

Sameindalögun háð leysiefnum: Rúmefnafræði 2,5-díarýl-5-metýl-1,3-díoxana

Baldur Bragi Sigurðsson, Ágúst Kvaran, Jón K.F. Geirsson, Sigríður Jónsdóttir

Raunvísindastofnun Háskólans

Vefútgáfa: 16. ágúst 2004

Ágrip Undanfarin misseri hafa á Raunvísindastofnun Háskólans verið smíðaðar og rannsakaðar 2,5,5-þrísættnar-1,3-díoxan afleiður. Rannsóknirnar beindust að hegðun sameindanna í lausn. NMR litrófsgreiningar, hermun á NMR gögnum með tölvuforriti og líkanreikningar voru meðal þeirra aðferða sem notaðar voru. Niðurstöður á rannsóknum nokkurra sameinda eru kynntar hér.

1. Inngangur

Undanfarin misseri hafa á Raunvísindastofnun Háskólans verið smíðaðar 2,5,5-þrísættnar-1,3-díoxan afleiður með það að markmiði að rannsaka stellingar þeirra í lausn [1].

Rúmefnafræði 1,3-díoxan sameinda með sethópa í stöðum 2 og 5 (sjá mynd 1) hefur verið rannsökuð ítarlega, m. a. hafa Crabb og samstarfsmenn hans sýnt að stellingajafnvægi efna í lausn er viðkvæmt fyrir breytingum í umhverfi [2]. Þá hafa Grosu og hans samstarfsmenn sýnt að hjá 2-aryl-2,5,5-trímetýl-1,3-díoxan afleiðum er arýlhópurinn í áslægri stöðu [3].

Í þessari grein verður rætt um 2-aryl-5-fenýl-5-metýl-1,3-díoxan afleiður sem hafa arýl hópinn ýmist ósetinn eða ein-, tví-, eða þrísætinn af metýl hópum (efni 1-5 á mynd 1). ^1H NMR litróf efnanna, mæld í bensen-d₆, hafa verið hermd með tölvuhug-

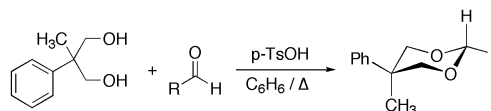
búnaði [4], og benda niðurstöðurnar eindregið til þess að sameindirnar séu á stólformi. Þær óvæntu niðurstöður fengust hinsvegar að ^1H NMR litróf af efnunum í klóróformi-d sýndu tvær stellingar: Stólform og bátsform. Kæliróf af efni 3 styðja þessa niðurstöðu. Framkvæmdir voru líkanreikningar til að meta orkumun stellinganna og virkjunarorku fyrir breytinguna úr stólformi í bátsform.

Grosu og samstarfsmenn hafa sýnt að ^1H NMR hliðrunarmunur áslægtra og þverlægtra metýl hópa í 1,3-díoxan afleiðum er töluverður [5]. Sambærilegar niðurstöður fengust hjá efnum 1-5 milli stellinga.

2. Niðurstöður og umræður

Efnasmíði

Díoxan afleiðurnar voru myndaðar með þéttingu díóls og aldehyðs í návist p-tóluensúlfónsýru hvata (sjá mynd 2). Efnin voru endurkristölluð tvisvar í petroleum eter og fengust hreinir kristallar í um 60-80% heimtum.

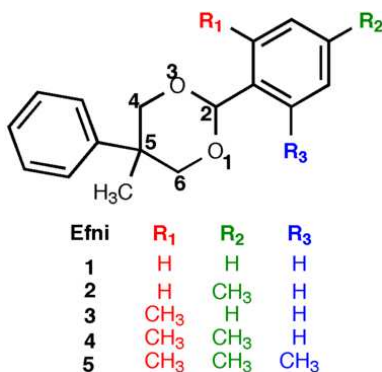


Mynd 2. Þétting díóls og aldehyðs í návist hvata.

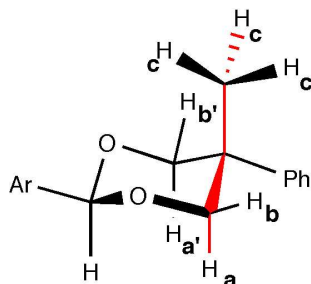
^1H NMR mælingar og úrvinnsla

NMR mælingar voru gerðar á efnum 1-5 uppleystum í bensen-d₆ og klóróformi-d.

