

СТРОЕНИЕ И КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ 5,5-БИС(БРОММЕТИЛ)-2-(4-МЕТОКСИФЕНИЛ)-1,3-ДИОКСАНА

© Ш.Ю.Хажиев,¹ М.А.Хусаинов,¹ Р.А.Халиков,² Т.В.Тюмкина,³
Е.С.Мещерякова,³ Л.М.Халилов,³ В.В.Кузнецов^{1,4@}

¹Уфимский государственный нефтяной технический университет

²Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

³Институт нефтехимии и катализа РАН, Уфа

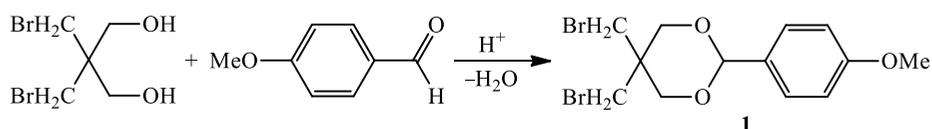
⁴Уфимский государственный авиационный технический университет
450008, Уфа, ул. К.Маркса, 12; e-mail: kuzmaggy@mail.ru

Поступила 12 января 2018 г.

С помощью ЯМР ¹H, ¹³C и данных рентгеноструктурного анализа исследовано строение 5,5-бис(бромметил)-2-(4-метоксифенил)-1,3-диоксана. Молекулы рассматриваемого соединения пребывают в конформации кресла с экваториальной арильной группой. С помощью компьютерного моделирования в рамках DFT метода PBE/3ξ установлены маршрут интерконверсии кольца, а также свободная конформационная энергия и оптимальная конформация арильной группы. Результаты расчета соответствуют данным рентгеноструктурных измерений.

Известно, что 1,3-диоксаны используются в качестве реагентов тонкого органического синтеза, а также являются классическими объектами конформационного анализа [1–4]. Особое место среди шестичленных циклических ацеталей занимают 5,5-бис(галогенметил)-1,3-диоксаны. Это обусловлено наличием дополнительных реакционных центров – атомов галогенов, вступающих в реакции нуклеофильного замещения. В частности, бис(хлорметил)аналоги относительно легко превращаются в моно- и диодпроизводные; при этом процесс протекает стереоселективно и идет преимущественно по экваториальному хлорметильному заместителю [5].

Конформационное поведение формалей 5,5-бис-



Был проведен РСА кристаллов диоксана **1** (см. экспериментальную часть), соединение зарегистрировано в Кембриджской базе структурных данных, CCDC № 1813094.

Структура молекулы ацетала **1** отвечает конформации *кресла* с экваториальной арильной группой (*Ke*, рис. 1). При этом плоскости ароматического кольца и фрагмента O¹⁴C¹⁷C⁵O¹² 1,3-диоксанового цикла располагаются под углом 91.8 град. Для гетероатомной части гетероциклического кольца характерны ожидаемые длины связей С–О (1.409–1.423 Å) и валент-

(галогенметил)-1,3-диоксанов при комнатной температуре характеризуется быстрой в шкале времени ЯМР интерконверсией цикла [6, 7], а для 2-замещенных аналогов – преимущественной формой *кресла* с экваториальным заместителем у атома С² кольца (*Ke*) [8–10]. Настоящая работа посвящена изучению строения и конформационных превращений не описанного ранее 5,5-бис(бромметил)-2-(4-метоксифенил)-1,3-диоксана **1** с помощью ЯМР ¹H, ¹³C, РСА и метода DFT, функционал PBE/3ξ (программное обеспечение ПРИРОДА [11]).

Образец диоксана **1** получен конденсацией 2,2-бис(бромметил)пропан-1,3-диола с анисовым альдегидом.

ные углы, близкие к 110 град. Торсионные углы также близки к наблюдаемым в конформации *кресло* (табл. 1) [2, 12]. Бромметильные заместители находятся в *гош*-положении друг относительно друга (рис. 1); ранее с помощью квантово-химических расчетов [9] было показано, что такая форма отвечает минимуму энергии по сравнению с альтернативными конформациями связей углерод–галоген в замещающих группах у атома С⁵ 1,3-диоксанового цикла. Метоксигруппа практически копланарна плоскости ароматического кольца: соответствующий торсионный угол 6.4 град.

