



Universitatea „Al. I. Cuza”-Iași
Facultatea de Chimie
Catedra de Chimie Organică și Biochimie

Analiza conformațională la sistemele ciclice de 6 atomi (saturate și nesaturate)

Cazul ciclohexanului

Structura neplanară a inelului ciclohexanului a fost imaginată de Sachse (1890) sub înfățișarea a două forme în care atomii de carbon sunt situați în planuri diferite.

Cele două forme denumite de Sachse forma rigidă și forma flexibilă sunt cunoscute uzual sub denumirea de „scaun” și „barcă”(baie).

eng. chair=scaun; boat=barcă

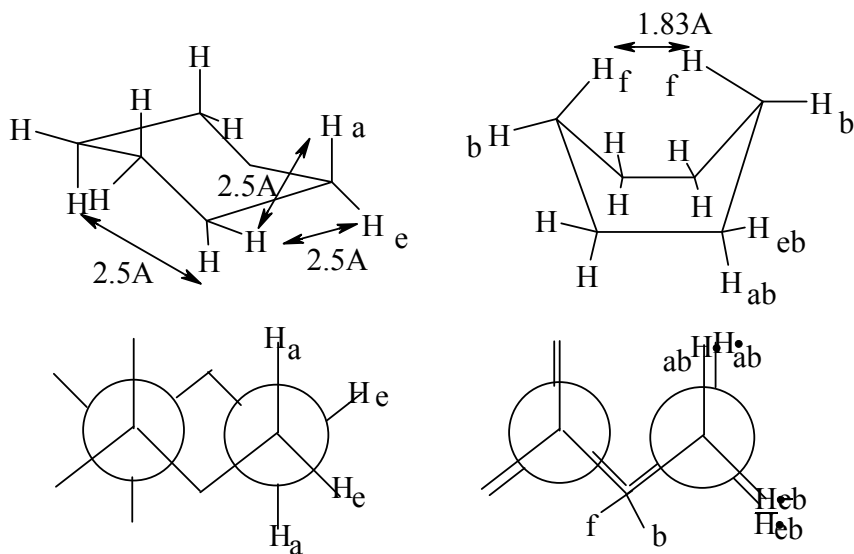
ger. sessel=scaun; wane= vană, baie

Tot Sachse postulează existența a două tipuri de substituenți denumiți ulterior: ecuatoriali (e) resp axiali (a). Ipoteza greșită a lui Sachse a fost că a presupus imposibilitatea izomerizării unei forme a ciclohexanului în cealaltă formă scaun decât la temperaturi înalte, deci implicit sugestia existenței a doi izomeri (diaxial și diecuatorial) ai acidului trans-tetrahidrotereftalic.

Mohr (1918) reia ipoteza lui Sachse și arată că cele două forme ale unui derivat substituit al ciclohexanului sunt ușor interconvertibile, ca rezultat al liberei rotații în jurul legăturii σ și ca atare izomerii nu sunt separabili.

Demonstrația experimentală a existenței legăturilor e și a a revenit lui Kohlrausch (1936) și a fost ulterior confirmată de Hassel (1943) și Pitzer (1947).

Bazele analizei conformaționale a ciclohexanului au fost puse de Barton odată cu apariția lucrării sale „Experientia”. **6**, 316 (1950).



Forma scaun

Este lipsită de tensiune angulară (Bayer, unghiul = $109^{\circ}28'$) cât și de tensiune torsională (Pitzer), deoarece nu se manifestă interacțiuni de repulsie van der Waals datorită distanței dintre atomii de H intercalați care depășesc suma razelor van der Waals ($1,2+1,2=2,4\text{Å}$).

În forma scaun ideală corespunzătoare modelelor utilizate uzual, valoarea unghiului de torsiune (Φ) este 60° , corespunzător unghiului de valență de $109^{\circ}28'$. Această geometrie a moleculei este lipsită de tensiune torsională (Pitzer) însă dpdv al tensiunii angulare (Bayer) situația este puțin diferită.

După cum s-a dovedit experimental, unghiul normal de valență C-CH₂-C în normal alcani = $112,4^{\circ}$ astfel încât în forma scaun ideală a ciclohexanului trebuie să existe tensiune angulară calculată la cca. 1 kcal/mol. Pe de altă parte o formă scaun cu un unghi normal de $112,4^{\circ}$ ar trebui să aibă unghiul de torsiune $\Phi = 52^{\circ}$ (calculat cu ajutorul relației $\cos\Phi/2 = 1/2\cos\Phi/2$) generând o tensiune Pitzer de 0,7-0,8 kcal/mol. Considerând conformația cu minim de energie determinăm echilibrul energiei torsionale și angulare, punctul de echilibru ar trebui să fie stabilit pentru $\Phi = 55,8^{\circ}$ și unghiul de valență = $111,1^{\circ}$. Pentru aceste valori tensiunea totală este repartizată $\approx 0,2$ kcal/mol pentru ambele forme de tensiune. Datele experimentale cu ajutorul RMN confirmă val $\Phi = 58^{\circ}$, iar difracția electronică de $55,9^{\circ}$.

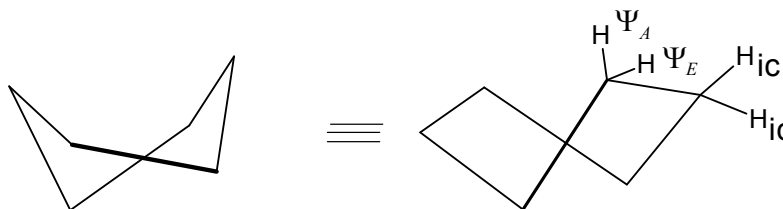
Se admite deci pentru geometria reală a ciclohexanului o aplatizare a formei scaun ideale ce corespunde $\Phi=56^\circ$ și unghiului de valență $=110^\circ$, ca urmare a acestei aplatizări legăturile axiale sunt ușor deviate spre exterior, astfel încât ele nu mai sunt perfect paralele, ci fac între ele un unghi $=7^\circ$.