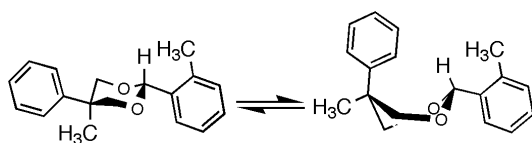
Hermun litrófa úr bensen-d₆ mælingunum, sýndi $^4J_{\text{ac}}$ langkúplun milli prótóna metýlhóps-



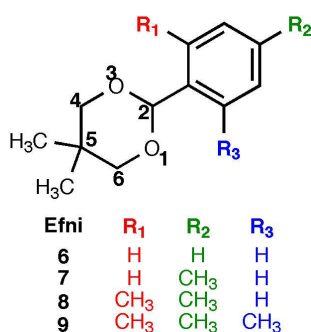
Mynd 1. 2,5-Díarýl-5-metýl-1,3-díoxan afleiður 1-5



Mynd 3. Spunakerfi hringprótóna og metýl hóps í 1,3-díoxan afleiðunum (rauðu efnatengin sýna W-langkúplun).



Mynd 4. Stellingar 1,3-díoxan afleiðu 3, uppleystri í klóróformi.



Mynd 5. 2-aryl-5,5-dímetyl-1,3-díoxan afleiður 6-9.

ins á C-5 og áslægu prótónanna á C-4/6 (sjá nánar á mynd 3). Þessi langkúplun er kölluð "W"langkúplun þar sem prótónurnar sem kúpla liggja í plani og mynda W.

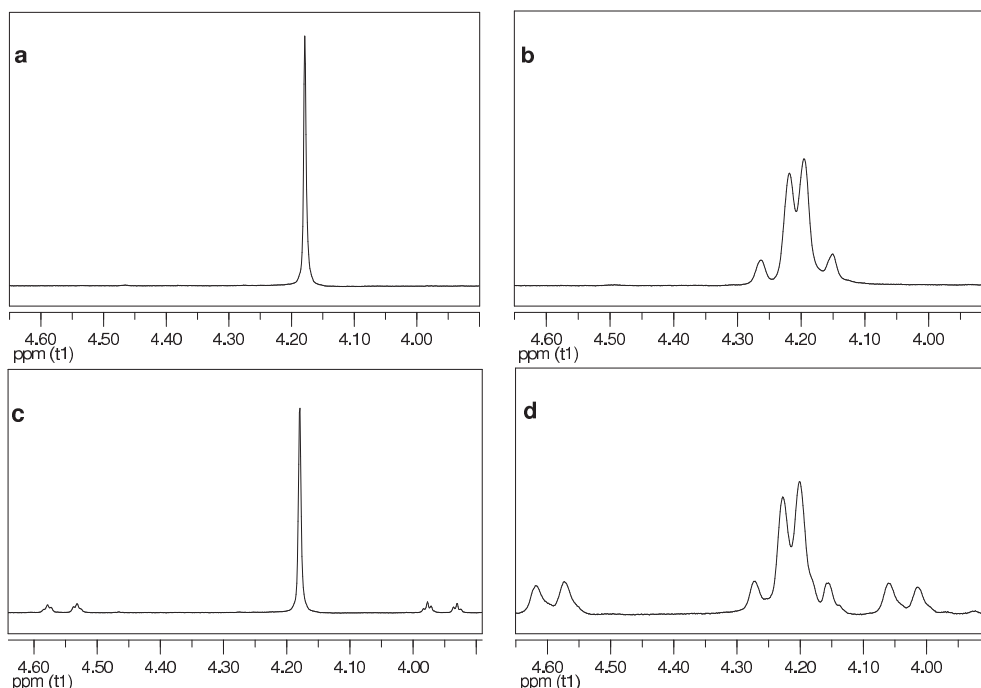
Við mælingar á efnum 1-5 uppleystum í klóróformi-d fengust óvæntar niðurstöður: Mæliútslag fyrir hringprótónur í stöðum 4 og 6 sýndi annars vegar einn topp ("singlett") og hins vegar tvö pör af toppum (tvo "dúbletta"). Þetta má skýra með því að efnin séu á tveimur formum í klóróformi, þar sem stólformin gefa "singlett" og bátsformin tvo "dúbletta" (sjá mynd 4). Það vakti athygli að mæling á sýni strax eftir blöndun gaf aðeins "singlett", en endurtekin mæling á sama sýni eftir nokkrar mínútur leiddi í ljós að "singlettinn" hafði minnkað og "dúblettarnir" stækkað. Eftir ákveðinn tíma varð engin breyting á merkjunum.

