

# Semiempirische Rechnungen zur Bestimmung der Konformation des 4,5-Dihydro-1,3-dioxepins und seines 2-Methyl-Derivats

Josef Esser, Jörg Fleischhauer, Herbert Frauenrath<sup>1</sup>, Christoph Jansen, Bernd Kramer, und Jan Runsink<sup>2</sup>

Lehr- und Forschungsgebiet Theoretische Chemie, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, FRG

<sup>1</sup> Fachbereich 19 – Organische Chemie, Universität Gesamthochschule Kassel, Heinrich-Plett-Straße 40, D-34109 Kassel, FRG

<sup>2</sup> Institut für Organische Chemie, RWTH Aachen, Professor-Pirlet-Straße 1, D-52074 Aachen, FRG

Z. Naturforsch. **49a**, 714–718 (1994); received May 2, 1994

*Semiempirical Calculations for the Determination of the Conformation of 4,5-dihydro-1,3-dioxepine and its 2-methyl derivative*

The possible conformations of the title compounds have been studied with the semiempirical methods MNDO and AM1. In the local minima, the vibration frequencies have been calculated to get the free enthalpy of each conformer and its equilibrium concentration. The energy minimized structures and the calculated thermodynamical values are compared with experimental results. From our investigations we conclude that the chair conformation is preferred. In the case of the methyl derivative, the substituent favours the equatorial position.

**Key words:** MNDO, AM1, Free enthalpy, Equilibrium concentration.

## 1. Einleitung

Für das Verständnis des sterischen Verlaufs der säurekatalysierten Umlagerung von 4,5-Dihydro-1,3-dioxepinen zu Tetrahydrofuran-derivaten ist die Kenntnis der Konformation der Ausgangsverbindungen von Bedeutung [1, 2]. Aufgrund von NMR-Untersuchungen [1] folgten Frauenrath, Runsink und Scharf für das unsubstituierte 4,5-Dihydro-1,3-dioxepin und seine in 2-Stellung monosubstituierten Derivate das Vorliegen der in Abb. 1 dargestellten Konformation A.

Die Lage der beiden Protonen an C5 relativ zur Doppelbindungsebene wurde anhand der Größe der allylischen Kopplungskonstanten nach Sternhell [3] festgelegt. Die Stellung von H<sub>E</sub> und H<sub>F</sub> relativ zu H<sub>C</sub> und H<sub>D</sub> wurde aus den vicinalen Kopplungskonstanten nach Karplus [4] und aus Vergleichsdaten von Pyranosen [5] bestimmt (Tabelle 1). Zudem wurden die Kopplungskonstanten bei einer Temperatur von –80 °C gemessen. Da sie sich nicht von den bei Raumtemperatur bestimmten unterschieden, nahmen

die Autoren an, daß die in Abb. 1 dargestellte Konformation zu mehr als 90% vorliegt.

In letzter Zeit durchgeführte NOE-Messungen konnten für H<sub>G</sub> die in Abb. 1 assoziierte räumliche Nähe zu H<sub>D</sub> nicht bestätigen. Sie lieferten hingegen den Hinweis auf die Nachbarschaft zum axialen Wasserstoff an C4 (NOE = 11,6%).

Die in Abb. 2 gezeigte Konformation A' trägt sowohl der Deutung der allylischen und vicinalen Kopplungskonstanten als auch den NOE-Ergebnissen Rechnung.

Beim Vergleich der Abbildungen erkennt man, daß beide Konformationen durch einen Umlapp-Prozeß ineinander überführt werden können: während der Ringbereich C6, C7, O1, C2 und O3 annähernd erhalten bleibt, werden dabei die axialen (äquatorialen) Protonen an C4 und C5 in äquatoriale (axiale) überführt.

Aufgrund dieser neuen Erkenntnisse wollten wir untersuchen, welche Aussagen mit Hilfe semiempirischer Methoden bezüglich der vorliegenden Konformation gemacht werden können. Dazu haben wir zunächst nach lokalen Minima auf der Energiehyperfläche gesucht. In ihnen wurden zur Bestimmung der Schwingungsfrequenzen Normalkoordinatenanalysen durchgeführt. Mit der Zustandssumme der Translation, Rotation und Vibration wurden dann Enthalpie, Entropie und Freie Enthalpie sowie

Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. J. Fleischhauer, Lehr- und Forschungsgebiet Theoretische Chemie der RWTH Aachen, Professor-Pirlet-Straße 1, D-52074 Aachen.