Forma barcă (flexibilă)

Este mult mai puțin stabilă decât forma scaun, deoarece (în ciuda faptului că nu are tensiune angulară) eclipsarea celor 8 atomi de H ecuatorială barcă (eb) și axială barcă (ab) aduce cu sine o tensiune de torsiune, iar între cei 2 atomi de H ce ocupă pozițiile „flagpole” distanțați la 1.83Å se manifestă interacțiuni puternice de repulsie de tip van der Waals, ceilalți 2 atomi de H ocupând poziții „bowsprit” sunt intercalați între eb și ab. Datorită interacțiunilor menționate, forma barcă nu reprezintă o conformație cu minim de energie, fiind cu $6,9\text{ kcal/mol}$ mai puțin stabil ca forma scaun.

eng. flagpole=catarg; bowsprit=bompres

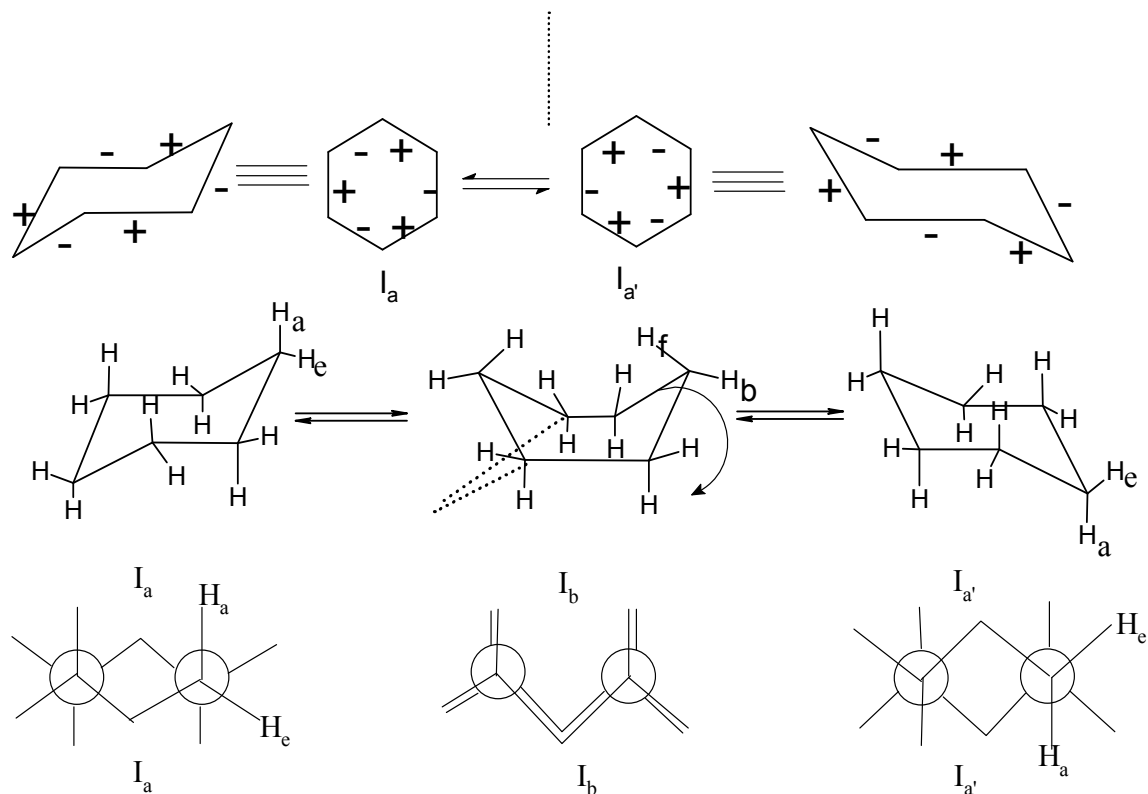
Pentru a se stabiliza forma barcă trece într-o formă distorsionată denumită „skew boat” sau forma „twist” adică barcă torsionată (răsucită, oblică), în cadrul căreia interacțiunile f-f sunt diminuate (prin mărirea distanței), iar atomii de H eb și ab sunt puțin intercalați. Conformația barcă torsionată este de fapt cea mai stabilă a formei flexibile (barcă), cu $1,6\text{ kcal/mol}$ mai stabilă decât forma barcă și cu $3,5\text{ kcal/mol}$ mai puțin stabilă decât forma scaun.



Pozițiile substituenților în forma barcă torsionată (reprezentarea uzuală II) sunt modificate față de cele ale formei barcă obișnuită, purtând denumirea de izociclinal (ic) și psi ecuatorial (Ψ_E) și psi axial (Ψ_A).