Efni 1-5 hafa einn metýl hóp í stöðu C-5. Þessi metýl hópur er í áslægri stöðu í stólmynd og þverlægri stöðu í bátsmynd. Í ljós kom að munur á staðsetningu merkis áslæga metýl hópsins í stólmynd og þess þverlæga í bátsmynd var svipaður þeim mun sem var á staðsetningu tveggja metýl hópa á 2-aryl-5,5-dímetyl-1,3-díoxan sameind sem smíðuð var á Raunvísindastofnun fyrir nokkrum árum [6]. Grosu og samstarfsmenn tóku einnig eftir svipuðum áhrifum [5]. Til að rannsaka þetta frekar voru smíðuð efni 6-9, sem hafa tvo metýl hópa í stöðu C-5 í stað fenýl og metýl hópa áður (mynd 5). NMR-litróf þessara efna voru mæld og valdar niðurstöður eru sýndar í töflu 1. Þar sést að munur ($\Delta\delta$) á staðsetningu merkja fyrir metýl hópa hjá efnum 6-9 var svipaður og munur á staðsetningu metýl hóps í stöðu C-5 í stólmynd og bátsmynd hjá efnum 1-5. Staðsetning merkjanna er þó frábrugðin, sem rekja má til áhrifa frá hringstreymi rafeinda fenýl hópsins í stöðu C-5.

Tafla 1. Staðsetning metýl hópa í stöðu C-5 (δ , ppm) í CDCl₃ og mismunur gildanna ($\Delta\delta$).

Efni	5-CH ₃ (ás) δ (ppm)	5-CH ₃ (þv) δ (ppm)	5-CH ₃ (bátur) δ (ppm)	$\Delta\delta$
1	1.72		1.16	0.56
2	1.71		1.16	0.55
3	1.66		1.09	0.57
4	1.66		1.09	0.57
5	1.72		1.05	0.67
6	1.32	0.82		0.50
7	1.32	0.81		0.51
8	1.31	0.80		0.51
9	1.37	0.81		0.56

Þegar efni 3 var leyst upp í klóróformi við stofuhita og lausnin mæld strax, þá sýndi NMR rófið einungis annað form efnisins (mynd 6a). Ef þessi lausn var kæld strax og síðan mæld fékkst NMR rófið sem sýnt er á mynd 6b. Á þessum tveimur myndum (myndum 6a og 6b) sést hvernig "singlett"við herbergishita (293 K) breyttist í flóknara merki við kælingu niður í 227 K, svonefndan AB "quartett". Við lægra hitastigið er staðsetning áslægu prótónanna ekki lengur sú sama og þeirra þverlægu, sameindin er mishreyfanleg við mismunandi hitastig og þess vegna er staðsetning prótónanna háð hitastigi. Þegar klóróformlausnin var látin standa við herbergishita, þá náðist jafnvægi á u.þ.b. 30 mínútum og NMR rófið sýndi tvö form efnisins (mynd 6c). Þegar sú lausn var síðan kæld, þá hélst hlutfallið milli stól-



Mynd 6. ^1H NMR mælingar á efni **2** í klóróformi-d við mismunandi hitastig. Sýnd eru merki fyrir prótónur á C-4/6; t er sá tími sem liðinn er frá upplausn efnis. **(a)** Stólmynd, $T=293\text{ K}$, $t=0\text{ mín.}$ **(b)** Stólmynd, kælt strax og mælt við $T=227\text{ K}$, $t=40\text{ mín.}$ **(c)** Stól- og bátsmyndir, $T=293\text{ K}$, $t=30\text{ mín.}$ **(d)** Stól- og bátsmyndir, stellingar látnar ná jafnvægi við stofuhita, þá kælt og mælt við $T=230\text{ K}$, $t=120\text{ mín.}$