0932-0784 / 94 / 0600-0714 \$ 06.00 © – Verlag der Zeitschrift für Naturforschung, D-72072 Tübingen



Dieses Werk wurde im Jahr 2013 vom Verlag Zeitschrift für Naturforschung in Zusammenarbeit mit der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. digitalisiert und unter folgender Lizenz veröffentlicht: Creative Commons Namensnennung-Keine Bearbeitung 3.0 Deutschland Lizenz.

Zum 01.01.2015 ist eine Anpassung der Lizenzbedingungen (Entfall der Creative Commons Lizenzbedingung „Keine Bearbeitung“) beabsichtigt, um eine Nachnutzung auch im Rahmen zukünftiger wissenschaftlicher Nutzungsformen zu ermöglichen.

This work has been digitalized and published in 2013 by Verlag Zeitschrift für Naturforschung in cooperation with the Max Planck Society for the Advancement of Science under a Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Germany License.

On 01.01.2015 it is planned to change the License Conditions (the removal of the Creative Commons License condition "no derivative works"). This is to allow reuse in the area of future scientific usage.

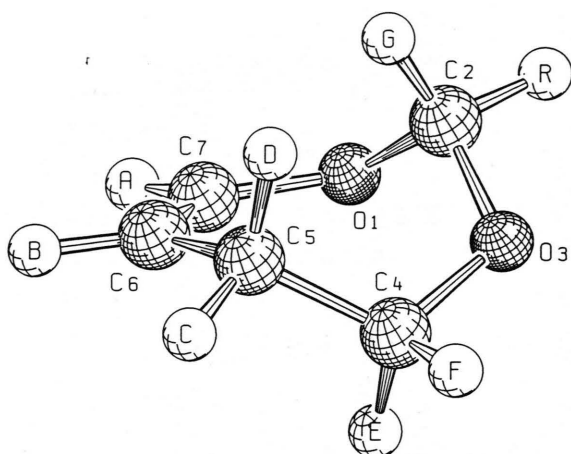


Abb. 1. Die in [1] geforderte Konformation A, dargestellt mit SCHAKAL [6]. Die an den Kohlenstoffen C2, C4 bis C7 sitzenden Wasserstoffe sind mit den Buchstaben A bis G gekennzeichnet; im Text werden sie  $H_A$  bis  $H_G$  genannt. R entspricht H im un- bzw.  $CH_3$  im monosubstituierten Fall.

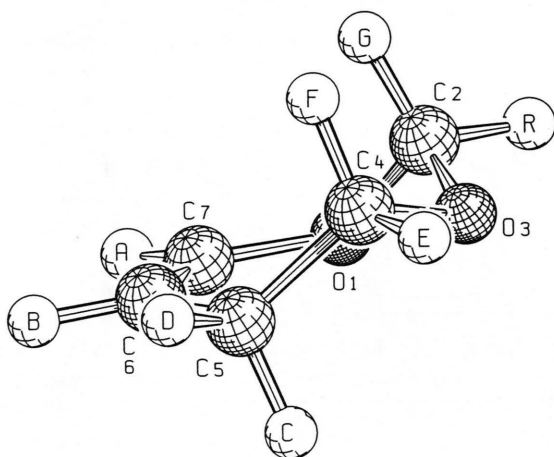


Abb. 2. Die aufgrund heutiger NOE-Messungen postulierte Konformation A'.

Tab. 1. Aus den NMR-Messungen gefolgerte Dieder-Winkel ( $\theta$ ) in der Konformation A für 2-Methyl-4,5-dihydro-1,3-dioxepin.

$^iJ_{HH'}$	[Hz]	$\theta$	[°]
$^4J_{AC}$	0,0	$H_C-C5-C6-C7$	-150,0
$^4J_{AD}$	-3,0	$H_D-C5-C6-C7$	90,0
$^3J_{CE}$	2,4	$H_C-C5-C4-H_E$	60,0
$^3J_{DF}$	4,9	$H_D-C5-C4-H_F$	60,0
$^3J_{CF}$	2,4	$H_C-C5-C4-H_F$	-60,0
$^3J_{DE}$	12,0	$H_D-C5-C4-H_E$	180,0

Gleichgewichtsbesetzungsgrad für jedes Konformer berechnet.

