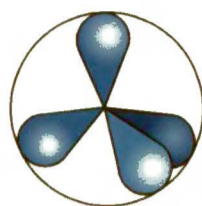




INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ  
POLSKIEJ AKADEMII NAUK



Marta Bugaj

WPŁYW STRUKTURY PRZESTRZENNEJ  
NA STAŁE SPRZĘŻENIA  
WĘGIEL-WĘGIEL W PODSTAWIONYCH  
 $\alpha,\beta$ -NIENASYCONYCH UKŁADACH  
KARBONYLOWYCH

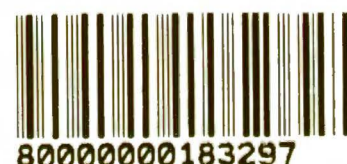
A-21-6

K-0-123

Praca przedstawiona Radzie Naukowej  
Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk  
w celu uzyskania stopnia doktora

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.293/07



Warszawa 2007



B. Org. 293/  
/07

*Praca ta powstała pod kierunkiem  
**Prof. Krystyny Kamieńskiej-Treli,**  
której pragnę serdecznie podziękować za wskazanie tematu  
i wszechstronną pomoc przy wykonywaniu badań  
oraz opracowywaniu ich wyników.*

Całemu **Zespołowi IX IChO PAN,**  
w którym miałam przyjemność wykonywać swoją pracę,  
chciałabym gorąco podziękować  
za życzliwość i przyjazną, ciepłą atmosferę  
towarzyszącą mi przez czas trwania studiów doktoranckich.

Serdecznie dziękuję także zespołowi MRJ – zwłaszcza Panom:  
**Jerzemu Sitkowskiemu i Bohdanowi Kamieńskiemu**  
– za cierpliwość i ogromną pomoc  
przy realizacji spektralnej części niniejszej pracy.

*Rodzicom...*

Badania wykonane w ramach mojej pracy doktorskiej były częściowo finansowane ze środków Ministerstwa Nauki i Informatyzacji (projekt badawczy 1 T09A 131 30).

Prezentowany w niniejszej pracy materiał naukowy został częściowo opublikowany w formie następujących artykułów i zaprezentowany na wymienionych konferencjach krajowych i zagranicznych (symbol \* odnosi się do wspomnianego projektu badawczego):

#### PUBLIKACJE:

1. M. Bugaj, K. Kamińska-Trela, J. Sitkowski; *J. Phys. Org. Chem.*, (2007) – *przygotowana do druku\**  
*„Carbon-Carbon Spin-Spin Couplings vs. Molecular Geometry of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Systems. Experiment and Theory”*
2. M. Bugaj, K. Kamińska-Trela; *Pol. J. Chem.*, **80**, 1217 (2006)\*  
*„Low Temperature Measurements of Carbon-Carbon Spin-Spin Couplings in *s-cis* and *s-trans* Rotamers of Enaminoketones. Comparison with DFT Computations.”*

#### WYKŁADY NA ZAPROSZENIE:

1. **III Symposium „Nuclear Magnetic Resonance in Chemistry, Biology and Medicine”**, 20-22.09.2007, Warsaw (Poland)\*  
M. Bugaj, K. Kamińska-Trela, J. Sitkowski: *„Molecular geometry effects on the  $^1J(CC)$  couplings in enaminoaldehydes and enaminoesters. Experiment and theory.”* (30 minut)
2. **II Symposium „Nuclear Magnetic Resonance in Chemistry, Biology and Medicine”**, 11-13.09.2006, Warsaw (Poland)\*  
M. Bugaj, K. Kamińska-Trela: *„Low temperature measurements of carbon-carbon spin-spin couplings in *s-cis* and *s-trans* rotamers of enaminoketones; comparison with DFT computations.”* (30 minut)

#### KOMUNIKATY USTNE:

1. **IV German-Polish Workshop „Modern Aspects in Organic Synthesis, Bioorganic Chemistry and Natural Products Research”**, 6-10.06.2006, Hamburg (Germany)\*  
M. Bugaj, K. Kamińska-Trela: *„Low temperature measurements of carbon-carbon spin-spin couplings in *s-cis* and *s-trans* rotamers of enaminoketones”* (10 minut)

#### PLAKATY:

a). konferencje międzynarodowe:

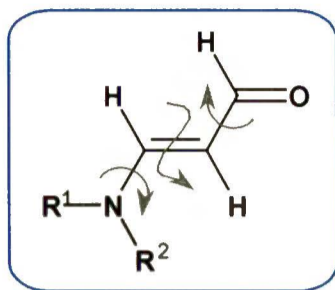
1. **II Symposium „Nuclear Magnetic Resonance in Chemistry, Biology and Medicine”**, 11-13.09.2006, Warsaw (Poland) – poster nr 2\*  
M. Bugaj, M. Irzycka, K. Kamińska-Trela: *„Conformational and solvent effects on the  $^{15}N$  chemical shifts in enaminones”*
2. **XVIII International Conference on Physical Organic Chemistry (ICPOC-IUPAC Conference)**, 20-25.08.2006, Warsaw (Poland) – poster nr I-10\*  
M. Bugaj, K. Kamińska-Trela: *„Spin-Spin  $^1J(CC)$  Coupling Computations for Optimized Geometries of Rotamers of Enaminoketone System: a DFT Approach”*

3. **EUROMAR NMR Conference „Magnetic Resonance for the Future”**, 16-21.07.2006, York (England) – poster nr GE 10\*  
*M. Bugaj, K. Kamińska-Trela: „Low temperature measurements of carbon-carbon spin-spin couplings in s-cis and s-trans rotamers of enamino ketones; comparison with DFT calculations.”*
4. **I Symposium „Nuclear Magnetic Resonance in Chemistry, Biology and Medicine”**, 8-10.09.2005, Warsaw (Poland)  
poster nr 3 – B. Kamiński, M. Bugaj, P. Brożek, A. Krówczyński, K. Kamińska-Trela: *„Structural studies on some model enamino ketones and their thio analogues in the solid phase by the  $^{13}\text{C}$  and  $^{15}\text{N}$  CP MAS NMR spectroscopy”*  
poster nr 6 – M. Bugaj, K. Kamińska-Trela: *„ $^1\text{J}(\text{CC})$  couplings in s-cis and s-trans rotamers of enamino ketones measured for the first time. Comparison of experimental and DFT calculated data.”*
- b). **doroczne Ogólnopolskie Seminarium MRJ i Jego Zastosowań w Krakowie:**
  5. **Seminarium XXXIX**, 30.11-1.12.2006 – poster nr 8\*  
*M. Bugaj, K. Kamińska-Trela: „Niskotemperaturowe pomiary stałych sprzężenia  $^1\text{J}(\text{CC})$  w enaminodialdehydach”*
  6. **Seminarium XXXVIII**, 1-2.12.2005 – poster nr 5  
*M. Bugaj, K. Kamińska-Trela: „Pierwsze niskotemperaturowe pomiary stałych sprzężenia  $^1\text{J}(\text{CC})$  w s-cis i s-trans rotamerach enaminoketonów. Eksperyment i teoria.”*
  7. **Seminarium XXXVII**, 1-2.12.2004 – poster nr 15  
*M. Bugaj, K. Kamińska-Trela, B. Kamiński: „Widma NMR  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  CP MAS wybranych enaminonów. Porównanie z widmami w roztworach.”*
  8. **Seminarium XXXVI**, 1-2.12.2003 – poster nr 9  
K. Kamińska-Trela, M. Bugaj: *„Wpływ konfiguracji i konformacji na wartości stałych sprzężenia  $^1\text{J}(\text{CC})$  w  $\alpha,\beta$ -nienasyconych układach karbonylowych”*
- c). **pozostałe konferencje krajowe:**
  9. **IV Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików „ChemSession’07”**, 18.05.2007, Warszawa (Polska) – poster nr 6\*  
*M. Bugaj, M. Irzycka, K. Kamińska-Trela: „Conformational and solvent effects on the  $^{15}\text{N}$  chemical shifts in enamino ketones”*
  10. **III Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików „ChemSession’06”**, 19.05.2006, Warszawa (Polska) – poster nr 10  
*M. Bugaj, K. Kamińska-Trela: „Pierwsze niskotemperaturowe pomiary stałych sprzężenia  $^1\text{J}(\text{CC})$  w s-cis i s-trans rotamerach enaminoketonów. Eksperyment i teoria.”*
  11. **VII Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej**, 18-20.11.2004, Warszawa (Polska) – poster nr 7  
*M. Bugaj, K. Kamińska-Trela, B. Kamiński, J. Wójcik: „Nieoczekiwany przebieg reakcji przyłączenia amin II-rzędowych do aldehydu propargilowego”*
  12. **XLVI Zjazd PTChem i SITPChem**, 15-18.09.2003, Lublin (Polska) – poster nr 9  
K. Kamińska-Trela, M. Bugaj: *„Enaminony – zależność stałych sprzężenia  $^1\text{J}(\text{CH})$ ,  $^1\text{J}(\text{CC})$  i  $^1\text{J}(\text{CN})$  od konfiguracji i konformacji”*

Wykaz badanych związków:

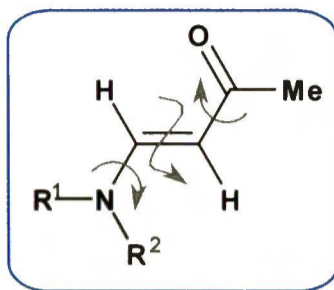
A. Enaminony,  $R-C(O)-CH=CH-NR^1R^2$

A1. Enaminoaldehydy, R = H:



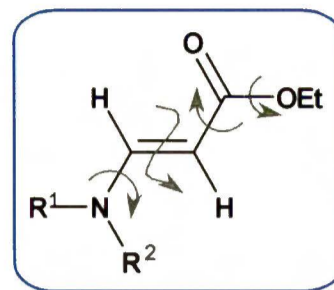
1.  $R^1 = iPr, R^2 = H$
2.  $R^1 = R^2 = Me$
3.  $R^1 = R^2 = Et$
4.  $R^1 = R^2 = iPr$
5.  $R^1 = R^2 = cHex$
6.  $R^1 = R^2 = Bn$
7.  $R^1 = Me, R^2 = iPr$
8.  $R^1 = Me, R^2 = tBu$
9.  $R^1 = Me, R^2 = cHex$

A2. Enaminoketony, R = Me:



10.  $R^1 = Me, R^2 = H$
11.  $R^1 = tBu, R^2 = H$
12.  $R^1 = R^2 = Me$
13.  $R^1 = R^2 = Et$
14.  $R^1 = R^2 = iPr$
15.  $R^1 = R^2 = cHex$
16.  $R^1 = R^2 = Bn$
17.  $R^1 = Me, R^2 = iPr$
18.  $R^1 = Me, R^2 = tBu$
19.  $R^1 = Me, R^2 = cHex$

A3. Enaminoestry, R = OEt:

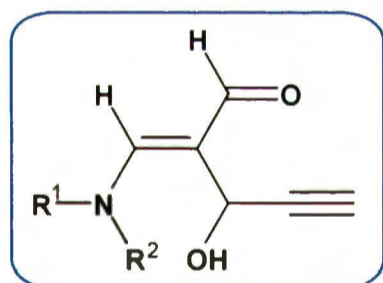


20.  $R^1 = Me, R^2 = H$
21.  $R^1 = cHex, R^2 = H$
22.  $R^1 = R^2 = Me$
23.  $R^1 = R^2 = Et$
24.  $R^1 = R^2 = iPr$
25.  $R^1 = R^2 = cHex$
26.  $R^1 = R^2 = Bn$
27.  $R^1 = Me, R^2 = iPr$
28.  $R^1 = Me, R^2 = tBu$
29.  $R^1 = Me, R^2 = cHex$

A4. Enaminoketon 30

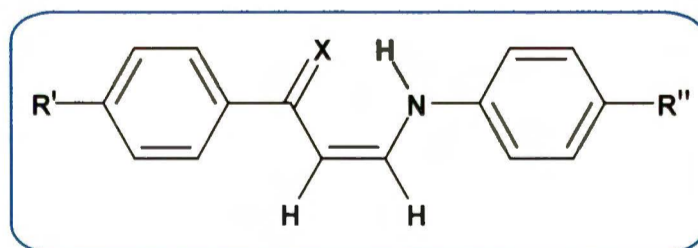
$R = iPr, R^1 = H, R^2 = tBu$

B. Nowe enaminoaldehydy,  $H-C(O)-C[CH(OH)-C\equiv CH]=CH-NR^1R^2$



- 4\*.  $R^1 = R^2 = iPr$
- 5\*.  $R^1 = R^2 = cHex$
- 8\*.  $R^1 = Me, R^2 = tBu$
- 9\*.  $R^1 = Me, R^2 = cHex$

C. Enaminoketony i enaminotioketony arylowe,  $pR'-Ph-C(X)-CH=CH-NH-Ph-pR''$



C1. Enaminoketony, X = O:

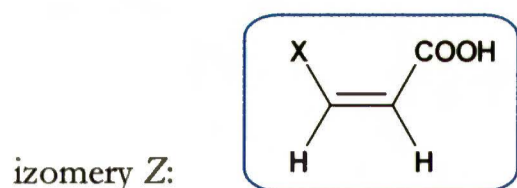
31.  $R' = R'' = Me$
32.  $R' = Et, R'' = Me$
33.  $R' = OMe, R'' = Me$
34.  $R' = OnBu, R'' = Me$

C2. Enaminotioketony, X = S:

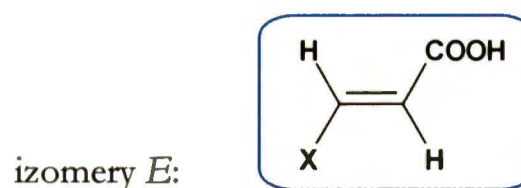
- 31a.  $R' = R'' = Me$
- 32a.  $R' = Et, R'' = Me$
- 33a.  $R' = OMe, R'' = Me$
- 34a.  $R' = OnBu, R'' = Me$
- 35a.  $R' = OnBu, R'' = OMe$



**D. Kwasy 3-halogenopropenowe, X-CH=CH-COOH**



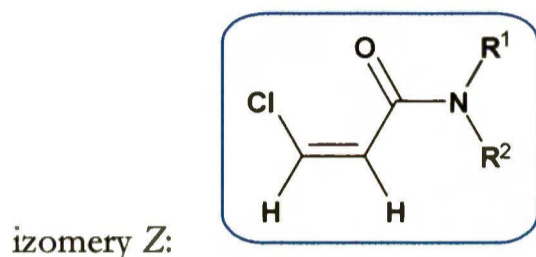
36. X = Cl  
38. X = Br  
40. X = I



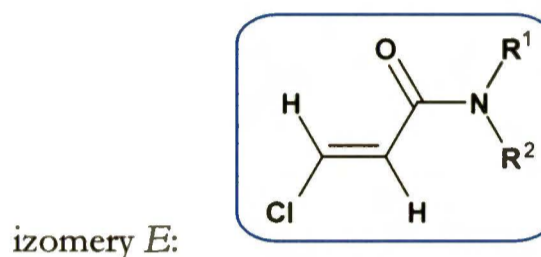
37. X = Cl  
39. X = Br  
41. X = I

**E. 3-Halogenopropenamidy. X-CH=CH-C(O)-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>**

**E1. Seria chlorowa, X = Cl:**

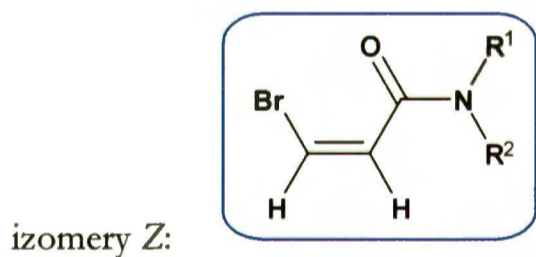


42. R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H  
43. R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = H  
44. R<sup>1</sup> = nPr, R<sup>2</sup> = H  
45. R<sup>1</sup> = iPr, R<sup>2</sup> = H  
46. R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = iPr

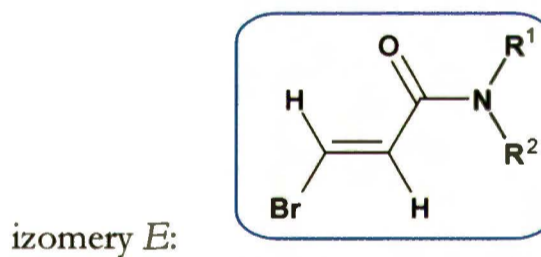


47. R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = iPr

**E2. Seria bromowa, X = Br:**



48. R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H  
49. R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = H  
50. R<sup>1</sup> = nPr, R<sup>2</sup> = H  
51. R<sup>1</sup> = iPr, R<sup>2</sup> = H  
52. R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = iPr



53. R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = H  
54. R<sup>1</sup> = iPr, R<sup>2</sup> = H  
55. R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = iPr

## Wykaz stosowanych skrótów:

**AcOEt** – octan etylu

**Et<sub>2</sub>O** – eter dietylowy

**DABCO** – 1,4-diazobicyklo[2.2.2]oktan

**Alk** – grupa alkilowa

**Ar** – grupa arylowa

**Me, Et, Bn** – grupy: metylowa, etylowa, benzyłowa

**nPr, iPr, tBu** – grupy: *n*-propylowa, *izo*-propylowa, *tert*-butylowa

**cHex** – grupa cykloheksylowa

**Boc** – grupa *tert*-butoksykarbonyłowa

**ED** – grupa elektronodonorowa

**EW** – grupa elektronoakceptorowa

**1°, 2°, 3°** – aminy i enaminony pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowe

**TLC** – chromatografia cienkowarstwowa

**DFT** – *Density Functional Theory*

**MRJ** – magnetyczny rezonans jądrowy

**CP MAS** – *Cross Polarization Magic Angle Spinning*

**INADEQUATE** – *Incredible Natural Abundance Double QUAntum Transfer Experiment*

**HSQC** – *Heteronuclear Single Quantum Coherence*

**HMBC** – *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*

**NOESY** – *Nuclear Overhauser Effect (or Enhancement) Spectroscopy*

**ROESY** – *Rotating Frame Overhauser Effect (or Enhancement) Spectroscopy*

**TOCSY** – *TOtal Correlation Spectroscopy*

**1D, 2D** – widma jedno- i dwuwymiarowe

**s, d, t, q, m** – singlet, dublet, tryplet, kwartet, multiplet

**br** – sygnał poszerzony (*broad*)

**dd** – dublet dubletów

**t.t.** – temperatura topnienia

**t.wrz.** – temperatura wrzenia

**vs.** – versus

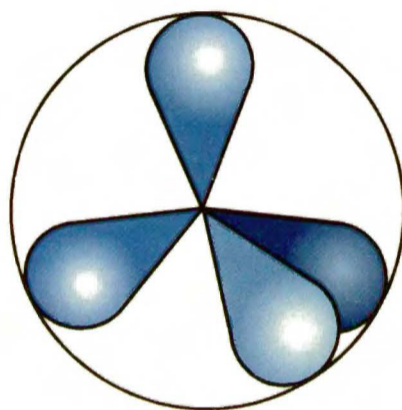
**et al.** – i inni

## Spis treści:

|   |    |
|---|----|
| I. WSTĘP.....   | 5  |
| II. TEMAT I CEL PRACY .....   | 7  |
| III. PRZEGLĄD LITERATURY .....  | 9  |
| 1. Stała sprzężenia spinowo-spinowego $J$ .....   | 9  |
| 2. Kwantowo-mechaniczne metody obliczania stałych sprzężenia $J(\text{CC})$ .....   | 12 |
| 2.1. Układ przestrzenny cząsteczki w obliczeniach teoretycznych.....  | 15 |
| 2.2. Obliczenia teoretyczne – dobór baz i funkcjonałów .....  | 16 |
| 3. Eksperymentalne metody wyznaczania stałych sprzężenia $J(\text{CC})$ .....   | 20 |
| 3.1. Metoda INADEQUATE.....   | 22 |
| 4. Zależność stałych sprzężenia $^nJ(\text{CC})$ od struktury związku.....  | 24 |
| 4.1. Wpływ hybrydyzacji.....  | 27 |
| 4.2. Wpływ podstawników .....   | 29 |
| 4.3. Wpływ efektów sterycznych (geometria związku).....   | 32 |
| 4.3.1. Zależność stałych $^nJ(\text{CC})$ od kąta między wiązaniami.....  | 32 |
| 4.3.2. Zależność stałych $^nJ(\text{CC})$ od kąta dwuściennego (wzajemna orientacja wiązań).....  | 34 |
| 4.3.3. Zależność stałych $^nJ(\text{CC})$ od orientacji podstawnika związanego z atomem węgla<br>znajdującym się na końcu ścieżki sprzężenia..... | 38 |
| 4.3.4. Wpływ oddziaływań niewiązących i przez przestrzeń na stałe $^nJ(\text{CC})$ .....  | 42 |
| 4.3.5. Wpływ wolnej pary elektronowej na stałe $^nJ(\text{CC})$ .....   | 44 |
| 4.4. Wpływ rozpuszczalnika i temperatury .....  | 51 |
| 5. Stałe sprzężenia $^nJ(\text{CC})$ w badaniach struktury związków biologicznie czynnych .....   | 52 |
| IV. WYBÓR ZWIĄZKÓW MODELOWYCH – dotychczasowy stan wiedzy .....   | 65 |
| 1. Enaminony.....   | 65 |
| 1.1. Struktura przestrzenna enaminonów.....   | 67 |
| 1.1.1. Tautomeria iminowo-enaminowa.....  | 67 |
| 1.1.2. Izomeria konfiguracyjno-konformacyjna .....  | 70 |
| 2. Kwasy 3-halogenopropenowe i 3-halogenopropenamidy.....   | 81 |
| 2.1. 3-Halogenopropenamidy.....   | 81 |
| 2.1.1. Izomeria konfiguracyjno-konformacyjna .....  | 81 |
| 2.2. Kwasy 3-halogenopropenowe. ....  | 87 |
| 3. Występowanie badanych układów w związkach biologicznie czynnych .....  | 88 |
| V. BADANIA WŁASNE I DYSKUSJA WYNIKÓW .....  | 96 |
| 1. Metody otrzymywania związków modelowych .....  | 98 |

|  |     |
|--|-----|
| 2. Stałe sprzężenia ${}^nJ(\text{CC})$ w enaminonach.....  | 99  |
| 2.1. Dobór baz i funkcjonałów do obliczeń metodą DFT.....  | 101 |
| 2.2. Enaminoaldehydy.....  | 103 |
| 2.2.1. Optymalizacja geometrii konformerów.....  | 103 |
| 2.2.2. Identyfikacja stereoizomerów w próbkach.....  | 106 |
| 2.2.3. Eksperymentalne i teoretyczne stałe sprzężenia ${}^nJ(\text{CC})$ .....   | 111 |
| 2.3. Enaminoketony.....  | 116 |
| 2.3.1. Optymalizacja geometrii konformerów.....  | 116 |
| 2.3.2. Identyfikacja stereoizomerów w próbkach.....  | 119 |
| 2.3.3. Eksperymentalne i teoretyczne stałe sprzężenia ${}^nJ(\text{CC})$ .....   | 128 |
| 2.4. Enaminoestry.....   | 135 |
| 2.4.1. Optymalizacja geometrii i identyfikacja konformerów w próbkach.....   | 136 |
| 2.4.2. Eksperymentalne i teoretyczne stałe sprzężenia ${}^1J(\text{CC})$ .....   | 143 |
| 2.5. Enaminoketony aryłowe i ich tioanalogi.....   | 146 |
| 3. Stałe sprzężenia ${}^1J(\text{CC})$ w kwasach 3-halogenopropenowych i ich amidach.....                                  | 150 |
| 3.1. Kwasy 3-halogenopropenowe.....  | 150 |
| 3.1.1. Optymalizacja geometrii cząsteczek.....   | 150 |
| 3.1.2. Eksperymentalne i teoretyczne stałe sprzężenia ${}^1J(\text{CC})$ .....   | 158 |
| 3.2. 3-Halogenopropenoamidy.....   | 161 |
| 3.2.1. Optymalizacja geometrii cząsteczek.....   | 161 |
| 3.2.2. Eksperymentalne i teoretyczne stałe sprzężenia ${}^1J(\text{CC})$ .....   | 164 |
| 4. Spektroskopia ${}^{13}\text{C}$ i ${}^{15}\text{N}$ MRJ CP MAS w badaniach struktury wybranych związków modelowych..... | 167 |
| 4.1. Enaminoketony i enaminotioketony aryłowe.....   | 167 |
| 4.2. Inne enaminony.....   | 173 |
| 4.3. 3-Halogenopropenoamidy.....   | 180 |
| 5. Przesunięcie chemiczne $\delta({}^{15}\text{N})$ w enaminonach.....   | 182 |
| 5.1. Wpływ rozpuszczalnika i geometrii cząsteczki.....   | 182 |
| 5.2. Wpływ wiązań wodorowych.....  | 186 |
| 6. Synteza enaminoaldehdów – interesujące produkty uboczne.....  | 191 |
| VI. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA.....   | 197 |
| 1. Syntezy związków modelowych.....  | 197 |
| 1.1. Enaminony.....  | 198 |
| 1.1.1. Enaminoaldehydy (1–9):.....   | 198 |

|   |     |
|---|-----|
| 1.1.2. Enaminoketony (10–19): .....                                       | 205 |
| 1.1.3. Enaminoestry (20–29): .....  | 210 |
| 1.2. Kwasy ( <i>Z</i> )- i ( <i>E</i> )-3-halogenopropenowe (36-41) ..... | 215 |
| 1.3. Amidy kwasów ( <i>Z</i> )- i ( <i>E</i> )-3-halogenopropenowych..... | 218 |
| 1.3.1. 3-Chloropropenamidy (42–47) .....                                  | 218 |
| 1.3.2. 3-Bromopropenamidy (48–55) .....                                   | 221 |
| 2. Pomiar widm MRJ, MS, IR.....   | 224 |
| 3. Obliczenia kwantowo-mechaniczne (DFT).....                             | 225 |
| VII. PODSUMOWANIE.....  | 226 |
| VIII. SPIS TABEL, RYSUNKÓW, SCHEMATÓW, WYKRESÓW .....                     | 238 |
| IX. LITERATURA CYTOWANA .....   | 244 |



Praca powstała w zespole IX Instytutu Chemii Organicznej  
Polskiej Akademii Nauk w latach 2002-2007  
pod kierunkiem Prof. dr hab. Krystyny Kamieńskiej-Treli

## I. WSTĘP

Magnetyczny rezonans jądrowy (MRJ) jest niewątpliwie jedną z najszybciej rozwijających się i jednocześnie najbardziej pożytecznych z punktu widzenia ustalania budowy związku chemicznego metod spektroskopowych. Jego zastosowanie już dawno przekroczyło progi laboratoriów naukowych i wkroczyło do przemysłu i medycyny, stąd niezwykle ważne jest poznanie praw rządzących tym zjawiskiem i zrozumienie, jak struktura związku wpływa na poszczególne parametry MRJ, takie jak stała ekranowania czy stałe sprzężenia spinowo-spinowego. Mimo intensywnych badań prowadzonych w wielu laboratoriach świata obraz ten wciąż jeszcze jest pełen niespodzianek.

Jednym z najbardziej interesujących parametrów MRJ są stałe sprzężenia spinowo-spinowego węgiel-węgiel przez jedno i więcej wiązań,  ${}^nJ(\text{CC})$  ( $n = 1-3$ ), stanowiące cenne źródło informacji o rozkładzie gęstości elektronowej w obrębie najważniejszego wiązania w chemii organicznej. Są one przydatne do identyfikacji szkieletu węglowego w nieznanach strukturach, mogą być miarą aromatyczności układu lub służyć do wyznaczania elektroujemności podstawników, mogą wreszcie być pomocne przy wyznaczaniu konformacji związków organicznych, również tych biologicznie czynnych.

Przez długi czas panowało przekonanie, że stałe sprzężenia C–C zależą prawie wyłącznie od hybrydyzacji atomów węgla biorących udział w sprzężeniu, zatem nie powinno się w ich przypadku obserwować większych zmian pod wpływem podstawników [1]. Dopiero przeprowadzone w zespole IX IChO PAN szerokie badania na temat wpływu elektroujemności pierwszego atomu podstawnika na sprzężenie spinowo-spinowe węgiel-węgiel stały się przedmiotem żywego zainteresowania, zaś ich interpretacja nie mieściła się w ramach dotychczasowych pojęć, zmuszając do dogłębnej ich weryfikacji. Otrzymane dane szybko zostały ujęte w podręcznikach z zakresu spektroskopii  ${}^{13}\text{C}$  MRJ [2].

Mając już dość dobrze wyrobiony pogląd na zmiany wywołane przez podstawniki, postanowiłam w ramach mojej pracy doktorskiej skoncentrować swą uwagę na wpływie konformacji i konfiguracji badanego układu, wiązania wodorowego oraz środowiska na stałe sprzężenia  ${}^nJ(\text{CC})$ . Jako związki modelowe wybrałam  $\alpha,\beta$ -nienasycone układy karbonylowe typu enaminonowego (enaminoaldehydy, enamino ketony oraz enaminoestry). Nie był to wybór przypadkowy. Po pierwsze – związki te mogą istnieć w postaci wielu izomerów konfiguracyjno-konformacyjnych, co daje szerokie możliwości analizy zależności między strukturą molekuly a stałymi sprzężenia  ${}^nJ(\text{CC})$ . Po drugie – związki te były już obszernie badane za pomocą spektroskopii optycznej i ich struktura jest dość dobrze rozpoznana, co powinno ułatwić ustalanie tych zależności. Po trzecie – i jest to moim zdaniem bardzo ważny powód podjęcia tego typu badań – sprzężony układ enaminonowy jest

często istotnym fragmentem ważnych związków biologicznie czynnych (np. zasad purynowych, alkaloidów, farmaceutyków), zaś stałe sprzężenia mogą dostarczyć kluczowej informacji na temat jego struktury elektronowej pod warunkiem, że pozna się rządzące nimi prawa.

Niezależnym i bardzo ważnym źródłem informacji na temat parametrów MRJ są obliczenia kwantowo-mechaniczne. Pierwszy zestaw stałych sprzężenia  $^1J(\text{CC})$  obliczonych metodą SCF-INDO (człony kontaktowe Fermiego) dla różnych związków organicznych opublikowali Maciel i współpracownicy w latach 70-tych ubiegłego już wieku [3, 4]. Wartości wkładów niekontaktowych uwzględnili Blizzard i Santry [5] oraz Schulman i Newton [6]. W 1977 roku ukazał się obszerny przegląd obliczeń stałych sprzężenia autorstwa Kowalewskiego [7]. W latach 90-tych pojawiła się nowa metoda obliczania stałych sprzężenia spinowo-spinowego, oparta na teorii gęstości elektronowej **DFT** (*Density Functional Theory*). Pierwszy zbiór wartości stałych  $^nJ(\text{CC})$  obliczonych tą metodą opublikowali Malkin i współautorzy [8], którzy opracowali też program *deMon*, pozwalający obliczać stałe sprzężenia C–C już w dość dużych cząsteczkach. Do niedawna program ten był jedynym dostępnym narzędziem wykorzystującym metodę DFT do wiarygodnych obliczeń stałych  $^nJ(\text{CC})$ . Obecnie jest on wypierany przez pakiet programów *Gaussian*, który pozwala obliczać rozmaite parametry MRJ, w tym także stałe sprzężenia  $^nJ(\text{CC})$  w cząsteczkach o dużych rozmiarach w znacznie krótszym czasie. Ponadto program zaimplementowany w pakiecie *Gaussian* uwzględnia wszystkie człony mechanizmu sprzężenia spinowo-spinowego – w odróżnieniu od *deMona*, który zaniedbuje człon spinowo-dipolowy z uwagi na znaczną czasochłonność jego obliczeń.

Z prac prowadzonych w zespole IX IChO PAN wynika, że metoda DFT rzeczywiście pozwala otrzymać wiarygodne, porównywalne z eksperymentem wyniki dotyczące zarówno stałych ekranowania, jak i stałych sprzężenia spinowo-spinowego już dla dość dużych cząsteczek. Jest to niezwykle ważne, ponieważ często nawet stosunkowo niewielkie i uchodzące na ogół za mało istotne uproszczenia, jak np. zastąpienie grupy metylowej atomem wodoru, mogą prowadzić do pozornych rozbieżności pomiędzy eksperymentem i teorią. Obliczenia pozwalają nie tylko przewidywać wartości, ale również określać znak stałych sprzężenia, co ciągle jest eksperymentalnie trudne do zrealizowania i wymaga użycia specjalnych technik pomiarowych. Warto w tym miejscu dodać, że to właśnie rozwój metod obliczeniowych spowodował, iż obecnie obserwuje się w literaturze renesans zainteresowania skalarnymi stałymi sprzężenia  $J$ , przejawiający się znaczącym wzrostem liczby prac poświęconych zastosowaniu tego parametru do ustalania struktury szerokiej gamy związków, w tym związków biologicznie czynnych, takich jak: cukry, nukleotydy czy peptydy.

Zespół IX IChO PAN, w którym miałam przyjemność wykonywać swoją pracę, jako jeden z nielicznych w Polsce podejmuje opisaną powyżej tematykę badań.



## II. TEMAT I CEL PRACY

W widmach MRJ obserwujemy multiplety – charakterystyczne rozszczepienia sygnałów rezonansowych, niezależne od natężenia zewnętrznego pola magnetycznego. W ten sposób uwidacznia się zjawisko sprzężenia spinowo-spinowego. Jest to magnetyczne oddziaływanie przekazywane przez elektrony wiązań łączących sprzęgające się jądra, a jego miarą jest *stała sprzężenia spinowo-spinowego*  $J$ .

Najważniejsze czynniki wpływające na wartość stałych sprzężenia to:

- ↳ stopień hybrydyzacji atomów biorących udział w tworzeniu wiązania,
- ↳ elektroujemność podstawników,
- ↳ geometria układu i związane z nią efekty przestrzenne.

Stałe sprzężenia są cennym źródłem informacji o rozkładzie gęstości elektronowej w cząsteczce, pozwalają określić porządek ułożenia jąder, są pomocne także w wyznaczaniu konformacji związków organicznych, w tym związków o znaczącej aktywności biologicznej, badania im poświęcone mają więc istotne znaczenie i są aktualnie przedmiotem rosnącego zainteresowania, zaś liczba publikacji na ten temat stale rośnie.

Głównym celem mojej pracy doktorskiej było zbadanie wpływu szeroko pojętej struktury przestrzennej (konfiguracji, konformacji, wiązania wodorowego) na stałe sprzężenia spinowo-spinowego między jądrami  $^{13}\text{C}$  w wybranych modelowych  $\alpha,\beta$ -nienasyconych układach karbonylowych, zwłaszcza typu enamionowego (enaminoaldehydy, enaminoetony, enaminoestry), a także próba ustalania struktury tych związków w ich naturalnej postaci poprzez porównanie widm MRJ w ciele stałym (CP MAS) i w roztworze. Magnetyczny rezonans jądrowy  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{31}\text{P}$  CP MAS stanowi cenne, komplementarne do rentgenowskiej analizy strukturalnej, źródło danych o strukturze związków organicznych w stanie stałym. Informacja dotycząca struktury enamionów jest trudna do uzyskania, są to bowiem z reguły związki oleiste. Otrzymanie m.in. krystalicznych enaminoaldehydów i zawierających podstawniki aryłowe enaminoetony dało mi unikalną możliwość wykonania dla tych związków pomiarów widm MRJ w ciele stałym. Drugą grupą wybranych do badań podstawionych  $\alpha,\beta$ -nienasyconych związków karbonylowych były kwasy 3-halogenopropenowe i ich amidy o nieco lepiej zdefiniowanej strukturze, dające możliwość badania zależności stałych sprzężenia  $^nJ(\text{CC})$  od konfiguracji i podstawnika.

Swoje badania prowadziłam na drodze eksperymentalnej i teoretycznej. Część eksperymentalna wymagała ode mnie zsyntetyzowania związków modelowych oraz wyznaczenia dla nich wartości stałych sprzężenia  $^nJ(\text{CC})$  za pomocą pomiarów widm  $^{13}\text{C}$  INADEQUATE głównie w niskich temperaturach (rzędu  $-90^\circ\text{C}$ , stałe sprzężenia w kilku izomerach konfiguracyjno-

konformacyjnych jednocześnie), w różnych rozpuszczalnikach (ocena wpływu środowiska molekularnego). Dla dostępnych stałych enaminonów zostały zarejestrowane widma  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  MRJ w ciele stałym (CP MAS), a otrzymane wyniki porównałam z danymi uzyskanymi z widm zmierzonych w roztworach.

Druga część mojej pracy obejmowała przeprowadzenie obliczeń kwantowo-mechanicznych metodą DFT w celu otrzymania teoretycznych wartości stałych  $^nJ(\text{CC})$ . Wszystkie obliczenia wykonałam z użyciem pakietu programów *Gaussian03*. Z programu *deMon* korzystałam w początkowych etapach moich badań. Porównując otrzymane wyniki stwierdziłam, że wszystkie tendencje obserwowane dla wartości eksperymentalnych są bardzo dobrze odtworzone przez dane teoretyczne. Otrzymałam wiarygodne korelacje  $^1J(\text{CC})_{\text{obl.}}$  vs.  $^1J(\text{CC})_{\text{eksp.}}$ , pozwalające na szacowanie wartości stałych sprzężenia spinowo-spinowego węgiel-węgiel w związkach i konformerach nietrwałych lub syntetycznie niedostępnych, a więc takich, dla których wykonanie pomiaru nie jest możliwe. Otrzymałam także odpowiednie korelacje  $\delta_{\text{exp.}}$  vs.  $\sigma_{\text{obl.}}$  dla jąder  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$ , co dodatkowo potwierdziło prawidłowe przypisanie struktur i geometrii poszczególnych konformerów.

### III. PRZEGLĄD LITERATURY

#### 1. Stała sprzężenia spinowo-spinowego $J$

Określanie struktury i stereochemii związków jest stale jednym z najbardziej kluczowych problemów w chemii organicznej. Gdy mamy do czynienia z ciałem stałym, można skorzystać z rentgenograficznej analizy strukturalnej, zaś w przypadku cieczy i roztworów bardzo pomocne są korelacje pomiędzy strukturą i parametrami spektralnymi, bazujące zarówno na danych eksperymentalnych, jak i teoretycznych. Jednym z takich parametrów jest **pośrednia stała sprzężenia spinowo-spinowego  $J$** .

Znane są dwa rodzaje sprzężenia spinowo-spinowego:

- ↳ bezpośrednie sprzężenie pomiędzy dipolami magnetycznymi, które przenosi się przez przestrzeń – jest to dominujące oddziaływanie w ciałach stałych, a wyraża się je **bezpośrednią (dipolarną) stałą sprzężenia  $D$** ;
- ↳ w fazie ciekłej, gdzie bezpośrednie sprzężenie spinowo-spinowe jest uśrednione przez termiczne ruchy cząsteczek, pojawia się możliwość obserwacji **pośredniego (skalarne) sprzężenia spinowo-spinowego**, przekazywanego przez elektrony wiązań w cząsteczce.

Energia takiego pośredniego oddziaływania jest proporcjonalna do skalarnej wartości iloczynu spinowych wektorów  $I$  sprzęgających się jąder A i B, co przedstawia odpowiedni komponent hamiltonianu w równaniu (1):

$$\hat{H}(AB) = h \times {}^nJ(AB) \times \vec{I}(A)\vec{I}(B) \quad (1)$$

$h$  – stała Plancka

$\vec{I}(A)\vec{I}(B)$  – iloczyn operatorów spinów jąder A i B

${}^nJ(AB)$  – **pośrednia stała sprzężenia**, niezależna od siły zewnętrznego pola magnetycznego; wyraża się ją w jednostkach częstotliwości [Hz], zaś opcjonalny indeks  ${}^n$  oznacza liczbę wiązań między sprzęgającymi się jądrami A i B

Zjawisko sprzężenia spinowo-spinowego za pośrednictwem elektronów zostało po raz pierwszy zaobserwowane przez Gutowsky'ego i McCalla [9] oraz przez Hahna i Maxwella [10] na początku lat 50-tych XX wieku. Sformułowano wówczas definicję **pośredniej stałej sprzężenia spinowo-spinowego  $J(AB)$**  jako miary energii oddziaływania między momentami magnetycznymi jąder.

Teorię oddziaływania spinowo-spinowego przedstawił po raz pierwszy Ramsey w 1953 roku [11]. Wyjaśnił on charakter stałych sprzężenia  $J(AB)$  i podał metodę ich obliczania dla prostych

cząsteczek. W teorii tej stała sprzężenia traktowana jest jako suma trzech udziałów, odpowiadających trzem różnym, dotychczas eksperymentalnie nie rozdzielonym mechanizmom sprzężenia:

$$J(AB) = J(FC) + J(OD) + J(SD) \quad (2)$$

$$J(OD) = J(PSO) + J(DSO)$$

$J(FC)$  – *człon kontaktowy Fermiego* – wyraża bezpośrednie oddziaływanie między jądrem i spinami elektronów w pozycji jądra (korelacja spinów elektronowych ze spinem jądra), w którym mogą uczestniczyć tylko elektrony mające w punkcie przestrzeni zajmowanym przez dane jądro gęstość różną od zera, a więc elektrony typu  $s$

$J(OD)$  – *człon spinowo-orbitalny* – definiuje oddziaływanie pomiędzy momentami magnetycznymi jąder i polem magnetycznym związanym z ruchem orbitalnym elektronów, zawiera dwie składowe: paramagnetyczny  $J(PSO)$  i diamagnetyczny  $J(DSO)$  człon spinowo-orbitalny

$J(SD)$  – *człon spinowo-dipolowy* – reprezentuje oddziaływanie typu dipol-dipol, w którym bierze udział ruch wirujący elektronów i momenty magnetyczne jąder (oddziaływanie pomiędzy spinowymi momentami magnetycznymi jąder i elektronów)

Największy wkład do stałej sprzężenia wnosi zazwyczaj człon kontaktowy Fermiego i dla stałych proton-proton może być postrzegany jako jedyny efektywny mechanizm, wyraźnie dominuje też w stałych proton-węgiel. W przypadku sprzężeń między atomami węgla i atomami innymi niż proton (np. C, N, P, F) człony: spinowo-orbitalny i spinowo-dipolowy również należy brać pod uwagę, ponieważ ich wartości są często znaczące.

McConnell [12], Pople i współautorzy [13], a także Blizzard i Santry [5] rozwinęli teorię Ramsey'a i zastosowali ją do większych cząsteczek. McConnell wyprowadził w ramach teorii orbitali molekularnych (MO) równanie, które umożliwiło korelowanie stałych sprzężenia ze strukturą związku:

$$J(AB) = \frac{16}{9} \mu_B^2 \times h \times \gamma_A \gamma_B \times (\Delta E)^{-1} \times s^2(A) s^2(B) \times P_{s_A s_B}^2 \quad (3)$$

$\mu_B$  – magneton Bohra

$\gamma_A, \gamma_B$  – współczynniki magnetogiryczne jąder A i B

$\Delta E$  – tzw. średnia energia wzbudzenia elektronowego

$s^2(A), s^2(B)$  – gęstość elektronów na walencyjnych orbitalach atomowych  $s_A$  i  $s_B$  w punktach przestrzeni zajmowanych przez jądra A i B

$P_{s_A s_B}$  – element tzw. macierzy rzędów wiązań dla orbitali  $s(A)$  i  $s(B)$

Równanie to wyraża teoretyczną zależność stałych sprzężenia węgiel-węgiel od charakteru  $s$  zhybrydyzowanych orbitali atomowych tworzących wiązanie. Dla ustalonej pary jąder, np. C–C lub

C–H można bowiem przyjąć szereg założeń upraszczających, co pozwala zapisać równanie (3) w prostszej postaci, w której stała  $J(AB)$  zależy wyłącznie od charakteru  $s$ :

$$J(AB) = \text{const.} \times s(A)s(B) \quad (4)$$

W połowie lat 60-tych Pople i Santry [13a] zmodyfikowali podejście McConnella, tworząc podstawy metod obliczeniowych opracowywanych w następnych latach. Prezentowane przez nich równanie opisujące stałą sprzężenia  $J(AB)$  ma postać:

$$J(AB) = \frac{16}{9} \mu_B^2 \times h \times \gamma_A \gamma_B \times s^2(A)s^2(B) \times \Pi \quad (5)$$

$\Pi$  – polaryzowalność typu atom-atom

Równania (3) i (5) wyrażają w rzeczywistości tylko udział członu kontaktowego Fermiego, zależącego od gęstości elektronowej na sprzęgających się jądrach (charakter  $s$ ). Sumaryczną wielkość stałej sprzężenia spinowo-spinowego można tymczasem przedstawić następująco [14]:

$$J(AB) = a(AB)J(FC) + b(AB)[J(OD) + J(SD)] \quad (6)$$

$a(AB)J(FC)$ ,  $b(AB)J(OD)$ ,  $b(AB)J(SD)$  – wyrażają udziały: kontaktowy, orbitalny i dipolowy, przy czym współczynniki  $a(AB)$  i  $b(AB)$  dane są wzorami:

$$a(AB) = s^2(A)s^2(B)$$

$$b(AB) = \langle r^{-3} \rangle(A) \langle r^{-3} \rangle(B)$$

Jednocentrowa całka  $\langle r^{-3} \rangle$  jest wartością oczekiwaną odwrotności sześciangu odległości elektronów walencyjnych  $p$  od danego jądra. Parametry  $a(AB)$  i  $b(AB)$  są stałe dla danego typu jąder, zaś wartości  $J(FC)$ ,  $J(OD)$  i  $J(SD)$  zależą od struktury elektronowej cząsteczki. Z równania (6) wynika, że wielkości członów: spinowo-orbitalnego i spinowo-dipolowego zależą od gęstości elektronów walencyjnych  $p$  sprzęgających się atomów A i B.

Możliwość porównywania sprzężeń spinowo-spinowych dla dowolnych par jąder daje zredukowana stała sprzężenia spinowo-spinowego  $K(AB)$  [15], która nie zależy od właściwości magnetycznych jąder A i B:

$$K_{AB} = \frac{4\Pi^2}{h} \frac{1}{\gamma_A \gamma_B} J(AB) \quad (7)$$

## 2. Kwantowo-mechaniczne metody obliczania stałych sprzężenia $J(\text{CC})$

Nazwy metod obliczeniowych opisywane są w literaturze za pomocą akronimów, które stały się już określeniami obiegowymi, dlatego też nie tłumaczę ich na język polski, zaś w nawiasach podaję w pełnym brzmieniu pochodzenie poszczególnych skrótów.

Generalnie wyróżnia się trzy podejścia do obliczeń stałych sprzężenia spinowo-spinowego. Pierwsze z nich jest bardzo ściśle i bazuje na obliczaniu stałych sprzężenia w cząsteczce od podstaw, czyli *ab initio*. Obliczenia nieempiryczne tego typu oparte są na teoriach CHF (*Coupled Hartree-Fock*), SOSCI (*Sum-Over-States within Configuration Interactions*) i EOM (*Equations-Of-Motion*). Są one jednak czasochłonne i wymagają dostępu do komputerów o wysokiej mocy obliczeniowej, w konsekwencji ich zastosowanie ogranicza się raczej do małych cząsteczek. Pomimo tych niedogodności liczba prac dotyczących metod *ab initio*, zwłaszcza na bazie teorii MCSCF (*Multi-Configurational Self-Consistent Field*) lub SOPPA (*Second Order Polarization Propagator Approach*) ciągle rośnie [16, 17].

Drugie podejście wiąże się ze znalezieniem *półempirycznych korelacji* między stałymi sprzężenia i budową elektronową rozważanej cząsteczki, obliczenia rozpoczyna się więc od określonych początkowych założeń eksperymentalnych. Algorytmy stosowane obecnie w takich obliczeniach bazują głównie na ogólnych założeniach teorii MO (*Molecular Orbitals*) i obejmują metody: FPT (*Finite Perturbation Theory*) [5], SCPT (*Self-Consistent Perturbation Theory*) [5] i SOS (*Sum-Over-States*) [13a], działające w ramach przybliżeń INDO (*Intermediate Neglect of Differential Overlap*) lub CNDO (*Complete Neglect of Differential Overlap*). Bierze się tu pod uwagę dwa wspomniane wcześniej empiryczne parametry, charakteryzujące sprzęgające się atomy węgla: gęstość elektronów  $s$  oraz  $\langle r^{-3} \rangle$  – jednocentrową całkę, w której  $r$  jest odległością elektronów walencyjnych  $p$  od jądra, oraz trzy człony mechanizmu sprzężenia spinowo-spinowego  $J(\text{FC})$ ,  $J(\text{OD})$  i  $J(\text{SD})$  (por. równanie (6)):

$$J(\text{AB}) = s^2(\text{A})s^2(\text{B}) \times J(\text{FC}) + [\langle r^{-3} \rangle(\text{A})\langle r^{-3} \rangle(\text{B})] \times [J(\text{OD}) + J(\text{SD})] \quad (8)$$

Warto wspomnieć także o zaproponowanym do obliczania stałych sprzężenia spinowo-spinowego ogólnym podejściu VB (*Valence Bond*) Karplusa i Andersona [18], chociaż trudności obliczeniowe ograniczają jego praktyczne szerokie zastosowanie.

W ramach przybliżenia INDO opracowano szereg metod półempirycznych w celu rozdzielania poszczególnych wkładów do stałej sprzężenia zgodnie ze ścieżkami ich przekazywania. Należy wymienić tu metodę NNBI Barfielda (*Neglect of the Non-Bonded Interactions*) [19] oraz wprowadzone przez Contrerasa metody: PRMO/RPA (*Partially Restricted Molecular Orbitals at the Random Phase Approximation*) [20], IPPP (*Inner Projections of Polarization Propagator*) [21] i CLOPPA (*Contributions from Localized Orbitals using the Polarization Propagator Approach*) [22], które bazują na

ogólnej teorii wzbudzenia dwucząsteczkowego z przybliżeniem PP (*Polarization Propagator*) [23] i opisują daną stałą sprzężenia jako sumę różnych „ścieżek sprzężenia”, określanych jako wkłady orbitalu wiążącego, orbitali niewiążących, wolnych par elektronowych i bardziej skomplikowanych fragmentów cząsteczek, zgodnie z ich lokalizacją. Metody te odgrywają ważną rolę w zrozumieniu wkładów przez przestrzeń i przez wiązanie do stałej sprzężenia, rozdzielania mechanizmów  $\sigma$ - i  $\pi$ -transmisji, udziału wolnych par elektronowych heteroatomów w przekazywaniu sprzężenia spinowo-spinowego i ustalania ogólnej addytywności ścieżek sprzężenia w ramach koncepcji wielościeżkowego mechanizmu sprzężenia.

Trzeci sposób obliczania stałych sprzężenia spinowo-spinowego oparty jest na *teorii gęstości elektronowej* cząsteczki Kohna i Shama – DFT (*Density Functional Theory*) [24]. Pierwszy zestaw danych obliczonych tą metodą opublikowali Malkin *et al.* w 1994 r. [8] (obliczenia dla acetyleny, etylenu, propenu, butadienu, benzenu i pirydyny). Opracowali oni program *deMon* [8, 25], pozwalający wykonywać obliczenia rozmaitych parametrów MRJ w rozsądnym czasie już dla dość dużych cząsteczek, mogących zawierać ciężkie atomy. Podczas obliczania stałych sprzężenia spinowo-spinowego *deMon* uwzględnia trzy człony:  $J(\text{FC})$ ,  $J(\text{PSO})$  i  $J(\text{DSO})$ , natomiast zaniedbuje człon spinowo-dipolowy  $J(\text{SD})$  z uwagi na jego niewielki udział w mechanizmie sprzężenia i znaczną czasochłonność obliczeń w porównaniu z pozostałymi wkładami. Człon kontaktowy Fermiego jest tu obliczany metodą skończonych zaburzeń (FPT – *Finite Perturbation Theory*), człon  $J(\text{PSO})$  jest otrzymywany przez sumowanie po wszystkich stanach funkcjonałów gęstości metodą zaburzeń (SOS-DFPT – *Sum-Over-States Density Functional Perturbation Theory*), a człon  $J(\text{DSO})$  przez całkowanie numeryczne. Program ten sprawdza się znakomicie w obliczeniach stałych sprzężenia w tak dużych cząsteczkach, jak np. cukry [26], jest też z powodzeniem stosowany do obliczeń stałych ekranowania [27], a w ostatnim czasie autorzy prowadzą również próby wizualizacji ścieżek sprzężenia [28].

Metoda DFT szybko została zaakceptowana przez chemików. W 2000 roku, niezależnie od Malkina, Sychrovsky, Graffenstein i Cremer [29], a także Helgaker, Watson i Handy [30] zaprezentowali w pełni analityczne implementacje stałych sprzężenia spin-spin na hybrydowym poziomie DFT pokazując, że metoda ta reprezentuje atrakcyjny, dokładny i niedrogi sposób obliczania stałych sprzężenia w porównaniu z innymi technikami na bazie funkcji falowych [31].

Teorię gęstości elektronowej cząsteczki (DFT-FPT) wykorzystano również w *Gaussianie* – jednym z najpopularniejszych i najczęściej obecnie stosowanych programów do obliczeń kwantowo-mechanicznych [32]. Zakres stosowania i możliwości tego programu są bardzo szerokie. W literaturze jest wiele artykułów na temat obliczeń stałych ekranowania z użyciem *Gaussiana* [33], obserwuje się także wzrost liczby publikacji wykorzystujących ten program do obliczania stałych sprzężenia metodą DFT [34]. W swojej pracy korzystałam z pakietu *Gaussian03* [32], za pomocą



którego wykonałam optymalizację geometrii interesujących mnie cząsteczek oraz obliczenia stałych sprzężenia spinowo-spinowego  $J$  i stałych ekranowania  $\sigma$ . Trzeba zaznaczyć, że obliczenia stałych ekranowania są znacznie mniej wymagające niż obliczenia stałych sprzężenia i wiele innych programów daje satysfakcjonujące wyniki w tym zakresie (*Dalton*, *ADF*) [35].

Metody teoretyczne z różnym skutkiem odtwarzają eksperymentalne wartości stałych sprzężenia. Porównanie danych obliczonych różnymi metodami dla trzech najprostszych węglowodorów ilustruje *tabela 1*. Można zauważyć, że – zgodnie z mechanizmem sprzężenia spinowo-spinowego – dominujący udział w stałej sprzężenia ma człon kontaktowy Fermiego. Dla wiązań pojedynczych wkłady: orbitalny i dipolowy są zaniedbywalne. W przypadku wiązań podwójnych wzrasta udział składowej  $J(\text{PSO})$  (ma ona tu znak ujemny), zaś składowa  $J(\text{DSO})$  jest dodatnia, a jej udział w stałej niewielki. Jedynie w przypadku wiązania potrójnego zarówno wkład orbitalny, jak i dipolowy są stosunkowo duże i zawsze dodatnie.

*Tabela 1.* Porównanie metod obliczania stałych  $^1J(\text{CC})$  [Hz] w prostych związkach organicznych [36].

|                                  | eksp. | metoda                    | FC    | SD  | OD /DSO + PSO/      | suma  |
|----------------------------------|-------|---------------------------|-------|-----|---------------------|-------|
| H <sub>3</sub> C–CH <sub>3</sub> | 34.6  | SCPT-INDO                 | 35.6  | 0.7 | -2.9                | 33.4  |
|                                  |       | SCF-INDO                  | 41.5  | –   | –                   | 41.5  |
|                                  |       | EHMO                      | 30.2  | 0.2 | 0.0                 | 30.4  |
|                                  |       | <i>ab initio</i> QCISD(T) | 34.1  | –   | –                   | 34.1  |
|                                  |       | <i>ab initio</i> MCSCF    | 37.5  | 1.0 | 0.3 /0.1 + 0.2/     | 38.8  |
|                                  |       | DFT-CP                    | –     | –   | –                   | 30.2  |
| H <sub>2</sub> C=CH <sub>2</sub> | 67.6  | SCPT-INDO                 | 82.1  | 7.8 | -18.6               | 71.3  |
|                                  |       | SCF-INDO                  | 82.2  | –   | –                   | 82.2  |
|                                  |       | EHMO                      | 74.9  | 1.6 | -3.9                | 72.6  |
|                                  |       | <i>ab initio</i> MCSCF    | 75.7  | 3.1 | -8.6 /0.1 + (-8.7)/ | 70.7  |
|                                  |       | EOM                       | 87.0  | 1.8 | -6.5                | 82.3  |
|                                  |       | DFT-SOS                   | 50.2  | 2.2 | -7.2 /0.0 + (-7.2)/ | 45.1  |
|                                  |       | DFT-B3LYP                 | –     | –   | –                   | 66.1  |
| HC≡CH                            | 171.5 | SCPT-INDO                 | 140.8 | 8.3 | 23.6                | 172.7 |
|                                  |       | SCF-INDO                  | 163.6 | –   | –                   | 163.6 |
|                                  |       | EHMO                      | 157.1 | 5.3 | 10.3                | 172.7 |
|                                  |       | <i>ab initio</i> MCSCF    | 166.5 | 8.6 | 0.6 /0.0 + 0.6/     | 175.7 |
|                                  |       | <i>ab initio</i> RASSCF-1 | 172.3 | 9.0 | 6.7 /0.0 + 6.7/     | 188.0 |
|                                  |       | EOM                       | 180.8 | 7.2 | 5.4                 | 193.4 |
|                                  |       | DFT                       | 175.8 | –   | 7.0 /0.0 + 7.0/     | 182.8 |

B3LYP – Hybrid Becke-Lee-Yang-Parr functional, CP – Coupled-Perturbed approach, DFT – Density Functional Theory approach, EHMO – Extended Hückel Molecular Orbital theory, EOM – Equations-of-Motion, MCSCF – Multi-Configurational Self-Consistent Field Calculation, QCISD(T) – Quadratic Configuration Interaction with the Space restricted to Single, Double (Triple) substitutions, RASSCF-1 – Restricted Active Space Self-Consistent Field Calculation, SCF – Self-Consistent Field theory, SCPT – Self-Consistent Perturbation Field Theory, SOS – Sum-Over-States

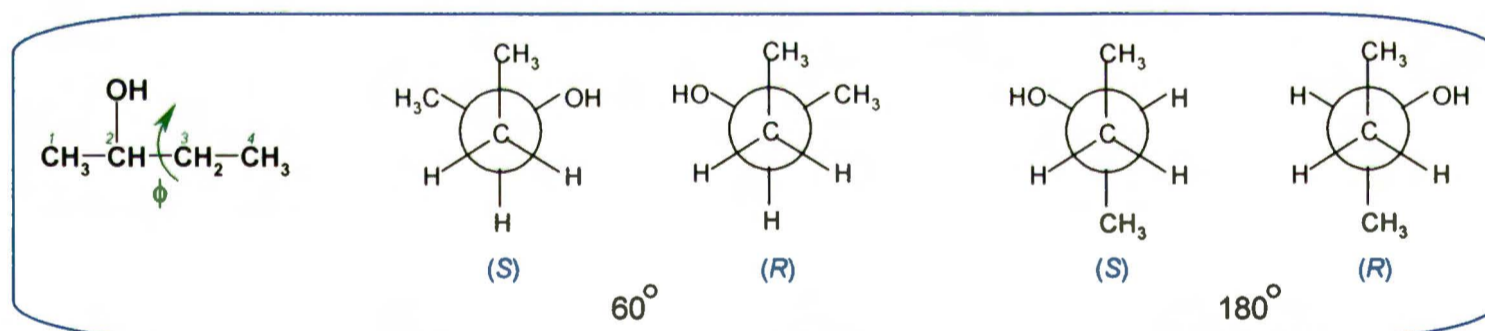


W ciągu ostatnich dziesięciu lat ukazało się kilka bardzo interesujących monografii poświęconych teoretycznym obliczeniom stałych sprzężenia. Na uwagę zasługuje zwłaszcza praca Jasznińskiego i współautorów [38], którzy omówili bardzo dokładnie wszystkie stosowane obecnie metody obliczeniowe z ich wadami i zaletami. Wśród nowszych prac przeglądowych należy wymienić obszerne artykuły Fukui [39], Contrerasa i współautorów [40, 41] oraz Vaary [42]. Warto wspomnieć też o przeglądzie autorstwa Alkorta i Elguero [43], traktującym o zastosowaniu metod DFT i *ab initio* w chemii supramolekularnej, a także o najnowszym artykule Krivdina i Contrerasa [44], podsumowującym dotychczasowy postęp w obliczaniu pośrednich stałych sprzężenia spinowo-spinowego.

## 2.1. Układ przestrzenny cząsteczki w obliczeniach teoretycznych

Obliczenia teoretyczne stałych sprzężenia  $^1J(\text{CC})$  prowadzone zarówno metodami *ab initio*, jak i półempirycznymi wykazały zależność tych stałych od konfiguracji i konformacji badanych związków.

Barfield i współautorzy [45] w obliczeniach  $^1J(\text{CC})$  na poziomie FPT-INDO dla butanu, 2-butanolu i kwasu butanowego odnotowali znaczne zmiany wartości stałych sprzężenia  $^1J(\text{CC})$  (nawet rzędu 5-6 Hz), towarzyszące zmianom kąta torsyjnego  $\phi$ . Przykłady podaje w *tabeli 2*:



*Tabela 2.* Obliczenia FPT-INDO stałych  $^1J(\text{C1C2})$  dla butanu, 2-butanolu i kwasu butanowego [45].

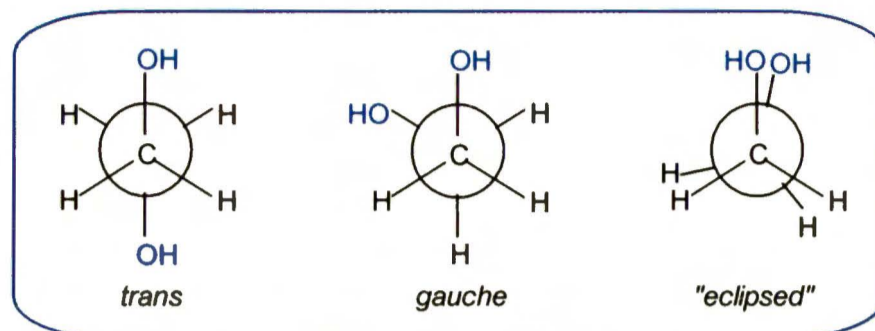
| kąt torsyjny<br>$\phi$ [°] | $^1J(\text{C1C2})$ [Hz] |           |               |
|----------------------------|-------------------------|-----------|---------------|
|                            | butan                   | 2-butanol | kwas butanowy |
| 0                          | 46.33                   | 53.24     | 82.77         |
| 30                         | 45.48                   | 52.21     | 81.80         |
| 60 <sup>b</sup>            | 43.48                   | 50.36     | 81.70         |
| 90                         | 42.26                   | 49.01     | 79.84         |
| 120                        | 41.30                   | 48.46     | 77.74         |
| 150                        | 40.72                   | 48.01     | 77.70         |
| 180 <sup>a</sup>           | 40.53                   | 47.74     | 78.14         |

<sup>a</sup>Minimum energii dla butanu, <sup>b</sup>Minimum energii dla kwasu butanowego

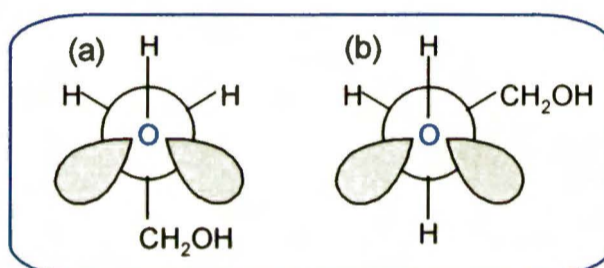
(Minimum energii dla 2-butanolu przypada dla  $\phi = 75^\circ$ , wówczas  $J = 49.55$  Hz)

Obliczenia *ab initio* na poziomie QCISD(T) przeprowadzone przez Carmichaela i współautorów [46] dla glikolu etylenowego  $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$  i dla acetalu glikoaldehydu  $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})_2$  jako związków modelowych dla układów cukrowych wykazały, że stała

sprzężenia  $^1J(\text{CC})$  we fragmencie  $\text{HO}-\text{C}-\text{C}-\text{OH}$  zależy od kąta dwuściennego wokół wiązania C–C. Stała ta osiąga wartość maksymalną, gdy grupy hydroksylowe znajdują się w orientacji antyperiplanarnej (*trans*), zmniejsza się dla układu *gauche*, by osiągnąć minimum dla geometrii zbliżonej do synperiplanarnej („*eclipsed*”):



W przypadku modelowego glikolu etylenowego stała  $^1J(\text{CC})$  zależy też od kąta dwuściennego wokół wiązania C–O. Stała sprzężenia bliska maksimum występuje dla geometrii, w której proton hydroksylowy jest *anti* do atomu węgla (a), zaś minimum odnotowano dla konformacji *gauche* (b):



Zmiany wartości stałych  $^1J(\text{CC})$  w zależności od kąta wokół wiązania C–O były nawet silniejsze niż te wokół wiązania C–C. Podobną tendencję autorzy zaobserwowali w acetalu glikoaldehydu.

Jeśli chodzi o konfigurację, to za przykład mogą posłużyć obliczone stałe  $^1J(\text{CC})$  w 1,2-difluoroetenie – znacząco większe dla izomeru *trans* [47, 48].

**Tabela 3.** Stałe sprzężenia  $^1J(\text{CC})$  i ich składowe [Hz] dla 1,2-difluoroetyleny.

|                                      | $J(\text{FC})$ | $J(\text{OD})$ | $J(\text{SD})$ | $J(\text{total})$ | metoda         | lit. |
|--------------------------------------|----------------|----------------|----------------|-------------------|----------------|------|
| $\text{HFC}=\text{CFH}$ <i>cis</i>   | 112.98         | -5.91          | 2.77           | 109.84            | FOPPA-INDO/MCI | [48] |
| $\text{HFC}=\text{CFH}$ <i>trans</i> | 124.81         | -6.22          | 2.73           | 121.32            | FOPPA-INDO/MCI | [48] |
|                                      | 131.18         | -4.81          | 3.08           | 129.44            | FPT-INDO       | [47] |

## 2.2. Obliczenia teoretyczne – dobór baz i funkcjonałów

Odpowiedni dobór baz i funkcjonałów charakteryzujących metodę obliczeniową pozwala otrzymać optymalne wyniki dla rozpatrywanych parametrów. Cztery główne czynniki potrzebne do skomponowania funkcji falowej w obliczeniach kwantowo-mechanicznych metodą DFT to:

- ↳ korelacja elektronowa wyrażona przez funkcjonał (np. B3LYP),
- ↳ odpowiedni zestaw baz (np. 6-311G),
- ↳ funkcje dyfuzyjne (+,-),
- ↳ funkcje polaryzacyjne (d,p).

