

# КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ 2-ИЗОПРОПИЛ-5-МЕТИЛ-5-МЕТОКСИ-1,3,2-ДИОКСАБОРИНАНА В РАСТВОРЕ ХЛОРОФОРМА: ЭФФЕКТ «МАГИЧЕСКОЙ» МОЛЕКУЛЫ РАСТВОРИТЕЛЯ

© 2021 г. О. Ю. Валиахметова<sup>a</sup>, В. В. Кузнецов<sup>a, b, \*</sup>

<sup>a</sup> ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет»,  
Россия, 450062 Уфа, ул. Космонавтов, 1

<sup>b</sup> ФГБОУ ВО «Уфимский государственный авиационный технический университет»,  
Россия, 450008 Уфа, ул. К. Маркса, 12

\*e-mail: kuzmaggy@mail.ru

Поступила в редакцию 09.10.2020 г.

После доработки 14.10.2020 г.

Принята к публикации 18.10.2020 г.

Исследование конформационных превращений 2-изопропил-5-метил-5-метокси-1,3,2-диоксаборинана с помощью DFT приближения PBE/3 $\zeta$  и методом теории возмущений второго порядка RI-MP2/ $\lambda$ 2 для изолированной молекулы показало явное преимущество конформера с аксиальной метоксигруппой. Между тем данные ЯМР свидетельствуют о том, что в растворе хлороформа при комнатной температуре молекулы исследуемого вещества пребывают в состоянии равновесия между близкими по энергии инвертными формами. Компьютерное моделирование конформационных превращений в растворе хлороформа в рамках кластерной модели позволило выявить оптимальное число молекул растворителя в ближайшей сольватной оболочке циклического борного эфира, которое согласуется с данными эксперимента. При этом «магическая» роль принадлежит восьмой молекуле хлороформа.

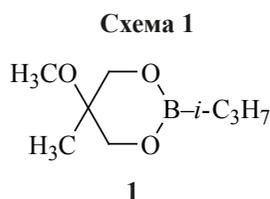
**Ключевые слова:** компьютерное моделирование, 1,3,2-диоксаборинан, конформер, конформационное равновесие, кластерная модель

**DOI:** 10.31857/S0514749221010031

## ВВЕДЕНИЕ

Интерес к шестичленным циклическим эфирам борной и замещенных борных кислот – 1,3,2-диоксаборинанам – связан прежде всего с важной ролью этих соединений в тонком органическом синтезе (стереоселективное образование замещенных аллиловых спиртов и полиенов в результате разнообразных реакций борилирования и кросс-сочетания, генерирование арильных радикалов) [1–9], комплексом практически полезных свойств (биологически активные вещества, ингибиторы коррозии, компоненты полимерных и горюче-смазочных материалов, защитные группы, активное начало жидкокристаллических компо-

зиций) [10–13], а также особенностями строения (электронные и стерические внутримолекулярные взаимодействия) [10, 14, 15]. В кристаллическом состоянии молекулы 2,5,5-замещенных 1,3,2-диоксаборинов пребывают в конформации *sofa* [16], а их свойства в растворе описываются быстрой в шкале времен ЯМР интерконверсией цикла с относительно низким потенциальным барьером [17]. При этом степень смещения такого конформационного равновесия в сторону одной из инвертных форм определяется природой заместителей у атома C<sup>5</sup>. Соответствующим критерием является характер сигнала метиленовых протонов у атомов C<sup>4</sup> и C<sup>6</sup> в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H. Если при комнатной температуре величина  $\Delta\nu = 0$  (замести-