## 2. Kraftfeldrechnungen

Das im PCMODEL [7] implementierte MMX-Kraftfeld [8] liefert für das unsubstituierte Dioxepin vier Grundkonformere unterschiedlicher Energie. Ihnen haben wir gemäß Abb. 3, in Anlehnung an die bei Cyclohexanen gebräuchliche Nomenklatur, die Bezeichnungen Sessel-, Boot- und Twist-Form zugewiesen.

Bei der Namensgebung orientierten wir uns an der Ebene, die bei allen vier Konformeren durch die Atome C5, C6, C7 und O1 gegeben ist. Die Lage der drei verbleibenden Ringatome C2, O3 und C4 relativ zur definierten Bezugsebene klassifizieren die vier Typen.

Das MMX-Kraftfeld weist bei der unsubstituierten Verbindung den Sessel als die günstigste Konformation aus, gefolgt vom Boot-1-, Twist- und Boot-2-Typ (Tabelle 2). Durch Substitution des äquatorialen oder axialen Wasserstoffs am C2-Atom dieser vier Minima durch eine Methylgruppe ergaben sich insgesamt acht Startstrukturen für die monosubstituierte Verbindung. Wie Tab. 2 zeigt, konnte die axial substituierte Twist-Form nicht gefunden werden. Der Sessel mit der Methylgruppe in äquatorialer Stellung erweist sich als die energetisch bevorzugte Konformation.

Die vier unsubstituierten Kraftfeld-optimierten Geometrien dienten als Startstrukturen für die MNDO- [9] und AM1- [10] Rechnungen, die mit dem Programmpaket MOPAC (6,0) [11] durchgeführt wurden.

## 3. MNDO-Ergebnisse

Mit der MNDO-Methode werden für die unsubstituierte Verbindung drei der auch mit der MMX-Methode erhaltenen Grundtypen gefunden: der Sessel und die beiden Boot-Formen. Die Twist-Ausgangsstruktur liefert in der MNDO-Parametrisierung den Boot-2-Typ. Wie die Standardbildungsenthalpien für 298 K zeigen (Tab. 3), bleibt der Sessel die günstigste Konformation. Im Vergleich zum Kraftfeld vertauschen die Boot-Strukturen ihre energetische Abfolge.

Bei der monosubstituierten Spezies ergeben sich insgesamt sechs Minima; denn wie schon bei den unsubstituierten Vertretern werden die Twist-Formen nicht gefunden. Die am C2-Atom äquatorial substituierte Twist-Konformation geht bei der Energieminimierung in die die Methylgruppe äquatorial tragende

Sessel

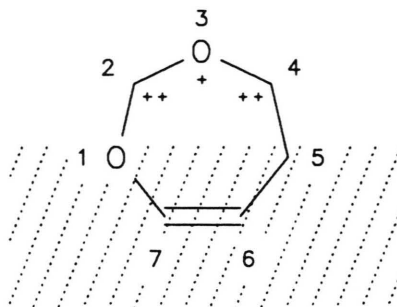
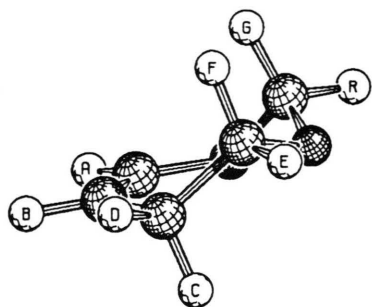


Abb. 3a

Twist

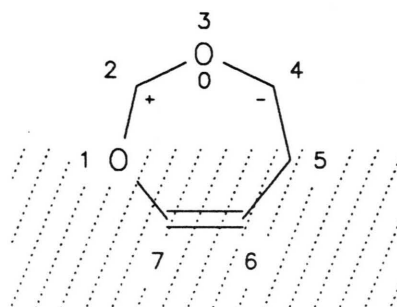
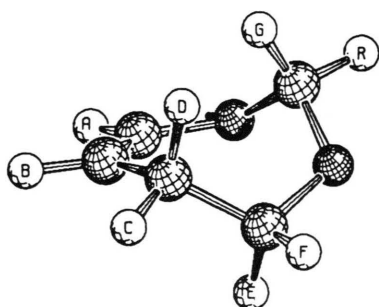


