используют тетраметилсилан, $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$, или химический сдвиг ядра ^{13}C , представляет собой важнейший спектральный параметр. Многочисленные данные, приведенные в монографиях ^{4, 5}, показывают, что ядра ^{13}C являются значительно более эффективным «индикатором» химической неэквивалентности чем, например, протоны. Сравнение диапазонов изменения химических сдвигов ядер ^{13}C и ядер ^1H , $\Delta\delta(^{13}\text{C})$ и $\Delta\delta(^1\text{H})$, проведенное в работах ^{4, 5, 25}, для соответствующих серий модельных соединений, показало, что

$$\Delta\delta(^{13}\text{C}) = k\Delta\delta(^1\text{H}), \quad (6)$$

где коэффициент пропорциональности составляет 10—30 (в зависимости от серии соединений).

Эти два обстоятельства (простая форма спектров ЯМР ^{13}C —{ ^1H } и высокая чувствительность химического сдвига ядер ^{13}C по отношению к изменениям электронного окружения) и обусловили широкий интерес химиков к методу ЯМР ^{13}C .

Для того чтобы оценить характер и объем информации, которую получают из спектров ЯМР ^{13}C , достаточно рассмотреть данные исследования конформационного состояния хлорциклогексана, соединения, типичного для рассматриваемой серии ²⁶. Спектры ЯМР ^{13}C —{H} хлорциклогексана, измеренные в диапазоне температур от 193 до 273° К, приведены на рис. 1. Изменения, наблюдающиеся в спектрах с повышением температуры, свидетельствуют о протекании химического обмена (в данном случае процесса конформационного превращения $(Ia) \rightleftharpoons (Ie)$). В спектре, измеренном при 193° К, можно выделить две группы сигналов (по четыре в каждой группе с соотношением интенсивностей 1 : 2 : 2 : 1), относящихся к разным конформерам (Ie) и (Ia) . Сигналы меньшей интенсивности относят к конформеру (Ia) , поскольку ранее для хлорциклогексана ⁹ было показано, что $K = p_e/p_a > 1$. Возможно дальнейшее отнесение сигналов к $C_\alpha(C_1)$, $C_\beta(C_2, C_6)$, $C_\gamma(C_3, C_5)$ и $C_\delta(C_4)$ атомам углерода

да каждого из конформеров. Это отнесение основывается на величине интегральных интенсивностей, анализе динамических уширений отдельных линий спектра и привлечении других методик регистрации, а также литературных данных по хлорзамещенным углеводородам²⁷. В спектре, полученном при 273° К, наблюдается только четыре сигнала, что свидетельствует о быстрой инверсии цикла в хлорциклогексане. Отнесение

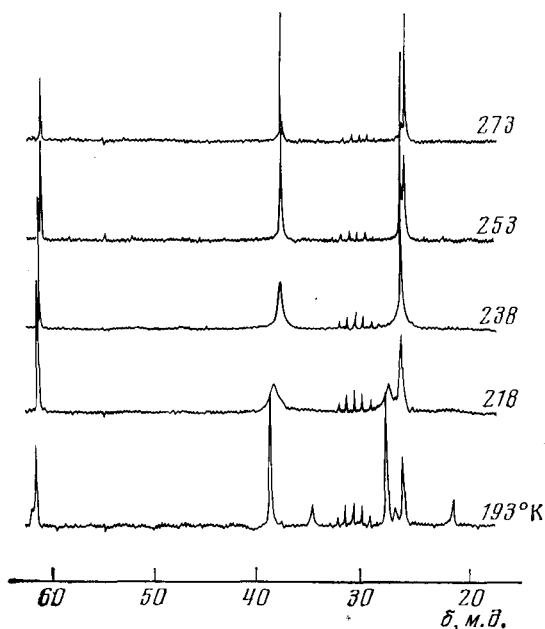


Рис. 1. Спектры ЯМР ^{13}C с полной протонной развязкой для хлорциклогексана. В низкотемпературном спектре сигналы меньшей интенсивности относятся к аксиальному конформеру. Мультиплет в области 30 м. д.— сигнал дейтероацетона, использованного в качестве опорного сигнала

линий спектра, измеренного при 273° К, следует из отнесения сигналов в низкотемпературном спектре, однако оно может быть проведено и на основании независимых данных²⁸.

В соответствии с проблематикой, изложенной выше, можно следующим образом упорядочить информацию, которая вытекает из температурно-зависимых спектров ЯМР ^{13}C .

1. Конформационный анализ. Из спектров, измеренных при температурах 173—193°К, можно установить число конформеров. Используя интегральные интенсивности (I) сигналов индивидуальных конформеров A_1 и A_2 , можно определить константу равновесия K :

$$\alpha_i = I_2/I_1 = K, \quad (7)$$

где индекс i соответствует i -той паре атомов углерода. Из спектров, измеренных при комнатной температуре, можно определить концентрацию индивидуальных конформеров, пользуясь уравнением (8) для усредненного по конформерам спектрального параметра,

$$\langle \theta \rangle = \sum_i p_i \theta_i = p_1 \theta_1 + p_2 \theta_2, \quad (8)$$

где в качестве θ можно использовать величины химических сдвигов δ , или же значения констант спин-спинового взаимодействия (ССВ) J .

2. Динамика инверсии цикла. Используя параметры формы линии спектров ЯМР в областях промежуточного обмена и привле-

кая развитый аппарат обработки таких температурно-зависимых спектров²¹⁻²³, можно определить константы скорости k_{ae} и k_{ea} . Если подобные измерения проводятся в широком интервале температур, то могут быть найдены активационные параметры процесса: ΔG^\ddagger , ΔH^\ddagger и ΔS^\ddagger .

3. Химические сдвиги и константы спин-спинового взаимодействия. Из спектров, измеренных при температурах 173—193° К. можно определить химические сдвиги сигналов ЯМР ^{13}C индивидуальных конформеров δ_i^1 и δ_i^2 . Если исследуемое соединение содержит другие магнитные ядра (^{19}F , ^{31}P и др.), то из спектров ЯМР ^{13}C при полной развязке от протонов можно извлечь информацию о константах спин-спинового взаимодействия $^{13}\text{C}-\text{X}$ (где X — изотопы ^{19}F , ^{31}P и др.). К сожалению, до сих пор не удается привлечь информацию о константах $J(^{13}\text{C}-^1\text{H})$, что объясняется трудностями регистрации и анализа спектров ЯМР ^{13}C монорезонанса. В последние годы достигнуты определенные успехи в отношении анализа спектров ЯМР ^{13}C монорезонанса некоторых типов органических соединений²⁹. Это дает основание думать, что со временем и для замещенных циклогексанов можно будет использовать информацию о $J(^{13}\text{C}-^1\text{H})$, представляющую существенный стереохимический интерес.

Методу ЯМР ^{13}C присущи некоторые ограничения:

а) Ограничения, обусловленные низким уровнем отношения «сигнал/шум». Несмотря на успехи в области повышения чувствительности, достигнутые в последние годы в результате внедрения импульсной ФС³⁰, проблема чувствительности при измерении спектров ЯМР ^{13}C остается весьма актуальной. В частности, каждый из спектров, приведенных на рис. 1, потребовал накопления около 1000 импульсов при концентрации раствора около 30 вес.%. При общем интервале между импульсами 10 сек для регистрации каждого спектра понадобилось около трех часов. Понижение концентрации раствора вдвое потребовало бы увеличения временных затрат в четыре раза. Это обстоятельство не позволяет проводить исследования слабо растворимых веществ.

б) Ограничения, обусловленные искажениями формы сигнала. При регистрации спектров ЯМР ^{13}C в режиме полной развязки от протонов с использованием импульсных методов (ФС) форма сигнала ЯМР (в частности интегральная интенсивность) может быть искажена за счет ряда факторов. К числу важнейших из них относятся: (1) неодинаковое увеличение интенсивности сигналов различных ядер ^{13}C за счет различий в значениях факторов ЯЭО; (2) насыщение сигнала, возникающее как следствие слишком коротких периодов повторения импульсов; (3) погрешности, вносимые за счет ограниченных возможностей ЭВМ; (4) другие аппаратные источники ошибок, связанные с наличием боковых сигналов от вращения, вкладом дисперсии в регистрируемый сигнал, частотной зависимостью интенсивности сигналов и влиянием неоднородности возбуждающего поля $\dot{\gamma}H_1$ ($\dot{\gamma}=\gamma/2\pi$, γ — гиромагнитная постоянная). Более подробный анализ этих факторов можно найти в работах^{31, 32}.

в) Ограничения, связанные с необходимостью полного отнесения спектра. В спектрах ЯМР ^{13}C с полной развязкой от протонов наблюдаются только синглетные линии неэквивалентных атомов углерода. Хотя в ряде случаев отнесение линий достаточно очевидно, однако на практике, например, при анализе сложных смесей, проблема отнесения линий становится нетривиальной. Описаны различные методики отнесения линий спектра, использующие модификации двойного резонанса $^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$ ³⁴, аддитивные схемы для расчета химических сдвигов ^{13}C ^{25, 27}, данные по временам спин-решеточной релаксации ядер ^{13}C (T_1)^{35, 69}, величины ин-

дуцированных сдвигов за счет добавления парамагнитных сдвигающих реагентов²⁰. Применение этих методик, хотя и существенно увеличивает общий объем исследования, однако, в принципе, приводит к решению проблемы отнесения почти во всех случаях.

Анализ возможностей и ограничений метода ЯМР ^{13}C показывает, что в принципе, этот метод может быть использован для решения всех поставленных выше вопросов. Важное ограничение касается изучения влияния среды, поскольку измерение спектров ЯМР ^{13}C разбавленных растворов затруднено (некоторые данные см. в работах^{33, 36}). К настоящему времени исследования замещенных циклогексанов осуществлены только в концентрированных растворах. Проблема исследования свойств индивидуальных конформеров в рамках спектроскопии ЯМР ^{13}C , разумеется, сводится лишь к интерпретации той информации, которая следует из спектров ЯМР, т. е. химических сдвигов ядер ^{13}C , и констант спин-спинового взаимодействия с участием ядер ^{13}C . Кроме того, полезная информация о временах корреляции молекулярного движения может быть получена на основании измерения времен спин-решеточной релаксации и факторов ЯЭО.

IV. КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЯМР ^{13}C

1. Температурный интервал

Имеющиеся в настоящее время экспериментальные данные показывают, что точность измерения константы конформационного равновесия K в значительной степени определяется используемым температурным интервалом. В отношении спектроскопии ЯМР можно выделить следующие характерные интервалы температур.

Температуры ниже 173°K . В этом интервале температур инверсия цикла становится очень медленной (здесь и далее имеется в виду шкала времени ЯМР), поэтому должны наблюдаться сигналы отдельных конформеров. Однако в связи с экспериментальными трудностями (выбор растворителя, обеспечение высокой концентрации раствора, конструктивные особенности датчиков) исследования в этом интервале температур с использованием ЯМР ^{13}C до сих пор не проводились.

Температуры 173 — 193°K . Инверсия цикла медленная. Наблюдаются сигналы отдельных конформеров; эти сигналы достаточно разделены, что позволяет провести корректное интегрирование и определить константы равновесия.

Температуры 193 — 243°K . Скорость инверсии промежуточная. Это приводит к существенному уширению линий спектра и их перекрыванию (см. рис. 1), что препятствует проведению отдельного интегрирования сигналов конформеров. Исследование конформационного равновесия в этом интервале температур требует длительных экспериментов с привлечением расчета полной формы линии спектра. Можно, пожалуй, привести только один пример достаточно тщательного анализа спектров в этой области температур, проведенного Бови и сотр.³⁷ для случая инверсии фторциклогексана (совместный анализ спектров ЯМР ^{19}F и ^1H).