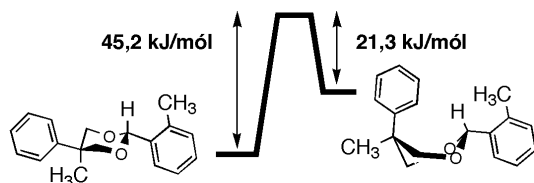
og bátforms óbreytt eins og sýnt er á myndum 6c og 6d. Ekki var mælanleg breyting á staðsetningu merkja eða innbyrðis hlutfalli þeirra við hitun úr stofuhita að 315 K . Að lokum má geta þess að svipuð áhrif greindust út frá mismunandi staðsetningu metýl hópa í stól- og bátsmynd.

Líkanreikningar

Það er áhugaverð spurning af hverju tvö form af efninu myndast í klóróformi en hvorki í bensení né acetóni. Okkar hugmynd er sú að í klóróformi sé fyrir hendi jafnvægi milli stólmyndar og snúinnar bátsmyndar, eins og sýnt er á mynd 4. Ákveðið var að athuga hvort líkanreikningar gætu rennt stoðum undir þessa hugmynd [8]. Metið var orkufirborð fyrir færslu úr bátsformi yfir í stólform fyrir efni **2**, þannig fékkst orkuinnihald orkulægstu stellingar stólforms og snúins bátsforms, ásamt orkuinnihaldi virkjunarástandsins á milli þessara tveggja forma. Slíkt orkufirborð er fundið þannig að ákveðnu tvíflatarhorni sameindarinnar er haldið föstu og orkulægsta staða hennar fundin. Tvíflatarhorninu er síðan breytt í sífellu með jöfnu hornabili. Niðurstöður

eru sýndar á mynd 7. Þar sést að mismunur milli orkulægstu stólmyndar og snúinnar bátsmyndar nemur $23,9\text{ kJ/mól}$, samkvæmt þessum útreikningum. Þessi orkumunur ætti að leiða til þess að nánast allt efnið er á stólformi við herbergishita, sem er í samræmi við mælingar í bensení-d6 og acetóni-d6. Á hinn bóginn er einnig hægt að áætla orkumun þessara tveggja forma ef hlutföllin eru þekkt [8]. Útreikningar sem gera ráð fyrir hlutföllunum (70:30) stólforminu í hag, eins og mælist í klóróformi-d fyrir efni **3** og **4** (sjá töflu 2), benda til orkumunar milli stól- og bátforms sem nemur uþb. 2 kJ/mól . Það er því nærtækt að álykta að leysirinn sjálfur, klóróform, stöðgi bátsformið nægilega mikið til að bæði formin verði sýnileg á NMR rófi.

Á díoxansameindum **1-5** eru tveir fenýl hópar og sá þeirra sem er í stöðu C-2 hefur mismunandi fjölda metýl sethópa. Í töflu 2 sést hvernig hlutfall bátforms eykst með auknum fjölda metýl sethópa, sérstaklega virðist orthóstaðan vera áhrifarík (efni **3, 4, 5**). Metýl hópur er örlítið rafeindaveitandi sethópur, sem þýðir að með auknum fjölda þeirra eykst rafeindabættleiki hins arómatíska π kerfis. Hins vegar virðast rúmlæg áhrif skipta meira máli, þannig



Mynd 7. Orkufirborð efnis 3, sýnd er færsla úr stólformi yfir í snúið bátsform.

eru hlutföllin nánast óbreytt þegar farið er frá efni 1 með engan metýl hóp að efni 2 með einn metýl hóp í parastöðu. Breytingin er hins vegar umtalsverð þegar skoðuð eru efni með einn eða tvo metýl hópa í orthóstöðu.

Tafla 2. Hlutfall stellinga hjá efnum 1-5 í klóróformi.

Efni	Hlutfall stólforms	Hlutfall bátsforms
1	94,5%	5,5%
2	93,5%	6,5%
3	68,5%	31,5%
4	94,5%	5,5%
5	61,7%	38,3%

Ekki er ljóst hvernig skýra má þá staðreynd að einungis í klóróformi sé fyrir hendi jafnvægi milli stólmyndar og snúinnar bátsmyndar. Þó er þekkt að veik jákvæð víxlverkun er til staðar milli prótónu klóróforms og π -kerfis bensens, svokölluð π -víxlverkun [9]. Ítarlegri rannsóknir eru nauðsynlegar til að geta metið nánar annars vegar rafeindalega þætti og hins vegar rúmlæga þætti.