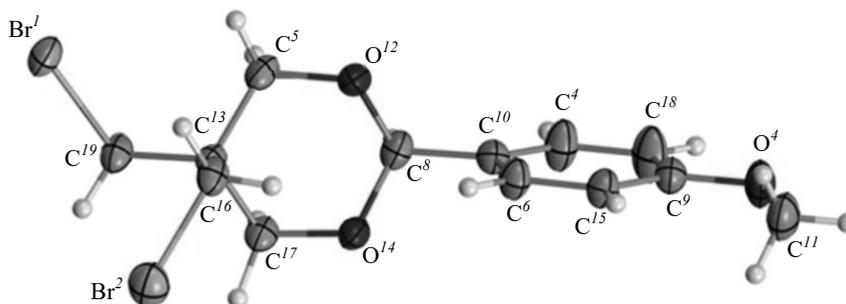
Рис. 1. Строение молекулы 5,5-бис(бромметил)-2-(4-метоксифенил)-1,3-диоксана **1** по данным РСА.

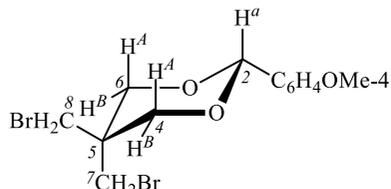
Таблица 1

Избранные длины связей, валентные и торсионные углы в молекуле 5,5-бис(бромметил)-2-(4-метоксифенил)-1,3-диоксана **1**

Связь	Длина связи, Å		Валентный угол	φ, град		Торсионный угол	τ, град	
	расчет	эксперимент		расчет	эксперимент		расчет	эксперимент
Br ¹ -C ¹⁹	1.989	1.951(5)	O ¹⁴ C ⁸ O ¹²	110.6	110.0(4)	C ⁶ C ¹⁰ C ⁸ O ¹²	80.5	62.7(7)
C ⁵ -O ¹²	1.429	1.423(6)	C ¹⁷ O ¹⁴ C ⁸	110.8	112.8(4)	C ⁴ C ¹⁰ C ⁸ O ¹⁴	140.8	120.2(6)
C ⁸ -O ¹²	1.432	1.420(6)	C ⁵ O ¹² C ⁸	110.8	110.9(4)	C ⁸ O ¹⁴ C ¹⁷ C ¹³	-59.4	-59.1(3)
C ⁸ -O ¹⁴	1.425	1.409(7)	C ¹³ C ¹⁷ O ¹⁴	111.6	110.0(4)	O ¹⁴ C ¹⁷ C ¹³ C ⁵	52.9	54.0(6)
C ¹³ -C ¹⁶	1.529	1.507(8)	C ¹³ C ⁵ O ¹²	111.8	111.5(4)	C ⁸ O ¹² C ⁵ C ¹³	58.6	59.7(6)
C ⁸ -C ¹⁰	1.504	1.497(7)	C ⁵ C ¹³ C ¹⁷	105.8	106.0(5)	C ¹⁵ C ⁹ O ⁴ C ¹¹	-0.1	6.4(9)

Данные ЯМР (табл. 2) свидетельствуют о высокой конформационной однородности молекул ацетата **1** в растворе. Отнесения сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C выполнены по данным 1D и 2D спектроскопии с использованием режимов DEPT 135, NOESY, COSY HH и HSQC. Метиленовые протоны при магнитно эквивалентных атомах C⁴ и C⁶ гетероциклического кольца являются диастереотопными (Δδ 0.4 м.д.) и проявляются в спектре ЯМР ¹H в виде двух дублетов с геминальной константой ²J -11.8 Гц. Метиленовые протоны бромметильных заместителей при атоме C⁵ кольца магнитно неэквивалентны (Δδ 0.7 м.д.);

Таблица 2

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C 5,5-бис(бромметил)-2-(4-метоксифенил)-1,3-диоксана **1**

Протоны	ЯМР ¹ H, м.д. (² J, Гц)	Атомы C	ЯМР ¹³ C, м.д.
H ^a	5.4 с	C ²	102.3
H ^A	3.9–3.8 д (11.8)	C ⁴ , C ⁶	71.9
H ^B	4.3–4.2 д (11.8)	C ⁵	37.4
CH ₂ Br (a)	4.0 с	C ⁷	36.1
CH ₂ Br (e)	3.3 с	C ⁸	34.6
CH ₃ O	3.8 с	C(OCH ₃)	55.4

при этом на основании NOESY эксперимента установлено, что сигнал протонов аксиальной группы CH₂Br проявляется в более слабом поле (табл. 2). Сигнал наиболее слабопольного углеродного атома гетероциклического кольца в спектре ЯМР ¹³C принадлежит атому C² (102.3 м.д.); в спектре HSQC он коррелирует с сигналом протона H^a при 5.4 м.д.