Температуры выше 243°K . Инверсия цикла быстрая. В спектрах ЯМР ^{13}C наблюдаются усредненные сигналы. Этот интервал температур представляет особый интерес, поскольку он включает комнатную температуру — наиболее важную в практическом отношении. На основании уравнения (8) можно оценить соотношение концентраций конформеров p_1 и p_2 . Следует подчеркнуть, что имеется ряд специфических проблем, существенно затрудняющих применение уравнений для средних пара-

метров (см. обзоры ^{15, 38}). Подобные оценки нередко приводят либо к понижению точности расчетного значения константы равновесия, либо вообще к сомнительным и противоречивым результатам.

2. Отнесение линий в спектрах

При проведении конформационного анализа важнейшее значение имеет правильное отнесение линий спектра. Процедура отнесения обычно не вызывает затруднений, если только химические сдвиги неэквивалентных атомов углерода различаются более чем на 2—3 м. д. В случае монозамещенных соединений для правильного отнесения линий достаточно использовать соображения симметрии, интегральные интенсивности сигналов и данные по влиянию заместителя на химические сдвиги ядер ^{13}C в модельных предельных углеводородах ³⁹⁻⁴². В случае полизамещенных соединений весьма эффективным способом отнесения линий является сопоставление экспериментальных сдвигов с данными аддитивных расчетов ⁴³⁻⁴⁵. Из специальных методов отнесения, полезных для анализа спектров замещенных циклогексанов, следует отметить методику, основанную на изучении динамических уширений линий спектра, что позволяет идентифицировать сигналы обменивающихся пар ядер. Нужно также отметить, что к использованию интегральных интенсивностей следует подходить с известной осторожностью, поскольку неправильно подобранные условия регистрации спектра в импульсной ФС могут привести к значительным искажениям интенсивностей сигналов вплоть до исчезновения некоторых сигналов из спектра.

3. Равновесие конформеров при температурах 173—193 °К

Константа равновесия двух конформеров A_1 и A_2 замещенного циклогексана K определяется из данных по интегральным интенсивностям сигналов в низкотемпературных спектрах. Поскольку для каждого конформера наблюдаются несколько сигналов ^{13}C (в общем случае шесть), то имеется возможность провести усреднение по соответствующим парам сигналов:

$$K = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \alpha_i. \quad (9)$$

Для конформационного анализа представляет существенный интерес вопрос о точности измерения констант конформационного равновесия. Поскольку интегральные интенсивности подвержены влиянию ряда искажений, то вопрос о погрешностях измерений требует специального рассмотрения. При некоторых упрощающих предположениях отношение интегральных интенсивностей двух сигналов спектра (для случая импульсной ФС) связано с искомой величиной $K = p_2/p_1 = M_{z,2}^i/M_{z,1}^i$ (где M_z — проекция вектора ядерной намагниченности на ось z) соотношением:

$$\alpha_i = \frac{I_i^2}{I_i^1} = \frac{(\eta(C_i^2) + 1)}{(\eta(C_i^1) + 1)} \cdot \frac{[1 - \exp(-t/T_1(C_i^2))]}{[1 - \exp(-t/T_1(C_i^1))]} \cdot K, \quad (10)$$

где первый член учитывает различие в ядерных эффектах Оверхаузера для i -той пары сигналов C_i^1 и C_i^2 , а второй член определяет различие в факторах насыщения тех же сигналов ^{31, 32}; $\eta = \text{ЯЭО} - 1 = I_p/I_0 - 1$, где I_p и I_0 — интегральные интенсивности сигнала при наличии развязки от протонных и без развязки соответственно. Корректное использование урав-

ТАБЛИЦА 1

Сопоставление значений конформационной энергии ($-\Delta G^\circ$) для монозамещенных циклогексанов по данным спектров ЯМР ^{13}C и ЯМР ^1H *

Заместитель	ЯМР ^{13}C				ЯМР ^1H			
	Растворитель	T, °K	$-\Delta G^\circ$, ккал/моль	Ссылка	Растворитель	T, °K	$-\Delta G^\circ$, ккал/моль	Ссылка
HgOCOCH ₃	CDCl ₃	183	$-0,30 \pm 0,03$	49	CDCl ₃	183	$-0,30 \pm 0,05$	49
HgOCOCH ₃	—	—	—	—	CS ₂	193	0,61	15
CN	CF ₂ Cl ₂	190	$0,152 \pm 0,005$	40	CS ₂	194	$0,24 \pm 0,003$	15,53
NC	CF ₂ Cl ₂	180	$0,182 \pm 0,015$	40	CS ₂	193	$0,21 \pm 0,013$	15,53
F	CS ₂	183	$0,380 \pm 0,03$	39	CS ₂	187	$0,276 \pm 0,02$	15,53,37
F	CF ₂ Cl ₂	180	$0,360 \pm 0,025$	40	—	—	—	—
Cl	CS ₂	193	$0,53 \pm 0,05$	39	CS ₂	192	$0,528 \pm 0,02$	15,53
Cl	CF ₂ Cl ₂	180	$0,62 \pm 0,04$	40	—	—	—	—
Br	CS ₂	198	$0,61 \pm 0,05$	39	CS ₂	192	$0,476 \pm 0,02$	15,53
Br	CF ₂ Cl ₂	200	$0,585 \pm 0,025$	40	—	—	—	—
I	CS ₂	195	$0,59 \pm 0,05$	39	CS ₂	193	$0,468 \pm 0,02$	15,53
I	CF ₂ Cl ₂	180	$0,455 \pm 0,025$	40	—	—	—	—
Pb(CH ₃) ₃	CD ₂ Cl ₂	204	$0,67 \pm 0,06$	84	—	—	—	—
OCH ₃	CF ₂ Cl ₂	180	$0,75 \pm 0,035$	40	CS ₂	191	$0,547 \pm 0,019^{**}$	15,53
OSi(CH ₃) ₃	CF ₂ Cl ₂	170	$0,735 \pm 0,015$	48	—	—	—	—
OCOCH ₃	CF ₂ Cl ₂	180	$0,885 \pm 0,03$	40	CS ₂	185	$0,71 \pm 0,05$	15,53
OH	CS ₂	183	$1,02 \pm 0,1$	42	CS ₂	190	0,97	15,53
OH	CF ₂ Cl ₂	180	$>1,4$	40	—	—	—	—
Sn(CH ₃) ₃	CD ₂ Cl ₂	204	$1,06 \pm 0,14$	84	—	—	—	—
NO ₂	CS ₂	183	$1,27 \pm 0,2$	42	CS ₂	183	$1,05 \pm 0,14$	15,53
CH ₃	чистый	163	1,6	41	—	—	—	—
CH ₃	CS ₂	173	$1,80 \pm 0,1$	42	—	—	—	—
CH ₃	CFCI ₃ —CDCl ₃	172	$1,74 \pm 0,06$	106	—	—	—	—

* Низкотемпературные спектры ЯМР; метод интегральных интенсивностей (формулы (3), (7)).

** Данные для заместителя OCD₃.

нения (10) в целях количественного анализа требует, таким образом, данных о факторах ЯЭО и временах спин-решеточной релаксации $T_1(^{13}\text{C})$. В уравнении (10) время t соответствует полному интервалу между импульсами, равному сумме времени выборки сигнала свободной индукции и времени задержки⁴. Технические трудности измерения ЯЭО и времени релаксации T_1 ставят серьезные препятствия на пути использования данных спектров ЯМР ^{13}C в количественном анализе. Более подробный анализ показывает^{39, 46, 50, 80}, что времена релаксации протонированных атомов углерода (т. е. атомов, входящих в состав метиновых и

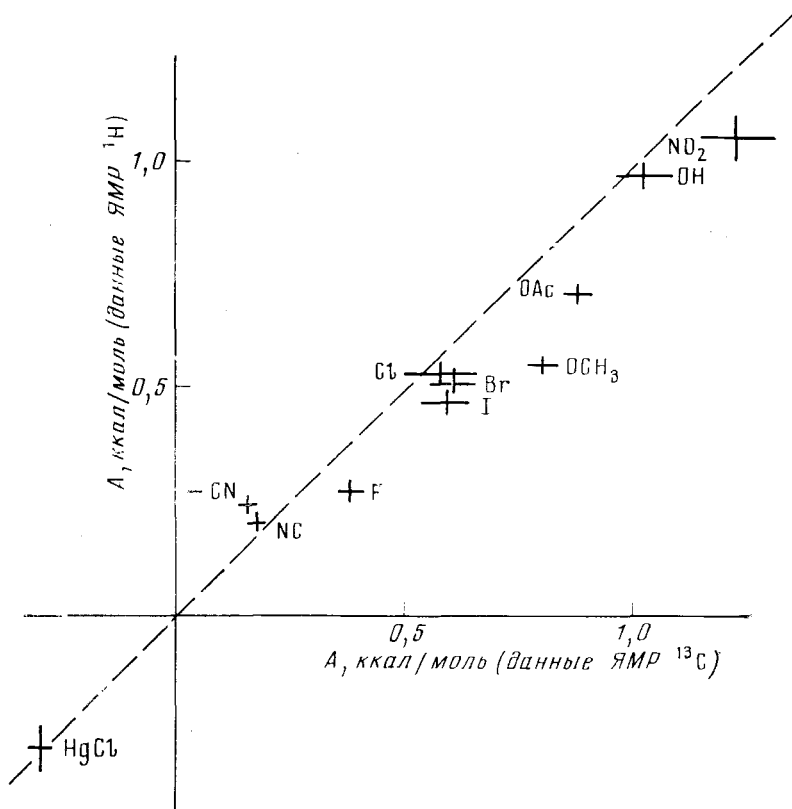


Рис. 2. Сравнение конформационных энергий, полученных с помощью ЯМР ^{13}C и ЯМР ^1H для некоторых заместителей в монозамещенных циклогексанах

метиновых групп) почти полностью определяются диполь-дипольным механизмом и, таким образом, факторы ЯЭО для таких ядер близки к теоретическому значению 2,99^{3, 4}. Имеются также данные, свидетельствующие о том, что времена релаксации ядер ^{13}C замещенных циклогексанов не превышают 3 сек при 173—193° К⁶⁹. Отсюда, в частности, следует, что искажения, обусловленные различиями во временах релаксации, могут быть существенно уменьшены при использовании задержек между импульсами 8—10 сек. Точность измерения константы равновесия K зависит также от величины K , причем ошибка минимальна для почти вырожденных равновесий и практически линейно возрастает с ростом K . Несмотря на то, что в большинстве случаев корректный анализ ошибок

не проводился, можно полагать, что в реальных системах весьма затруднительно добиться точности, лучшей 10%.

Для серии монозамещенных циклогексанов результаты исследования конформационного равновесия при 163—204° К приведены в табл. 1. Из этих данных следует, что для конформационных энергий, лежащих в диапазоне $-0,3 \div 1,8$ ккал/моль, стандартная относительная ошибка, $\Delta\Delta G^\circ/\Delta G^\circ$, составляет около 10%. Данные спектров ЯМР ^{13}C можно сопоставить с данными Дженсиона и Башвеллера⁴⁵ («лучшие» A -величины) (рис. 2). Можно видеть, что корреляция между результатами, полученными этими двумя методами измерения конформационных энергий, существует, однако в то же время значения конформационных энергий, полученные из спектров ЯМР ^{13}C , систематически приблизительно на 20% превышают значения, полученные из спектров ЯМР ^1H . Эти расхождения могут быть обусловлены, в частности, тем обстоятельством, что измерения спектров ЯМР ^{13}C проводятся, как правило, в значительно более концентрированных растворах, чем те, которые используются для измерения низкотемпературных спектров ЯМР ^1H . Как наиболее значительные следует отметить расхождения для $\text{X}=\text{F}$ (37%), $\text{X}=\text{OCH}_3$ (36%). Вопрос об истинных причинах этих отклонений до сих пор не выяснен, и требуется более детальный анализ погрешностей обоих методов.