тели одинаковы, сигнал является синглетом), обе формы вырождены по энергии, а если  $\Delta\nu \geq 0.2$  м.д., сигнал протонов отвечает типичной АВ-системе и равновесие более чем на 90% смещено в сторону одной из форм [18]. Существуют и очень интересные промежуточные случаи: заместители у атома  $C^5$  различны, однако величина  $\Delta\nu$  находится в интервале 0.09–0.12 м.д., при этом протоны у  $C^4$  и  $C^6$  формируют плохо разрешенный мультиплет; это означает, что равновесие лишь частично смещено в сторону одной из инвертных форм, и такое соединение при комнатной температуре является конформационно неоднородным. Представителем этой группы, в частности, является 2-изопропил-5-метил-5-метокси-1,3,2-диоксаборинан (**1**) (схема 1,  $\Delta\nu = 0.09$  м.д.) [18]. Сказанное предопределило цели настоящего исследования, включающие конформационный анализ эфира **1**, а также выявление степени влияния растворителя ( $CHCl_3$ , кластерная модель) на характер конформационного равновесия его молекул.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Конформационный анализ проводили в рамках компьютерного моделирования с помощью DFT приближения PBE/3 $\zeta$  и, в отдельных случаях, метода теории возмущений второго порядка RI-MP2/ $\lambda_2$  в рамках программного комплекса ПРИРОДА [19]. Этот подход хорошо зарекомендовал себя в ходе изучения конформационной предпочтительности целого ряда насыщенных шестичленных гетероциклических соединений [15].

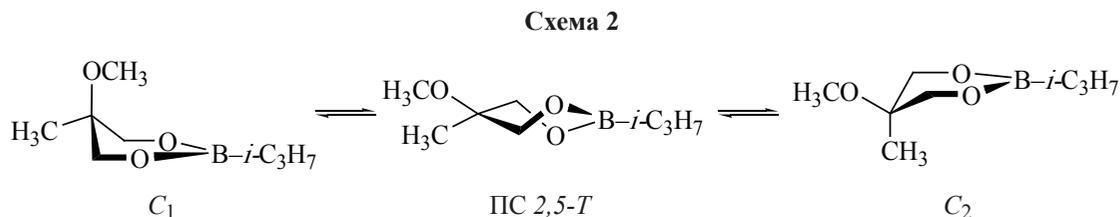
Известно, что поверхность потенциальной энергии (ППЭ) 1,3,2-диоксаборинанов содержит

конформеры *софа* ( $C$ , минимумы) и переходное состояние (ПС), отвечающее конформации 2,5-*твист*-формы (2,5- $T$ ) [10, 14, 15, 18]; в случае эфира **1** предполагается наличие двух минимумов  $C_1$  и  $C_2$ , различающихся положением заместителей у атома  $C^5$  кольца (схема 2).

Конформационный анализ циклического эфира **1** в вакууме с учетом выявления локального минимума для изопропильного заместителя у атома бора (соответствующая процедура подробно описана [20]) показал, что главный минимум на ППЭ отвечает форме  $C_1$  с аксиальной метоксильной группой (см. таблицу).

Однако расчетная величина  $\Delta G_{298}^0$  для изолированной молекулы эфира **1** (1.36 и 1.05 ккал/моль) свидетельствует об очень высокой (86% и выше) заселенности конформера  $C_1$  при комнатной температуре, что явно расходится с данными спектроскопии ЯМР  $^1H$  [18]. Следовательно, основным фактором в данном случае является влияние растворителя (спектр ЯМР регистрировали в  $CDCl_3$ ), которое необходимо учесть. Такой учет в настоящее время осуществляется с помощью непрерывной либо дискретной (кластерной) моделей; обсуждение их относительной эффективности представлено в недавних публикациях [21–23]. Ранее нами было показано, что при изменении в ходе компьютерного моделирования числа молекул растворителя в ближайшем окружении исследуемых соединений – 1,3-диоксанов [24–26] и тетрагидро-1,3-оксазинов [27] – удавалось получить хорошее соответствие расчетных термодинамических параметров данным эксперимента. Таким образом, используя явный учет молекул растворителя (кластерная модель), можно количественно интерпретировать сдвиг конформационного равновесия конкретных систем.