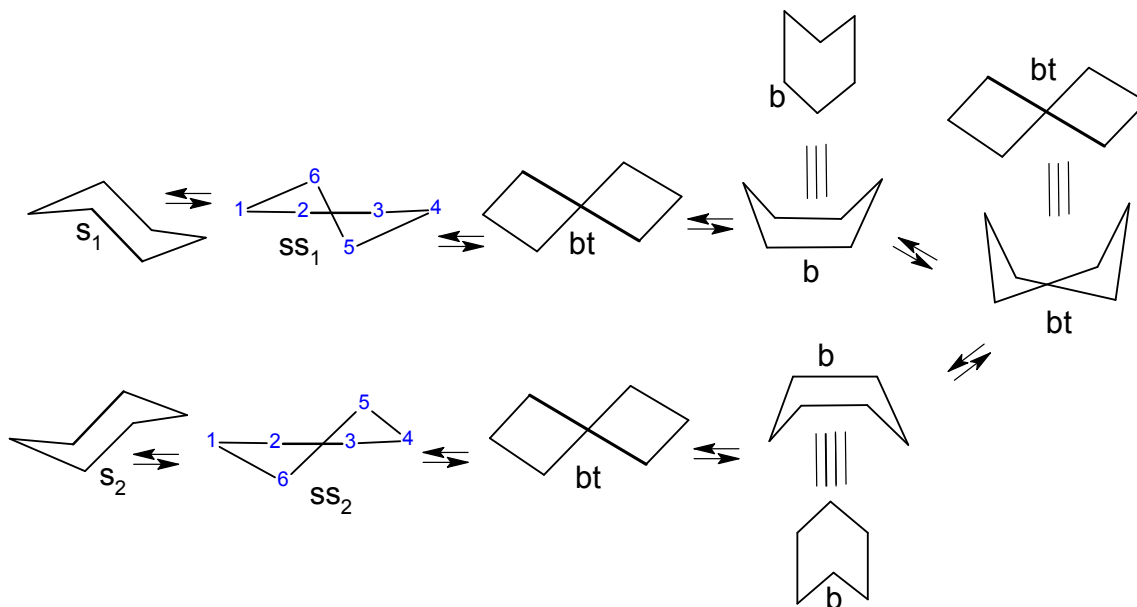
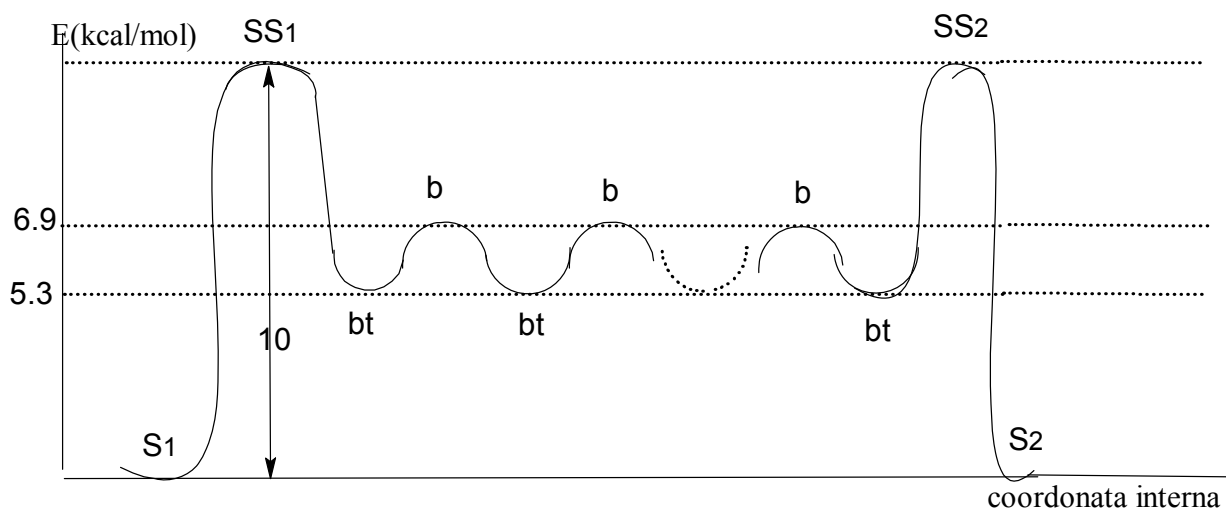
Molecula ciclohexanului poate trece dintr-o formă scaun în cealaltă formă scaun (echivalentă) prin intermediul formei barcă, rezultat al acestei izomerizări conformaționale fiind trecerea tuturor atomilor de H cu orientare ecuatorială la orientare axială și invers (fig.1).

Inversia moleculei ciclohexanului reprezintă de fapt conversia între două forme de același fel având unghiul de torsiune de aceeași valoare absolută dar de semn contrar, așa cum reiese din reprezentarea echilibrului $I_a \leftrightarrow II_a$



Inversia inelului ciclohexanic se realizează prin intermediul unei forme de tranziție semiscaun asemănătoare cu a ciclohexenei, care posedă patru atomi de C în același plan (notată cu ss în figura următoare) și care reprezintă conformația (cu maxim de energie) prin care se trece de la forma scaun s_1 la forma flexibilă barcă ce poate să-și micșoreze ceva din surplusul de energie (cca. 1,6kcal/mol) torsionându-se la forma twist (t). Forma flexibilă (barcă sau twist) are acumulată suficientă energie pentru a depăși bariera de energie a formei semiscaun, fie revenind la forma scaun inițială s_1 , fie trecând la forma scaun inversată s_2 (cu pozițiile a devenite e și invers).

Diagrama energetică a procesului de inversie a formelor scaun între ele trecând prin formele semiscaun ss_1 și ss_2 , barcă (b) și barcă torsionată (bt), este reprezentată în figura următoare, alături de procesul de izomerizare conformațională în cadrul căruia sunt înfățișate ambele posibilități de reprezentare a formelor barcă.