Несмотря на то, что вопрос о сравнительной точности разных методов измерений конформационной энергии окончательно не выяснен, спектроскопия ЯМР ^{13}C уже позволила добиться прогресса в нескольких важных случаях. В частности, на примере метилциклогексана — классического объекта конформационного анализа — удалось впервые получить спектральные доказательства существования аксиального конформера⁴¹ и измерить значение $-\Delta G_{173^\circ}$, равное $1,8 \pm 0,1$ ккал/моль⁴². Предшествующие попытки решить этот вопрос⁵¹ были основаны на косвенной аргументации и давали существенно различающиеся значения (от 1,5 до 2,0 ккал/моль^{7, 52}). Этот и другие примеры (нитроциклогексан, циклогексанол⁴²) показывают, что спектроскопия ЯМР ^{13}C является наиболее пригодным методом изучения высокоэнергетических конформаций. Другим примером успешного применения спектроскопии ЯМР ^{13}C является исследование ртутьзамещенных циклогексанов⁴⁹. Ранее проведение конформационного анализа этих соединений осложнялось трудностью интерпретации спектров ЯМР ^1H ⁵³. При использовании ЯМР ^{13}C удалось на основании значений констант $J(^{13}\text{C}-^{199}\text{Hg})$ ⁵⁴ провести отнесение сигналов и установить, что преобладающим является аксиальный конформер ($-\Delta G_{183^\circ} = -0,30$ ккал/моль). Ртутьзамещенные соединения являются единственным примером систем с предпочтительной аксиальной ориентацией заместителя в серии монозамещенных производных циклогексана. Природа этой стабилизации, вероятно, обусловлена слабыми координационными связями, возникающими между атомами водорода в γ -положениях и атомом ртути с участием вакантных $5d$ -орбиталей. Можно полагать, что подобные «аномерные» эффекты обнаруживаются и на других металлоорганических производных циклогексана⁵⁴ (см. также табл. 1).

Для полизамещенных производных циклогексана имеющиеся ограниченные данные пока не позволяют детально проследить характер закономерности конформационного равновесия в достаточно широком диапазоне условий (температура, растворитель) и типов заместителей. Наиболее интересные результаты были получены с помощью спектроскопии ЯМР ^1H (см. ^{49, 55-57}) и ЯМР ^{19}F (см. ^{58, 59}), однако и эти методы нельзя рассматривать как универсальные.

Попытки использовать спектроскопию ЯМР ^{13}C для исследования ползамещенных циклогексанов с привлечением интегральных интенсивностей спектра пока немногочисленны (см. ^{45, 60-63}), однако они ясно показывают, что этот метод позволяет успешно преодолевать трудности, связанные с изомерной чистотой объектов.

ТАБЛИЦА 2

Равновесие (типа $aa \rightleftharpoons ee$) для дизамещенных циклогексанов по данным ЯМР ^{13}C (173—193° К) *

Соединение	$A_{\text{эксп}} (X, Y),$ ккал/моль	$A_{\text{адд}}^{**} (X, Y),$ ккал/моль	$R, \text{ ккал/моль}$	Ссылка
<i>транс</i> -1,2-(Cl, Cl)-Циклогексан	0,34	1,06	0,72	61
<i>транс</i> -1,2-(Cl, Cl)-	0,47***	1,06	0,69	45
<i>цис</i> -1,3-(Cl, Cl)-	>1,5***	1,06	<-0,50	45
<i>транс</i> -1,4-(Cl, Cl)-	0,03***	1,06	1,03	45
<i>транс</i> -1,2-(Br, Br)-	-0,76	1,22	1,98	61
<i>транс</i> -1,2-(Cl, OCH ₃)-	0,29	1,28	0,99	61
<i>транс</i> -1,2-(Br, OCH ₃)-	0,48	1,36	0,88	61
<i>транс</i> -1,2-(OH, OCH ₃)-	1,05	1,77	0,72	61
<i>транс</i> -1,2-(OH, CH ₃)-	>1,4	2,8	<1,4	62
<i>транс</i> -1,4-(OH, CH ₃)-	>1,4	2,8	<1,4	62
<i>цис</i> -1,3-(OH, CH ₃)-	>1,4	2,8	<1,4	62

* Для растворов в CS_2 ; метод интегральных интенсивностей.

** При расчете $A_{\text{адд}}$ использовались значения конформационных энергий, полученные из спектров ЯМР ^{13}C (см. табл. 1).

*** Для смеси изомеров *транс*-1,2-; *цис*-1,3-; *транс*-1,4-дихлорциклогексанов.

ТАБЛИЦА 3

Равновесие (типа $ae \rightleftharpoons ea$) для дизамещенных циклогексанов по данным ЯМР ^{13}C (173—193° К) *

Соединение	$A_{\text{эксп}} (X, Y),$ ккал/моль	$A_{\text{адд}}^{**} (X, Y),$ ккал/моль	$R, \text{ ккал/моль}$
<i>цис</i> -1,4-(CH ₃ , OH)-Циклогексан	0,74	0,76	0,02
<i>транс</i> -1,3-(CH ₃ , OH)-	0,94	0,76	-0,18
<i>цис</i> -1,2-(CH ₃ , OH)-	0,53	0,76	0,23

* Метод интегральных интенсивностей⁶² (для растворов в CS_2).

** При расчете $A_{\text{адд}} (X, Y)$ использовались значения конформационных энергий по данным спектров ЯМР ^{13}C (для растворов в CS_2).

При обсуждении конформационного равновесия в дизамещенных циклогексанах полезно разделить равновесия на два типа: (1) равновесие $aa \rightleftharpoons ee$ -конформеров, что имеет место в 1,2-*транс*-, 1,3-*цис*- и 1,4-*транс*-изомерах; (2) равновесие $ae \rightleftharpoons ea$ -конформеров — в 1,1-, 1,2-*цис*-, 1,3-*транс*- и 1,4-*цис*-изомерах. Для типа (2) в том случае, когда заместители одинаковые, конформационное превращение имеет вырожденный характер; соответственно, $\Delta G = 0$. Экспериментальные значения конформационных энергий $A_{\text{эксп}} (X, Y)$ для соединений типов (1) и (2) приведены в табл. 2 и 3, соответственно. Кроме того, в табл. 2 и 3 приведены значения конформационных энергий, полученные на основании аддитивного подхода. Аддитивная конформационная энергия $A_{\text{адд}}$ может быть представлена как сумма (соответственно разность) конформаци-

онных энергий обоих заместителей, т. е.

$$\begin{aligned} A_{\text{адд}}(X, Y) &= A(X) + A(Y) \quad (\text{для } aa \rightleftharpoons ee), \\ A_{\text{адд}}(X, Y) &= A(X) - A(Y) \quad (\text{для } ae \rightleftharpoons ea). \end{aligned} \quad (11)$$

В качестве A -величин для конкретных заместителей были использованы данные, приведенные в табл. 1. Из экспериментальных значений $A_{\text{эксп}}(X, Y) = -\Delta G^0(X, Y)$ и расчетных величин $A_{\text{адд}}$ можно определить факторы R , характеризующие меру конформационной неаддитивности:

$$R = A_{\text{адд}}(X, Y) - A_{\text{эксп}}(X, Y). \quad (12)$$

На основании полученных данных (см. также работы ^{15, 59}, где использованы другие методы) можно выделить следующие закономерности.

1. Для объемистых заместителей (Br, Cl, CH₃) в *транс*-1,2-изомерах обнаруживается дестабилизация *ee*-формы (или дополнительная стабилизация *aa*-формы), причем фактор дестабилизации колеблется от 0,1 ккал/моль (для иодфторциклогексана ⁵⁹) до 2 ккал/моль (для диiodциклогексана ⁶⁴) и, вероятно, возрастает с увеличением объема заместителя.

2. Для *цис*-1,3-изомеров диаксиальная форма является исключительно невыгодной в результате 1,3-*син*-диаксиальных взаимодействий объемистых заместителей. Теоретические оценки этого взаимодействия были проведены Бейли и др. ⁵⁷ для случая *син*-диаксиальных взаимодействий метильной группы и атомов фтора, хлора, брома и иода. Расчетные значения этого взаимодействия, равные 0,34; 7,34; 15,07 и 28,37 ккал/моль соответственно (расчеты проведены с помощью потенциала Хилла ⁶⁵), показывают, что с увеличением объема заместителя энергия отталкивания заместителя возрастает, вызывая дестабилизацию диаксиального конформера.

3. В *транс*-1,4-изомерах наблюдается дополнительная стабилизация *aa*-формы ($R_{14} > 0$). Попытка теоретического объяснения этого эффекта, основанная на рассмотрении энергии электростатического взаимодействия в 1,4-дигалогенциклогексанах, сделана в ¹⁹.

4. Для 1,4-*цис*-, 1,3-*транс*- и 1,2-*цис*-изомеров, подверженных превращениям ($ea \rightleftharpoons ae$)-типа, отклонения от аддитивности сравнительно невелики (значения R составляют $\sim \pm 0,2$ ккал/моль), и в целом аддитивная схема может применяться для предсказания конформационного состава в этих изомерах.

Исследования конформационного равновесия с помощью ЯМР ¹³C полизамещенных (три и более заместителей) циклогексанов при 173—193° К пока не проводились. Следует ожидать, что в ближайшее время рассматриваемый метод найдет применение при исследовании этих объектов, а также родственных систем (декалины, тетралины, стероиды и т. д.).

4. Конформационное равновесие при температурах около 300° К

В высокотемпературной области определение параметров равновесия проводится с использованием уравнения для средних параметров (8). Если предположить, что в равновесии участвуют только два конформера (в случае монозамещенных циклогексанов — экваториальный и аксиальный), то из (8) следует:

$$p_2 = \frac{\langle \theta \rangle_t - \theta_t^2}{\theta_t^2 - \theta_t^1}, \quad (13)$$

$$K = \frac{\langle \theta \rangle_i - \theta_i^1}{\theta_i^2 - \langle \theta \rangle_i} \quad (14)$$

Таким образом, если известны значения спектральных параметров при стереохимически жестких условиях, θ_i^1 и θ_i^2 , то на основании усредненно-го значения можно определить доли конформеров и константу равновесия.

Следует отметить, что вопрос об интерпретации усредненных спектральных параметров, измеренных при температурах, которые обеспечивают быстрое конформационное превращение, представляет общий интерес для конформационного анализа органических соединений. Это обусловлено тем, что для многих интересных в конформационном отношении систем^{12, 13} (циклопентаны, циклогептаны, циклогексаноны, диоксаны, пиперидины и др.), весьма затруднительно создать условия, достаточные для «вымораживания» отдельных конформаций. Для указанных систем это требует измерений при температурах 123—173° К, что не всегда возможно. Это обстоятельство объясняет широкий интерес к интерпретации усредненных спектральных параметров в терминах конформационных равновесий⁶⁶. Имеющиеся обзоры по применению методики усредненных параметров (замещенные циклогексаны^{13, 15}, ротамеры этаноподобных молекул^{38, 67}) показывают, что этот способ изучения равновесия должен применяться с большой осторожностью. Принципиальные затруднения вызывают необходимость учета температурной зависимости спектральных параметров жестких систем. Это означает, что в принципе нельзя использовать в уравнениях (13) и (14) значения параметров θ_i^2 и θ_i^1 , взятые из низкотемпературных измерений.