Для моделирования влияния растворителя на параметры конформационного равновесия молекула эфира **1** (форма  $C_1$ ) первоначально была окру-



Расчетные энергетические параметры стационарных точек на поверхности потенциальной энергии эфира **1** (относительно формы  $C_1$ )

Соединение и метод расчета	Форма	$\Delta G_{298}^0$ , ккал/моль ( $\Delta G_{298}^\ddagger$ )	$\Delta S_{298}^0$ , кал/моль К ( $\Delta S_{298}^\ddagger$ )
RI-MP2/ $\lambda 2$ , <b>1</b>	$C_2$ 2,5- <i>T</i>	1.36 (9.07)	1.94 (-3.57)
PBE/3 $\zeta$ , <b>1</b>	$C_2$ 2,5- <i>T</i>	1.05 (7.30)	0.73 (-4.64)
<b>1@11</b> CHCl <sub>3</sub>	$C_2$ 2,5- <i>T</i>	2.46 (6.62)	-1.57 (-1.67)
<b>1@10</b> CHCl <sub>3</sub>	$C_2$ 2,5- <i>T</i>	1.13 (6.90)	3.57 (-2.94)
<b>1@9</b> CHCl <sub>3</sub>	$C_1^a$ 2,5- <i>T</i>	0.61 (6.94)	-6.75 (-8.55)
<b>1@8</b> CHCl <sub>3</sub>	$C_2$ 2,5- <i>T</i>	<b>0.03</b> (7.34)	<b>6.57</b> (-5.50)
<b>1@7</b> CHCl <sub>3</sub>	$C_2$ 2,5- <i>T</i>	0.77 (7.24)	5.32 (-3.63)
<b>1@6</b> CHCl <sub>3</sub>	$C_2$ 2,5- <i>T</i>	1.56 (7.40)	2.22 (-4.71)
<b>1@4</b> CHCl <sub>3</sub>	$C_2$ 2,5- <i>T</i>	1.72 (7.23)	1.60 (-4.19)

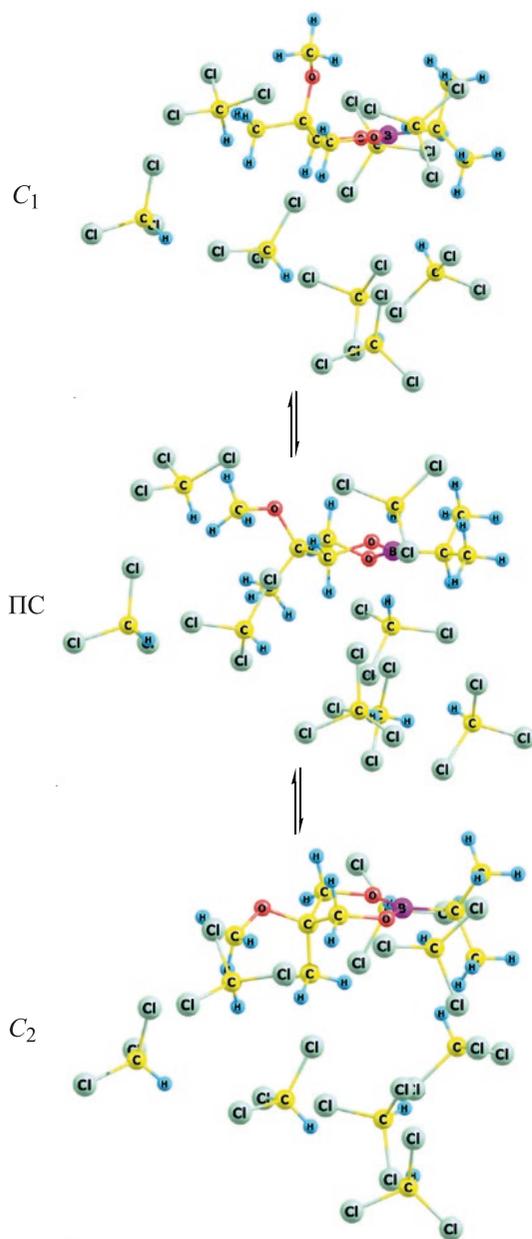
<sup>a</sup> В этом случае минимуму энергии на ППЭ отвечает конформер  $C_2$

жена 11 молекулами хлороформа произвольным образом с последующей оптимизацией геометрии и минимизацией энергии такой системы (PBE/3 $\zeta$ ). После этого осуществляли ее трансляцию в форму  $C_2$  и рассчитывали энергию результирующего конформера, а также переходного состояния. Этот подход повторяли несколько раз с последовательным удалением одной из наиболее отдаленных молекул хлороформа. Полученные результаты представлены в таблице.