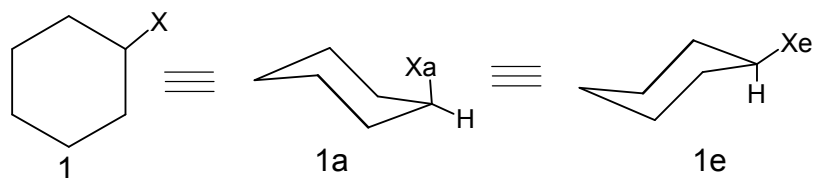


Molecula ciclohexanului există preferențial în forma stabilă scaun, cu 5,3kcal/mol mai stabilă decât forma twist și cu 6,9kcal/mol decât forma barcă. Această diferență este suficient de mare pentru ca forma flexibilă să reprezinte o proporție neglijabilă față de cea scaun, dar suficient de mică pentru ca cele două forme scaun ale ciclohexanului să nu fie separabile ci doar detectabile cu ajutorul metodelor fizice de investigare.

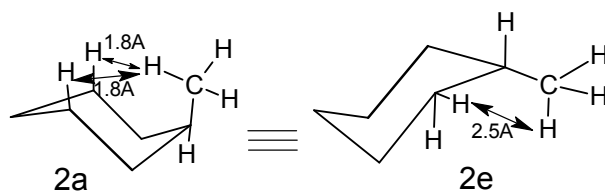
Derivații monosubstituiți ai ciclohexanului

Pot exista în două forme de echilibru una cu substituentul orientat ecuatorial (e), cealaltă cu substituentul orientat axial (a).

Bariera energetică ce separă cele două forme scaun, fiind sub limita de 15-20kcal/mol (care ar permite separarea lor la temperatura camerei) conformerii pot fi doar puși în evidență ca unități distincte cu ajutorul metodelor fizice de investigare (RMN), dar nu pot fi evidențiați ca atare.



După cum am văzut în cazul conformației scaun a ciclohexanului nesubstituit, distanța dintre atomii de H adiacenți din molecula ciclohexanului cis-1,2-ea sau trans-1,2-ee ca și a celor din pozițiile 1,3 sin-axiale este de 2,5Å și depășește suma razelor van der Waals a H. În cazul substituenților mai voluminoși decât H (utilizăm drept exemplu grupa CH₃) se observă că în timp ce pentru substituenții din poziții ecuatoriale (2e) distanțele dintre atomii de H (2,5Å) depășesc suma razelor van der Waals (și în consecință nu apar impedimente), pentru substituenții în poziții axiale (2a) aceste distanțe se reduc la 1,8Å și în consecință substituentul axial va fi supus unei repulsii van der Waals.



Rezultă o mai mare stabilitate a conformației ecuatoriale, așa că valoarea energiei conformaționale (entalpie liberă conformațională) $\Delta G^\circ = -RT \ln K$, pentru echilibrul $2a \leftrightarrow 2e$ va fi negativă.

Intensitatea repulsiilor dintre grupa CH₃ a și cei 2 atomi de H sin-axiali se poate evalua observând că interacțiunile în cauză se pot asimila cu interacțiunile gauche din butan.

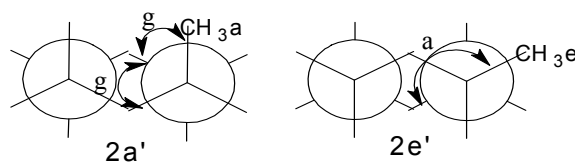


Diagrama energetică a procesului de interconversie a celor 2 conformeri ai metilciclohexanului se deosebește de diagrama corespunzătoare a ciclohexanului

În digramă este reprezentată doar calea parcursă de o moleculă la care aplatizarea ciclului se realizează prin trecerea atomului C₄ în același plan cu atomii vecini C₃ și C₅, dar există posibilitatea ca aplatizarea să se producă și la atomii C₁, C₂, C₃ rezultă deci 4 conformații semiscaun extrem de asemănătoare, dar totuși neechivalente din punct de vedere energetic.

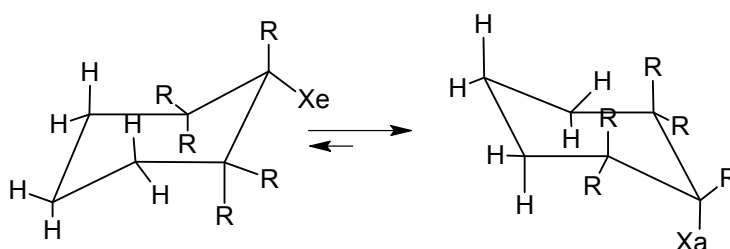
Din valoarea barierei energetice ce separă cei doi conformeri ($\Delta G^\circ = 1,7 \text{ kcal/mol}$), s-a găsit o distribuție de 95% conformer ecuatorial și 5% conformer axial.

s-au evaluat valorile entalpiei libere conformaționale ΔG° pentru diferite grupe X dintre care câteva referitoare la echilibrul $1a \leftrightarrow 1e$ sunt redate în tabelul următor. Toate valorile ΔG° sunt negative, evidențiind stabilitatea mult mai mare a conformerului ecuatorial:

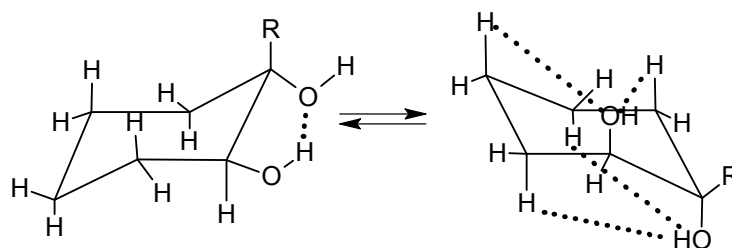
Grupare X	F	Cl Br I	OH	OCH ₃	OEt	COOH	CH ₃	Et	iPr	C ₆ H ₅	tBu
$-\Delta G^\circ$	0,25	0,4 - 0,5	0,7	0,7	0,9	1,2	1,7	1,8	2,1	3,1	5,6

Luând în considerație valorile ΔG° pentru grupele iPr și tBu din acest tabel și determinăm distribuția celor doi conformeri e-a se poate constata că pentru cele două cazuri echilibrul conformațional este practic complet deplasat spre conformerul ecuatorial ($\approx 97\%$ respectiv $99,99\%$). Acesta este motivul pentru care numeroase studii configuraționale și conformaționale utilizează grupele iPr și tBu ca substituenți („holding grup”) care fixează molecula, „înghețând” echilibrul conformațional.