Abb. 3b

Boot-1

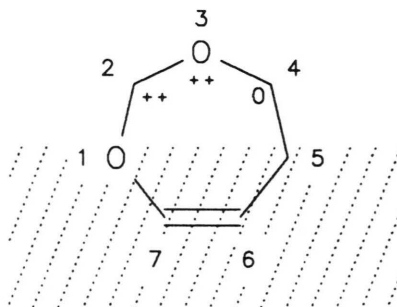
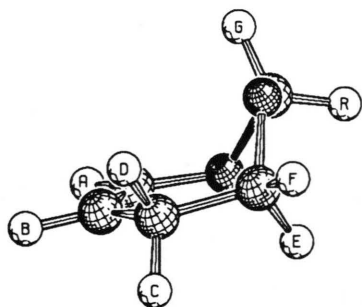


Abb. 3c

Boot-2

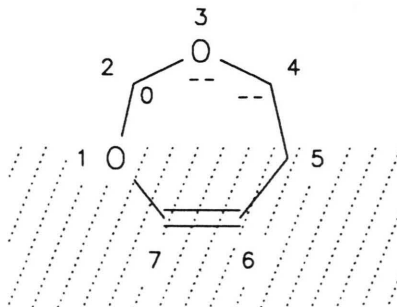
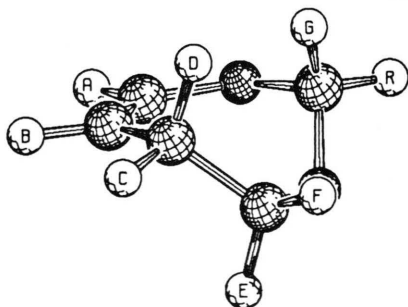


Abb. 3d

Abb. 3. Zur Nomenklatur der Dioxepin-Konformationen: links sind die vier gefundenen Grundtypen der Dioxepine räumlich dargestellt. Bei den rechts stehenden Bildern ist die allen Grundtypen gemeinsame, genäherte Ebene der Atome C5, C6, C7 und O1 angedeutet. Die Symbole „+“, „-“ bzw. „0“ an dem jeweiligen Atom geben dessen Lage ober- (+), unterhalb (-) bzw. in (0) dieser Ebene an. Zwei dieser Zeichen an einem Atom symbolisieren eine besonders große Auslenkung.

Boot-2-Form über, und aus der axial monosubstituierten Twist-Form entsteht der entsprechend substituierte Boot-1-Typ.

Wie man der Tab. 3 entnimmt, ist die Standardbildungsenthalpie des äquatorial substituierten Sessels um  $\approx 0,9$  kcal/mol günstiger als die des entsprechend substituierten Boot-2-Typs. Die Energien der anderen

Tab. 2. Zusammenstellung der mit dem MMX-Kraftfeld erhaltenen Spannungsenergien in kcal/mol. Die in jeder Spalte fettgedruckte Zahl hebt die für den Substitutionstyp energetisch günstigste Konformation hervor.

Grundtyp	unsubstituiert	monosubstituiert	
		C2-Me	
Sessel	<b>14,71</b>	eq	<b>15,17</b>
		ax	17,25
Boot-1	16,00	eq	17,26
		ax	16,12
Twist	16,23	eq	16,58
		ax	—
Boot-2	16,50	eq	16,92
		ax	19,58

Tab. 3. Zusammenstellung der aus MNDO und AM1 stammenden Standardbildungsenthalpien für 298 K in kcal/mol. Die in jeder Spalte fettgedruckte Zahl hebt methoden- und substitutionsbezogen die jeweils energetisch begünstigte Konformation hervor.