Summary: A series of 2,5,5-trisubstituted-1,3-dioxanes was synthesized, in order to examine their NMR spectra. The article describes the results of this investigation, in particular the observed unexpected behavior of the compounds in chloroform. The investigation included the simulation of the ^1H NMR spectra and the *ab initio* calculations of the compounds under study.

Heimildir

- [1] B.B. Sigurðsson. *Smíði og auðkenning á röð 2,5,5-þrísætinnna-1,3-díoxan afleiða*, sérverkefni (5e) við efnafræðiskor Háskóla Íslands, 2002.
- [2] T.A. Crabb, M. Porssa, N.F. Elmore, *Magnetic Resonance in Chemistry* **29**, 613-618 (1991).
- [3] I. Grosu, G. Ple, S. Mager, E. Mesaros, A. Dulau, C. Gego, *Tetrahedron* **54**, 2905-2916 (1998).
- [4] B.B. Sigurðsson. *Hermanir ^1H -NMR rófa og líkanreikningar á röð 2,5,5-þrísætinnna-1,3-díoxana*, sérverkefni (3e) við efnafræðiskor Háskóla Íslands, 2001.

- [5] E. Mesaros, I. Grosu, S. Mager, G. Ple; S.I. Farcas, *Monatshefte für Chemie* **129**, 723-733 (1998).
- [6] B.I. Ásgeirsson, J.K.F. Geirsson, Á. Kvaran, *Ráðstefnurit Efnafraðifélags Íslands* **1**, 65-70 (2000).
- [7] Notaðir voru Density Functional Theory (DFT) útreikningar, aðferð B3LYP, með STO-3G grunninum úr Gaussian98 forritapakkanum: Gaussian98, Revision A.9, M.J. Frisch; G.W. Trucks; H.B. Schlegel; G.E. Scuseria; M.A. Robb; J.R. Cheeseman; V.G. Zakrzewski; J.A.J. Montgomery; R.E. Stratmann; J.C. Burant; S. Dapprich; J.M. Millam; A.D. Daniels; K.N. Kudin; M.C. Strain; O. Farkas; J. Tomasi; V. Barone; M. Cossi; R. Cammi; B. Mennucci; C. Pomelli; C. Adamo; S. Clifford; J. Ochterski; G.A. Petersson; P.Y. Ayala; C.Q.; K. Morokuma; D.K. Malick; A.D. Rabuck; K. Raghavachari; J.B. Foresman; J. Cioslowski; J.V. Ortiz; B.B. Stefanov; G. Liu; A. Liashenko; P. Piskorz; I. Komaromi; R. Gomperts; R.L. Martin; D.J. Fox; T. Keith; M.A. Al-Laham; C.Y. Peng; A. Nanayakkara; C. Gonzalez; M. Challacombe; P.M.W. Gill; B. Johnson; W. Chen; M.W. Wong; J.L. Andres; C. Gonzalez; M. Head-Gordon; E.S. Replogle; J.A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998.
- [8] I. Arnason, A. Kvaran, S. Jonsdóttir, P.I. Gudnason, H. Oberhammer *J. Org. Chem.* **67**, 3827-3831 (2002).
- [9] J.A.S. Cavalero, *Journal of Chemical Education* **64**, 549-551 (1987).

Um höfundana: Baldur Bragi Sigurðsson er meistara-nemi í lífrænni efnafræði við Háskóla Íslands.

Ágúst Kvaran er prófessor í eðlisefnafræði við Háskóla Íslands.

Jón K. F. Geirsson er prófessor í lífrænni efnafræði við Háskóla Íslands.

Sigríður Jónsdóttir er fræðimaður við efnafræðistofu Raunvísindastofnunar Háskólans.

Raunvísindastofnun Háskólans
Dunhaga 3, IS-107 Reykjavík
bbs@raunvis.hi.is
agust@raunvis.hi.is
jkfg@raunvis.hi.is
sigga@raunvis.hi.is

Móttekin: 22. janúar 2004