Следует отметить, что для кластеров **1@4** CHCl<sub>3</sub>, **1@6** CHCl<sub>3</sub> и **1@10-11** CHCl<sub>3</sub> конформационное равновесие практически нацело смещено в сторону формы  $C_1$ . Однако в случае **1@7** CHCl<sub>3</sub> устойчивость формы  $C_1$  снижается до 0.77 ккал/моль, а для кластера **1@9** CHCl<sub>3</sub> наблюдается инверсия относительной стабильности конформеров  $C_1$  и  $C_2$ . Наконец, при переходе **1@9** CHCl<sub>3</sub>  $\rightarrow$  **1@8** CHCl<sub>3</sub> формы  $C_1$  и  $C_2$  становятся практически вырожденными по энергии, что уже вполне соответствует экспериментальным ре-

зультатам (см. рисунок) [18]. При этом изменение энтропии в ходе конформационного превращения  $C_1 \leftrightarrow C_2$  ( $\Delta S_{298}^0$ ) в большинстве случаев имеет положительный знак и для кластера **1@8** CHCl<sub>3</sub> достигает 6.57 э.е., в то время как величина  $\Delta H_{298}^0$  в этом случае составляет 1.99 ккал/моль в пользу формы  $C_1$ , что косвенно указывает на действие нескольких факторов, определяющих для данной системы влияние среды на термодинамику конформационных процессов. Дальнейшее уменьшение числа молекул хлороформа при переходе к кластерам **1@7** CHCl<sub>3</sub>, **1@6** CHCl<sub>3</sub> и **1@4** CHCl<sub>3</sub> вновь сопровождается заметным повышением стабильности конформера  $C_1$ .

Таким образом, использованное расчетное приближение зафиксировало ощутимое влияние числа молекул растворителя в рамках кластерной модели на параметры конформационного равновесия циклического борного эфира **1**. При этом восьмая молекула CHCl<sub>3</sub> играет роль своеобразной «магической» частицы, присутствие которой скачко-



Конформационное равновесие в случае кластера  $1@8 \text{CHCl}_3$

образно меняет значение свободной конформационной энергии, приводя его в соответствие с данными эксперимента.

Расчетное значение барьера интерконверсии молекул эфира **1** ( $\Delta G_{298}^\ddagger$ ), меняющееся в пределах 9.07–6.62 ккал/моль, мало зависит от числа молекул растворителя и, за исключением результатов RI-MP2/ $\lambda$ 2, примерно соответствует экспериментально установленным параметрам (данные низкотемпературного ЯМР) для замещенных 1,3,2-ди-

оксаборинанов (7–8 ккал/моль) [17]. При этом изменение расчетной энтропии активации ( $\Delta S_{298}^\ddagger$ ) во всех случаях имеет отрицательный знак, что ожидаемо указывает на зависимость переходного состояния от стерических требований системы.

Можно предположить, что влияние растворителя обусловлено проявлением как электростатических, так и донорно-акцепторных взаимодействий, поскольку в молекуле эфира **1** имеется несколько центров, способных формировать координационные связи с молекулами хлороформа. При этом природа сольватационных эффектов, определяющая относительную устойчивость исследуемых кластеров, связана с суммарным воздействием различных типов взаимодействий хлороформ-борный эфир.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Информация о синтезе 2-изопропил-5-метил-5-метокси-1,3,2-диоксаборинана (**1**) и данные его спектра ЯМР  $^1\text{H}$  представлены в работе [18].

Выбор расчетного приближения основан на хорошей воспроизводимости методом РВЕ структурных и энергетических параметров молекул насыщенных гетероциклических соединений [15]. Базисный набор тройного валентного расщепления  $3\zeta$ , разработанный Д.Н. Лайковым [28], является полноэлектронным нерелятивистским атомным базисом, содержащим диффузную часть, поэтому он превосходит ряд известных базисных наборов, в частности, 6-311G(d,p).