Grundtyp	unsubstituiert			monosubstituiert	
	MNDO	AM1		C2-Me MNDO	AM1
Sessel	<b>−73,18</b>	<b>−76,35</b>	eq	<b>−76,56</b>	−78,79
			ax	−74,15	−78,85
Boot-1	−71,28	−74,05	eq	−74,18	−77,26
			ax	−74,47	−77,37
Twist	—	−76,01	eq	—	−78,54
			ax	—	−77,53
Boot-2	−72,32	−76,28	eq	−75,70	<b>−78,90</b>
			ax	−72,86	−77,34

Tab. 4. Zusammenstellung der mit MNDO gerechneten Enthalpien  $H$  in kcal/mol, Entropien  $S$  in cal/(K mol), Freien Enthalpien  $G$  in kcal/mol und der Besetzungszahlen  $N$  in Prozent bei 300 K.

Grundtyp	unsubstituiert				monosubstituiert				
	$H$	$S$	$G$	$N$	C2-Me	$H$	$S$	$G$	$N$
Sessel	−73,13	78,05	−96,55	68,8	eq	−76,50	85,20	−102,06	67,3
					ax	−74,09	84,78	−99,53	1,0
Boot-1	−71,23	79,42	−95,06	5,7	eq	−74,12	86,25	−100,00	2,1
					ax	−74,42	86,58	−100,39	4,1
Boot-2	−72,27	78,96	−95,96	25,5	eq	−75,65	86,09	−101,47	25,3
					ax	−72,80	86,40	−98,73	0,3

vier gefundenen Minima liegen um mehr als 2 kcal/mol oberhalb des äquatorial substituierten Sessels.

Die gerechneten Entropien und Freien Enthalpien bei 300 K sind in Tab. 4 aufgeführt. Die daraus erhaltenen Besetzungszahlen beschreiben die vorliegenden Konformationsgleichgewichte beider Verbindungsklassen. Bei dem unsubstituierten Dioxepin ist der Sessel mit fast 70% stark gegenüber dem Boot-2-Typ (ca. 26%) bevorzugt. Dagegen ist die Boot-1-Form sowohl beim Dioxepin als auch bei seinem 2-methylsubstituierten Derivat zu vernachlässigen. Bei der monosubstituierten Verbindung nimmt der Substituent vorwiegend die äquatoriale Stellung ein. Die Besetzungszahlen der Sessel- und Boot-2-Konformation entsprechen denen im unsubstituierten Fall.

#### 4. AM1-Ergebnisse

Bei den AM1-Rechnungen am 4,5-Dihydro-1,3-dioxepin werden alle vier Kraftfeldstrukturen wiedergefunden. Die energetische Reihenfolge entspricht derjenigen der MNDO-Rechnungen bis auf die Tatsache, daß die Twist- zwischen den Boot-Formen rangiert (Tab. 3).

Die AM1-Resultate für das 2-methylsubstituierte Dioxepin ergeben acht Minima. Es fällt auf, daß die gefundenen Energien sich nur sehr wenig unterscheiden. Hier stellt die Boot-2-Form mit der Methylgruppe in äquatorialer Lage die begünstigte Konformation dar, gefolgt vom in axialer Stellung substituierten Sessel.

Wie die Tab. 5 zeigt, besitzt die nur in der AM1-Parametrisierung gefundene Twist-Form bei der unsubstituierten Verbindung mit 27% einen ähnlich hohen Anteil am Gleichgewicht wie der Sessel- und Boot-2-Typ mit jeweils 36%. Die Boot-1-Struktur spielt auch hier in beiden Verbindungen keine Rolle. Beim methylsubstituierten Dioxepin ist der Besetzungsgrad für

Tab. 5. Zusammenstellung der mit AM1 gerechneten Enthalpien  $H$  in kcal/mol, Entropien  $S$  in cal/(K mol), Freien Enthalpien  $G$  in kcal/mol und der Besetzungszahlen  $N$  in Prozent bei 300 K.

Grund- typ	unsubstituiert				monosubstituiert				
	$H$	$S$	$G$	$N$	C2-Me	$H$	$S$	$G$	$N$
Sessel	-76,30	77,77	-99,63	35,2	eq	-78,73	86,29	-104,62	29,1
					ax	-78,79	84,19	-104,05	11,1
Boot-1	-74,00	78,47	-97,54	1,1	eq	-77,20	86,19	-103,06	2,1
					ax	-77,31	86,51	-103,26	3,0
Twist	-75,97	78,36	-99,47	27,1	eq	-78,48	86,17	-104,33	18,0
					ax	-77,48	84,87	-102,94	1,7
Boot-2	-76,23	78,08	-99,65	36,6	eq	-78,84	86,21	-104,70	33,5
					ax	-77,28	85,37	-102,89	1,6

die axial substituierte wesentlich geringer als für die äquatorial substituierte Konformation, wobei das Ergebnis für die Sessel-Struktur mit einem Verhältnis von nur 3:1 eine Ausnahme bildet.

