

3. Konformační analýza alkanů a cykloalkanů

Konformace je prostorové uspořádání molekuly vzniklé rotací kolem jednoduché vazby. *Konformer* je konformace v lokálním minimu na hyperploše potenciální energie.

Původ bariéry rotace kolem jednoduché vazby:

- Sterická repulze skupin (zanedbatelná pro H).
- Stabilizující překryv σ a σ^* ve střídaté (staggered) konformaci.
- Destabilizující překryv dvou σ orbitalů v zákrytové (eclipsed) konformaci.

Cykloalkany

Prostorové uspořádání cykloalkanů je výsledkem působení především těchto sil:

- *Úhlové (Baeyerovo) pnutí* je způsobeno odchylkou vnitřního úhlu cyklu od ideálního vazebného úhlu ($109,5^\circ$ pro sp^3 atom uhlíku).
- *Torzní (Pitzerovo) pnutí* způsobené odpuzováním skupin a orbitalů (podobně jako u alkanů).

Cyklopropan

Planární molekula. Kombinace torzního pnutí (zákrytová konformace atomů vodíku) a úhlového pnutí (banánové τ vazby) znamená nestabilitu cyklu a jeho zvýšenou reaktivitu. Celkové napětí cyklu je asi 115 kJ mol^{-1} .



Torzní pnutí



Banánové vazby

Cyklobutan

Zborcená konformace (agnl. puckered) – tvar molekuly je výsledkem vyvážení torzního a úhlového pnutí. Celkové napětí cyklu je asi 110 kJ mol^{-1} .



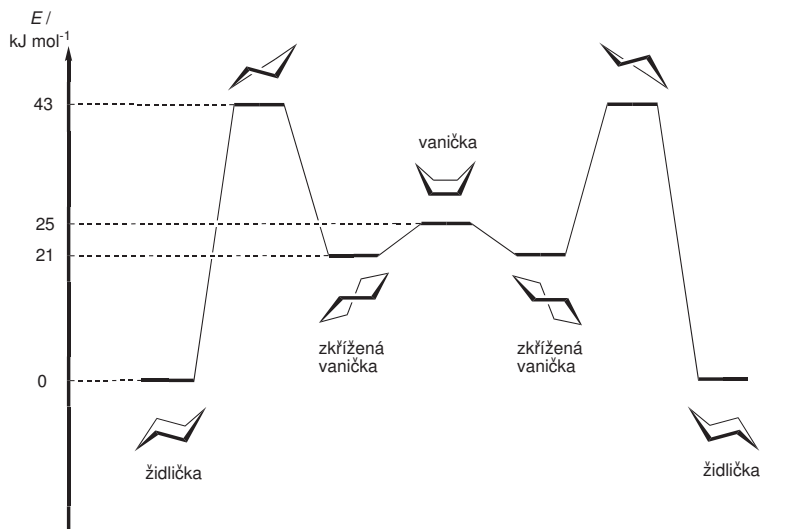
Cyklopentan

Obálka (angl. envelope) a *položidlička* (angl. half-chair). Vnitřní úhel pětiúhelníku (108°) je blízký vazebnému úhlu sp^3 atom uhlíku, z rovinného uspořádání cyklus vyklání torzní pnutí. Celkové napětí cyklu je asi 25 kJ mol^{-1} .

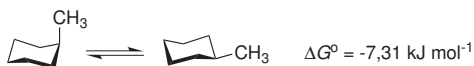
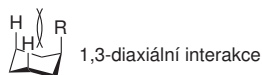


Cyklohexan

Dva konformery: *židlička* (angl. chair) a *zkřížená vanička* (angl. twist boat, skew boat) – *vanička* je konformací (energetickým maximem), přechodovým stavem mezi dvěma zkříženými vaničkami. Židličková konformace je téměř bez vnitřního napětí. V židličkové konformaci existují dva druhy atomů vodíků, *axiální* a *ekvatoriální*, za laboratorní teploty si ale velice rychle vyměňují pozice díky rychlému překlápění jedné židličky v druhou.