Pakiet programów *Gaussian* pozwala na samodzielny dobór odpowiednich funkcjonałów i baz. W *tabeli 4* zestawiałam najpopularniejsze funkcjonały dostępne w obliczeniach DFT prowadzonych z użyciem *Gaussiana*:

*Tabela 4.* Funkcjonały stosowane w obliczeniach z użyciem programu *Gaussian*.

| Nazwa  | Opis   | Skrót     |
|--|--|-----------|
| <i>Funkcjonały wymienne</i>  |  |           |
| Slater   | odnosi się do wymiany lokalnej gęstości spinowej (Local Spin Density Exchange)   | S         |
| Becke 88   | funkcjonał Becke’go z 1988r., zawiera wymianę Slatera (w/w) i poprawki gradientu gęstości  | B88       |
| Perdew-Wang 91   | funkcjonał wymienny Perdewa i Wanga z 1991r.   | PW91      |
| Barone’s Modified PW91   | funkcjonał PW91 zmodyfikowany przez Adamo i Barone   | MPW       |
| <i>Funkcjonały korelacyjne</i>   |  |           |
| VWN  | funkcjonał korelacyjny Vosko, Wilka i Nusaira z 1980r., odnoszony do korelacji lokalnej gęstości spinowej LSD (Local Spin Density correlation)   | VWN       |
| LYP  | korelacyjny funkcyjnał Lee, Yanga i Parra, zawierający m.in. wkłady pól lokalnych  | LYP       |
| Perdew 86  | zawiera gradientowe poprawki Perdewa do jego funkcyjnału lokalnego z 1981r.  | P86       |
| Perdew/Wang 91   | funkcyjnał korelacyjny, skorygowany gradientowo Perdewa i Wanga z 1991r.   | PW91      |
| Becke 96   | funkcyjnał korelacyjny, skorygowany gradientowo Becke’go z 1996r.  | B96       |
| <i>Funkcjonały hybrydowe (wymienny + korelacyjny)</i>                      |  |           |
| Becke’s 3 Parameter Hybrid Functional Using the LYP Correlation Functional | Funkcyjnał hybrydowy z parametrem Becke’go 3 i korelacją LYP. Parametr B3 ma postać:<br>$A \cdot E_x^{\text{Slater}} + (1-A) \cdot E_x^{\text{HF}} + B \cdot \Delta E_x^{\text{B88}} + E_c(\text{VWN}) + C \cdot \Delta E_c^{\text{non-local}}$<br>Wkład nielokalny określa korelacyjny funkcyjnał LYP, a stałe A, B, C wynoszą odpowiednio: 0.80; 0.72; 0.81. | B3LYP     |
| Becke’s 3 Parameter Hybrid Functional with Perdew 86                       | Parametr Becke’go 3 (j/w), z wkładem nielokalnym określonym funkcyjnałem P86. Stałe A, B, C obliczone przez Becke’go.  | B3P86     |
| Becke’s 3 Parameter Hybrid Functional with PW91                            | Parametr B3 (j/w), z zastosowaniem funkcyjnału korelacyjnego PW91. Stałe A, B, C j/w.  | B3PW91    |
| One Parameter Hybrid Functional with Modified PW Exchange and Correlation  | Parametr typu Becke 1 Barone i Adamo ze zmodyfikowaną wymianą PW i korelacją PW91.   | MPW91PW91 |

Podstawowe zestawy baz (z zachowaniem oryginalnych objaśnień w języku angielskim) używane w obliczeniach kwantowo-mechanicznych to m.in.:

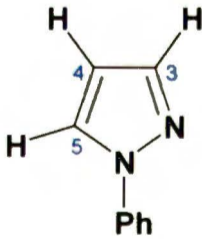
- ↳ **cc-pVXZ** – correlation-consistent polarized valence basis sets,
- ↳ **cc-pCVXZ** – correlation-consistent polarized core-valence basis sets,
- ↳ **cc-pCVXZsun** – rozszerzenie bazy cc-pCVXZ, otrzymane “by uncontracting all *s* functions and augmenting the resulting set with *n* tight *s* functions” (*X* – specyfikacja jakości bazy, np. *X* = *D* – double- $\xi$ , *X* = *T* – triple- $\xi$ , itd.),
- ↳ **HX, X = I, II, III** – Huzinaga’s basis set augmented by polarization functions,
- ↳ **6-31G, 6-311G** – double- and triple- $\xi$  valence shells.

Przykładowo: zapis „B3LYP/6-311++G(d,p)” oznacza bazę z funkcjonałem hybrydowym B3LYP (korelacja elektronowa), potrójną (6-311G), z funkcjami polaryzacyjnymi (d,p) i dyfuzyjnymi (+), zaś zapis „B3LYP/aug-cc-pVDZ” to baza rozszerzona (aug), z funkcjonałem hybrydowym B3LYP, korelacyjnie spójna (cc), spolaryzowana (pV), podwójna (DZ).

Program *deMon* wykorzystuje korelacyjny funkcjonal Perdewa i półlokalny funkcjonal Perdewa i Wanga (PW) [49]. Zastosowaną główną bazą funkcyjną jest IGLO-III. Przyjmuje się sieć 64 punktów całkowania numerycznego, a wartość parametru zaburzenia wynosi 0.001. Optymalizację geometrii cząsteczek dla tych obliczeń wykonywałam za pomocą programu TURBOMOLE(BIOSYM/MSI) [50], w którym stosuje się funkcjonal skorygowany gradientowo wymiennie-korelacyjny, składający się z funkcjonału wymiennego Becke’go (B88) i półlokalnego funkcjonału Perdewa i Wanga (PW) oraz standardową bazę funkcyjną typu *double-ξ* z funkcjami polaryzacyjnymi (pVDZ). Całkowanie numeryczne przeprowadza się stosując siatkę 32 punktów.

Interesujący przykład zależności obliczonych danych od właściwego doboru baz można znaleźć w pracy Claramunt i współautorów [34d], dotyczącej porównania eksperymentalnych i teoretycznych stałych sprzężenia  $^nJ(\text{CC})$  i  $^nJ(\text{CH})$  dla serii pirazoli. We wszystkich obliczeniach – prowadzonych z użyciem *Gaussiana* – zastosowano funkcjonal hybrydowy B3LYP, a w przypadku fenylopirazolu, dla którego jest najwięcej dostępnych danych eksperymentalnych, testowano cztery bazy: 6-311G, 6-311G\*, 6-311++G\*\* i cc-pVTZ w celu zbadania zależności obliczonych stałych sprzężenia od użytej bazy.

**Tabela 5.** Obliczenia stałych sprzężenia w fenylopirazolu z użyciem różnych baz (B3LYP) [34d].



| $^nJ$ [Hz]         | 6-311++G** | 6-311G | 6-311G* | cc-pVTZ | Eksp. |
|--------------------|------------|--------|---------|---------|-------|
| $^1J(\text{C3C4})$ | 53.8       | 57.1   | 56.1    | 56.6    | 50.3  |
| $^1J(\text{C4C5})$ | 73.3       | 77.4   | 76.1    | 78.7    | 66.3  |
| $^2J(\text{C3C5})$ | 1.5        | 1.1    | 1.4     | 0.9     | -     |
| $^1J(\text{C3H3})$ | 178.5      | 186.3  | 179.3   | 174.4   | 186.0 |
| $^1J(\text{C4H4})$ | 168.6      | 174.7  | 168.6   | 166.0   | 177.0 |
| $^1J(\text{C5H5})$ | 178.5      | 186.0  | 179.3   | 171.9   | 185.0 |
| $^2J(\text{C3H4})$ | 5.7        | 4.4    | 5.9     | 5.1     | 5.0   |
| $^2J(\text{C4H3})$ | 10.8       | 8.6    | 10.5    | 10.4    | 10.0  |
| $^2J(\text{C4H5})$ | 8.0        | 5.7    | 7.8     | 7.9     | 8.3   |
| $^2J(\text{C5H4})$ | 9.5        | 7.5    | 9.4     | 8.8     | 7.0   |
| $^3J(\text{C3H5})$ | 7.7        | 7.9    | 7.8     | 3.9     | 8.0   |
| $^3J(\text{C5H3})$ | 3.9        | 4.1    | 3.9     | 3.6     | 3.0   |

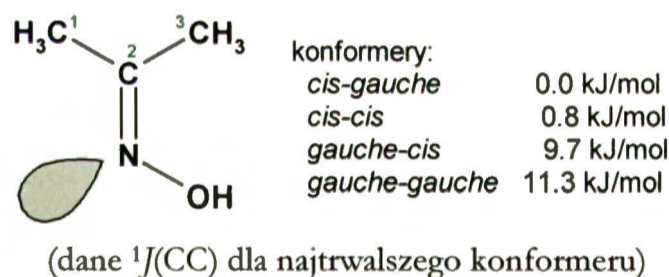
Wszystkie cztery bazy dały podobne wyniki i dobrze odtworzyły eksperymentalne wartości stałych  $^nJ$  (z wyjątkiem stałych  $^1J(\text{CC})$  przez wiązanie formalnie podwójne). W dalszych badaniach całej serii pirazoli optymalizacje geometrii i obliczenia stałych sprzężenia autorzy wykonywali na poziomie DFT[B3LYP/6-311++G\*\*], który najlepiej odtwarzał dane eksperymentalne. W pozostałych związkach obliczone stałe  $^1J(\text{CC})$  przez wiązanie podwójne również odbiegały od wartości

zmierzonych, ale nawet dla nich otrzymano dobre liniowe korelacje danych eksperymentalnych z teoretycznymi.

Zależność obliczonych stałych ekranowania od użytych baz dla benzenu i chlorobenzenu prezentują Gryff-Keller i Molczanow [33c]. Autorzy stosowali trzy metody: HF, DFT/B3LYP i DFT/MPW91PW91 i kilka różnych baz m.in. 6-31G\*, 6-311G(2d,p), 6-311++G(3df,3pd), D95\*, cc-pVDZ, cc-pVCTZ. Różne bazy dla obliczeń stałych sprzężenia  ${}^nJ(\text{CH})$  metodą DFT zastosowali też Lutnæs, Ruden i Helgaker [51] w swojej pracy poświęconej usztywnionym niepodstawionym i podstawionym węglowodorom.

W obliczeniach *ab initio* dobór baz jest również istotny. Krivdin *et al.* [52] w pracy dotyczącej teoretycznych obliczeń pośrednich stałych sprzężenia  ${}^1J(\text{CC})$  dla alifatycznych i alicyklicznych oksymów rozważali skuteczność różnych baz w obliczeniach na poziomie SOPPA. Autorzy dowodzą, że rozszerzenie podstawowych baz korelacyjnych cc-pVXZ ( $X = D, T$ ) o jądrowe funkcje  $s$  znacznie polepsza opis funkcji falowej w pozycji jądra, co jest kluczowe dla członu kontaktowego Fermiego. Z **tabeli 6** widać, że stałe  ${}^1J(\text{CC})$  obliczone z użyciem klasycznych baz *double-* i *triple- $\xi$*  są znacznie większe od wartości zmierzonych. Rozszerzenie tych baz o funkcje  $s$  daje znacznie lepszą zgodność danych eksperymentalnych z teoretycznymi:

**Tabela 6.** Stałe sprzężenia  ${}^1J(\text{CC})$  [Hz] w acetoksymie w zależności od użytej bazy (SOPPA) [52].



| baza dla węgla | ${}^1J(\text{C1C2})$ | ${}^1J(\text{C2C3})$ |
|----------------|----------------------|----------------------|
| cc-VDZ         | 64.43                | 55.73                |
| cc-VDZ- $C_s$  | 58.64                | 46.82                |
| cc-pVDZ        | 66.52                | 55.44                |
| cc-pVZ- $C_s$  | 52.35                | 41.27                |
| cc-VTZ- $C_s$  | 53.15                | 41.19                |
| cc-pVTZ        | 62.56                | 50.57                |
| cc-pVTZ- $C_s$ | 51.40                | 40.95                |
| eksp.          | 49.8                 | 41.2                 |

Podobne porównania dla tego typu związków na poziomie FPT-DFT/B3LYP przeprowadzili Barone *et al.* [53]. Zastosowali oni również kilka baz (6-311G\*\*, cc-pCVTZ, EPR-III). Najlepsze rezultaty otrzymali dla obliczeń na poziomie B3LYP/EPR-III:  ${}^1J(\text{C1C2}) = 51.0$  Hz,  ${}^1J(\text{C2C3}) = 40.4$  Hz, co jest dobrze odzwierciedlone w omówionych powyżej obliczeniach *ab initio*-SOPPA/cc-pVTZ- $C_s$ :  ${}^1J(\text{C1C2}) = 51.40$  Hz,  ${}^1J(\text{C2C3}) = 40.95$  Hz. Oba zestawy wyników teoretycznych są bardzo bliskie podanym w **tabeli 6** wartościom eksperymentalnym.

Jak widać, właściwy dobór bazy i funkcjonu nie jest zagadnieniem trywialnym. Zdarza się, że wybrany zestaw baz daje dobrą zgodność z eksperymentem w przypadku stałych  ${}^nJ(\text{CC})$ , ale już stałe  ${}^nJ(\text{CH})$  obliczone w ten sam sposób znacznie odbiegają od wartości zmierzonych. W celu uzyskania wiarygodnych i spójnych wyników powinno się przeprowadzać optymalizację geometrii

i obliczanie wybranego parametru z użyciem tego samego zestawu baz dla wszystkich rozpatrywanych związków – co nie zawsze jest przestrzegane. Wszystkie wykonane przeze mnie obliczenia teoretyczne były przeprowadzone zgodnie z tym wymogiem.

### 3. Eksperymentalne metody wyznaczania stałych sprzężenia $J(\text{CC})$

Stałe sprzężenia spinowo-spinowego węgiel-węgiel mogą być określane na podstawie widm  $^{13}\text{C}$  MRJ cząsteczek zawierających co najmniej dwa magnetycznie nierównocenne atomy węgla  $^{13}\text{C}$ . Naturalna zawartość izotopu węgla  $^{13}\text{C}$  wynosi ok. 1.1%, co oznacza, że izotopomery  $^{13}\text{C}_2$  (układ sąsiadujących atomów węgla  $^{13}\text{C}-^{13}\text{C}$ ) występują przeciętnie raz na ok. 10 000 cząsteczek, mierzenie stałych sprzężenia C–C w próbce o naturalnej zawartości izotopu  $^{13}\text{C}$  jest więc trudne, czasochłonne i kosztowne. Do niedawna takie eksperymenty prowadzono wyłącznie z użyciem substancji wzbogaconych w izotop węgla  $^{13}\text{C}$ , jednak postępy we wzmocnieniu czułości, kombinacji impulsów, dostępności lepszego oprogramowania zaowocowały rozwojem metod pomiaru stałych sprzężenia C–C w próbkach o naturalnej zawartości izotopu węgla  $^{13}\text{C}$  z wykorzystaniem jedno- i dwuwymiarowych widm  $^{13}\text{C}$  MRJ.

Obecnie w użyciu są następujące techniki wyznaczania stałych sprzężenia  $J(\text{CC})$  [54]:

1. Wzbogacanie próbki w izotop  $^{13}\text{C}$ , co prowadzi do wzmocnienia sygnałów satelitarnych  $^{13}\text{C}$  w widmach węglowych sprzężonych lub odsprężonych od protonów.
2. Selekttywne znakowanie izotopem  $^{13}\text{C}$  w konkretnej pozycji.
3. Wielokrotne znakowanie izotopem  $^{13}\text{C}$  (wprowadzenie dwóch lub więcej atomów węgla  $^{13}\text{C}$ ).
4. Bezpośrednia obserwacja sygnałów satelitarnych  $^{13}\text{C}$  w widmach węglowych sprzężonych lub odsprężonych od protonów dla próbek o naturalnej zawartości izotopu węgla  $^{13}\text{C}$ .
5. Rodzina eksperymentów INADEQUATE z wygaszaniem głównego sygnału izotopomeru  $^{13}\text{C}_1$  i obserwowaniem sygnałów satelitarnych izotopomerów  $^{13}\text{C}_2$  przez koherencję dwukwantową.
6. Eksperymenty wieloimpulsowe inne niż INADEQUATE.

Historycznie, metody 1 i 2 były pierwszymi dostępnymi technikami mierzenia stałych sprzężenia węgiel-węgiel z użyciem spektrometrów o niskiej czułości, pracujących głównie metodą fali ciągłej. Metody te są ciągle wykorzystywane w badaniach biosyntetycznych podczas pracy z materiałami wzbogaconymi w izotop  $^{13}\text{C}$ .

Metoda 3 była skutecznie stosowana do określania znaków stałych sprzężenia C–C [55, 56], głównie w eksperymentach **SDL** (*Symmetrically Double Labelling*).

Metoda 4 może być realizowana z powodzeniem w eksperymentach z użyciem wysokopoloowych, wysokorozdzielczych spektrometrów o dużej czułości. Można ją także stosować w typowych, powszechnie używanych aparatach skuteczniej niż się to może wydawać.

W „zwykłych” spektrometrach dobra rozdzielczość jest bowiem często maskowana poszerzeniem sygnału, spowodowanym gradientem temperatury w próbce, ale skuteczne usunięcie tego gradientu pozwala uzyskać linie o szerokości mniejszej niż 0.02 Hz. Stałe sprzężenia mierzone w warunkach bardzo wysokiej rozdzielczości mogą mieć dokładność wyższą niż  $\pm 0.003$  Hz.

Największy postęp w eksperymentalnych pomiarach stałych sprzężenia C–C osiągnięto dzięki zastosowaniu nowoczesnej wieloimpulsowej spektroskopii MRJ. Metody 5 i 6 bazują na licznych sekwencjach wieloimpulsowych, pochodzących z trzech głównych technik: **INADEQUATE** (*Incredible Natural Abundance Double QUAntum Transfer Experiment*), **RELAY** (*Hydrogen-Carbon-Carbon Heteronuclear-Relayed Coherence Transfer Experiment*) i **SLAP** (*Sign-LAbelled Polarization Transfer Experiment*).

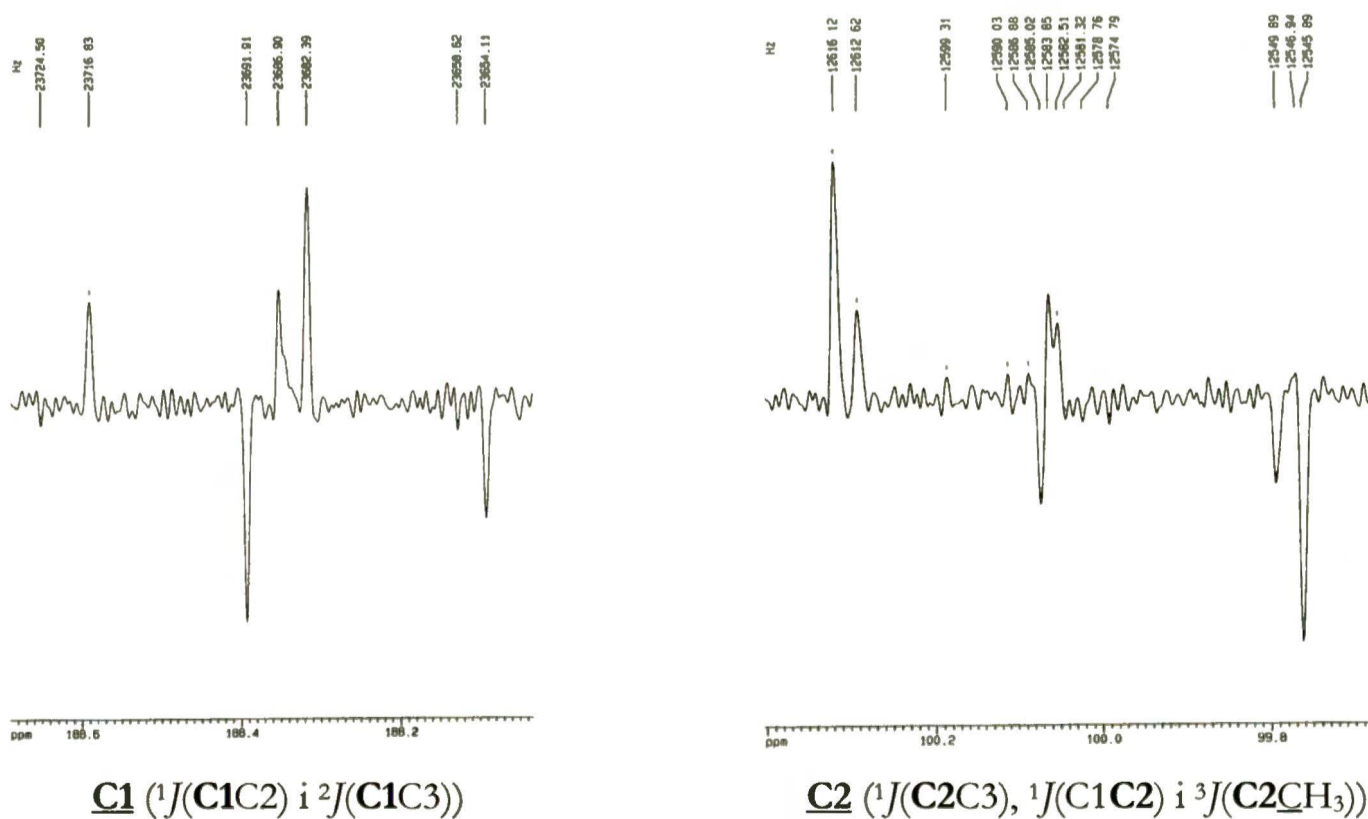
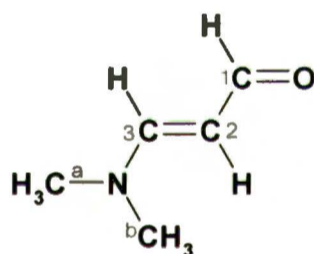
Eksperyment INADEQUATE został po raz pierwszy opisany przez Baxa, Freemana i Kempella [57] i dał początek całej generacji 1D i 2D wieloimpulsowych sekwencji powstałych na bazie tej techniki. Najważniejsza idea INADEQUATE to oddzielenie słabych sygnałów satelitarnych izotopomerów  $^{13}\text{C}_2$  od silnego macierzystego sygnału izotopomeru  $^{13}\text{C}_1$  przez zastosowanie filtra dwukwantowego. Odróżnienie sygnałów satelitarnych od macierzystego osiąga się przez modulację fazy koherencji dwukwantowej i przetworzenie jej na mierzalną poprzeczną magnetyzację jądrową. Główne zastosowanie technika INADEQUATE znalazła w identyfikacji szkieletu węglowego nieznanymi cząsteczek organicznych lub bioorganicznych przez ustalanie połączeń między atomami węgla. Szerzej o tej metodzie, stanowiącej podstawę mojej pracy eksperymentalnej, piszę w p.3.1 tej części pracy.

Technika RELAY, zaproponowana przez Boltana i Bodenhausena [58] bazuje na idei dwustopniowego przeniesienia magnetyzacji z jednego jądra na drugie i następnie na trzecie. Eksperyment RELAY proton-węgiel-węgiel jest stosowany do wyznaczania stałych sprzężeń C–C. Czulość w tej technice jest porównywalna z metodą INADEQUATE, podobny jest również sposób ustalania połączeń w szkielecie węglowym.

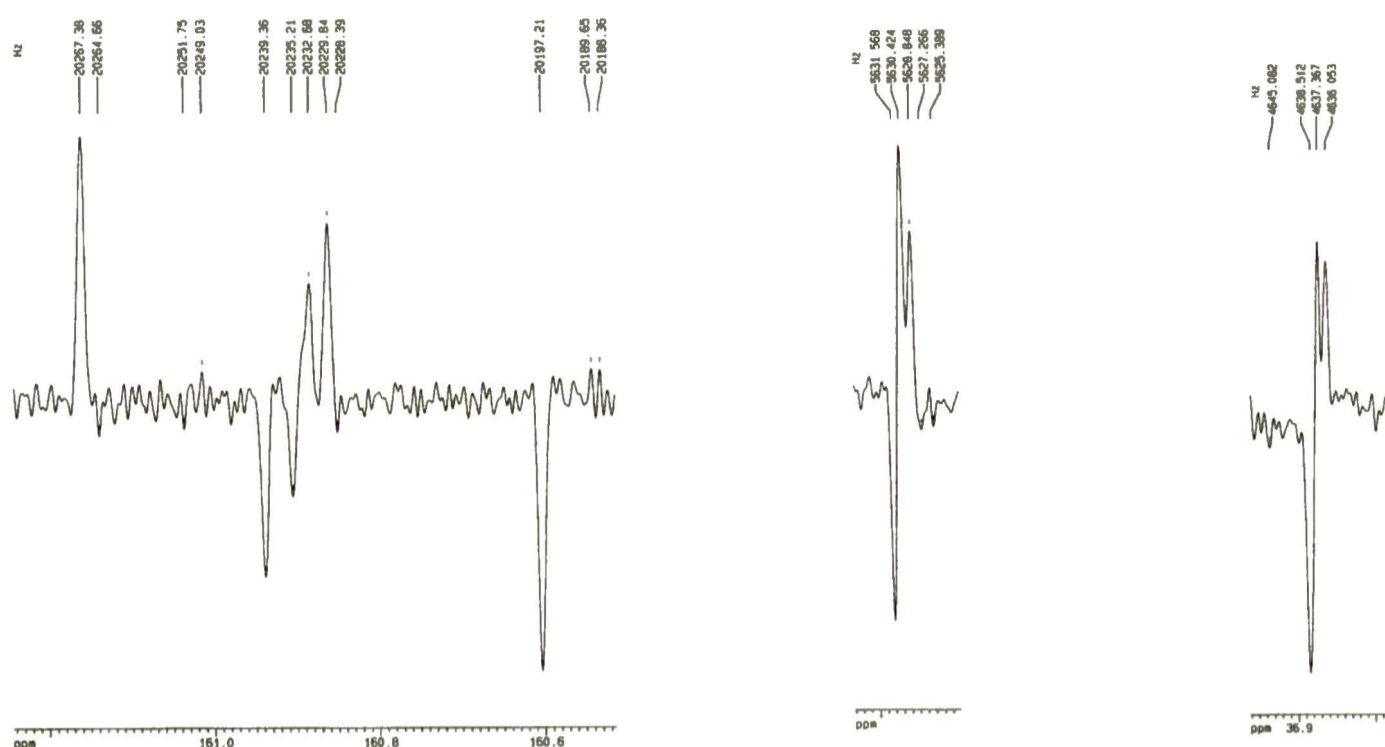
Eksperyment SLAP Sörensen i Ernsta [59] wykorzystuje przeniesienie polaryzacji H→C przez koherencję zero- i dwukwantową. Sekwencja SLAP i bazująca na niej COSLAP (*Complimentary SLAP*) umożliwiają określanie nie tylko wielkości stałej sprzężenia C–C, ale także jej względnego znaku z polarności uzyskanych sygnałów  $^{13}\text{C}$  (odsprężonych od protonów). Metody SLAP/COSLAP są bardzo skuteczne w mierzeniu stałych sprzężenia C–C dalekiego zasięgu, INADEQUATE może bowiem w tym przypadku zawodzić ze względu na długi czas pomiaru, prowadzący często do znacznego spadku czułości.

### 3.1. Metoda INADEQUATE

Idea doświadczenia INADEQUATE polega na tym, by w próbce o naturalnej zawartości izotopu  $^{13}\text{C}$  – przez zastosowanie odpowiedniej sekwencji impulsów – zarejestrować jedynie sygnały pochodzące od par sąsiadujących atomów  $^{13}\text{C}$ – $^{13}\text{C}$ , odrzucając sygnały pochodzące od par  $^{12}\text{C}$ – $^{13}\text{C}$ . Układ sąsiadujących atomów  $^{13}\text{C}$ – $^{13}\text{C}$  występuje przeciętnie raz na 10 000 cząsteczek, co sprawia, że jest to najmniej czuła z metod stosowanych w spektroskopii  $^{13}\text{C}$  MRJ i wymaga użycia dobrej klasy przyrządu oraz długiego czasu rejestracji widma. Każdy z sygnałów pierwszorzędowych atomów węgla pojawia się w takim widmie w postaci dubletu (rozszerzenie spowodowane obecnością sąsiadującego atomu  $^{13}\text{C}$ ). Atomy węgla o wyższej rzędowości występują w postaci kilku nałożonych na siebie współśrodkowych dubletów (tytu dubletów, z iloma atomami węgla łączy się rozważany atom węgla – pod warunkiem, że stałe sprzężenia mają różne wartości) [60]. Widma 1D INADEQUATE wykorzystuje się do wyznaczania stałych sprzężenia  $^nJ(\text{CC})$ . Identyfikacja sąsiadujących atomów węgla wymaga odnalezienia par dubletów mających jednakowe stałe sprzężenia (para sąsiadujących atomów węgla tworzy układ AX lub AB). Poniżej prezentuję przykładowe widmo  $^{13}\text{C}$  MRJ INADEQUATE zarejestrowane dla jednego z badanych przeze mnie związków – 3-dimetyloaminopropenal (roztwór o stężeniu 2.5 M w  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , temperatura pomiaru  $-80^\circ\text{C}$ , optymalizacja na wartość  $J = 10$  Hz):





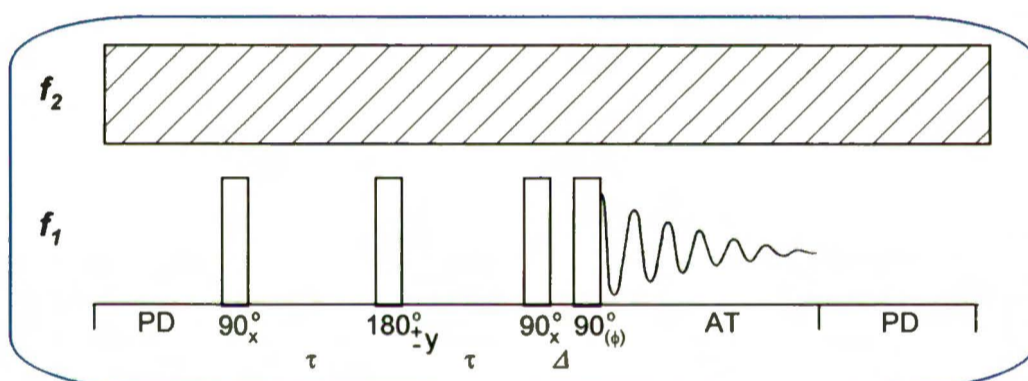


$\underline{C3}$  ( $^1J(C2C3)$ ,  $^2J(C1C3)$ )

$\underline{aCH_3}$  ( $^3J(C2CH_3)$ )

$\underline{bCH_3}$  ( $^3J(C2CH_3)$ )

Sekwencję impulsów stosowaną w technice INADEQUATE przedstawia poniższy rysunek [2]:



Następstwo dwóch impulsów  $90^\circ_x$  przygotowuje układ spinowy przez wzbudzenie przejść dwukwantowych w systemie AB (A i B są jądrami  $^{13}C$ ). Przerwa  $\tau$  jest optymalizowana zgodnie z równaniem (9) – używa się tu przybliżonej wartości stałej  $J(CC)$ , która ma być zmierzona:

$$\tau = \frac{2n+1}{4 \times J(CC)}, n = 0, 1, 2... \quad (9)$$

Kolejny impuls  $90^\circ$  następuje po bardzo krótkiej przerwie ( $\Delta$ ) i przenosi koherencję dwukwantową na obserwowalną magnetyzację. Ponieważ koherencja dwukwantowa jest bardzo czuła na niejednorodność pola magnetycznego, pomiędzy dwa pierwsze impulsy  $90^\circ$  wprowadza się impuls „porządkujący”  $180^\circ$ . Wytlumienie głównego sygnału osiąga się przez regulowanie faz w detektorze fazoczułym. Jest to możliwe, ponieważ – w przeciwieństwie do normalnego sygnału  $^{13}C$  – koherencja dwukwantowa reaguje na przesunięcie fazowe  $\phi$  w końcowym impulsie  $90^\circ$  przez przesunięcie jego fazy o kąt  $2\phi$ .

Ze względu na fakt, że w praktyce nie da się osiągnąć precyzyjnego nastawienia kątów impulsów i faz, sekwencja jest powtarzana czterokrotnie z obserwowanym impulsem przesuniętym

o  $\pi/2$  za każdym razem, aż do skompensowania błędów fazowania. Dodatkowo faza impulsu  $180^\circ$  jest zmieniana między  $+y$  i  $-y$  w kolejnej serii czterech cykli. W końcu ta kompletna sekwencja jest znów czterokrotnie powtarzana – cykl wszystkich impulsów i faz przesuniętych o  $\pi/2$  w każdym kroku (razem 32 kroki).

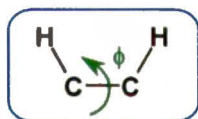
Ponieważ zależności między wiązaniami w szkielecie węglowym cząsteczki są bardzo ważne w określaniu struktury związków organicznych, technika INADEQUATE szybko znalazła szerokie zastosowanie. Opracowano wiele odmian tej metody, by wyeliminować jej główne wady, tzn. małą czułość, długi czas pomiaru czy konieczność użycia dużej ilości substancji do badań. Przykładem może być kombinacja INADEQUATE z metodami przeniesienia polaryzacji, jak INEPT czy DEPT. Inną modyfikacją jest użycie impulsów złożonych, np. sekwencja impulsów SEMINA, zaś w kombinacji INADEQUATE z bramkowanym odsprzęganiem można mierzyć sprzężenia  $J(\text{CC})$  w nawet związkach o symetrycznie podstawionym wiązaniu węgiel – węgiel.

Ważne znaczenie posiada też dwuwymiarowa wersja INADEQUATE [61]. Stałe sprzężenia  $^1J(\text{CC})$  mają często zbliżoną wartość, a dublety od nich pochodzące mogą nakładać się w widmie 1D do tego stopnia, że ich jednoznaczna interpretacja nie jest możliwa. W wersji 2D standardowe widmo  $^{13}\text{C}$  MRJ pokazane jest na jednej osi, a częstość przejść dwukwantowych na drugiej. Dublety występują zawsze tam, gdzie dwa atomy węgla są związane bezpośrednio ze sobą, co daje przegląd rozkładu wiązań w szkielecie węglowym i umożliwia dokładne przypisanie sygnałów. Metoda 2D INADEQUATE jest stosowana także do mierzenia stałych sprzężenia C–C przez więcej niż jedno wiązanie, co pozwala otrzymać kompletny zestaw stałych  $^nJ(\text{CC})$  w badanej cząsteczce.

Rozwojowi i zastosowaniu techniki INADEQUATE została poświęcona obszerna praca monograficzna z 2002 roku, opracowana przez Buddrusa i Lamberta [62a]. Ostatnio (lipiec 2007) ukazał się też interesujący artykuł Jina i Uhrína, którzy opracowali technikę IPAP-INADEQUATE (*IP – in phase, AP – antiphase doublets*), pozwalającą mierzyć stałe sprzężenia  $J(\text{CC})$  przez jedno i więcej wiązań jednocześnie [62b].

#### 4. Zależność stałych sprzężenia $^nJ(\text{CC})$ od struktury związku

Wiadomo powszechnie, że stałe sprzężenia są funkcją struktury związku – zależą od budowy i geometrii cząsteczki, a więc od rodzaju podstawników, stopnia hybrydyzacji atomów, obecności wiązań wielokrotnych, wzajemnego ułożenia przestrzennego sprzęgających się atomów. Do opisanie zależności stałych sprzężenia spinowo-spinowego od struktury związków dochodzono zarówno drogą eksperymentalną, jak i teoretyczną. Jedną z najważniejszych relacji tego typu jest zależność wicynalnych stałych sprzężenia  $^3J(\text{HH})$  od kąta dwuściennego, wyprowadzona na drodze obliczeń teoretycznych przez Karplusa [18, 60, 63, 64, 65a], a następnie potwierdzona eksperymentalnie:



$${}^3J(\text{HH}) = A \cos^2\phi + C \quad (\text{dla: } 0^\circ \leq \phi \leq 90^\circ) \quad (10a)$$

$${}^3J(\text{HH}) = A' \cos^2\phi + C' \quad (\text{dla: } 90^\circ \leq \phi \leq 180^\circ) \quad (10b)$$

Wartość stałych  $C$  i  $C'$  nie przekracza 0.3 Hz. Wartość stałych  $A$  i  $A'$  zmienia się od ok. 5.5 do 15 Hz – w konformacji synperiplanarnej są one mniejsze niż w antyperiplanarnej. Dla układów bez znacznych zakłóceń  $A = 8.5$  Hz, zaś  $A' = 9.5$  Hz [60].

Stosowane jest też zmodyfikowane równanie, zwane *równaniem Karplusa-Conroya* [60, 65b]:

$${}^3J(\text{HH}) = C + B \cos\phi + A \cos 2\phi \quad (10c)$$

Teoretycznie oszacowane wartości stałych  $A$ ,  $B$ ,  $C$  wynoszą odpowiednio: 4.22, -0.5 i 4.5. Wartości wyliczone z równania w tej postaci są zwykle zgodne z danymi eksperymentalnymi, z tym, że wartości stałych  ${}^3J(\text{HH})$  dla kąta  $\phi = 0^\circ$  lub  $180^\circ$  są większe o ok. 2-4 Hz od wartości wynikających z obliczeń. Dlatego dla kątów  $\phi$  zbliżonych do  $0^\circ$  i  $180^\circ$  stosuje się wartości  $A = 7$ ,  $B = -1$  i  $C = 5$  [60].

Krzywa Karplusa wyjaśnia wiele ważnych zależności [65], np.:

- ↪ większą stałą sprzężenia protonów w orientacji  $E$  niż w orientacji  $Z$  w układach nienasyconych, co umożliwia rozróżnienie izomerów  $E/Z$ ;
- ↪ mniejszą stałą sprzężenia w konformacji synklinalnej niż w antyperiplanarnej w układach 1,2-dwupodstawionego etanu;
- ↪ większą stałą sprzężenia między dwoma protonami aksjalnymi od stałej sprzężenia protonu aksjalnego z ekwatorialnym lub dwóch protonów ekwatorialnych ( $J(\text{HH})_{aa} > J(\text{HH})_{ae} \approx J(\text{HH})_{ee}$ ), w konformacji krzesłowej cykloheksanu, co jest istotne w analizie konformacyjnej wielu pochodnych cykloheksanu, w tym cukrów;
- ↪ kąt  $\phi$  dla protonów w orientacji  $Z$  w cyklopropanie wynosi  $0^\circ$ , zaś dla  $E$  – około  $130^\circ$ ; na podstawie krzywej Karplusa można oczekiwać, że  ${}^3J(\text{HH})_Z > {}^3J(\text{HH})_E$  – doświadczenie w pełni potwierdza ten wniosek.

Z punktu widzenia zależności od geometrii układu stałe sprzężenia spinowo-spinowego między atomami węgla nie są wyjątkiem. Zgodnie z przewidywaniami wykazują podobne zmiany zależne od struktury związku, jedynie ich wymiar jest mniejszy – proporcjonalnie do wartości odpowiednich stałych  $J(\text{CC})$  w stosunku do stałych  $J(\text{HH})$ . W określaniu tych zależności pomocne są zarówno metody eksperymentalne, jak i obliczenia kwantowo-mechaniczne.

Na zachowanie stałych sprzężenia spinowo-spinowego węgiel-węgiel (przez jedno wiązanie  ${}^1J(\text{CC})$ , geminalnych  ${}^2J(\text{CC})$ , wicynalnych  ${}^3J(\text{CC})$  i dalszego zasięgu) wpływają trzy główne czynniki:

- ↪ stopień hybrydyzacji związanych ze sobą atomów węgla,
- ↪ obecność i elektroujemność podstawników,
- ↪ efekty steryczne (przestrzenne) wynikające z geometrii układu.

Nie sposób pominąć także wpływu środowiska molekularnego (rozpuszczalnika) i temperatury. Geometria ścieżki sprzężenia – np. kombinacja kątów między wiązaniami oraz kątów dwuściennych

– ma bardzo istotne znaczenie zwłaszcza dla stałych sprzężenia dalekiego zasięgu (geminalnych, wicynalnych i dalszych). Zestawienie wartości eksperymentalnych i teoretycznych stałych sprzężenia  $J(\text{CC})$  z uwzględnieniem wymienionych czynników można znaleźć w obszernych pracach przeglądowych, wśród których należy wymienić serię prac Kamińskiej-Treli [33, 37] – poświęconych stałym sprzężenia C–C przez jedno wiązanie, Hansena [55, 66] – głównie na temat stałych sprzężenia C–C dalszego zasięgu, Marshalla [67] i Krivdina [54, 68, 69] – traktujące o zastosowaniu stałych sprzężenia bliskiego i dalekiego zasięgu C–C do analizy struktury związków, a także Contrerasa – o zależności stałych sprzężenia od kątów w cząsteczce [70] oraz o teoretycznych i fizycznych aspektach stałych sprzężenia [71].

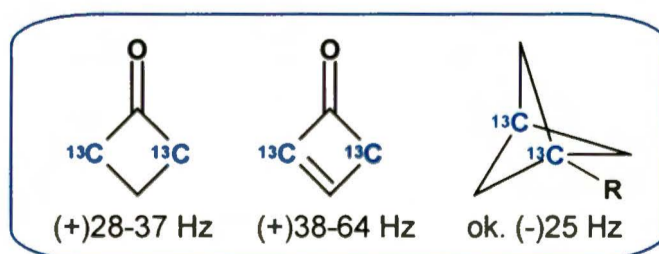
Ponieważ moja praca dotyczy głównie wpływu budowy cząsteczki, czyli efektów przestrzennych na stałe sprzężenia, skupię się na tym zagadnieniu, zaś wpływ pozostałych czynników omówię w dużym skrócie. Chciałabym też nadmienić, że z uwagi na obszerność materiału nie sposób zebrać tu wszystkich danych. Postaram się przytoczyć zakresy występowania i wielkości poszczególnych stałych, a na wybranych przykładach zilustruję najważniejsze tendencje.

Stałe sprzężenia przez jedno wiązanie  $^1J(\text{CC})$  są duże i prawie zawsze dodatnie. Wyjątek stanowi ujemna stała  $^1J(\text{CC})$  przez centralne wiązanie w bicyklo[1.1.0]butanie. Ich wartości mieszczą się w zakresie od -20 do +240 Hz. Geminalne stałe sprzężenia  $^2J(\text{CC})$  (przez dwa wiązania) przyjmują wartości od -25 do ponad +60 Hz, zaś wartości stałych wicynalnych  $^3J(\text{CC})$  (przez trzy wiązania) zmieniają się od 0 do 20 Hz i mają znak dodatni. Wartość stałych sprzężenia dalekiego zasięgu  $^nJ(\text{CC})$ ,  $n > 3$  (przez cztery i więcej wiązań) rzadko przekracza 2 Hz. Stałe takie obserwowane są tylko w sprzężonych układach  $\pi$ -elektronowych.

Typowe zakresy stałych geminalnych, wicynalnych i dalekiego zasięgu stabelaryzowali Hansen [55] i Wray [72]. Ich wielkość w stosunku do stałych  $^1J(\text{CC})$  ilustruje poniższa prawidłowość:

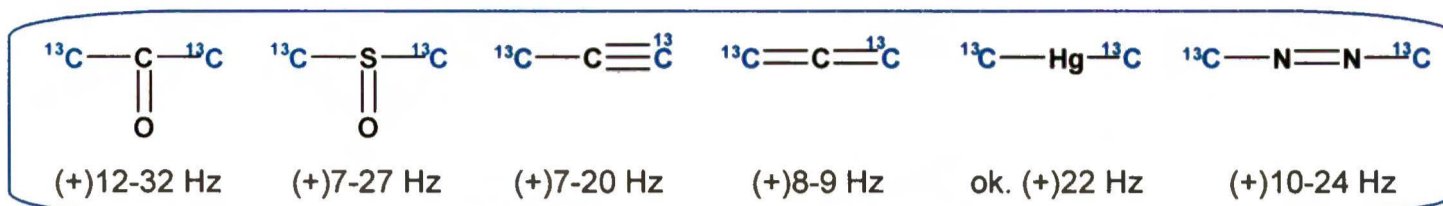
$$^1J(\text{CC}) \gg ^3J(\text{CC}) \geq ^2J(\text{CC}) \geq ^nJ(\text{CC}) \quad n > 3,$$

choć znane są pewne odstępstwa od tej reguły, np. wyjątkowo duże i dodatnie stałe  $^2J(\text{CC})$  (nawet ok. 60 Hz) w polichlorowanych pochodnych cyklobutanonu i cyklobutenonu lub ujemne wartości stałych  $^2J(\text{CC})$  – rzędu -20 Hz – w pochodnych bicyklo[1.1.1]pentanu [69]:



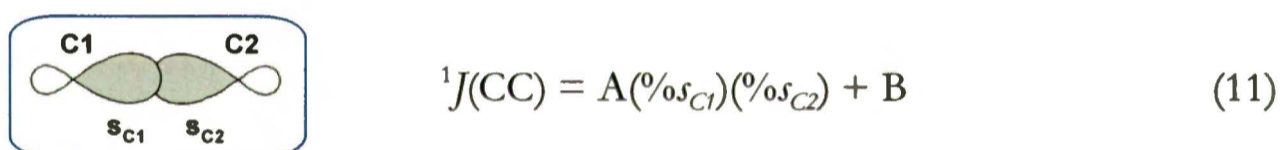
Duże i dodatnie geminalne stałe  $^2J(\text{CC})$  zmierzono także dla ketonów (przez funkcję karbonylową), przez wiązanie potrójne i przez dwa skumulowane wiązania C=C w allenach, a także przez grupę

S=O w sulfonach i przez atom rtęci w dietylorcie. Niezwyczajnie duże stałe wicynalne  $^3J(\text{CC})$  zaobserwowano przez grupę diazową [69].

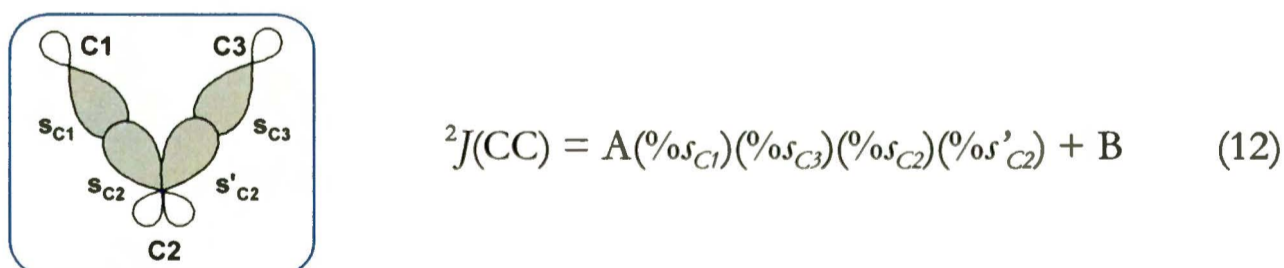


#### 4.1. Wpływ hybrydyzacji

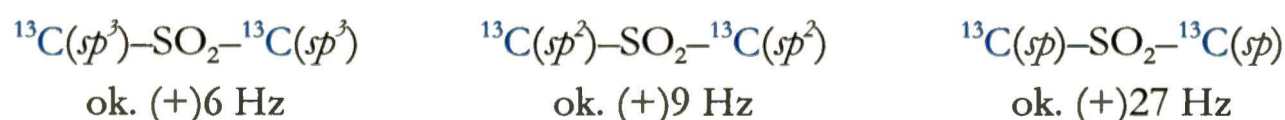
Stopień hybrydyzacji sprzęgających się atomów węgla wydaje się być głównym czynnikiem rządzącym zachowaniem stałych sprzężenia C–C. Najbardziej widoczna i dobrze zdefiniowana tendencja to wzrost wartości stałych sprzężenia  $^1J(\text{CC})$  ze wzrostem charakteru  $s$  orbitali sprzęgających się atomów węgla. Zależność ta została opisana przez Lynden-Bell i Shepparda [73] i niezależnie przez Grahama i Holloway'a [74], którzy zmierzili stałe sprzężenia  $^1J(\text{CC})$  w etanie (34.6 Hz), etylenie (67.2 Hz) i acetylenie (170.6 Hz), a także przez Frei'a i Bernsteina [75], którzy wykonali pomiary stałych  $^1J(\text{CC})$  we wszystkich sześciu możliwych kombinacjach hybrydyzacji w obrębie wiązań:  $sp^3-sp^3$ ,  $sp^3-sp^2$ ,  $sp^3-sp$ ,  $sp^2-sp^2$ ,  $sp^2-sp$  i  $sp-sp$ . Związek stałych sprzężenia  $^1J(\text{CC})$  z charakterem  $s$  zhybrydyzowanych atomów węgla tworzących wiązanie opisuje równanie (11):



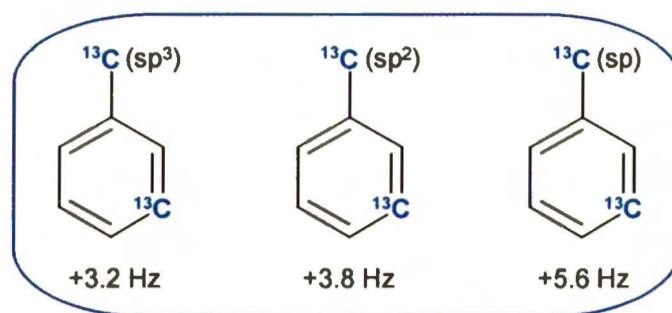
Stałe A i B wynoszą odpowiednio: u Frei'a i Bernsteina: 576 i -3.4 [75], u Lüttke'go i współpracowników: 658 i 7.9 [74], zaś u Kalinowskiego i współautorów: 637 i 11.0 [2]. Podobną zależność, otrzymaną na podstawie obliczeń SCPT-INDO dla serii modelowych węglowodorów, zaproponowali Klessinger i Stöcker [77] dla geminalnych stałych sprzężenia  $^2J(\text{CC})$ :



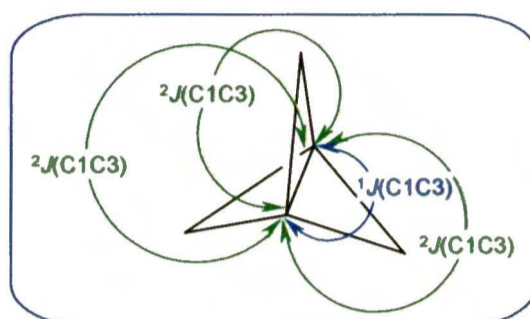
Przykładem może być wzrost wartości stałych  $^2J(\text{CC})$  przez grupę  $\text{SO}_2$  (stałe te mają znak dodatni, co oznacza, że człon kontaktowy Fermiego też jest tu dodatni) [77]:



Wartości wicynalnych stałych sprzężenia  $^3J(\text{CC})$  również rosną ze wzrostem charakteru  $s$  sprzęgających się atomów węgla. Eksperymentalnego dowodu dostarczają w tym przypadku dane dla podstawionych benzenów [78]:



Rozważając model hybrydyzacji należy pamiętać o jego ograniczeniach i wadach, zwłaszcza w przypadku mechanizmu wielościeżkowego sprzężenia w związkach karbo- i heterocyklicznych [79]. Na przykład sprzężenie między węzłowymi atomami węgla w tricyklo[1.1.1]propellanie jest przekazywane poprzez cztery niezależne ścieżki, ale tylko jedna jest związana z charakterem  $s$  centralnego wiązania między atomami węgla:



Ogólną tendencję wzrostu wartości  $^1J(CC)$  wraz ze wzrostem charakteru  $s$  sprzęgających się atomów węgla można przedstawić następująco (proste przykłady podaję w *tabeli 7*) [36]:

$$^1J(Csp^3-Csp^3) < ^1J(Csp^3-Csp^2) < ^1J(Csp^2-Csp^2) \text{ (wiązanie pojedyncze)} \approx ^1J(Csp^2-Csp^2) \text{ (wiązanie aromatyczne)} < ^1J(Csp^2-Csp^2) \text{ (wiązanie podwójne)} \approx ^1J(Csp^3-Csp) < ^1J(Csp^2-Csp) \text{ (wiązanie pojedyncze)} < ^1J(Csp^2-Csp) \text{ (wiązanie allenowe)} < ^1J(Csp-Csp) \text{ (wiązanie pojedyncze)} < ^1J(Csp-Csp) \text{ (wiązanie potrójne)}$$

*Tabela 7.* Zależność stałych  $^1J(CC)$  [Hz] od stopnia hybrydyzacji atomów węgla [36].

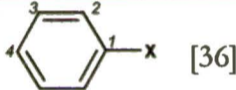
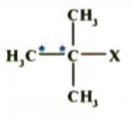
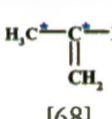
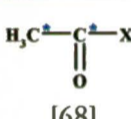
| związek                 | hybrydyzacja                       | $^1J(CC)$ (eksp.) |
|-------------------------|------------------------------------|-------------------|
| $H_3C-CH_3$             | $sp^3-sp^3$                        | 34.6              |
| $H_3C-CH_2=CH_2$        | $sp^3-sp^2$                        | 41.9              |
| $H_2C=CH-CH=CH_2$       | $sp^2-sp^2$ (wiązanie pojedyncze)  | 53.7              |
| $C_6H_6$                | $sp^2-sp^2$ (wiązanie aromatyczne) | 55.9              |
| $H_2C=CH_2$             | $sp^2-sp^2$                        | 67.6              |
| $H_2C=CH-CH=CH_2$       | $sp^2-sp^2$ (wiązanie podwójne)    | 68.6              |
| $H_3C-C\equiv CH$       | $sp^3-sp$                          | 67.4              |
| $H_2C=CH-C\equiv CH$    | $sp^2-sp$ (wiązanie pojedyncze)    | 83.9              |
| $H_2C=C=CH_2$           | $sp^2-sp$ (wiązanie podwójne)      | 98.7              |
| $HC\equiv CH$           | $sp-sp$                            | 171.5             |
| $HC\equiv C-C\equiv CH$ | $sp-sp$ (wiązanie pojedyncze)      | 154.8             |
| $HC\equiv C-C\equiv CH$ | $sp-sp$ (wiązanie potrójne)        | 194.1             |

## 4.2. Wpływ podstawników

## a). stałe sprzężenia przez jedno wiązanie:

Jedną z głównych tendencji jest wzrost wartości  $^1J(\text{CC})$  ze wzrostem elektroujemności podstawników połączonych ze sprzęgającymi się atomami węgla. Zjawisko to można przypisać większemu udziałowi wkładu kontaktowego Fermiego, wynikającemu ze wzrostu charakteru  $s$  orbitalu wiążącego, tworzącego wiązanie C–C, w przypadku atomu węgla posiadającego elektroujemny podstawnik. Stałe sprzężenia  $^1J(\text{CC})$  przez wiązanie potrójne w acetylenach są od 4 do 5 razy bardziej wrażliwe na podstawienie niż stałe  $^1J(\text{CC})$  przez wiązanie podwójne w olefinach, związkach aromatycznych i heterocyklicznych oraz od 10 do 15 razy bardziej czułe niż stałe  $^1J(\text{CC})$  przez wiązanie pojedyncze w związkach nasyconych. Wpływ podstawnika na stałe  $^nJ(\text{CC})$  drastycznie maleje ze wzrostem liczby wiązań oddzielających rozważane wiązanie C–C od podstawnika. W *tabeli 8* zestawiałam wartości stałych  $^1J(\text{CC})$  w zależności od elektroujemności pierwszego atomu podstawnika w różnych typach prostych związków organicznych [36, 68]:

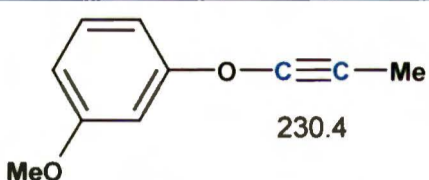
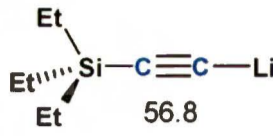
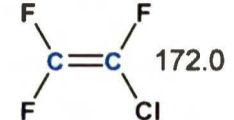
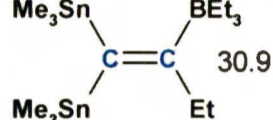
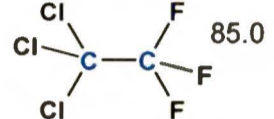
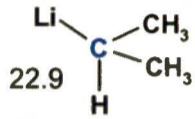
**Tabela 8.** Wpływ elektroujemności pierwszego atomu podstawnika (w skali Paulinga) na stałe  $^1J(\text{CC})$  [Hz] (\*wartości  $E_x$  według: R. McWeeny, *Coulson's Valence*, 3<sup>rd</sup> ed., Oxford University Press, 1979).

| $E_x^*$ | X                | $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{X}$<br>[36] | $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{X}$<br>[36] | $\text{HC}=\text{C}-\text{X}$<br>[36] |  [36] |                    |                    |  [68] |  [68] |  [68] |
|---------|------------------|---|---|---------------------------------------|---|--------------------|--------------------|--|--|--|
|         |                  |   |   |                                       | $^1J(\text{C1C2})$  | $^1J(\text{C2C3})$ | $^1J(\text{C3C4})$ |  |  |  |
| 0.98    | Li               | –   | 35.8  | –                                     | 29.5  | 51.4               | 55.8               | –  | –  | –  |
| 1.31    | MgBr             | –   | –   | –                                     | 29.5  | 51.4               | 55.8               | –  | –  | –  |
| 1.91    | SiR <sub>3</sub> | –   | 58.8 <sup>f</sup>                               | 131.8 <sup>g</sup>                    | 49.5 <sup>h</sup>   | 54.7               | 55.4               | –  | –  | –  |
| 2.20    | H                | 34.6  | 67.6  | 170.6                                 | 55.9  | 55.9               | 55.9               | –  | 41.9   | 39.4   |
| 2.55    | CH <sub>3</sub>  | 33.0  | 70.0  | 175.0                                 | 57.0  | 56.4               | 55.9               | 33.7   | 41.8   | 40.1   |
| 2.75    | Ph               | 34.0  | 70.0  | 175.3                                 | –   | –                  | –                  | 35.7   | 42.9   | 43.4   |
| 3.29    | C≡CH             | –   | 71.1  | 190.3                                 | 59.3  | 56.7               | –                  | –  | –  | –  |
| 2.75    | COOMe            | 34.8 <sup>a</sup>                                 | 68.3  | 177.9 <sup>a</sup>                    | 58.6  | 56.1               | 55.2               | 35.3 <sup>a</sup>  | 45.0 <sup>a</sup>  | –  |
| 2.55    | COMe             | 35.5  | 66.1  | 166.0                                 | 57.8  | 55.2               | –                  | 34.9   | –  | –  |
| 3.41    | OH               | 37.6  | –   | –                                     | 65.6  | 57.7               | 56.1               | 39.6   | –  | 56.7   |
| 3.41    | OMe              | 38.8 <sup>b</sup>                                 | 82.2 <sup>e</sup>                               | 216.5                                 | 67.1  | 57.7               | 56.2               | 40.3   | 51.8   | 58.8   |
| 3.04    | NH <sub>2</sub>  | 35.8  | –   | –                                     | 61.3  | 58.1               | 56.2               | 37.6   | –  | 52.2   |
| 3.04    | NEt <sub>2</sub> | 37.6  | –   | 175.9                                 | 62.8 <sup>d</sup>   | 58.9 <sup>d</sup>  | 56.1 <sup>d</sup>  | –  | –  | –  |
| 3.04    | NO <sub>2</sub>  | 35.7  | –   | –                                     | 67.4  | 56.1               | 55.3               | 37.6   | –  | –  |
| 3.98    | F                | 38.2  | –   | –                                     | 70.8  | 56.6               | 56.2               | –  | –  | –  |
| 3.16    | Cl               | 36.1  | 77.5  | 155.3 <sup>c</sup>                    | 65.2  | 55.8               | 56.1               | 38.0   | 48.5   | 56.1   |
| 2.96    | Br               | 36.0  | 76.3  | 143.2 <sup>c</sup>                    | 63.6  | 54.8               | 56.1               | 37.8   | –  | 54.1   |
| 2.66    | I                | 35.8  | –   | 126.6 <sup>c</sup>                    | 60.9  | 54.4               | 56.1               | 36.6   | –  | 46.5   |

<sup>a</sup>dla X = COOH; <sup>b</sup>dla X = OEt; <sup>c</sup>dla Me<sub>3</sub>Si–C≡C–X; <sup>d</sup>dla X = NMe<sub>2</sub>; <sup>e</sup>dla X = OtBu; <sup>f</sup>dla R = Me; <sup>g</sup>dla R = Et; <sup>h</sup>dla R = H

Dla wszystkich serii zbadanych związków największe wartości stałych sprzężenia  $^1J(\text{CC})$  wykazywały pochodne fluorowe, zaś najmniejsze – pochodne litowe. Na przykład w monopodstawionych benzenach stała  $^1J(\text{C1C2})$  zmienia się od 29.5 Hz dla pochodnej litowej do 70.8 Hz dla pochodnej fluorowej (zakres zmienności ponad 40 Hz). Skrajne zmierzone wartości stałych sprzężenia  $^1J(\text{CC})$  przedstawione są w *tabeli 9*.

Tabela 9. Graniczne wartości stałych  $^1J(\text{CC})$  [Hz] w zależności od podstawnika [36].

| układ                    | $^1J(\text{CC})$ max.  | $^1J(\text{CC})$ min.   | zakres zmienności |
|--------------------------|--|---|-------------------|
| $\text{C}\equiv\text{C}$ | <br>230.4 | <br>56.8 | 173.6             |
| $\text{C}=\text{C}$      | <br>172.0 | <br>30.9 | 141.1             |
| $\text{C}-\text{C}$      | <br>85.0  | <br>22.9 | 62.1              |

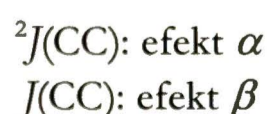
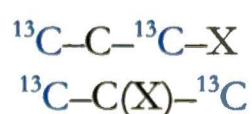
Bardzo małe stałe sprzężenia  $^1J(\text{CC})$  zmierzili Kamińska-Trela *et al.* [80] w 2-litotiofenie, 2-litofuranie i 2-lito-*N*-metylopiroлу. Na uwagę zasługują także inne, bardzo dokładne prace wykonane w zespole IX IChO PAN, dotyczące wpływu podstawnika na stałe  $^1J(\text{CC})$  w związkach heterocyklicznych [81], acetylenach [82] oraz benzenach [83, 84], prowadzone na drodze eksperymentalnej i teoretycznej (obliczenia metodą DFT).

#### b). stałe sprzężenia przez więcej niż jedno wiązanie:

Nie ma ogólnych reguł dla efektów podstawnikowych w przypadku stałych sprzężenia dalekiego zasięgu, które są zależne od szczególnych układów i szczególnych ścieżek sprzężenia. Klucz do zrozumienia wpływu podstawników na te stałe leży w mechanizmie ich przekazywania. Zgodnie z tym, oddzielenie składowych  $\sigma$ - i  $\pi$ -transmisji oraz ocena wkładu pary elektronowej i oddziaływań przez przestrzeń mają tu istotne znaczenie. Ponadto zbiór danych dotyczących stałych  $^nJ(\text{CC})$ ,  $n > 1$  jest ciągle niewielki, często są to dane niespójne i przypadkowe. Mimo tych niejasności można wyróżnić tu jednak pewne prawidłowości:

##### ↳ geminalne stałe sprzężenia $^2J(\text{CC})$ :

Analiza danych eksperymentalnych oraz teoretycznych pozwala zauważyć zmniejszenie wartości stałej  $^2J(\text{CC})$  ze wzrostem elektroujemności podstawnika połączonego zarówno z centralnym (efekt  $\beta$ ), jak i końcowym (efekt  $\alpha$ ) atomem węgla w ścieżce sprzężenia (ważna jest tu znajomość znaku stałej). Ten ostatni efekt zależy od odpowiedniego kąta dwuściennego i jest wyraźniejszy w konformacji *s-trans*:





↳ wicynalne stałe sprzężenia  ${}^3J(\text{CC})$ :

Ich wartości zmniejszają się znacząco po podstawieniu na jednym z niesprzężonych atomów węgla wbudowanych w ścieżkę sprzężenia:  ${}^{13}\text{C}-\text{C}-\text{C}(\text{X})-{}^{13}\text{C}$  (efekt  $\gamma$ ), ale są raczej niewrażliwe na podstawienie na jednym z końcowych sprzęgających się atomów:  ${}^{13}\text{C}-\text{C}-\text{C}-{}^{13}\text{C}(\text{X})$  (efekt  $\alpha$ ):

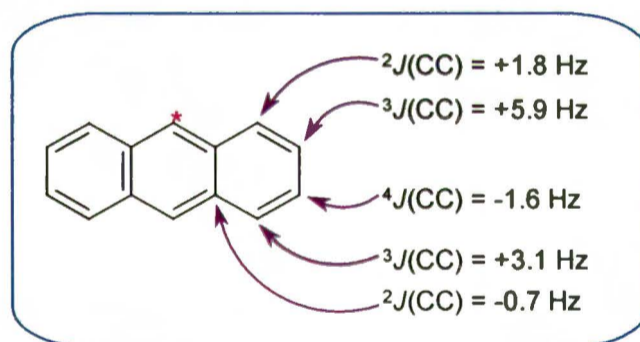


↳ stałe sprzężenia dalekiego zasięgu  ${}^nJ(\text{CC})$  ( $n > 3$ ):

Sprzężenia między atomami węgla oddalonymi o więcej niż trzy wiązania zmierzone w układach aromatycznych są mało czułe na efekty podstawnikowe. Obliczenia FPT-INDO takich stałych w związkach alifatycznych wskazują na nieznaczny, indukowany podstawnikiem wzrost o około 0.2 Hz, co można przypisać efektowi  $\beta$  podstawnika (efekt  $\alpha$  nie pojawia się):



W tym miejscu należy podkreślić, że stałe sprzężenia mają względny znak, a jego określenie jest kluczowe w interpretacji stałych sprzężenia geminalnych, wicynalnych i dalekiego zasięgu, ponieważ nie tylko wymiar, ale i znak tych stałych pozostaje pod dużym wpływem podstawnika i geometrii ścieżek sprzężenia. Zależność tę ilustruje przykład antracenu [55]:



Na podstawie dotychczasowych danych można wysnuć wniosek, że ciągle niewiele jest informacji o znaku stałych sprzężenia C–C przez więcej niż jedno wiązanie, co wynika z eksperymentalnych trudności w jego wyznaczeniu (pomiaru takie prawie zawsze wymagają selektywnego znakowania izotopem węgla  ${}^{13}\text{C}$ ). Istnieją trzy techniki określania znaku stałych  ${}^nJ(\text{CC})$ :

- bezpośrednie określanie znaku stałych w eksperymentach przeniesienia polaryzacji węgiel-proton (**SPT** – *Selective Proton Transfer Polarization*) np. eksperyment SLAP (por. cz.III, p.3);
- selektywne naświetlanie z wykorzystaniem różnych wariantów podwójnego i potrójnego rezonansu homo- i heterojądrowego;
- analiza silnie sprzężonych widm podwójnie i poli-znakowanych związków.