При изложении результатов применения методики усредненных параметров для замещенных циклогексанов целесообразно отдельно рассмотреть данные по химическим сдвигам и данные по константам ССВ. Первые представляют больший практический интерес, поскольку измеряются во всех случаях. В то же время использование усредненных констант ССВ (в тех случаях, когда соответствующие данные можно определить из спектра) по-видимому приводит к более точным результатам, поскольку константы ССВ, как это следует из некоторых данных⁶⁶, в меньшей степени подвержены влиянию температуры.

Возможны два способа использования уравнений (13) и (14)⁶². Один из них, который можно назвать экспериментальным, состоит в том, чтобы использовать в качестве величин θ_i^2 и θ_i^1 экспериментальные значения химических сдвигов ядер ^{13}C для индивидуальных конформеров, полученные из спектров, измеренных при T 173—193° К. В принципе, возможна модификация этого способа, заключающаяся в экспериментальном изучении зависимости химических сдвигов от температуры в доступной области температур (123—200° К) и экстраполяции этой зависимости на случай высоких температур. Однако до сих пор такого рода исследования с применением ЯМР ^{13}C не проводились, и химические сдвиги δ_i^2 и δ_i^1 считались не зависящими от температуры, что вероятно вносило некоторую систематическую ошибку. Второй вариант применения уравнений (13) и (14), который можно назвать расчетным, состоит в использовании значений химических сдвигов, полученных из расчета по какой-либо схеме; для расчета могут быть привлечены различные эмпирические и полуэмпирические методики. Очевидное требование, предъявляемое к схеме расчета, состоит в том, чтобы вычисленные значения химических сдвигов были достаточно точными. Требуемый уровень точности ($\Delta\delta$) вытекает непосредственно из уравнений (13) и (14): ошибка должна

быть существенно меньше диапазона изменения сдвига, т. е. $\Delta\delta < |\delta_i^e - \delta_i^a|$.

Для монозамещенных циклогексанов до сих пор не предложено удовлетворительной схемы расчета химических сдвигов, поэтому при исследовании конформационного равновесия при 300° К использовался в основном экспериментальный способ³⁹. Единственная попытка применить расчетный метод, принадлежащая Липпмаа и Пехку²³, состоит в привлечении данных по химическим сдвигам в соответствующих *трет*-бутилпроизводных $(\text{CH}_3)_2\text{XCH}$ ^{4, 5, 6}. В том случае, когда экспериментальное измерение химических сдвигов конформеров при низких температурах невозможно (например, из-за ограниченной растворимости соответствующего монозамещенного соединения), этот способ является единственным доступным для оценки константы равновесия. Однако аналогия с *трет*-бутилпроизводными является, вероятно, весьма приближенной, и этот метод можно рекомендовать только для качественных оценок.

ТАБЛИЦА 4

Параметры конформационного равновесия для галогенциклогексанов при $T=298^\circ \text{ К}$ из данных по химическим сдвигам ЯМР $^{13}\text{С}$ в сравнении с данными других методов

Галоген	Параметр	Положение атома углерода				ЯМР $^{13}\text{С}$ $\langle p_e \rangle$	Данные других методов **	
		α	β	γ	δ		p_e	метод
F	δ^*	63,29	4,82	-4,76	-2,25			
	p_e	0,67	0,73	0,64	0,30	0,65	0,57	ЯМР ^{19}F
	f_i	0,22	0,19	0,23	0,01			
Cl	δ	32,24	9,68	-2,09	-1,60			
	p_e	3,00	0,75	0,70	0,75	0,79	0,73	ЯМР ^1H
	f_i	0,09	0,25	0,40	0,05			
Br	δ	25,06	10,51	-1,02	-1,42			
	p_e	1,00	0,68	0,65	1,00	0,74	0,72	ЯМР ^1H
	f_i	0,22	0,25	0,47	0,06			
I	δ	4,38	12,52	0,40	-1,40			
	p_e	0,91	0,80	0,71	0,65	0,80	—	—
	f_i	0,40	0,23	0,33	0,04			

* Химические сдвиги в м. д. относительно C_6H_{12} (из работы³⁹).

** В основном из работы¹⁵ (см также 53, 37).

Для многих монозамещенных циклогексанов известны³⁹⁻⁴² как усредненные химические сдвиги (см. также табл. 4), так и сдвиги индивидуальных конформеров (см. табл. 11), и это позволяет рассмотреть вопрос о применимости экспериментального способа изучения конформационного равновесия при $T=298^\circ \text{ К}$. Соответствующие данные приведены в табл. 4 для галогенциклогексанов. При расчете доли экваториального конформера p_e по формуле (13) использовались измеренные экспериментально химические сдвиги i -тых атомов углерода ($i=\alpha, \beta, \gamma, \delta$) для a - и e -конформеров, заимствованные из работы³⁹. Для сопоставления в табл. 4 приводятся значения доли экваториального конформера, полученные из данных других методов (ЯМР ^1H и ЯМР ^{19}F) с использованием аналогичной методики¹⁵.

Из данных табл. 4 следует, что значения p_e , соответствующие различным атомам, обнаруживают существенный разброс. В некоторых случаях получаются абсурдные результаты ($p_e > 1$). Указанные недостатки

являются следствием температурной зависимости химических сдвигов индивидуальных конформеров. Имеющиеся в литературе оценки влияния температуры на химические сдвиги индивидуальных веществ показывают^{68, 69, 70}, что «температурные коэффициенты» могут достигать 1 м. д. на 100°. Поэтому экспериментальный способ изучения высокотемпературного равновесия малоэффективен, если разность химических сдвигов i -тых атомов конформеров мала (1 м. д. и меньше). Это, в частности, характерно для δ -атомов углерода в монозамещенных циклогексанах.

Уменьшить ошибку при расчете по данной схеме можно с помощью нескольких формальных приемов. Во-первых, можно исключить из рассмотрения те результаты, которым соответствуют относительно малые значения разности $|\delta_i^e - \delta_i^a|$. Во-вторых, при расчете среднего значения можно ввести «статистические веса» результатов отдельных измерений⁶²:

$$\langle p_e \rangle = \sum_i f_i p_e^i \quad (15)$$

где f_i — «статистический вес» значения p_e^i , причем

$$f_i = \frac{|\delta_i^e - \delta_i^a|}{\sum_{i=1}^N |\delta_i^e - \delta_i^a|} \quad (16)$$

При таком определении более надежные оценки p_e^i , полученные для больших разностей $|\delta_i^e - \delta_i^a|$, войдут с большим весом, причем можно допустить формально и включение результатов, приводящих к $p > 1$ или $p < 0$. Данные, полученные с использованием этой методики, находятся в разумном согласии с литературными оценками (см. табл. 4). В случае полизамещенных соединений наряду с экспериментальным способом измерения константы K можно воспользоваться также расчетным методом, причем в качестве расчетных значений химических сдвигов конформеров можно использовать значения, которые получаются по аддитивной схеме.

Оба метода изучения высокотемпературного равновесия расчета по аддитивной схеме были применены при исследованиях конформаций изомерных метилциклогексанолов⁶². Из данных, приведенных в табл. 5, следует, что обе методики дают близкие результаты. Во всех случаях доминирующим оказывается конформер с экваториальной ориентацией метильной группы (*ea*-конформер в обозначениях работы⁶²). Доля этого конформера минимальна в случае 1,2-*цис*-изомера и максимальна в случае 1,3-*транс*-изомера. Эта тенденция подтверждается данными низкотемпературных измерений (табл. 5).

Что касается использования при изучении высокотемпературных равновесий данных по константам ССВ, то следует заметить, что имеющиеся к настоящему времени экспериментальные данные весьма ограничены и в основном касаются фторированных циклогексанов^{39, 71} (т. е. констант $J(^{13}\text{C}—^{19}\text{F})$). По аналогии с усредненными химическими сдвигами, здесь также можно выделить два способа обработки данных, однако поскольку удовлетворительная схема расчета констант ССВ до сих пор отсутствует, к настоящему времени проверен только экспериментальный способ. В случае фторциклогексана наблюдаются константы ССВ ядер ^{19}F со всеми неэквивалентными ядрами ^{13}C для обоих конформеров при $T=183^\circ\text{K}$, а также средние константы ССВ при $T=300^\circ\text{K}$. Эти данные можно использовать в уравнении (14) для оценки доли экваториально-

ТАБЛИЦА 5

Доля преобладающего конформера $\langle p_e \rangle$ для изомерных метилциклогексано́лов (по значениям конформационно-усредненных химических сдвигов ЯМР ^{13}C при 300°K^{62})

Соединение	$\langle p_e \rangle_{\text{эксп}}$	$\langle p_e \rangle_{\text{расч}}$	н.т. * p_e
1,2-цис-(CH_3 , OH)-Циклогексан	0,74	0,84	0,81
1,3-транс-(CH_3 , OH)-	0,83	0,96	0,93
1,4-цис-(CH_3 , OH)-	0,81	0,85	0,88

* Получены из низкотемпературных спектров ЯМР ^{13}C посредством измерения интегральных интенсивностей сигналов отдельных конформеров.

ТАБЛИЦА 6

Константы ССВ $J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F})$ во фторциклогексане при 300°K и доля экваториального конформера

Параметр	Положение атома углерода			
	α	β	γ	δ
$J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}), \text{Гц}$	170,6	19,0	7,6	1,5
p_e^*	0,69	0,66	0,64	0,50
f_i	0,26	0,20	0,51	0,05

* Усредненное по положениям атома C значение $\langle p \rangle = 0,66$.

го конформера при 300°K аналогично тому, как это делается при анализе химических сдвигов (т. е. с введением «статистических весов» отдельных измерений) (табл. 6).

Полученное среднее значение доли экваториального конформера (0,66) близко совпадает со значением, полученным из данных по химическим сдвигам (0,65; см. табл. 4). Поскольку константы ССВ в меньшей степени подвержены влиянию таких факторов, как температура и растворитель, можно рассчитывать на успешное их применение в конформационном анализе.