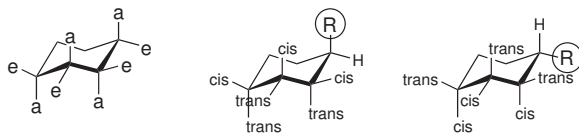
U monosubstituovaných cyklohexanů dochází k preferenci židličkových konformerů, které nesou substituent R v **ekvatoriální** pozici. Důvodem je především nevýhodná 1,3-diaxiální interakce substituentu R v axiální pozici s axiálními C–H vazbami cyklohexanového skeletu. Velikost preference ekvatoriální pozice pro dané R vyjadřuje konformační energie A ($-\Delta G^\circ$).



Sterická náročnost vybraných substituentů³

R	A / kJ mol ⁻¹	R	A / kJ mol ⁻¹
-D	0,025	-CH ₃	7,31
-F	1,05–1,75	-C ₂ H ₅	7,52
-Cl	2,22–2,69	-CH(CH ₃) ₂	9,28
-Br	2,02–2,81	-C(CH ₃) ₃	19,74–20,58
-I	1,97–2,56	-CF ₃	10,08–10,5
-OH	2,52–4,37	-C ₆ H ₅	11,76
-NH ₂	5,17–7,14	-C ₆ H ₁₁	9,24
-N(CH ₃) ₂	6,3–8,82	-CH=CH ₂	6,3–7,14
-NO ₂	4,62	-COOH	5,88

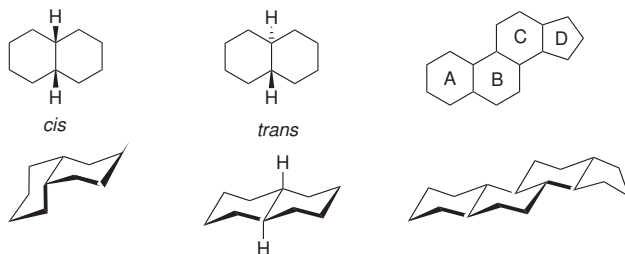
Axiální a ekvatoriální vazby a pozice *cis/trans* v židličkové konformaci cyklohexanu



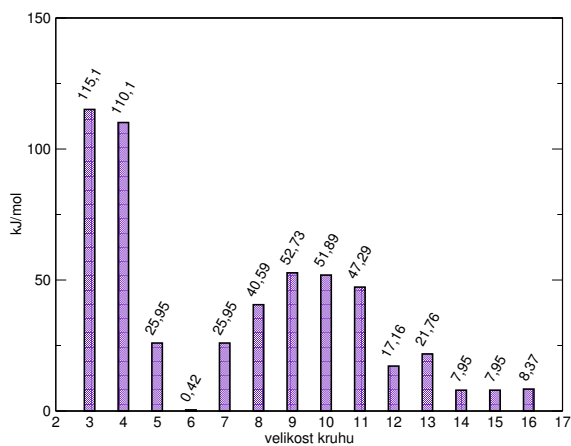
Spojení dvou cyklohexanových kruhů se společnou vazbou

Existují dvě možnosti, jak k cyklohexanu připojit druhý šestičlenný cyklus. Příkladem jsou *cis* a *trans* isomery dekalinu. Dekalin s *cis* propojením vykazuje velkou konformační volnost, snadno dochází k současnému překlápění židliček obou kruhů. Spojení *trans* vede k rigidní struktuře, kde je konformační pohyb omezen. Ve struktuře většiny *steroidů* se setkáváme téměř výhradně s *trans* spojením šestičlenných cyklů, což vede k rigidnímu prostorovému uspořádání základního skeletu molekuly.

³Zdroj: Eliel, E. L., Wilen, S. H.: Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994.