Методика проведения расчетов включала на первом этапе оптимизацию геометрии конформеров  $C_1$  и  $C_2$  в полуэмпирическом приближении AM1 (пакет HyperChem [29]). Далее с помощью метода РВЕ/ $3\zeta$  проводился поиск конформеров, отвечающих минимуму энергии внутреннего вращения для метоксильного и изопропильного заместителей. Данную процедуру осуществляли при сканировании соответствующих торсионных углов в пределах  $0\text{--}360^\circ$ . Трансляцию формы  $C_1$  в  $C_2$  осуществляли при сканировании внутрициклического торсионного угла ОССС в пределах  $\pm 50^\circ$ . Рассматриваемый подход подробно описан [20] на примере 2-изопропил-5-метил-5-метокси-метил-1,3,2-диоксаборинана. Значения потенциальных барьеров установлены с помощью про-

цедуры поиска переходных состояний в рамках использованного программного обеспечения. Принадлежность стационарных точек ППЭ к минимумам подтверждалась отсутствием мнимых частот, а к переходным состояниям – наличием одной мнимой частоты в соответствующем гесссиане. Аналогичную процедуру использовали и для расчета кластеров  $1@n \text{CHCl}_3$ .

### ВЫВОДЫ

Предложенный подход, основанный на расчете конкретных молекулярных систем, демонстрирует возможность корректной оценки числа молекул растворителя в ближайшей сольватной оболочке исследуемого субстрата для формирования устойчивого кластера, параметры термодинамического равновесия которого находятся в хорошем соответствии с данными эксперимента.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Althaus M., Mahmood A., Suárez J.R., Thomas S.P., Aggarwal V.K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4025–4028. doi 10.1021/ja910593w
- Partyka D.V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1529–1595. doi 10.1021/cr1002276
- Yus M., González-Gómez J.C., Foubelo F. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5595–5698. doi 10.1021/cr400008h
- Neeve E.M., Geier S.J., Mkhaliid J.A.I., Westcott S.A., Marder T.B. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9091–9161. doi 10.1021/acs.chemrev.6b00193
- Madden K.S., Laroche B., David S., Batsanov A.S., Thompson D., Knowles J.P., Whiting A. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 5312–5322. doi 10.1002/ejoc.201800540
- Madden K.S., Knowles J.P., Whiting A. *Tetrahedron.* **2019**, *75*, 130657. doi 10.1016/j.tet.2019.130657
- Madden K.S., Jokhoo H.R.E., Conradi F.D., Knowles J.P., Mullineaux C.W., Whiting A. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 3752–3759. doi 10.1039/C9OB00275H
- Čubiňák M., Edlová T., Polák P., Tobrman T. *Molecules.* **2019**, *24*, 3523. doi 10.3390/molecules24193523
- Ito M., Tanaka A., Hatakeyama K., Kano E., Higuchi K., Sugiyama S. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 64–68. doi 10.1039/c9qo01115c
- Грень А.И., Кузнецов В.В. *Химия циклических эфиров борных кислот*. Киев: Наукова думка, **1988**.
- Mancini R.C., Lee J.B., Taylor M.S. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 132–143. doi 10.1039/C6OB02278B
- Das B.C., Thapa P., Karki R., Schinke C., Das S., Kambhampati S., Banerjee S.K., Van Veldhuizen P., Verma A., Weiss L.M., Evans T. *Future Med. Chem.* **2013**, *5*, 653–676. doi 10.4155/fmc.13.38
- Borsacchi S., Calucci L., Czub J., Dabrowski R., Geppi M., Kuczyński W., Marini A., Mennucci B., Urban S. *J. Phys. Chem. B.* **2009**, *113*, 15783–15794. doi 10.1021/jp908241n
- Кузнецов В.В. *Успехи органического катализа и химии гетероциклов*. М.: Химия, **2006**, 336–355.
- Кузнецов В.В. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 1247–1265. [Kuznetsov V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1227–1246.] doi 10.1134/S1070428014090012
- El-Hiti G.A., Smith K., Elliott M.C., Jones D.H., Kariuki B.M. *Acta Crystallogr., Sect. E.* **2013**, *69*, o1403. doi 10.1107/S1600536813021739
- Carton D., Pontier A., Ponet M., Soulie J., Cadiot P. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2333–2336. doi 10.1016/0040-4039(75)80004-9
- Кузнецов В.В., Валиахметова О.Ю., Бочкор С.А. *ХТС.* **2007**, *43*, 1860–1865. [Kuznetsov V.V., Valiakhmetova O.Yu., Bochkor S.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, *43*, 1577–1582.] doi 10.1007/s10593-007-0243-2
- Лайков Д.Н., Устынюк Ю.А. *Изв. РАН. Сер. хим.* **2005**, *54*, 804–810. [Laikov D.N., Ustynyuk Yu.A. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, *54*, 820–826.] doi 10.1007/s11172-005-0329-x
- Валиахметова О.Ю., Кузнецов В.В. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 1642–1645. [Valiakhmetova O.Yu., Kuznetsov V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1678–1681.] doi 10.1134/S1070428017110112
- Zhang J., Zhang H., Wu T., Wang Q., Spoel D. *J. Chem. Theory Comput.* **2017**, *13*, 1034–1043. doi 10.1021/acs.jctc.7b00169
- Varghese J.J., Mushrif S.H. *React. Chem. Eng.* **2019**, *4*, 165–206. doi 10.1039/C8RE00226F
- Sattasathuchana T., Xu P., Gordon M.S. *J. Phys. Chem. A.* **2019**, *123*, 8460–8475. doi 10.1021/acs.jpca.9b05801
- Раскильдина Г.З., Спирихин Л.В., Злотский С.С., Кузнецов В.В. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 601–607. [Raskildina G.Z., Spirikhin L.V., Zlotskij S.S., Kuznetsov V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 502–507.] doi 10.1134/S1070428019040146