Полученные результаты подтверждаются данными конформационного анализа диоксана **1** в рамках расчетного приближения РВЕ/3ξ. На поверхности потенциальной энергии этого соединения выявлены четыре минимума: конформеры *Ke* (**A**, **B**), *Ka* и 2,5-*T*, а также два переходных состояния ПС-1 и ПС-2. Расчетные значения длин связей, а также валентных и торсионных углов близки к данным рентгеноструктурного эксперимента (табл. 1).

Формы **A** и **B**, полученные при внутреннем вращении арильной группы, практически вырождены по энергии (рис. 2, табл. 3). Однако плоскости ароматического кольца и фрагмента O¹⁴C¹⁷C¹³O¹² в конформере **A** располагаются под углом 96 град, близким к данным РСА (91.8 град), а в форме **B** они практически копланарны. Потенциальный барьер внутреннего вращения экваториальной арильной группы (ΔG₂₉₈[‡], ПС 2-Аг) в форме *Ke*, по данным РВЕ/3ξ, составляет 2.0 ккал/моль, а для метоксигруппы в конформере *Ke* (форма **A**, ПС OCH₃) – 4.2 ккал/моль (табл. 3). Таким образом, для молекул диоксана **1** в газовой фазе при комнатной температуре осуществляется заторможенное вращение обоих заместителей.

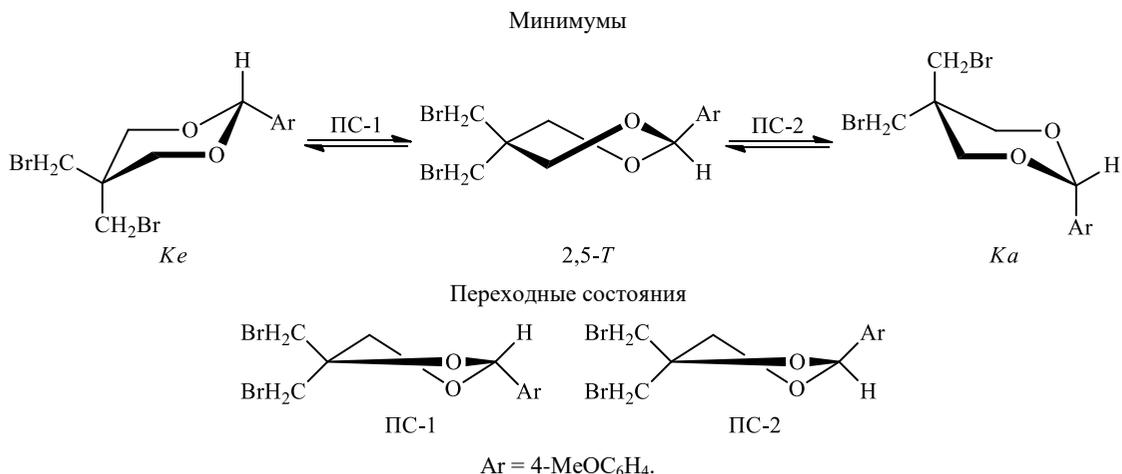


Таблица 3

Энергетические параметры конформационных превращений молекул 5,5-бис(бромметил)-2-(4-метоксифенил)-1,3-диоксана 1 по данным расчета PBE/3 ξ