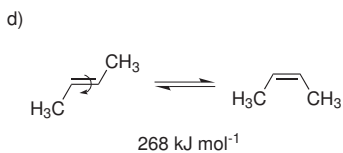
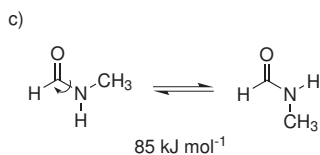
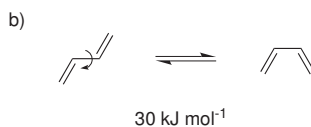
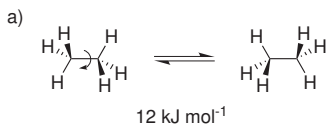


Velikost pnutí cyklů u cykloalkanů

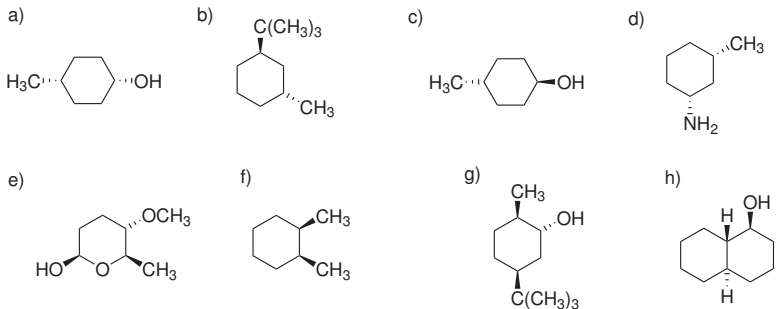


Příklady:

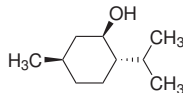
1. Vysvětlete původ bariéry rotace kolem vyznačených vazeb:



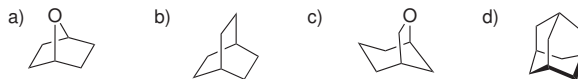
2. Nakreslete *cis*-1-*tert*-butyl-4-methylcyklohexan v jeho nejstabilnější konformaci!
3. Nakreslete nejstabilnější konformery následujících sloučenin:



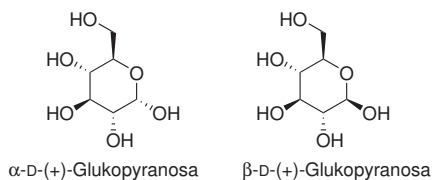
4. Nakreslete nejstabilnější konformer (-)-mentholu:



5. Následující molekuly obsahují alespoň jeden šestičlenný kruh. Jakou konformaci tyto šestičlenné cykly zaujmají?



6. D-Glukopyranosa se vyskytuje ve dvou anomerních formách. Nakreslete nejstabilnější konformer jednoho i druhého anomeru! Co kromě sterické 1,3-diaxiální interakce může ovlivňovat výhodnost jednoho či druhého konformeru? Jaký druh isomerie představují anomery?

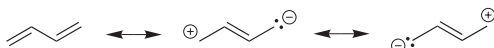


- Vypočtete zastoupení axiální a ekvatoriální formy cyklohexanu substituovaného *tert*-butylovou a metylovou skupinou, fluorem a deuteriem při 25 °C! Jaké je zastoupení zkřížené vaničky v cyklohexanu za této teploty?
- Na základě konformační analýzy rozhodněte, zda bude stabilnější *cis*-1,3-dimethylcyklohexan nebo jeho *trans*-izomer!
- Nakreslete v Newmanově projekci židličkovou a vaničkovou konformaci cyklohexanu! V Newmanově projekci také nakreslete methylcyklohexan v židličkové konformaci s metylovou skupinou v axiální a ekvatoriální pozici!
- Šestičlenný cyklus v molekule *cis*-2-methyl-5-*tert*-butyl-1,3-dioxanu se vyskytuje v židličkové konformaci. Překvapivě však převažuje konformer s *tert*-butylovou skupinou v axiální pozici. Pokuste se navrhnout vysvětlení!