5. Энтальпия и энтропия конформационного равновесия по данным спектров ЯМР ^{13}C

С теоретической точки зрения наибольший интерес представляют не значения свободной энергии ΔG_T^0 , а энтальпия ΔH^0 и энтропия ΔS^0 равновесия, поскольку именно эти величины связаны со структурой конформеров. Однако их экспериментальное определение весьма затруднено, поскольку требуется измерение констант равновесия в очень широком интервале температур. Имеющиеся по этому вопросу экспериментальные данные чрезвычайно отрывочны¹⁵ и не были подвергнуты критическому анализу. В связи с тем, что спектроскопия ЯМР ^{13}C позволяет проводить измерения константы равновесия K в двух температурных областях ($173-193$ и 300°K), были сделаны попытки определить значения ΔH^0 и ΔS^0 на основании значений ΔG_{183° и ΔG_{300° ^{61, 62}. Результаты этих оценок для серии замещенных циклогексанов собраны в табл. 7; следует, однако, отметить, что несмотря на сравнительно большую точность определения значения ΔG^0 (в среднем 10—20% для значений ΔG^0 — поряд-

ТАБЛИЦА 7

Значения конформационной энергии и значения энтальпии и энтропии равновесия для серии замещенных циклогексанов^{61,62}

Процесс инверсии	Заместители	$-\Delta G_{183}^0$, ккал/моль	$-\Delta G_{300}^0$, ккал/моль	$-\Delta H^0$, ккал/моль	$-\Delta S^0$, э. е.
	F Cl Br I	0,380 0,530 0,610 0,590	0,368 0,790 0,625 0,820	0,40 0,02 0,59 0,13	0,1 -2,6 -0,1 -2,3
	1,2-транс-(Cl, Cl) 1,2-транс-(Br, Br) 1,2-транс-(OCH ₃ , OH) 1,2-транс-(OCH ₃ , Cl) 1,2-транс-(OCH ₃ , Br)	0,34 -0,76 1,05 0,29 0,48	0,19 -0,51 1,42 0,26 0,37	0,61 -1,14 2,38 0,34 0,67	1,4 -2,0 3,2 0,3 1,0
	1,2-цис-(CH ₃ , OH)	0,53	0,62	0,40	0,75
	1,3-транс-(CH ₃ , OH)	0,94	0,94	0,94	0,0
	1,4-цис-(CH ₃ , OH)	0,74	0,86	0,56	-1,0

ка 0,5 ккал/моль), значения энтальпии и энтропии равновесия, определяемые как разность двух близких по температуре значений ΔG_T^0 , получаются с точностью около 0,3 ккал/моль и $\pm 1,5$ э. е.⁷² соответственно. Причем, как следует из анализа ошибок, точность быстро уменьшается по мере увеличения константы равновесия (для случая $K > 1$). Поэтому пока вряд ли целесообразно ставить вопрос о теоретической интерпретации данных по энтальпии и энтропии равновесия. Во всяком случае, имеющиеся данные (табл. 7) показывают, что значения энтропии равновесия ΔS^0 , как правило, попадают в диапазон ± 1 э. е. Это означает, что качественная интерпретация температурной зависимости конформационного равновесия может исходить из предположения о том, что энтропийный вклад отсутствует.

V. ДИНАМИКА ИНВЕРСИИ ЦИКЛА В ЗАМЕЩЕННЫХ ЦИКЛОГЕКСАНАХ

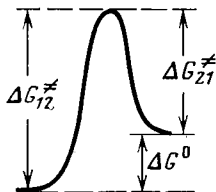
Как уже указывалось, изменения в спектре ЯМР, происходящие при изменении температуры образца (рис. 1), могут быть использованы для анализа динамики инверсии цикла. Для решения этой задачи необходимо найти четыре активационных параметра: значения ΔH_{12}^\ddagger и ΔS_{12}^\ddagger , характеризующие процесс превращения более устойчивого конформера в

менее устойчивый ($e \rightarrow a$, в случае монозамещенных циклогексанов), и значения ΔH_{21}^\ddagger и ΔS_{21}^\ddagger , характеризующие обратный процесс. Причем

$$\Delta G_{12}^\ddagger = \Delta H_{12}^\ddagger - T\Delta S_{12}^\ddagger; \quad \Delta H_{12}^\ddagger = \Delta H_{21}^\ddagger - \Delta H^0; \quad (17)$$

$$\Delta G_{21}^\ddagger = \Delta H_{21}^\ddagger - T\Delta S_{21}^\ddagger; \quad \Delta S_{12}^\ddagger = \Delta S_{21}^\ddagger - \Delta S^0.$$

Если известны равновесные параметры ΔH^0 , ΔS^0 , то задача сводится к определению двух параметров (например, ΔH_{12}^\ddagger и ΔS_{12}^\ddagger , см. схему).



Прежде чем перейти к анализу результатов исследования динамики циклов, полученных с помощью ЯМР ^{13}C , следует остановиться на некоторых особенностях метода ЯМР. Прежде всего отметим, что этот метод является, пожалуй, единственным доступным методом исследования динамики инверсии циклов замещенных циклогексанов. Данные, полученные с помощью других методов, чрезвычайно ограничены (см., например, ^{73, 74}) и критически не анализировались. Среди вариантов метода ЯМР распространение получили ЯМР ^1H (см. ⁵⁵) и ЯМР ^{19}F (см. ^{37, 59}). Исследования с помощью ЯМР ^{19}F , разумеется, ограничены фторированными циклогексанами (так называемый метод фторной метки, предложенный Робертсом ⁷⁵). При использовании ЯМР ^1H возникает принципиальное затруднение, заключающееся в сложном мультиплетном характере спектров, что обусловлено наличием сильной связи спинов в спектрах замещенных циклогексанов. Корректная интерпретация динамических эффектов в этом случае требует привлечения формализма матрицы плотности ^{21, 22}. Порядки систем уравнений и размерности соответствующих матриц, получающихся при таком описании, быстро растут с увеличением числа взаимодействующих спинов. Как правило, уже при трех спинах необходимо использовать мощные ЭВМ, а при пяти неэквивалентных группах взаимодействующих спинов даже с применением лучших современных ЭВМ задача становится практически неразрешимой. Для некоторых специальных систем (например дейтерированных соединений) возможно существенное понижение порядка систем уравнений ⁷⁶, однако до сих пор формализм матрицы плотности в исследованиях динамики инверсии производных циклогексана так и не был использован.

Следует также остановиться на общих ограничениях при исследовании формы потенциальной поверхности реакции инверсии цикла с помощью метода ЯМР. При рассмотрении этих ограничений можно исходить из феноменологических уравнений Блоха — Мак-Коннела для случая двухпозиционного обмена (см. ^{23, 77}). К такому типу обмена с двумя устойчивыми состояниями A_1 и A_2 относятся все инверсии в замещенных циклогексанах. На рис. 3 показана область возможного использования спектроскопии ЯМР при исследовании двухпозиционного обмена (заштрихованная область). Ограничения вытекают из следующих соображений. Во-первых, модуль $|\Delta G_{12}^\ddagger - \Delta G_{21}^\ddagger|$ не должен превышать 2 ккал/моль; это означает, что исследование сильно смещенных равновесий (или высокоэнергетических конформаций) затруднено. Во-вторых,

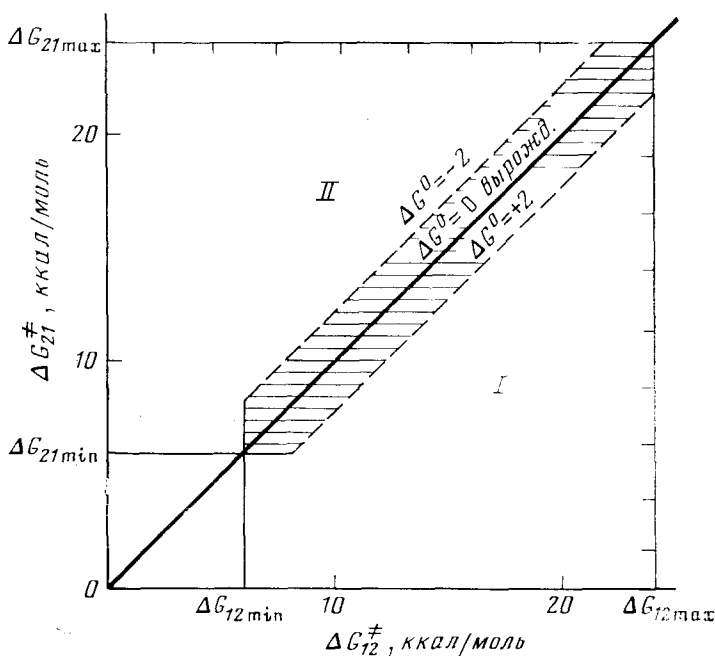


Рис. 3. Энергетическая диаграмма превращений $(A_1) \rightleftharpoons (A_2)$. Величины ΔG_{max} и ΔG_{min} соответствуют максимальному и минимальному значениям свободной энергии активации, которые можно измерять с помощью метода ЯМР, I — область преобладания конформера A_1 , II — область преобладания конформера A_2

значения ΔG_{12}^\ddagger и ΔG_{21}^\ddagger ограничены снизу реально достижимыми низкими температурами (6 ккал/моль для 120°K , и 8 ккал/моль для 170°K). В-третьих, ограничения сверху вызваны предельно достижимыми высокими температурами в датчиках ЯМР (473°K , что соответствует $\Delta G = 24$ ккал/моль). Реально исследуемая область оказывается еще более узкой, если учесть, что точность измерения динамических уширений быстро падает с увеличением «степени невырожденности» процесса. Этот факт отражает реальную ситуацию, сложившуюся, в частности, при изучении замещенных циклогексанов. В самом деле, большинство исследований динамики инверсии цикла, проведенные с помощью ЯМР ^1H (см. ^{55, 76, 78}) были посвящены вырожденным системам. Инверсия невырожденных систем исследовалась на трех моделях (фторциклогексан ³⁷, 1,2-транс-фториодциклогексан ⁵⁹ и 1,1-дифтор-3-хлорциклогексан ⁵⁸) с помощью метода ЯМР ^{19}F . Некоторые результаты, полученные с помощью ЯМР ^1H и ^{19}F , приведены в табл. 8 и 9.

В исследовании процессов внутримолекулярной динамики ^{27, 81} спектроскопия ЯМР ^{13}C имеет также ряд практических преимуществ перед другими вариантами метода ЯМР. Важнейшее преимущество состоит в том, что спектры ЯМР ^{13}C , измеренные в режиме полной развязки от протонов, не содержат спиновых мультиплетов и, следовательно, допускают применение более простого формализма, основанного на уравнениях Блоха — Мак-Коннела. Второе преимущество заключается в большем диапазоне изменения химических сдвигов (примерно в 20 раз превышающем диапазон величин химических сдвигов протонов), что дает, в принципе, возможность измерять более быстрые процессы. Следует,

ТАБЛИЦА 8

Параметры активации инверсии цикла в замещенных циклогексанах
(вырожденный случай)

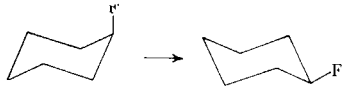
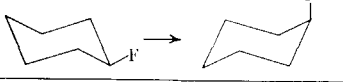
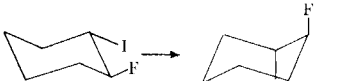
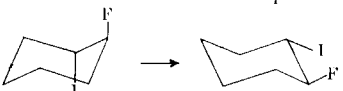
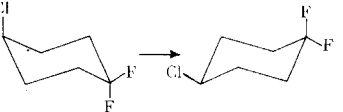
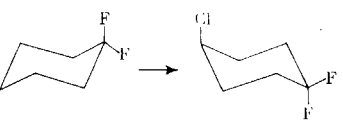
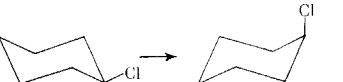
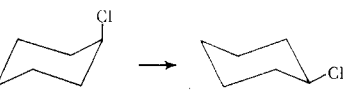
Процесс инверсии *	ΔG_{300}^\ddagger , ккал/моль	ΔH^\ddagger , ккал/моль	ΔS^\ddagger , э. е.	T_f , °K**	Метод ЯМР	Ссылка
	10,0	$10,8 \pm 0,1$	$2,8 \pm 0,5$	178	$^1\text{H}-\{^2\text{H}\}$	76
	10,5	$8,9 \pm 0,5$	$-5,4 \pm 2$	169	^{19}F	58
	9,5	$10,4 \pm 0,4$	$3,0 \pm 2$	170	^{19}F	58
	10,2	$11,3 \pm 0,7$	$3,7 \pm 3$	182	$^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$	79
	10,3	$9,3 \pm 0,7$	$-3,5 \pm 3$	168	$^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$	79
	9,8	$11,4 \pm 0,7$	$-4,5 \pm 3$	178	$^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$	79
	9,8	$11,0 \pm 0,7$	$4,1 \pm 3$	177	$^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$	79
	10,4	$6,4 \pm 0,2$	$-13,2 \pm 1$	142	$^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$	96
	12,2	$9,9 \pm 0,6$	$-7,7 \pm 2,5$	196	$^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$	68

* Кругом обозначается метильная группа.