Określanie znaku stałych sprzężenia jest bardzo istotne dla właściwego definiowania zakresów ich zmienności. Obliczenia teoretyczne dają unikalną możliwość wyznaczenia nie tylko wartości, ale

i znaku stałych, co opisują w najnowszej pracy Witanowski i współautorzy [84]. Wszelkie dotychczasowe próby określania znaku stałych dowodzą, że wicynalne stałe  $^3J(\text{CC})$  są dodatnie, zaś stałe geminalne  $^2J(\text{CC})$  i dalekiego zasięgu mogą być ujemne lub dodatnie zależnie od ścieżki sprzężenia. Uwzględnianie znaku stałych jest niezbędne przy systematycznej dyskusji ich zależności od struktury związku.

### 4.3. Wpływ efektów sterycznych (geometria związku)

Stałe sprzężenia C–C wykazują silną zależność od stereochemii związku. Często określa się to mianem wpływu efektów sterycznych, do których zalicza się:

- ↪ zależność od kąta między wiązaniami,
- ↪ zależność od kąta dwuściennego (wzajemna orientacja wiązań),
- ↪ wpływ orientacji podstawnika związanego z końcowym atomem węgla w ścieżce sprzężenia,
- ↪ wpływ oddziaływań niewiążących i przez przestrzeń,
- ↪ wpływ wolnej pary elektronowej.

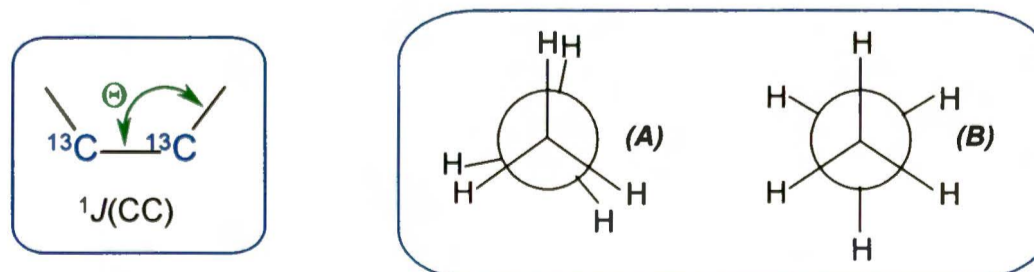
Wszystkie te zależności stanowią bazę wiedzy o zastosowaniu stałych sprzężenia  $^nJ(\text{CC})$  do określania struktury i stereochemii związków organicznych.

#### 4.3.1. Zależność stałych $^nJ(\text{CC})$ od kąta między wiązaniami

Przytoczone poniżej przykłady wpływu kąta między wiązaniami na stałe sprzężenia  $^nJ(\text{CC})$  zostały ustalone na podstawie badań teoretycznych.

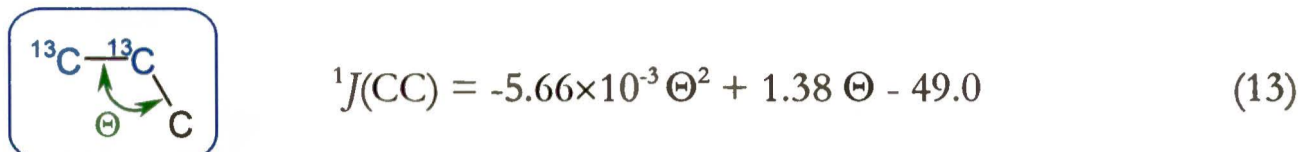
##### a). stałe sprzężenia przez jedno wiązanie:

Wpływ kąta płaskiego  $\Theta$  między wiązaniami na stałą sprzężenia  $^1J(\text{CC})$  wiąże się z oddziaływaniami sterycznymi, które mogą pojawić się w cząsteczce w wyniku zmian tego kąta. Pierwszy efekt steryczny tego typu opisali Barbier i współautorzy [85], którzy przewidzieli, że  $^1J(\text{CC})$  w etanie będzie większa dla konformacji naprzeciwległej (A) niż naprzemianległej (B):

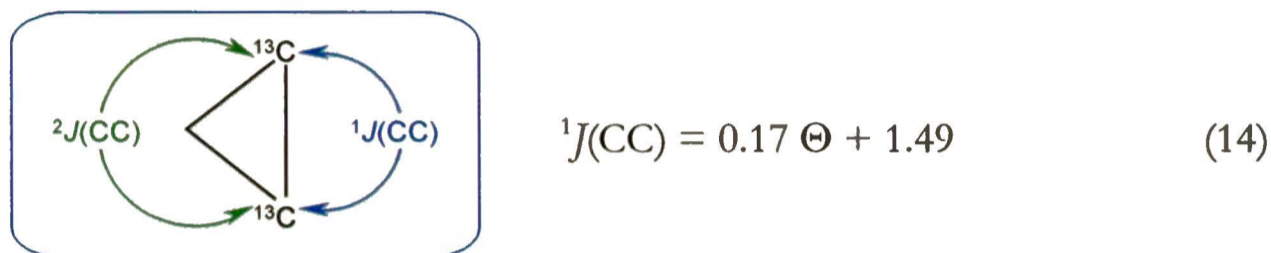


Summerhays i Maciel [86] odnotowali wzrost wartości stałych  $^1J(\text{CC})$  z równoległym wzrostem miary kąta H–C–C w podstawionych etanach, zaś Pommerantz i Bittner [87] opisali tę samą

tendencję dla serii modelowych otwartołańcuchowych i karbocyklicznych węglowodorów i ustalili kwadratową zależność stałych  $^1J(\text{CC})$  od kąta  $\Theta$  między wiązaniami  $^{13}\text{C}-^{13}\text{C}-\text{C}$ :

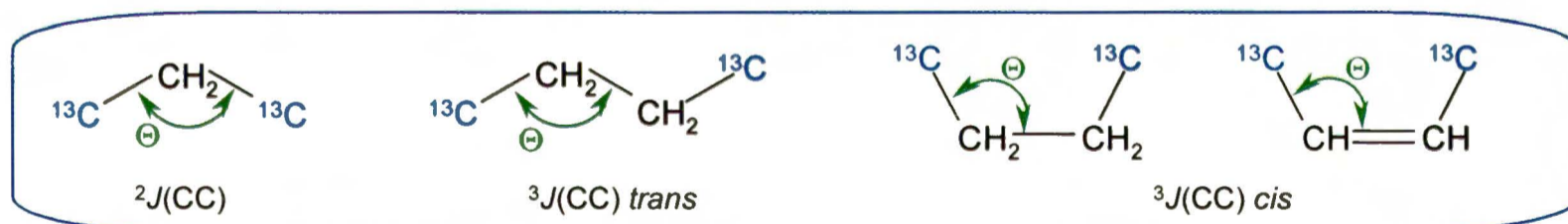


Wzrost miary kąta z  $60$  do  $126.5^\circ$  powoduje wzrost stałej z  $13.3$  do  $35.1$  Hz. Swanson [88] stwierdził, że z tej korelacji należy wykluczyć cyklopropan, w którym sprzężenie C–C jest przenoszone poprzez dwie niezależne drogi: przez jedno i przez dwa wiązania. Prowadzi to do liniowej zależności (14). Jej ekstrapolacja do  $\Theta = 60^\circ$  daje  $^1J(\text{CC}) = 25$  Hz, którą przyjęto jako „prawdziwą” wartość stałej sprzężenia  $^1J(\text{CC})$  w tym związku:



**b). stałe sprzężenia dalszego zasięgu  $^nJ(\text{CC})$  ( $n \neq 1$ ):**

Obliczenia SCPT-INDO Klessingera i Stöckera stałych  $^2J(\text{CC})$  w propanie oraz  $^3J(\text{CC})$  w butanie i butenie [77] wskazują, że geminalna i wicynalna stała sprzężenia w układzie *cisoidowym* i *transoidowym* zależą od kąta między wiązaniami, a zależność tę determinuje mechanizm kontaktowy Fermiego:



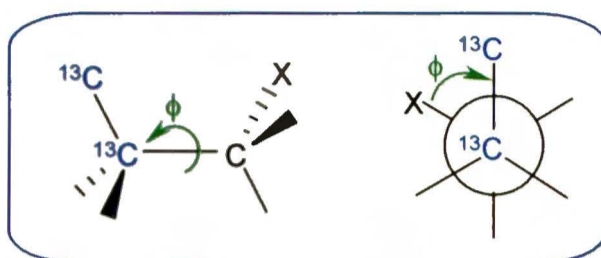
Geminalna stała sprzężenia C–C w propanie maksymalną wartość około  $-5$  Hz przyjmuje dla  $\Theta \sim 110-120^\circ$ , zaś najbardziej ujemną dla  $\Theta \sim 60^\circ$  ( $^2J(\text{CC}) \approx -20$  Hz) i  $\Theta \sim 180^\circ$  ( $^2J(\text{CC}) \approx -10$  Hz). Wzrost miary kąta między wiązaniami generalnie zmniejsza wartość stałych sprzężenia obliczonych dla orientacji *transoidowej* i *cisoidowej*, co jest zgodne z danymi otrzymanymi eksperymentalnie dla bicykloalkanów i metyleno-bicykloalkanów [89].

Natura wpływu kąta płaskiego między wiązaniami na wartości stałych  $^2J(\text{CC})$  i  $^3J(\text{CC})$  jest związana z oddziaływaniami niewiązącymi wywoływanymi przez zmiany tego kąta. Nie ma w literaturze doniesień o wpływie kąta  $\Theta$  na stałe dalekiego zasięgu. Oczekuje się, że będzie to wpływ zaniedbywalny.

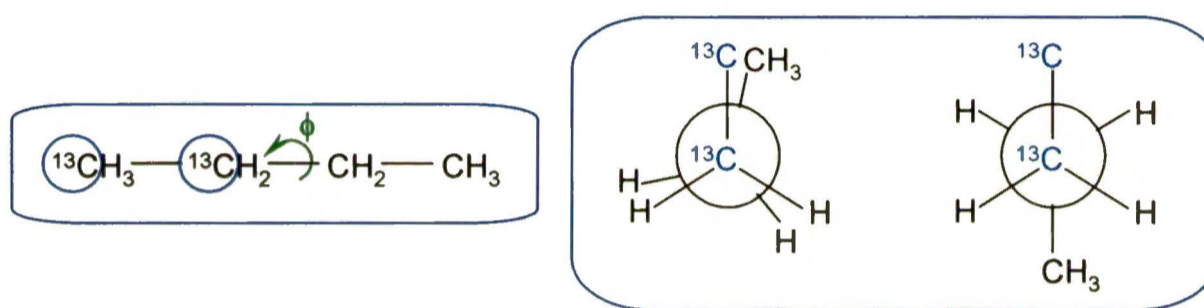
4.3.2. Zależność stałych  ${}^nJ(\text{CC})$  od kąta dwuściennego (wzajemna orientacja wiązań)

## a). stałe sprzężenia przez jedno wiązanie:

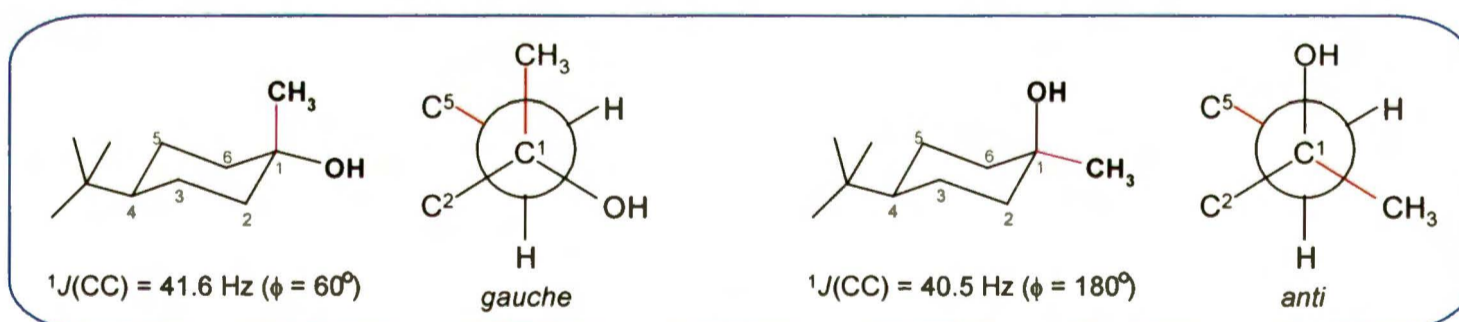
Stałe te silnie zależą od zmian kąta dwuściennego  $\phi$ , które są związane z efektem wzajemnej orientacji sąsiednich wiązań  ${}^{13}\text{C}-{}^{13}\text{C}$  i  $\text{C}-\text{X}$ :



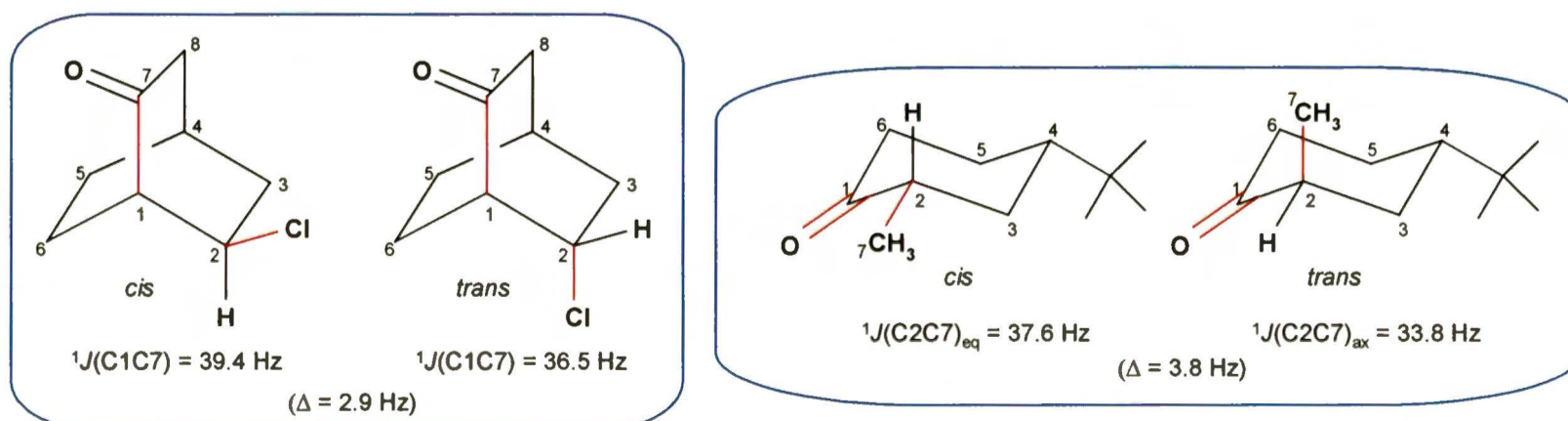
Teoretyczne obliczenia zależności stałych sprzężenia  ${}^1J(\text{CC})$  od kąta dwuściennego  $\phi$  w butanie i pochodnych – wspomniana w cz.III, p.2.1 praca Barfielda [45] – sugerowały zmniejszenie wartości tych stałych o około 5-6 Hz idąc od konformeru *synperiplanarnego* ( $\phi = 0^\circ$ ) do *antyperiplanarnego* ( $\phi = 180^\circ$ ). Eksperymentalnie otrzymana różnica była znacznie mniejsza (1-2 Hz).



Różnica w wartościach stałych  ${}^1J(\text{C1CH}_3)$  w *cis*- i *trans*-4-*tert*-butylo-1-metylocykloheksanolu jest związana z różną orientacją wiązań  $\text{C1}-\text{CH}_3$  i  $\text{C5}-\text{C6}$ :

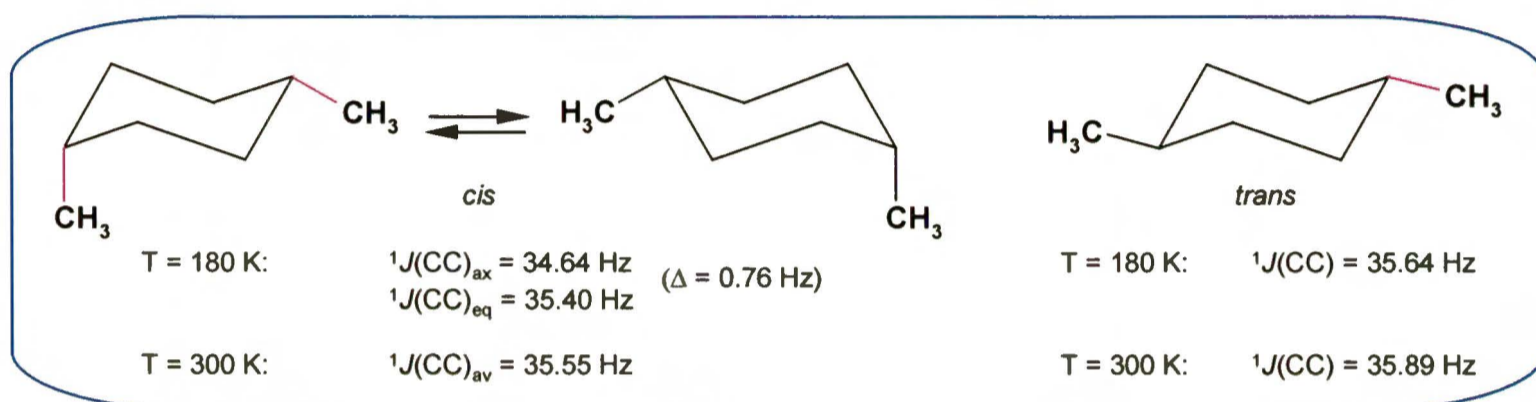


Okolo 3-4 Hz różnicy między stałymi  ${}^1J(\text{C1C7})$  w *egzo*- i *endo*-2-chloro-bicyklo[2.2.2]oktanonie [90] oraz między stałymi  ${}^1J(\text{C2C7})$  w *cis*- i *trans*-4-*tert*-butylo-2-metylocykloheksanonie [91] również można interpretować z punktu widzenia różnych kątów  $\phi$  między wiązaniami  ${}^{13}\text{C}-{}^{13}\text{C}$  i  $\text{C}-\text{X}$ :



Można więc stwierdzić, że orientacje *cis* (*syn*) i *gauche* wiązań  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$  i C-X wnoszą dodatni wkład do stałej  $^1J(\text{CC})$ , zaś układ *trans* (*anti*) ma wkład ujemny, co zmniejsza wartość stałej. Przykłady te wskazują na znaczną stereospecyficzność stałych sprzężenia  $^1J(\text{CC})$  wobec wzajemnej orientacji wicynalnych wiązań węgiel-węgiel i węgiel-heteroatom. Jest to szczególnie wartościowe przy stosowaniu tych stałych do ustalania konformacji związków organicznych.

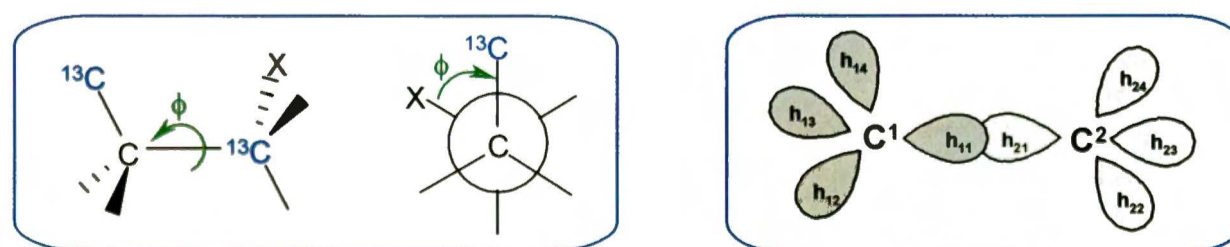
W tym miejscu chciałabym zaprezentować jeszcze jeden bardzo interesujący przykład. Pochodzi on z pracy Bootha i Everetta [92], którzy mierzyli stałe sprzężenia  $^1J(\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_3)$  w [1- $^{13}\text{C}$ -metylo]-*cis*-1,4-dimetylocykloheksanie i jego odpowiedniku *trans* w temperaturze 180 K. Obniżenie temperatury pozwoliło zmierzyć stałe  $^1J(\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_3)$  osobno dla grupy metylowej w pozycji aksjalnej i osobno w ekwatorialnej w związku *cis*.



Różne wartości stałych  $^1J(\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_3)_{\text{ax}}$  i  $^1J(\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_3)_{\text{eq}}$  w formie *cis* autorzy tłumaczą większą elektroujemnością ekwatorialnej grupy metylowej w porównaniu z grupą aksjalną oraz nieznacznym spłaszczeniem pierścienia. Różnica pomiędzy  $^1J(\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_3)_{\text{ax}}$  i  $^1J(\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_3)_{\text{eq}}$  wzrasta, gdy w sąsiedztwie znajduje się heteroatom lub wiązanie węgiel-heteroatom. Warto nadmienić, że podobną stereospecyficzność zanotowano też w przypadku stałych  $^1J(\text{CH})$  – w 1,4-dimetylocykloheksanie odpowiednio:  $^1J(\text{CH})_{\text{ax}} = 122.44 \text{ Hz}$  i  $^1J(\text{CH})_{\text{eq}} = 126.44 \text{ Hz}$  [93].

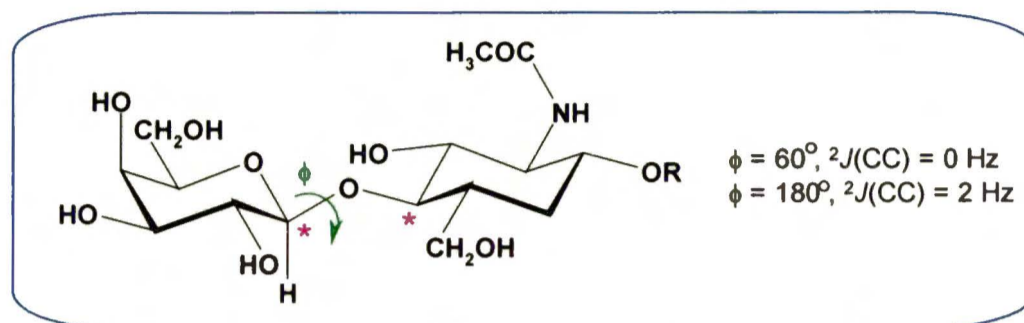
### b). geminalne stałe sprzężenia $^2J(\text{CC})$ :

Jak wykazano teoretycznie i potwierdzono eksperymentalnie, stałe te wykazują zależność typu Karplusa od kąta dwuściennego [90, 91] co sugeruje, że wicynalne oddziaływania między orbitalami niewiązącymi związanych atomów ( $h_{1i} \leftrightarrow h_{2i}$ ,  $i = 2,3,4$ ) mają dominujący wkład do poniższego równania:



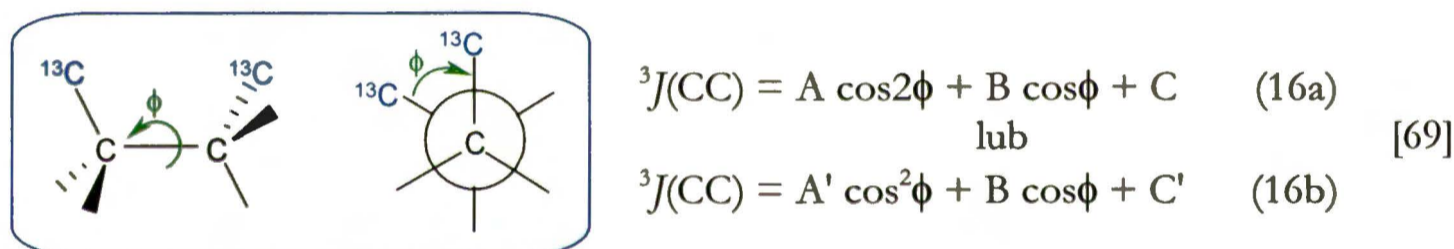
$$^2J(\text{CC}) = A \cos^2\phi + B \cos\phi + C \quad (15)$$

Na przykład dla serii alifatycznych alkoholi ( $X = OH$ ) równanie (15) ma następujące parametry:  $A = 1.7$ ;  $B = -0.9$ ;  $C = -1.9$  [94]. Podobną zależność stwierdzono także dla amidów i laktamów [95], co stanowi obiecującą perspektywę dla analizy stereochemicznej szkieletu peptydów. Analogiczną prawidłowość dla stałych  ${}^2J(CC)$  zaobserwowali Nunez i Barker [96] w disacharydach, zawierających resztę  $\beta$ -D-galaktopiranozyłową w odniesieniu do konformacji wokół wiązania O-glikozydowego, co ma istotne znaczenie w badaniach konformacyjnych węglowodanów.



### c). wicynalne stałe sprzężenia ${}^3J(CC)$ :

Te stałe również wykazują silną zależność typu Karplusa od kąta dwuściennego  $\phi$  (przedstawianą w postaci równań (16a) lub (16b) [69]) i ze względu na swe stereospecyficzne zachowanie szybko znalazły zastosowanie jako czuły wskaźnik w analizie konformacyjnej.

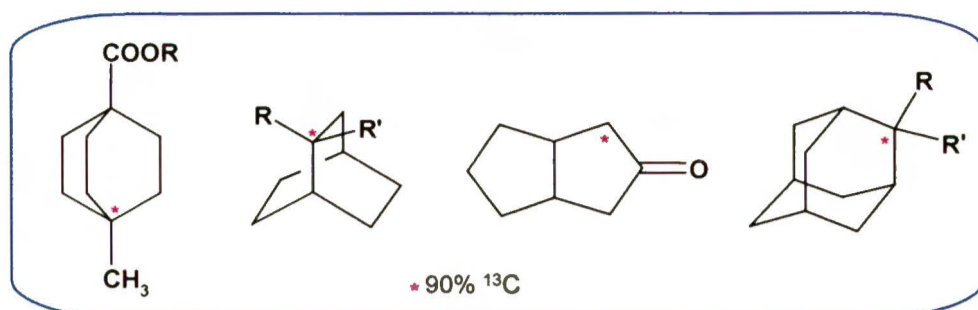


Minimum dla krzywej  ${}^3J(CC) = f(\phi)$  wypada przy  $\phi \approx 90$  lub  $270^\circ$ , zaś dwa maksima pojawiają się przy  $\phi \approx 0^\circ$  (orientacja *cis*) i  $\phi \approx 180^\circ$  (orientacja *trans*). Odpowiednie wartości obu maksimów zależą od znaku współczynnika B:

$${}^3J(CC)_{trans} (\phi = 180^\circ) < {}^3J(CC)_{cis} (\phi = 0^\circ) \text{ dla } B > 0$$

$${}^3J(CC)_{trans} (\phi = 180^\circ) > {}^3J(CC)_{cis} (\phi = 0^\circ) \text{ dla } B < 0$$

Pierwszy eksperymentalny dowód na zależność typu Karplusa wicynalnych stałych  ${}^3J(CC)$  od kąta dwuściennego opisali Marshall i Miller [97] dla serii karboksylowych pochodnych węglowodorów znaczonej izotopem węgla  ${}^{13}C$ , jednakże charakterystyczne minimum zależności  ${}^3J(CC) = f(\phi)$  oczekiwane dla  $\phi \approx 90^\circ$  (idealna krzywa Karplusa) było tu przesunięte do wartości  $65^\circ$ . Z kolei Berger [98] w badaniach serii modelowych związków alicyklicznych z ustalonymi kątami dwuściennymi  $0, 60, 90, 120$  i  $180^\circ$  (przykłady poniżej) otrzymał dwa równania, opisujące zależność eksperymentalnych (17) i obliczonych (18) wartości stałych  ${}^3J(CC)$  od kąta dwuściennego  $\phi$ :



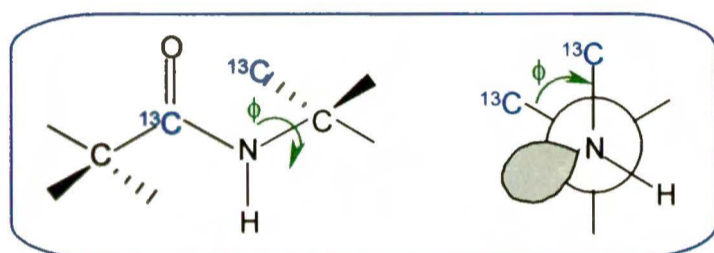
|                    |  |
|--------------------|--|
| $\phi = 0^\circ$   | ${}^3J(\text{CC}) \sim 4 \text{ Hz}$   |
| $\phi = 60^\circ$  | ${}^3J(\text{CC}) \sim 1 \text{ Hz}$   |
| $\phi = 90^\circ$  | ${}^3J(\text{CC}) \sim 0 \text{ Hz}$   |
| $\phi = 120^\circ$ | ${}^3J(\text{CC}) \sim 1 \text{ Hz}$   |
| $\phi = 180^\circ$ | ${}^3J(\text{CC}) \sim 3.7 \text{ Hz}$ |

$${}^3J(\text{CC})_{\text{eksp.}} = 2.24 \cos 2\phi + 0.176 \cos \phi + 1.67 \quad (17)$$

$${}^3J(\text{CC})_{\text{obl.}} = 2.17 \cos 2\phi + 0.579 \cos \phi + 2.73 \quad (18)$$

Współczynnik B w równaniu (17) jest niewielki, co daje krzywą  ${}^3J(\text{CC})_{\text{eksp.}} = f(\phi)$  niemal symetryczną w stosunku do kąta  $90^\circ$ . Oznacza to, że nie da się rozróżnić orientacji *cis* i *trans* sprzężonych atomów  ${}^{13}\text{C}$  za pomocą stałej  ${}^3J(\text{CC})$ .

Kao i Barfield [95b] opisali zależność typu Karplusa dla stałych  ${}^3J(\text{CC})$  przez atom azotu w amidach i laktamach, co można wykorzystać w badaniach konformacji układów peptydowych:

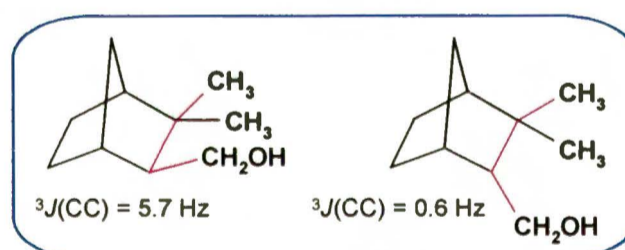


$${}^3J(\text{CC}) = 1.84 \cos^2 \phi - 0.23 \cos \phi + 0.51 \quad (19)$$

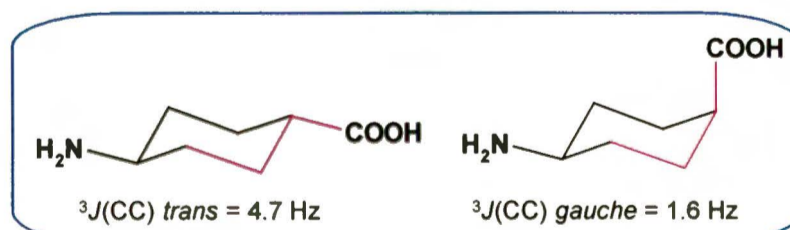
Warto w tym miejscu dodać, że wicynalne stałe sprzężenia  ${}^3J(\text{CC})$  przez wiązanie podwójne w układzie  ${}^{13}\text{C}-\text{C}=\text{C}={}^{13}\text{C}$  nie wykazują zależności od kąta torsyjnego.

Zastosowanie zależności wicynalnych stałych sprzężenia  ${}^3J(\text{CC})$  od kąta dwuściennego do badania struktury związków organicznych obejmuje m.in.:

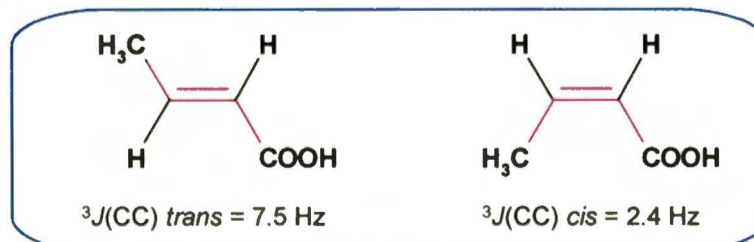
↳ stereochemiczne ustalenie struktury związków polikarbocyklicznych [67]:



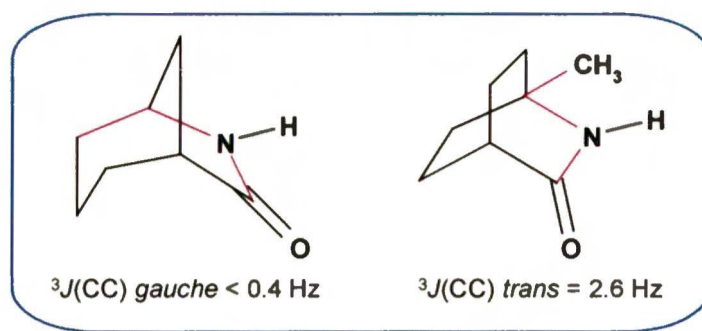
↳ klasyczną analizę konformacyjną związków cyklicznych [95b]:



↳ przypisywanie konfiguracji na wiązaniu podwójnym [94]:

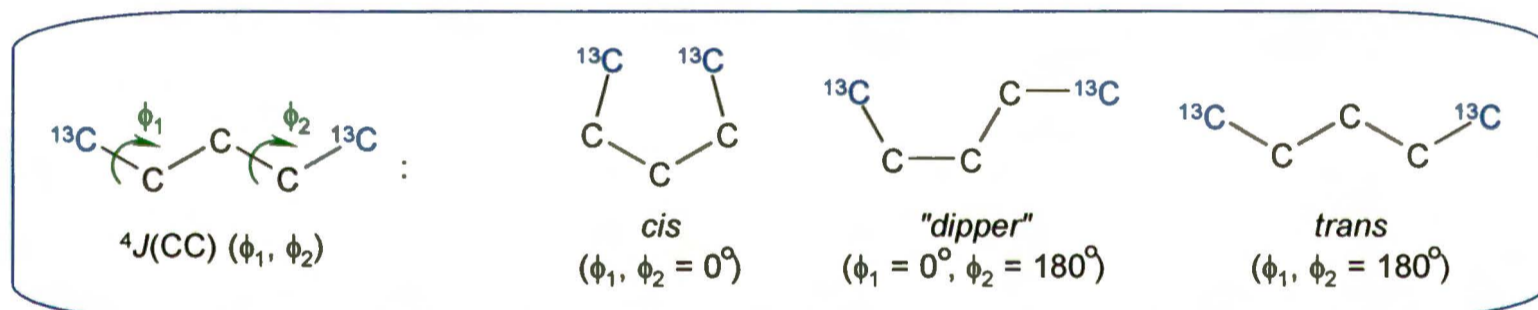


↪ konformacyjne badania amidów, laktamów i peptydów [95b]:



**d). stałe sprzężenia dalekiego zasięgu,  ${}^nJ(\text{CC})$  ( $n > 3$ ):**

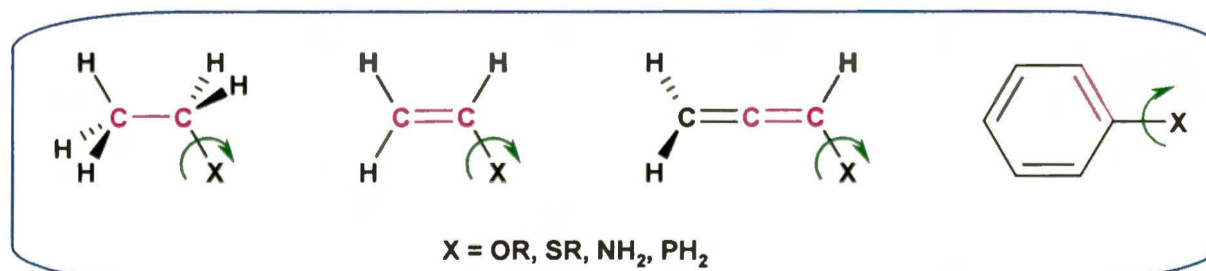
Niewiele jest danych literaturowych na temat zależności tych stałych sprzężenia od kąta dwuściennego  $\phi$ . Systematyczne badania eksperymentalne w tym zakresie uniemożliwia niedostateczna wiedza dotycząca znaku tych stałych, wiadomo natomiast, że przyjmują one niewielkie wartości i nie są czułe na efekty podstawników. Teoretyczne badania Marshalla *et al.* [99] sugerują konformacyjną zależność stałych  ${}^4J(\text{CC})$  od obu kątów dwuściennych,  $\phi_1$  i  $\phi_2$ , opisujących geometrię ścieżki sprzężenia, co ilustruje przykład pentanu. Wyraźne maksimum dla krzywej  ${}^4J(\text{CC}) = f(\phi_1, \phi_2)$  występuje dla hipotetycznej całkowitej konformacji *cis* (jest to jednak konformacja energetycznie niekorzystna), drugie – nieco bardziej realne – pojawia się dla układu *dipper* („łyżka”), zaś trzecie – niewielkie – występuje dla całkowitego układu *trans*:



**4.3.3. Zależność stałych  ${}^nJ(\text{CC})$  od orientacji podstawnika związanego z atomem węgla znajdującym się na końcu ścieżki sprzężenia**

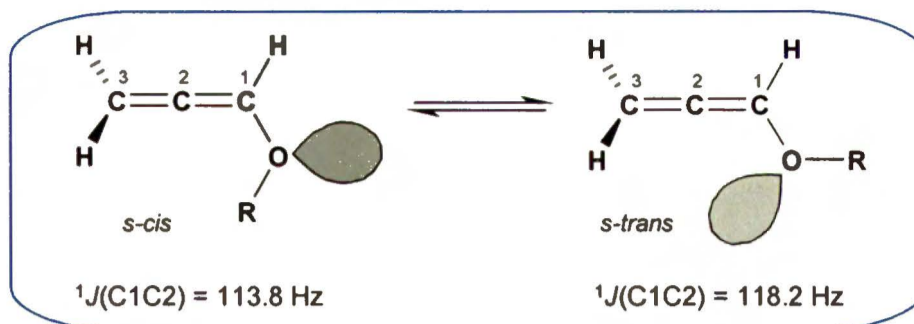
**a). stałe sprzężenia przez jedno wiązanie:**

Stałe  ${}^1J(\text{CC})$  wykazują znaczącą zależność od orientacji podstawnika mającego jedną lub dwie wolne pary elektronowe, związanego z końcowym atomem węgla w ścieżce sprzężenia. Stwierdzono to w różnych układach, zarówno eksperymentalnie [100], jak i teoretycznie [101]:

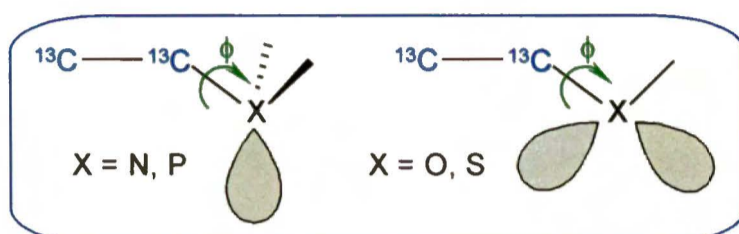


Przykładem mogą być alkoksyaleny [100] – stała sprzężenia  ${}^1J(\text{C1C2})$  jest o około 4.5 Hz większa w konformerach *s-trans* niż w *s-cis*:



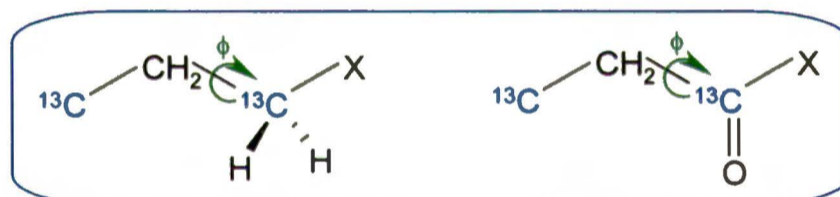


Efekt ten jest związany z wpływem wolnej pary elektronów, który omówię szerzej w p.4.3.5:

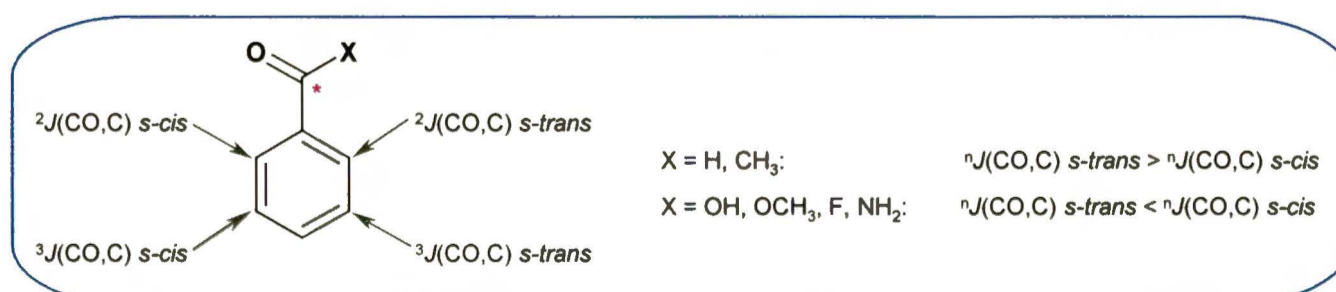


### b). geminalne stałe sprzężenia $^2J(\text{CC})$ :

Geminalne stałe sprzężenia w związkach alifatycznych również zależą od orientacji podstawnika związanego z atomem węgla znajdującym się na końcu ścieżki sprzężenia. Wykazują one zależność typu Karplusa od kąta dwuściennego z minimum blisko  $\phi = 90-120^\circ$  i względnymi maksimumami przy  $\phi = 0^\circ$  i  $\phi = 180^\circ$  (por. p.4.3.2b tej części pracy). Wpływ ten jest bardzo silny zwłaszcza wówczas, gdy sprzężony atom węgla w podstawniku jest typu karbonylowego.



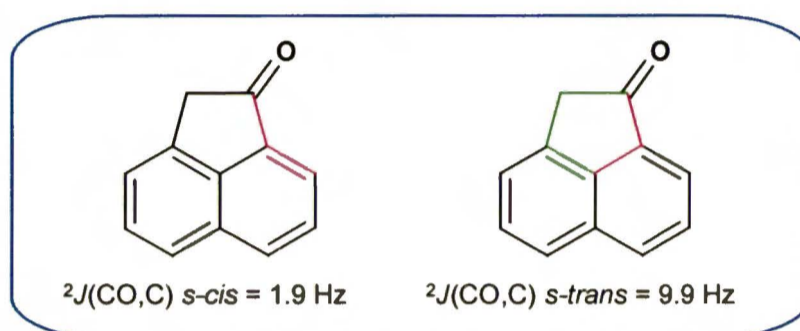
Temat zależności geminalnych stałych sprzężenia węgiel-węgiel od orientacji wiązania  $\text{C}=\text{O}$  w karbonylowych i karboksylowych pochodnych benzenu podejmowali w szeregu prac Hansen i *et al.* [55, 66, 102]. Donoszą oni, że stałe geminalne  $^2J(\text{CC})$  w aldehydach i ketonach są większe, gdy wiązanie  $\text{C}=\text{O}$  i ścieżka sprzężenia geminalnego są w orientacji *s-trans*, natomiast przeciwną tendencję obserwuje się w kwasach karboksylowych i ich pochodnych (estry, amidy, halogenki kwasowe). Podobną, choć mniej wyraźną prawidłowość postulują dla odpowiednich wicynalnych stałych sprzężenia.



Niestety, podawane przez Hansena i współpracowników przykłady są bardzo nieściśle. Przede wszystkim trudno w tych artykułach jednoznacznie odróżnić tendencje opisane w oparciu o dane

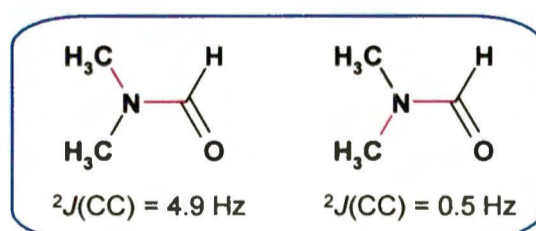
eksperymentalne od otrzymanych na podstawie obliczeń teoretycznych. Ponadto niektóre z konformacji w badanych związkach były wymuszane wprowadzeniem grupy  $-\text{CH}_3$  w pozycję *ortho* do podstawnika karbonylowego – dodatkowy podstawnik nie tylko wpływa na wartości stałych sprzężenia, ale także powoduje nierównocенność stałych określanych tu jako „*s-cis*” i „*s-trans*” (zmiana rzędowości atomów węgla).

Podobnym – nie do końca przejrzystym – przykładem podawanym w większości artykułów przeglądowych może być acenaftenon, w którym usztywniona orientacja grupy  $\text{C}=\text{O}$  przejawia się w znacznych różnicach między stałymi sprzężenia  ${}^2J(\text{CO},\text{C})$  określanymi jako *s-cis* i *s-trans*. Jest to związane z obecnością dodatkowej, wicynalnej ścieżki sprzężenia w przypadku stałej  ${}^2J(\text{CO},\text{C})$  *s-trans* [66, 94b] (kolor zielony):

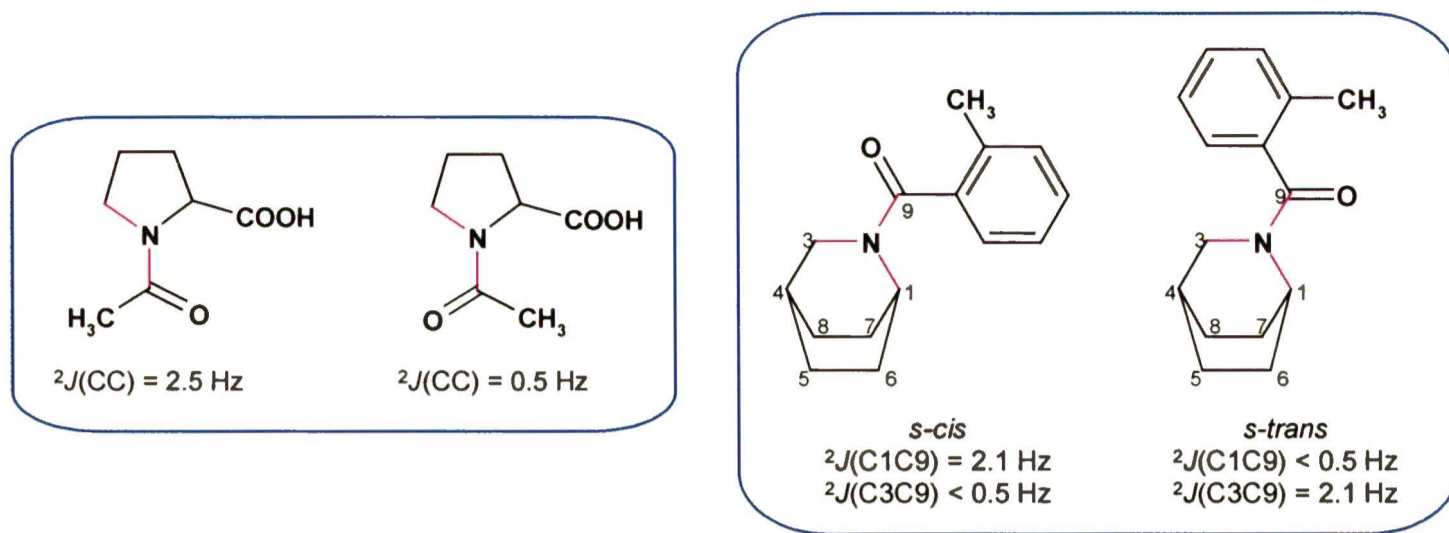


Przykład ten również wymaga pewnego komentarza. Określenie ścieżek sprzężenia jako *s-cis* i *s-trans* w tym związku jest tu moim zdaniem użyte nieco na wyrost, nie definiują one bowiem rzeczywistej konformacji wokół wiązań pojedynczych  $\text{C}-\text{C}$ . Ponadto w przypadku stałej  ${}^2J(\text{CO},\text{C})$  *s-cis* jest mowa o sprzężeniu karbonylowego atomu węgla z formalnie trzeciorzędowym atomem węgla pierścienia naftalenowego, zaś w przypadku stałej  ${}^2J(\text{CO},\text{C})$  *s-trans* – z czwartorzędowym, nie można więc porównywać tych stałych bez uwzględnienia dodatkowego wpływu podstawników.

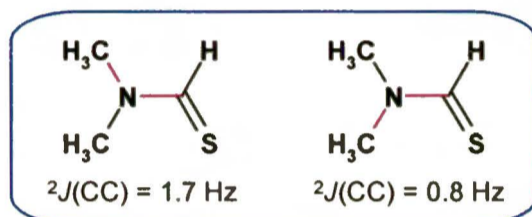
Stereospecyficzność stałej  ${}^2J(\underline{\text{C}}\text{O}-\text{N}-\underline{\text{C}})$  względem orientacji wiązania  $\text{C}=\text{O}$  w stosunku do ścieżki sprzężenia wykazali Kao i Barfield [95b] na przykładzie *N,N*-dimetyloformamidu – geminalna stała sprzężenia  ${}^2J(\underline{\text{C}}\text{O}-\text{N}-\underline{\text{C}})$  jest tu większa, gdy wiązanie  $\text{C}=\text{O}$  ma orientację *transoidową* względem ścieżki sprzężenia.



Zależność tej stałej od stereochemii związku jest bardzo ważna w analizie konformacyjnej amidów, laktamów i peptydów. Na przykład dwa różne rotamery poniższych cyklicznych amidów mogą być łatwo rozróżnione na podstawie wartości stałych  ${}^2J(\underline{\text{C}}\text{O}-\text{N}-\underline{\text{C}})$ .

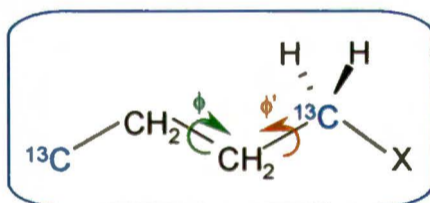


Stereospecyficzność geminalnych stałych C–C przez atom azotu w stosunku do orientacji wiązania C=S może być też użyteczna w badaniach konformacyjnych tioamidów [72]:

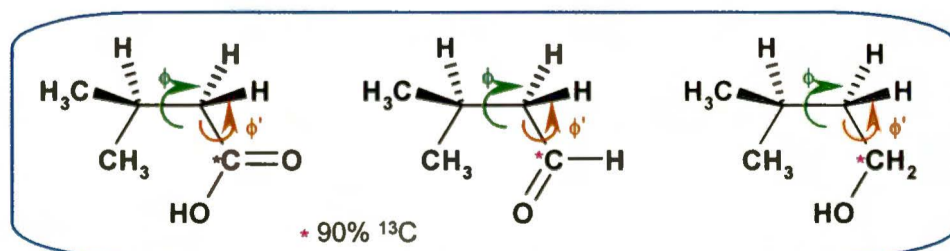


### c). wicynalne stałe sprzężenia ${}^3J(\text{CC})$ :

Stałe sprzężenia  ${}^3J(\text{CC})$  w związkach alifatycznych zależą od rotacji końcowego podstawnika, opisywanej kątem  $\phi'$ :



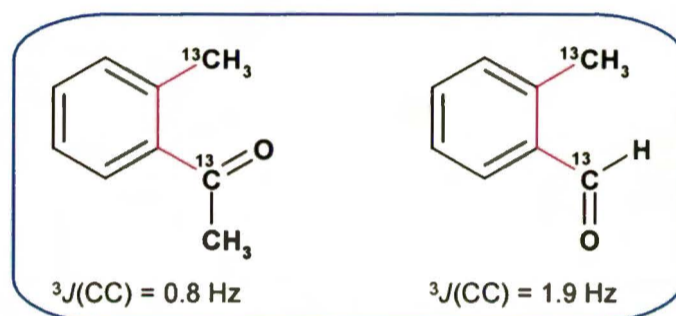
Zależność tę odnotowali Barfield i Marshall [59] w obliczeniach FPT-INDO dla alifatycznych alkoholi ( ${}^{13}\text{C}-\text{C}-\text{C}-{}^{13}\text{C}-\text{OH}$ ), aldehydów ( ${}^{13}\text{C}-\text{C}-\text{C}-{}^{13}\text{C}-\text{CHO}$ ) i kwasów ( ${}^{13}\text{C}-\text{C}-\text{C}-{}^{13}\text{C}-\text{COOH}$ ) w dwóch skrajnych przypadkach: gdy sprzęgające się atomy węgla są blisko w przestrzeni ( $\phi = 0^\circ$ ) oraz gdy są oddalone ( $\phi = 120^\circ$ ). Najważniejszą obserwacją jest tu istnienie silnej zależności stałych  ${}^3J(\text{CC})$  od orientacji końcowego podstawnika ( ${}^3J(\text{CC}) = f(\phi')$ ) we wszystkich trzech typach związków tylko wówczas, gdy sprzęgające się atomy są w konformacji *s-cis* ( $\phi = 0^\circ$ ). Minimum dla  $\phi' = 0^\circ$  występuje we wszystkich badanych związkach, natomiast maksima pojawiają się przy  $\phi' = 90$  i  $270^\circ$  dla alkoholi, przy  $\phi' = 180^\circ$  dla aldehydów oraz przy  $\phi' = 135$  i  $225^\circ$  dla kwasów:



Przykłady te dowodzą, że zależność alifatycznych stałych  $^3J(\text{CC})$  od orientacji końcowego podstawnika wynika z oddziaływań przez przestrzeń, w tym z oddziaływań niewiążących.

Obliczenia FPT-INDO i NNBI-FPT-INDO stałych  $^3J(\text{CO},\text{C})$  dla różnych konformacji modelowego aldehydu krotonowego w konfiguracji *cis* wykazały, że różnica między stałymi:  $^3J(\text{CO},\text{C})$  *s-cis* i  $^3J(\text{CO},\text{C})$  *s-trans* może być przypisana stereospecyficznemu wkładowi oddziaływań przez przestrzeń protonów z grupy metylowej z grupą karbonylową [94b].

Hansen i współpracownicy [102] postulują, że wpływ orientacji końcowego podstawnika na stałe sprzężenia  $^3J(\text{CC})$  może być użyteczny w analizie konformacyjnej  $\alpha$ -karbonylowych pochodnych benzenu. Jako przykład podają fakt, że stała  $^3J(\text{CO},\text{C})$  w 2-metyloacetofenonie o konformacji *s-cis* jest niewielka (<1 Hz), a w konformacji *s-trans* aldehydu 2-metylobenzoesowego jest znacznie większa (~2 Hz).



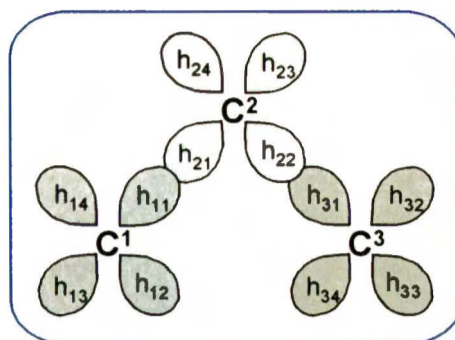
Trudno jednak w tym przypadku przyznać słusność stwierdzeniu, że w *ortho*-metylokarbonylowych pochodnych benzenu  $^3J(\text{CO},\text{C})$  *s-trans* >  $^3J(\text{CO},\text{C})$  *s-cis*, ponieważ autorzy porównują tu dwa różne związki – aldehyd i keton. Postulat ten miałby walor jednoznaczności, gdyby różne konformacje zaobserwowano i porównywano w obrębie tego samego związku.

Warto zaznaczyć, że – podobnie jak stałe geminalne  $^2J(\text{CO}-\text{N}-\text{C})$  – wicynalne stałe sprzężenia  $^3J(\text{CO}-\text{N}-\text{C}-\text{C})$  w amidach, laktamach i peptydach wykazują charakterystyczną zależność Karplusa od kąta dwuściennego [95b] względem orientacji końcowego podstawnika (por. p.4.3.2).

#### 4.3.4. Wpływ oddziaływań niewiążących i przez przestrzeń na stałe $^nJ(\text{CC})$

Oddziaływania niewiążące (*NBI – Non-Bonded Interactions*) i przez przestrzeń są kluczowe dla zrozumienia mechanizmu sprzężenia i podstawowych stereochemicznych cech stałych sprzężenia węgiel-węgiel, zwłaszcza dalekiego zasięgu. Wkłady tych oddziaływań dobrze odtwarzają metody obliczeniowe NNBI i IPPP (por. cz.III, p.2).

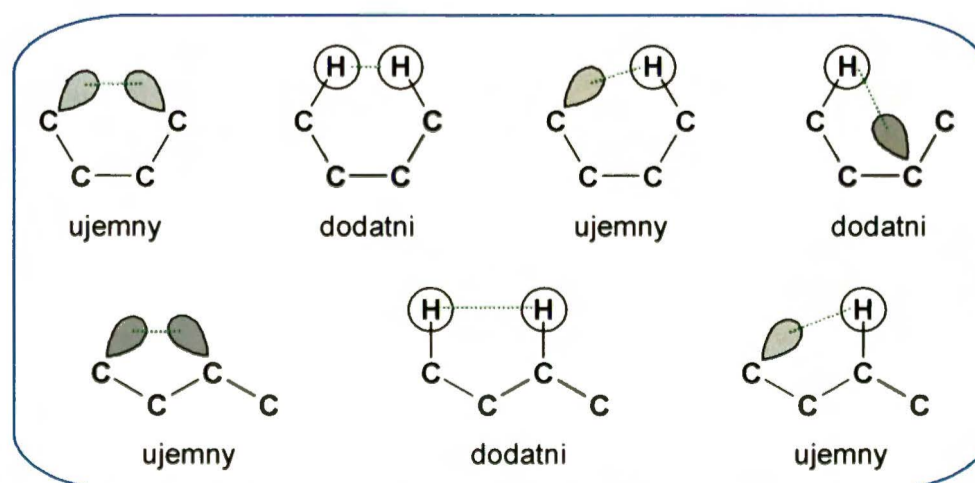
Klessinger i Barfield [103] wyróżnili 5 podstawowych typów oddziaływań między zhybrydowanymi orbitalami. Ostatnie 4 z nich przypisuje się oddziaływaniom niewiążącym *NBI*:



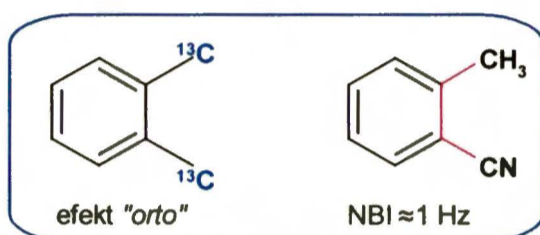
1. Oddziaływania wiążące, np.  $h_{11} \leftrightarrow h_{21}$ .
2. Jednocentrowe geminalne oddziaływania między orbitalami zlokalizowanymi na tym samym atomie, np.  $h_{12} \leftrightarrow h_{13}$ .
3. Dwucentrowe geminalne oddziaływania między niewiążącymi orbitalami zlokalizowanymi na związanych atomach, np.  $h_{11} \leftrightarrow h_{24}$ .
4. Wicynalne oddziaływania między niewiążącymi orbitalami związanych atomów, zależne od kąta dwuściennego, np.  $h_{14} \leftrightarrow h_{24}$  w orientacji *gauche*,  $h_{23} \leftrightarrow h_{34}$  w orientacji *transoidowej*.
5. Oddziaływania dalszego zasięgu między niewiążącymi orbitalami zlokalizowanymi na niezwiązanych atomach, np.  $h_{12} \leftrightarrow h_{34}$ .

Wspomniane wcześniej obliczenia wykonane dla różnych konformacji aldehydu *cis*-krotonowego [94b] można rozpatrywać w kategorii wkładów oddziaływań przez przestrzeń, które silnie zależą od orientacji grupy karbonylowej w stosunku do protonów grupy metylowej. Gdy jest to ułożenie *s-cis* – wkład oddziaływań przez przestrzeń jest niewielki i ujemny (-1 Hz), zaś dla ułożenia *s-trans* – wkład ten jest znaczny i dodatni (+7 Hz).

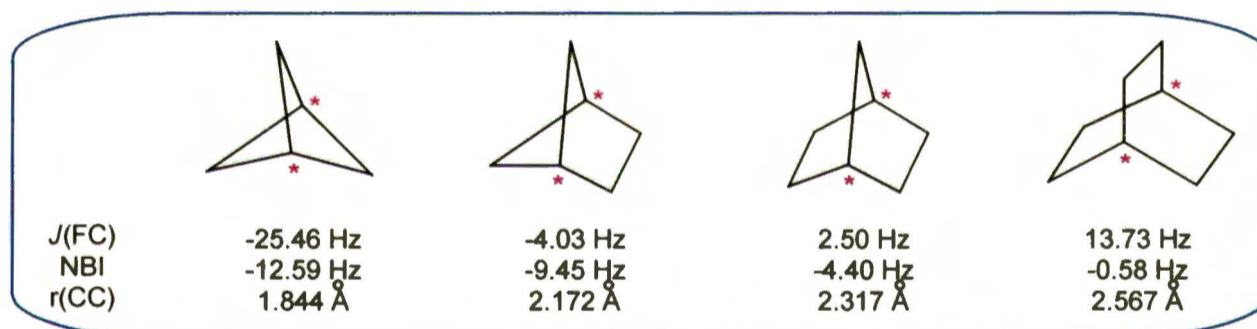
Szczegółowa analiza *NBI* dla butanu [67] pozwoliła wyodrębnić główne typy ważnych oddziaływań niewiążących, wpływających na stałe sprzężenia dalekiego zasięgu. Za pomocą tych oddziaływań można opisywać nie tylko wpływ podstawnika, ale także wpływ efektów sterycznych (m.in. zależność od kąta między wiązaniami  $\Theta$  i dwuściennego  $\phi$ , efekt orientacji podstawnika i oddziaływania przez przestrzeń):



W literaturze można znaleźć kilka przykładów znacznego wkładu efektów przez przestrzeń do wartości stałych  $J(\text{CC})$ , np. efekt *orto* w dwupodstawionych benzenach [94a] czy oddziaływanie węzłowych atomów węgla w bicykloalkanach [104]. Eksperymentalnie takie efekty mogą być postrzegane jako „nienaturalne” odchylenia mierzonych stałych od ich oczekiwanych wartości. I tak, nieoczekiwanie małe wycynalne stałe sprzężenia w *orto*-podstawionych toluenach Marshall *et al.* [94a] przypisali oddziaływaniom przez przestrzeń sprzęgających się atomów węgla (gdy jeden z nich należy do grupy C=O lub C≡N) – jest to wspomniany *efekt orto*. Eliminacja NBI między grupami CH<sub>3</sub> i CN w 2-metylobenzonitrylu powoduje wzrost stałej  $^3J(\text{CC})$  o około 1 Hz, co wskazuje na ujemny wkład efektu *orto*:

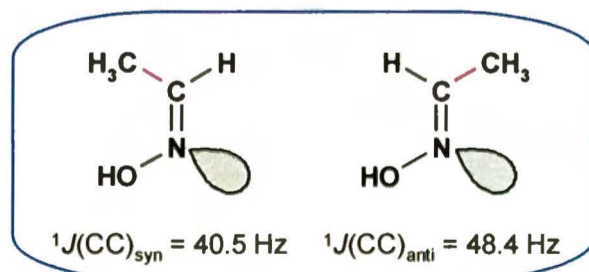


Istnienie NBI między węzłowymi atomami węgla w serii bicykloalkanów badali m.in. Contreras *et al.* [79, 105]. Za pomocą obliczeń IPPP-INDO wykazali, że znaczenie NBI wzrasta tu ze zmniejszeniem odległości między niezwiązanymi bezpośrednio węzłowymi atomami węgla:

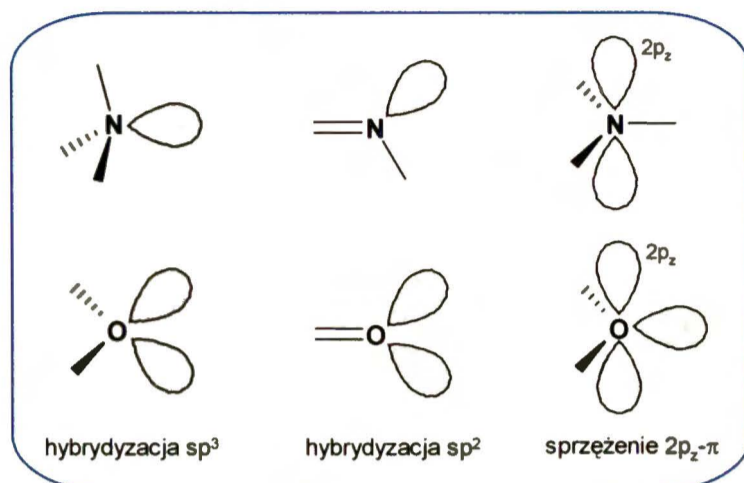


#### 4.3.5. Wpływ wolnej pary elektronowej na stałe $^nJ(\text{CC})$

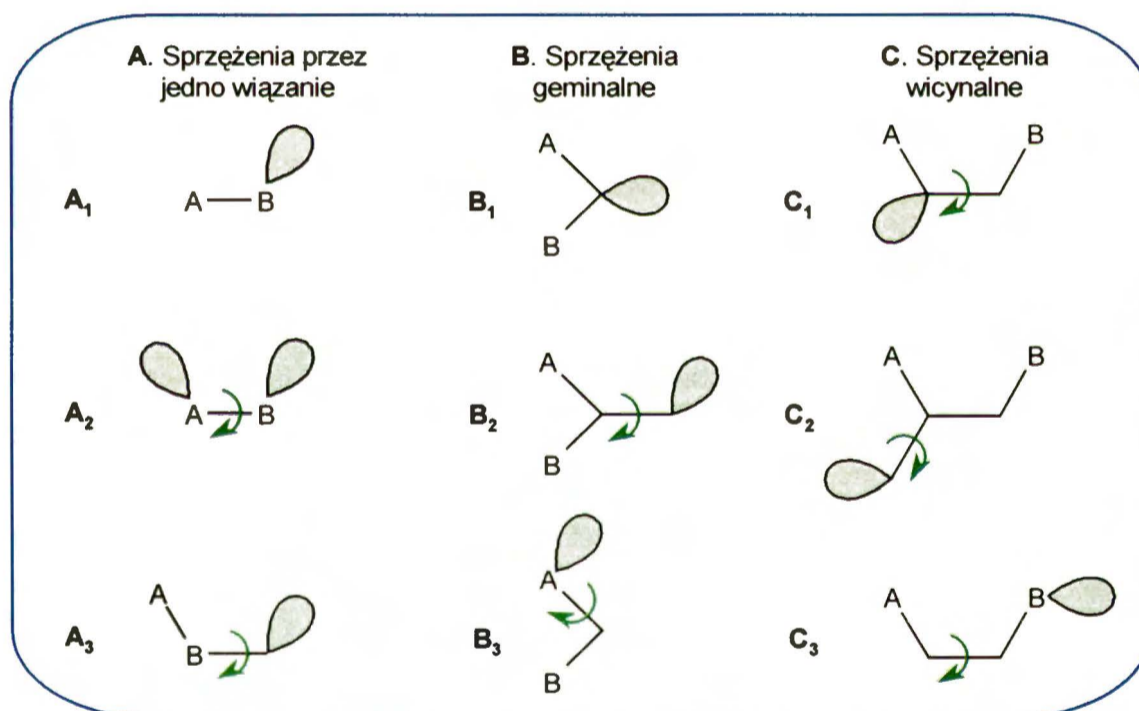
Wolne pary elektronowe heteroatomów odgrywają bardzo ważną rolę w mechanizmie przenoszenia sprzężenia spinowo-spinowego. Wpływ wolnej pary (*LPE – Lone Pair Effect*) na stałe sprzężenia C–C przez jedno wiązanie po raz pierwszy zaobserwowali Wray i Ernst [72], mierząc stałe  $^1J(\text{CC})$  dla serii *syn* (*Z*) i *anti* (*E*) oksymów.