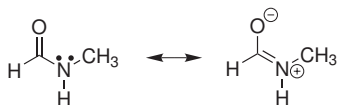


Autorské řešení příkladů:

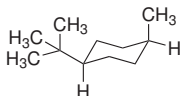
- Původem je sterická repulze skupin a interakce σ a σ^* orbitalů vazeb C–H v CH_3 skupinách. Obě interakce jsou nejméně výhodné v zákrytové konformaci a nejuvhodnější ve střídavé konformaci.
 - V planárním butadienu neexistují dvě dvojně vazby, vazby jsou konjugovány, což znamená že ze čtyř p -orbitalů vzniká jeden π systém obsazený čtyřmi elektrony. Centrální vazba C–C má částečně dvojný charakter. Tuto konjugaci lze popsat rezonančními strukturami, které ukazují částečný dvojný charakter centrální vazby. Při rotaci kolem této vazby dochází k přerušení konjugace a tím vzrůstá vnitřní energie molekuly (odpovídá bariéře rotačního pohybu).



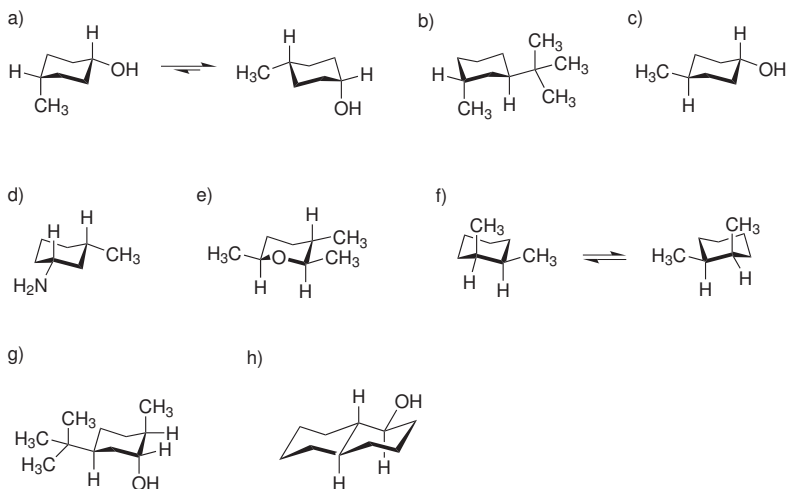
- Volný elektronový pár atomu dusíku v $-\text{NH}_2$ skupině je konjugován s dvojnou vazbou $\text{C}=\text{O}$. Opět vazba C–N má částečný dvojný charakter, při rotaci kolem této vazby zaniká π systém a roste energie molekuly. Atomy tvořící amidickou vazbu $\text{RC}(=\text{O})-\text{NH}_2$ jsou díky této zábraně v rotaci drženy v planárním uspořádání. Existence této planární jednotky hraje důležitou roli v prostorovém uspořádání peptidů, v nichž jsou aminokyseliny propojeny amidickou (peptidickou) vazbou.



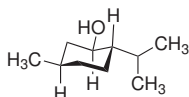
- Dvojná vazba je extrémní případ, při rotaci úplně zaniká π vazba, tomu odpovídá i energetická náročnost tohoto procesu.
- Díky své velké sterické náročnosti funguje *tert*-butylová skupina jako konformační zámek, je schopná uzamknout bez ohledu na další substituenty cyklohexan do jedné židličkové konformace, ve které se sama nachází v ekvatoriální pozici:



3. Řešení:



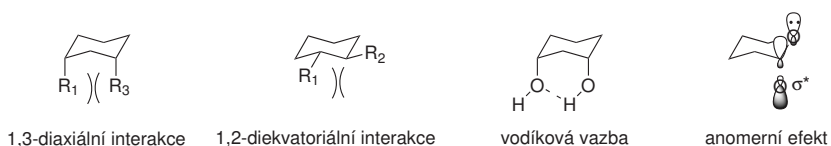
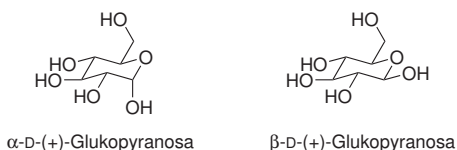
4. (-)-Menthol (a jeho enantiomer) je nejstabilnější ze všech osmi možných stereoisomerů mentholu, protože v židličkové konformaci se nacházejí všechny skupiny v ekvatoriálních pozicích:



5. Sloučeniny **a** až **c** jsou bicyklické sloučeniny, sloučenina **d** (adamantan) je tricyklický uhlovdík. Sloučenina **a** obsahuje jeden šestičlenný cyklus uzamčený ve vaničkové konformaci. Sloučenina **b** obsahuje dva šestičlenné cykly, oba uzamčené ve vaničkové konformaci. Sloučenina **c** obsahuje jednu židličku cyklohexanu. Molekula adamantanu je složena ze tří šestičlenných cyklů uzamčených v židličkové konformaci. Adamantan je proto nejstabilnější ze všech uhlovdíků o složení $C_{10}H_{16}$.
6. Šestičlenný cyklus D-glukopyranosy existuje, podobně jako cyklohexan, v židličkové konformaci. Pozici rovnováhy mezi dvěmi židličkami určuje kromě 1,3-dixiální interakce také 1,2-diekvatoriální sterická interakce hydroxylových skupin na sousedních atomech cyklu, tvorba intramolekulárních vodíkových vazeb mezi -OH skupinami a vzájemné elektrostatické působení dipolových momentů polárních vazeb. Poslední dva

faktory jsou silně závislé na polaritě rozpouštědla (s rostoucí polaritou se stávají méně důležité). V cyklických formách cukrů se také uplatňuje tzv. anomerní efekt, jehož podstatou je překryv mezi nevazebným elektronovým párem atomu kyslíku v šestičlenném cyklu s protivazebným orbitalem vazby C–O na sousedním atomu uhlíku. Tato interakce zvyhodňuje axiální orientaci vazby C–O.

Anomery jsou diastereomery.



7. Pro rovnováhu mezi židličkou a zkříženou vaničkou [židlička] \rightleftharpoons [vanička] můžeme napsat rovnovážnou konstantu

$$K = \frac{[\text{vanička}]}{[\text{židlička}]}$$

Procentuální zastoupení zkřížené vaničky můžeme vyjádřit jako:

$$\text{zastoupení vaničky} = \frac{[\text{vanička}]}{[\text{vanička}] + [\text{židlička}]} \times 100\% = \frac{K}{K + 1} \times 100\%$$

K získáme ze vztahu $\Delta G^\circ = -RT \ln K$, kde $R = 8,314472 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$. Podobně postupujeme i v případě substituovaných cyklohexanů.

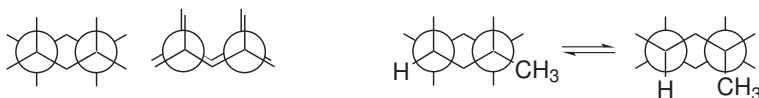
Zastoupení zkřížené vaničky v cyklohexanu je 0,02 %.

Substituované cyklohexany:

Substituent	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-F	-D
$\Delta G^\circ / \text{kJ}$	7,31	19,74	1,05	0,025
Zastoupení ekv. konformeru	4,98 %	0,03 %	39,57 %	49,75 %

8. *cis*-1,3-Dimethylcyklohexan.

9. V Newmanově projekci je jasně patrná nevýhodnost vaničkové konformace cyklohexanu – všechny skupiny na atomech uhlíku se dostávají do zákrytu. Naopak v židličkové konformaci jsou všechny ve střídavém uspořádání. Pozice vyznačeného atomu vodíku na třetím atomu uhlíku a methylové skupiny v axiální a ekvatoriální orientaci ukazuje stericky nevýhodnou 1,3-diaxiální interakci při axiální orientaci CH_3 skupiny.



10. Atomy kyslíku nenesou substituenty, které by se mohly účastnit 1,3-diaxiální interakce se skupinou na atomu č. 5 v axiální orientaci. Interakce s volnými elektronovými páry kyslíku je relativně slabá. Naopak díky kratším vazbám C–O ve srovnání s vazbami C–C je 1,3-diaxiální sterická interakce methylu v pozici č. 1 ještě silnější než v cyklohexanu (hodnota A pro methyl v této pozici je $16,7 \text{ kJ mol}^{-1}$). Výsledkem souhry těchto faktorů je preference konformeru s *tert*-butylovou skupinou v axiální pozici.