## 5. Diskussion

Bei der Geometrieoptimierung wurden beim 4,5-Dihydro-1,3-dioxepin nach MNDO drei und nach AM1 vier Minimumstrukturen gefunden. Für die 2-methylsubstituierte Verbindung wurden sechs (MNDO) und acht (AM1) Minimalkonformere erhalten. Die in [1] geforderte Geometrie, die in unserer Nomenklatur dem Twist-Grundtyp entspricht, wurde in der MNDO-Parametrisierung nicht gefunden. Die Rechnungen zeigen, daß für beide Verbindungsklassen ein Gleichgewicht zwischen mehreren Konformationen angenommen werden muß. Beide semiempirischen Methoden liefern unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Zusammensetzung des Gleichgewichts.

Der Boot-2-Typ mit der Methylgruppe in äquatorialer Stellung stellt in der AM1-Methode mit 33,5% die stärkste besetzte Konformation dar (s. Tabelle 5). Die Berücksichtigung der Entropie bewirkt innerhalb des Sessel-Grundtyps in den Werten der Freien Enthalpie – im Gegensatz zu den Standardbildungs-

enthalpien – eine Begünstigung der äquatorial substituierten Form von  $\approx 0,6$  kcal/mol.

Die energetischen Verhältnisse beim MNDO-Verfahren sind deutlicher: denn schon bei den Standardbildungsenthalpien setzt sich der äquatorial substituierte Sessel mit  $\approx 0,9$  kcal/mol vom nächstgelegenen Minimum ab (s. Tabelle 4). Ein Besetzungsgrad von ca. 70% für den Sessel bestätigt unsere mit allen Messungen vereinbare Vermutung bezüglich des Vorliegens von Konformation A'.

Unsere Untersuchungen zeigen, daß das semiempirische Verfahren MNDO zur Beschreibung des Konformationsgleichgewichts der behandelten Verbindungsklasse offenbar besser geeignet ist als die AM1-Methode.

Eine weitere Möglichkeit, Aussagen über die vorliegende Konformation zu treffen, ist ein direkter Vergleich der experimentell bestimmten mit berechneten  $^1\text{H}$ -NMR-Kopplungskonstanten. Ausgehend von den hier gefundenen Strukturen wollen wir uns in einer folgenden Arbeit mit dieser Thematik beschäftigen.

Wir danken dem Fonds der chemischen Industrie für gewährte Sachmittel und dem Rechenzentrum der RWTH Aachen für die zur Verfügung gestellte Rechenzeit.

- [1] H. Frauenrath, J. Runsink, u. H.-D. Scharf, Chem. Ber. **115**, 2728 (1982).
- [2] H. Frauenrath u. J. Runsink, J. Org. Chem. **52**, 2707 (1987).
- [3] S. Sternhell, Q. Rev. Chem. Soc. **23**, 236 (1969).
- [4] M. Karplus, J. Amer. Chem. Soc. **85**, 2870 (1963).
- [5] C. Altona u. C. A. G. Haasnoot, Org. Mag. Reson. **13**, 417 (1980).
- [6] SCHAKAL 88, programmiert von E. Keller (1988). Kristallographisches Institut der Universität Freiburg.

- [7] PCMODEL 4.0, Serena Software, Bloomington, IN, 1990.
- [8] N. L. Allinger, J. Amer. Chem. Soc. **99**, 8127 (1977).
- [9] M. J. S. Dewar u. W. Thiel, J. Amer. Chem. Soc. **99**, 4899 (1977).
- [10] M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, u. J. J. P. Stewart, J. Amer. Chem. Soc. **107**, 3902 (1985).
- [11] MOPAC, Version 6.0 (VAX), programmiert von J. J. P. Stewart, QCPE **455** (1990). Indiana University, Bloomington, IN.