W celu przedyskutowania wpływu *LPE* na stałe sprzężenia wolna para elektronowa może być zdefiniowana jako niewiążąca para elektronów, posiadająca cechy energetyczne, przestrzenne i orientacyjne, odzwierciedlające aktualny rozkład gęstości elektronowej, zlokalizowanej na heteroatomie. Można to zilustrować poniższym schematem:

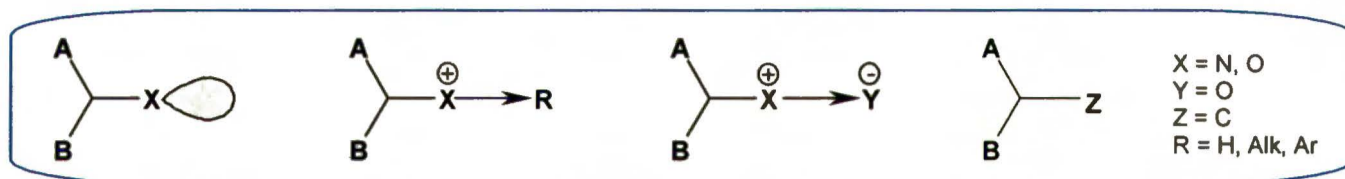


Gill i Philipsborn w obszernej pracy przeglądowej [106] zebrali, stabelaryzowali i szczegółowo omówili wpływy wolnej pary elektronowej dla różnych typów stałych sprzężenia. Wyróżnili oni 9 podstawowych rodzajów *LPE* w zależności od długości ścieżki sprzężenia:

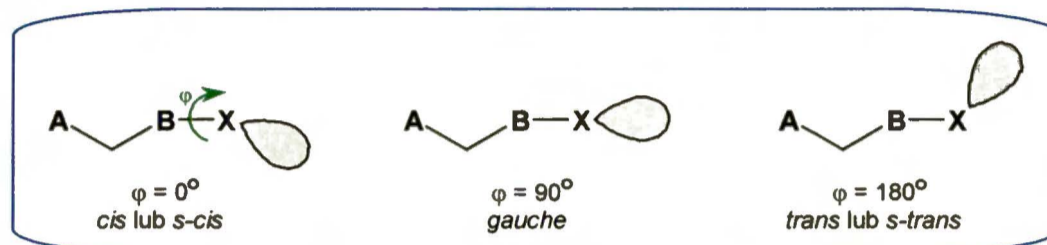


Wpływ wolnej pary elektronowej zaobserwowano w wielu związkach organicznych. Efekt ten jest zasadniczo traktowany jako wewnątrzcząsteczkowe oddziaływanie wolnej pary elektronów z przestrzennie bliskimi wiążącymi i/lub antywiązącymi orbitalami molekularnymi. Generalnie wyróżnia się dwa główne typy *LPE*:

- ↳ *różnicujące* (*differential* – *d-LPE*) – należy je rozumieć jako różnicę między stałą sprzężenia spinowo-spinowego w układzie z wolną parą a stałą w odniesieniu do związku, w którym wolna para jest zastąpiona wiązaniem w wyniku protonowania, alkirowania, czwartorzędowania lub gdy cały heteroatom jest podstawiony fragmentem nie zawierającym wolnych par;



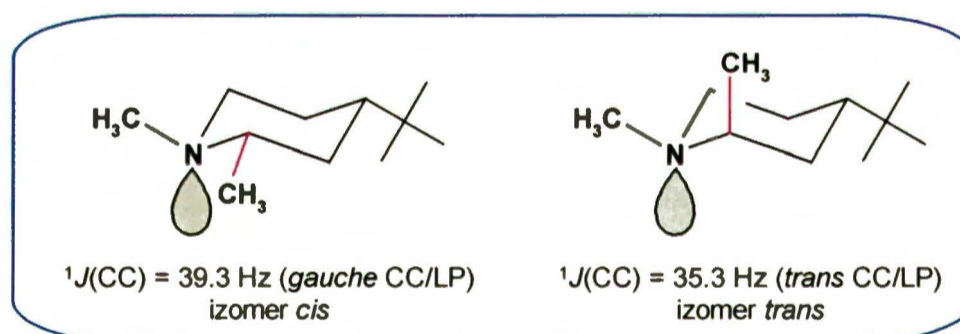
↪ *orientujące (orientational – o-LPE)* – dotyczą różnicy stałych sprzężenia spinowo-spinowego w dwóch konformacjach tego samego związku, różniących się wzajemnymi przestrzennymi ułożeniami wolnej pary i odpowiedniej ścieżki sprzężenia (różna orientacja pary elektronowej w dwóch izomerach konfiguracyjnych lub konformacyjnych).



Wśród eksperymentalnie stwierdzonych wpływów *LPE* wymienia się: orientujące typu  $A_3$  na stałe  $^1J(CC)$ , różnicujące na stałe geminalne  $^2J(CC)$  (ujemny dla typu  $B_1$ , dodatni dla typu  $B_2$ ) oraz różnicujące na stałe wicynalne  $^3J(CC)$  (dodatni dla typu  $C_1$  i ujemny dla typu  $C_2$ ).

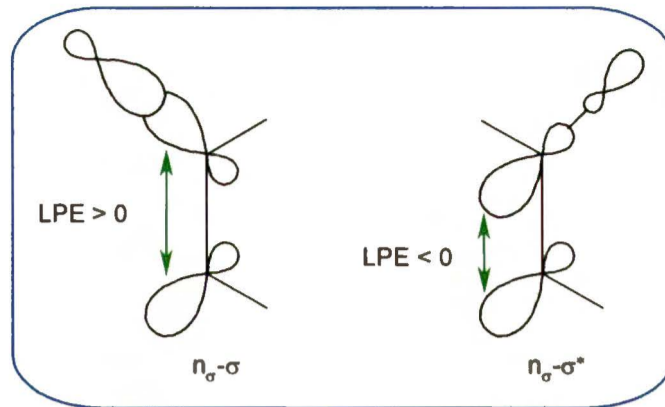
#### a). stałe sprzężenia przez jedno wiązanie:

Pierwszy przykład orientującego wpływu pary elektronowej typu  $A_3$  na stałe  $^1J(CC)$  został opisany w pracy Barny i Robinsona [91], którzy zaobserwowali duże różnice w stałych sprzężenia  $^1J(C2-\underline{C}H_3)$  – rzędu 4 Hz – w diastereoizomerycznych pochodnych piperydyn:

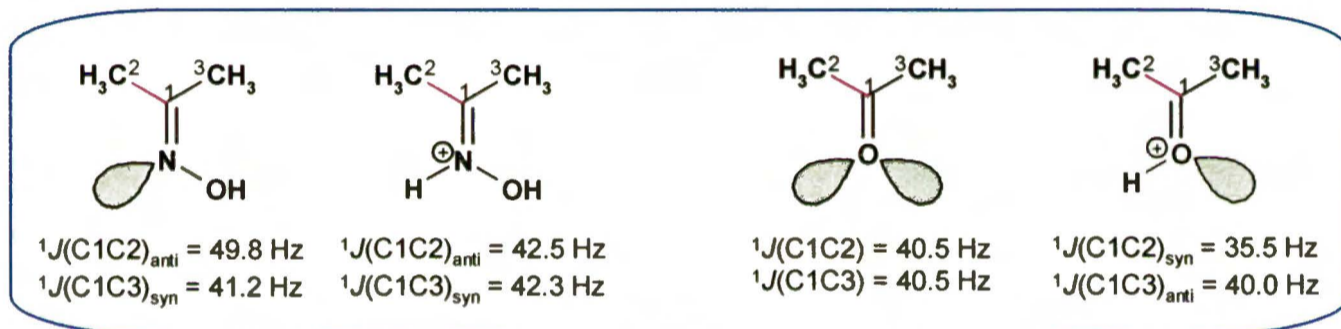


Autorzy przypisali tę różnicę dodatniemu wkładowi wolnej pary w orientacji *gauche* do odpowiedniego wiązania C–C i ujemnemu wkładowi w orientacji *trans*. Tendencję tę odtworzono za pomocą obliczeń *ab initio* (SCPT-INDO oraz IPPP/CLOPPA) postulując, że *LPE* pochodzi od oddziaływań przez przestrzeń wolnej pary elektronowej z wiążącymi ( $n_\sigma \leftrightarrow \sigma$ ) i antywiązącymi ( $n_\sigma \leftrightarrow \sigma^*$ ) orbitalami molekularnymi, co daje odpowiednio dodatni i ujemny wkład do stałej:



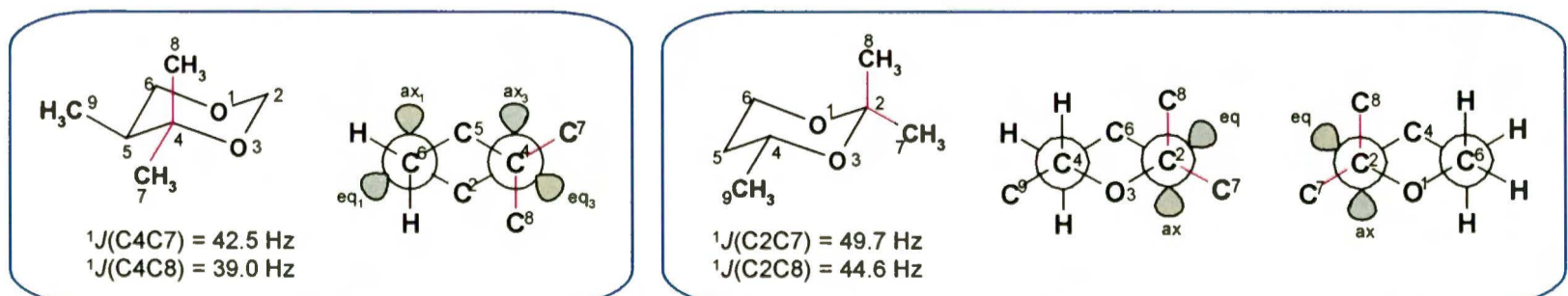


Kluczowe dla zrozumienia natury wpływu wolnych par elektronowych na stałe sprzężenia były eksperymentalne i teoretyczne badania stałych  $^1J(CC)$  acetoksymu, acetonu i ich form protonowanych [107]. Różnicę 8.6 Hz między stałymi  $^1J(C1C2)$  i  $^1J(C1C3)$  w acetoksymie przypisano wpływowi orientującego  $LPE$ , który zanika po protonowaniu. Podobnie jest w przypadku acetonu (dwie pary elektronowe) i jego formy protonowanej (jedna wolna para jest zastąpiona wiązaniem O–H). Protonowanie każdej wolnej pary prowadzi do spadku wartości stałej  $^1J(CC)$  przez wiązanie w orientacji *cis* do protonowanej pary o około 5 Hz:

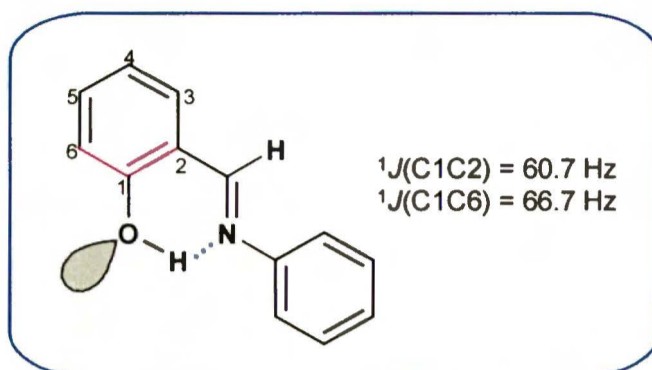


Kilka innych przykładów wpływu  $LPE$  na stałe sprzężenia  $^1J(CC)$ :

✓ Stała  $^1J(C4C7)$  w 4,4,5-trimetylo-1,3-dioksanie (dominująca konformacja z ekwatorialną grupą  $CH_3$  w pozycji C5 jest o 3.5 Hz większa niż stała  $^1J(C4C8)$ , co wynika z dodatniego wkładu aksjalnej wolnej pary elektronowej atomu tlenu O3 do stałej  $^1J(C4C7)$  i ujemnego do  $^1J(C4C8)$ , podczas gdy ekwatorialna wolna para O3 wnosi taki sam dodatni wkład do obu stałych [108]. Różnica ta jest prawie dwukrotnie większa w 2,2,4-trimetylo-1,3-dioksanie (dominujący konformer z ekwatorialną grupą  $CH_3$  w pozycji C4 z powodu nakładania się efektu dwóch aksjalnych wolnych par obu atomów tlenu:

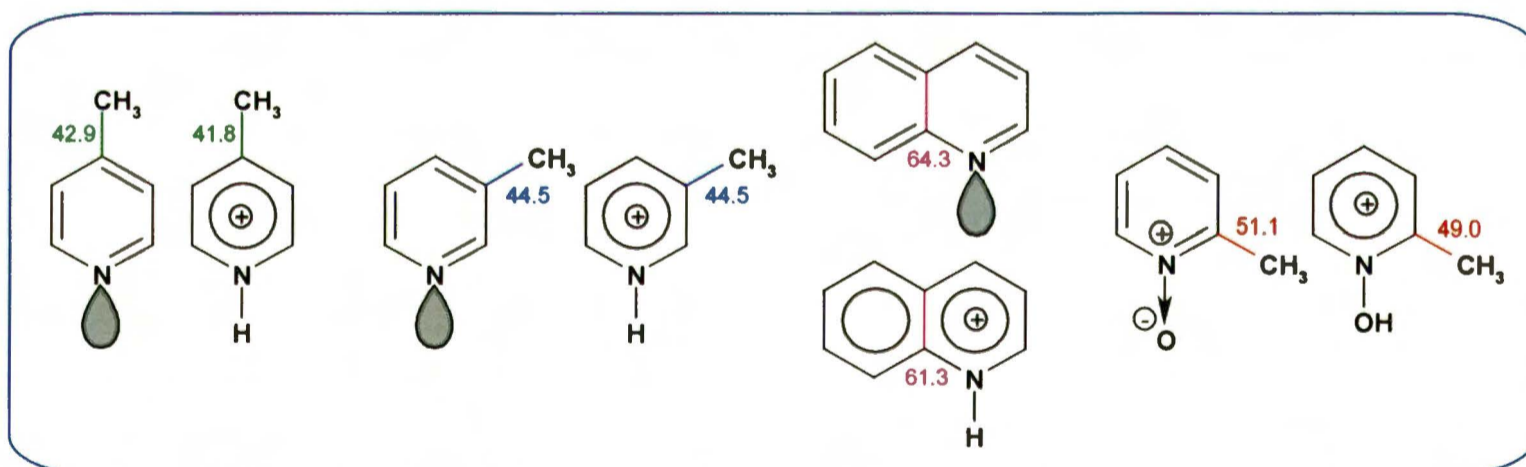


✓ Niezwykle niską wartość stałej  $^1J(\text{C1C2})$  w *N*-salicydenoanilinie można wytłumaczyć silnym wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym, które usztywnia orientację wolnej pary elektronowej atomu tlenu w pozycji *cis* względem wiązania C1–C6 i *trans* względem C1–C2 [108].



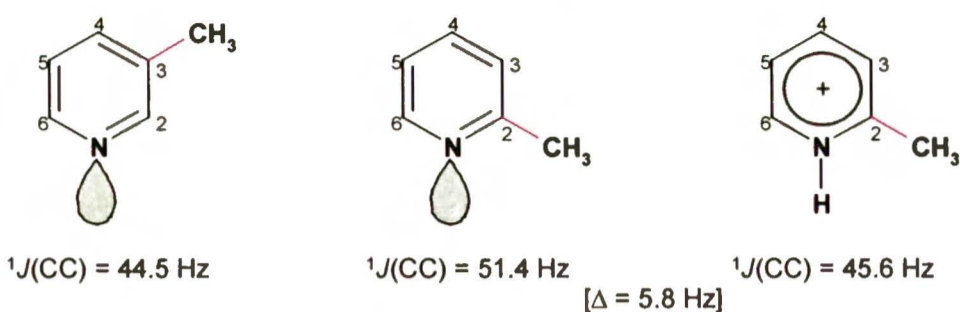
✓ Wzrost wartości stałych  $^1J(\text{C}^\alpha\text{-CH}_3)$  w związkach aza-aromatycznych jest spowodowany wpływem wolnej pary elektronowej zlokalizowanej na orbitalu  $sp^2$  atomu azotu w płaszczyźnie pierścienia [109]. W tego typu związkach wpływ wolnej pary elektronowej na stałe sprzężenia  $^1J(\text{CC})$  można wykorzystać do:

- identyfikacji nieznanego położenia podstawnika posiadającego atom węgla  $\text{C}^\alpha$ ;
- śledzenia protonowania, alkilowania, czwartorzędowania heterocyklicznych związków azotowych;
- badania tautomerii z udziałem atomu azotu typu pirydynowego;
- badań konformacyjnych azoli i innych związków aza-heterocyklicznych.

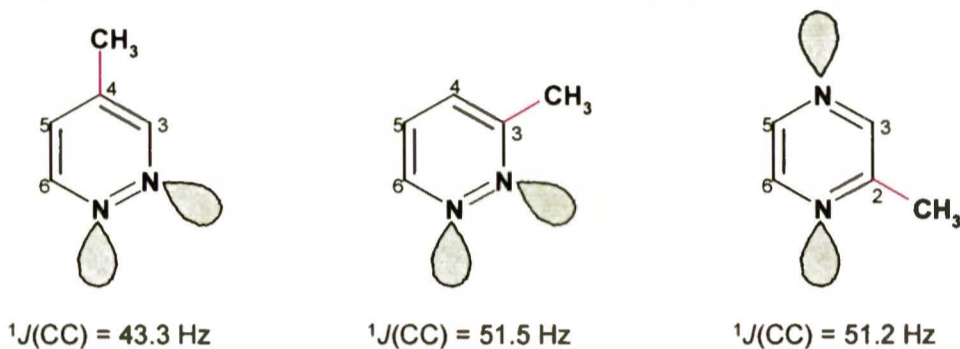


Oszacowany całkowity wkład *LPE* w pikolinach, pirydazynach, pirazynach i pirymidynach wynosi około 6-8 Hz na każdą wolną parę elektronową [109].

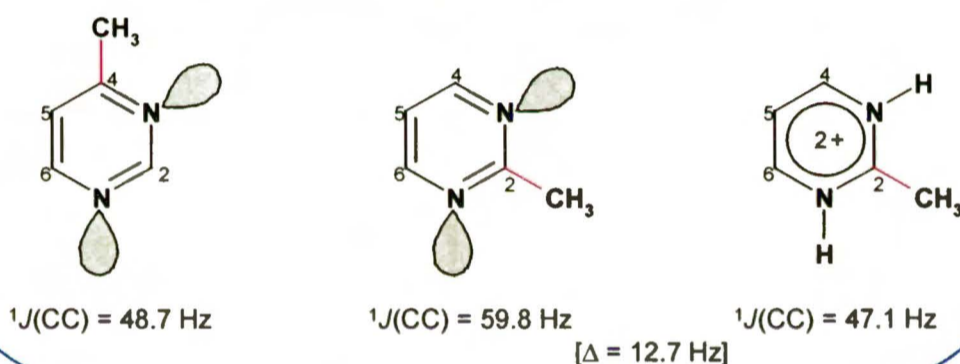
Pikoliny: LPE około 6 Hz na jedną wolną parę elektronową



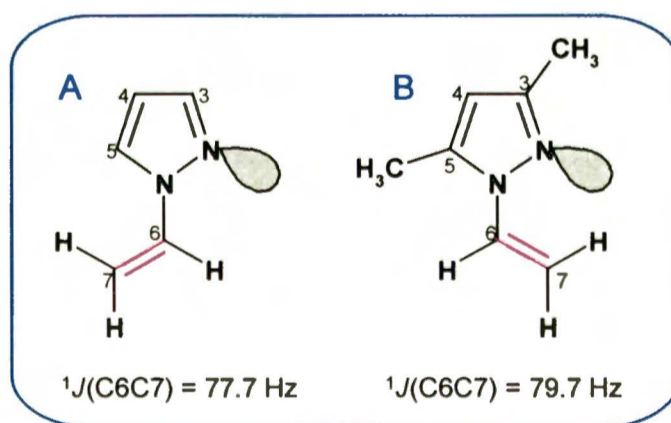
Pirydazyny i pirazyny: LPE około 8 Hz na jedną wolną parę elektronową



Pirymidyny: LPE około 6-7 Hz na jedną wolną parę elektronową  
 LPE około 13 Hz na dwie wolne pary elektronowe



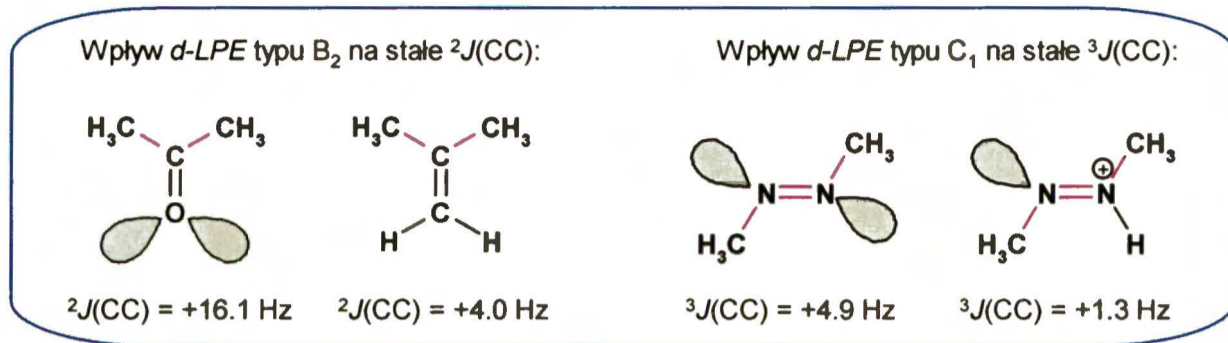
✓ Wpływ orientującego efektu wolnej pary elektronowej (*o*-LPE) typu  $A_3$  na stałe  $^1J(\text{CC})$  zaobserwowano dla *N*-winylazoli, co wiąże się z rotacją grupy winylowej wokół wiązania C–N, jak np. w *N*-winylopirazolu i 3,5-dimetylo-*N*-winylopirazolu [110]:



Należy tu jednak podkreślić, że konformacja wokół wiązania C6–N w związku B została wymuszona wprowadzeniem grup metylowych do pierścienia pirazolowego. Oznacza to, że struktury A i B nie są różnymi konformerami tego samego związku, przeciwnie – są to różne związki, czego nie uwzględniono podczas interpretacji powyższych stałych (wpływ dodatkowych podstawników oprócz wpływu wolnej pary elektronowej).

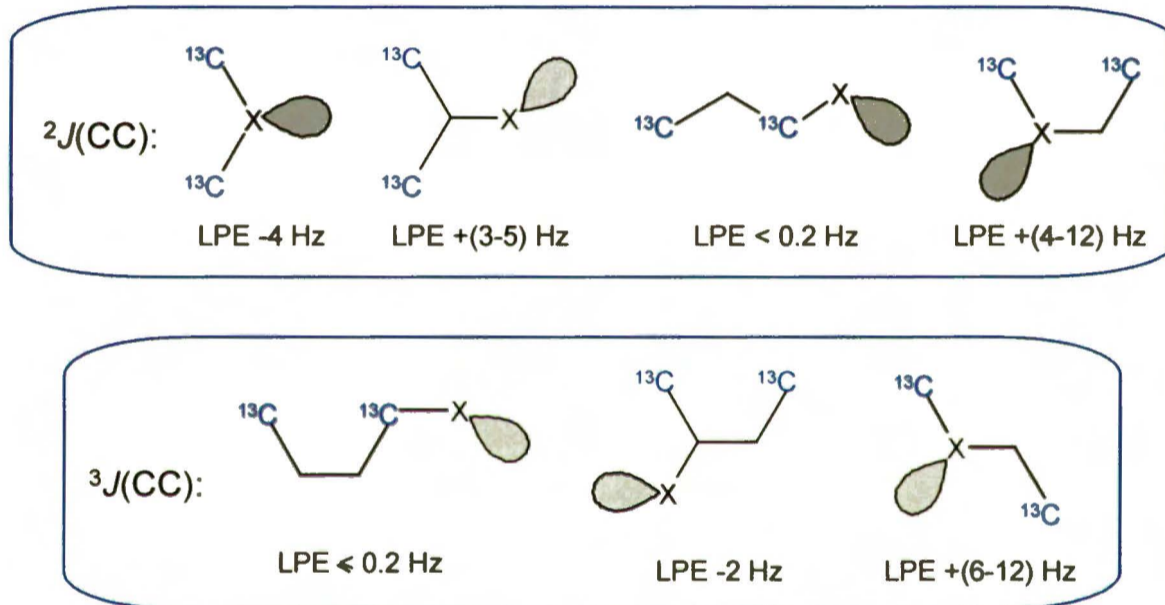
b). stałe sprzężenia dalekiego zasięgu:

Wpływ różnicujących efektów wolnej pary elektronowej (*d-LPE*) typu B<sub>1</sub> i B<sub>2</sub> na stałe <sup>2</sup>J(CC) oraz typu C<sub>1</sub> i C<sub>2</sub> na stałe <sup>3</sup>J(CC) można zilustrować dwoma przykładami:

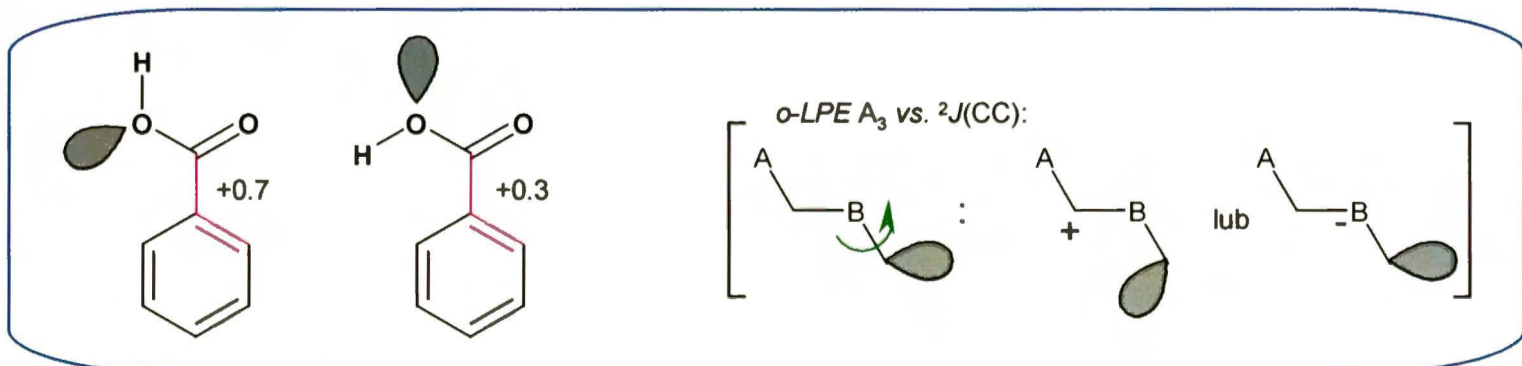


Duże i dodatnie stałe sprzężenia przez funkcję karbonylową mogą być użyte jako wskaźnik diagnostyczny na obecność grupy C=O w cząsteczkach o nieznannej strukturze, zwłaszcza w badaniach biosyntetycznych.

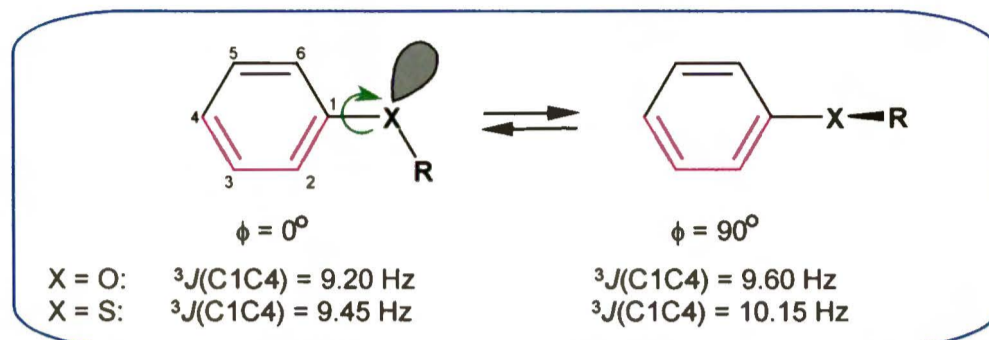
Wpływ *d-LPE* na stałe sprzężenia <sup>2</sup>J(CC) i <sup>3</sup>J(CC) mieści się w podanych niżej zakresach:



Wpływ orientującego efektu wolnej pary elektronowej (*o-LPE*) na stałe sprzężenia <sup>2</sup>J(CC) i <sup>3</sup>J(CC) jest niewielki i nie poświęca się mu większej uwagi. Można tu wymienić pracę Hansena [111], którego wyniki obliczeń SOS-INDO stałych <sup>2</sup>J(CO,C) w dwóch rotamerach kwasu benzoowego sugerują, że wpływ atomu tlenu pochodzi nie tylko od jego elektroujemności, ale zależy też od orientacji wolnej pary elektronowej na zhybryzowanym orbitalu typu n<sub>σ</sub> (podobieństwo z wpływem *o-LPE* typu A<sub>3</sub> na <sup>1</sup>J(CC)).



Innym przykładem możliwego wpływu *o*-LPE na stałe  ${}^nJ(\text{CC})$  mogą być przybliżone wartości  ${}^3J(\text{C1C4})$  obliczone dla planarnej ( $\phi = 0^\circ$ ) i ortogonalnej ( $\phi = 90^\circ$ ) konformacji eterów i sulfidów alkilowo-fenylowych [112], jednak różnice między tymi stałymi mogą pochodzić częściowo z oddziaływań między protonami grupy alkilowej i protonami w pozycji *orto*:



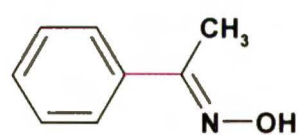
#### 4.4. Wpływ rozpuszczalnika i temperatury

Wpływowi *rozpuszczalnika* na stałe  ${}^1J(\text{CC})$  został poświęcony artykuł przeglądowy Barfielda i Johnstona [113]. Obserwowane zmiany były interpretowane w kategoriach dwóch mechanizmów:

1. zmian gęstości elektronowej w ścieżce sprzężenia spowodowanych międzycząsteczkowymi oddziaływaniami pomiędzy substancją rozpuszczoną i rozpuszczalnikiem.
2. indukowanych rozpuszczalnikiem zmian konformacyjnych cząsteczek substancji rozpuszczonej, pojawiających się w wyniku specyficznych procesów solwatacji.

Wpływ rozpuszczalnika jest widoczny dla dużych stałych, np. stała  ${}^1J(\text{CH})$  wzrasta ze wzrostem stałej dielektrycznej  $\epsilon$  rozpuszczalnika [114]. Uważa się, że podobnej zależności należy oczekiwać dla stałych  ${}^1J(\text{CC})$ , ale dotychczas nie ma wystarczających danych potwierdzających tę hipotezę. Jedynymi pracami, w których można znaleźć próby zinterpretowania wpływu rozpuszczalnika na stałe  ${}^nJ(\text{CC})$  są artykuły Jackowskiego i współpracowników [115] oraz Kamińskiej-Treli [116], dotyczące dużych stałych sprzężenia w acetylenach. Można tu też wymienić teoretyczną pracę Pecul i Sadlej [117] (obliczenia *ab initio*).

Wpływ *temperatury* na stałe sprzężenia  ${}^nJ(\text{CC})$  był tematem nielicznych prac, zaś otrzymane wyniki są mało przekonujące. Jako przykład mogę tu przytoczyć pracę Krivdina i współautorów [118], którzy prezentują wartości stałych  ${}^1J(\text{CC})$  w oksymach w zależności od stężenia związku, rozpuszczalnika i temperatury (*tabela 10*):

Tabela 10. Zależność stałych  $^1J(\text{CC})$  [Hz] od rozpuszczalnika, stężenia i temperatury [118].

| zależność od rozpuszczalnika       |       |       |                  | zależność od stężenia i temperatury |       |       |                  |
|------------------------------------|-------|-------|------------------|-------------------------------------|-------|-------|------------------|
| rozpuszczalnik                     | c (%) | T [°] | $^1J(\text{CC})$ | rozpuszczalnik                      | c (%) | T [°] | $^1J(\text{CC})$ |
| CS <sub>2</sub>                    | 60    | 25    | 62.01            | (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO  | 20    | 25    | 61.77            |
| CDCl <sub>3</sub>                  | 60    | 25    | 61.52            |                                     | 40    | 25    | 62.04            |
| (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO | 60    | 25    | 61.77            |                                     | 60    | 25    | 62.07            |
| CD <sub>3</sub> OD                 | 60    | 25    | 61.74            |                                     | 60    | 60    | 61.71            |
| CD <sub>3</sub> CN                 | 60    | 25    | 61.80            |                                     | 60    | 100   | 61.86            |
| (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO | 60    | 25    | 62.07            |                                     |       |       |                  |

Obserwowana tu zmienność stałych  $^1J(\text{CC})$  o maksymalnie 0.5 Hz w zależności od rozpuszczalnika jest mało wiarygodna, trudno bowiem uwierzyć w tak dokładny pomiar stałych, a także we wpływ rozpuszczalnika w tak stężonych roztworach (rzędu 60%). Również trzy punkty zmienności stałych  $^1J(\text{CC})$  od stężenia i temperatury nie sugerują istnienia jakiegokolwiek wpływu tych czynników na wartość badanej stałej.

W pewnych sytuacjach specyficzne procesy między- lub wewnątrzcząsteczkowe mogą odpowiadać za duże zmiany stałych sprzężenia  $^1J(\text{CC})$ . Wiąże się to z wpływem wolnej pary elektronowej i tworzeniem wiązań wodorowych (wewnątrz- i/lub międzycząsteczkowych – zależnie od polarności medium). Tego typu oddziaływania występują w badanych przeze mnie związkach.

## 5. Stałe sprzężenia $^nJ(\text{CC})$ w badaniach struktury związków biologicznie czynnych

Zależność stałych sprzężenia  $^nJ(\text{CC})$  od geometrii związku jest zagadnieniem bardzo szerokim, które można rozpatrywać w odniesieniu do różnych czynników strukturalnych. Przedmiotem mojego zainteresowania są układy biologicznie czynne, dlatego też za pomocą starannie dobranych przykładów chciałabym pokazać użyteczność stałych sprzężenia  $^nJ(\text{CC})$  do badania ich struktury. Nie jest możliwe przedstawienie tak obszernego materiału w całości, z konieczności ograniczę się więc do prac najnowszych. Przykłady wybrałam z rozmysłem, aby podkreślić konieczność badania układów modelowych, bowiem dopiero prawidłowości zaobserwowane w prostych związkach modelowych mogą posłużyć do analizy konformacyjnej bardziej skomplikowanych struktur.

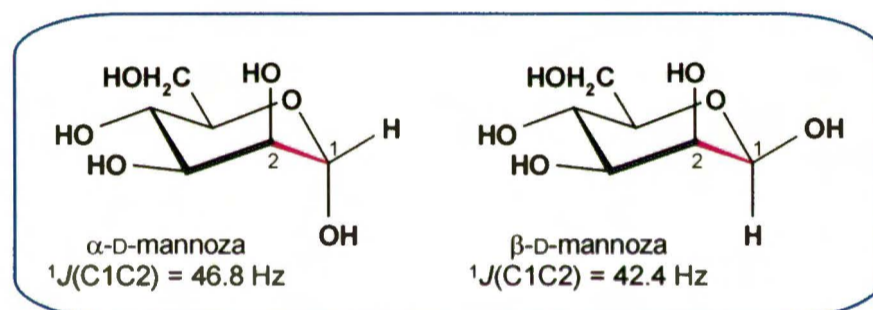
Znaczenie spektroskopii  $^{13}\text{C}$  MRJ w badaniach związków biologicznie aktywnych oraz procesów biosyntetycznych ciągle wzrasta. Wzbogacone w izotop węgla  $^{13}\text{C}$  związki biologicznie czynne są obecnie dostępne i niezbyt drogie, a szybki rozwój aparatury ułatwia odpowiednie pomiary dla dużych, skomplikowanych cząsteczek. Z tego punktu widzenia interesująca jest praca Simpsona [119], poświęcona zastosowaniu stabilnych izotopów i różnych technik MRJ w badaniach

biosyntetycznych obejmujących także zastosowanie stałych  $^1J(\text{CC})$  i  $^2J(\text{CC})$ . Stałe sprzężenia  $^1J(\text{CC})$  w eksperymentach biosyntetycznych zebrali także Horak *et al.* [120].

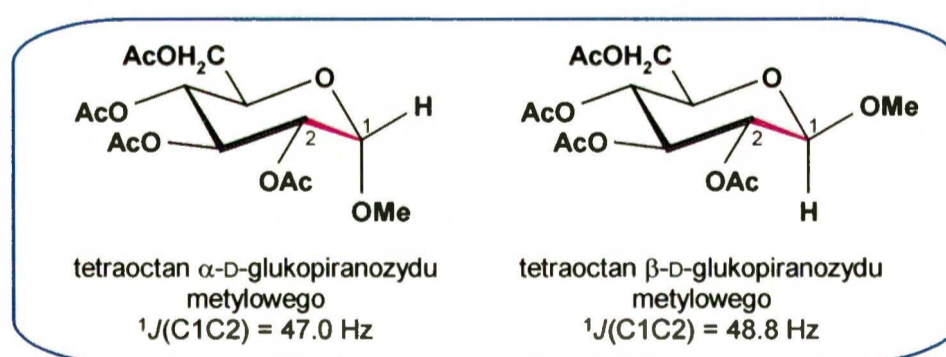
Zaprezentowane poniżej przykłady wykorzystania stałych sprzężenia  $^nJ(\text{CC})$  do badań strukturalnych **cukrów** i **nukleozydów** wybrałam głównie z prac zespołu Serianniego, zaś dla **aminokwasów** i **protein** – z artykułów Barfielda i współpracowników oraz Baxa i współautorów.

Obszerne badania  $^{13}\text{C}$ -znaczonych **węglowodanów** i ich pochodnych dowiodły, że stałe sprzężenia węgiel-węgiel mogą być kluczowe w określaniu struktury tych związków – w badaniach konformacyjnych i przypisywaniu konfiguracji. W szeregu publikacji Serianni *et al.* [121, 122] donoszą, że konfiguracja na anomerycznych atomach węgla w cukrach i ich pochodnych może być ustalona bezpośrednio na podstawie wartości stałych  $^1J(\text{CC})$ . Neszmelyi i Lukacs [123] sformułowali nawet kilka empirycznych reguł do przypisywania konfiguracji w pierścieniu piranozowym w oparciu o stałe sprzężenia  $^1J(\text{CC})$ :

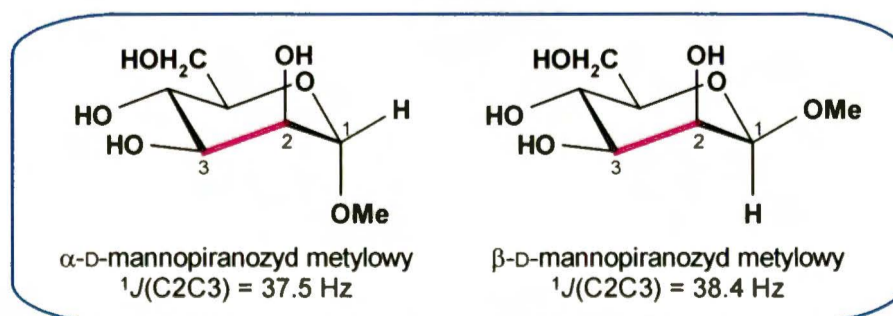
- ↪ jeśli cukier posiada aksjalny podstawnik w pozycji C2, to stała  $^1J(\text{C1C2})$  jest większa dla anomeru  $\alpha$  (wzajemne ułożenie *trans* grup -OH):



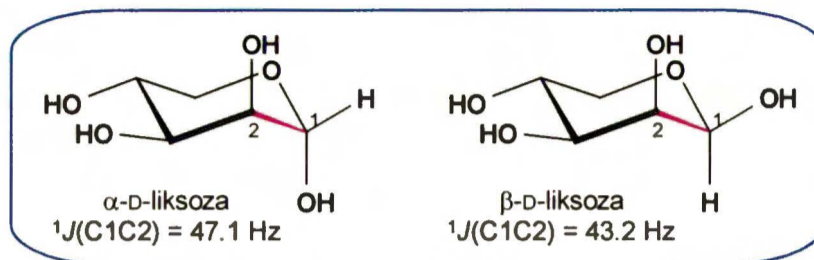
- ↪ jeśli cukier zawiera ekwatorialny podstawnik w pozycji C2, to stała  $^1J(\text{C1C2})$  jest większa dla anomeru  $\beta$  (j/w – wzajemna orientacja grup -OH bliska układowi *trans*):



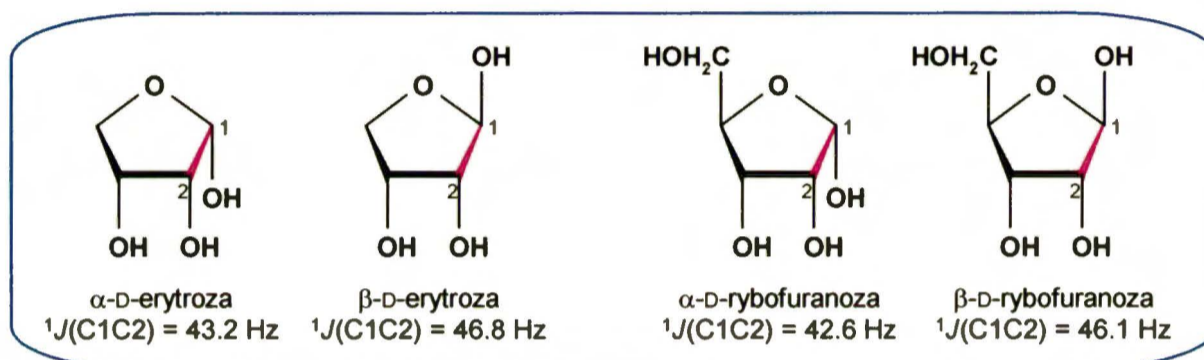
- ↪ stałe sprzężenia  $^1J(\text{C2C3})$ ,  $^1J(\text{C3C4})$  i  $^1J(\text{C4C5})$  są większe dla anomeru  $\beta$ :



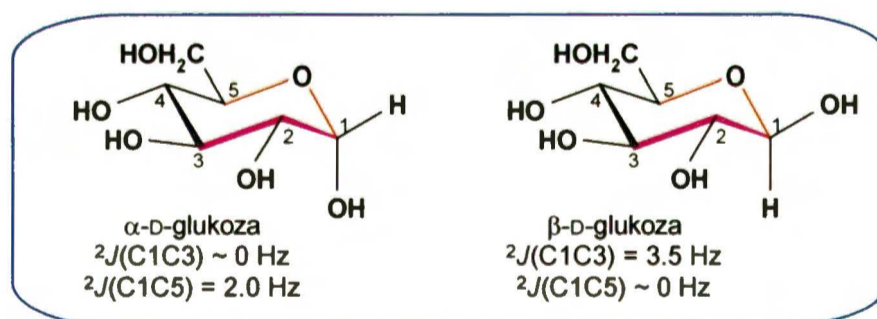
Reguły te potwierdzili Serianni *et al.* [121, 122] badając aldozy znaczone izotopem węgla  $^{13}\text{C}$ . Wykazali oni, że istnieje silna zależność stałej  $^1J(\text{C1C2})$  od konfiguracji na centrum anomerycznym: aldopiranozy z grupami  $-\text{OH}$  w pozycjach C1 i C2 w orientacji *cis* mają znacząco mniejsze stałe sprzężenia niż te z orientacją *trans*:



Dobłą zgodność dla odpowiednich stałych  $^1J(\text{CC})$  Serianni znalazł także dla par pentapiranoz – stałe  $^1J(\text{C1C2})$  są znacząco większe w  $\beta$ -pentapiranozach:

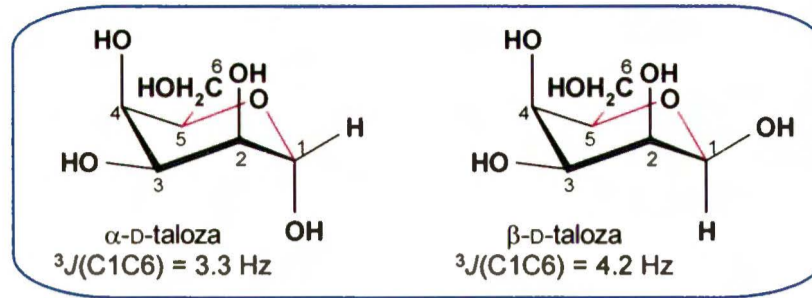


Geminalne i wicynalne stałe sprzężenia C–C również są źródłem istotnej informacji na temat konfiguracji centrum anomerycznego w piranozach. Geminalne stałe  $^2J(\text{C1C5})$  przez atom tlenu występują, gdy anomeryczna grupa hydroksylowa jest w orientacji *gauche* do C5 (czyli w anomerach  $\alpha$ ), zaś ich wartość jest bliska zeru dla ułożenia *trans* (czyli w anomerach  $\beta$ ):

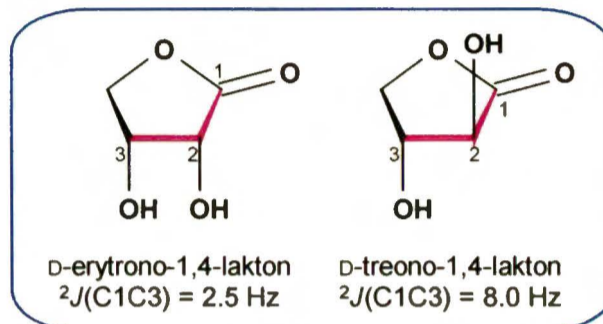


Zachowanie geminalnych stałych  $^2J(\text{C1C3})$  zależy nie tylko od konfiguracji na anomerycznym atomie węgla, ale także od orientacji grupy  $-\text{OH}$  w pozycji C3. Jeśli jest ona ekwatorialna (jak w likso-, ksylo-, arabino-, fuko-, gluko-, manno-, galakto- i talopiranozach), wówczas stała  $^2J(\text{C1C3})$  jest większa (3.3-4.6 Hz) w anomerach  $\beta$  i zwykle zbliżona do zera w anomerach  $\alpha$  ( $<1 \text{ Hz}$ ). Dodatkowe informacje o konfiguracji centrum anomerycznego w piranozach można uzyskać z wartości wicynalnych stałych  $^3J(\text{C1C6})$  przez atom tlenu, które są wyraźnie mniejsze w anomerach  $\alpha$ , np. w  $\alpha$ - i  $\beta$ -talozach:

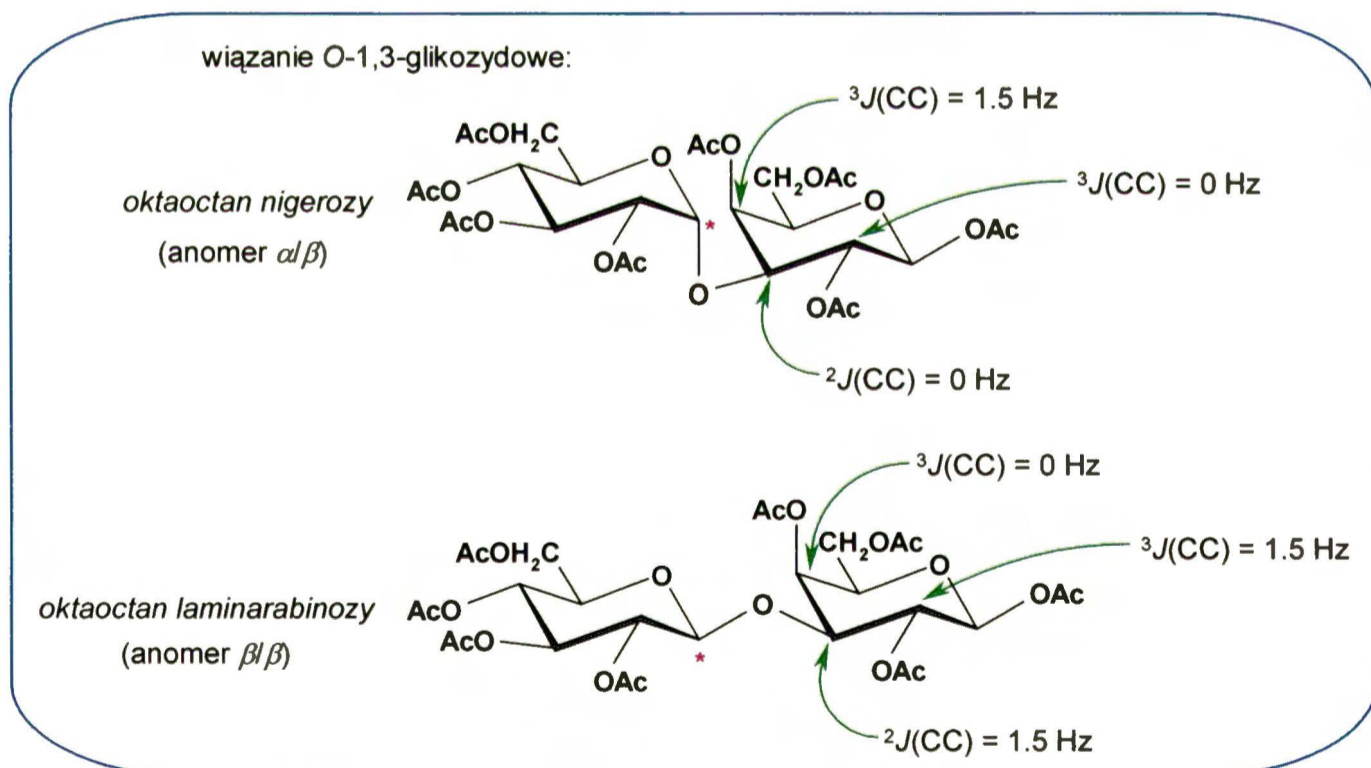




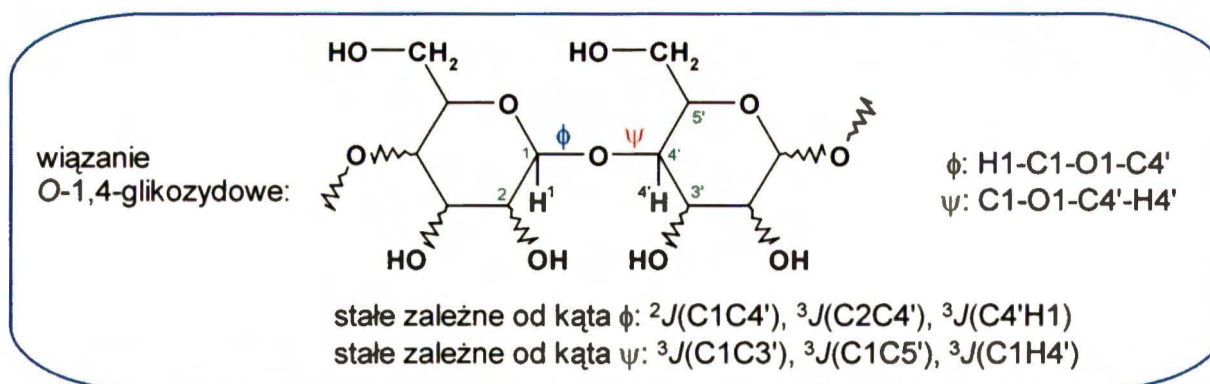
Interpretacja tendencji stałych sprzężenia dalekiego zasięgu w heksapiranozach może czasem być niedokładna z powodu niejednorodności konformacyjnej niektórych cukrów. W przeciwieństwie do nich odpowiednie aldono-1,4-laktony są konformacyjnie stabilne i odpowiednie stałe sprzężenia C–C zależą jedynie od ich konfiguracji.



Gagnaire i współautorzy [124] opisują interesującą stereochemiczną zależność wewnątrzpierścieniowych stałych geminalnych i wicynalnych przez wiązanie O-glikozydowe w odniesieniu do konfiguracji na węglu anomerycznym w kilku disacharydach:

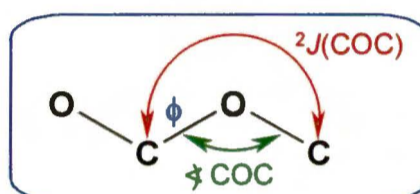


Próby znalezienia nowych eksperymentalnych dróg do określania właściwości konformacyjnych oligosacharydów są ważne dla rozpoznania ich funkcji biologicznych i zastosowania biomedycznego. Kluczowe jest badanie konformacji oligosacharydów w roztworze. Determinują ją dwa kąty torsyjne wokół wiązania O-glikozydowego:  $\phi$  i  $\psi$ , odpowiadające za całkowity kształt i topologię sacharydów [125].



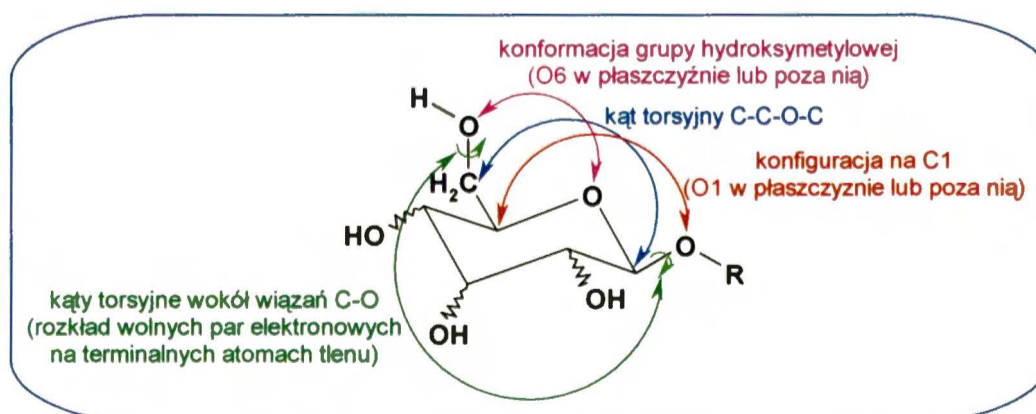
Z sześciu różnych stałych sprzężenia przez wiązanie O-glikozydowe trzy są stałymi  ${}^3J(\underline{\text{COCC}})$ , jedna to stała  ${}^2J(\text{COC})$ , pozostałe dwie to stałe  ${}^3J(\text{CH})$ . Z ich interpretacji można uzyskać interesujące informacje strukturalne:

- ↪ stała  ${}^2J(\text{COC})$  zależy głównie od kąta torsyjnego  $\phi$  (mniej od  $\psi$ ) oraz od kąta między wiązaniami:



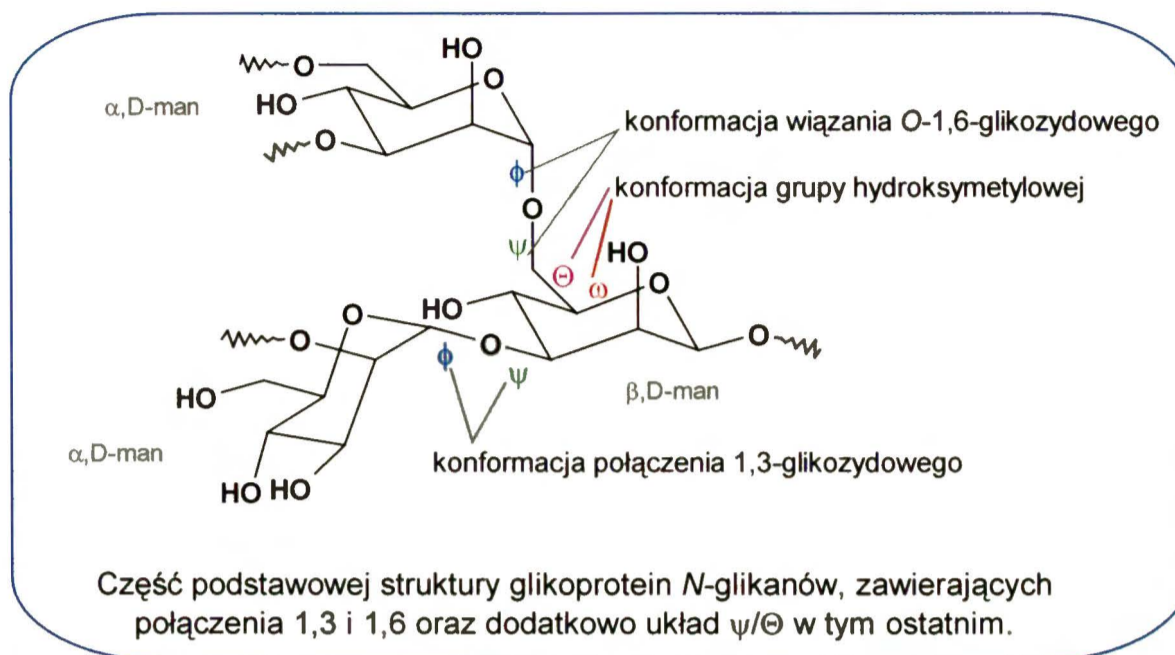
- ↪ eksperymentalnie i teoretycznie potwierdzono oczekiwaną zależność Karplusa dla wicynalnych stałych  ${}^3J(\underline{\text{COCC}})$  oraz znaczącą i mierzalną zależność od orientacji końcowego elektroujemnego podstawnika (-OH);
- ↪ dla ścieżek HO-C-O-C-C-OH stała  ${}^3J(\underline{\text{COCC}})$  będzie większa, gdy końcowe atomy tlenu leżą w płaszczyźnie C-O-C-C ( $\Theta = 180^\circ$ ), podobny efekt obserwuje się dla  $\Theta = 60^\circ$ , gdy końcowe atomy tlenu leżą w płaszczyznach: HO-C-O-C-C lub C-O-C-C-OH;
- ↪ leżące poza płaszczyzną końcowe atomy tlenu lub podstawniki tlenowe na wewnętrznych atomach węgla wywierają niewielki wpływ na wartość stałej  ${}^3J(\underline{\text{COCC}})$ .

Również stałe  ${}^3J(\text{C1C6})$  i  ${}^3J(\text{C3C6})$  są źródłem informacji na temat strukturalnych cech sacharydów, np. o konformacji grupy -CH<sub>2</sub>OH w pierścieniach aldoheksapiranozyłowych [126].

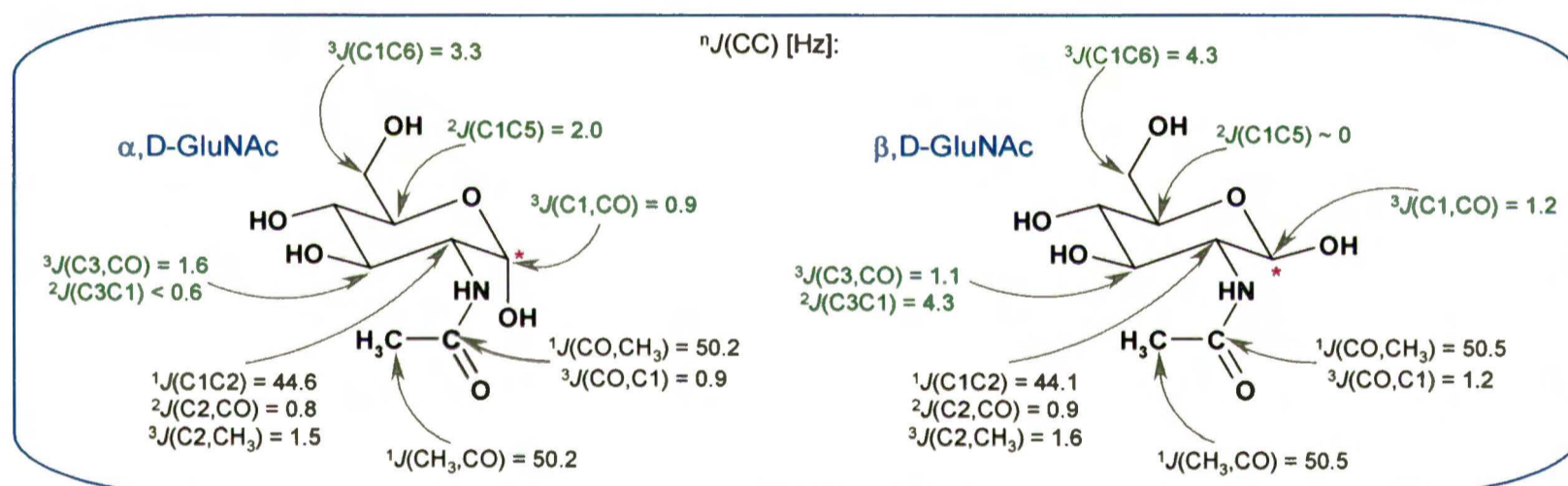


Stałe  ${}^3J(\text{C1C6})$  mogą pozostawać pod wpływem co najmniej czterech zmiennych strukturalnych (por. powyższy rysunek). Podobne czynniki rządzą stałymi  ${}^3J(\text{C3C6})$  – w tym przypadku należy też wziąć pod uwagę wpływ podstawnika w pozycji C4. W badaniach konformacji wokół wiązania

O-1,6-glikozydowego Serianni i inni założyli, że zarówno kąt dwuścienny C6–C5–O5–C1 ( $\omega$ ), jak i pozycja atomu tlenu O1 pozostają niezmiennie, więc jedynym czynnikiem wpływającym na stałe  $^3J(C1C6)$  i  $^3J(C3C6)$  jest kąt torsyjny  $\Theta$  wokół wiązania C5–C6 (O6–C6–C5–O5) [127]:



W ostatnim czasie Serianni i współpracownicy zbadali wpływ podstawienia grupy -OH w pozycji C2 grupą -NAc na stałe sprzężenia  $^nJ(CC)$  w prostych węglowodanach [128]:

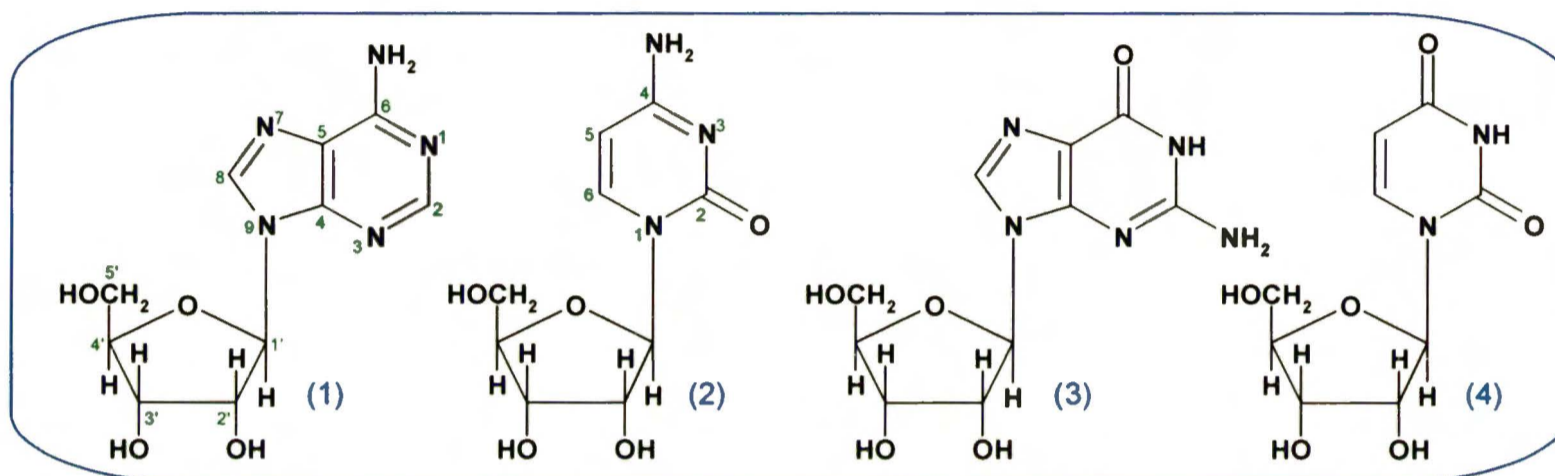


Otrzymane wyniki są zgodne z regułami opisanymi dla stałych sprzężenia  $J(CC)$  w cukrach. I tak:

- ↳ zmiana podstawnika z atomu O na atom N w pozycji C2 obniża wartość stałej  $^1J(C1C2)$  o ok. 1.5 Hz, co potwierdza tezę, że stała  $^1J(CC)$  zależy od liczby i natury elektroujemnych podstawników w układzie C–C (bardziej elektroujemny podstawnik zwiększa wartość stałej);
- ↳ stała  $^2J(C1C3)$  zależy od orientacji grup -OH związanych ze sprzężonymi atomami węgla: w przypadku diekwatorialnej orientacji wartość jest najwyższa (~4 Hz), dla ułożenia aksjalno-ekwatorialnego jest bliska zero, zaś w ułożeniu diaksjalnym wynosi ok. 2.4 Hz;
- ↳ również stała  $^2J(C1C5)$  zależy od orientacji grup -OH, ale tu istotna jest jedynie konfiguracja wokół atomu C1 (w anomerach  $\alpha$ : 1.8-2.1 Hz, w anomerach  $\beta$ : ~0 Hz);
- ↳ stała  $^3J(C1C6)$  zależy głównie od kąta dwuściennego C1–O5–C5–C6 ( $\omega$ ), a jej wartości są większe dla anomerów  $\beta$ .