Excepții în care substituentul nu adoptă o conformație ecuatorială:



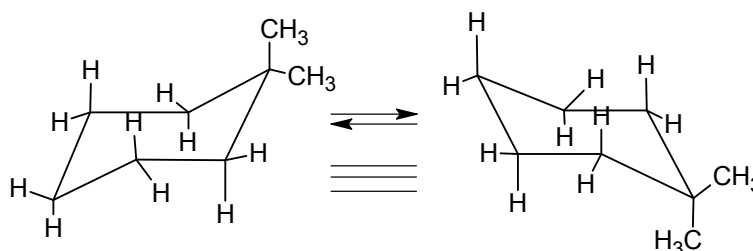
Întrucât interacțiunile gauche ale substituentului X cu cei 4 substituenți R de la atomul de C vecin depășesc interacțiunile lui X cu cei 2 atomi de H axiali din pozițiile 3,5.



În acest caz conformația axială a substituentului R este cerută de realizarea legăturilor de H dintre cele două grupe OH, legături care se realizează atunci când cele două grupe OH sunt ambele în poziții ecuatoriale.

Derivații disubstituiți ai ciclohexanului

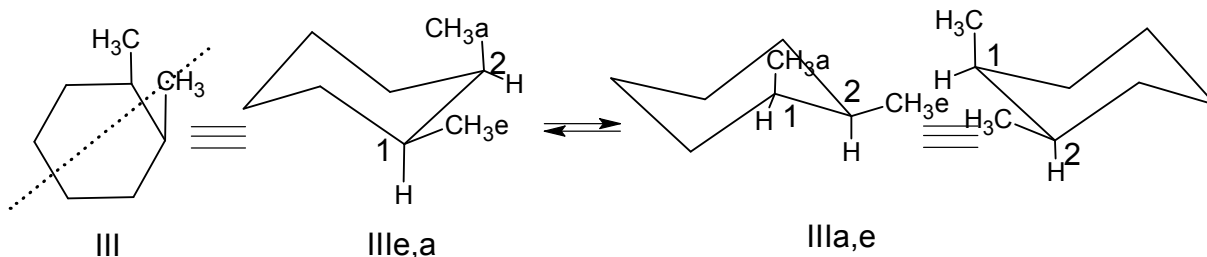
Derivații 1,1 disubstituiți cu substituenți identici prezintă echilibru conformațional în cadrul căruia cei doi conformeri sunt identici superpozabili.



În cazul substituenților diferiți echilibrul se stabilește în favoarea conformerului în molecula căruia substituentul mai voluminos ocupă poziția ecuatorială.

Derivații 1,2 disubstituiți

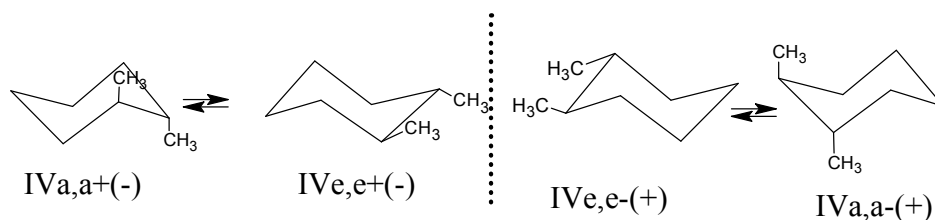
Pot exista în două configurații distincte: cis și trans, în cadrul cărora apar echilibrele conformaționale IIIe,a ↔ IIIa,e și IVe,e ↔ IVa,a (sunt reprezentate doar formele scaun, neglijându-se cele flexibile – barcă și barcă torsionată).



Referitor la derivații cis-1,2-disubstituiți ai ciclohexanului cu substituenți identici (de exemplu cis-1,2-dimetil ciclohexanul), trebuie menținut faptul că analiza conformațională pune în evidență existența a două conformații scaun chirale IIIe,a și IIIa,e (molecula nu mai are plan de simetrie ca în cazul moleculei III considerată plană), reprezentând doi antipozii optici, binențeles în cantități echimoleculare, care se transformă cu ușurință unul într-altul. Datorită joasei bariere energetice a acestei interconversii, perechea de antipozii ± este neseparabilă (la temperatură normală).

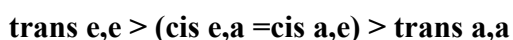
În timp ce modelele plane ale chimiei organice clasice arată că e vorba de o formă mezo, optic inactivă, cu plan de simetrie, aplicarea principiilor analizei conformaționale conduce la evidențierea unei perechi d,l neseparabile.

Trans-1,2 dimetil ciclohexanul există în două conformații IVe,e și IVa,a echilibrul conformațional fiind puternic deplasat spre conformerul diecuatorial. Molecula nu posedă plan de simetrie și se va prezenta sub forma a doi antipozii optici, separabili, deoarece de data aceasta ei nu se mai transformă unul într-altul ca în cazul izomerului cis.