** T_f — температура стереохимической жесткости, при которой скорость обмена составляет 1 сек^{-1} .
Значения T_f определялись по приближенной формуле $T_f \cong \Delta H/(\Delta S + 58,2)$, которая следует из формулы (1) для $k = 1 \text{ сек}^{-1}$.

ТАБЛИЦА 9

**Параметры активации инверсии цикла в замещенных циклогексанах
(невыврожденный случай)**

Процесс инверсии	$\Delta G_{300^\circ}^\ddagger$, ккал/моль	ΔH^\ddagger , ккал/моль	ΔS^\ddagger , э. е.	Метод	Ссылка
	10,15	9,40	2,51	ЯМР	37
	10,32	9,87	-1,46	^{19}F	
	10,20	10,83	2,1	ЯМР	59
	9,54	10,17	2,1	^{19}F	
	9,8	10,2	1,4	ЯМР	58
	10,1	10,8	2,5	^{19}F	
	10,7	$12,6 \pm 0,4$	$6,4 \pm 0,5$	ЯМР	26
	11,4	$13,0 \pm 0,4$	$5,3 \pm 0,5$	$^{13}\text{C}-(^1\text{H})$	

однако, отметить, что исследования процессов инверсии цикла в замещенных циклогексанах методом ЯМР ^{13}C пока сравнительно ограничены и посвящены в основном вырожденным процессам (см. табл. 8). Невыврожденная инверсия была изучена только на одном примере инверсии хлорциклогексана (см. табл. 9). В этом, последнем, случае перспективы использования ЯМР ^{13}C пока весьма проблематичны. Что касается вырожденных процессов, то представленные данные несомненно показывают, что метод ЯМР ^{13}C является более универсальным.

Несмотря на достижения в области экспериментального исследования процессов инверсии, в литературе до сих пор не предложено последовательного способа интерпретации этих данных. Это обусловлено общим состоянием теоретического описания рассматриваемого процесса ^{12, 16, 17}. Имеющиеся оценки ¹⁷, проведенные с помощью метода Вестхаймера (вариант метода атом-атомных потенциалов), дают только качественное согласие с экспериментальными данными, причем во всех

случаях точность экспериментальных данных оказывается существенно выше точности расчета.

В связи с отсутствием в настоящее время количественной теории конформационных превращений оправданным является интерес многих исследователей к различным приближенным методам анализа динамики инверсии, дающим возможность установить факт протекания инверсии цикла и определить приближенную термодинамическую характеристику этого процесса. В качестве такой характеристики можно использовать значения свободной энергии активации, вычисляемой непосредственно из значения константы скорости (1) при определенной температуре. Иногда в качестве этой температуры используют температуру стереохимической жесткости T_r ³², которая определяется по характеру уширения линий на стадии медленного обмена (T_r — температура, при которой константа скорости обмена равна 1 сек^{-1}). Для вырожденных инверсий, изученных с помощью ЯМР ^{13}C , значения T_r приведены в табл. 8. Следует указать, что значение T_r изменяется в широких пределах ($142\text{—}196^\circ \text{K}$). Укажем, что совсем недавно с помощью метода ЯМР ^{13}C удалось установить, что γ -гексаметил-(*aеаеае*)-циклогексан является жестким уже при комнатных температурах и испытывает инверсию только при нагревании до 370°K ; оценки свободной энергии активации дали значение, равное $17,6 \text{ ккал/моль}$ ³³. Метод ЯМР ^{13}C является наиболее эффективным и универсальным методом поиска аномальных барьеров инверсии.

VI. ХИМИЧЕСКИЕ СДВИГИ ЯДЕР ^{13}C В ИНДИВИДУАЛЬНЫХ КОНФОРМЕРАХ ЗАМЕЩЕННЫХ ЦИКЛОГЕКСАНОВ

В тех случаях, когда имеются достаточно веские основания считать, что конформационное равновесие сильно смещено в сторону одного конформера, можно в качестве индивидуальных спектральных характери-

ТАБЛИЦА 10

Химические сдвиги (δ , м. д.) * ЯМР ^{13}C в монозамещенных циклогексанах $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{X}$, где X — заместитель, конформационная энергия которого $\geq 2 \text{ ккал/моль}$

X	Положение атома углерода			
	α	β	γ	δ
C_2H_5	12,6	6,1	—0,5	—0,2
<i>n</i> - C_4H_9	10,8	6,5	—0,5	—0,3
<i>трет</i> - C_4H_9	21,2	0,5	0,1	—0,5
C_6H_{11}	16,7	3,2	—0,2	—0,2
C_6H_5	17,5	7,3	—0,2	—0,9

* Относительно циклогексана (из данных работы³⁴).

стик доминирующего конформера использовать данные высокотемпературных спектров (при $T=300^\circ \text{K}$). Такое приближение оказывается справедливым для большинства алкильных групп; соответствующие данные по химическим сдвигам приведены в табл. 10. Однако в общем случае, когда характер конформационного равновесия неизвестен, необходимо изучение низкотемпературных спектров. Для монозамещенных циклогексанов соответствующие данные представлены в табл. 11. Для метильной группы приводятся данные, полученные на основании оптимизации аддитивной схемы для определения химических сдвигов⁴⁴.

ТАБЛИЦА II

Химические сдвиги δ , м. д., (относительно C_6H_{12}) ЯМР ^{13}C в монозамещенных циклогексанах

X	δ , м. д.	Положение атома углерода				Растворитель	Ссылки
		α	β	γ	δ		
F	δ_i^e	64,38	5,53	-3,46	-2,57	CS_2	39
	δ_i^a	61,12	2,93	-7,11	-2,11		
	$\delta_i^a - \delta_i^e$	-3,26	-2,60	-3,65	0,46		
Cl	δ_i^e	32,80	10,62	-0,14	-1,81	CS_2	39
	δ_i^a	33,12	6,89	-6,61	-0,97		
	$\delta_i^a - \delta_i^e$	0,32	-3,73	-6,47	0,84		
Br	δ_i^e	25,13	11,75	1,35	-1,41	CS_2	39
	δ_i^a	28,35	7,90	-5,48	-0,55		
	$\delta_i^a - \delta_i^e$	3,22	-3,85	-6,83	0,86		
I	δ_i^e	3,64	13,40	2,28	-1,67	CS_2	39
	δ_i^a	11,30	9,04	-4,19	-0,89		
	$\delta_i^a - \delta_i^e$	7,66	-4,36	-6,47	0,88		
OH	δ_i^e	42,59	8,51	-1,65	-1,03	CS_2	42
	δ_i^a	37,92	5,28	-6,73	-0,61		
	$\delta_i^a - \delta_i^e$	-4,67	-3,23	-5,08	0,42		
OCH_3	δ_i^e	51,80	4,49	-2,80	-1,76	CF_2Cl_2	40
	δ_i^a	47,05	1,75	-7,23	-1,37		
	$\delta_i^a - \delta_i^e$	-4,75	-2,74	-4,43	0,39		
OCOCH_3	δ_i^e	45,79	5,03	-2,38	-1,73	CF_2Cl_2	40
	δ_i^a	42,08	2,76	-6,34	—		
	$\delta_i^a - \delta_i^e$	-3,71	-2,27	-6,72	—		
NO_2	δ_i^e	57,59	3,88	-2,78	-2,41	CS_2	42
	δ_i^a	54,02	1,10	-5,85	-1,26		
	$\delta_i^a - \delta_i^e$	-3,57	-2,78	-3,07	1,15		
NC	δ_i^e	24,86	6,67	-2,64	-1,82	CF_2Cl_2	40
	δ_i^a	23,29	3,52	-6,87	-1,82		
	$\delta_i^a - \delta_i^e$	-1,57	-3,15	-4,23	0,0		
CN	δ_i^e	1,38	2,81	-1,93	-1,93	CF_2Cl_2	40
	δ_i^a	0,09	-0,93	-4,53	-1,41		
	$\delta_i^a - \delta_i^e$	-1,29	-3,74	-2,60	0,52		
HgOAc	δ_i^e	20,30	—	—	—	CDCl_3	49
	δ_i^a	24,78	—	—	—		
	$\delta_i^a - \delta_i^e$	4,48	—	0,0	—		
CH_3	δ_i^e	5,96	9,03	0,05	-0,22	*	44
	δ_i^a	1,40	5,41	-6,37	-0,06		
	$\delta_i^a - \delta_i^e$	-4,56	-3,62	-6,42	0,16		

* Данные получены путем оптимизации аддитивной схемы расчета химических сдвигов полизамещенных соединений.


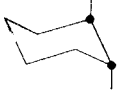

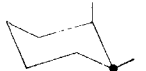
ТАБЛИЦА 11 (окончание)

X	δ , м. д.	Положение атома углерода				Раствори- тель	Ссыл- ка
		α	β	γ	δ		
$\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$	δ_i^e	-2,75	3,37	1,48	-0,57	CD_2Cl_2	84
	δ_i^a	—	—	-1,61	—		
	$\delta_i^a - \delta_i^e$	—	—	-3,09	—		
$\text{Pb}(\text{CH}_3)_3$	δ_i^e	8,54	6,16	2,56	-0,85	CD_2Cl_2	84
	δ_i^a	11,22	4,69	-1,62	-0,85		
	$\delta_i^a - \delta_i^e$	2,68	-1,47	-4,18	0,0		

Вообще аддитивные схемы для вычисления химических сдвигов ^{13}C получили широкое распространение (см., например, подборку данных в обзоре ²⁵), в частности, как один из наиболее эффективных методов отнесения линий спектра. Аддитивные схемы строятся с помощью системы инкрементов $\Delta_i(X)$, каждый из которых характеризует влияние заместителя X на сдвиги i -того атома незамещенной молекулы. Индекс i описывает возможные положения атома углерода циклогексана относительно заместителя. Таким образом, химические сдвиги ЯМР ^{13}C , приведенные к значению сдвига циклогексана (27,50 м. д. относительно

ТАБЛИЦА 12

Неаддитивные поправки для расчета химических сдвигов ЯМР ^{13}C замещенных атомов углерода в 1,2-производных циклогексана (в м. д.)

Конформация *	Заместители		
	CH_3 , CH_3	Cl , Cl	Br , Br
	2,45 ⁴⁴	4,7 ⁴²	6,5 ⁶¹
	—	6,7 ⁴²	9,2 ⁶¹
	3,43 ⁴⁴	6,9 ⁴²	—
	2,91 ⁴⁴	6,9 ⁴²	—

* Рассматриваемый атом выделен точкой.

тетраметилсилана в δ -шкале), можно рассматривать как инкременты $\Delta_i(X)$.