Autorzy otrzymali też dobrą zgodność danych eksperymentalnych z obliczonymi metodą DFT (B3LYP/6-31G\*//[5s2d1d/3s1p]), chociaż trzeba zaznaczyć, że zastosowali inną bazę do optymalizacji geometrii oraz korzystali z uproszczonych cząsteczek modelowych.

Przy omawianiu analizy konformacyjnej cukrów nie sposób pominąć badań poświęconych analizie struktury **nukleozydów**. Rybonukleozydy: *adenozyna* (1), *cytydyna* (2), *guanozyna* (3) i *urydyna* (4) są blokami budulcowymi kwasu rybonukleinowego RNA. Zawierają one kilka podjednostek strukturalnych: grupę hydroksymetylową, pierścień furanozowy oraz wiązanie *N*-glikozydowe w różnych konformacjach. Stałe sprzężenia  $^{13}\text{C}$ – $^{13}\text{C}$  mogą być użyteczne w badaniach konformacji pierścienia furanozowego i wiązania *N*-glikozydowego [129]:



Otrzymane wyniki można zebrać następująco:

- ↳ wartość stałej  $^1J(\text{C}1'\text{C}2')$  jest zbliżona we wszystkich czterech związkach ( $\sim 42.8$  Hz), co wynika z niezmiennej konfiguracji  $\beta$  na  $\text{C}1'$  (należy pamiętać, że stała ta zależy od konfiguracji na anomerycznym atomie węgla);
- ↳ stała  $^{2+3}J(\text{C}1'\text{C}3')$  także pozostaje niezmienna ( $\sim 3.7$  Hz); jest ona określana przez dwie ścieżki sprzężenia:  $\text{C}1' - \text{C}2' - \text{C}3'$  i  $\text{C}1' - \text{O}4' - \text{C}4' - \text{C}3'$ ;
- ↳ również stała  $^{3+4}J(\text{C}1'\text{C}4')$  określana jest przez dwie ścieżki sprzężenia:  $\text{C}1' - \text{O}4' - \text{C}4'$  i  $\text{C}1' - \text{C}2' - \text{C}3' - \text{C}4'$ , ale przyjmuje mniejsze wartości ( $\sim 0.8$  Hz) – w aldofuranozach i aldofuranozydach nie obserwuje się sprzężenia między  $\text{C}1$  i  $\text{C}4$  (stała bliska zero);
- ↳ do analizy konformacyjnej przydatne są dwie stałe:  $^3J(\text{C}1'\text{C}5')$  – 1.5-1.8 Hz w (1), (2) i (4), ale  $\sim 0$  Hz w (3) oraz  $^3J(\text{C}2'\text{C}5')$  – bliska 0 Hz w (1) i (3), ale 1.6 Hz w (2) i (4).

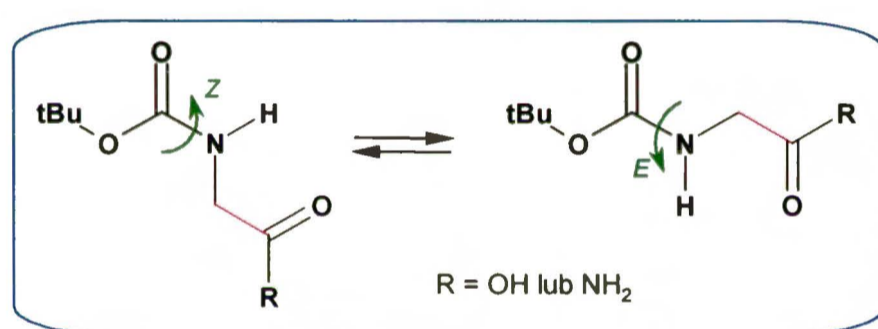
Zmierzono też kilka stałych sprzężenia przez wiązanie *N*-glikozydowe. Atom węgla  $\text{C}1'$  sprzęga się z atomem  $\text{C}8$  w adenosynie (1) (1.8 Hz), ale w guanozynie (3) nie. W cytydynie (2) i urydynie (4) obserwuje się sprzężenie między atomami węgla  $\text{C}1'$  i  $\text{C}6$  ( $\sim 0.6$  Hz) oraz między  $\text{C}1'$  i  $\text{C}5$  (1.4 Hz). Wicynalne ścieżki sprzężenia istnieją między atomami  $\text{C}2'$  i  $\text{C}4$  oraz między  $\text{C}2'$  i  $\text{C}8$  w (1) i (3), a także między  $\text{C}2'$  i  $\text{C}2$  oraz  $\text{C}2'$  i  $\text{C}6$  w (2) i (4), ale tylko w jednym przypadku –  $^3J(\text{C}2'\text{C}6)$  w (4) – obserwuje się małą stałą sprzężenia. Niewielkie wartości stałych  $^3J(\underline{\text{C}}\text{C}\underline{\text{N}}\underline{\text{C}})$  przez wiązanie

*N*-glikozydowe mogą ograniczać ich stosowalność do badań konformacji wokół tego wiązania w małych oligomerach. W pracy z 1997r. Serianni i współpracownicy [130] rozszerzyli badania o serię 2'-deoksyrybonukleozydów i wykorzystali otrzymane wcześniej korelacje do interpretacji stałych sprzężenia  $^1J(CC)$ ,  $^2J(CC)$  oraz  $^3J(CC)$  w tej grupie związków.

Kolejną, intensywnie badaną za pomocą spektroskopii  $^{13}C$  MRJ grupą biologicznie ważnych związków są **aminokwasy, peptydy i białka**. Znaczną ilość danych na ten temat (opublikowanych przed 1989 rokiem) można znaleźć w pracy przeglądowej Krivdina i Kalabina [68].

Grehn i współautorzy [131] zmierzili stałe sprzężenia  $^1J(C-CO)$  dla *trans* (*E*) i *cis* (*Z*) izomerów dwóch znaczonych izotopem węgla  $^{13}C$  pochodnych glicyny: Boc-Gly i Boc-Gly-NH<sub>2</sub>. Związki te mogą być stosowane jako prekursorzy dla znaczonych  $\alpha$ -aminokwasów wbudowywanych do łańcucha głównego peptydów, dlatego badania ich struktury są szczególnie ważne. Słaby wpływ konformacji zaobserwowano tylko wówczas, gdy związek występuje w postaci amidu (*tabela 11*):

*Tabela 11.* Stałe  $^1J(CC)$  [Hz] w pochodnych Gly [131].



| podstawnik      | konformacja | $^1J(CC)$ |
|-----------------|-------------|-----------|
| OH              | <i>E</i>    | 58.9      |
| OH              | <i>Z</i>    | 58.9      |
| NH <sub>2</sub> | <i>E</i>    | 51.3      |
| NH <sub>2</sub> | <i>Z</i>    | 52.5      |

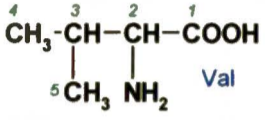
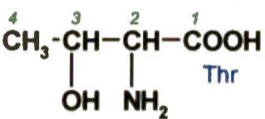
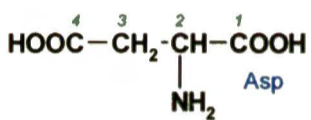
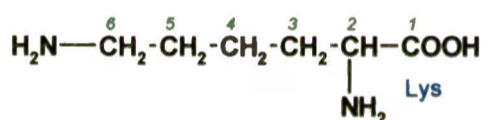
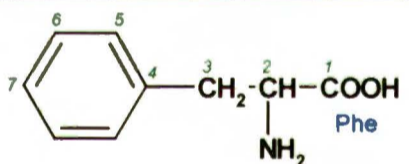
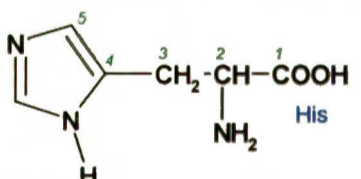
Do pomiarów kwasowości i badań stereochemicznych aminokwasów, peptydów oraz znaczonych izotopem węgla  $^{13}C$  aminokwasów wbudowanych do centrum aktywnego enzymów częściej wykorzystywane są stałe sprzężenia C–C dalekiego zasięgu. Stałe sprzężenia  $^nJ(CC)$  w aminokwasach wzbogaconych w izotop węgla  $^{13}C$  były badane przez kilka zespołów. Zgodnie z pracą Tran-Dinh'a i współautorów [132] można wyróżnić kilka spostrzeżeń dotyczących stałych sprzężenia  $^nJ(CC)$  ( $n \neq 1$ ) dla aminokwasów (przykłady podaję w *tabeli 12*):

- ↳ w aminokwasach zawierających tylko 4 atomy węgla (np. kwas asparaginowy, treonina) lub maksymalnie 4 atomy węgla w łańcuchu głównym (walina), wicynalna stała sprzężenia  $^3J(C1, C^\delta)$  jest zazwyczaj niewielka (1.5-3.5 Hz);
- ↳ aminokwasy zbudowane z więcej niż 4 atomów węgla wykazują wicynalną stałą  $^3J(C^\alpha, C^\delta)$  w zakresie 3.5-7.5 Hz, podczas gdy wicynalna stała  $^3J(C1, C^\delta)$  jest mniejsza niż 1.5 Hz;
- ↳ wartości geminalnych stałych sprzężenia w nasyconych aminokwasach są zazwyczaj małe (<1.5 Hz), jednak mogą być znacząco większe niż stałe wicynalne w aminokwasach

nienasyconych lub heterocyklicznych (np. histydyna), gdzie  ${}^2J(C^\beta, C4) = 5.9$  Hz, zaś  ${}^3J(C^\alpha, C4) < 1.2$  Hz.

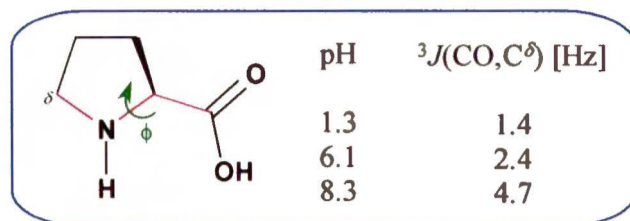
Wymienione obserwacje mogą być zastosowane do badania aminokwasów o nieznannej strukturze, powstających w procesach metabolicznych mikroorganizmów i roślin.

Tabela 12. Stałe sprzężenia  ${}^nJ(CC)$  [Hz] w wybranych aminokwasach w zależności od pH [68].

| aminokwas   | pH         | liczba wiązań w łańcuchu sprzężenia | sprzęgające się atomy węgla | ${}^nJ(CC)$ |
|---|------------|-------------------------------------|-----------------------------|-------------|
|    | 11.2       | 3                                   | 1,4                         | 2.4         |
|   |            | 3                                   | 1,5                         | 1.0         |
|   | 0.7<br>7.0 | 3                                   | 1,4                         | 2.3         |
|   |            | 2                                   | 1,3                         | -0.7        |
|   |            | 2                                   | 2,4                         | 0.3         |
|   |            | 3                                   | 1,4                         | 1.7         |
|  | 0.5<br>7.0 | 3                                   | 1,4                         | 2.6         |
|   |            | 3                                   | 1,4                         | 3.1         |
|   | 2          | 1,3                                 | -1.2                        |             |
|   | 2          | 2,4                                 | -1.7                        |             |
|   | 6.5        | 2                                   | 1,3                         | 1.3         |
|   |            | 3                                   | 1,4                         | 3.3         |
| 12.0  | 3          | 1,4                                 | 4.0                         |             |
|  | 0.5<br>7.0 | 3                                   | 2,5                         | 4.1         |
|   |            | 3                                   | 2,5                         | 4.2         |
|   | 3          | 1,4                                 | 0.6                         |             |
|   | 3          | 3,6                                 | 4.7                         |             |
|   | 12.0       | 3                                   | 2,5                         | 3.4         |
|  | 7.0        | 2                                   | 1,3                         | < 0.5       |
|   |            | 2                                   | 3,5                         | 2.5         |
|   |            | 3                                   | 3,6                         | 3.5         |
|   |            | 4                                   | 3,7                         | < 1         |
|  | 0.8        | 2                                   | 3,5                         | 5.9         |
|   |            | 3                                   | 1,4                         | < 1.2       |

Wicynalne stałe sprzężenia przez atom azotu w łańcuchu  ${}^{13}C(O)-C-N-{}^{13}C$  są bardzo użyteczne w konformacyjnych badaniach szkieletu peptydów, zwłaszcza małych peptydów zbudowanych z aminokwasów wzbogaconych w izotop węgla  ${}^{13}C$ , o czym wspominałam w p.4.3.2. i 4.3.3. Stałe te wykazują znaczną zależność od pH [95], co może być wykorzystane do pomiarów kwasowości takich aminokwasów wbudowanych do peptydów lub do centrów aktywnych enzymów. Prawidłowość tę można opisać zależnością typu Karplusa między stałymi  ${}^3J(CC)$  i kątami torsyjnymi  $\phi$  i  $\psi$  (oba te parametry są funkcją pH). Na przykład zależność stałej sprzężenia  ${}^3J(CO, C^\delta)$  od pH w (*S*)-prolinie wynika ze stereospecyficzności tej stałej względem kąta dwuściennego  $\phi$  (podobnie jak

w amidach i laktamach). Kąt torsyjny  $^{13}\text{C}(\text{O})-\text{C}-\text{N}-^{13}\text{C}^\delta$  w (*S*)-prolinie jest znacznie mniejszy przy wyższym pH [133]:

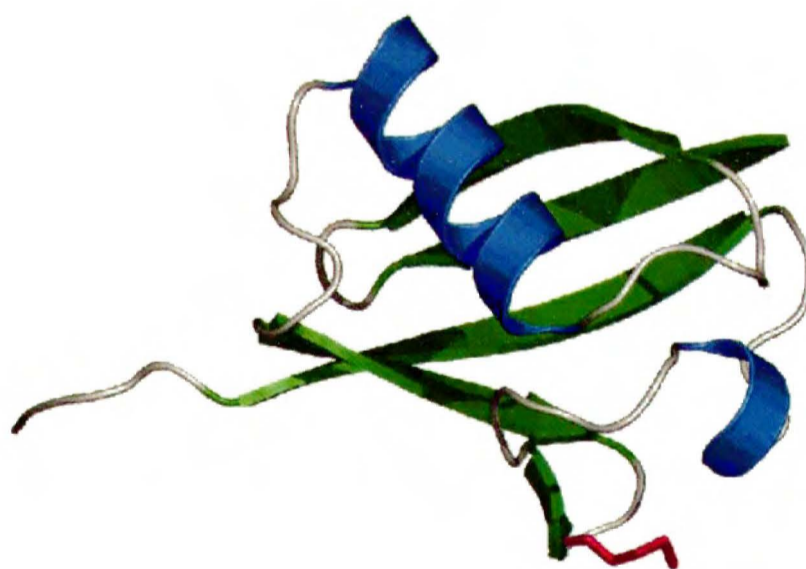


Intensywne badania prostych **oligopeptydów** są prowadzone przez Baxa i współpracowników, a znalezione prawidłowości zostały przez nich zastosowane do określania struktur większych protein. Zbadali oni m.in. stopień uporządkowania łańcuchów bocznych w aminokwasach względem wiązania  $\text{C}^\alpha-\text{C}^\beta$  (kąt  $\chi_1$ ) wykorzystując w tym celu stałe  $^3J(\text{C}'\text{C}^\gamma)$ , które można mierzyć z dużą dokładnością, szczególnie w resztach Thr, Ile i Val [134]. Interpretacja ich wartości z punktu widzenia populacji rotamerów wymaga dostępności dokładnie skalibrowanej krzywej Karplusa, której ogólna postać w tym przypadku jest dana równaniem (20):

$$J\{\phi\} = A \cos^2(\phi + \delta) + B \cos(\phi + \delta) + C \quad (20)$$

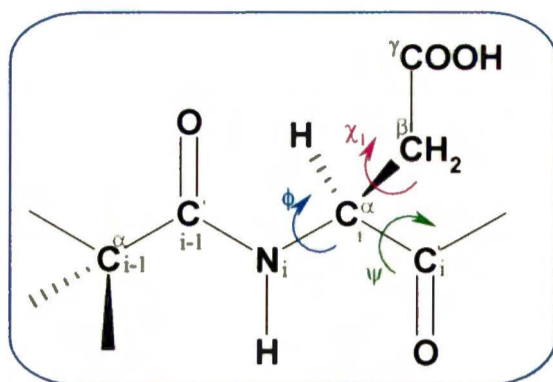
gdzie  $\phi$  to zastosowany kąt torsyjny, zaś  $\delta$  to niewielkie przesunięcie fazowe, różne od zera, głównie dla reszt treoniny.

Przedmiotem zainteresowania wspomnianych autorów jest struktura **ubikwityny** – małego, liczącego 76 reszt aminokwasowych białka, obecnego we wszystkich komórkach eukariotycznych i pełniącego kluczową rolę w oznaczaniu białek, które mają ulec zniszczeniu. Wygląd cząsteczki ubikwityny przedstawiony jest na poniższym rysunku [135].



Autorzy podkreślają znaczenie stałych  $^3J(\text{CC})$  między karbonylowym atomem węgla  $\text{C}'$  a następnym karbonylowym i/lub karboksylowym atomem węgla  $\text{C}'$  (lub  $\text{C}^\gamma$ ) w resztach Asn i Asp, odgrywających kluczową rolę w oddziaływaniach międzycząsteczkowych ubikwityna-inne białka [136a]. Stała  $^3J(\text{C}'\text{C}')$  dostarcza bezpośredniej informacji o torsyjnym kącie szkieletowym  $\phi$  i jest użyteczna do określania geometrii łańcucha głównego protein (zwłaszcza w kombinacji ze stałą

$^3J(\text{H}^N\text{H}^\alpha)$ ), zaś stała  $^3J(\text{C}'\text{C}^\gamma)$  w tych resztach jest związana z kątem  $\chi_1$ , charakteryzującym orientację łańcuchów bocznych.



stałe charakteryzujące kąt torsyjny  $\phi$  [137]:

$$\begin{aligned} &^3J(\text{H}^N\text{H}^\alpha), ^3J(\text{H}^N\text{C}^\beta), \\ &^3J(\text{H}^N\text{C}^\gamma), ^3J(\text{C}'\text{H}^\alpha), \\ &^3J(\text{C}'\text{C}^\beta), ^3J(\text{C}'\text{C}') \end{aligned}$$

Zmierzone stałe  $^3J(\text{C}'\text{C}^\gamma)$  w resztach Asn i Asp ubikwityny zmieniają się od 0.7 Hz do 4.5 Hz. Wartości te odpowiadają orientacjom *gauche* i *trans* sprzęgających się atomów węgla.

Jedną ze stałych sprzężenia charakteryzujących kąt torsyjny  $\phi$  jest stała  $^3J(\text{C}'\text{C}^\beta)$ . Zestawiając jej zmierzone wartości z kątami  $\phi$  ze struktury krystalicznej ubikwityny Bax *et al.* [137] otrzymali krzywą typu Karplusa opisaną równaniem (21):

$$^3J(\text{C}'\text{C}^\beta) = 1.59 \cos^2(\phi - 120^\circ) - 0.67 \cos(\phi - 120^\circ) + 0.27 \text{ Hz} \quad (21)$$

Połączone wartości stałych sprzężenia  $^3J(\text{C}'\text{C}^\beta)$  i  $^3J(\text{C}'\text{C}')$  umożliwiają określanie miary kąta  $\phi$ , a więc pozwalają przewidzieć płaskość wiązania peptydowego, co pozostaje w zgodzie z badaniami krystalograficznymi.

Do badań stałych  $^1J(\text{C}^\alpha\text{C}^\beta)$  w ubikwitynie wspomnieni autorzy wykorzystali obserwacje zmienności tych stałych w małych proteinach w zależności od lokalnej geometrii [138]. Wszystkie aminokwasy w pozycji  $\text{C}^\alpha$  mają podobne podstawniki (z wyjątkiem Gly) i dopiero podstawniki w pozycji  $\text{C}^\beta$  są na tyle zróżnicowane, że dają unikalną możliwość badania wpływu konformacji łańcucha bocznego na stałe  $^1J(\text{CC})$ . Stałe sprzężenia  $^1J(\text{C}^\alpha\text{H}^\alpha)$  wykazują silną zależność od kątów torsyjnych  $\phi$  i  $\psi$  z największymi wartościami dla  $\alpha$ -helis i najmniejszymi dla reszt w wąskich zgięciach z dodatnimi kątami  $\phi$  i  $\psi$ . W przypadku stałych  $^1J(\text{C}^\alpha\text{C}^\beta)$  tendencja jest przeciwna – są one najmniejsze dla regionów helikalnych ( $\psi = -60^\circ$ ), większe dla struktur warstwowych (gdzie  $\psi$  mieści się najczęściej w zakresie  $90-150^\circ$ ) i największe dla wąskich zgięć ( $\phi$  i  $\psi$  około  $+60^\circ$ ). Wyniki otrzymane na podstawie obliczeń DFT potwierdzają silną zależność tych stałych od kątów  $\phi$  i  $\psi$ . W tabeli 13 przedstawione są wartości stałych  $^1J(\text{C}^\alpha\text{C}^\beta)$  dla wolnych aminokwasów w obojętnym pH.



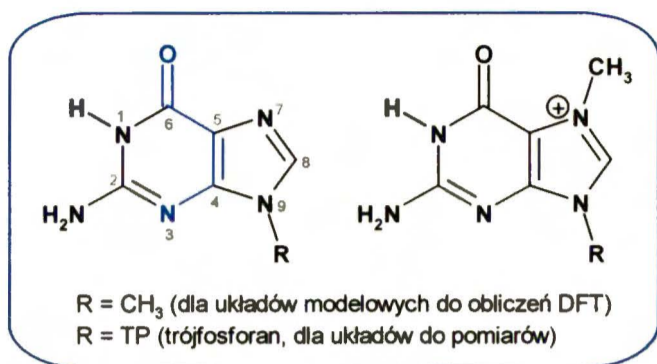
Tabela 13. Stałe  $^1J(C^\alpha C^\beta)$  [Hz] dla wolnych aminokwasów (pH = 7,  $^{13}C^\alpha$ ) [138].

| reszta | $^1J(C^\alpha C^\beta)$ | reszta | $^1J(C^\alpha C^\beta)$ |
|--------|-------------------------|--------|-------------------------|
| Ala    | 35.0                    | Leu    | 34.3                    |
| Arg    | 34.3                    | Lys    | 34.3                    |
| Asn    | 36.4                    | Phe    | 33.6                    |
| Asp    | 36.4                    | Pro    | 33.0                    |
| Gln    | 34.3                    | Ser    | 37.4                    |
| Glu    | 34.3                    | Thr    | 37.3                    |
| His    | 33.6                    | Tyr    | 33.6                    |
| Ile    | 33.7                    | Val    | 33.6                    |

Wartości te zmieniają się od 33.0 Hz dla cyklicznej proliny do 36.4, 37.3 i 37.4 Hz odpowiednio w resztach Asp, Thr i Ser, które posiadają elektroujemne podstawniki w pozycji  $C^\beta$ . Badanie stałych  $^1J(C^\alpha C^\beta)$  w ubikwitynie wskazuje na znaczący wpływ drugorzędowej struktury na odchylenie  $\Delta^1J(C^\alpha C^\beta)$  mierzonej wartości od wartości dla wolnego aminokwasu. Średnia wartość  $^1J(C^\alpha C^\beta)$  w  $\alpha$ -helisie wynosi 33.7 Hz, zaś w  $\beta$ -arkuszu 35.0 Hz, a ich odpowiednie odchylenia  $\Delta^1J(C^\alpha C^\beta)$  wynoszą:  $-0.9 \pm 0.5$  Hz i  $-0.4 \pm 0.7$  Hz. Największe wartości  $\Delta^1J(C^\alpha C^\beta)$  – powyżej 4.9 Hz – obserwowano dla reszt z dodatnim kątem  $\phi$ . Obliczoną (DFT) zależność stałej  $^1J(C^\alpha C^\beta)$  od kąta  $\psi$  autorzy tłumaczą oddziaływaniem zwiększającym sprzężenie, gdy wiązanie  $C^\alpha-C^\beta$  jest zasłonięte przez sąsiednie wiązanie karbonylowe, tzn., gdy kąt torsyjny  $C^\beta-C^\alpha-C-O$  jest bliski zeru. Zaprezentowany w pracy [138] wykres  $J(CC)_{\text{exp.}}$  vs.  $J(CC)_{\text{obl.}}$  nie jest doskonały, co wskazuje, że inne czynniki niż kąty  $\phi$  i  $\psi$  mogą mieć istotny wpływ na stałe sprzężenia  $^1J(C^\alpha C^\beta)$  – m.in. kąty torsyjne  $\chi_1$  i  $\chi_2$  łańcuchów bocznych lub kąt  $N-C^\alpha-C'$ .

Na koniec chciałabym przytoczyć jeszcze jeden interesujący przykład wykorzystania stałych sprzężenia  $^1J(CC)$  w badaniach właściwości związków biologicznie aktywnych. Otóż, Ruszczyńska i inni [139] badali mechanizm odpowiadający za rozpoznawanie 5'-końcowej „czapeczki” (z ang. *cap*) mRNA (informacyjnego kwasu rybonukleinowego, nazywanego też matrycowym) przez białko eIF4E, które pośredniczy w procesie translacji. W strukturze „czapeczki” wyróżnia się 7-metyloguanozynę, połączoną przez mostek 5'-5'-trifosforanowy z pierwszym transkrybowanym nukleozydem. Rozpoznanie 5'-końca mRNA polega na tworzeniu kompleksów sandwiczowych, w których bierze udział naładowana dodatkowo jednostka 7-metyloguaniny i dwa pierścienie aromatyczne reszt Trp (w białku eIF4E) lub Tyr (w białku VP39). Autorzy zbadali rozkład ładunku w cząsteczce 7-metyloguaniny ( $m^7\text{Gua}$ ), ponieważ jest on siłą napędową tworzenia i stabilizowania wspomnianych układów sandwiczowych typu kation- $\pi$ , a więc jest kluczowy dla molekularnego rozpoznania cząsteczek mRNA podczas inicjacji procesów translacji u eukariotów. Wykorzystali

w tym celu stałe sprzężenia  $^1J(\text{CC})$ . Okazało się (na drodze obliczeń teoretycznych, a wynik poparto eksperymentem), że stała sprzężenia  $^1J(\text{CC})$  przez wiązanie podwójne C4=C5 jest znacznie mniejsza niż odpowiednia stała przez formalnie pojedyncze wiązanie C5–C6, co ilustruje poniższe zestawienie:



| $^1J(\text{CC})$ [Hz] | obliczone (DFT)         |            | zmierzone               |            |
|-----------------------|-------------------------|------------|-------------------------|------------|
|                       | <u>m<sup>7</sup>Gua</u> | <u>Gua</u> | <u>m<sup>7</sup>GTP</u> | <u>GTP</u> |
| C4=C5                 | 62.6                    | > 57.6     | 68.4                    | > 63.5     |
| C5–C6                 | 91.6                    | < 96.6     | 87.6                    | ≤ 87.9     |

Rezultat wskazuje jasno, że ma tu miejsce silna delokalizacja elektronów od wiązania C=C w kierunku wiązania C=O. Metylowanie wpływa też na stałe sprzężenia dalekiego zasięgu, których wartości po podstawieniu w pozycji N7 znacznie wzrastają w pierścieniu pięcioczłonowym, zaś nie ulegają większym zmianom w pierścieniu sześcioczłonowym (wyjątkiem są stałe  $^2J(\text{C4C6})$  i  $^2J(\text{C4C8})$ , które są dwukrotnie mniejsze w m<sup>7</sup>Gua niż w Gua).

Powyższe wyniki spowodowały, że w naszym zespole odżyło zainteresowanie enaminonami, bowiem integralną częścią struktur m<sup>7</sup>Gua i Gua jest *sprzężony układ enaminonowy* i to właśnie w jego obrębie obserwuje się tak silną delokalizację gęstości elektronowej, wyrażoną w wartościach stałych sprzężenia  $^1J(\text{CC})$ . Jest ona siłą napędową rozpoznania molekularnego pomiędzy 5'-końcem mRNA a proteinami. Obserwacje te skłoniły mnie do podjęcia badań stałych sprzężenia  $^nJ(\text{CC})$  w układzie enaminonowym na przykładzie prostych związków modelowych, by uzyskać szerszy pogląd na prawa rządzące tym silnie sprzężonym systemem wiązań. Brak danych dla cząsteczek modelowych często uniemożliwia analizę struktury układów skomplikowanych, mam więc nadzieję, że zaobserwowane przeze mnie zależności  $^nJ(\text{CC})$  vs. struktura związków będą pomocne w wyjaśnianiu oddziaływań występujących w bardziej złożonych układach zawierających sprzężony system wiązań typu enaminonowego.

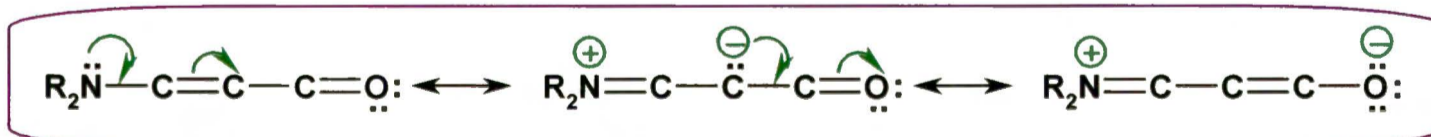
## IV. WYBÓR ZWIĄZKÓW MODELOWYCH – dotychczasowy stan wiedzy

## 1. Enaminony

Podstawową, wybraną przeze mnie do badań grupą  $\alpha,\beta$ -nienasyconych związków karbonylowych są enaminony: enaminoaldehydy, enamino ketony oraz enaminoestry. Nie jest to wybór przypadkowy. Związki te mogą występować w postaci wielu izomerów konfiguracyjno-konformacyjnych, dając szeroki wachlarz struktur, zaś szkielet enaminonowy stanowi często integralny fragment struktury wielu związków i decyduje o ich właściwościach biologicznych.

W literaturze można znaleźć kilka obszernych artykułów przeglądowych dotyczących enaminonów, rozpoczynając od pierwszego przeglądu właściwości tych związków autorstwa Greenhilla [140], poprzez zastosowanie enaminonów w syntezie układów heterocyklicznych Greenhilla i Lue [141] oraz produktów naturalnych Michaela i Gravestocka [142, 143], po szerokie omówienie ich użyteczności w chemii leków Scotta i współautorów [144a]. Spośród najnowszych publikacji na temat chemii enaminonów nie sposób pominąć interesującego przeglądu autorstwa Ellassara i El-Khaira [145] oraz dwóch prac Kascheres [146, 147], które zawierają jasne i zwięzłe usystematyzowanie metod otrzymywania, właściwości, reaktywności i zastosowania tych związków w szeroko pojętej syntezie organicznej.

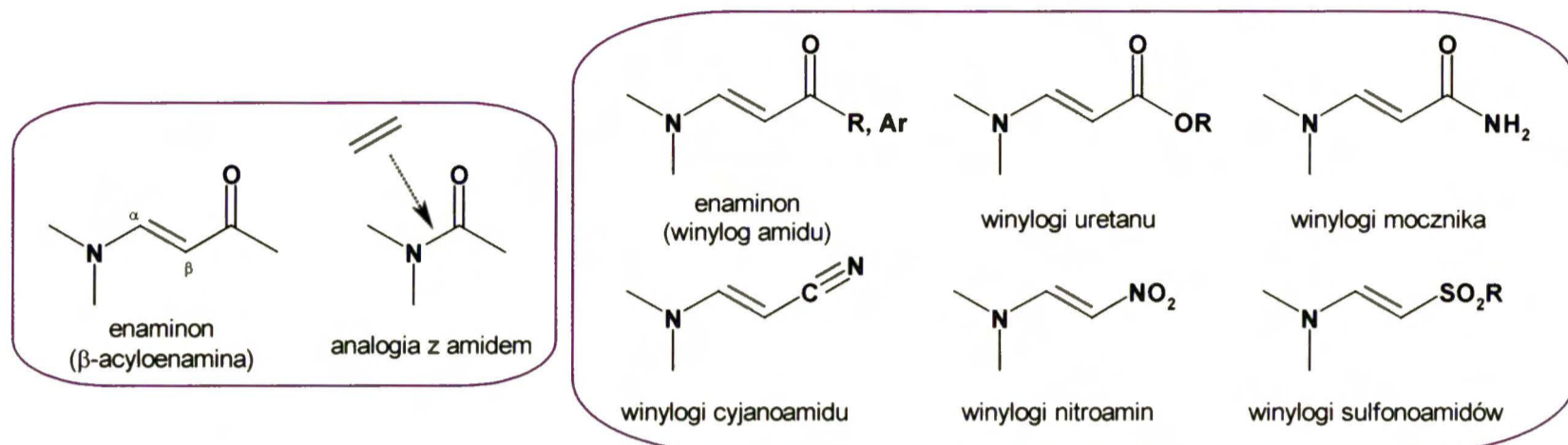
Termin „enaminony” został po raz pierwszy wprowadzony przez Greenhilla [140] w latach 70-tych ubiegłego wieku w celu zdefiniowania enamin 1,3-diketonów,  $\beta$ -ketoestrów oraz podobnych 1,3-dwufunkcyjnych reagentów i jest używany w stosunku do związków zawierających sprzężony układ N–C=C–C=O. W literaturze anglojęzycznej enaminony określane są trafnie jako etyleny „push-pull” z elektronodonorową grupą aminową na jednym i elektronoakceptorową grupą karbonylową na drugim końcu wiązania podwójnego C=C.



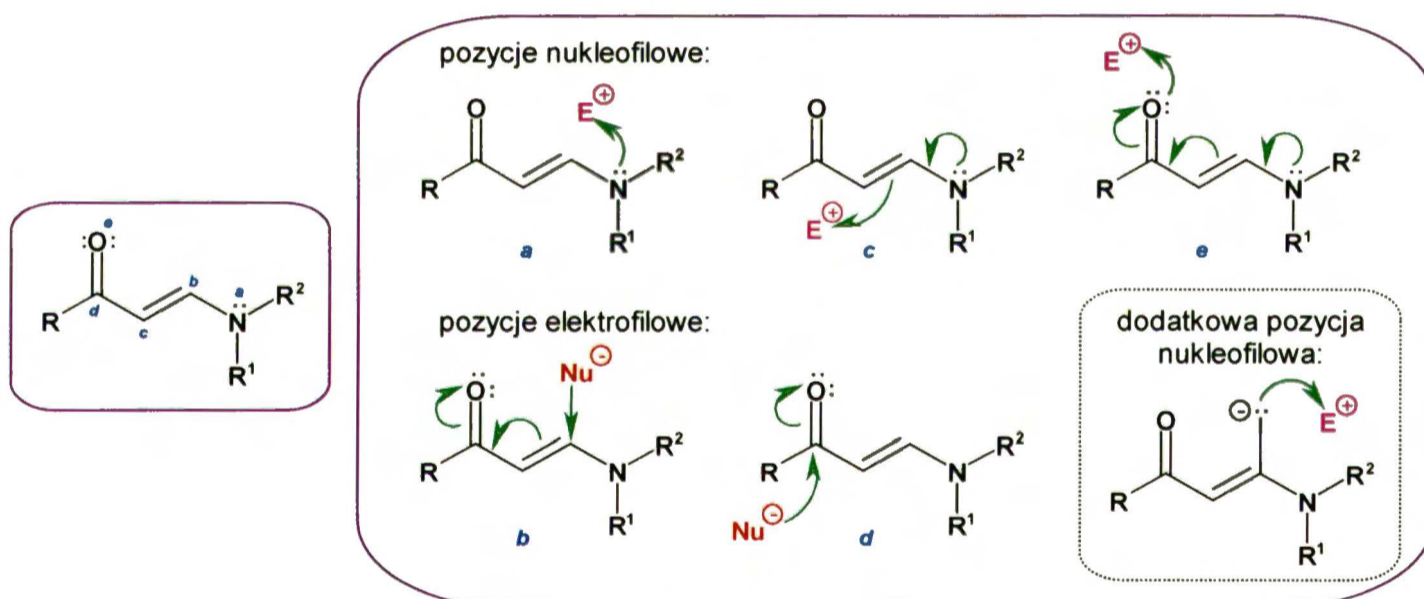
Grupa karbonylowa, sprzężona z częścią enaminową (wrażliwą na hydrolizę i utlenianie), nadaje całemu układowi znaczną stabilność, dzięki czemu związki te można stosunkowo łatwo otrzymać, wydzielić i przechowywać w warunkach atmosferycznych i w temperaturze pokojowej.

Enaminony są czasem postrzegane jako amidy, do których wbudowany został fragment winylowy [143]. Traktowanie tych związków jako winylogów amidów jest bardzo użyteczne, ponieważ pomaga uzmysłwić sobie analogiczne struktury, w których oddziaływanie między atomem azotu i  $\pi$ -wiązącą elektronoakceptorową grupą funkcyjną jest rozszerzone przez winylogię.

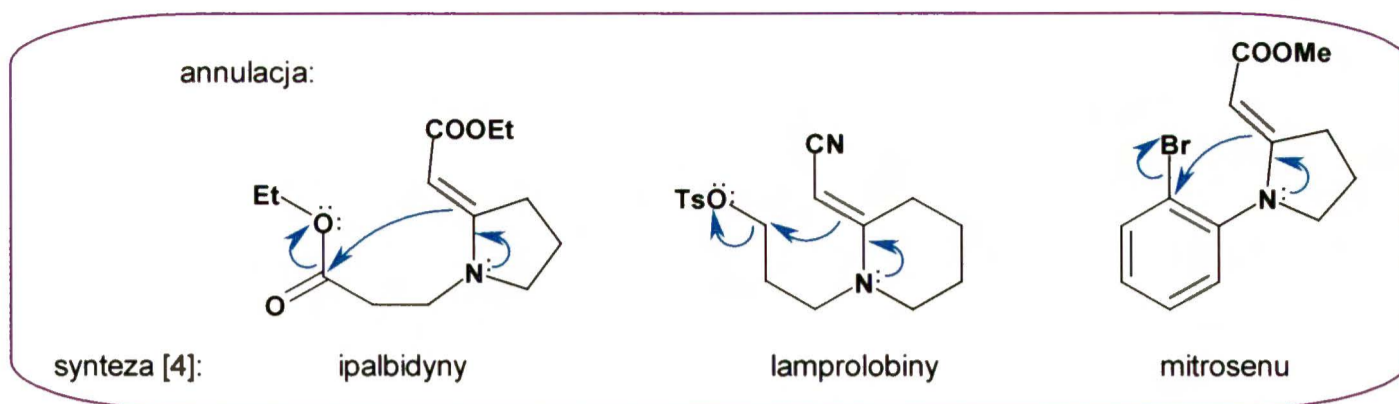
Otrzymane w ten sposób układy „push-pull” – winylogi uretanów (karbaminianów), mocznika, cyjanoamidów, nitroamin czy sulfonoamidów – będą miały różne właściwości zależnie od tego, czy  $\beta$ -podstawnik mocno tłumi, czy tylko nieznacznie obniża własną reaktywność podstawowego układu enaminowego.



Enaminony są wszechstronnie stosowanymi substratami, ponieważ łączą nukleofilowość enamin z elektrofilowością enonów. Chemia układu enaminokarbonylowego ma duży zakres i możliwości, jeśli weźmie się pod uwagę obecność w tym systemie trzech pozycji nukleofilowych (*a*, *c*, *e*) i dwóch elektrofilowych (*b*, *d*) [141, 145, 146].



Naturalnie oczekiwana „enaminowa” nukleofilowość atomów azotu (*a*) i węgla (*c*) może poprzez sprzężenie obejmować też grupę karbonylową (*e*). Deprotonowanie z użyciem silnych zasad umożliwia pojawienie się dodatkowej pozycji nukleofilowej ( $\beta$  do atomu azotu). Układ ma jednak również charakter „enonowy” i może być akceptorem w 1,2- i 1,4-addycjach (*b* i *d*). Wszechstronną reaktywność układu N–C=C–Z można wykorzystać przez wbudowanie go do systemów zawierających dodatkowe centra nukleo- i elektrofilowe, służących jako uzupełniające substraty reakcji. W ten sposób enaminony mogą stanowić na przykład substraty do annulacji, dając m.in. indolizydyny, chinolizydyny i perhydroindole, będące często podjednostkami strukturalnymi alkaloidów [143].



Szeroką reaktywność enaminonów można sklasyfikować w kilku grupach reakcji:

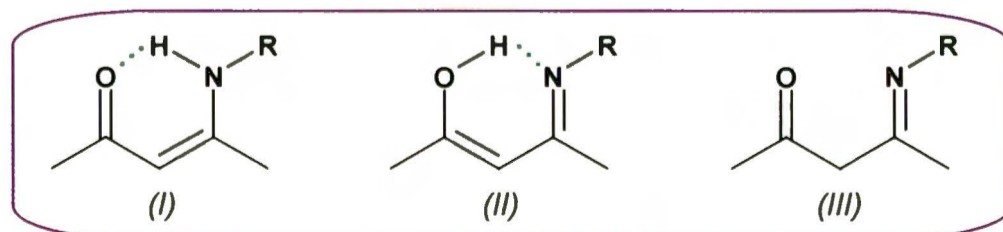
- ↪ reakcje z elektrofilami (węglowymi, azotowymi, halogenowymi i siarkowymi) [145],
- ↪ reakcje z nukleofilami (węglowymi, azotowymi, siarkowymi i tlenowymi) [145],
- ↪ reakcje fotochemiczne, pericykliczne [145] i rodnikowe [147],
- ↪ dipolarna cykloaddycja [145] i inne reakcje cyklizacji [147],
- ↪ redukcja i oksydacja [145],
- ↪ reakcje aza-annulacji [147],
- ↪ reakcje ze związkami metaloorganicznymi [147],
- ↪ synteza na fazie stałej [147].

Enaminony są stosowane głównie jako substraty w syntezie związków heterocyklicznych [141], w tym m.in. pochodnych 1,5-benzodiazepin, 1,4-dihydropirydyn, furoizochinolin, indolu, izoksazolu, pirolo-1,2,4-triazyny, pirymidyn, pirydynonów i chinolin. Mogą być użyteczne jako zabezpieczone aminy, a także jako proleki. Enaminonowe pochodne fizjologicznie aktywnych amin mogą polepszać ich transport przez błony komórkowe i pozwolić na większe stężenie aminy w sąsiedztwie centrum reakcji. Takie pochodne mają też dodatkową zaletę, atrakcyjną dla chemii medycznej – często same w sobie mają również interesującą aktywność biologiczną.

## 1.1. Struktura przestrzenna enaminonów

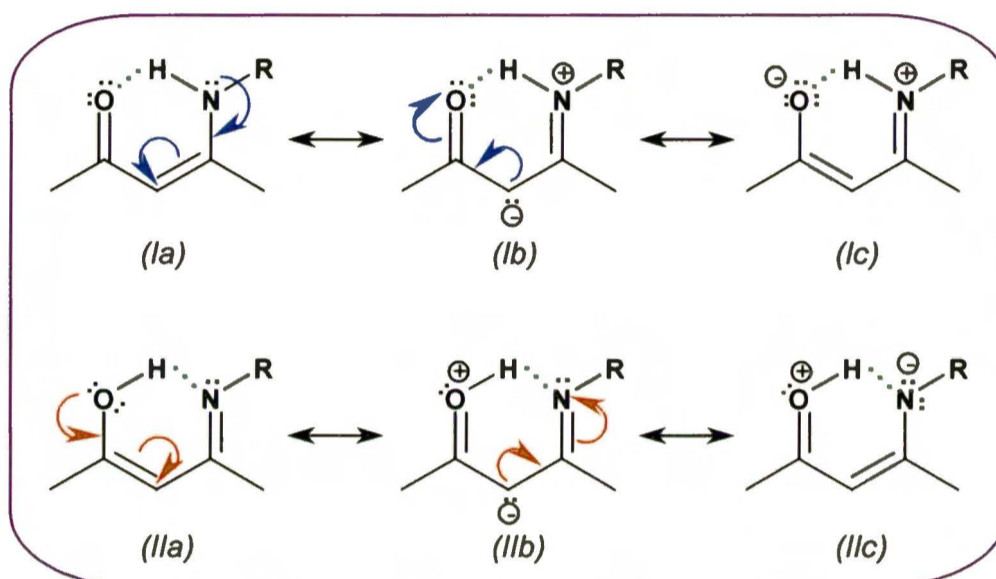
### 1.1.1. Tautomeria iminowo-enaminowa

Teoretycznie pierwszo- i drugorzędowe acykliczne enaminony mogą istnieć w postaci trzech form tautomerycznych: *enaminonowej* (I), *iminoenolowej* (II) i *oksoiminowej* (III):



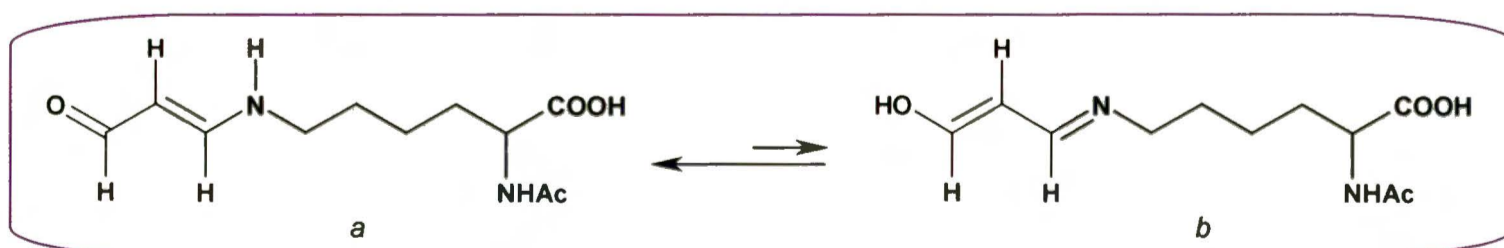
W literaturze można znaleźć wiele prac, w których na podstawie danych z widm UV [148, 149], IR [150, 151], MRJ [152, 153], a także na bazie pomiarów krystalograficznych [154-156] stwierdza się, że

w stanie podstawowym enaminony istnieją wyłącznie w postaci tautomeru (I). Parametrami potwierdzającymi tę hipotezę są m.in. pasmo drgań rozciągających  $\tilde{\nu}_{\text{NH}}$  wolnej grupy aminowej w widmach IR, obecność stałej sprzężenia  $^3J(\text{HH})$  pomiędzy protonem  $\text{NH}$  a protonami winylowymi i/lub protonami  $\alpha$  w grupie R, a także duża stała sprzężenia  $^1J(^{15}\text{N}-\text{H})$  w widmach MRJ. Dominacja formy enaminonowej nad pozostałymi tautomerami staje się zrozumiała, jeśli rozważymy struktury rezonansowe poszczególnych tautomerów. W formie (I) delokalizacja gęstości elektronowej ma znacznie większy wpływ stabilizujący niż w formie (II), gdzie na elektroujemnym atomie tlenu zlokalizowany jest cząstkowy ładunek dodatni:



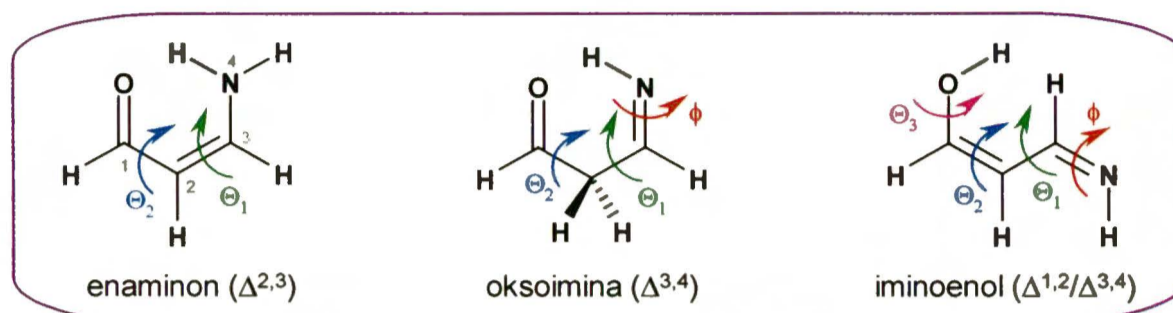
Trzecia forma – oksoiminowa (III) – z niesprzężonym układem wiązań podwójnych nie jest dodatkowo stabilizowana rezonansem, więc jest najmniej preferowana. Enaminony cykliczne również istnieją przede wszystkim w postaci tautomeru (I) [148].

Jedyną wzmiankę literaturową o zidentyfikowaniu tautomeru iminoenolowego (II) znalazłam w pracy McGirra i współautorów [157], którzy w widmie  $^1\text{H}$  MRJ (400 MHz) enaminoaldehydowej pochodnej lizyny w  $\text{D}_2\text{O}$  obserwowali dwa zestawy sygnałów w stosunku 2:1 i przypisali je odpowiednio formie *a* (enaminonowej) pozostającej w równowadze z tautomerem *b* (iminoenolem), tłumacząc jednocześnie, że w niskich polach (60 MHz) rozpoznanie formy iminoenolowej nie było możliwe. Późniejsze publikacje innych grup badawczych jednak zupełnie inaczej interpretują to przypisanie – będę o tym mówić w p.1.3 tej części pracy.



Ustalanie struktury enaminonów trwało wiele lat, jednak w najnowszej literaturze ciągle można spotkać prace podejmujące tę tematykę. W serii artykułów Garro i współautorzy [158] zoptymalizowali geometrię wszystkich możliwych konformerów w obrębie trzech form

tautomerycznych prototypowego, najprostszego enamionu – 3-aminopropenal (obliczenia *ab initio* na poziomie HF/3-21G dla wszystkich form, a dla wybranych: *ab initio*/HF/6-31+G\* oraz DFT/B3LYP/6-31+G\*). Są to słabe i bardzo proste bazy, jednak wyniki są interesujące – zestawiam je w **tabeli 14** – z zachowaniem symboliki z publikacji (indeks  $\Delta^{x,y}$  oznacza położenie wiązania podwójnego C=C).



**Tabela 14:** Wszystkie możliwe konformery tautomerów 3-aminopropenal [158c].

| enaminon ( $\Delta^{2,3}$ )   | oksoimina ( $\Delta^{3,4}$ )  | iminoenol ( $\Delta^{1,2}/\Delta^{3,4}$ )  |
|---|---|--|
| $\phi = 0^\circ$ :<br>możliwe formy:<br><i>Ze, Zz, Ez, Ze</i><br>najtrwalszy: <i>Zz</i><br>najmniej trwałe: <i>Ze</i> | $\phi = 0^\circ$ (Z wokół C–N):<br>możliwe formy:<br><i>ZeZ, ZzZ, EeZ, EzZ</i><br>najtrwalszy: <i>ZzZ</i><br>najmniej trwałe: <i>ZeZ</i><br>(energje rzędu 19-24 kcal/mol)                        | $\phi = 0^\circ$ (Z wokół C–N):<br>możliwe formy:<br><i>zZeZ, zEeZ, eEeZ, eZeZ, zEzZ, eZzZ,</i><br><i>zZzZ, eZzZ</i><br>najtrwalszy: <i>eEzZ</i> (~24 kcal/mol)<br>najmniej trwałe: <i>zEeZ</i> (~29 kcal/mol)   |
| –   | $\phi = 180^\circ$ (E wokół C–N):<br>możliwe formy:<br><i>ZeE, ZzE, EeE, EzE</i><br>porównywalna trwałość:<br><i>ZeE</i> i <i>EeE</i> oraz <i>ZzE</i> i <i>EzE</i><br>(energje rzędu 19 kcal/mol) | $\phi = 180^\circ$ (E wokół C–N):<br>możliwe formy:<br><i>zZeE, zEeE, eEeE, eZeE, zEzE, eEzE,</i><br><i>zZzE, eZzE</i><br>najtrwalszy: <i>eZzE</i> (~12 kcal/mol)<br>najmniej trwałe: <i>zZeE</i> (~32 kcal/mol) |

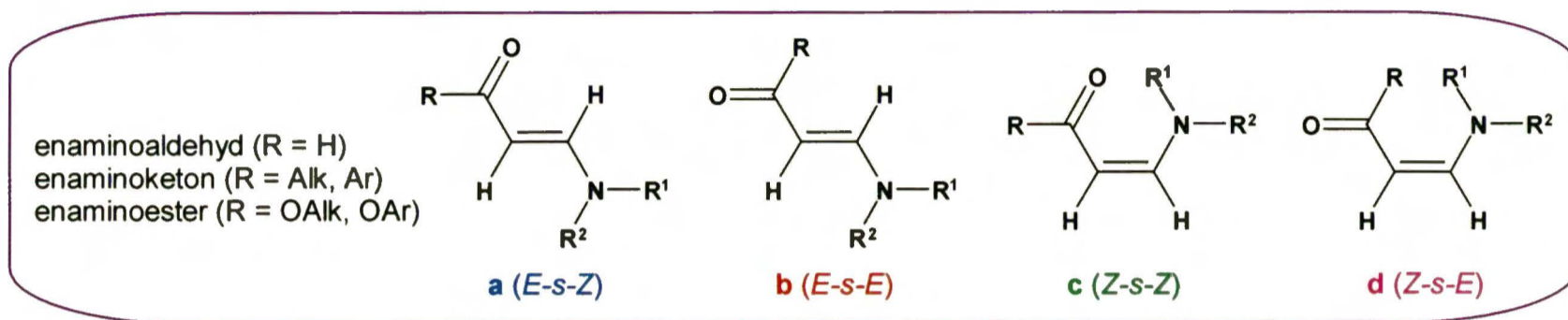
Sporządzony na podstawie powyższych danych diagram energetyczny wskazuje, że najniższą energię mają wszystkie cztery formy tautomeru  $\Delta^{2,3}$  (enaminon), a zaraz potem najstabilniejszy układ  $\Delta^{1,2}/\Delta^{3,4}$  (iminoenol) dla  $\phi = 180^\circ$ . Pozostałe układy są wysokoenergetyczne.

W tym miejscu chciałabym zaznaczyć, że do **dalszych rozważań na temat geometrii enamionów będzie mi potrzebny jednolity, jasny sposób definiowania pozycji w sprzężonym układzie enamionowym**. Systematyczne numerowanie atomów węgla, które jest *inne dla enamionoketonów* (np.  $\text{C}^1\text{H}_3\text{--C}^2(\text{O})\text{--C}^3\text{H}=\text{C}^4\text{H--NR}^1\text{R}^2$ ), a *inne dla enamionoaldehydów i enamionoestrów* (np.  $\text{H--C}^1(\text{O})\text{--C}^2\text{H}=\text{C}^3\text{H--NR}^1\text{R}^2$ ), może prowadzić do pewnych rozbieżności. Zdecydowałam się więc uprościć to zagadnienie na potrzeby dyskusji i w **dalszej części pracy będę posługiwała się następującą umowną numeracją:  $\text{--C}^1(\text{O})\text{--C}^2\text{H}=\text{C}^3\text{H--N--}$** , która sprawdza się znakomicie także w przypadku kwasów 3-halogenopropenowych i ich amidów. Niezależnie od tego w części eksperymentalnej (cz.VI) przy opisie sygnałów w widmach  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  MRJ poszczególnych związków w celu uniknięcia niejasności stosuję numerację systematyczną.

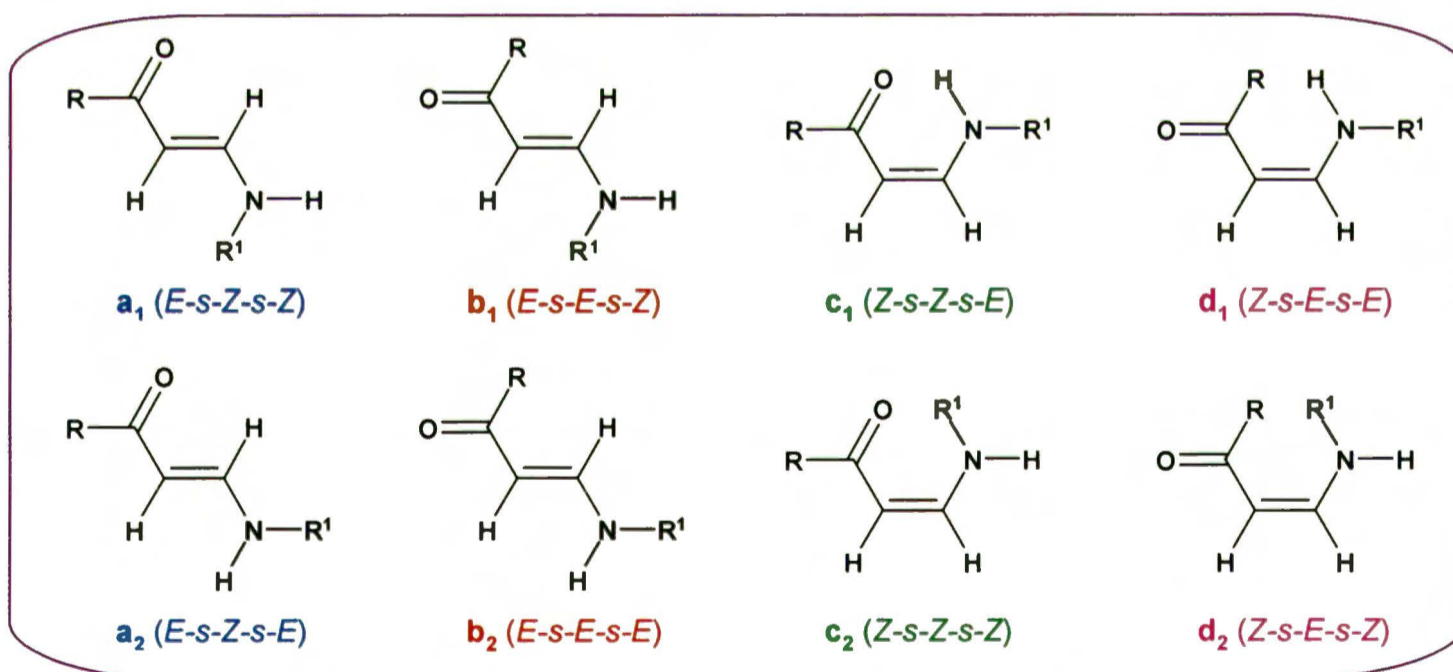
### 1.1.2. Izomeria konfiguracyjno-konformacyjna

Wiadomo już, że enaminy istnieją w przeważającym stopniu w postaci jednej formy tautomerycznej. Drugim, znacznie bardziej skomplikowanym zagadnieniem jest przypisanie im właściwej geometrii – konfiguracji i konformacji.

Pierwszo- ( $-\text{NH}_2$ ) i trzeciorzędowe enaminy z jednakowymi podstawnikami na atomie azotu ( $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $\text{R}^1 = \text{R}^2$ ) mogą teoretycznie istnieć w postaci czterech form izomerycznych, wynikających ze zmiany konfiguracji wokół wiązania podwójnego  $\text{C}=\text{C}$  ( $Z \rightleftharpoons E$ ) oraz konformacji wokół formalnie pojedynczego wiązania  $\text{C}-\text{C}$  ( $s\text{-}Z \rightleftharpoons s\text{-}E$ ):

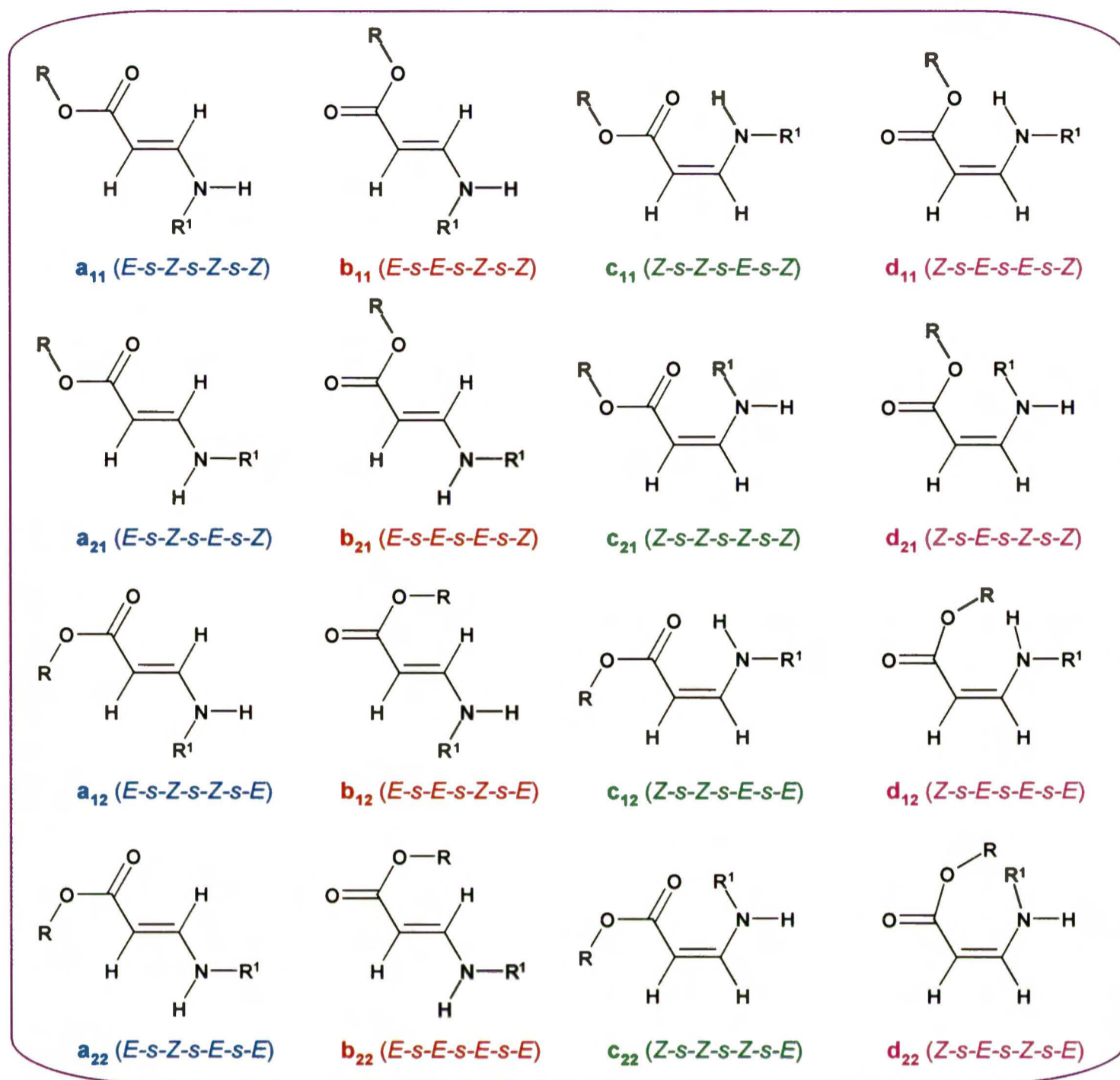


Jeśli dodać do tego możliwość rotacji wokół formalnie pojedynczego wiązania  $\text{C}-\text{N}$ , która występuje w przypadku enaminonów drugo- ( $-\text{NHR}^1$ ) i trzeciorzędowych z różnymi podstawnikami na atomie azotu ( $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $\text{R}^1 \neq \text{R}^2$ ) – wówczas otrzymamy osiem izomerów konfiguracyjno-konformacyjnych:



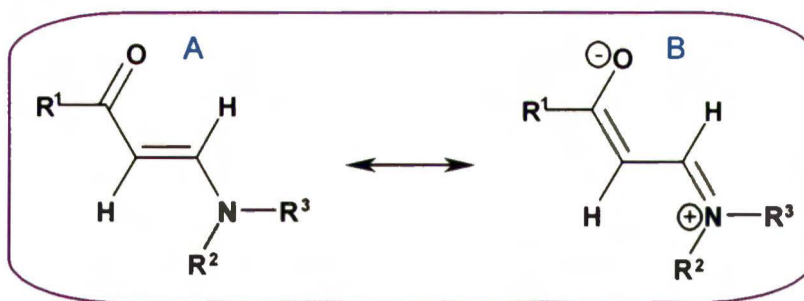
Sytuacja znacznie się komplikuje, gdy weźmiemy pod uwagę enaminoestry i dodatkową możliwość rotacji wokół wiązania  $\text{C}-\text{O}$  w grupie estrowej – liczba możliwych izomerów wzrasta do 16:





O przechodzeniu jednej formy w drugą decyduje wielkość energii swobodnej rotacji  $\Delta G^\ddagger$  wokół poszczególnych wiązań. Spośród rozważanych tu wiązań bariera rotacji wokół wiązania podwójnego C=C jest największa – rzędu 62 kcal/mol ( $\sim 259$  kJ/mol) dla prostych alkenów. W przypadku wiązania C–N jej wartość jest znacznie mniejsza – rzędu 23 kcal/mol ( $\sim 96$  kJ/mol – w *N,N*-dimetyloformamidzie), ale jeszcze na tyle wysoka, by można było obserwować zahamowaną rotację wokół tego wiązania w amidach w temperaturze pokojowej. Bariera rotacji wokół wiązania pojedynczego C–C jest niska – ok. 3 kcal/mol dla etanu ( $\sim 12.5$  kJ/mol) – i rotacji tej nie da się wyhamować bez obniżenia temperatury, również w enaminonach.