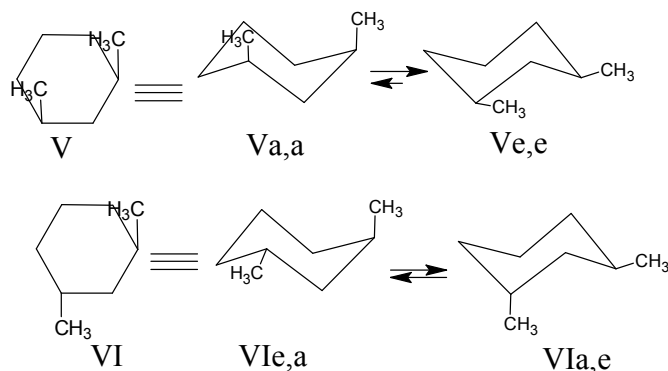
În ceea ce privește stabilitatea izomerilor cis și trans se pot efectua calcule luând în considerație interacțiunile gauche care apar în structurile conformerilor corespunzători celor două configurații.

Comparând între toți confiormerii, ordinea stabilității apare astfel:



Derivații 1,3 - disubstituiți

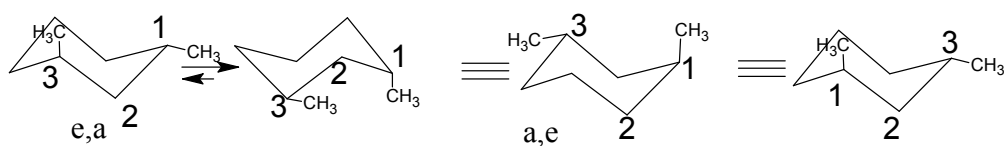
Sub forma diastereoizomerilor cis și trans prezintă o situație inversată a stabilității în sensul că izomerul cis putând exista sub forma unui conformer diecuatorial $V_{e,e}$, este mai stabil decât cel trans care în ambele configurații ($VI_{e,a}$ și $VI_{a,e}$) posedă câte un substituent axial



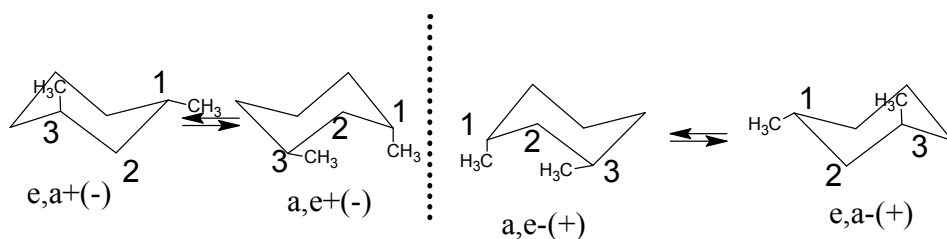
Diferența de stabilitate între conformerii e,e și a,a ai izomerului cis a 1,3 - dimetilciclohexanului este și mai mare ca în cazul derivatului 1,2 (în cazul 1,3 mai apar și interacțiuni între două grupări metil 1,3 sin axiale).

Din punct de vedere al activității optice, în cazul substituenților identici (1,3 - DMC), izomerul cis cu toți conformerii săi, prezintă plan de simetrie, astfel că substanța este optic inactivă. În cazul substituenților diferiți substanța prezintă activitate optică, nemaivând plan de simetrie.

Izomerul trans al 1,3 DMC prezintă activitate optică fiind vorba de o moleculă chirală. Conversia rapidă a conformerilor a,e în e,a nu duce la cei doi antipozii optici (ca în cazul 1,2 DMC) ci la obținerea a două conformații care de fapt sunt identice, superpozabile:

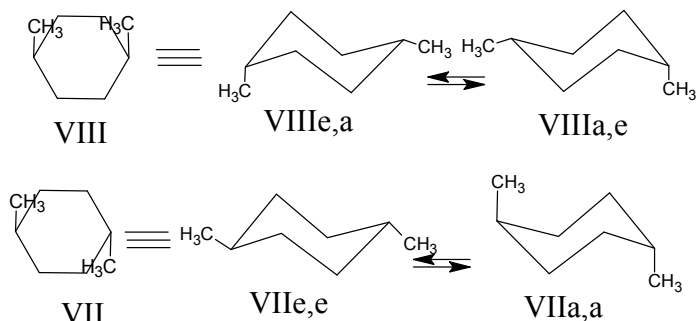


Pornind însă de la oricare din cei doi antipozii optici, izomerizarea conformațională duce tot la perechea de antipozii optici.



Derivații 1,4 disubstituiți

Prezintă o situație similară cu a derivaților 1,2, în sensul că izomerul trans (VII) este mai stabil decât cel cis (VIII), primul putând exista sub forma unui conformer diecuatorial:



Ambele configurații și toate cele 4 conformații au plan de simetrie și în consecință nu prezintă activitate optică.

Analiza conformațională a derivaților disubstituiți ai ciclohexanului aduce o explicație clară și logică a stabilității diferite a izomerilor 1,2 și 1,4 față de izomerii 1,3 pe baza predominanței conformațiilor cu grupări ecuatoriale.

Înainte de 1947, (an ce coincide cu începutul aplicării principiilor analizei conformaționale) se considera că toți izomerii trans în sisteme ciclice sunt mai stabili decât cei cis și s-a atribuit pe această bază, în mod greșit, configurația derivaților 1,3 disubstituiți ai ciclohexanului.

Recapitulăm sub forma unui tabel datele menționate cu ocazia discutării stabilității derivaților disubstituiți ai ciclohexanului.