Аддитивные схемы для расчета химических сдвигов ЯМР ^{13}C успешно использовались при анализе спектров дихлоридов циклогексана ⁴⁵, метилциклогексанолов ⁶², серии 1,2-дизамещенных соединений ⁶¹, полиметилциклогексанов ⁴³, метильных производных метилциклогексанола ⁸⁵,

метилхлоридов⁸⁶ и т. д. В большинстве случаев отклонения не превышали 2 м. д. Заметные отклонения в сильные поля (>2 м. д.) обнаруживаются систематически только в одном случае, при анализе сдвигов атомов углерода C(1) и C(2) в 1,2-дизамещенных соединениях. Неаддитивность сдвигов, обнаруживаемая в 1,2-дизамещенных циклогексанах, имеет вероятно общий характер, поскольку аналогичные отклонения (называемые иногда «орто-эффектом») найдены и в других 1,2-дизамещенных соединениях: производных бензола⁴, циклопропана⁸⁷, этилена⁸⁸, циклооктана⁸⁹. Заметим, что при диаксиальной ориентации заместителей этот эффект максимален (табл. 12). Таким образом, природа этого явления, вероятно, обусловлена суммарным влиянием электронных и стерических факторов.

В принципе, включение неаддитивных поправок может привести к улучшению соответствия между экспериментальными и расчетными значениями химических сдвигов. Улучшенная схема инкрементов предложена пока только для полиметилциклогексанов⁴⁴, причем удалось достичь согласия с экспериментом в пределах нескольких десятых м. д. Что касается самих инкрементов $\Delta_i(X)$, то в качестве наиболее интересной особенности отмечается смещение сигнала γ -атома углерода в сторону сильного поля в аксиальном конформере (в среднем на 5—6 м. д. относительно экваториального конформера). Это смещение (так называемый γ -эффект), впервые обнаруженное Грантом⁸⁹ на примере метилциклогексанов, в общем случае интерпретируется как отражение «через-пространственного» взаимодействия атомов водорода, стоящих при γ -атомах углерода цикла, с заместителем. Величина γ -эффекта метильной группы, согласно Гранту и Чини⁹⁰, зависит от расстояния r_{CH} и угла θ , образованного связью C—H метильной группы и направлением C...H. Зависимость эта описывается формулой

$$\Delta\gamma = 1680 \cos \theta \cdot \exp(-2,67r_{\text{CH}}). \quad (18)$$

Простота этой чисто геометрической модели объясняет интерес к γ -эффекту в литературе по конформационному анализу шестичленных гетероциклов^{91, 92}. Следует отметить, что в некоторых случаях γ -эффект проявляется слабее (например, для заместителей F, OCH₃, NO₂, см. табл. 11), а для грубозамещенных соединений вообще отсутствует⁴⁹. Попытки экспериментально найти зависимость значений $\Delta\gamma$ от r_{CH} (или r_{CH}) не увенчались успехом (см., например, анализ γ -эффектов во фторзамещенных стероидах⁹³).

Обращаясь к более узкому классу галогенциклогексанов, можно проследить зависимость химических сдвигов от электроотрицательности заместителя (рис. 4). При увеличении электроотрицательности E (по Полингу), химические сдвиги для α -атома углерода возрастают, для β - и γ -атомов уменьшаются, а для δ -атомов зависимость близка к линейной. Соответствующие смещения $\Delta\delta = \delta_i^e - \delta_i^a$ составляют $\Delta\delta_\alpha = -7 \div 5$; $\Delta\delta_\beta = 2,5 \div 4,5$; $\Delta\delta_\gamma = 4 \div 6$; $\Delta\delta_\delta = 0 \div -1$ (все значения в м. д.).

Что касается констант ССВ⁴⁴ с участием ядер ^{13}C (в замещенных циклогексанах), то о них пока известно сравнительно мало; некоторые данные можно найти в работах^{39, 71}. При исследовании низкотемпературных спектров фторциклогексана обнаружено, что значения всех констант ССВ ($^{13}\text{C}-^{19}\text{F}$) между соответствующими атомами углерода в индивидуальных конформерах различны (значения этих констант приведены в табл. 13). Наиболее сильные изменения испытывает константа $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F})$. Различие соответствующих констант, вероятно, обусловлено зависимостью константы $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F})$ от диэдрального угла Φ , образованного плоскостями FC _{α} C _{β} и C _{α} C _{β} C _{γ} . Величины диэдральных углов

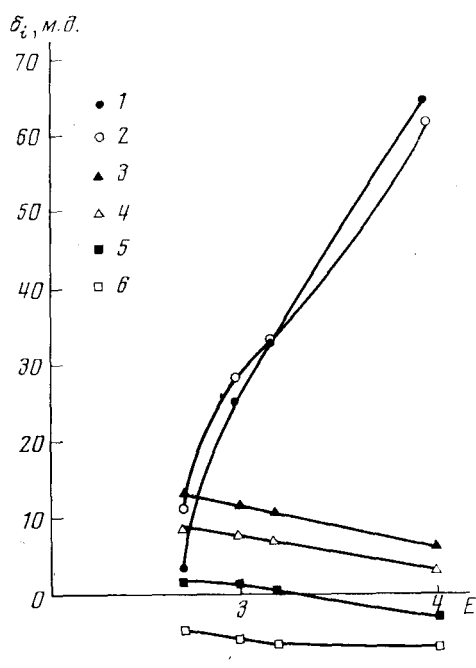
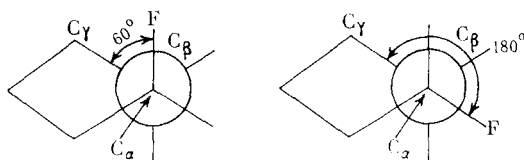


Рис. 4. Зависимость химических сдвигов ЯМР ^{13}C α -, β - и γ -атомов углерода в аксиальных (а) и экваториальных (е) конформерах галогенциклогексанов от электроотрицательности (по Полингу). Обозначения: 1 — α_e , 2 — α_a , 3 — β_e , 4 — β_a , 5 — γ_e , 6 — γ_a

равны 60 и 180° для аксиального и экваториального конформеров соответственно.



Предполагая, что зависимость констант $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F})$ от диэдрального угла Φ описывается «карплусовской» кривой типа $A + B \cos^2 \Phi$, можно на основании данных табл. 13 оценить значения коэффициентов A

ТАБЛИЦА 13

Константы ССВ $J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F})$, Гц, в конформерах фторциклогексана (при $T=183^\circ\text{K}$)³⁹

Константы ССВ	Положение атома углерода			
	α	β	γ	δ
J_a ,	167,0	21,5	1,0	<1
J_e ,	172,2	17,7	11,5	2,0
$ J_e - J_a $	5,2	3,8	10,5	~ 1

и B , что дает $A = -2,5$ гц и $B = 14$ гц; таким образом, вблизи от $\Phi = 0$ константа $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F})$, вероятно, меняет знак. Обсуждение абсолютно-го знака константы $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F})$ проводится в работе⁹⁴.

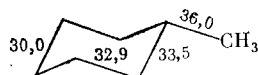
В настоящее время нет надежных сведений о константах $J(^{13}\text{C}-\text{H})$ в рассматриваемых соединениях. Ограниченные данные, полученные из спектров ЯМР ^{13}C некоторых циклических соединений^{4, 95}, свидетельст-

вуют о том, что константы $^1J(^{13}\text{C}-\text{H})$ могут быть использованы при стереохимических исследованиях, поскольку обнаруживается различие в значениях этих констант для аксиального и экваториального протонов*.

Еще одним полезным источником информации могут стать значения констант $J(^{13}\text{C}-^{13}\text{C})$ между атомами углерода, связанными σ -связью. В последние годы интерес к исследованиям этих констант ССВ существенно вырос^{97, 98} в связи с успехами техники регистрации спектров ЯМР ^{13}C и достижениями в области расчета констант ССВ. Гюнтер и Херриг⁹⁸, в частности, на основании обобщения экспериментальных данных предложили уравнение, описывающее зависимость $^1J(^{13}\text{C}-^{13}\text{C})$ от длины связи $\text{C}-\text{C}$. Если оба атома углерода имеют sp^3 -гибридизацию, то это уравнение имеет вид:

$$J(^{13}\text{C}-^{13}\text{C}) = (-167,2 \pm 9,4)r_{\text{CC}} + (294,4 \pm 13,5). \quad (19)$$

Данные по величинам $J(^{13}\text{C}-^{13}\text{C})$ в рассматриваемом классе соединений сообщены пока только для метилциклогексана⁴² (экваториальный конформер). Ниже приводятся значения констант $^{13}\text{C}-^{13}\text{C}$ при соответствующих связях $\text{C}-\text{C}$



Сходство значений этих констант в данном соединении свидетельствует о том, что длины связей $\text{C}-\text{C}$ различаются весьма незначительно (не более чем на 0,02 Å).

* *
*

Таким образом, спектроскопия ЯМР ^{13}C позволяет добиться определенного прогресса при решении такой классической задачи конформационного анализа, какой является исследование равновесия конформеров в замещенных циклогексанах. Этот прогресс состоит в существенном расширении круга изучаемых объектов, появлении универсальных методов измерения констант равновесия и динамики инверсии цикла. В известных случаях точность этих методов, основанных на данных спектров ЯМР ^{13}C , не уступает точности других химических и физических методов.

Следует упомянуть, что в последнее время спектроскопия ЯМР ^{13}C была применена для решения и других, более сложных, задач динамической стереохимии. В частности, с помощью спектров ЯМР ^{13}C удалось достичь определенного понимания конформационных превращений в циклооктане⁹⁹, некоторых его производных^{100, 101}, некоторых средних и больших предельных циклах¹⁰² и циклических кетонах^{103, 104}.

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. Фаррар, Э. Беккер, Импульсная и Фурье-спектроскопия ЯМР, «Мир», М., 1973.
2. E. F. Mooney, P. H. Winson, in Annual Reviews on NMR Spectroscopy, ed. E. F. Mooney, vol. 2, Acad. Press, N. Y., 1972, p. 153.
3. N. Wilson, J. B. Stothers, in Topics in Stereochemistry, eds. E. L. Eliel, N. L. Allinger, vol. 8, John Wiley and Sons, N. Y., 1974, p. 2.

* Для самого циклогексана данные по константам $^{13}\text{C}-\text{H}$ были получены в недавнем исследовании¹⁰⁵ низкотемпературных спектров ЯМР ^{13}C d_{11} -циклогексана: $^1J(^{13}\text{C}-\text{H}_a) = 122,44$; $^1J(^{13}\text{C}-\text{H}_e) = 126,44$; $^2J(^{13}\text{C}-\text{H}_a) = -3,94$; $^2J(^{13}\text{C}-\text{H}_e) = -3,69$; $^3J(^{13}\text{C}-\text{H}_a) = 2,12$; $^3J(^{13}\text{C}-\text{H}_e) = 8,12$; $^4J(^{13}\text{C}-\text{H}_a) = -0,31$; $^4J(^{13}\text{C}-\text{H}_e) = -0,50$ (все значения в Гц).