Dlaczego więc w przypadku enaminonów staje się możliwe obserwowanie kilku izomerów konfiguracyjno-konformacyjnych jednocześnie? Otóż, tak zachowują się etyleny zawierające silnie zdelokalizowany układ elektronów  $\pi$ . Grupa elektronodonorowa po jednej i elektronoakceptorowa po drugiej stronie wiązania podwójnego C=C rozciągają sprzężenie na cały układ enaminonowy. Delokalizacja elektronów odpowiada za wzrost wkładu polarnej formy kanonicznej B do stanu podstawowego cząsteczki:



W konsekwencji zmniejsza się podwójny charakter wiązania C=C, zaś rzędy sąsiednich wiązań pojedynczych C-C i C-N wzrastają. Każdy czynnik stabilizujący polarną formę B będzie więc zwiększał barierę rotacji wokół wiązań C-C i C-N oraz zmniejszał ją wokół wiązania C=C, co może ostatecznie doprowadzić do rozdzielenia rotamerów wokół wiązań formalnie pojedynczych i do łatwej izomeryzacji wokół wiązania formalnie podwójnego. Bariera rotacji wokół wiązania C=C może być nawet niższa niż zmierzona dla sąsiedniego wiązania C-N. Dla porównania z podanymi powyżej wartościami, odpowiednie wartości swobodnej energii rotacji dla 4-dimetyloamino-but-3-en-2-onu  $\text{CH}_3\text{-C(O)-CH=CH-N(CH}_3)_2$  wynoszą:

C=C: ok. 16 kcal/mol (67 kJ/mol) [159]  
 C-N: ok. 13.5 kcal/mol (56.5 kJ/mol) [160]  
 C-C: ok. 12 kcal/mol (51 kJ/mol) [161]

Wartości te są zbliżone, co wskazuje na znaczne wyrównanie rzędów wiązań w wyniku delokalizacji elektronów  $\pi$  w silnie sprzężonym układzie N-C=C-C=O, możliwe staje się więc obserwowanie nie tylko izomerów *Z* i *E* wokół wiązania C=C, ale także rotamerów wokół wiązań C-C i C-N. W rzeczywistości enaminy z 1° i 2° grupą aminową istnieją w postaci obu izomerów: *Z* i *E*. Gdy na atomie azotu znajduje się co najmniej jeden proton, wówczas izomer *Z* zawiera wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe C=O...H-N, co daje układ sześcioczłonowy, korzystny ze względów sterycznych i elektronowych. Enaminy trzeciorzędowe przyjmują wyłącznie mniej zatłoczoną sterycznie konfigurację *E*. Izomery *E* mogą istnieć w postaci czterech konformerów z powodu rotacji wokół formalnie pojedynczych wiązań C-C i C-N, o ile podstawniki na atomie N są różne [162, 163].

Wpływ na równowagę konformacyjną mogą mieć różne czynniki, m.in. podstawniki – zarówno od strony grupy C=O, jak i związane z atomem azotu, temperatura, stężenie oraz natura rozpuszczalnika – co wiąże się z możliwością tworzenia wewnątrz- i międzycząsteczkowych wiązań wodorowych. Główne tendencje można zilustrować w następujący sposób:

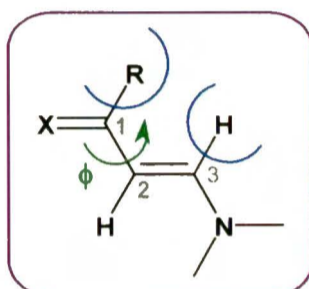
**a). rotacja wokół wiązania C=C – konfiguracja *Z/E* (*cis/trans*):**

W postaci izomerów *Z* i *E* mogą występować enaminy pierwszo- i drugorzędowe. W rozpuszczalnikach niepolarnych dominuje izomer *Z-s-Z* z wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym C=O...H-N, zaś w mediach polarnych wyraźnie uprzywilejowany staje się rozciągnięty

izomer *E* z uwagi na możliwość tworzenia międzycząsteczkowych wiązań wodorowych między cząsteczkami związku i rozpuszczalnika. Jest to proces konkurencyjny do przemiany konformacyjnej, której siłą napędową jest tworzenie wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego. Ważne są tu także podstawniki – duże, rozgałęzione grupy R–C(O) i R–NH zwiększają udział izomeru *Z*.

**b). rotacja wokół wiązania C–C – konformacja *s-Z/s-E* (*s-cis/s-trans*):**

Istotny wpływ na konformację wokół wiązania C–C ma podstawnik R przy karbonylowym atomie węgla – ze wzrostem jego rozmiaru maleje udział konformeru *s-E*, co jest związane z niekorzystnym oddziaływaniem sterycznym pomiędzy grupą R a protonem winylowym w pozycji C3. Przewagę konformeru *s-Z* tłumaczono założeniem, że rotamer *s-E* dla R ≠ H nie jest płaski z powodu wspomnianego oddziaływania R/H3.



Skutkiem tego miałyby być skrócenie płaszczyzn C=C i C=O, cząsteczka przyjmuje wówczas tzw. konformację „*quasi-s-E*” [161, 164], co podwyższa jej energię. Stwierdzenie to nie ma jednak waloru bezpośredniości, ponieważ oparto je na analogii do wniosków z interpretacji widm w podczerwieni. W chwili obecnej optymalizacja geometrii na wysokich poziomach teorii pozwala to ocenić znacznie lepiej i dokładniej.

Drugim ważnym czynnikiem wpływającym na położenie stanu równowagi konformacyjnej *s-Z* ⇌ *s-E* jest natura rozpuszczalnika – jego polarność i właściwości solwatacyjne. Na przykład w polarnym, silnie solwatującym metanolu-*d*<sub>4</sub> udział formy rozciągniętej *s-E* w mieszaninie konformerów wzrasta (**tabela 15**, [160]). Można tu też zauważyć wpływ objętości grupy R – udział konformeru *s-E* zmniejsza się w szeregu Me > Et > *i*Pr > *t*Bu w obu rozpuszczalnikach.

**Tabela 15.** Proporcje *E-s-E* : *E-s-Z* w enaminoketonach w zależności od rozpuszczalnika [160].

|   | <i>E-s-E</i> : <i>E-s-Z</i> [%]   |                    |
|---|-----------------------------------|--------------------|
|   | CH <sub>2</sub> =CCl <sub>2</sub> | CD <sub>3</sub> OD |
| Me–C(O)–CH=CH–NMe <sub>2</sub>          | 27 : 73                           | 64 : 36            |
| Et–C(O)–CH=CH–NMe <sub>2</sub>          | 15 : 85                           | 46 : 54            |
| <i>i</i> Pr–C(O)–CH=CH–NMe <sub>2</sub> | 2.5 : 97.5                        | 29 : 71            |
| <i>t</i> Bu–C(O)–CH=CH–NMe <sub>2</sub> | 0 : 100                           | 0 : 100            |

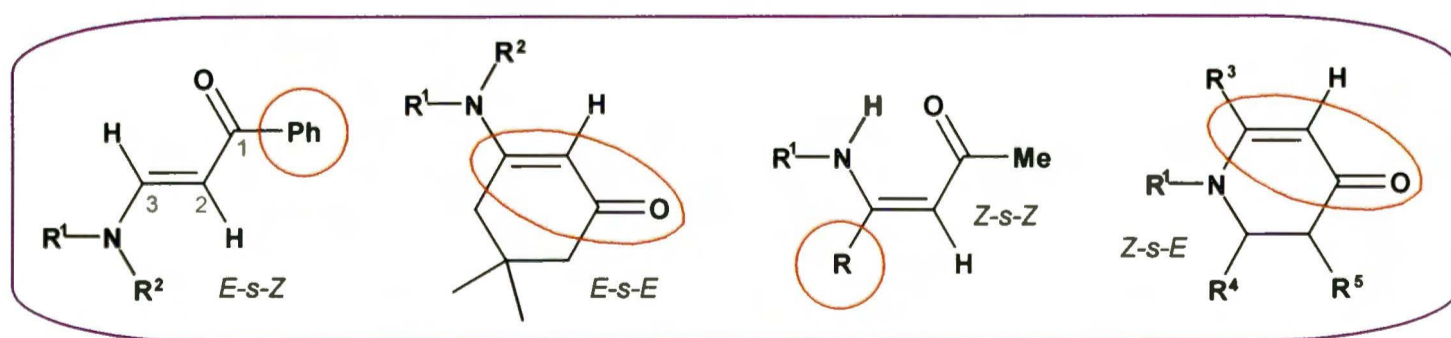
c). rotacja wokół wiązania C–N – konformacja *s-Z/s-E* (*s-cis/s-trans*):

Oczekuje się, że w konformerach *E-s-Z* i *E-s-E* wokół wiązania C–C wielkość bariery zahamowanej rotacji może być różna ze względu na różny stopień sprzężenia wiązań C=C i C=O oraz pary elektronowej atomu azotu z układem tych wiązań. Na barierę tę silnie wpływa rozpuszczalnik, którego natura może zwiększać udział formy polarnej w stanie podstawowym cząsteczek związków o tak silnie zdelokalizowanej gęstości elektronowej jak enaminy. Martin i współautorzy [165], badając wpływ rozmaitych czynników na barierę rotacji wokół wiązania C–N zaobserwowali m.in. że zwiększa się ona w tienaminonach z uwagi na silniejsze sprzężenie wolnej pary elektronowej atomu azotu z układem C=C–C=S (podobny efekt odnotowali Dąbrowski i Kamińska-Trela [160b]) oraz że zmniejsza się ze wzrostem długości łańcucha polimetinowego, co osłabia sprzężenie między N i C=X. Rozpatrując rotację wokół wiązania C–N należy też wziąć pod uwagę rozmiar podstawnika związanego z atomem azotu – grupy rozgałęzione, jak *t*Bu, mają tendencję do stabilizowania konformacji *s-E*, zaś niewielkie, jak Me, preferują ułożenie *s-Z*.

\* \* \* \* \*

Enaminy były przedmiotem żywego zainteresowania wielu grup naukowych (Greenhill, Dudek, Martin, Gomez-Sanchez, Dąbrowski, Kamińska-Trela, Kozerski, Garro-Martinez, Zhuo i inni). Ich strukturę intensywnie badano za pomocą *spektroskopii optycznej* – w podczerwieni (IR) [162a, 162b, 166, 167] i nadfiolecie (UV) [148, 149, 168-170].

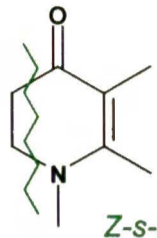
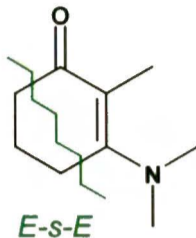
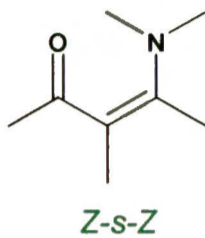
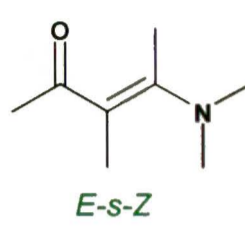
Różne izomery enaminonów zazwyczaj otrzymywano stosując specjalnie zaprojektowane związki modelowe. Na przykład Kashima i współautorzy [172] badali cztery podstawowe formy enaminonów: *Z-s-Z*, *Z-s-E*, *E-s-Z* i *E-s-E*, a odpowiednią orientację wokół wiązań C=C i C–C otrzymali wymuszając konformację poprzez wprowadzanie dużych podstawników lub zamknięcie pierścienia, np. układ *Z-s-Z* wymuszono wprowadzeniem grupy –NHR<sup>1</sup> z dużym podstawnikiem R<sup>1</sup> i obecnością podstawnika w pozycji C<sub>3</sub>, zaś konformację *s-E* usztywniono w odpowiednich układach cyklicznych. To powoduje, że mierzone parametry są zakłócone.



Taki przykład można znaleźć w pracy Smitha i Taylora [167], którzy na podstawie pomiarów widm IR enaminoketonów o usztywnionych czterech podstawowych konformacjach (*E-s-E*, *E-s-Z*, *Z-s-Z* i *Z-s-E*) wyodrębnili pasma, które mogą być charakterystyczne przy rozpoznawaniu geometrii tych związków. Najważniejsze z tych pasm zebrałam w *tabeli 16*, ale należy je traktować z dużą

ostrożnością z uwagi na to, że w przypadku konformerów *Z-s-E* i *E-s-E* dotyczą one związków cyklicznych, więc trzeba pamiętać o dodatkowym wpływie pierścienia.

**Tabela 16.** Przewidywane charakterystyczne pasma IR dla czterech podstawowych konformacji enaminoketonów (CDCl<sub>3</sub>) [167].

| $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] | konformery <i>s-E</i>   |   | konformery <i>s-Z</i>   |   |
|-----------------------------------|---|---|---|---|
|                                   | <br><i>Z-s-E</i> | <br><i>E-s-E</i> | <br><i>Z-s-Z</i> | <br><i>E-s-Z</i> |
| C=O                               | 1615  | 1595  | 1640  | 1620  |
| C=C                               | 1585  | 1550  | 1565  | 1530  |
| C–N                               | ok. 1200  | ok. 1200  | ok. 1280  | ok. 1300  |
| C–C                               | ok. 1280  | ok. 1280  | ok. 1300  | ok. 1330  |

W rozpoznawaniu izomerów *Z* i *E* enaminonów bardzo użyteczne są pomiary widm UV. Charakterystyczne pasma absorpcji przedstawiłam w *tabeli 17* [169]:

**Tabela 17.** Charakterystyczne pasma absorpcji enaminonów w widmach UV (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>) [169].

|                    | izomery <i>Z</i> | izomery <i>E</i> |
|--------------------|------------------|------------------|
| 2° enaminoaldehydy | ~ 300 nm         | ~ 260 nm         |
| 3° enaminoaldehydy | –                | ~ 275 nm         |
| 2° enaminoketony   | ~ 300 nm         | ~ 280 nm         |
| 3° enaminoketony   | –                | ~ 290 nm         |

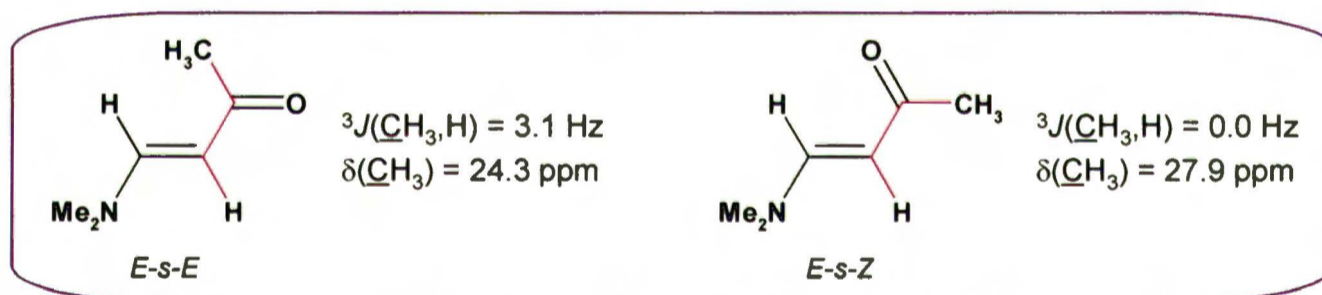
*Spektroskopia MRJ różnych jąder* również dostarcza interesujących rezultatów w określaniu geometrii tych związków. Parametry MRJ najczęściej wykorzystywane do identyfikacji różnych form enaminonów podsumowałam w *tabeli 18*:

**Tabela 18.** Kryteria identyfikacji struktury enaminonów w widmach <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C MRJ (R–C<sup>1</sup>(O)–C<sup>2</sup>H=C<sup>3</sup>H–NHR', R = H, CH<sub>3</sub>).

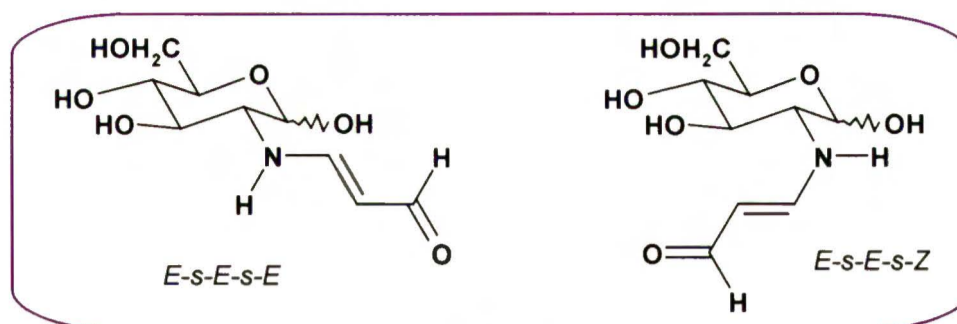
| konfiguracja wokół wiązania C=C                                       | <i>Z (cis)</i>     | <i>E (trans)</i>     |
|---|--------------------|----------------------|
| <sup>3</sup> J(H <sub>2</sub> ,H <sub>3</sub> )                       | 7-8 Hz             | 12-14 Hz             |
| <sup>3</sup> J(C <sub>1</sub> ,H <sub>3</sub> )                       | ~9 Hz              | ~6 Hz                |
| δ(NH)   | 9-13 ppm           | 4-8 ppm              |
| konformacja wokół wiązania C–C  | <i>s-Z (s-cis)</i> | <i>s-E (s-trans)</i> |
| <sup>3</sup> J(C <sub>H</sub> <sub>3</sub> ,H <sub>2</sub> ) – ketony | ~0 Hz              | ~3-4 Hz              |
| <sup>3</sup> J(H <sub>1</sub> ,H <sub>2</sub> ) – aldehydy            | ~2 Hz              | ~8.5 Hz              |
| konformacja wokół wiązania C–N  | <i>s-Z (s-cis)</i> | <i>s-E (s-trans)</i> |
| <sup>3</sup> J(H <sub>3</sub> ,NH)                                    | ~7 Hz              | ~13 Hz               |
| <sup>3</sup> J(C' w R',H <sub>3</sub> )                               | ~7 Hz              | ~3 Hz                |

Szczególnie łatwe do identyfikacji są izomery *E* i *Z*. Można je rozpoznać na podstawie wartości stałych sprzężenia  $^3J(\text{HH})$  między protonami winylowymi H2 i H3 oraz za pomocą przesunięcia chemicznego  $\delta(\text{NH})$ . Dla izomeru *E* stała  $^3J(\text{HH})$  jest rzędu 12-14 Hz, zaś dla *Z* 7-8 Hz. Sygnał protonu NH izomeru *E* pojawia się w wyższym polu (4-8 ppm) niż znacznie bardziej odsłaniany proton NH formy *Z* (9-13 ppm), który jest zaangażowany w tworzenie wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego. Znacznie trudniejsze jest rozróżnienie form powstających w wyniku zahamowanej rotacji wokół wiązań C–C i C–N. W pracach podejmujących ten problem najczęściej rozważa się jedną z tych rotacji, zaniehbując drugą, np. badanie rotamerów *s-E/s-Z* wokół wiązania C–C w 3° enaminoketonach z grupą  $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $\text{R}^1 = \text{R}^2$  (wykluczenie rotacji wokół wiązania C–N) lub form *s-E/s-Z* wokół wiązania C–N w 2° enaminoaldehydach, które przyjmują tylko konformację *s-E* wokół wiązania C–C. Można tu wymienić prace Dąbrowskiego i Kozerskiego [162c] oraz Martina *et al.* [171].

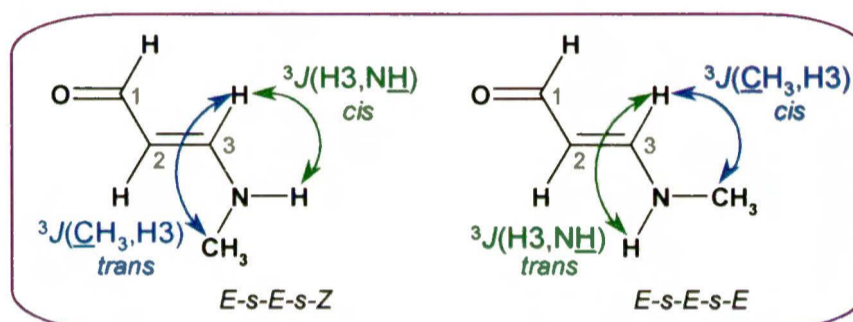
Widma  $^{13}\text{C}$  MRJ również mogą być użyteczne w ustalaniu geometrii tych związków. Braun [173] po raz pierwszy odnotował, że konformery *s-E/s-Z* 4-dimetyloamino-but-3-en-2-onu mogą różnić się stałymi  $^3J(\underline{\text{C}}\text{H}_3, \text{H}_2)$  oraz przesunięciami chemicznymi  $\delta(\underline{\text{C}}\text{H}_3)$ . Na podstawie efektu  $\gamma$  autor przypisał sygnał  $\delta(\underline{\text{C}}\text{H}_3)$  w wyższym polu konformerowi *s-E*, zaś z powodu niższej intensywności ocenił tę formę jako mniej stabilną, co jest zgodne z widmami  $^1\text{H}$  MRJ [162c].



Znakomita większość wymienionych tu publikacji dotyczy enaminoketonów, natomiast badania struktury enaminoaldehydów są stosunkowo nieliczne. W tym miejscu chciałabym więc nieco szerzej omówić wyniki zaprezentowane przez Gomez-Sancheza i współautorów [174] w pracy poświęconej rotacji wokół wiązania C–N w drugorzędowych enaminoaldehydach. Autorzy odnoszą się do wspomnianego wcześniej artykułu McGirra *et al.* [157], którzy utrzymują, iż w widmach  $^1\text{H}$  MRJ enaminoaldehydowych pochodnych lizyny obserwowali dwie formy tautomeryczne: enaminonową oraz iminoenolową (por. cz.IV, p.1.1.1.). Gomez-Sanchez i inni na przykładzie enaminoaldehydów połączonych z resztą cukrową, które występują w postaci konformerów *E-s-E-s-Z* i *E-s-E-s-E* (a ich widmo w części enaminonowej bardzo przypomina widmo pochodnych lizyny) dowodzą, że interpretacja McGirra była błędna i że obserwowali on z pewnością dwa konformery wokół wiązania C–N, a nie dwie formy tautomeryczne.

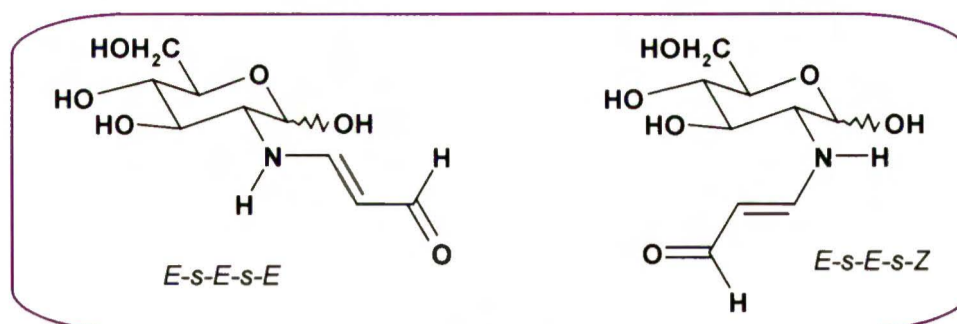


Gomez-Sanchez *et al.* donoszą również o zależności proporcji izomerów *E* i *Z* oraz konformerów *s-E* i *s-Z* wokół wiązania C–N od rozpuszczalnika, temperatury i podstawnika w grupie –NHR: forma *E-s-E-s-Z* dominuje w rozpuszczalnikach polarnych, udział formy *Z-s-Z-s-E* wzrasta w środowisku niepolarnym i ze wzrostem objętości R (Me < Et < *i*Pr ~ *c*Hex < *t*Bu), zaś najbardziej rozciągnięta forma *E-s-E-s-E* jest uprzywilejowana w mediach polarnych, gdy związek posiada rozgałęzioną grupę R. Przy rozróżnianiu izomerów *E-s-E-s-E* i *E-s-E-s-Z* przydatne są stałe sprzężenia  $^3J(\underline{\text{NH}}, \text{H}_3)$  – odpowiednio ok. 13 Hz i ok. 7 Hz, oraz  $^3J(\text{H}_3, \underline{\text{NCH}}_3)$  – odpowiednio: 4.2 Hz (układ *cis* między H $\beta$  i  $\underline{\text{CH}}_3$ ) i 7.6 Hz (orientacja *trans* między H $\beta$  i  $\underline{\text{CH}}_3$ ).

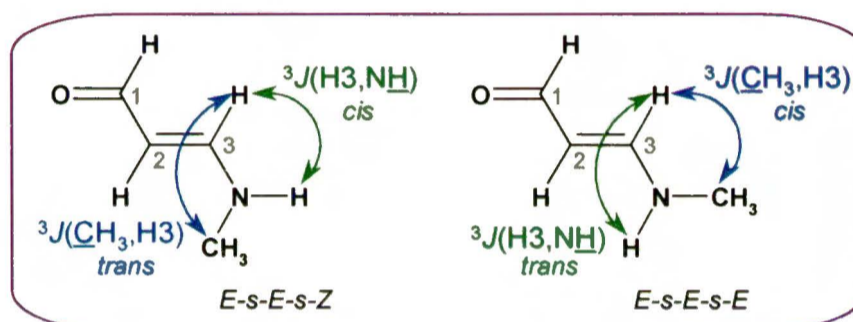


W ustalaniu konformacji wokół wiązania C–C w enaminoaldehydach użyteczne są dwie stałe sprzężenia:  $^3J(\text{H}_1\text{H}_2)$  – ok. 8 Hz w formach *s-E* (układ protonów *trans*) i ok. 2 Hz w *s-Z* (układ *cis*) oraz  $^3J(\text{C}_1\text{H}_3)$  – ok. 6 Hz dla *s-E* (C1 *cis* do H3) i ok. 9 Hz dla *s-Z* (C1 *trans* do H3).

Spektroskopia MRJ jąder innych niż  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  także bywa pomocna w ustalaniu geometrii enamionów. Schwotzer i von Philipsborn [175] wykorzystali widma  $^{15}\text{N}$  MRJ do badania zmian w delokalizacji elektronów  $\pi$  i wpływu podstawników na konformacje enamionów. Zgodnie z teorią rezonansu atom azotu powinien wykazywać spadek ekranowania ze wzrostem delokalizacji elektronów, co obrazują poniższe struktury i zakresy przesunięć chemicznych  $\delta(^{15}\text{N})$  poszczególnych typów związków:



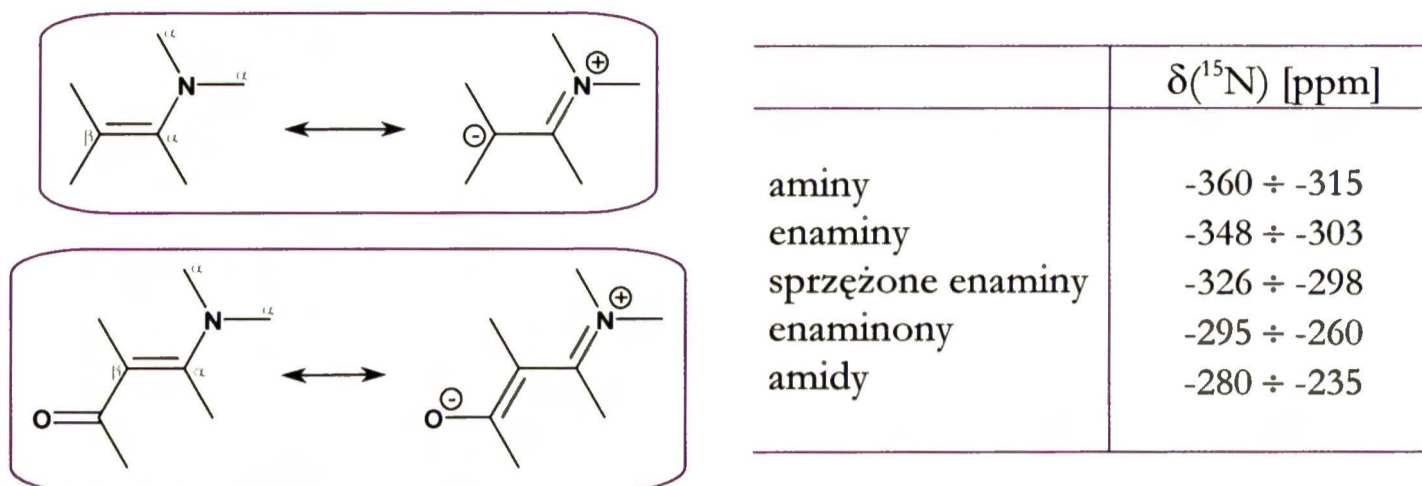
Gomez-Sanchez *et al.* donoszą również o zależności proporcji izomerów *E* i *Z* oraz konformerów *s-E* i *s-Z* wokół wiązania C–N od rozpuszczalnika, temperatury i podstawnika w grupie –NHR: forma *E-s-E-s-Z* dominuje w rozpuszczalnikach polarnych, udział formy *Z-s-Z-s-E* wzrasta w środowisku niepolarnym i ze wzrostem objętości R (Me < Et < *i*Pr ~ *c*Hex < *t*Bu), zaś najbardziej rozciągnięta forma *E-s-E-s-E* jest uprzywilejowana w mediach polarnych, gdy związek posiada rozgałęzioną grupę R. Przy rozróżnianiu izomerów *E-s-E-s-E* i *E-s-E-s-Z* przydatne są stałe sprzężenia  $^3J(\underline{\text{NH}},\text{H}_3)$  – odpowiednio ok. 13 Hz i ok. 7 Hz, oraz  $^3J(\text{H}_3,\underline{\text{NCH}}_3)$  – odpowiednio: 4.2 Hz (układ *cis* między H $\beta$  i  $\underline{\text{CH}}_3$ ) i 7.6 Hz (orientacja *trans* między H $\beta$  i  $\underline{\text{CH}}_3$ ).



W ustalaniu konformacji wokół wiązania C–C w enaminoaldehydach użyteczne są dwie stałe sprzężenia:  $^3J(\text{H}_1\text{H}_2)$  – ok. 8 Hz w formach *s-E* (układ protonów *trans*) i ok. 2 Hz w *s-Z* (układ *cis*) oraz  $^3J(\text{C}_1\text{H}_3)$  – ok. 6 Hz dla *s-E* (C1 *cis* do H3) i ok. 9 Hz dla *s-Z* (C1 *trans* do H3).

Spektroskopia MRJ jąder innych niż  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  także bywa pomocna w ustalaniu geometrii enamionów. Schwotzer i von Philipsborn [175] wykorzystali widma  $^{15}\text{N}$  MRJ do badania zmian w delokalizacji elektronów  $\pi$  i wpływu podstawników na konformacje enamionów. Zgodnie z teorią rezonansu atom azotu powinien wykazywać spadek ekranowania ze wzrostem delokalizacji elektronów, co obrazują poniższe struktury i zakresy przesunięć chemicznych  $\delta(^{15}\text{N})$  poszczególnych typów związków:





Zwłaszcza dwa ostatnie zakresy potwierdzają naturę enaminonów jako winylogów amidów [176]. Z bardziej ogólnych tendencji należy tu wymienić zmniejszenie ekranowania azotu ze wzrostem polarności rozpuszczalnika i z obniżeniem temperatury oraz wpływ wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego, które może odpowiadać za odsłanianie o ok. 10 ppm sygnału  $^{15}\text{N}$  formy *Z-s-Z-s-E* w porównaniu z *E-s-Z*, zdolną do tworzenia międzycząsteczkowych wiązań wodorowych. Kozerski *et al.* [177] próbowali wykorzystać też stałe  $^nJ(^{15}\text{N-H})$  do badania geometrii enaminoketonów, wykazują one bowiem interesującą stereospecyficzność: stałe  $^3J(^{15}\text{N},\text{H}_2)$  – ok. 4.0 Hz – występują w izomerach *Z* (układ *trans* N i H<sub>2</sub>), natomiast stałe  $^2J(^{15}\text{N},\text{H}_\beta)$  – ok. 1.0 Hz – pojawiają się w izomerach *E*. Praca ta zawiera sporo niejasności, np. pomiar widma  $^{15}\text{N}$  MRJ w dioksanie-*d*<sub>8</sub> w temp. -65°C (?) lub usztywnienie konformacji wokół wiązania C–C poprzez wprowadzenie odpowiednich podstawników (porównywanie przesunięć chemicznych  $\delta(^{15}\text{N})$  odbywa się więc *de facto* dla różnych związków).

W latach 90-tych pojawiła się seria prac Zhuo [178-180], opisujących wykorzystanie spektroskopii  $^{17}\text{O}$  MRJ enaminonów jako narzędzia użytecznego do badań stanu wiążącego atomu tlenu i wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego w tych cząsteczkach. Przesunięcie chemiczne  $\delta(^{17}\text{O})$  enaminonów zależy od typu, liczby i pozycji podstawników. Sygnał  $\delta(^{17}\text{O})$  dla alifatycznych i cyklicznych enaminonów występuje między 385 a 517 ppm, leży w wyższym polu w porównaniu z  $\alpha,\beta$ -nienasyconymi ketonami (~540 ppm) i w niższym w stosunku do *N*-podstawionych acetamidów (~330 ppm). Przykłady podaję poniżej.

|  | $\delta(^{17}\text{O})$ [ $\nu_{1/2}$ ] |                        |                 |
|--|---|------------------------|-----------------|
| $\text{CH}_3\text{-C(O)-CH=CH-NH}_2$                 | <i>Z</i> : 462.2 [90]                   | <i>E</i> : 468.4 [150] | $\Delta = 6.2$  |
| * $\text{CH}_3\text{-C(O)-CH=CH-NH-CH}_3$            | <i>Z</i> : 444.4 [90]                   | <i>E</i> : 461.1 [240] | $\Delta = 16.7$ |
| * $\text{CH}_3\text{-C(O)-CH=CH-NH-CH}_2\text{CH}_3$ | <i>Z</i> : 446.4 [90]                   | <i>E</i> : 460.9 [290] | $\Delta = 14.5$ |
| * $\text{CH}_3\text{-C(O)-CH=CH-NH-CH(CH}_3)_2$      | <i>Z</i> : 446.5 [90]                   | <i>E</i> : 461.4 [290] | $\Delta = 14.9$ |

\* w izomerach *E* autor określił konformację wokół wiązania C–N jako *s-Z*, ale nie wspomina ani słowem o konformacji wokół wiązania C–C

Można zauważyć, że wiązanie wodorowe powoduje zwiększenie ekranowania atomów tlenu, a jego wpływ na położenie sygnału  $\delta(^{17}\text{O})$  jest znacznie większy niż wpływ konfiguracji.

W tym miejscu należałoby poświęcić kilka słów występującemu w enaminonach wewnątrzcząsteczkowemu wiązaniu wodorowemu  $\text{N-H}\cdots\text{O}$ , ponieważ heterojądrowe wiązanie wodorowe tego typu jest nawet ważniejsze niż homojądrowe  $\text{O-H}\cdots\text{O}$  z powodu ogromnej roli w pofałdowaniu protein i komplementarnych parach zasad azotowych w DNA. Wspomagane rezonansem (**RAHB** – *Resonance-Assisted Hydrogen Bond*) wewnątrzcząsteczkowe wiązanie  $\text{N-H}\cdots\text{O}$ , tworzone przez heterodienowe fragmenty  $\beta$ -enaminonów wykazuje prawidłową geometrię i siłę opisywaną dla innych znanych wiązań tego typu [179b]. Gilli i współautorzy [181] zoptymalizowali geometrię kilku cząsteczek enaminonów na poziomie DFT/B3LYP/6-31+G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d,p) i wykazali, że zawierają one jedne z najkrótszych znanych wiązań wodorowych ( $2.522 \leq d(\text{N}\cdots\text{O}) \leq 2.563 \text{ \AA}$ ). Jest to związane z dużą delokalizacją elektronów  $\pi$  w sprzężonym układzie  $\text{N-C=C-C=O}$ , co autorzy uzasadnili porównując długości enaminonowych wiązań  $\text{C=O}$ ,  $\text{C-C}$ ,  $\text{C=C}$  i  $\text{C-N}$  z klasycznymi czysto podwójnymi lub pojedynczymi wiązaniami  $\text{C}(sp^2)=\text{O}$ ,  $\text{C}(sp^2)-\text{C}(sp^2)$ ,  $\text{C}(sp^2)=\text{C}(sp^2)$  i  $\text{C}(sp^2)-\text{N}(sp^2)$ :

| d [Å] | enaminonowe | klasyczne |
|-------|-------------|-----------|
| C=O   | 1.260(5)    | ~1.20     |
| C-C   | 1.444(4)    | ~1.48     |
| C=C   | 1.426(5)    | ~1.33     |
| C-N   | 1.318(6)    | ~1.44     |

Te geometryczne zmiany znajdują potwierdzenie w dużych wartościach przesunięcia chemicznego  $\delta(\text{NH})$  – 10-14 ppm (7-9 ppm dla słabych wiązań wodorowych) oraz w „czerwonym” przesunięciu pasma  $\tilde{\nu}_{\text{NH}}$ : 2602-2870  $\text{cm}^{-1}$  (dla wolnej grupy  $\text{NH}$   $\sim 3400 \text{ cm}^{-1}$ ). Nie zaobserwowano natomiast wydłużenia wiązania  $\text{N-H}$ . Średni dystans  $\text{N-H}$  w enaminonach z wiązaniem wodorowym  $\text{N-H}\cdots\text{O}$  wynosi 0.90(4) Å i jest mniejszy niż w układzie bez wiązania wodorowego (1.009 Å – z dyfrakcji neutronowej). Zgodne z powyższymi obserwacjami są wyniki badań wiązania  $\text{N-H}\cdots\text{O}$  w najprostszym enaminonie – 3-aminopropenal – zaprezentowane przez Bouchy’ego i innych [182] w pracy na temat wpływu rozpuszczalnika na wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe w sprzężonych cząsteczkach typu „push-pull”. Obecność wiązania wodorowego i zmiany konformacji 3-aminopropenal w fazie gazowej badali także Hedberg i współautorzy [183] – na drodze eksperymentalnej (dyfrakcja elektronowa) i teoretycznej (obliczenia *ab initio* na poziomie HF/6-31G\*).

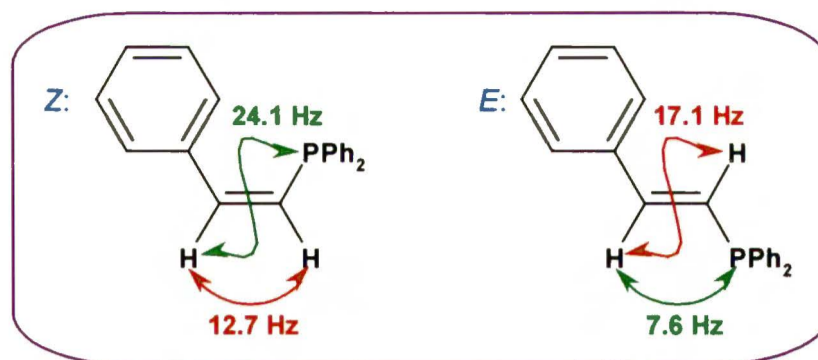
Zainteresowanie sprzężonym systemem enaminonowym nie słabnie. Wśród najnowszych interesujących prac na temat geometrii układów typu enaminonowego można wymienić artykuły

Wójcika i współautorów, dotyczące enaminoketonów z grupą  $-\text{CF}_3$  [184], Marcosa o niezwykłym zachowaniu grup  $\text{C}=\text{O}$  i  $\text{C}=\text{C}$  w widmach IR nitroenaminoketonów [185], Raissi o zależnościach między strukturą a widmami wibracyjnymi enaminoketonów podstawionych w pozycji C2 [186] oraz interesującą publikację Abrahama i współautorów o wykorzystaniu metody LISA/MRJ (*Lanthanide Induced Shift Analysis*) w badaniach konformacji  $\alpha,\beta$ -nienasyconych związków karbonylowych [187].

\* \* \* \* \*

Większość badań struktury enaminonów za pomocą metod spektroskopowych była przeprowadzona w latach 70-tych XX wieku, kiedy nowe, obecnie szeroko stosowane techniki (np. korelacje dwuwymiarowe  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ , COSY, NOESY), które mogą wyjaśnić wiele rozbieżności, nie były dostępne. Ponadto wpływ stężenia, temperatury i środowiska na geometrię tych związków jest tak znaczący i złożony, że jego wypadkowej nie można z góry przewidzieć. Czynniki te wpływają nie tylko na proporcje, ale również na położenie sygnałów poszczególnych rotamerów tak, że za każdym razem należy ustalać strukturę obserwowanych form od nowa. Określanie struktury tych związków tylko przez analogię do podobnych układów może prowadzić do złej interpretacji wyników i wysnucia błędnych wniosków. Na potwierdzenie tych słów mogę przytoczyć dwa przykłady literaturowe dowodzące, że mechaniczne stosowanie analogii może prowadzić do dużych nieprawidłowości. Pierwszy można znaleźć w pracy Ostercampa [168], który na podstawie widm UV enaminonów o geometrii wymuszonej obecnością podstawników lub pierścienia przypisywał konfiguracje enaminonom mogącym występować w postaci kilku izomerów jednocześnie. Nie brał on pod uwagę faktu, że wprowadzenie dużych podstawników lub zamknięcie pierścienia może zmieniać strukturę elektronową cząsteczek, co należy uwzględnić przy interpretacji widm i używał uśrednionych inkrementów podstawnikowych opisanych dla związków o usztywnionej geometrii. Na tej podstawie przypisał niektórym enaminonom konfigurację *cis* w metanolu.

Drugi przykład pochodzi z pracy Mitchella *et al.* [188], którzy nieprawidłowo przypisali geometrię *Z* i *E* izomerom winylofosfiny  $\text{Ph}_2\text{P}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$  przez analogię do przesunięć chemicznych w innych związkach tego typu. Nieoczekiwany był jednak fakt, że po przypisaniu geometrii – które uważali za niewątpliwe – otrzymali stałe sprzężenia  $^3J(\text{HH})$  między protonami winylowymi mniejsze w izomerze *E* (10.7 Hz) niż w *Z* (12.5 Hz). Autorzy potraktowali to jako jedyny znany wyjątek od ogólnej reguły, że  $^3J(\text{HH})_E > ^3J(\text{HH})_Z$ . Dziesięć lat później Taillefer i współpracownicy [189] na podstawie dokładnych pomiarów krystalograficznych oraz widm  $^1\text{H}$  MRJ wspomnianej fosfiny przypisali jej izomerom prawidłową stereochemię i udowodnili tym samym, że nie ma żadnych odstępstw od reguły mówiącej, że stałe sprzężenia  $^3J(\text{HH})$  między protonami winylowymi są większe w formie *E* niż w *Z*.



Powyższe przykłady dowodzą, że geometrię rozważanych związków należy badać z wykorzystaniem rozmaitych dostępnych technik tak, by ustalić ją w sposób nie budzący wątpliwości. W swojej pracy struktury badanych związków analizowałam zawsze za pomocą kilku niezależnie użytych nowoczesnych metod spektroskopii MRJ, aby uniknąć opisanych powyżej błędów i niejednoznaczności.

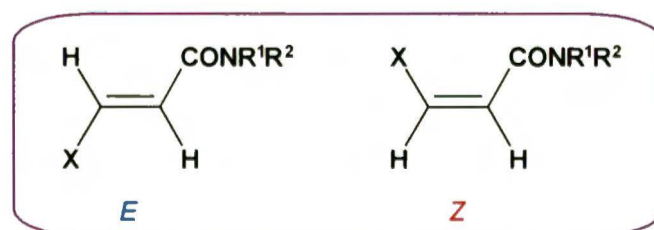
## 2. Kwasy 3-halogenopropenowe i 3-halogenopropenamidy

### 2.1. 3-Halogenopropenamidy

Drugą interesującą grupą podstawionych  $\alpha,\beta$ -nienasyconych związków karbonylowych są 3-halogenopropenamidy:  $X-CH=CH-C(O)-NR^1R^2$ ;  $X = Cl, Br, I$ ;  $R^1, R^2 = H, Alk.$  W odróżnieniu od enaminonów, które zaliczane są do etylenów typu „push-pull” ( $ED-CH=CH-EW$ ,  $ED = -NR^1R^2$ ,  $EW = -C(O)R$ ), enamidy te należą raczej do typu „pull-pull” ( $EW-CH=CH-EW$ ), ponieważ zarówno podstawnik halogenowy, jak i grupa amidowa wykazują ujemny efekt indukcyjny i właściwości elektronoakceptorowe (grupa karbonylowa w amidach ma osłabioną zdolność elektronoakceptorową w porównaniu do aldehydów lub ketonów z uwagi na elektronodonorowe właściwości grupy  $-NR^1R^2$ ) [190].

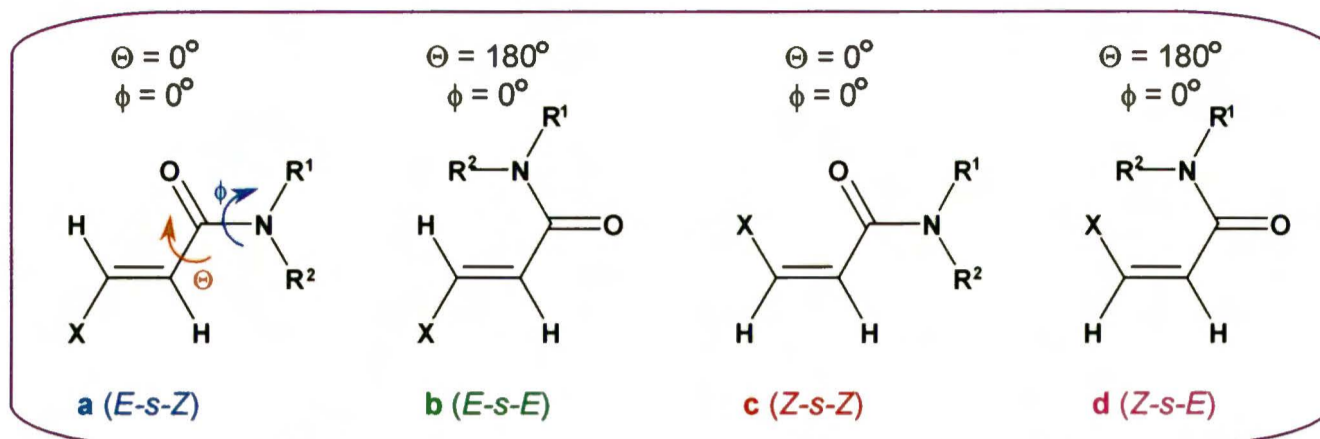
#### 2.1.1. Izomeria konfiguracyjno-konformacyjna

3-Halogenopropenamidy – podobnie jak enaminony – mogą teoretycznie istnieć w postaci szeregu izomerów konfiguracyjno-konformacyjnych. Przede wszystkim, niezależnie od rzędowości grupy  $-NR^1R^2$ , tworzą izomery *Z* i *E* wokół wiązania podwójnego  $C=C$ :



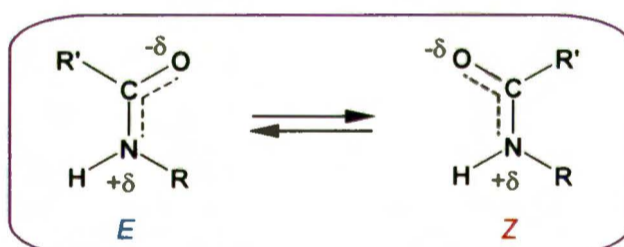
W obrębie każdego z tych izomerów występuje możliwość rotacji wokół wiązania  $C-C$ . W przypadku 1° i 3° enamidów ( $-NH_2$  i  $-NR^1R^2$  o  $R^1 = R^2$ ) możliwe są cztery planarne formy

wynikające z różnych kątów torsyjnych  $\Theta$  (dla wiązania C–N w amidach forma płaska jest energetycznie faworyzowana):

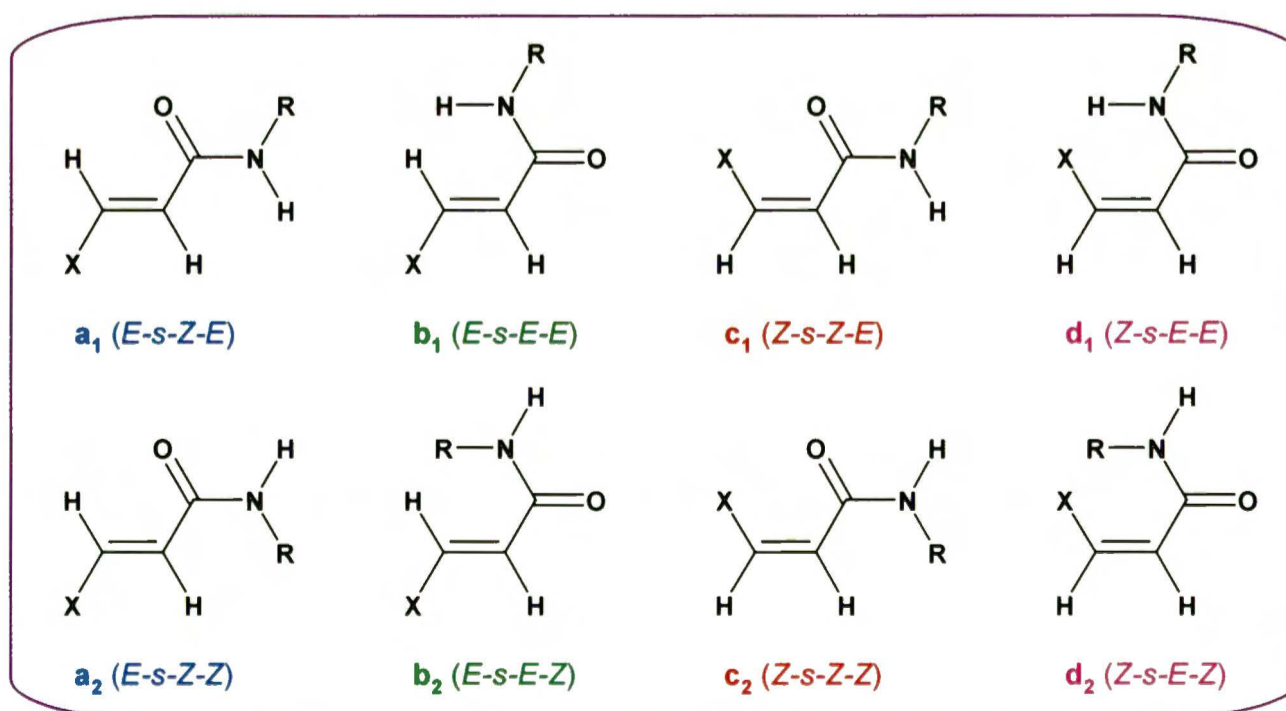


Duży podstawnik X wprowadza zatłoczenie steryczne w stosunku do grupy  $-\text{CONR}^1\text{R}^2$  w izomerach Z. Jeśli efekt ten jest na tyle silny, by wymusić nieplanarność układu  $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ , to może powodować zmianę jego struktury elektronowej w wyniku zmniejszenia stopnia sprzężenia (delokalizacji) elektronów  $\pi$ .

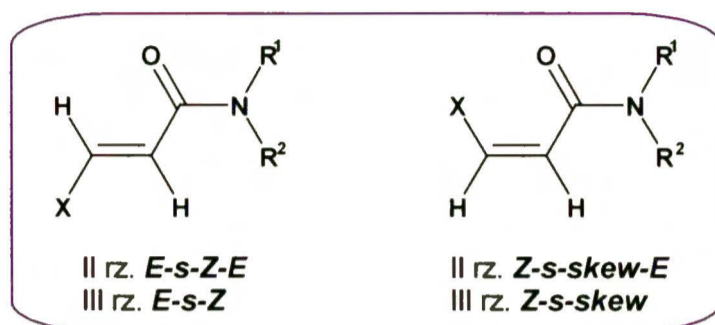
W przypadku drugorzędowych enamidów ( $-\text{NHR}$ ) mogą wystąpić dodatkowe komplikacje z uwagi na możliwość rotacji wokół częściowo podwójnego wiązania amidowego C–N (zmiana kąta  $\phi$ ). Konfiguracja w grupie amidowej jest wynikiem dwóch współdziałających efektów: sprzężenia orbitali  $p$  zaangażowanych w tworzenie zdelokalizowanego układu  $\pi$  i oddziaływań między grupami R i R' lub grupą C=O:



Oznacza to, że 2° 3-halogenopropenamidy mogą formalnie tworzyć 8 układów izomerycznych:



W rzeczywistości struktura 3-halogenopropenoamidów jest znacznie prostsza i lepiej rozpoznana niż w enaminonach. Przede wszystkim występują one w postaci izomerów *E* i *Z* osobno, zaś w obrębie każdego izomeru tworzą tylko jeden konformer: płaski *E-s-Z* dla 3° (*E-s-Z-E* dla 2°) i skręcony *Z-s-skew* dla 3° (*Z-s-skew-E* dla 2°).



Kryteria pozwalające ustalić takie konformacje zebrałam w *tabeli 19*:

*Tabela 19.* Kryteria oceniania struktur 3-halogenopropenamidów.

| konfiguracja                  | <i>E</i>   | <i>Z</i>  |
|-------------------------------|--|---|
| $^3J(\text{H}_2, \text{H}_3)$ | 12-13 Hz   | 7-8 Hz  |
| $^3J(\text{C}_1, \text{H}_3)$ | ~6 Hz  | ~9 Hz   |
| konformacja                   | <i>E-s-Z</i>   | <i>Z-s-skew</i>   |
| $\Delta G^\# (\text{C-N})$    | Mniejsze wartości $\Delta G^\# (\text{C-N})$ w por. z izomerami <i>Z</i> i spadek w szeregu $\text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$ . | Takie same wartości $\Delta G^\#$ niezależnie od X.                                   |
| $^1\text{H MRJ}$              | Brak sprzężenia homoalilowego.   | Obecność sprzężenia homoalilowego.  |
| UV                            | Obecność pasma absorpcji w zakresie 210-260 nm.  | Brak znaczącej absorpcji dla fal dłuższych niż 200 nm.                                |
| IR                            | Porównywalnie silne pasma drgań rozciągających $\tilde{\nu}_{\text{C=C}}$ i $\tilde{\nu}_{\text{C=O}}$ .                         | Słaba absorpcja $\tilde{\nu}_{\text{C=C}}$ , silne pasmo $\tilde{\nu}_{\text{C=O}}$ . |

Ogólne tendencje można przedstawić następująco:

a). *konfiguracja wokół wiązania C=C:*

W odróżnieniu od enaminonów (1° i 2°), które jednocześnie mogą przyjmować konfiguracje *Z* i *E* bez możliwości ich rozdzielania, izomery *Z* i *E* enamidów można rozdzielić za pomocą chromatografii kolumnowej, o czym mówi większość artykułów, które przywołuję w dalszej części tych rozważań. Można je również otrzymać osobno w postaci form *Z* i osobno *E*, dzięki prostym metodom syntezy wyjściowych kwasów 3-halogenopropenowych o określonej konfiguracji, bez konieczności znużonego rozdzielania na kolumnach chromatograficznych. Poszczególne izomery identyfikuje się łatwo na podstawie wartości stałych  $^3J(\text{HH})$  między protonami winylowymi.

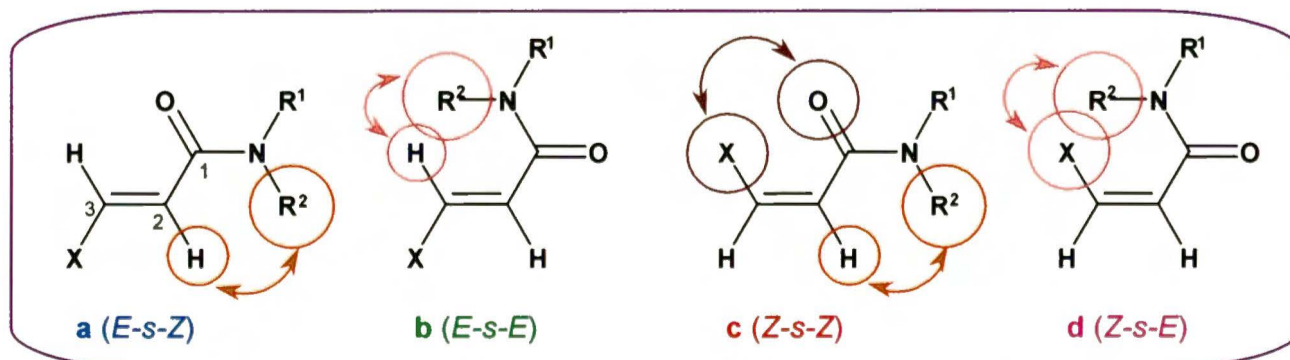
## b). rotacja wokół wiązania amidowego C–N:

Ze względu na silną delokalizację elektronów  $\pi$  w obrębie grupy amidowej, która jest w przybliżeniu płaska, w zasadzie możliwe są dwie orientacje atomu wodoru w stosunku do atomu tlenu – *Z* i *E*. Izomery *Z* i *E* w obrębie amidowego wiązania C–N rozróżnia się na podstawie widm IR peptydów o znanej konfiguracji [191]. Na konfigurację *E* wokół wiązania C–N w enamidach jednoznacznie wskazują wartości częstości pasma amidowego AII ( $1498\div 1540\text{ cm}^{-1}$ ) oraz fakt, że jest to pasmo silne. Forma *Z* peptydów wykazuje obecność słabego pasma przy ok.  $1450\text{ cm}^{-1}$ . Również częstości drgań rozciągających  $\tilde{\nu}_{\text{NH}}$  formy zasocjowanej ( $3285\div 3340\text{ cm}^{-1}$ ) oraz wolnej ( $3420\div 3470\text{ cm}^{-1}$ ) odpowiadają ułożeniu *E* [192].

Wójcik i inni [193] wyznaczyli też swobodną energię aktywacji  $\Delta G^\ddagger$  rotacji wokół wiązania C–N w 3-halogeno-*N,N*-dimetylopropenamidach. W izomerach *Z*  $\Delta G^\ddagger$  jest stała i nie zależy od rodzaju chlorowca, natomiast w formach *E* wartość  $\Delta G^\ddagger$  jest mniejsza niż w *Z*, zależy od X i maleje w szeregu  $\text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$ . Wyniki te są zgodne z hipotezą, że prostopadłe ułożenie orbitali *p* sprzężonego układu  $\text{C}=\text{C}-\text{C}(\text{O})\text{NMe}_2$  w skróconej konformacji izomeru *Z* (tzw. *s-skew*,  $\Theta \sim 90^\circ$ , odchylenie od płaskiej konformacji *s-Z*) zmniejsza sprzężenie między wiązaniami C=C i C=O.

## c). konformacja wokół wiązania C–C:

Izomery *Z* przyjmują wokół wiązania C–C konformację skróconą, zbliżoną do *s-Z*, zaś izomery *E* – płaską konformację *s-Z*. Czynnikiem stabilizującym układ *s-Z* może być tzw. *efekt pola* [194], bowiem w takim ułożeniu silnie spolaryzowane wiązanie karbonyłowe – niezależnie od wpływu elektronowego, przenoszonego przez wiązania – może indukować bezpośrednio dodatkową, korzystną energetycznie polaryzację wiązania podwójnego C=C, co obniża energię konformeru *s-Z*. Niezależnie od tego w 3-halogenopropenamidach pojawiają się oddziaływania podstawników alkilowych z grupy amidowej z protonem olefinowym w pozycji C2 (w obu izomerach: *Z* i *E*) oraz oddziaływania atomu chlorowca X z amidowym atomem tlenu (w izomerze *Z*). Przyjęcie konformacji *s-E* prowadziłoby do znacznie silniejszych oddziaływań X/R w formie *Z* oraz do wykluczenia stabilizującego efektu pola.



Wójcik i *et al.* [193] przeanalizowali powyższe geometrie za pomocą modeli Stuarta i wykazali, że tylko jedna płaska konformacja może być skonstruowana bez zaburzeń sterycznych przy założeniu, że część amidowa  $-\text{CONR}^1\text{R}^2$  jest płaska – konformer  $s$ -Z izomeru  $E$  (**a**,  $E$ - $s$ -Z). Obliczenia CNDO/2 dla 3-chloro- $N,N$ -dimetylopropenamidów przy różnych kątach  $\Theta$  i  $\phi$  potwierdziły powyższy wniosek. Cząsteczki te posiadają lokalne minimum energii, gdy płaszczyzna grupy  $-\text{NMe}_2$  pokrywa się z płaszczyzną grupy  $\text{N}-\text{C}=\text{O}$  ( $\phi = 0^\circ$ ). Dla obu izomerów –  $Z$  i  $E$  – energia układu gwałtownie wzrasta, gdy  $\Theta > 120^\circ$ . Oznacza to, że zarówno izomer  $Z$ , jak i  $E$  nie mogą przyjmować konformacji  $s$ - $E$  ( $\Theta = 180^\circ$ ) lub konformacji skróconej do niej zbliżonej, mogą natomiast istnieć w konformacji  $s$ - $Z$  ( $\Theta = 0^\circ$ ) lub w zbliżonej do niej niepłaskiej konformacji  $s$ -*skew*.

\* \* \* \* \*

Struktura 3-halogenopropenamidów została dość dobrze rozpoznana metodami *spektroskopii optycznej*, głównie UV i IR [192, 193, 195, 196, 198]. Wyniki można podsumować następująco:

Tabela 20. Izomery 3-halogenopropenamidów w widmach IR i UV.

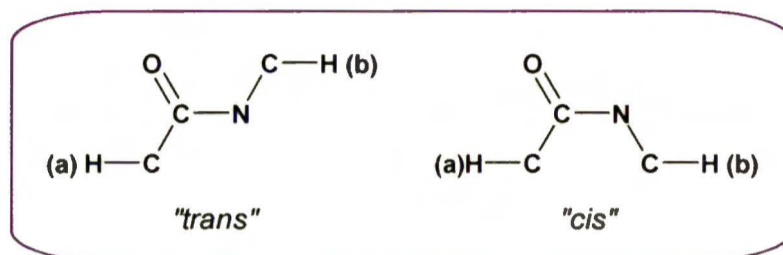
|    |  | 3° enamidy                                      | 2° enamidy                                      | 1° enamidy                                  |
|----|--|---|---|---|
| IR | $\tilde{\nu}_{\text{C}=\text{O}}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ] | 1650 ÷ 1660<br>(niezależne od konfiguracji)     | 1670 ÷ 1690<br>Z: 1670 ÷ 1677<br>E: 1682 ÷ 1687 | 1690 ÷ 1705<br>(niezależne od konfiguracji) |
|    | $\epsilon_{\text{C}=\text{O}}$                         | $E \sim Z$                                      |   |   |
|    | $\tilde{\nu}_{\text{C}=\text{C}}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ] | 1580 ÷ 1630<br>Z: 1600 ÷ 1625<br>E: 1583 ÷ 1604 | 1607 ÷ 1617<br>(niezależne od konfiguracji)     |   |
|    | $\epsilon_{\text{C}=\text{C}}$                         | $E > Z$   |   |   |
|    |  | <i>E</i>  | <i>Z</i>  |   |
| UV | $\lambda_{\text{max}}$ [nm]                            | 210 ÷ 260                                       | brak absorpcji powyżej<br>200 nm                |   |

Stosunek intensywności pasm  $S = \epsilon_{\text{C}=\text{C}}/\epsilon_{\text{C}=\text{O}}$  w widmach IR może być istotnym źródłem informacji na temat konformacji enamidów. Pasma  $\tilde{\nu}_{\text{C}=\text{O}}$  i  $\tilde{\nu}_{\text{C}=\text{C}}$  w izomerach  $E$  mają porównywalną intensywność, natomiast w widmach izomerów  $Z$  pojawia się silne pasmo  $\tilde{\nu}_{\text{C}=\text{O}}$  i słabe  $\tilde{\nu}_{\text{C}=\text{C}}$ . Jest to zgodne z założeniem konformacji  $s$ -*skew* w izomerach  $Z$ , w których drgania rozciągające grup  $\text{C}=\text{C}$  i  $\text{C}=\text{O}$  są słabo sprzężone, zaś w płaskim układzie  $E$ - $s$ - $Z$  są sprzężone znacznie silniej. W widmach UV [193, 195] izomery  $E$  wykazują obecność pasma przejścia  $\pi \rightarrow \pi^*$  sprzężonego układu  $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ , zaś brak takiego pasma w przypadku form  $Z$  przemawia za konformacją  $s$ -*skew*, w której wiązania  $\text{C}=\text{C}$  i  $\text{C}=\text{O}$  są słabo sprzężone [196].

Szczególnie użyteczna w badaniach struktury 3-halogenopropenoamidów jest *spektroskopia  $^1\text{H}$  MRJ*. Jak wspomniałam wcześniej, w widmach  $^1\text{H}$  MRJ można łatwo rozróżnić izomery  $Z$  i  $E$  enamidów na podstawie wartości  $^3J(\text{HH})$  między protonami olefinowymi: 7-8 Hz dla  $Z$  i 11-12 Hz



dla *E*. Ponadto sygnały protonów winylowych izomerów *Z* *N*-metylo- i *N,N*-dimetylo-3-halogenopropenamidów tworzą zdeformowany układ AB, przy czym dublet pochodzący od protonu H<sub>2</sub> jest poszerzony z powodu sprzężenia homoallilowego  ${}^5J(\text{HH})$  między protonami N-CH<sub>3</sub> i H<sub>2</sub> (rzędu 0.1-0.2 Hz) [193, 195, 196]. Sprzężenie takie może wystąpić, gdy orbitale wiązań C–H i orbitale *p* wiązania C–N są odpowiednio ułożone – wymaga to istnienia struktur przedstawionych na poniższym rysunku:



Warunek ten jest spełniony w skręconej konformacji *s-skew* wokół wiązania C–C, gdy  $\Theta \sim 90^\circ$  i  $\phi = 0^\circ$ . Obecność tego sprzężenia sugeruje, że jedyną preferowaną konformacją izomerów *Z* enamidów jest skręcony układ *s-skew*. Niewielkiemu poszerzeniu ulegają też sygnały protonów grup -NCH<sub>3</sub> (o około 0.2-0.4 Hz), co dodatkowo poświadcza istnienie sprzężenia homoallilowego. Poszerzenie sygnałów jest także dowodem na konfigurację *E* wokół wiązania amidowego C–N, ponieważ sprzężenie homoallilowe jest wówczas silniejsze w formie *Z* [197]. W widmach izomerów *E* nie obserwuje się wspomnianych efektów, co sugeruje obecność płaskiej formy *s-Z*. Wójcik i współautorzy [195, 196, 198] postulują, że podobne konformacje wokół wiązania C–C mają też enamidy zawierające grupy -NAlk<sub>2</sub> i -NHAlk dla Alk  $\neq$  Me.