25. Хажиев Ш.Ю., Хусайнов М.А., Халиков Р.А., Катаев В.А., Тюмкина Т.В., Мещерякова Е.С., Халилов Л.М., Кузнецов В.В. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 9–15. [Khazhiev Sh.Yu., Khusainov M.A., Khalikov R.A., Kataev V.A., Tyumkina T.V., Meshcheryakova E.S., Khalilov L.M., Kuznetsov V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1–6.] doi 10.1134/S1070428020010017
26. Курамшина А.Е., Халиков Р.А., Катаев В.А., Тюмкина Т.В., Мещерякова Е.С., Халилов Л.М., Кузнецов В.В. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1598–1604. [Kuramshina A.E., Khalikov R.A., Kataev V.A., Tyumkina T.V., Meshcheryakova E.S., Khalilov L.M., Kuznetsov V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1764–1769.] doi 10.1134/S1070428020100152
27. Кузнецов В.В. *ЖСХ.* **2018**, *59*, 1425–1430. [Kuznetsov V.V. *J. Struct. Chem.* **2018**, *59*, 1374–1380.] doi 10.1134/S0022476618060173
28. Laikov D.N. *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *281*, 151–156. doi 10.1016/S0009-2614(97)01206-2
29. HyperChem 8.0. <http://www.hyper.com>.

## Conformational Analysis of 2-Isopropyl-5-methyl-5-methoxy-1,3,2-dioxaborinane in Solution of Chloroform: the Effect of Magic Molecule of Solvent

O. Yu. Valiakhmetova<sup>a</sup> and V. V. Kuznetsov<sup>a, b, \*</sup>

<sup>a</sup> Ufa State Petroleum Technological University, Kosmonavtov, 1, Ufa, 450062 Russia

<sup>b</sup> Ufa State Aviation Technical University, K. Marksa, 12, Ufa, 450008 Russia

\*e-mail: kuzmaggy@mail.ru

Received October 9, 2020; revised October 14, 2020; accepted October 18, 2020

It has been established that conformational transformations of 2-isopropyl-5-methyl-5-methoxy-1,3,2-dioxaborinane in vacuum using DFT approximation PBE/3 $\zeta$  and second-order perturbation theory technique RI-MP2/ $\lambda$ 2 demonstrate the obvious advantage of the conformer with axial methoxy group. However, NMR results reveal the existence of equilibrium between close in energy forms for molecules of investigated compound in solution of chloroform at room temperature. Computer simulation of conformational transformations in chloroform (explicit model) revealed the optimal number of solute molecules in the nearest solvate shell of cyclic boronic ester that results in agreement with the data of the experiment. In this case the «magic» role has the eighth molecule of chloroform.

**Keywords:** computer simulation, 1,3,2-dioxaborinane, conformer, conformational equilibrium, explicit model