Конформер	$-E_0$, Хартри ^a	ΔE_0^0 , ккал/моль (ΔE_0^\ddagger)	ΔH_{298}^0 , ккал/моль (ΔH_{298}^\ddagger)	ΔG_{298}^0 , ккал/моль (ΔG_{298}^\ddagger)	ΔS_{298}^0 , кал/(моль·К) (ΔS_{298}^\ddagger)
<i>Ke</i> , A	5877.436997	0.01	0	0	0
B	5877.436974	0	0.01	0.08	-0.3
<i>Ka</i>	5877.432858	2.6	2.5	3.4	-3.0
<i>2,5-T</i>	5877.431091	3.7	3.7	3.2	1.9
ПС-1	5877.421975	9.4	9.1	9.4	-1.0
ПС-2	5877.419970	10.7	10.4	11.1	-2.3
<i>Ke</i> , ПС 2-Ar	5877.436732	0.2	-0.4	2.0	-8.2
<i>Ke</i> , B , ПС OCH ₃	5877.431052	3.7	3.4	4.2	-2.8

Примечание. ^aС учетом ZPE.

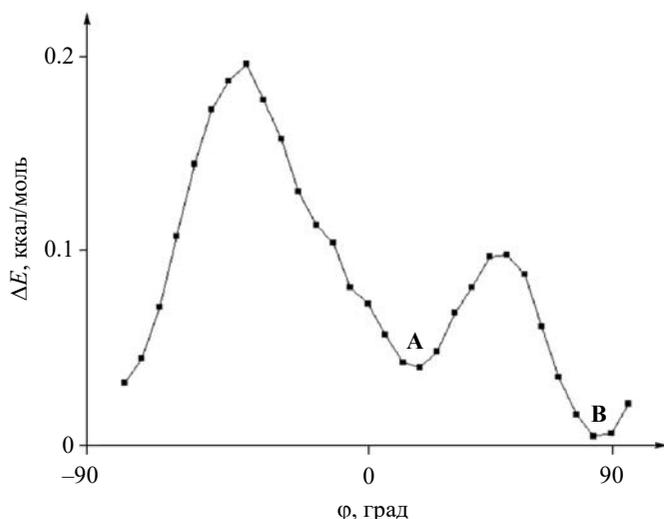


Рис. 2. Зависимость энергии конформера *Ke* от угла внутреннего вращения фенильной группы ($H^a C^2 C_{аром.} C'_{аром.}$) при 0 К.

Формы *Ka* и *2,5-T* достаточно близки по энергии (ΔG_{298}^0). Переходные состояния – конформации *полу-кресла* – различаются на 1.7 ккал/моль (ΔG_{298}^\ddagger); при этом максимальная высота потенциального барьера (11.0 ккал/моль) хорошо согласуется с данными экс-

перимента для 1,3-диоксанов [2]. Следует также отметить отсутствие на ППЭ промежуточного минимума *1,4-твист*, характерного для равновесия молекул незамещенного, а также 2-, 4-, 5-, 2,5- и 4,4-замещенных 1,3-диоксанов [12].

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР получены на спектрометре Bruker Avance 400 с рабочими частотами 400.13 (¹H) и 100.62 (¹³C) МГц (растворы в CDCl₃), стандарт – CDCl₃ и остаточные протоны растворителя.

Рентгеноструктурный анализ проведен на автоматическом четырехкружном дифрактометре XCalibur Eos (графитовый монохроматор, MoK α излучение, λ 0.71073 Å, ω -сканирование, $2\theta_{\max}$ 62 град). Сбор и обработка данных произведены с помощью программы CrysAlis^{Pro} Oxford Diffraction Ltd., версия 1.171.36.20. Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода локализованы в разностном

синтезе Фурье и уточнены изотропно. Расчеты выполняли по программе SHELX97 [13]. Кристаллографические данные и детали рентгеноструктурного эксперимента: T 293(2) К, кристаллическая система моноклинная, пространственная группа $P2_1/c$; параметры ячейки a 14.7130(8), b 8.4871(5), c 11.3429(6) Å; β 91.844(5) град, V 1415.66(14) Å³, Z 4, $\rho_{\text{выч.}}$ 1.783 мг/мм³, μ 5.724 мм⁻¹, $F(000)$ 752.0; область сканирования по θ 5.54–58.198 град; индексы отражений $-19 \leq h \leq 10$, $-11 \leq k \leq 6$, $-14 \leq l \leq 15$; независимых отражений 3258 (R_{int} 0.0260), $GOOF$ 0.978; для отражений с $I > 2\sigma(I)$ R_1 0.0565, wR_2 0.1426; для всех отражений R_1 0.1027, wR_2 0.1757; $\Delta\rho_{\text{мин./макс.}}$ 1.16/–0.85 еÅ⁻³.