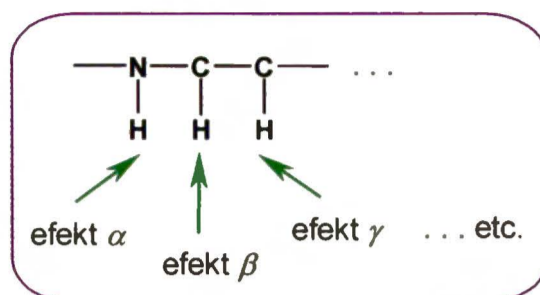
*Spektroskopia*  ${}^{13}\text{C}$  MRJ również może być pomocna w badaniach struktury 3-halogenopropenamidów [190, 199]. Szczególnie wartościowa jest różnica przesunięć chemicznych (ekranowania) między olefinowymi atomami węgla, która może być wskaźnikiem nieplanarności:  $\Delta = \delta(\text{C}3) - \delta(\text{C}2)$ :

**Tabela 21.** Przesunięcia chemiczne winylowych atomów węgla enamidów X–C<sup>3</sup>H=C<sup>2</sup>H–C<sup>1</sup>(O)NH<sub>2</sub>/Bu [199].

| izomer |          | $\delta(\text{C}2)$ [ppm] | $\delta(\text{C}3)$ [ppm] | $\Delta = \delta(\text{C}3) - \delta(\text{C}2)$ |
|--------|----------|---------------------------|---------------------------|--|
| Cl     | <i>Z</i> | 126.57                    | 126.57                    | 0  |
|        | <i>E</i> | 129.55                    | 132.90                    | 3.35   |
| Br     | <i>Z</i> | 129.75                    | 114.61                    | -15.14   |
|        | <i>E</i> | 133.65                    | 121.43                    | -12.22   |
| I      | <i>Z</i> | 141.41                    | 92.88                     | -48.50   |
|        | <i>E</i> | 134.80                    | 87.16                     | -47.64   |

Do badań konformacyjnych sprzężonych enamidów próbowano też wykorzystać widma  ${}^{15}\text{N}$  MRJ [200]. Stwierdzono, że ani pozycja (*Z* lub *E*) podstawnika w pozycji C<sub>3</sub> (atom chlorowca), ani

jego natura nie wpływa znacząco na ekranowanie atomu azotu, ale duży wpływ na  $\sigma(^{15}\text{N})$  wywierają grupy *N*-alkilowe. Wyraża się to efektami  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$ .



Zazwyczaj efekty  $\alpha$  i  $\beta$  są znaczące, szczególnie ten ostatni (ok. -10 ppm w kierunku odsłaniania). Przykłady podane są w tabeli 22.

Tabela 22. Przykłady stałych ekranowania  $\sigma(^{15}\text{N})$  w 3-halogenopropenamidach [200].

| izomer                        |   | $\sigma(^{15}\text{N})$ wobec $\text{CH}_3^{15}\text{NO}_2$ [ppm] | efekt $\beta$ [ppm]  |
|-------------------------------|---|---|----------------------|
| Br/NHMe                       | Z | 275.9   | Z: -35.8<br>E: -34.9 |
|                               | E | 277.2   |                      |
| Br/NH <i>t</i> Bu             | Z | 240.1   | -                    |
|                               | E | 242.3   |                      |
| Br/N <i>i</i> Pr <sub>2</sub> | Z | 233.0   | -                    |
|                               | E | 235.6   |                      |
| Cl/NHMe                       | Z | 275.0   | Z: -35.9<br>E: -36.5 |
|                               | E | 277.8   |                      |
| Cl/NH <i>t</i> Bu             | Z | 239.1   | -                    |
|                               | E | 241.3   |                      |

Występowanie 3-halogenopropenamidów w postaci tylko dwóch, dobrze zdefiniowanych strukturalnie izomerów, czyni z nich jeszcze prostszy układ modelowy niż enaminony i daje możliwość zbadania wpływu konfiguracji (*Z* i *E*) i podstawnika (X, -NHR/-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>) na stałe sprzężenia  $^nJ(\text{CC})$ , które mogą wnieść nowe informacje na temat struktury tych związków.

## 2.2. Kwasy 3-halogenopropenowe.

Na koniec chciałabym poświęcić kilka słów kwasom 3-halogenopropenowym, prekursorom 3-halogenopropenamidów, również zawierającym sprzężony układ  $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$  (grupa karbonylowa wchodzi tu w skład grupy karboksylowej).

Informacje literaturowe na temat struktury tych związków są na ogół dość skąpe. Przyjmuje się, że odpowiada ona strukturze amidów (*E-s-Z* i *Z-s-skew*) [190, 201], choć nie znalazłam danych świadczących o jednoznacznym zidentyfikowaniu konformacji wokół wiązania C–C. Obliczenia teoretyczne wykazały, że w obrębie grupy -COOH dominuje układ zbliżony do *s-Z*, ale najczęściej w literaturze nie ma odniesień do rotacji wokół wiązania C–O w tych związkach. Dodatkowym –

obok stałych sprzężenia  $^3J(\text{HH})$  między protonami winylowymi – kryterium potwierdzającym strukturę kwasów mogą być geminalne stałe sprzężenia  $^2J(\text{CH})$  [202] – przykłady w *tabeli 23*:

**Tabela 23.** Stałe sprzężenia  $^2J(\text{CH})$  [Hz] w kwasach 3-halogenopropenowych  $\text{X}-\text{C}^3\text{H}=\text{C}^2\text{H}-\text{C}^1\text{OOH}$  [202].

| izomer |   | $^2J(\text{C1H2})$ | $^2J(\text{C2H3})$ | $^2J(\text{C3H2})$ |
|--------|---|--------------------|--------------------|--------------------|
| X = Cl | Z | 0.9                | 6.6                | 7.7                |
|        | E | 1.9                | 3.8                | 6.1                |
| X = Br | Z | 0.7                | 6.2                | 7.3                |
|        | E | 1.9                | 3.1                | 6.4                |
| X = I  | Z | 1.0                | 4.1                | 5.4                |
|        | E | 2.5                | 0.9                | 5.9                |

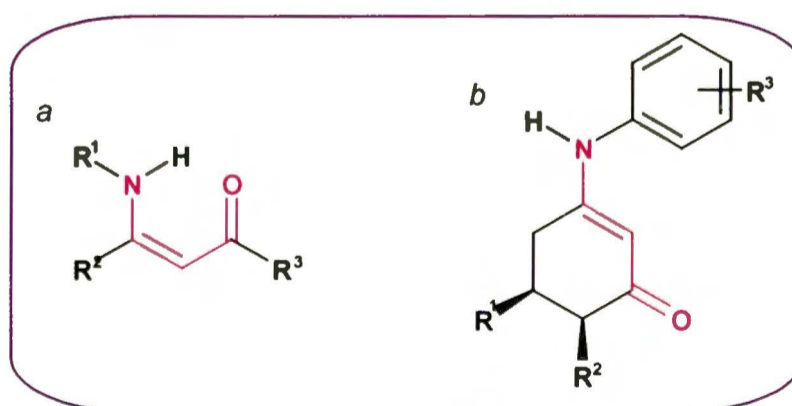
W grupie kwasów 3-halogenopropenowych również można badać wpływ konfiguracji i podstawnika na stałe sprzężenia  $^nJ(\text{CC})$ .

### 3. Występowanie badanych układów w związkach biologicznie czynnych

Jednym z faktów, które skierowały moją uwagę na enaminony i propenamidy jest obecność tych układów w związkach biologicznie czynnych, zarówno pochodzenia naturalnego, jak i syntetycznych. Szczególnie enaminony są pod tym względem bardzo interesujące – często stanowią szkielet strukturalny rozmaitych leków, a także same posiadają czynność biologiczną.

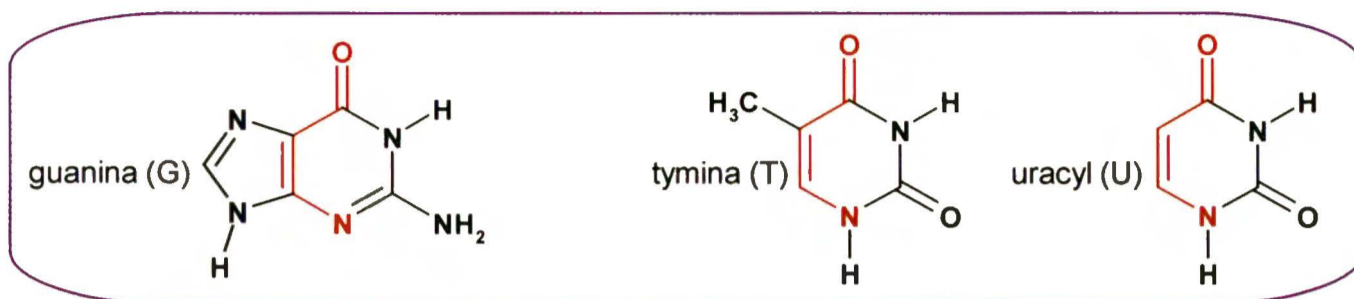
Garro-Martinez i współpracownicy [158c] zaproponowali następujący podział biologicznie aktywnych enaminonów:

- ↪ *enaminony otwartołańcuchowe (a)*, w których charakterystyczna grupa jest częścią łańcucha; takie związki mogą być potencjalnymi prolekami, gdyż są zdolne do uwalniania biologicznie aktywnych amin pierwszorzędowych [203-207];
- ↪ *enaminony cykliczne (b)*, w których charakterystyczna grupa jest częścią pierścienia (strukturalne podobieństwo do znanych leków przeciwkonwulsyjnych).

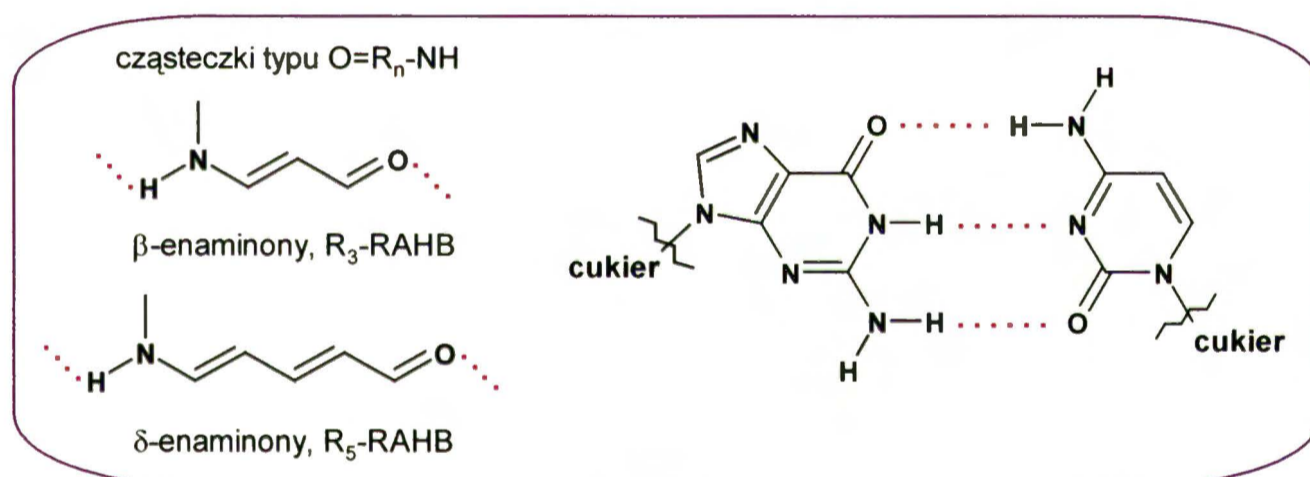


Poniżej przedstawiam kilka grup interesujących związków biologicznie czynnych pochodzenia naturalnego i otrzymanych syntetycznie, posiadających w swej strukturze układ enaminonowy.

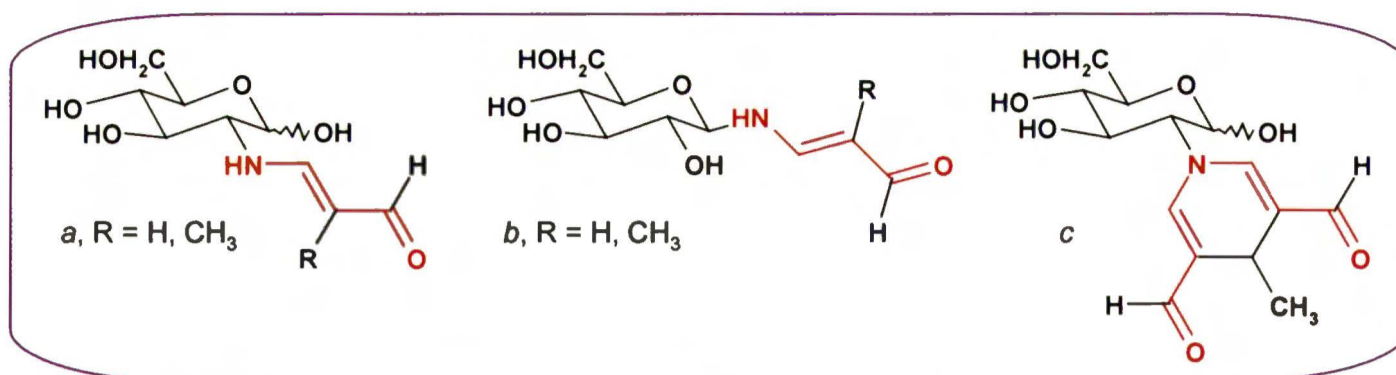
Sprzężony układ typu enaminonowego  $N-C=C-C=O$  można spotkać w wielu naturalnie występujących związkach biologicznie aktywnych. W pierwszej kolejności należy tu wspomnieć o *zasadach azotowych* – purynowych i pirymidynowych,



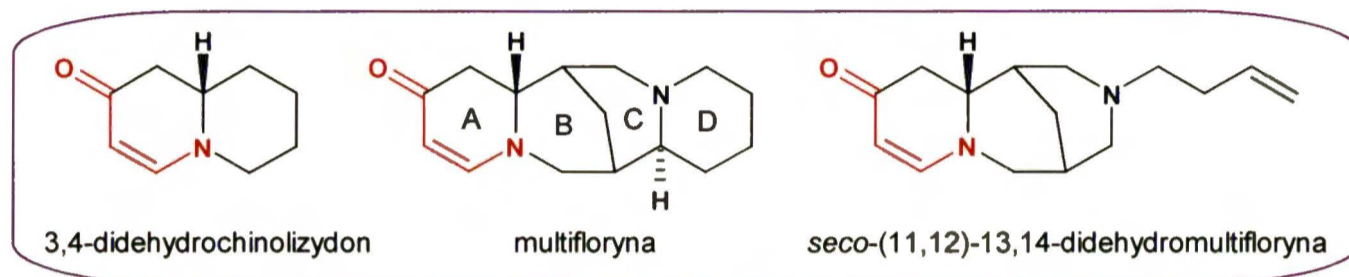
w których obecność systemu enaminonowego jest bardzo ważna ze względu na możliwość tworzenia heterojądrowych wiązań wodorowych skojarzonych z rezonansem (RAHB – *Resonance-Assisted Hydrogen Bond*) [181, 208]. Wiązania te mają ogromne znaczenie chemiczne i biochemiczne (łańcuchy tak połączonych grup amidowych kształtują drugorzędową strukturę protein zarówno w  $\beta$ -arkuszach, jak i w  $\alpha$ -helisach). Pary zasad purynowych i pirymidynowych w DNA tworzą się w oparciu o wiązania wodorowe typu RAHB (powstają kompleksy amid-amidyna), np. układ cytozyna-guanina zawiera długie cykle, utworzone przez asocjację układów  $\beta$ - i  $\delta$ -enaminonowych:



Godne uwagi są również dwie inne grupy enaminonów pochodzenia naturalnego. Pierwsze z nich to *produkty reakcji malonodialdehydu (MDA) z bioaminami, aminokwasami i aminocukrami* [209, 210]. Związki te odpowiadają często za zmianę koloru i zapachu psującego się mięsa i innej bogatej w tłuszcze żywności, a także częściowo za żółto-brunatną pigmentację występującą w organizmach starzejących się. Poniższy rysunek przedstawia przykładowe struktury takich związków (*a* – produkt reakcji MDA z 2-amino-2-deoksy-D-glukozą, *b* – z  $\beta$ -D-glukopiranozylo-aminą, *c* – z pochodną dihydropirydynową D-glukozy):

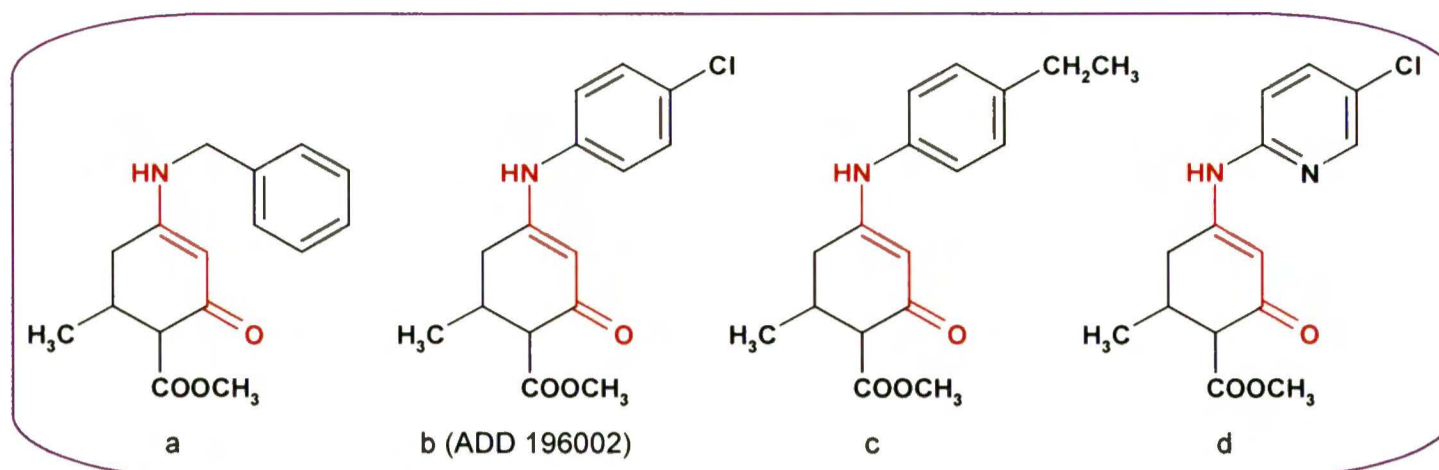


Drugi typ związków to *alkaloidy* wyizolowane z nasion łubinu białego (*Lupinus albus*) [211, 212], należące do klasy alkaloidów *bis-chinolizydynowych*. Związki te zawierają układ  $\gamma$ -okso- $\alpha,\beta$ -enaminonowy w pierścieniu A, a ich najbardziej znanym przedstawicielem jest *multifloryna*.

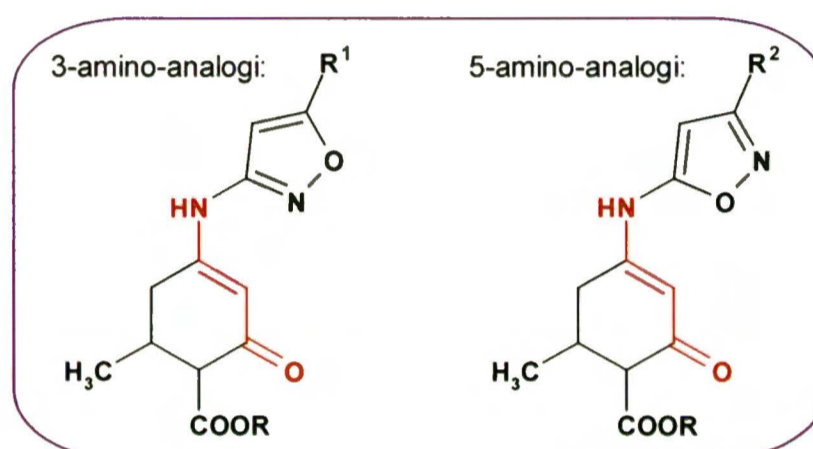


Sprzężony układ enaminonowy ma pewną unikalną właściwość – jest *farmakoforem*, czyli modelem opisującym relacje przestrzenne między elementami wspólnymi dla ligandów oddziałujących z danym receptorem. Tworzenie farmakoforu jest kluczowym etapem projektowania leków w przypadku, gdy znana jest struktura co najmniej kilku aktywnych ligandów, a brakuje danych dotyczących receptora [213]. Oznacza to, że układ enaminonowy jest niezbędny do zachowania biologicznej aktywności cząsteczki, a także odpowiada za prawidłowe wiązanie liganda z receptorem. Przykłady biologicznie aktywnych enaminonów obejmują środki przeciwkonwulsyjne, przeciwzapalne, antybakteryjne, antyhistaminowe, kardiologiczne oraz antywirusowe, w tym także potencjalne leki przeciw wirusowi HIV.

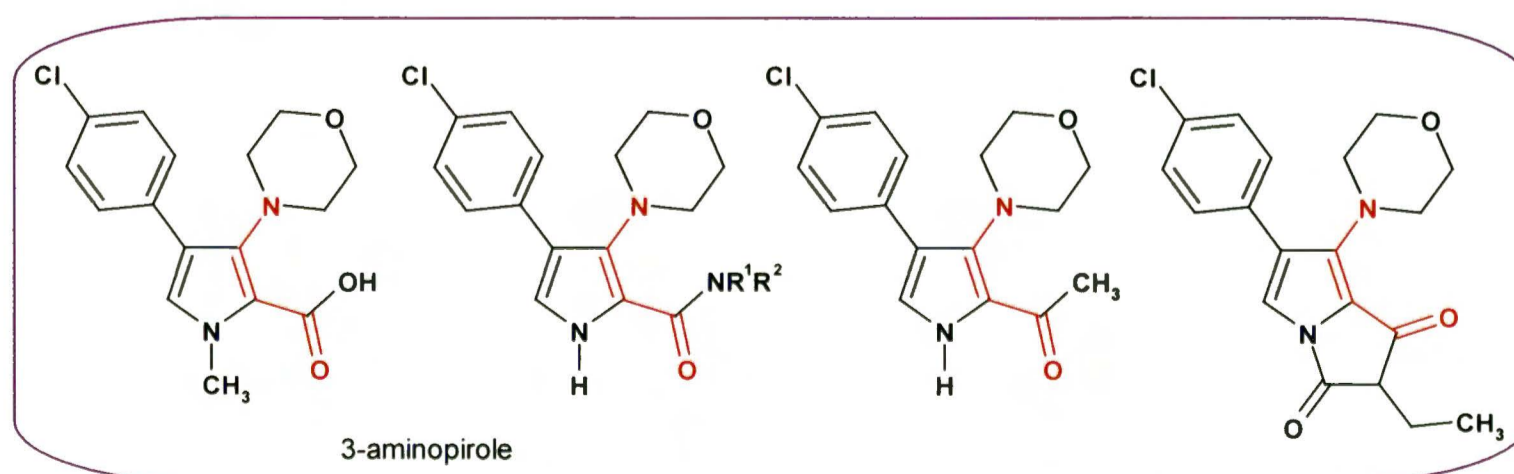
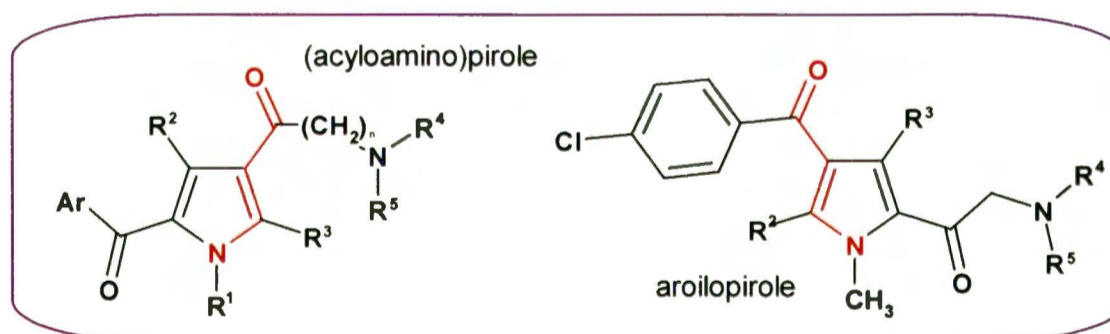
Prace przeglądowe Scotta i współautorów [144, 214] obszernie opisują szereg związków typu enaminonowego jako nową, bardzo obiecującą grupę *leków przeciwkonwulsyjnych*. Związki te są stabilne, mają wysoką skuteczność, a ich aktywność przeciwdrgawkowa testowana na zwierzętach jest podobna do znanych i stosowanych środków – fenytoiny i karbamazepiny [144a]. Najbardziej aktywny jest związek **b** (dawka efektywna ED<sub>50</sub> = 5.8 mg/kg masy ciała i średnia dawka toksyczna TD<sub>50</sub> > 380 mg/kg – dane dla szczurów). Cechuje je także brak neurotoksyczności, towarzyszącej często działaniu środków przeciwwstrząsowych [215-217].



Ta sama grupa badaczy zaprezentowała też jeszcze jedną, podobną grupę związków, wykazujących silne właściwości antyepileptyczne i niską toksyczność. Jest to seria 3- i 5-aminopochodnych izoksazoli o strukturach ogólnych podanych poniżej [218]:

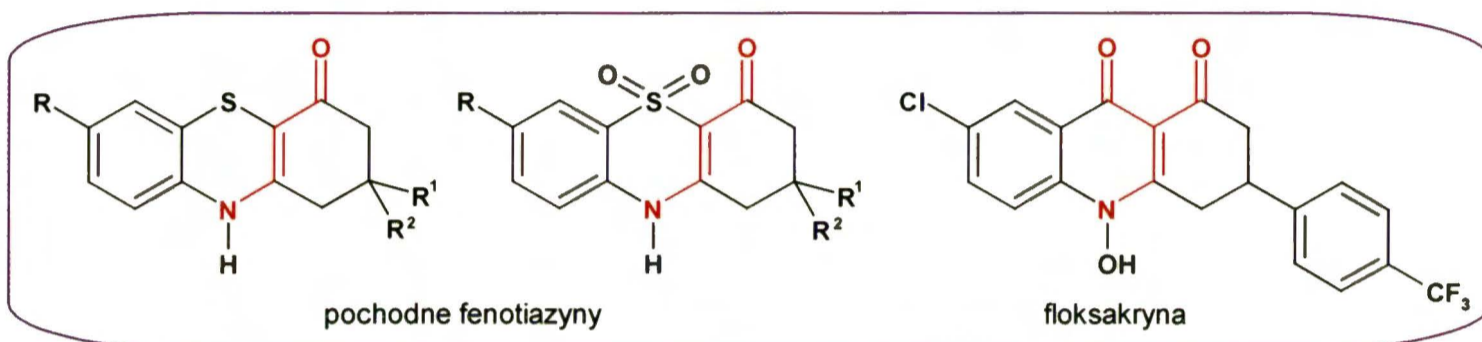


Inną grupą związków przeciwkonwulsyjnych są 3-aminopirole [219] oraz aroilo- i (acyloamino)-pirole [220]. Wykazały one wysoką aktywność i niską toksyczność w testach na myszach i szczurach (aktywność była porównywalna z fenytoiną i karbamazepiną oraz większa niż walpronianu sodowego). Poniżej przedstawiam kilka przykładowych struktur.

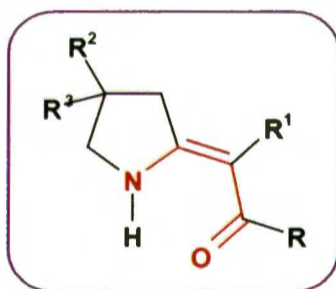


Ponieważ wszystkie te związki zawierają układ enaminonowy, autorzy sugerują, że może on być ogólnym farmakoforem dla potencjalnych leków przeciwkonwulsyjnych.

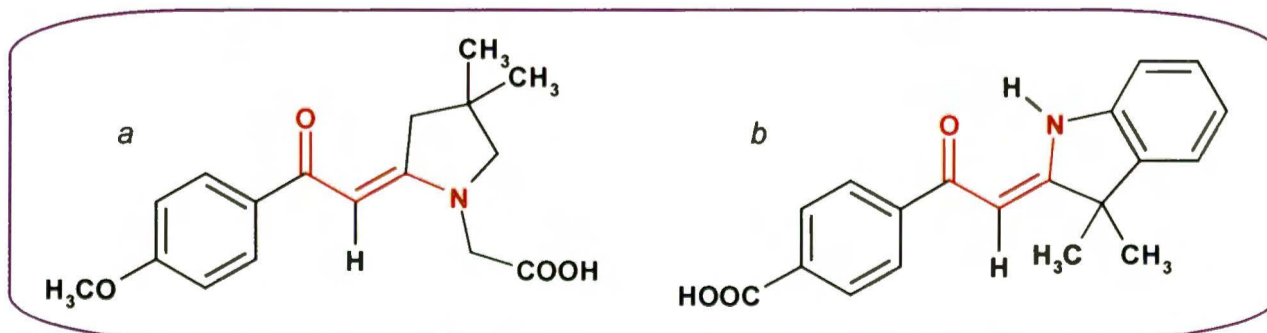
Wśród przeciwwstrząsowych związków zawierających układ enaminonowy należy także wymienić *pochodne fenotiazyny*. Rosenthal i współautorzy [221] donoszą o interesujących właściwościach kilku związków tego typu – są one potencjalnymi inhibitorami proteazy cysteinowej *Plasmodium falciparum* i obok właściwości antykonwulsyjnych wykazują też aktywność przeciwmalaryczną. Jednak znacznie bardziej aktywne wobec wspomnianego enzymu okazały się *akrydynodiony*, a szczególnie *floksakryna*, która również posiada w swojej strukturze sprzężony układ enaminonowy:



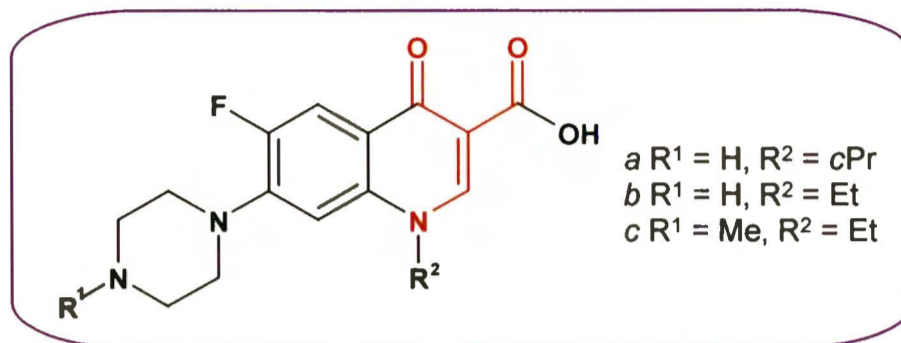
Kolejną grupą interesujących enaminonów są *pochodne pirolidynowe* oraz otrzymywane z nich *5-(3-aminopropyl)izoksazole* i odpowiednie *pirazole* posiadające – jak donoszą Darnhardt i Bauer [222] – znaczącą aktywność przeciwhistaminową:



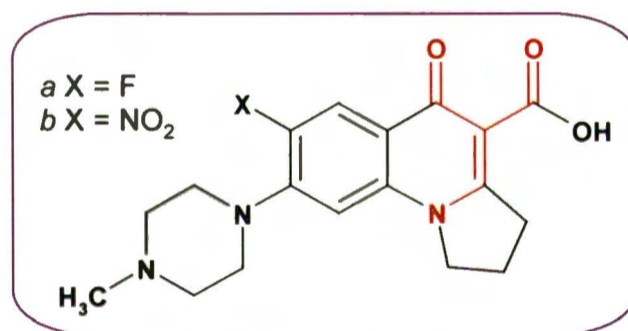
Badając właściwości przeciwzapalne substancji zawierających układ enaminonowy, wspomnieni autorzy [223] testowali także związki mogące być potencjalnymi *mimetykami kwasu arachidonowego*. Najbardziej aktywne okazały się związki *a* i *b* o strukturach zaprezentowanych poniżej. Zachęceni dobrym wynikiem rozszerzyli znacznie swe badania w celu otrzymania nowej serii niesteroidowych leków przeciwzapalnych (**NSAIDs** – *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*), nie wywołujących niekorzystnych efektów opisanych dla dostępnych i stosowanych środków.



Pośród bardzo skutecznych środków antybakteryjnych, których głównym fragmentem jest układ enaminonowy, należy wymienić *chinolony* [224]. Szczególnie *fluorowane chinolony*, a wśród nich *ciprofloksacyna* (*a*), *norfloksacyna* (*b*) i *perfloksacyna* (*c*) są jednymi z najbardziej skutecznie działających doustnych leków antybakteryjnych.

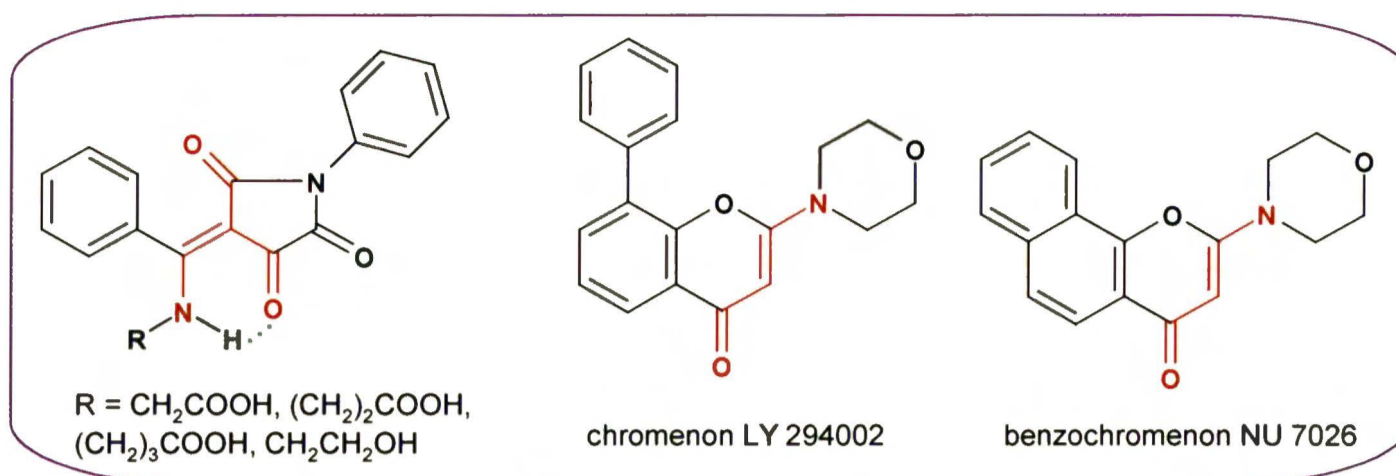


Ciprofloksacyna jest stosowana w infekcjach dróg moczowych, nieżytach jelitowych, zapaleniach dróg oddechowych i skóry, również w przypadku chorób wenerycznych. Fluorochinolony są bardzo efektywnymi lekami przeciw bakteriom Gram(-). Michael i współautorzy [225] zaproponowali nowe, *tricykliczne analogi chinolonów*, jako obiecujące środki przeciw bakteriom Gram(+), anaerobom i mykobakteriom, jak również posiadające aktywność przeciwnowotworową. I tak związek *a* – analog perfloksacyny – okazał się bardzo skuteczny przeciw bakteriom *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli*. Również związek *b* posiada znaczącą aktywność wobec szerokiej grupy mikroorganizmów.

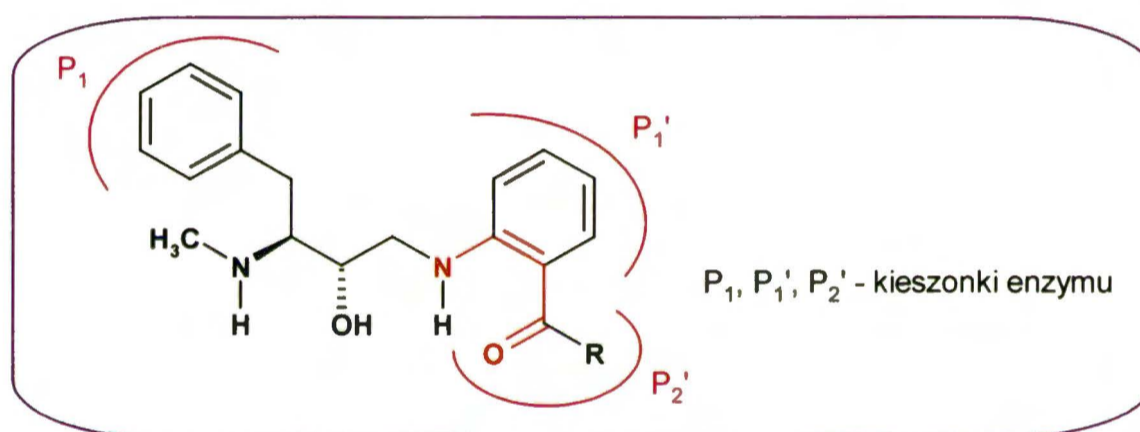


Wspomniałam także o aktywności przeciwnowotworowej. W literaturze można znaleźć kilka przykładów związków o takich właściwościach, zawierających w swej strukturze sprzężony układ enaminonowy. Należą do nich *wywodzące się z kwasu tetramowego zasady Schiffa* (*a*), znane z dużej aktywności przeciwnowotworowej [226], oraz *chromenony* (*b*) [227], które są selektywnymi inhibitorami enzymu naprawczego DNA (DNA-zależnej kinazy proteinowej, DNA-PK) i były z powodzeniem testowane klinicznie jako leki w radio- i chemioterapii nowotworów:

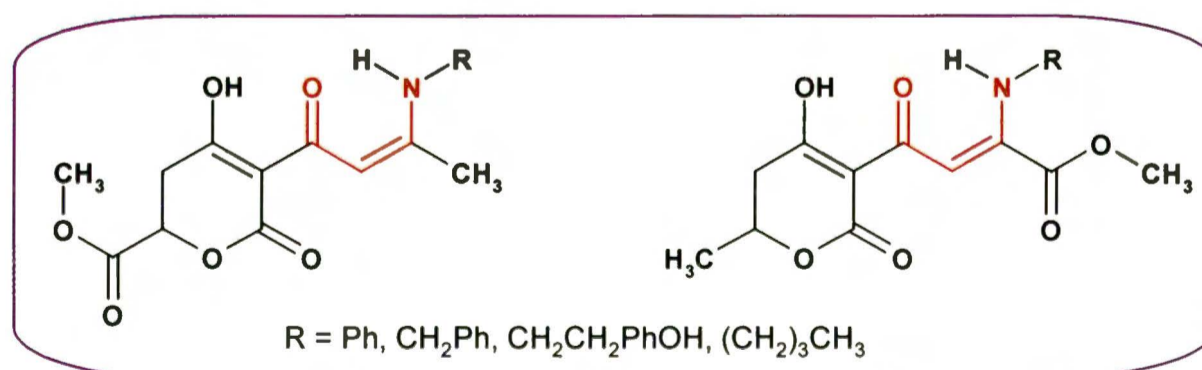




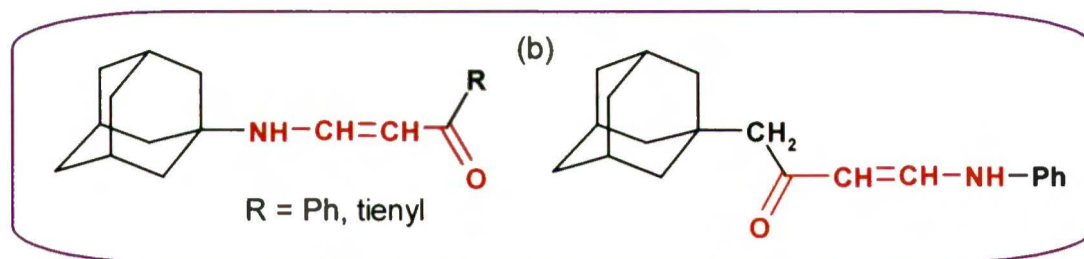
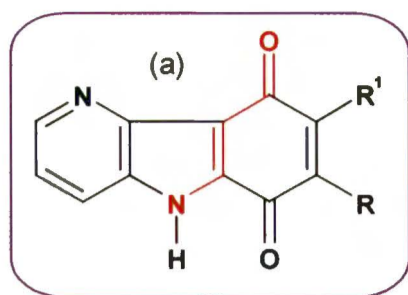
Układ enaminonowy znalazł również zastosowanie w projektowaniu potencjalnych, zróżnicowanych strukturalnie *inhibitorów proteazy wirusa HIV* (Human Immunodeficiency Virus) – PR-HIV. Inhibicja PR-HIV powoduje, że części wirusa stają się nieinwazyjne i nieaktywne, co przeciwdziała wnikaniu wirusa do komórek. Pierwszym związkiem zawierającym jednostkę enaminonową, zaprojektowanym specjalnie dla centrum aktywnego enzymu PR-HIV jest poniższy peptydomimetyk naśladujący ukrytą prolinę, pasującą do kieszonki P<sub>1</sub>' enzymu [228]:



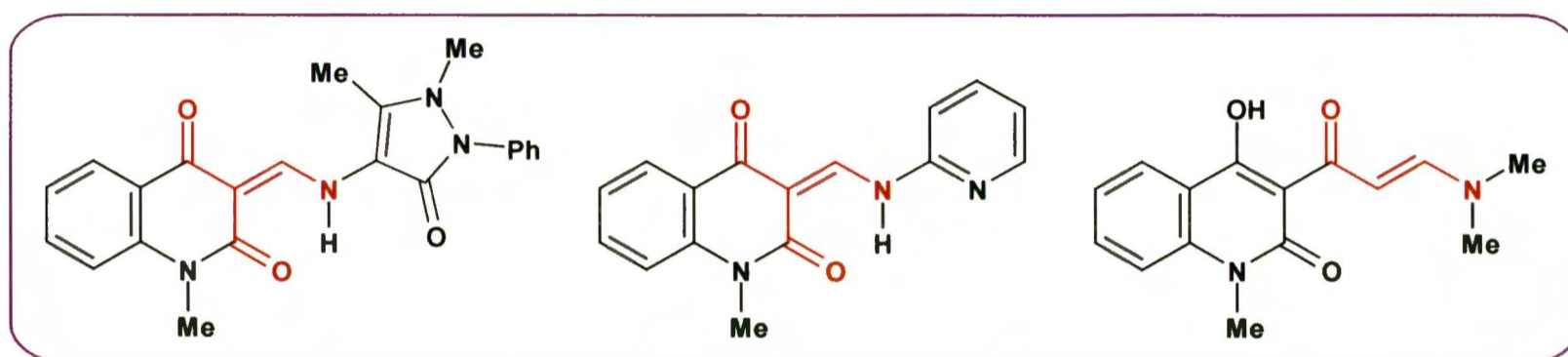
Postęp badań w projektowaniu inhibitorów PR-HIV doprowadził do odkrycia nowej klasy związków zawierających strukturę 2-pironu. Niektóre *4-hydroksy-2-pirony* zostały z sukcesem przebadane jako potencjalne środki terapeutyczne w leczeniu zakażeń wirusem HIV [229]:



Warto wspomnieć jeszcze o zawierających układ enaminonowy *6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirydo[3,2b]indol-9-onach* – analogach aktywnego kardioprotekcyjnie murrayachinonu (a) [230], o przeciwwirusowych enaminonach zawierających *podstawnik adamantylowy* (b) [231],

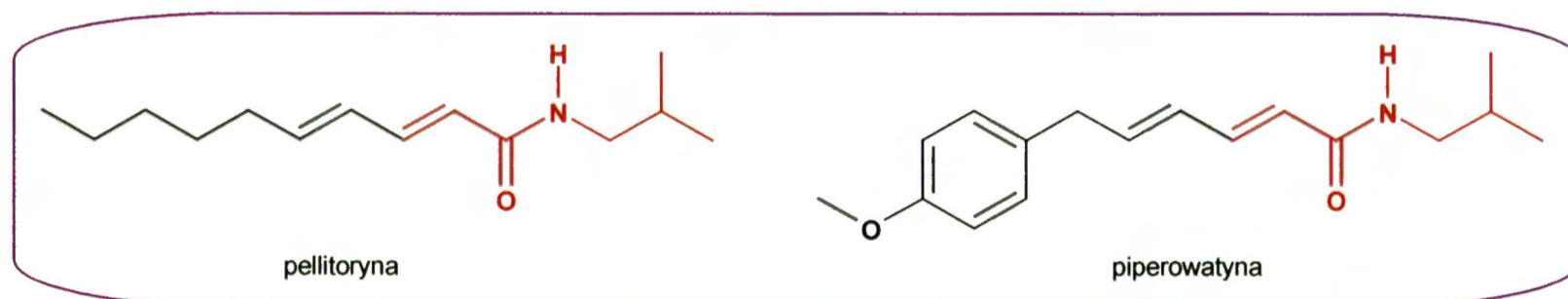


o pochodnych 4-hydrochinolinonów, wykazujących silną aktywność przeciw ślimakom *Biomphalaria alexandrina* i *Lymnaea natalensis* oraz larwom *Caenorhabditis elegans* i *Schistosoma mansonii*, które przenoszą schizostomię – groźną chorobę pasożytniczą regionów tropikalnych [232]



i o wymienionej wcześniej *multiflorynie*, która wykazuje aktywność hipoglikemiczną u myszy.

Pozostałe badane przeze mnie związki nie są tak rozpowszechnione jak enaminony, jednak również posiadają interesującą aktywność. Jednostka strukturalna  $\alpha,\beta$ -nienasyconego amidu jest obecna w pewnej grupie związków pochodzenia naturalnego, mających właściwości paraliżujące i toksyczne wobec niektórych insektów. Związki te – przykłady struktur poniżej – występują w niewielkich ilościach w rzadkich roślinach z rodzin *Compositae*, *Piperaceae* i *Rutaceae* [233], a 3-halogenopropenamidy są z powodzeniem wykorzystywane do ich syntezy.



Izomery *Z* kwasów 3-halogenopropenowych są bardzo interesujące ze względu na właściwości defoliujące, wykorzystywane w uprawach bawełny – stosowane są w opylaniu krzewów bawełny w celu pozbawienia ich liści, co ułatwia mechaniczny zbiór plonów [201]. Używane są także jako środki wysuszające w uprawach [233]. Izomery *E* nie wykazują takiej aktywności.

## V. BADANIA WŁASNE I DYSKUSJA WYNIKÓW

Nadrzędnym celem, który postawiłam sobie podczas wykonywania pracy doktorskiej, było *zbadanie wpływu szeroko pojętej struktury przestrzennej* (konfiguracji, konformacji, wiązania wodorowego) *na stałe sprzężenia spinowo-spinowego  $^{13}\text{C}-^{13}\text{C}$  w wybranych  $\alpha,\beta$ -nienasyconych układach karbonylowych.* Drugim celem było *ustalenie struktury tych związków w ich naturalnej postaci poprzez porównanie widm MRJ w ciele stałym i w roztworach.* Realizacja tak szeroko zakrojonych celów wymagała ostrożnego i rozsądnego wyboru oraz syntezy związków modelowych, a także szczegółowego zaplanowania pomiarów widm  $^{13}\text{C}$  MRJ INADEQUATE i CP MAS.

Decyzja o wyborze serii enaminonów oraz kwasów 3-halogenopropenowych i ich amidów jako związków modelowych nie była przypadkowa – uzasadniłam ją obszernie w części IV niniejszej rozprawy. W kilku słowach przypomnę tu najważniejsze kryteria tego wyboru. Otóż, kwasy i amidy 3-halogenopropenowe – zgodnie z danymi literaturowymi – występują w roztworze w postaci jednego izomeru o dobrze zdefiniowanej strukturze (por. cz.IV, p.2), nie tworzą skomplikowanych mieszanin różnych rotamerów, co dawało przesłankę, że będą one grupą doskonałych, prostych związków modelowych do badania wpływu konfiguracji ( $Z/E$ ) i podstawnika ( $X, -\text{NR}^1\text{R}^2$ ) na stałe sprzężenia  $J(\text{CC})$ . W takiej sytuacji pomiar widm INADEQUATE nie powinien stanowić większego problemu. W przypadku enaminonów należało się spodziewać znacznie bardziej skomplikowanego obrazu. Związki te mogą występować w postaci szeregu izomerów konfiguracyjno-konformacyjnych i zmierzenie stałych sprzężenia  $J(\text{CC})$  dla mieszaniny różnych rotamerów stanowiło duże wyzwanie. Rejestracja widm INADEQUATE w temperaturze pokojowej nie przynosi tu pozytywnych rezultatów – na przykład: sygnały węglowe 3° enaminoketonów są poszerzone, zaś w widmach związków 2° można wyodrębnić tylko ostre sygnały izomeru  $Z$  z wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ . W widmach 2° enaminoestrów zarówno sygnały izomeru  $Z$ , jak i  $E$  są wystarczająco ostre, by zmierzyć stałe sprzężenia, jednak należy pamiętać, że dla formy  $E$  są to wartości uśrednione. Właściwie tylko 3° enaminoaldehydy z grupą  $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $\text{R}^1 = \text{R}^2$ , które istnieją w postaci tylko jednego rotameru ( $E$ - $s$ - $E$ ) nadają się do pomiarów widm INADEQUATE w temperaturze pokojowej, ale ich sygnały również są poszerzone, co utrudnia dokładny pomiar stałych sprzężenia. Jedyną możliwość otrzymania stałych  $J(\text{CC})$  w różnych izomerach enaminonów stwarza obniżenie temperatury pomiaru, pozwalające wyhamować rotację wokół formalnie pojedynczych wiązań  $\text{C}-\text{C}$  i  $\text{C}-\text{N}$ . Taki sposób postępowania daje niepowtarzalną szansę zmierzenia stałych sprzężenia  $J(\text{CC})$  dla różnych form danego związku jednocześnie w tych samych warunkach i stwarza możliwość zbadania wpływu konfiguracji ( $Z/E$ ), konformacji ( $s$ - $Z/s$ - $E$  – wokół wiązań

C–C i C–N), podstawnika ( $-\text{NR}^1\text{R}^2$  oraz  $-\text{C}(\text{O})-\text{X}$ ,  $\text{X} = \text{H}, \text{Me}, \text{OEt}$ ) oraz wiązania wodorowego  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$  na ten parametr MRJ.

Obniżenie temperatury do około  $-80 \div -90^\circ\text{C}$  w przypadku enaminonów jest konieczne, ponieważ w skali czasu MRJ średnie czasy życia poszczególnych rotamerów są bardzo krótkie. Ponadto układ form związku w próbce jest złożoną funkcją względnych energii konformerów oraz polarności rozpuszczalnika. Ważną rolę odgrywa też stężenie próbki, decyduje ono bowiem o możliwości tworzenia międzycząsteczkowych wiązań wodorowych. Oczywistym jest fakt, że w miarę rozcieńczania próbki równowaga będzie przesunąć się w kierunku izomeru zawierającego wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe. Oczekiwane niewielkie stężenia poszczególnych form w próbce w stosunku do całkowitego stężenia związku mogą stanowić duży problem przy wymagających eksperymentach INADEQUATE, dla których przyjęło się używać co najmniej 150 mg związku (stężenie min. 1.5 M) i stosować całonocne sumowanie widm (niska temperatura wyklucza pomiar przez całą noc). Oczywiście przy tego typu pomiarach ważny jest rozsądny dobór rozpuszczalników. Inny problem stanowi właściwe rozpoznanie struktury stereoizomerów obecnych w próbce – nie można jej określić bez podjęcia osobnych badań i za każdym razem powinna być potwierdzana przy użyciu kilku niezależnych technik MRJ.

Jak widać, realizacja głównego celu mojej pracy tylko na pozór wydawała się zadaniem prostym, tym bardziej, że dotychczas nie było w literaturze doniesień o mierzeniu stałych sprzężenia  $J(\text{CC})$  w niskiej temperaturze. Podobnie zmierzenie stałych  $J(\text{CC})$  w różnych rotamerach danego związku w porównywalnych warunkach – bez wymuszania konformacji przez wprowadzenie dodatkowych podstawników lub zamknięcie pierścienia – było do tej pory poza zasięgiem badaczy.

W części eksperymentalnej (cz.VI) szczegółowo opisuję *sposoby otrzymywania poszczególnych grup związków*. W przypadku enaminonów są to stosunkowo duże serie. Ich synteza była świadomie zaplanowana w celu otrzymania związków w postaci stałej – służyło temu wprowadzanie coraz bardziej rozgałęzionych grup aminowych. Zadanie to w dużej mierze udało się zrealizować – kilka enaminonów to ciała stałe i dla nich zostały zmierzone widma MRJ CP MAS. Wyniki te są bardzo wartościowe, gdyż wnoszą nowe informacje na temat struktury tych związków w ich naturalnej postaci, a wiadomo, że większość enaminonów w temperaturze pokojowej ma postać oleistą. Szczegółowe niskotemperaturowe pomiary stałych sprzężenia  $J(\text{CC})$  zostały wykonane dla wybranych przedstawicieli każdej z grup badanych związków.

Osobną grupę związków modelowych stanowią enaminoketony aryłowe i ich tioanalogi. Wszystkie związki tej serii są ciałami stałymi i dla wszystkich zostały otrzymane widma MRJ CP MAS, które następnie porównałam z widmami zmierzonymi w roztworach. Ponieważ ze względu na bardzo objętościowe podstawniki po obu stronach układu enaminonowego związki te w roztworze

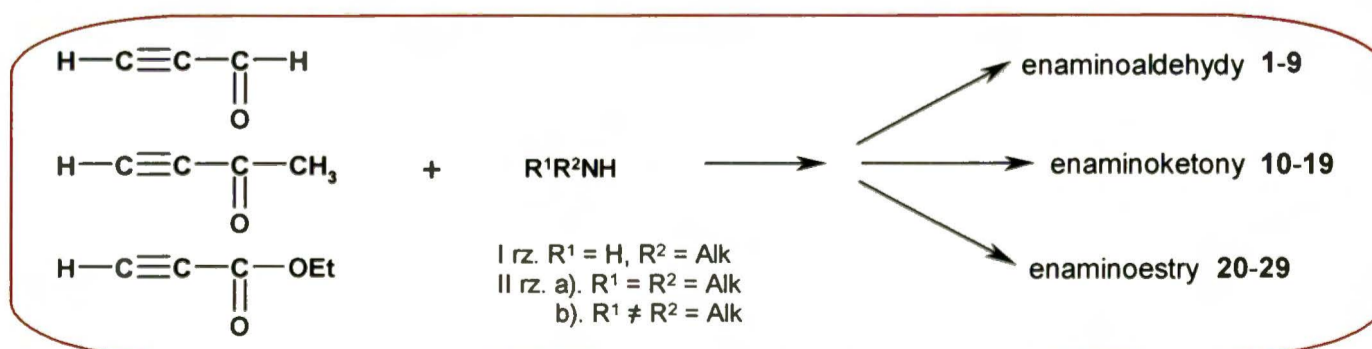
istnieją w postaci tylko jednego izomeru (*Z-s-Z-s-E*, z wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym N–H···O), dla wszystkich zostały zmierzone widma INADEQUATE w temperaturze pokojowej. Pozwoliło to zbadać wpływ heteroatomu (C=X, X = O lub S) oraz podstawników w obrębie układów arylowych na stałe sprzężenia  $^1J(\text{CC})$ .

Równoległe z badaniami eksperymentalnymi prowadziłam *obliczenia kwantowo-mechaniczne metodą DFT* w celu otrzymania teoretycznych wartości *stałych sprzężenia*  $^nJ(\text{CC})$ . Porównanie otrzymanych wyników pozwoliło mi odpowiedzieć na ważne praktyczne pytanie, jak dobrze obliczenia teoretyczne odtwarzają zmierzone wartości tych stałych. Otrzymanie wiarygodnych korelacji  $^nJ(\text{CC})_{\text{eksp.}}$  vs.  $^nJ(\text{CC})_{\text{obl.}}$  daje możliwość szacowania wartości stałych sprzężenia węgiel-węgiel w związkach i konformerach nietrwałych lub syntetycznie niedostępnych, dla których wykonanie pomiaru nie jest możliwe. Drugim obliczanym parametrem MRJ były *stałe ekranowania*  $\sigma$ . Są one źródłem cennej informacji o strukturze badanych związków, gdyż – w korelacji z eksperymentalnymi przesunięciami chemicznymi – potwierdzają poprawne przypisanie struktur poszczególnych konformerów. Każde odchylenie od zależności  $\delta(\text{X})_{\text{eksp.}}$  vs.  $\sigma(\text{X})_{\text{obl.}}$  sugeruje, że zoptymalizowana geometria nie jest zgodna z rzeczywistą strukturą związku. Wszystkie obliczenia wykonałam z użyciem pakietu *Gaussian03* na poziomie DFT/B3LYP/6-311++G(2d,p) zastosowanym zarówno do optymalizacji geometrii cząsteczek, jak i do obliczeń wybranych parametrów MRJ (spójność obliczeń). Jedynie w początkowych etapach pracy korzystałam z programu *deMon*.

## 1. Metody otrzymywania związków modelowych

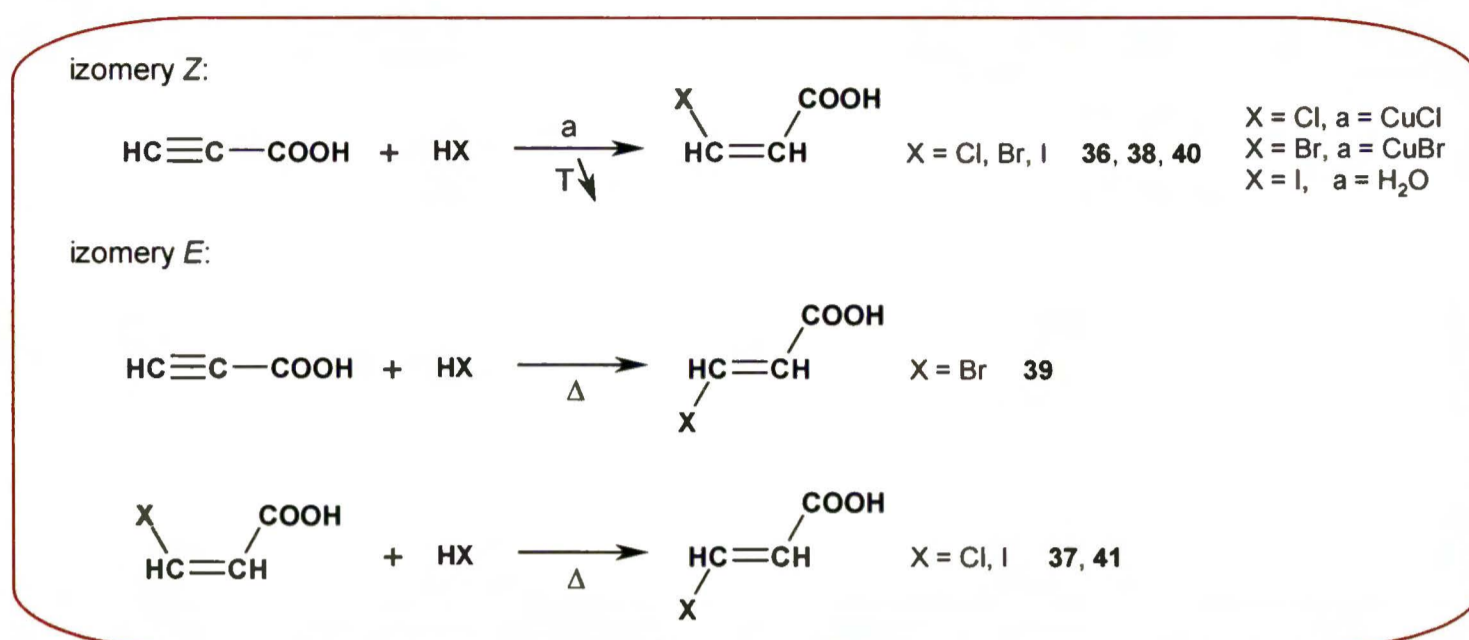
Przy wyborze metod syntezy związków modelowych kierowałam się dostępnością substratów, końcową czystością produktów i łatwością ich wydzielenia z mieszanin poreakcyjnych oraz minimalnym ryzykiem wystąpienia produktów ubocznych.

Enaminony syntetyzowałam poprzez addycję odpowiednich amin do dostępnych handlowo ( $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{COOEt}$ ) lub otrzymanych uprzednio ( $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{COCH}_3$ ,  $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CHO}$ ) związków acetylenokarbonylowych:



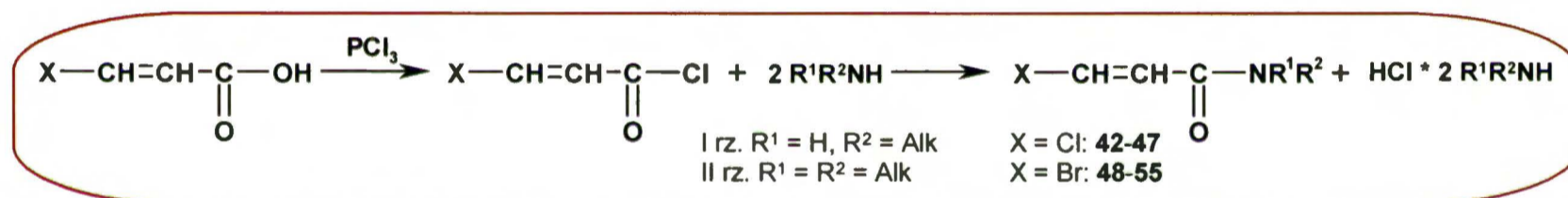
Schemat 1. Otrzymywanie enaminonów.

Kwasy 3-halogenopropenowe o konfiguracji Z oraz kwas (E)-3-bromopropenowy otrzymywałam przez addycję odpowiednich kwasów halogenowodorowych do kwasu propynowego, zaś kwasy: (E)-3-chloro- i (E)-jodopropenowy – w wyniku izomeryzacji form Z:



Schemat 2. Otrzymywanie kwasów 3-halogenopropenowych.

3-Halogenopropenoamidy otrzymywałam w reakcji amin z chlorkami kwasów 3-halogenopropenowych o odpowiedniej konfiguracji:



Schemat 3. Otrzymywanie 3-halogenopropenoamidów.

Szczegółowy opis syntez przedstawiłam w części eksperymentalnej (cz.VI), tam również opisałam sposoby i warunki wykonywania pomiarów widm MRJ.

## 2. Stałe sprzężenia <sup>n</sup>J(CC) w enaminonach

W celu uzyskania podstawowego poglądu na możliwe zmiany stałych <sup>n</sup>J(CC) w tych układach w zależności od konfiguracji i konformacji, przeprowadziłam wstępne obliczenia dla różnych form winyloketonu i najprostszego enaminoketonu oraz propenalu i najprostszego enaminoaldehydu metodą DFT (*deMon, Gaussian03*). Rozważane struktury przedstawiłam na *schemacie 4*, a wyniki obliczeń zebrałam w *tabeli 24*.

Schemat 4. Konformery winyloketonu i najprostszego enaminoketonu oraz propenalu i najprostszego enaminoaldehydu.

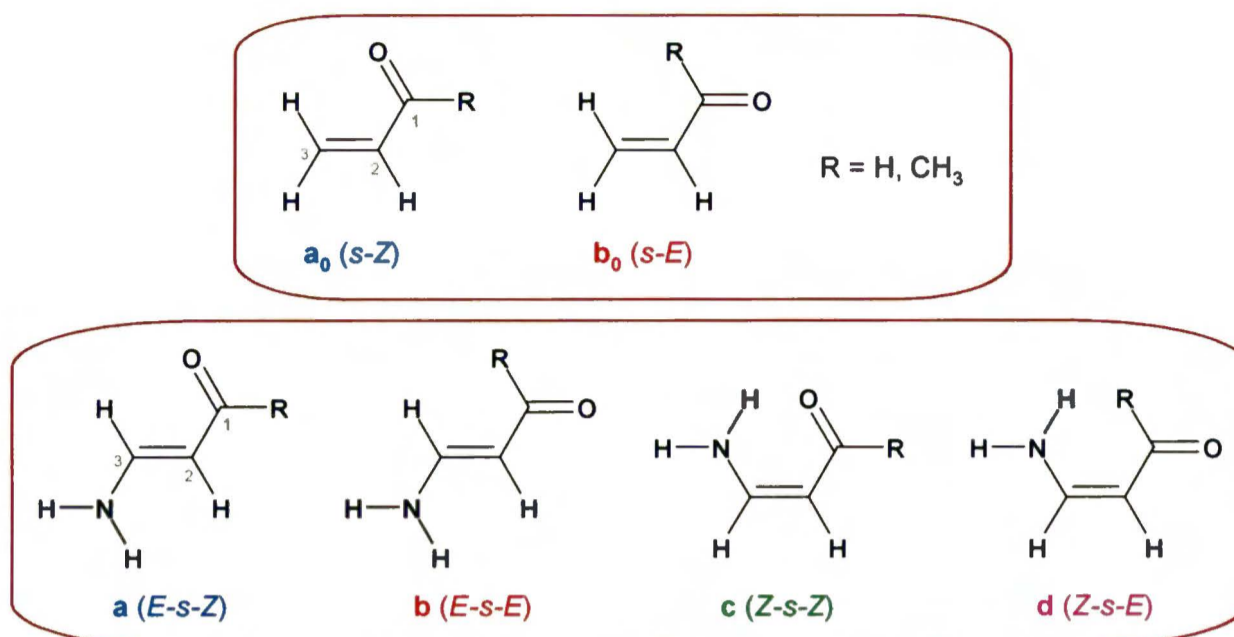


Tabela 24. Wstępne obliczenia stałych sprzężenia  ${}^nJ(CC)$  [Hz] w różnych konformerach najprostszyc enaminonów (DFT, A: *deMon*, B: *Gaussian03*).

| forma                | KETONY        |      |               |      |                 |      |               |      |                 |      |                 |      | ALDEHYDY      |      |               |      |               |      |
|----------------------|---------------|------|---------------|------|-----------------|------|---------------|------|-----------------|------|-----------------|------|---------------|------|---------------|------|---------------|------|
|                      | ${}^1J(CC)$   |      |               |      |                 |      | ${}^2J(CC)$   |      |                 |      | ${}^3J(CC)$     |      | ${}^1J(CC)$   |      |               |      | ${}^2J(CC)$   |      |
|                      | ${}^1J(C1C2)$ |      | ${}^1J(C2C3)$ |      | ${}^1J(C1CH_3)$ |      | ${}^2J(C1C3)$ |      | ${}^2J(C2CH_3)$ |      | ${}^3J(C3CH_3)$ |      | ${}^1J(C1C2)$ |      | ${}^1J(C2C3)$ |      | ${}^2J(C1C3)$ |      |
|                      | A             | B    | A             | B    | A               | B    | A             | B    | A               | B    | A               | B    | A             | B    | A             | B    | A             | B    |
| $a_0$ ( <i>s-Z</i> ) | 46.0          | 51.7 | 64.6          | 75.0 | 38.4            | 41.9 | -1.0          | -0.2 | 21.2            | 17.9 | 1.8             | 1.9  | 45.0          | 51.2 | 63.2          | 74.2 | -0.4          | -0.7 |
| $b_0$ ( <i>s-E</i> ) | 47.7          | 52.6 | 60.0          | 70.9 | 38.3            | 41.9 | 3.4           | 2.0  | 19.3            | 16.1 | -0.7            | -0.7 | 46.7          | 52.1 | 62.0          | 72.4 | 5.5           | 3.9  |
| $a$ ( <i>E-s-Z</i> ) | 56.7          | 61.0 | 73.1          | 80.8 | 38.6            | 41.8 | 3.6           | 2.5  | 22.7            | 18.9 | 2.2             | 2.4  | 55.0          | 60.2 | 70.9          | 78.8 | 3.1           | 2.1  |
| $b$ ( <i>E-s-E</i> ) | 58.8          | 62.9 | 67.6          | 77.2 | 37.1            | 41.2 | 7.3           | 5.8  | 20.2            | 16.8 | -1.5            | -0.9 | 58.7          | 62.7 | 71.4          | 79.1 | 10.9          | 8.7  |
| $c$ ( <i>Z-s-Z</i> ) | 55.2          | 60.2 | 64.4          | 72.9 | 37.9            | 40.9 | -0.3          | -0.4 | 18.1            | 15.9 | 3.7             | 3.4  | 53.4          | 58.9 | 62.1          | 70.9 | -0.3          | -0.9 |
| $d$ ( <i>Z-s-E</i> ) | 57.7          | 60.6 | 67.4          | 76.5 | 36.4            | 39.2 | 2.3           | 1.8  | 20.4            | 16.6 | -1.1            | -1.1 | 58.2          | 62.2 | 66.6          | 75.4 | 3.0           | 2.1  |

Na podstawie powyższych danych mogłam oczekiwać, że będzie istniał zauważalny wpływ zarówno *konformacji*, jak i *konfiguracji* na stałe sprzężenia  ${}^nJ(CC)$  w układzie enaminonowym. Widać tu kilka prawidłowości:

- ↪ stała sprzężenia  ${}^1J(C1C2)$  przez wiązanie formalnie pojedyncze C–C jest większa w konformerach *s-E* niż w *s-Z* ( $\Delta \sim 2$  Hz w ketonach,  $\Delta \sim 4$  Hz w aldehydach);
- ↪ stała  ${}^1J(C2C3)$  przez wiązanie podwójne C=C w izomerach Z (z możliwym wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym N–H⋯O) jest znacznie mniejsza niż w izomerach E, również stała  ${}^1J(C1C2)$  jest mniejsza dla konfiguracji Z;
- ↪ stałe przez dwa wiązania  ${}^2J(CC)$  także mogą być pomocne w określaniu konformacji wokół wiązania C–C – stała  ${}^2J(C1C3)$  jest większa w konformerach *s-E* niż w *s-Z*.