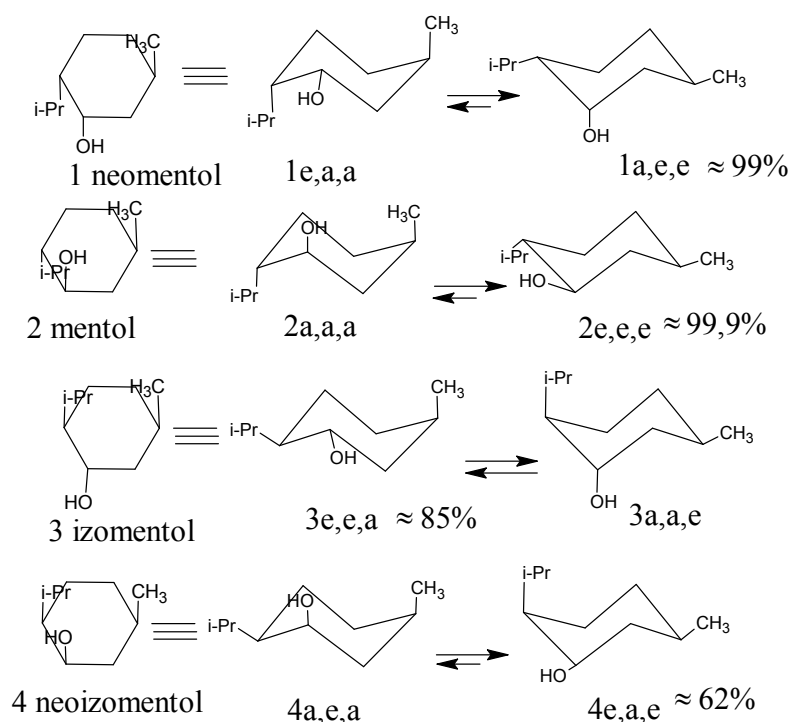
Izomer	Conf.	Nr. inter. gauche	H*	ΔH calc.*	ΔH exp.*	ΔG exp.* t \leftrightarrow c
1,2	cis	e,a a,e	3	2,7	1,8	1,87
	trans	e,e a,a	1 4	0,9 3,6		
1,3	cis	e,e a,a	0 4	0 5,5**	-1,8	-1,96
	trans	e,a a,e	2	1,8		
1,4	cis	e,a a,e	2	1,8	1,8	1,9
	trans	e,e a,a	0 4	0 3,6		

*valorile H, ΔH și ΔG sunt exprimate în kcal/mol. Diferențele sunt calculate între conformerii mai stabili ai fiecărei configurații.

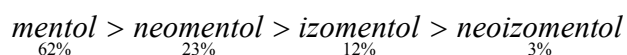
**intervin și interacțiunile 1,3 sindiaxiale

Stereochimia mentolilor

Mentolul (2 – izopropil – 5 – metil – ciclohexanolul) conține în moleculă 3 atomi de C chirali, se poate prezenta sub forma a $2^3=8$ izomeri optici (4 perechi de enantiomeri) în funcție de aranjamentul reciproc diferit al celor trei substituenți față de inelul ciclohexanic.

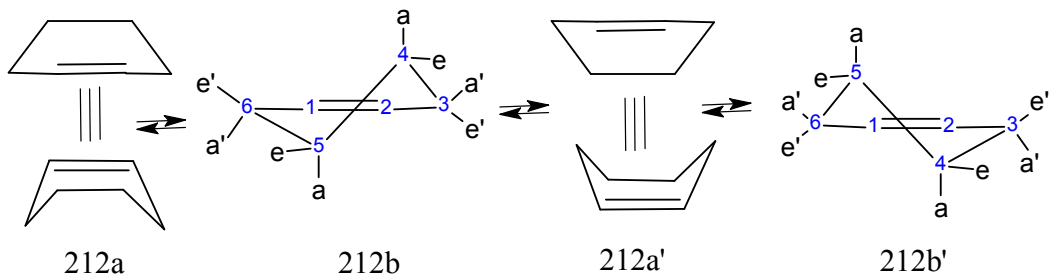


După cum se observă cel mai stabil este mentolul care poate exista într-o conformație triecuatorială. Ordinea stabilității celor 4 izomeri ai 2 – izopropil – 5 – metil – ciclohexanolului este:



Ciclohexena și ciclohexadiena

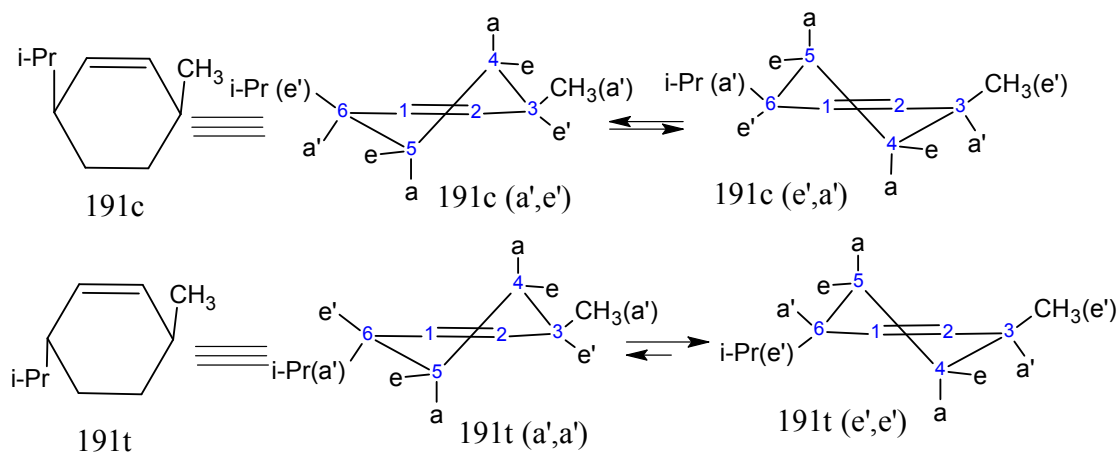
Ciclohexena, având în moleculă o legătură dublă endociclică, cu hibridizare sp^2 , posedă o structură în cadrul căreia 4 din cei 6 atomi de C sunt situați în același plan. Rezultă astfel două tipuri de conformații caracteristice: conformația semibarcă (212a) și conformația semiscaun (212b). În timp ce conformația semiscaun se deosebește esențial de conformația scaun a ciclohexanului, cea semibarcă este de fapt o conformație foarte apropiată de cea clasică a ciclohexanului.