Первоначальную оптимизацию геометрии конформеров Ke и Ka ацетала **1** проводили в рамках программного обеспечения HyperChem 8.0 (AM1) [14]. После этого полученные структуры исследовали методом РВЕ/3ξ (ПРИРОДА [11]). Моделирование конформационных превращений арильной группы в конформере Ke диоксана **1** осуществляли путем оптимизации геометрии в ходе изменения торсионного угла $H^aC^2C_{\text{аром.}}C'_{\text{аром.}}$ в пределах –90–90 град (рис. 2); моделирование интерконверсии цикла проводили путем сканирования внутрициклического торсионного угла $СССО$ в пределах –60–60 град. Значения потенциальных барьеров установлены с помощью процедуры поиска переходных состояний в рамках программного обеспечения ПРИРОДА. Принадлежность стационарных точек поверхности потенциальной энергии к переходному состоянию подтверждалась наличием одной мнимой частоты в соответствующем гессиане, а к минимуму – отсутствием мнимых частот.

5,5-Бис(бромметил)-2-(4-метоксифенил)-1,3-диоксан (1). Эквимолекулярную смесь (0.1 моль) 2,2-бис(бромметил)пропан-1,3-диола и анисового альдегида в 300 мл бензола в присутствии 0.1 г TsOH кипятили с обратным холодильником до прекращения выделения воды в ловушке Дина–Старка, промывали 5%-ным раствором гидрокарбоната натрия (2×50 мл),

растворитель отгоняли, остаток перекристаллизовывали из EtOH. Выход 73%, т.пл. 117–118°C.

Структурные исследования диоксана 1 проведены в Центре коллективного пользования «Агидель» при Институте нефтехимии и катализа РАН.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России (проект № 16.1969.2017/4.6).

Список литературы

1. Рахманкулов Д.Л., Караханов Р.А., Злотский С.С., Кантор Е.А., Имашев У.Б., Сыркин А.М. Итоги науки и техники. Технология органических веществ. М.: ВИНТИ, **1979**, 5, 6.
2. Внутреннее вращение молекул. Ред. В.Дж.Орвилл-Томас. М.: Мир, **1975**, 355.
3. Кузнецов В.В. *XTC*. **2006**, 643. [Kuznetsov V.V. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2006**, 42, 559.]
4. Кузнецов В.В. *Изв. АН. Сер. хим.* **2005**, 1499. [Kuznetsov V.V. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, 54, 1543.]
5. Курмаева Е.С., Чалова О.Б., Чистоедова Г.И., Лапука Л.Ф., Киладзе Т.К., Кантор Е.А., Рахманкулов Д.Л. *ЖОрХ.* **1985**, 21, 131.
6. Бочкор С.А., Лапука Л.Ф., Курмаева Е.С., Чалова О.Б., Злотский С.С., Рахманкулов Д.Л. *XTC*. **1987**, 607.
7. Хажиев Ш.Ю., Хусаинов М.А., Кантор Е.А. *ЖОХ.* **2011**, 81, 155. [Khazhiev Sh.Yu., Khusainov M.A., Kantor E.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, 81, 153.]
8. Хусаинов М.А., Старикова З.А., Мусавиров Р.С. *ЖСХ.* **1988**, 29, 149.
9. Хажиев Ш.Ю., Хусаинов М.А., Кантор Е.А. *ЖОрХ.* **2011**, 47, 454. [Khazhiev Sh.Yu., Khusainov M.A., Kantor E.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 450.]
10. Хажиев Ш.Ю., Хусаинов М.А. *ЖОрХ.* **2017**, 3, 707. [Khazhiev Sh.Yu., Khusainov M.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 717.]
11. Лайков Д.Н., Устынюк Ю.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2005**, 804. [Laikov D.N., Ustynyuk Yu.A. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, 54, 820.]
12. Кузнецов В.В. *ЖОрХ.* **2014**, 50, 1247. [Kuznetsov V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 1227.]
13. Sheldrick G.M. *Acta Cryst.* **2008**, A64, 112.
14. HyperChem 8.0. <http://www.hyper.co>.