4. Г. Леви, Г. Нельсон, Руководство по спектроскопии ЯМР ^{13}C , «Мир», М., 1975.
5. J. B. Stothers, Carbon-13 NMR Spectroscopy, Acad. Press, N. Y., 1972.
6. F. Wehrli, T. Wirthlin, Interpretation of Carbon-13 NMR Spectra, Heyden, L., 1976.
7. В. М. Поганов, Стереохимия, «Химия», М., 1976.
8. H. Sachse, Z. Phys. Chem., 10, 203 (1892).
9. O. Hassel, Quart. Rev., 7, 221 (1953).
10. D. H. Barton, Science, 169, 539 (1970).
11. Э. Илиел, Н. Аллинджер, С. Энжиал, Г. Моррисон, Конформационный анализ, «Мир», М., 1969.
12. В. Г. Дашевский, Конформации органических молекул, «Химия», М., 1974.
13. H. Booth, in Progress in NMR Spectroscopy, eds J. Emsley, J. Feeney, L. Sutcliffe, vol. 5, Pergamon Press, 1969, p. 33.
14. О. А. Анисимова, Ю. А. Пентин, в сб. Современные проблемы физической химии, том 7, Изд-во МГУ, 1973.
15. F. R. Jensen, C. H. Bushweller, in Advances in Alicyclic Chemistry, eds. H. Hart, G. Karabatsos, vol. 3, Acad. Press, N. Y., 1971, p. 139.
16. J. B. Hendrikson, J. Am. Chem. Soc., 83, 4537 (1961).
17. N. Allinger, M. A. Miller, F. A. VanCatledge, J. A. Hirsch, Там же, 89, 4345 (1967).
18. M. Squillacote, R. S. Sheridan, O. L. Chapman, F. A. L. Anet, Там же, 97, 3244 (1975).
19. R. J. Abraham, Z. L. Rosetti, Tetrahedron Letters, 1972, 4965.
20. M. R. Wilcott, R. E. Davis, in NMR Shifts Reagents, ed. R. E. Sievers, Acad. Press, 1973, p. 159.
21. C. S. Johnson, in Advances in Magnetic Resonance, ed. J. Waugh, vol. 1, Acad. Press, N. Y., 1965, p. 33.
22. G. Binsch, in Topics in Stereochemistry, vol. 3, Intersci., N. Y., 1968, p. 97.
23. Н. М. Сергеев, Успехи химии, 42, 769 (1973).
24. F. R. Jensen, C. H. Bushweller, J. Am. Chem. Soc., 91, 3223 (1969).
25. G. J. Martin, M. L. Martin, S. Odier, Org. Magn. Resonance, 7, 2 (1975).
26. О. А. Субботин, Н. М. Сергеев, Тезисы доклада на XI Европейском конгрессе по молекулярной спектроскопии, Таллин, 1973.
27. G. Engelhardt, E. Lippmaa, T. Pekk, J. Prakt. Chem., 312, 935 (1970).
28. T. Pekk, E. Lippmaa, Org. Magn. Resonance, 3, 679 (1971).
29. U. Vogeli, W. von Philipsborn, Org. Magn. Resonance, 7, 617 (1975).
30. R. Ernst, in Advances Magn. Resonance, ed. J. Waugh, vol. 2, Acad. Press, N. Y., 1966.
31. R. Freeman, H. D. W. Hill, J. Chem. Phys., 54, 3367 (1971).
32. D. E. Jones, H. Sternlicht, J. Magn. Resonance, 6, 167 (1972).
33. H.-J. Schneider, W. Freitag, J. Am. Chem. Soc., 98, 478 (1976).
34. H. Fritz, H. Sauter, J. Magn. Resonance, 18, 527 (1975).
35. F. Wehrli, in NMR Spectroscopy of Nuclei Other Than Protons, eds. T. Axenrod, G. Webb, John Wiley and Sons, N. Y., 1974, p. 157.
36. T. Pekk, H. Kooskora, E. Lippmaa, Org. Magn. Resonance, 8, 5, (1976).
37. F. A. Bovey, E. W. Anderson, F. P. Hood, R. L. Kornegay, J. Chem. Phys., 40, 3099 (1964).
38. E. W. Garbisch, in Conformational Analysis: Scope and Present Limitations, ed. E. Chiurdouglu, Acad. Press, N. Y., 1971, p. 93.
39. О. А. Субботин, Н. М. Сергеев, J. Am. Chem. Soc., 97, 1080 (1975).
40. H.-J. Schneider, V. Hoppen, Tetrahedron Letters, 1974, 579.
41. F. A. L. Anet, C. H. Bradley, C. W. Buchanan, J. Am. Chem. Soc., 93, 258 (1971).
42. О. А. Субботин, Н. М. Сергеев, Chem. Commun., 1976, 141.
43. D. K. Dalling, D. M. Grant, J. Am. Chem. Soc., 89, 6612 (1967).
44. D. K. Dalling, D. M. Grant, Там же, 94, 5318 (1972).
45. О. А. Субботин, Н. М. Сергеев, Anal. Chem., 48, 545 (1976).
46. H.-J. Schneider, D. Heiske, V. Hoppen, M. Schommer, Tetrahedron Letters, 1974, 1971.
47. I. K. O'Neill, M. A. Pringuer, Org. Magn. Resonance, 6, 398 (1974).
48. H.-J. Schneider, J. Am. Chem. Soc., 94, 3636 (1972).
49. F. A. L. Anet, J. Krane, W. Kitching, D. Doddrell, D. Praeger, Tetrahedron Letters, 1974, 3255.
50. S. Berger, F. K. Kreissl, D. M. Grant, J. D. Roberts, J. Am. Chem. Soc., 97, 1805 (1975).
51. E. W. Garbisch, Abstract of paper presented at International Symposium on the Conformational Analysis, Bruxelles, 1969.
52. J. A. Hirsch, in Topics in Stereochemistry, vol. 1, Intersci., N. Y., 1967.
53. F. R. Jensen, C. H. Bushweller, B. H. Beck, J. Am. Chem. Soc., 91, 344 (1969).
54. W. Kitching, D. Praeger, D. Doddrell, F. A. L. Anet, J. Krane, Tetrahedron Letters, 1975, 759.
55. L. W. Reeves, K. O. Stromme, Trans. Faraday Soc., 57, 390 (1961).
56. R. J. Abraham, Z. L. Rosetti, J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1973, 582.

57. D. S. Bailey, J. A. Walder, J. B. Lambert, J. Am. Chem. Soc., 94, 177 (1972).
58. S. L. Spassov, D. L. Griffith, E. S. Glazer, K. Nagarajan, J. D. Roberts, Там же, 89, 88 (1967).
59. L. D. Hall, D. L. Jones, Canad. J. Chem., 51, 2914 (1973).
60. H. J. Schneider, R. Price, T. Keller, Angew. Chem., 83, (1971).
61. О. А. Субботин, Н. М. Сергеев, Н. С. Зефиоров, Л. Г. Гурвич, Ж. орг. химии, 11, 2233 (1975).
62. О. А. Subbotin, N. M. Sergeyev, V. Khlopkov, Yu. G. Bundel, N. N. Nikishova, Tetrahedron, в печати.
63. H. Booth, Chem. Commun., 1973, 945.
64. R. B. Lemieux, J. W. Lown, Canad. J. Chem., 42, 893 (1964).
65. T. L. Hill, J. Chem. Phys., 16, 399 (1948).
66. Дж. Эмсли, Дж. Финей, Л. Сатклифф, Спектроскопия ЯМР высокого разрешения, т. 2, «Мир», 1968, стр. 526.
67. R. J. Abraham, G. Gatti, J. Chem. Soc. (B), 1969, 961.
68. O. Yamamoto, M. Yanagisawa, K. Hayamizu, G. Kotowycz, J. Magn. Resonance, 9, 216 (1973).
69. T. Pekk, E. Lippmaa, XIX Congress AMPERE, Heidelberg, Abstracts of papers, 1976.
70. H.-J. Schneider, W. Freitag, M. Schommer, J. Magn. Resonance, 18, 393 (1975).
71. F. J. Weigert, J. D. Roberts, J. Am. Chem. Soc., 93, 2361 (1971).
72. N. M. Sergeyev, Org. Magn. Resonance, в печати.
73. R. A. Pethrick, E. Wyn-Jones, Quart. Rev., 23, 301 (1969).
74. J. Stokr, B. Schneider, J. Jakes, J. Mol. Structure, 15, 87 (1973).
75. J. D. Roberts, Chem. in Britain, 1963, 529.
76. F. A. L. Anet, A. J. Bourne, J. Am. Chem. Soc., 89, 760 (1967).
77. G. Binsch, in Dynamic Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, eds. L. Jackman, F. A. Cotton, Acad. Press, N. Y., 1975, p. 45.
78. P. T. Inglefield, E. Krakower, L. W. Reeves, R. Stewart, Mol. Phys., 15, 63 (1968).
79. D. K. Dalling, D. M. Grant, L. F. Johnson, J. Am. Chem. Soc., 93, 3678 (1971).
80. В. Г. Бережной, Н. М. Сергеев, Ж. структ. химии, 17, 360 (1976).
81. Yu. K. Grishin, N. M. Sergeyev, O. A. Subbotin, Yu. A. Ustynyuk, Mol. Phys., 25, 297 (1973).
82. N. M. Sergeyev, G. I. Avramenko, A. V. Kisin, V. A. Korenevsky, Yu. A. Ustynyuk, J. Organomet. Chem., 32, 55 (1971).
83. H. Werner, G. Mann, H. Jancke, G. Engelhardt, Tetrahedron Letters, 1975, 1917.
84. W. Kitching, D. Doddrell, J. B. Grutzner, J. Organomet. Chem., 107, C5 (1976).
85. Y. Senda, J. Ishiyama, S. Imaizumi, Tetrahedron, 31, 1601 (1975).
86. О. А. Субботин, В. Хлопков, Н. М. Сергеев, Азербайдж. химич. журнал, в печати.
87. О. А. Subbotin, A. S. Kozmin, Yu. K. Grishin, N. M. Sergeyev, I. G. Bolesov, Org. Magn. Resonance, 4, 53 (1972).
88. C. Miyajima, K. Takahashi, K. Nishimoto, Там же, 6, 413 (1974).
89. D. M. Grant, B. V. Cheney, J. Am. Chem. Soc., 89, 5315 (1967).
90. B. V. Cheney, D. M. Grant, Там же, 89, 5319 (1967).
91. D. Zimmerman, R. Ottinger, J. Reisse, H. Christol, J. Brugidou, Org. Magn. Resonance, 6, 346 (1974).
92. E. L. Eliel, W. F. Bailey, L. D. Kopp, R. L. Willer, D. M. Grant, R. Bertrand, K. A. Christensen, D. K. Dalling, M. W. Duch, E. Wenkert, F. M. Schell, D. W. Cochran, J. Am. Chem. Soc., 97, 322 (1975).
93. D. D. Giannini, P. A. Kollman, N. S. Bhacca, M. E. Wolf, Там же, 96, 5462 (1974).
94. J. F. Hinton, L. W. Jaques, J. Magn. Resonance, 17, 95 (1975).
95. D. F. Ewing, in Annual Reports in NMR Spectroscopy, ed. E. F. Mooney, vol. 6, Acad. Press, 1975, p. 389.
96. D. Doddrell, C. Charrier, B. L. Hawkins, W. O. Crain, L. Harris, J. D. Roberts, Proc. Nat. Acad. Sci. US, 67, 1588 (1970).
97. G. E. Maciel, in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of Nuclei Other Than Protons, eds. T. Axenrod, G. Webb, Wiley Intersci., N. Y., 1974, p. 187.
98. H. Gunther, W. Herrig, Chem. Ber., 106, 3938 (1973).
99. F. A. L. Anet, Fortschr. Chem. Forschung, 45, 169 (1974).
100. H.-J. Schneider, T. Keller, R. Price, Org. Magn. Resonance, 4, 907 (1972).
101. О. А. Субботин, Н. М. Сергеев, Ж. структ. химии, 16, 907 (1975).
102. F. A. L. Anet, A. K. Cheng, J. J. Wagner, J. Am. Chem. Soc., 94, 9250 (1972).
103. F. A. L. Anet, B. N. Chmurny, J. Krane, Там же, 95, 4423 (1973).
104. F. A. L. Anet, A. K. Cheng, J. Krane, Там же, 95, 7877 (1973).
105. V. A. Chertkov, N. M. Sergeyev, J. Amer. Chem. Soc., 99, 6750 (1977).
106. H. Booth, J. R. Everett, J. Chem. Soc., Chem. Comm., 278 (1976).