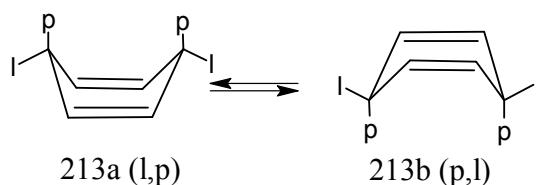
Conformația distorsionată semiscaun reprezintă o structură chirală, însă datorită joasei bariere energetice care separă cele două conformații (cei doi enantiomeri) semiscaun 212b și 212b', interconvertibile, ciclohexena nu prezintă activitate optică.

Conformația semiscaun mult mai stabilă decât cea semibarcă se caracterizează prin existența la atomii de C 4 și 5 a unor poziții ecuatoriale (e) și axiale (a), în timp ce atomii de C3 și 6 posedă substituenți pseudoecuatoriali (e') și pseudoaxiali (a').

Cu ajutorul difracției cu raze X a fost pusă în evidență pentru mulți compuși existența conformației stabile semiscaun în care, dacă există substituenți, aceștia ocupă preferențial pozițiile ecuatoriale respectiv pseudoecuatoriale. Un exemplu concret îl constituie molecula (-) – cis – și (+) – trans – 2 – mentenei (191c și 191t) cu conformații stabile în care substituenții ocupă preferențial poziții pseudoecuatoriale:

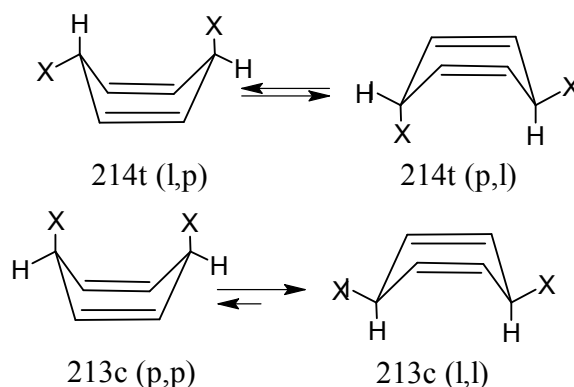


1,4 – Ciclohexadiena se prezintă într-o conformație barcă simetrică în echilibru cu o altă formă barcă echivalentă.

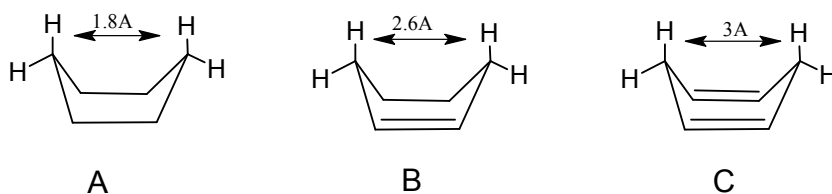


În cadrul echilibrului conformațional $213a \leftrightarrow 213b$, separat printr-o foarte joasă barieră energetică pozițiile perpendiculare (p) devin liniare (l) și invers.

În cazul derivaților substituiți în pozițiile 3 și 6, izomerul cis (214c) este mai stabil decât cel trans (214t), putând exista sub forma unui conformer diliniar 214c (l,l), pe când în izomerul trans unul din substituenți ocupă totdeauna o poziție perpendiculară.

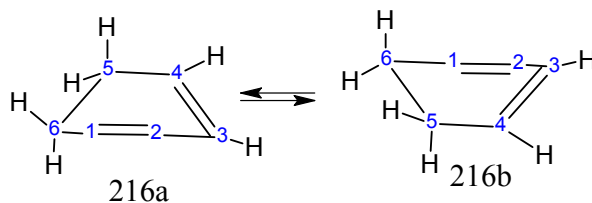


De remarcat faptul că în conformația barcă a ciclohexadienei distanța între substituenții p,p este mult mai mare decât distanța dintre substituenții flagpole în cazul conformerului barcă al ciclohexanului, ca urmare interacțiunile van der Waals pentru aceste poziții sunt mult diminuate în cazul ciclohexadienei.



În figură se prezintă comparativ conformația barcă a ciclohexanului (A), a ciclohexenei (B) și a ciclohexadienei (C) scoțând în evidență diferențele ce apar ca urmare a aplatizării bărcii datorită hibridizării sp^2 , respectiv a lărgirii unghiului de valență la 120° .

1,3 – ciclohexadiena cu cele două legături duble conjugate poate adopta două conformații 216a,b ce reprezintă de fapt structuri intermediare între cea semibarcă și cea semiscaun.



Bibliografie:

S., Mager, „Stereochimie organică. Diastereoizomeria”, Univ.<<*Babeș Bolyai*>> - Cluj-Napoca; Facultatea de Tehnologie Chimică, 1980.

Moldoveanu Costel
Anul II Master secția CBCH

6.ianuarie.2003