Chociaż porównanie skuteczności obliczeń prowadzonych z użyciem programów zaimplementowanych w pakietach *Gaussian* i *deMon* nie było moim zadaniem, to uważam, że różnica pomiędzy wartościami obliczonymi za pomocą obydwu programów wymaga pewnego komentarza.

Wynika ona przede wszystkim z faktu, że *deMon* w obliczeniach stałych sprzężenia zaniedbuje człon spinowo-dipolowy  $J(\text{SD})$ , który może mieć znaczący udział w wartościach stałych  $J(\text{CC})$ . *Gaussian* uwzględnia wszystkie cztery człony mechanizmu sprzężenia, ponadto pozwala samodzielnie wybrać funkcjonal i zestaw baz nie tylko do obliczeń wybranych parametrów MRJ, ale także do optymalizacji geometrii cząsteczek. W *deMonie* na etapie obliczeń stałych sprzężenia taka możliwość również istnieje, ale optymalizacja geometrii z jego użyciem nie daje dobrych wyników, co pociąga za sobą konieczność szukania innych programów, pomocnych w zoptymalizowaniu geometrii. Dla *deMona* wybrałam do tego celu system TURBOMOLE(BIOSYM/MSI), w którym wybór baz i funkcjonałów jest bardzo ograniczony. *Gaussian* pod tym względem daje spójność obliczeń, ponieważ zarówno optymalizacja geometrii cząsteczek, jak i obliczanie stałych sprzężenia lub ekranowania są w nim prowadzone z zastosowaniem tego samego zestawu baz i funkcjonałów. Jest to kwestia bardzo istotna, gdyż niewielkie różnice w bazach mogą powodować znaczne zmiany wartości obliczonych parametrów i przez to mogą uniemożliwić ich bezpośrednie porównywanie.

\* \* \* \* \*

Najprostszymi enaminonami pod względem zróżnicowania rotamerów są trzeciorzędowe enaminoaldehydy z grupą  $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $\text{R}^1 = \text{R}^2$ . Tworzą one tylko jedną formę – *E-s-E*, więc od nich postanowiłam zacząć swoje badania. Następnie wybrałam jeden enaminoaldehyd 3° o różnych grupach alkilowych związanych z atomem azotu ( $\text{R}^1 \neq \text{R}^2$ , możliwość obserwacji dwóch rotamerów wokół wiązania C–N) oraz jeden enaminoaldehyd 2°, w którym może wystąpić zmiana konfiguracji wokół wiązania C=C i utworzenie wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego N–H...O. Stopniując trudności, przeszłam do enaminketonów: 3° z grupą  $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $\text{R}^1 = \text{R}^2$ , które mogą tworzyć dwa rotamery wokół wiązania C–C, zaś w 2° można spodziewać się wszystkich możliwych zmian – konfiguracji, konformacji i wiązania wodorowego. Ostatnią grupę stanowiły enaminoestry – tu zadanie było najtrudniejsze z uwagi na dodatkową możliwość rotacji wokół wiązania C–O w obrębie grupy estrowej.

## 2.1. Dobór baz i funkcjonałów do obliczeń metodą DFT

Do zbadania skuteczności różnych baz i funkcjonałów w obliczeniach stałych sprzężenia  ${}^nJ(\text{CC})$  wybrałam 4-dimetyloamino-but-3-en-2-on (**12**)  $\text{C}^1\text{H}_3-\text{C}^1(\text{O})-\text{C}^2\text{H}=\text{C}^3\text{H}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , który istnieje w postaci dwóch konformerów: *E-s-Z* (**12a**) i *E-s-E* (**12b**) w wyniku rotacji wokół formalnie pojedynczego wiązania C–C. Dla obu tych form testowałam różne zestawy baz i funkcjonałów tak, by otrzymać stałe sprzężenia  ${}^nJ(\text{CC})$  najbardziej zgodne z eksperymentem (*tabela 25*). Pakiet programów *Gaussian03* [32], pozwalający nie tylko obliczać parametry MRJ w znacznie krótszym czasie niż *deMon*, ale także – za pomocą nakładki *GaussView* – wizualizować geometrię



poszczególnych form funkcjonuje w naszym zespole od drugiej połowy 2004 roku i całkowicie zastąpił *deMon*, który dotychczas był jedynym programem używanym do obliczeń stałych sprzężenia spinowo-spinowego metodą DFT. Spośród użytych zestawów (m.in. B3PW91/6-311++G(d,p), B3LYP/6-311++G(2d,p), B3LYP/aug-cc-pVDZ, baza programu *deMon*: B88PW/dzvp) poziom B3LYP/6-311++G(2d,p) okazał się najlepszy i tę metodę zastosowałam do optymalizacji geometrii i obliczeń stałych sprzężenia  ${}^nJ(\text{CC})$  oraz stałych ekranowania  $\sigma$  we wszystkich badanych związkach, co dało wspomnianą wcześniej spójność wyników. Całą procedurę można zapisać skrótowo jako: DFT/B3LYP/6-311++(2d,p)//B3LYP/6-311++(2d,p).

**Tabela 25.** Stałe sprzężenia  ${}^nJ(\text{CC})$  w związku **12** obliczone z zastosowaniem różnych baz i funkcjonałów.

| ${}^nJ(\text{CC})$ [Hz]            |     | ${}^1J(\text{C1}'\text{C1})$ | ${}^1J(\text{C1C2})$ | ${}^1J(\text{C2C3})$ | ${}^2J(\text{C1}'\text{C2})$ | ${}^2J(\text{C1C3})$ | ${}^3J(\text{C1}'\text{C3})$ |
|------------------------------------|-----|------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------------|----------------------|------------------------------|
| eksp. ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) | 12a | 42.1                         | 60.9                 | 71.3                 | 17.2                         | 3.5                  | 2.8                          |
|                                    | 12b | 41.2                         | 62.2                 | 70.4                 | 14.0                         | 6.6                  | –                            |
| deMon                              | 12a | 38.4                         | 56.7                 | 74.9                 | 22.9                         | 3.8                  | 2.1                          |
|                                    | 12b | 37.2                         | 58.9                 | 69.5                 | 20.5                         | 7.6                  | -1.4                         |
| B3LYP/6-311++G(2d,p)               | 12a | 41.6                         | 60.8                 | 79.2                 | 19.1                         | 2.9                  | 2.3                          |
|                                    | 12b | 41.0                         | 62.9                 | 75.8                 | 16.5                         | 6.3                  | -0.9                         |
| B3PW91/6-311++G(d,p)               | 12a | 38.8                         | 57.2                 | 75.6                 | 18.0                         | 2.8                  | 2.2                          |
|                                    | 12b | 37.8                         | 59.5                 | 72.5                 | 15.7                         | 6.0                  | -0.9                         |
| B3LYP/aug-cc-vpdz                  | 12a | 59.2                         | 81.5                 | 97.8                 | 17.2                         | 1.8                  | 2.1                          |
|                                    | 12b | 57.3                         | 86.0                 | 95.9                 | 16.1                         | 4.1                  | -1.3                         |

Dodatkowym kryterium wyboru tego zestawu baz i funkcjonałów był fakt, że obliczone za jego pomocą stałe sprzężenia  ${}^nJ(\text{CH})$  były również najbardziej zbliżone do wartości eksperymentalnych – pozostałe zestawy bardzo zaniżały lub zawyżały ich wartości.

Obliczenia teoretyczne stałych  ${}^nJ(\text{CC})$  miały na celu znalezienie odpowiedzi na ważne praktyczne pytanie – jak dokładnie eksperymentalne wartości tych stałych mogą być odtworzone przez metody kwantowo-mechaniczne. Opublikowane w ostatnim czasie wyniki prac zespołu IX IChO PAN dla szerokiej grupy podstawionych związków aromatycznych [84] wykazały, że obliczenia wykonane metodą DFT mogą odtwarzać eksperymentalne wartości stałych  ${}^1J(\text{CC})$  z dużą dokładnością (do  $\pm 0.5$  Hz). W przypadku enaminonów problem jest bardziej złożony, ponieważ odpowiednie stałe pozostają pod wpływem rozpuszczalnika i obecności między- i/lub wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych.

## 2.2. Enaminoaldehydy

Jak wcześniej wspomniałam – są to najprostsze układy modelowe typu enamionowego. Enaminoaldehydy trzeciorzędowe tworzą wyłącznie rozciągnięty konformer *E-s-E*, bez domieszki układu *E-s-Z*, co w przypadku grupy  $-NR^1R^2$ , gdy  $R^1 = R^2$ , daje tylko jedną formę w roztworze, zaś gdy  $R^1 \neq R^2$  istnieje możliwość obserwacji dwóch rotamerów wokół wiązania C–N. Enaminoaldehydy drugorzędowe, zawierające grupę  $-NHR$ , mogą tworzyć również izomer *Z* z wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym  $N-H\cdots O$ .

Do szczegółowych niskotemperaturowych pomiarów wybrałam trzy proste enaminoaldehydy: 2°:  $H-C(O)-CH=CH-NH*i*Pr$  (**1**), 3° z  $R^1 = R^2$ :  $H-C(O)-CH=CH-NMe_2$  (**2**) ( $-90^\circ C$ ,  $CD_2Cl_2$  i  $CD_3OD$ ) i 3° z  $R^1 \neq R^2$ :  $H-C(O)-CH=CH-N(Me)*i*Pr$  (**7**) ( $-40^\circ C$ ,  $CDCl_3$ ). Ponadto stałe  $^1J(CC)$  zostały zmierzone dla związków: **3** ( $-NEt_2$ ), **4** ( $-N*i*Pr_2$ ) i **5** ( $-N*c*Hex_2$ ) ( $-40^\circ C$ ,  $CDCl_3$ ).

### 2.2.1. Optymalizacja geometrii konformerów

Pierwszym etapem badań było zoptymalizowanie geometrii konformerów i obliczenie interesujących mnie parametrów MRJ – stałych ekranowania  $\sigma$  i stałych sprzężenia  $J$ . Obliczone metodą DFT względne wartości energii różnych form pozwalają wstępnie przewidzieć możliwy rozkład populacji stereoizomerów w rozpuszczalnikach niepolarnych. Przypominam, że w celu uzyskania spójnych wyników optymalizację geometrii wszystkich konformerów przeprowadziłam stosując ten sam zestaw baz i funkcjonałów – procedurę zapisywaną skrótowo jako: DFT/B3LYP/6-311++G(2d,p)//B3LYP/6-311++G(2d,p).

Enaminoaldehyd **2** ( $-NMe_2$ ) tworzy tylko rozciągnięty konformer **2b** (*E-s-E*). Dla porównania zoptymalizowałam też geometrię formy **2a** (*E-s-Z*) (*rysunek 1*). Wybrane parametry geometrii zebrałam w *tabeli 26*.

**Rysunek 1.** Zoptymalizowane struktury (DFT/B3LYP/6-311++G(2d,p)) dwóch możliwych konformerów związku **2** (kolory atomów: C – ciemnoszary, H – jasnoszary, O – czerwony, N – niebieski).

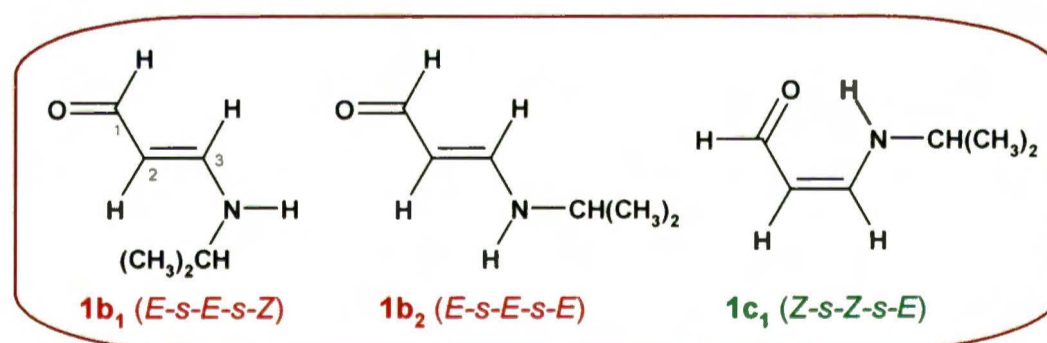


Tabela 26. Wybrane parametry geometrii stereoizomerów związku 2.

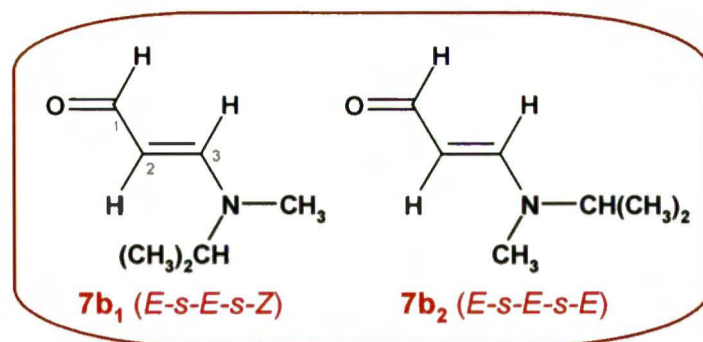
| parametry                                    | izomery <i>E</i> |         |
|--|------------------|---------|
|  | 2a               | 2b      |
| względna energia,<br>E [kcal/mol] ([kJ/mol]) | 0.94<br>(3.93)   | 0       |
| długości wiązań, d [Å]                       |                  |         |
| C1–C2  | 1.449            | 1.443   |
| C2–C3  | 1.362            | 1.359   |
| kąty między wiązaniami, $\theta$ [°]         |                  |         |
| O–C1–C2                                      | 126.19           | 125.60  |
| C1–C2–C3                                     | 119.73           | 119.47  |
| C2–C3–N                                      | 128.04           | 128.03  |
| C3–N–C <sup>a</sup>                          | 120.78           | 120.50  |
| C3–N–C <sup>b</sup>                          | 120.96           | 120.30  |
| kąty dwuścienne, $\phi$ [°]                  |                  |         |
| H1–C1–C2–C3                                  | 178.47           | -179.51 |
| O–C1–C2–C3                                   | -1.27            | 179.89  |
| C1–C2–C3–N                                   | 177.84           | 177.45  |
| C2–C3–N–C <sup>a</sup>                       | 169.44           | 167.06  |
| C2–C3–N–C <sup>b</sup>                       | 2.45             | 3.78    |
| moment dipolowy, $\mu$ [D]                   | 6.0              | 7.1     |

Konformer *E-s-E* ma energię niższą o około 4 kJ/mol. Obie formy są płaskie w obrębie sprzężonego układu enaminonowego, jedynie grupy metylowe znajdują się poza tą płaszczyzną.

Z powodu zahamowanej rotacji wokół formalnie pojedynczych wiązań C–C i C–N enaminoaldehyd **1** (-NH*i*Pr) może teoretycznie istnieć w postaci ośmiu różnych izomerów: **1a<sub>1</sub>** (*E-s-Z-s-Z*), **1a<sub>2</sub>** (*E-s-Z-s-E*), **1b<sub>1</sub>** (*E-s-E-s-Z*), **1b<sub>2</sub>** (*E-s-E-s-E*), **1c<sub>1</sub>** (*Z-s-Z-s-E*), **1c<sub>2</sub>** (*Z-s-Z-s-Z*), **1d<sub>1</sub>** (*Z-s-E-s-E*) i **1d<sub>2</sub>** (*Z-s-E-s-Z*). Zgodnie z danymi literaturowymi w roztworze należy się spodziewać obecności dwóch form *E-s-E* różniących się konformacją wokół wiązania C–N (**1b<sub>1</sub>** i **1b<sub>2</sub>**) oraz izomeru *Z* z wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym N–H⋯O (**1c<sub>1</sub>**).

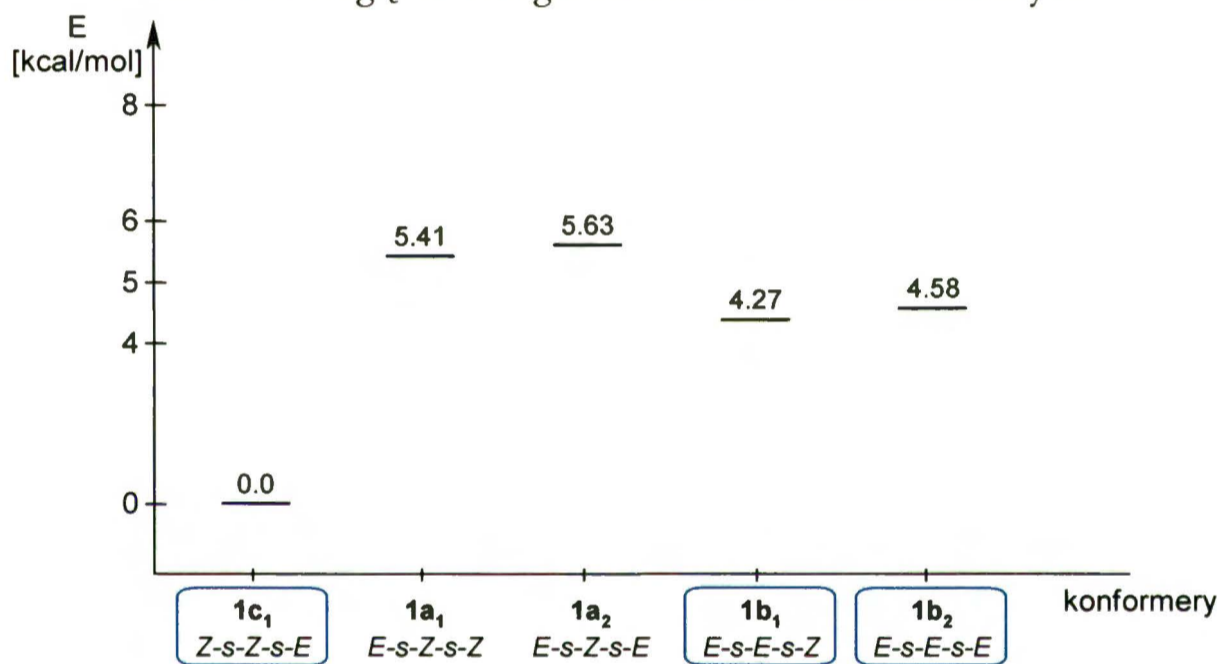


W przypadku enaminoaldehydu **7** (-N(Me)*i*Pr) – spośród czterech możliwych stereoizomerów: **7a<sub>1</sub>** (*E-s-Z-s-Z*), **7a<sub>2</sub>** (*E-s-Z-s-E*), **7b<sub>1</sub>** (*E-s-E-s-Z*), **7b<sub>2</sub>** (*E-s-E-s-E*) – oczekiwałam obecności dwóch form: **7b<sub>1</sub>** i **7b<sub>2</sub>** o różnej konformacji wokół wiązania C–N.

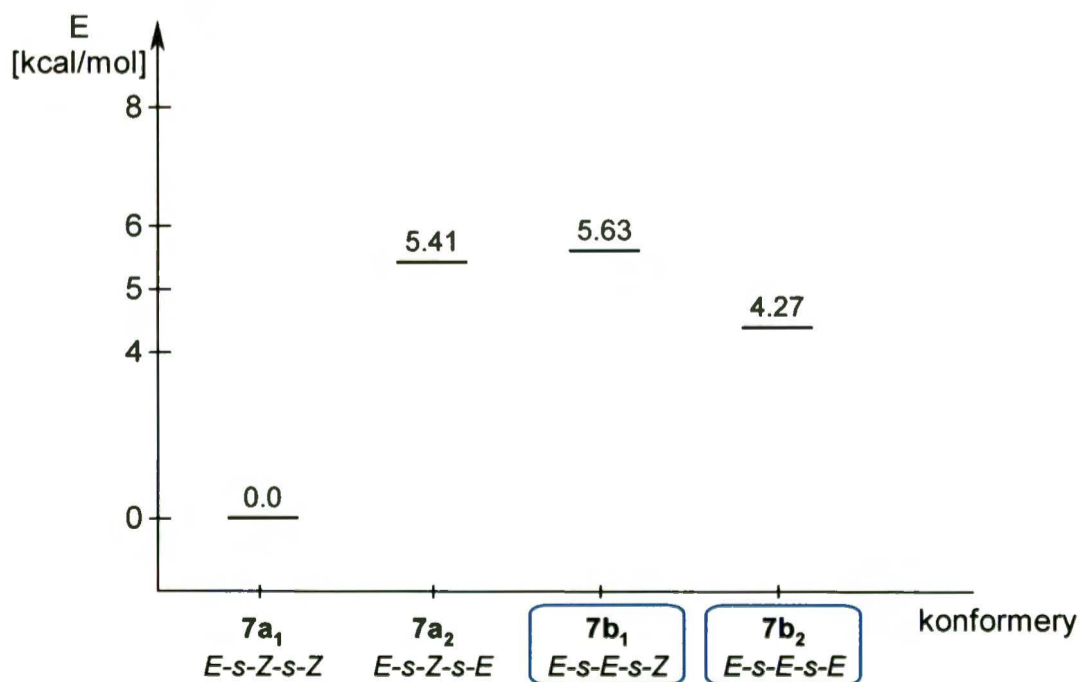


Dwa poniższe schematy przedstawiają diagramy energetyczne dla konformerów enaminoaldehydów **1** i **7** z uwzględnieniem form odpowiednio **1a<sub>1</sub>** i **1a<sub>2</sub>** oraz **7a<sub>1</sub>** i **7a<sub>2</sub>** z konformacją *s*-Z wokół wiązania C–N. Dla przejrzystości pominęłam wysokoenergetyczne formy **c<sub>2</sub>**, **d<sub>1</sub>** i **d<sub>2</sub>** związku **1**.

Schemat 5. Względne energie konformerów enaminoaldehydu **1**.



Schemat 6. Względne energie konformerów enaminoaldehydu **7**.



Na niebiesko zazaczyłam konformery, które zidentyfikowałam w roztworach – ponieważ są to formy o najniższej energii oznacza to, że obliczenia mogą być pomocne w przewidywaniu, których stereoizomerów należy spodziewać się w rzeczywistej próbce.

### 2.2.2. Identyfikacja stereoizomerów w próbkach

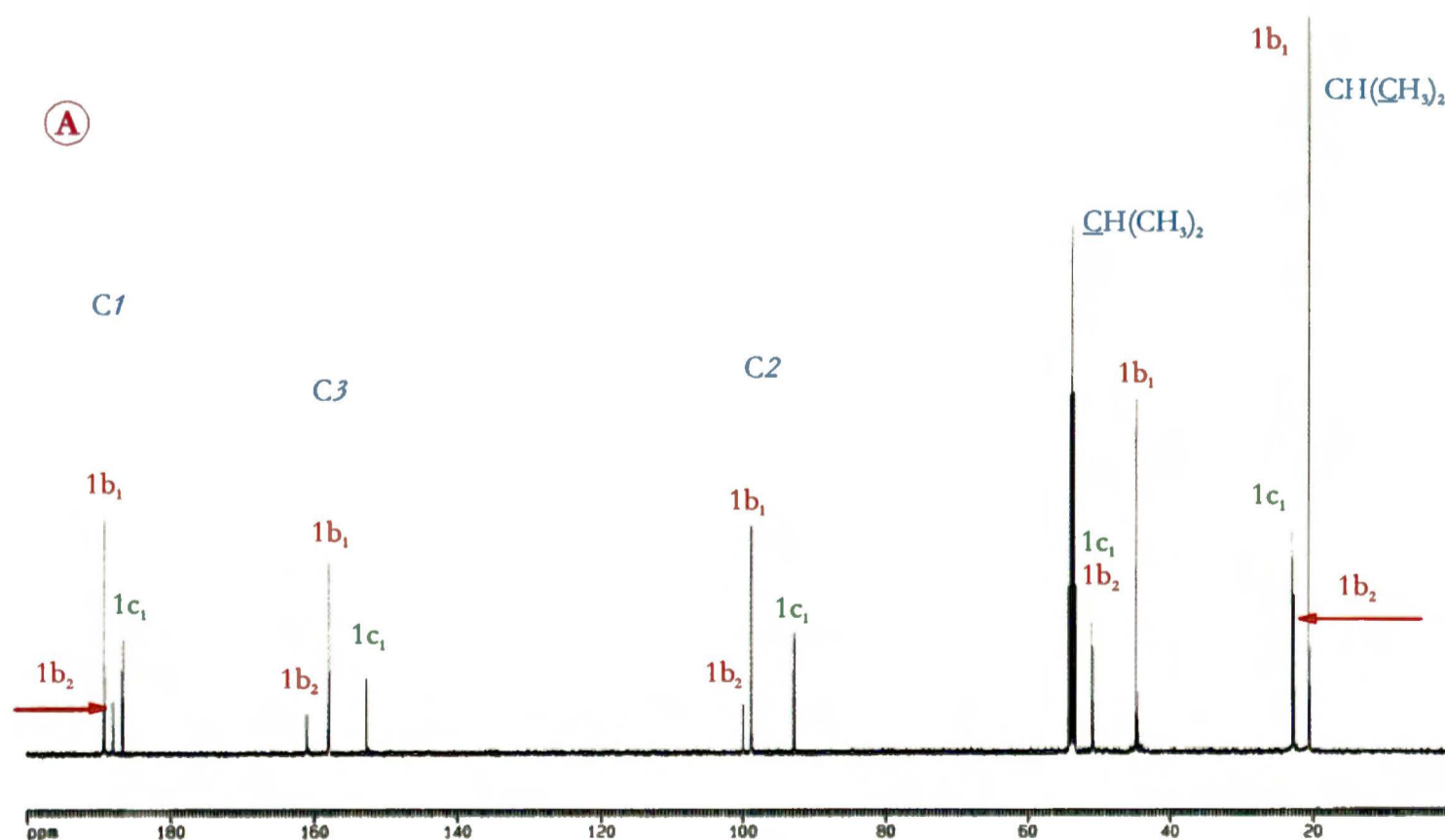
Na położenie stanu równowagi pomiędzy poszczególnymi stereoizomerami może wpływać szereg czynników. Są to:

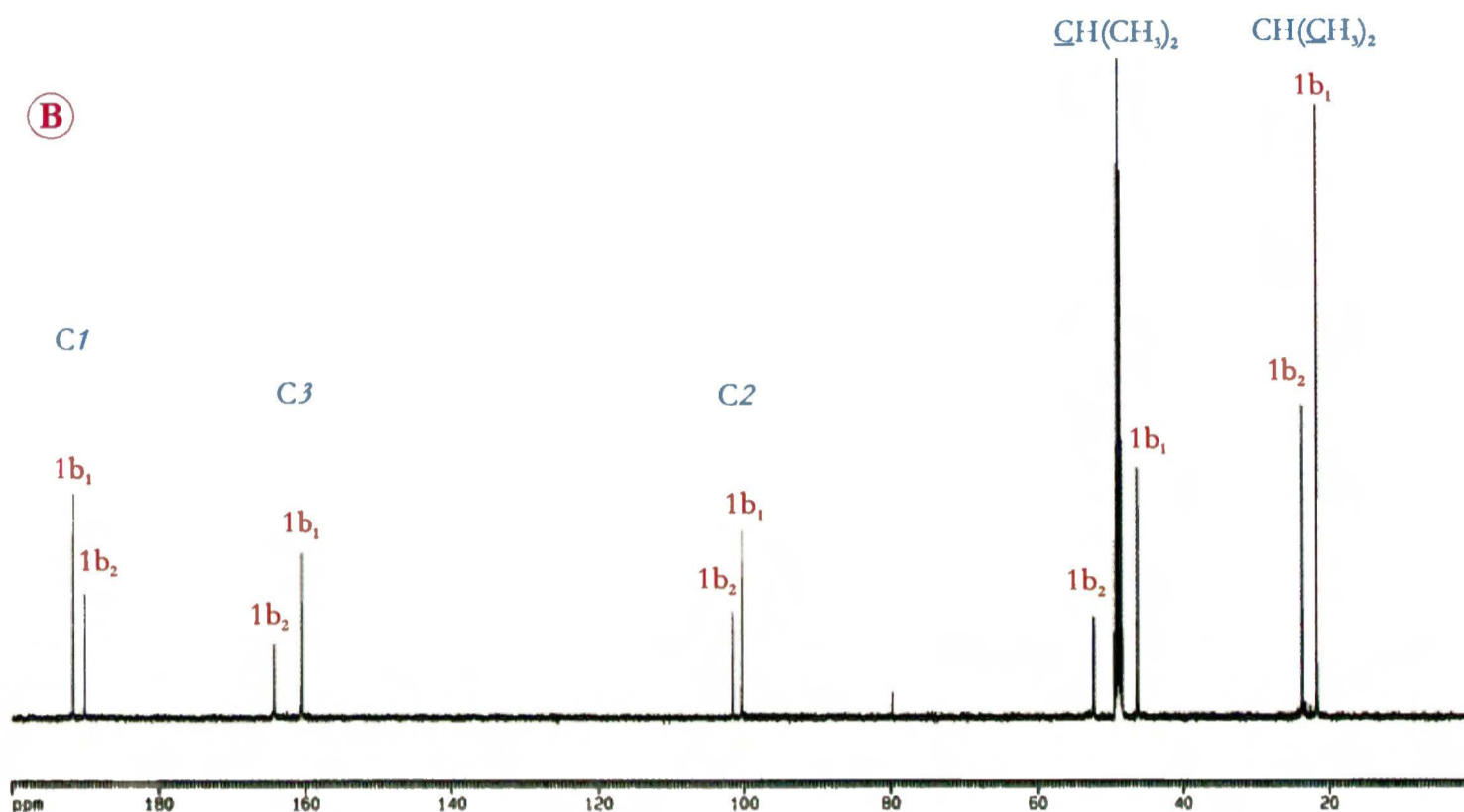
- ↪ objętość i właściwości elektronowe podstawników.
- ↪ możliwość tworzenia wiązań wodorowych,
- ↪ polarność rozpuszczalnika,
- ↪ temperatura,
- ↪ stężenie.

Trzy ostatnie czynniki wpływają też na pozycję i intensywność integralną sygnałów, dlatego zdecydowałam się przypisać poszczególne sygnały odpowiednim rotamerom bez odnoszenia się do danych literaturowych. Konformery identyfikowałam za każdym razem niezależnie, stosując odpowiednie techniki MRJ.

Jako przykład na *rysunku 2* przedstawiłam standardowe widma  $^{13}\text{C}$  MRJ enaminoaldehydu **1** zmierzone w  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  (**A**) i w  $\text{CD}_3\text{OD}$  (**B**) zmierzone w temp.  $-90^\circ\text{C}$ . W widmie **A** widoczne są trzy, a w **B** dwa różne zestawy sygnałów w zakresie każdego rodzaju atomów węgla.

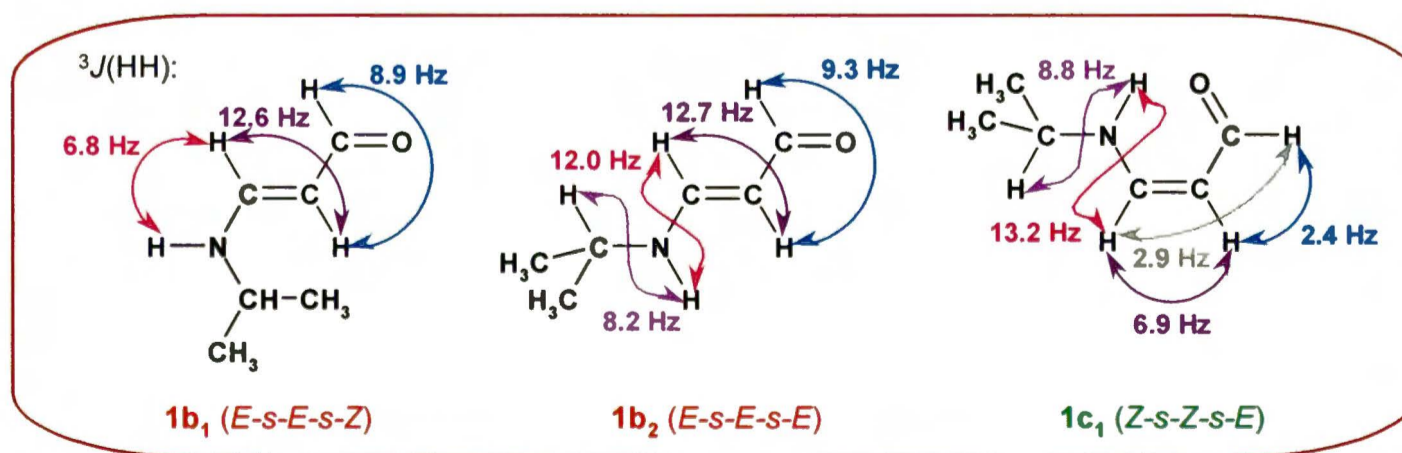
*Rysunek 2.* Standardowe widma  $^{13}\text{C}$  MRJ (125 MHz) związku **1** (**A**:  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ,  $-90^\circ\text{C}$ ; **B**:  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $-90^\circ\text{C}$ ).

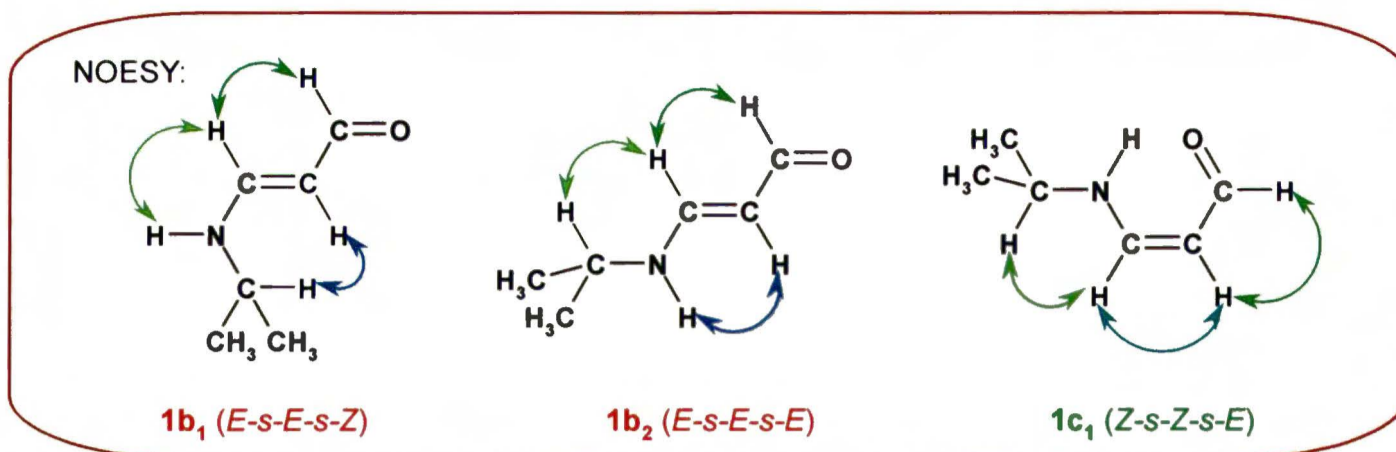




Na początku wyodrębniłam sygnały należące do różnych rotamerów w oparciu o intensywność integralną z widm  $^1\text{H}$  MRJ oraz na podstawie dwuwymiarowych widm korelacyjnych  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  przez jedno (GHSQC) i więcej wiązań (GHMBC). Konfigurację wokół wiązania C=C przypisałam na podstawie wartości stałych sprzężenia  $^3J(\text{HH})$  między protonami winylowymi. Stałe  $^3J(\text{HH})$  między protonem winylowym H $\beta$  i protonem związanym z atomem azotu ( $^3J(\text{H}\beta, \text{NH})$ ) okazały się bardzo pomocne przy identyfikacji konformacji wokół wiązania C–N (układ protonów *cis* i mniejsza wartość stałej dla konformacji *s-Z*, zaś układ protonów *trans* i większa wartość stałej dla *s-E*). Ustalenia te wynikają z faktu, że zachowana jest tu zależność Karplusa dla stałych  $^3J(\text{HH})$ . Przypisanie struktur potwierdziłam na podstawie widm korelacyjnych NOESY. Procedurę identyfikacji konformerów enaminoaldehydu **1** przedstawiłam na *schemacie 7*.

Schemat 7. Identyfikacja konformerów enaminoaldehydu **1** (-NHR).

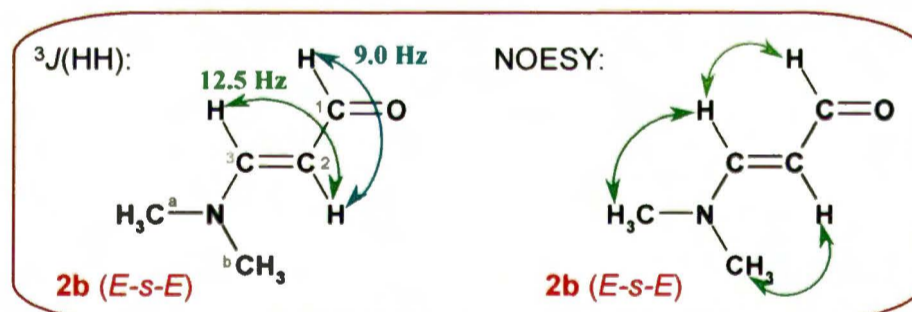




Powyższe dane pozwoliły mi stwierdzić, że w słabo polarnym chlorku metylenu- $d_2$  związek **1** istnieje w postaci trzech rotamerów: **b<sub>1</sub>** i **b<sub>2</sub>** – różniących się orientacją podstawników związanych z atomem azotu, oraz **c<sub>1</sub>** – izomeru *Z* z wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym N–H...O. Proporcja między nimi przy całkowitym stężeniu 2.20 M wynosi: **1c<sub>1</sub>**:**1b<sub>1</sub>**:**1b<sub>2</sub>** 1.41 M:0.46 M:0.33 M (64:21:15). W polarnym metanolu- $d_4$  obecne są tylko dwa izomery: **1b<sub>1</sub>** i **1b<sub>2</sub>** w stosunku 1.32 M:0.88 M (60:40).

Zgodnie z danymi literaturowymi, enaminoaldehydy 3° istnieją wyłącznie w postaci izomeru *E-s-E*. Rzeczywiście, w widmach  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  związku **2**, a także **3**, **4** i **5** pojawił się tylko jeden zestaw sygnałów. Struktury tych aldehydów potwierdziłam w oparciu o wartości stałych  $^3J(\text{HH})$  między protonami winylowymi ( $^3J(\text{H}_2\text{H}_3)$ ) oraz między protonem winylowym H2 i protonem aldehydowym H1 ( $^3J(\text{H}_1\text{H}_2)$ ), a także na podstawie dwuwymiarowych widm korelacyjnych NOESY (*schemat 8*).

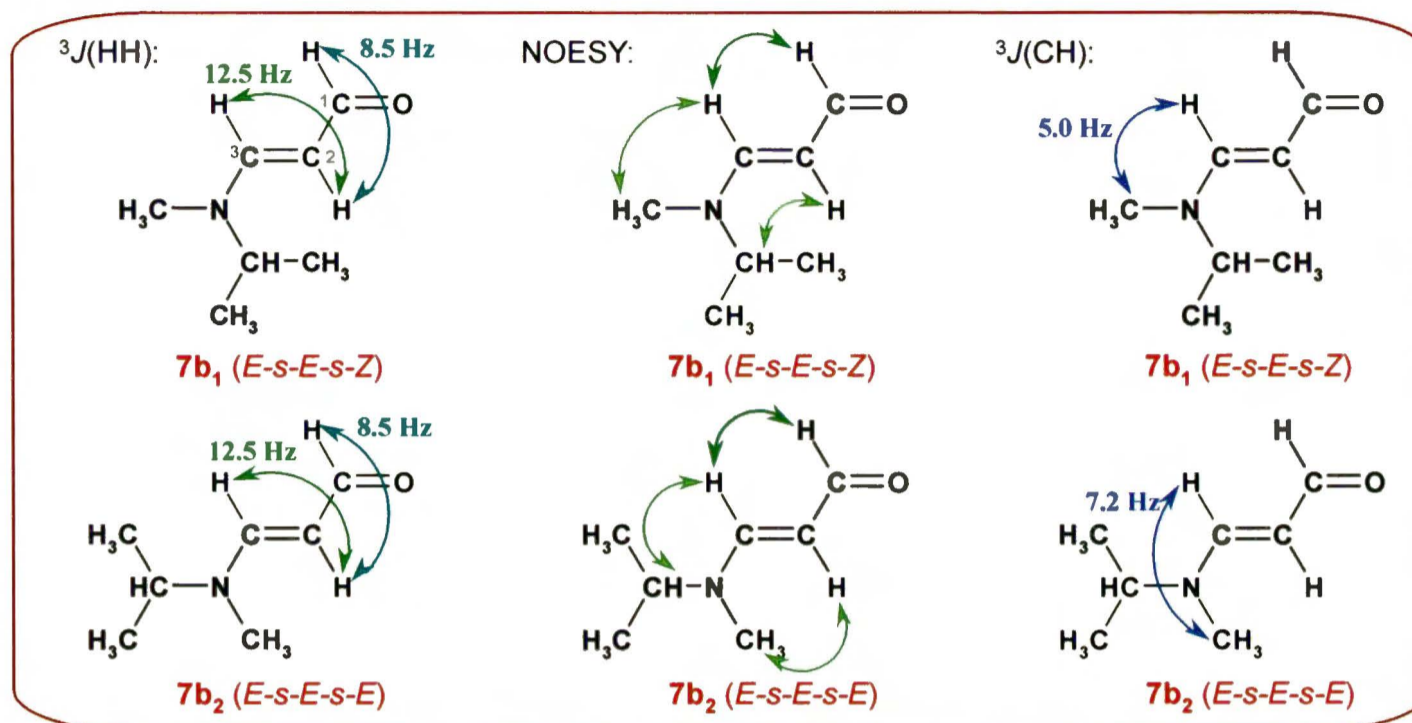
*Schemat 8*. Identyfikacja formy *E-s-E* 3° enaminoaldehydów ( $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $\text{R}^1 = \text{R}^2$ ) na przykładzie związku **2**.



W przypadku enaminoaldehydu **7** ( $-\text{N}(\text{Me})\text{iPr}$ ) zostały zmierzone widma  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  MRJ w  $\text{CDCl}_3$  ( $-40^\circ\text{C}$ ). Może on przyjmować dwie konformacje wokół wiązania C–N. W widmach pojawiły się dwie grupy sygnałów, które wyodrębniłam na podstawie intensywności integralnej. W oparciu o wartości stałych sprzężenia  $^3J(\text{HH})$  stwierdziłam, że obie formy mają konfigurację *E* wokół wiązania C=C i konformację *s-E* wokół wiązania C–C, są to więc izomery **7b<sub>1</sub>** i **7b<sub>2</sub>**. Konformację wokół wiązania C–N ustaliłam na podstawie widm korelacyjnych NOESY oraz wartości stałych sprzężenia  $^3J(\text{CH})$  między atomem węgla grupy metylowej związanej z atomem azotu i protonem winylowym H3 (również dla tych stałych spełniona jest zależność Karplusa), które

wniosły najwięcej informacji o strukturze enaminoaldehydu **7**. Sposób identyfikacji konformerów tego związku przedstawiłam na *schemacie 9*.

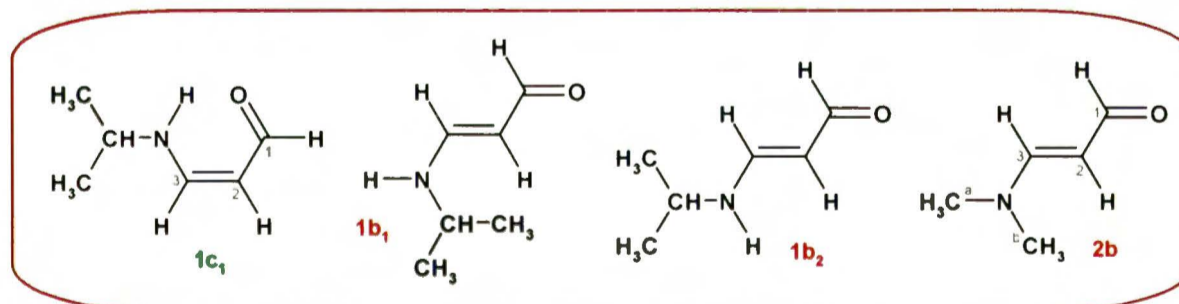
*Schemat 9.* Identyfikacja konformerów enaminoaldehydu **7** ( $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $\text{R}^1 \neq \text{R}^2$ ).



Na podstawie połączonych powyższych danych rozróżniłam izomery **b<sub>1</sub>** i **b<sub>2</sub>** enaminoaldehydu **7**. Równowaga była silnie przesunięta w stronę formy **7b<sub>2</sub>** – proporcja izomerów wynosiła **7b<sub>1</sub>**:**7b<sub>2</sub>** 9.5:90.5 (0.19 M:1.77 M przy stężeniu całkowitym próbki 1.96 M).

Uzupełnieniem serii pomiarów prowadzących do identyfikacji konformerów są przesunięcia chemiczne  $\delta(^1\text{H})$  i  $\delta(^{13}\text{C})$  badanych enaminoaldehydów zebrane w *tabelach: 27* (dane z  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  i  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $-90^\circ\text{C}$  – związki **1** i **2**) i *28* (dane z  $\text{CDCl}_3$ ,  $-40^\circ\text{C}$  – związki **3**, **4**, **5**, **7**).

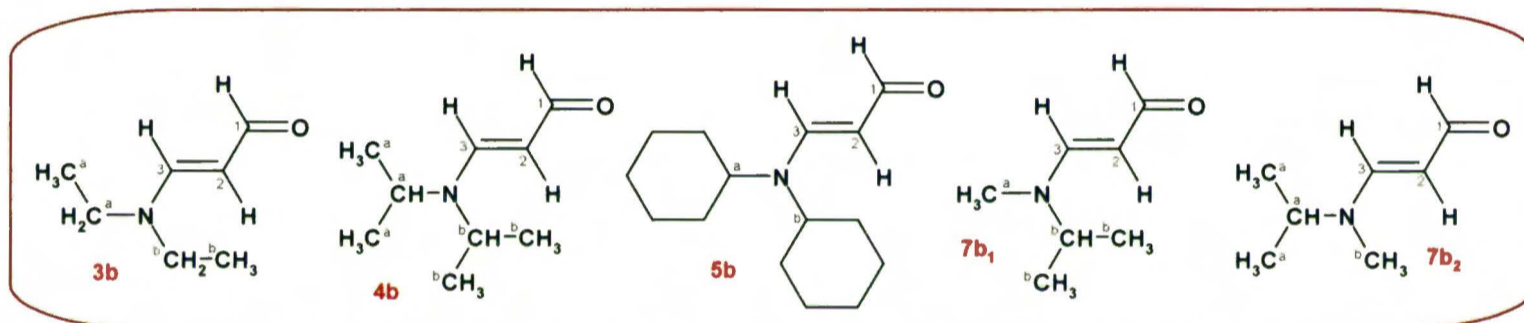
*Tabela 27.* Przesunięcia chemiczne  $\delta(^1\text{H})$  i  $\delta(^{13}\text{C})$  enaminoaldehydów **1** i **2**.





| $\delta(X)$<br>[ppm]            | 1c <sub>1</sub>                 | 1b <sub>1</sub>                 |                    | 1b <sub>2</sub>                 |                    | 2b                              |                    |
|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------|
|                                 | CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | CD <sub>3</sub> OD | CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | CD <sub>3</sub> OD | CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | CD <sub>3</sub> OD |
| H1                              | 8.87                            | 8.75                            | 8.77               | 8.69                            | 8.67               | 8.84                            | 8.77               |
| H2                              | 4.89                            | 5.13                            | 5.86               | 5.18                            | 5.28               | 4.93                            | 5.17               |
| H3                              | 6.92                            | 7.17                            | 7.48               | 7.19                            | 7.65               | 7.07                            | 7.53               |
| NH                              | 9.89                            | 8.47                            | –                  | 8.92                            | –                  | –                               | –                  |
| CH                              | 3.44                            | 3.44                            | 3.61               | 3.44                            | 3.61               | –                               | –                  |
| (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 1.15                            | 1.09                            | 1.19               | 1.13                            | 1.22               | –                               | –                  |
| C <sup>a</sup> H <sub>3</sub>   | –                               | –                               | –                  | –                               | –                  | 3.02                            | 3.20               |
| C <sup>b</sup> H <sub>3</sub>   | –                               | –                               | –                  | –                               | –                  | 2.72                            | 2.93               |
| C1                              | 186.67                          | 189.25                          | 191.69             | 188.00                          | 190.10             | 188.29                          | 190.69             |
| C2                              | 92.86                           | 98.82                           | 100.34             | 100.00                          | 101.56             | 100.00                          | 100.97             |
| C3                              | 152.66                          | 157.94                          | 160.66             | 160.99                          | 164.29             | 160.84                          | 164.55             |
| CH                              | 51.01                           | 44.79                           | 46.34              | 50.91                           | 52.36              | –                               | –                  |
| (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 23.20                           | 20.81                           | 21.74              | 22.89                           | 23.68              | –                               | –                  |
| C <sup>a</sup> H <sub>3</sub>   | –                               | –                               | –                  | –                               | –                  | 44.72                           | 45.45              |
| C <sup>b</sup> H <sub>3</sub>   | –                               | –                               | –                  | –                               | –                  | 36.82                           | 37.60              |

Tabela 28. Przesunięcia chemiczne  $\delta(^1\text{H})$  i  $\delta(^{13}\text{C})$  [ppm] enaminoaldehydów 3, 4, 5 i 7.

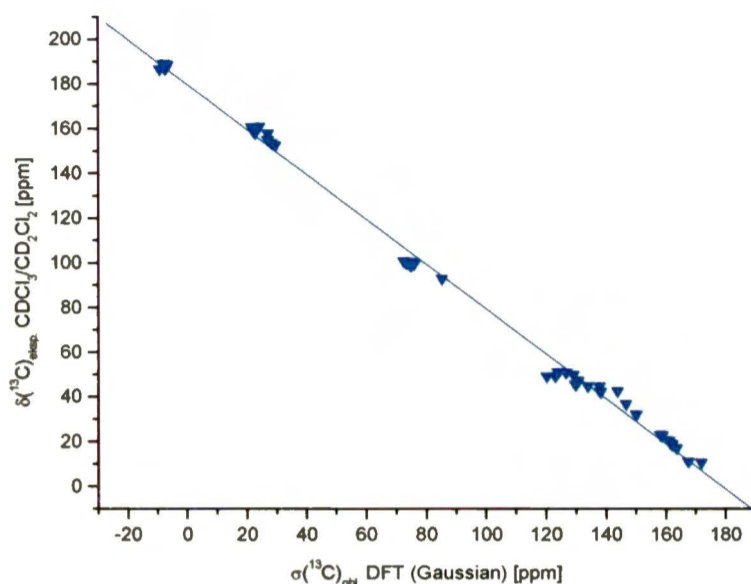


| $\delta(\text{H})$                            | 3b   | 4b   | 5b        | 7b <sub>1</sub> | 7b <sub>2</sub> | $\delta(\text{C})$                            | 3b     | 4b     | 5b   | 7b <sub>1</sub> | 7b <sub>2</sub> |
|---|------|------|-----------|-----------------|-----------------|---|--------|--------|--|-----------------|-----------------|
| H1  | 8.96 | 8.93 | 8.97      | 8.96            | 8.98            | C1  | 188.57 | 188.68 | 189.36   | 187.02          | 186.75          |
| H2  | 5.23 | 5.21 | 5.28      | 5.11            | 5.08            | C2  | 100.29 | 99.53  | 100.27   | 99.04           | 100.89          |
| H3  | 7.10 | 7.12 | 7.11      | 6.97            | 7.14            | C3  | 158.16 | 155.12 | 156.08   | 158.84          | 153.71          |
| C <sup>a</sup> H <sub>2</sub>                 | 3.44 | –    | –         | –               | –               | C <sup>a</sup> H <sub>2</sub>                 | 49.67  | –      | –  | –               | –               |
| C <sup>b</sup> H <sub>2</sub>                 | 3.26 | –    | –         | –               | –               | C <sup>b</sup> H <sub>2</sub>                 | 42.27  | –      | –  | –               | –               |
| C <sup>a</sup> H <sub>3</sub>                 | 1.24 | –    | –         | 2.96            | –               | C <sup>a</sup> H <sub>3</sub>                 | 11.23  | –      | –  | 32.18           | –               |
| C <sup>b</sup> H <sub>3</sub>                 | 1.12 | –    | –         | –               | 2.72            | C <sup>b</sup> H <sub>3</sub>                 | 10.78  | –      | –  | –               | 42.65           |
| C <sup>a</sup> H                              | –    | 3.85 | 3.37      | –               | 3.62            | C <sup>a</sup> H                              | –      | 49.12  | 55.48  | –               | 49.21           |
| C <sup>b</sup> H                              | –    | 3.60 | 3.11      | 3.72            | –               | C <sup>b</sup> H                              | –      | 45.44  | 58.24  | 47.33           | –               |
| (C <sup>a</sup> H <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | –    | 1.13 | –         | –               | 1.18            | (C <sup>a</sup> H <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | –      | 23.00  | –  | –               | 19.37           |
| (C <sup>b</sup> H <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | –    | 1.18 | –         | 1.15            | –               | (C <sup>b</sup> H <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | –      | 18.89  | –  | 17.26           | –               |
| cHex <sup>a</sup>                             | –    | –    | 1.06-1.78 | –               | –               | cHex <sup>a</sup>                             | –      | –      | 24.76; 24.88;<br>25.30; 25.62;<br>29.54; 33.86 | –               | –               |
| cHex <sup>b</sup>                             | –    | –    | –         | –               | –               | cHex <sup>b</sup>                             | –      | –      | –  | –               | –               |

Otrzymałam także bardzo dobre korelacje eksperymentalnych przesunięć chemicznych  $\delta(^1\text{H})$  i  $\delta(^{13}\text{C})$  zidentyfikowanych konformerów z obliczonymi stałymi ekranowania  $\sigma(^1\text{H})$  i  $\sigma(^{13}\text{C})$ , które dodatkowo potwierdziły prawidłowe przypisanie geometrii. Jako przykład podaję wykres zależności

$\delta(^{13}\text{C})_{\text{eksp.}}$  vs.  $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$  dla badanych enaminoaldehydów. Poszczególne odchylenia standardowe poprzedzone są znakiem „±”, współczynnik korelacji liniowej  $r = 0.998$ , liczba punktów  $n = 46$ .

Wykres 1. Zależność  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{eksp.}}$  vs.  $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$  dla enaminoaldehydów 1, 2, 3, 4, 5, 7.



$$\delta(^{13}\text{C})_{\text{exp.}} = [-1.0058(\pm 0.0089)\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}} + 179.87(\pm 0.95)] \pm 3.82 \text{ [ppm]} \quad (22)$$

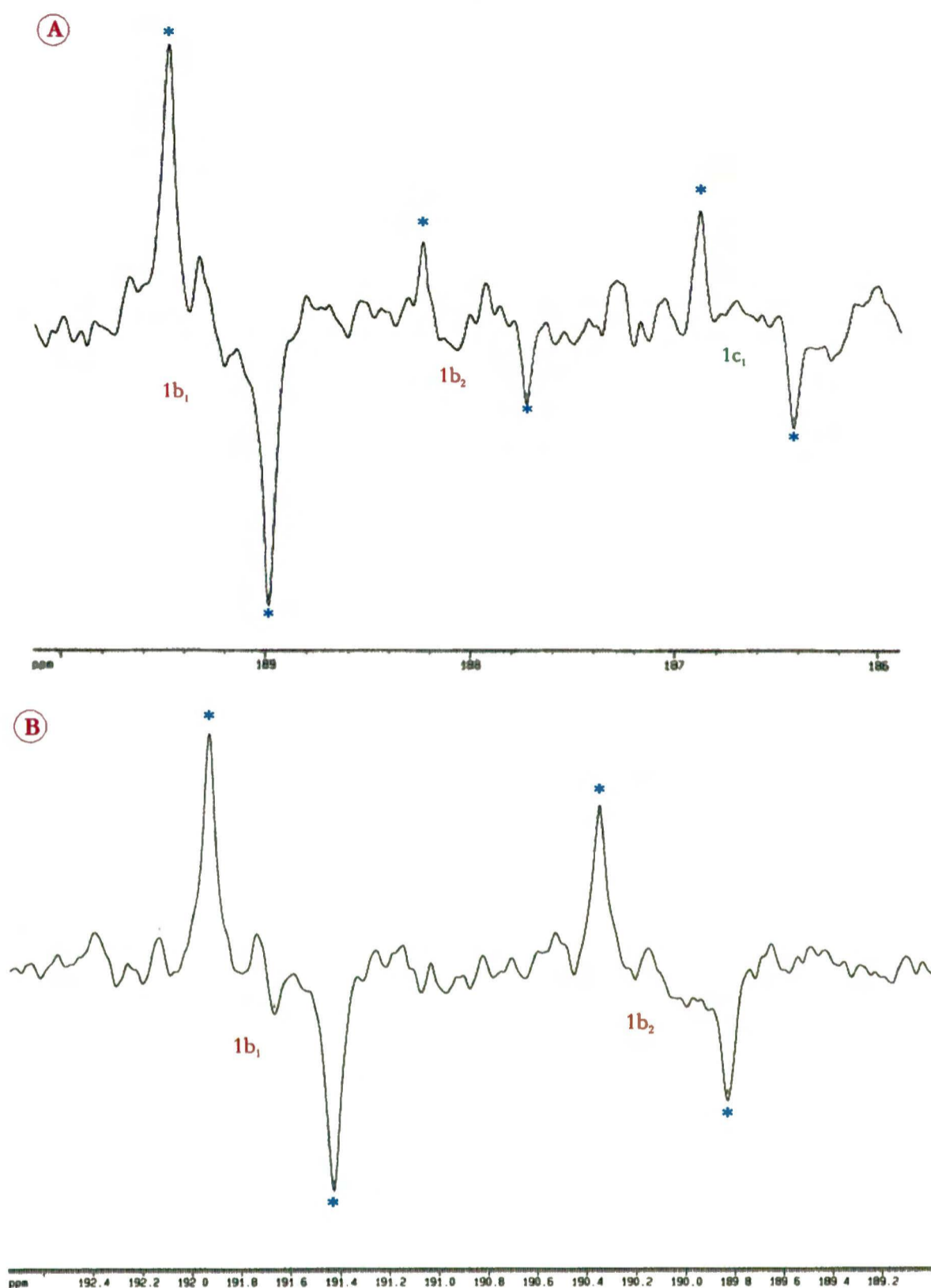
### 2.2.3. Eksperymentalne i teoretyczne stałe sprzężenia $^nJ(\text{CC})$

Niskotemperaturowe pomiary widm  $^{13}\text{C}$  MRJ INADEQUATE były dużym wyzwaniem. Główną trudnością było tu niewielkie stężenie poszczególnych form w porównaniu z całkowitym stężeniem próbki (w przypadku związku 1), a także fakt, że ze względów technicznych nie można było prowadzić pomiaru dłużej niż 6-7 godzin. Ponadto enaminoaldehydy są związkami nietrwałymi, podatnymi na utlenianie, ulegającymi powolnemu rozkładowi w rozpuszczalnikach typu  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  lub  $\text{CDCl}_3$ , stąd konieczność kilkakrotnego powtarzania pomiarów.

Okazało się, że we wszystkich przypadkach sprzężone atomy tworzą system spinowy AX i w czasie około 3-4 godzin można było otrzymać dobrej jakości widmo nawet dla form występujących w małym stężeniu. Chcę tu podkreślić fakt, że omówione poniżej wyniki dotyczą konformerów obserwowanych jednocześnie w danym roztworze, co powoduje, że wpływ rozpuszczalnika i temperatury jest jednakowy dla wszystkich stereoizomerów obecnych w próbce, dlatego można go zaniedbać. Jedynymi istotnymi zmiennymi są konfiguracja i konformacja związków.

Na *rysunku 3* jako przykład zaprezentowałam powiększone fragmenty widm  $^{13}\text{C}$  MRJ INADEQUATE enaminoaldehydu 1 (-NH*i*Pr) w zakresie grup C=O (**A**: w  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ; **B**: w  $\text{CD}_3\text{OD}$ ). Każdy z sygnałów jest dubletem pochodzącym od stałej  $^1J(\text{C1C2})$ . Pełne widmo  $^{13}\text{C}$  MRJ INADEQUATE enaminoaldehydu 2 (-NMe<sub>2</sub>) zostało przedstawione w cz.III, p.3.1.

Rysunek 3. Fragmenty widm  $^{13}\text{C}$  MRJ INADEQUATE związku 1 w zakresie grup C=O  
(A:  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ,  $-90^\circ\text{C}$ , 3 konformery; B:  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $-90^\circ\text{C}$ , 2 konformery).



Wyniki pomiarów i obliczeń stałych sprzężenia  $^nJ(\text{CC})$  dla badanych enaminoaldehydów zestawiałam w *tabeli 29*

- |   |   |
|---|---|
| 1 | $\text{H}-\text{C}^1(\text{O})-\text{C}^2\text{H}=\text{C}^3\text{H}-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$                    |
| 2 | $\text{H}-\text{C}^1(\text{O})-\text{C}^2\text{H}=\text{C}^3\text{H}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$                       |
| 3 | $\text{H}-\text{C}^1(\text{O})-\text{C}^2\text{H}=\text{C}^3\text{H}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$            |
| 4 | $\text{H}-\text{C}^1(\text{O})-\text{C}^2\text{H}=\text{C}^3\text{H}-\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$          |
| 5 | $\text{H}-\text{C}^1(\text{O})-\text{C}^2\text{H}=\text{C}^3\text{H}-\text{N}t\text{Hex}_2$                         |
| 7 | $\text{H}-\text{C}^1(\text{O})-\text{C}^2\text{H}=\text{C}^3\text{H}-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ |

Tabela 29. Eksperymentalne i obliczone (DFT) wartości stałych sprzężenia  ${}^nJ(\text{CC})$  [Hz] w rotamerach badanych enaminoaldehydów ( $\text{H}-\text{C}^1(\text{O})-\text{C}^2\text{H}=\text{C}^3\text{H}-\text{NR}^1\text{R}^2$ ).

| Nr | forma                 | ${}^1J(\text{C1C2})$     |                        |                | ${}^1J(\text{C2C3})$     |                        |                | ${}^1J(\text{CC})$ w $\text{R}^1, \text{R}^2$ |                        |                | ${}^2J(\text{C1C3})$     |                        |                | ${}^3J(\text{C2C})$ w $\text{R}^1, \text{R}^2$ |                        |                |
|----|-----------------------|--------------------------|------------------------|----------------|--------------------------|------------------------|----------------|---|------------------------|----------------|--------------------------|------------------------|----------------|--|------------------------|----------------|
|    |                       | $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ | $\text{CD}_3\text{OD}$ | DFT            | $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ | $\text{CD}_3\text{OD}$ | DFT            | $\text{CD}_2\text{Cl}_2$                      | $\text{CD}_3\text{OD}$ | DFT            | $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ | $\text{CD}_3\text{OD}$ | DFT            | $\text{CD}_2\text{Cl}_2$                       | $\text{CD}_3\text{OD}$ | DFT            |
| 1  | <b>1b<sub>1</sub></b> | 63.8                     | 63.8                   | 62.9           | 69.8                     | 68.2                   | 78.5           | 36.8  | 35.8                   | 35.5           | –                        | –                      | 9.0            | –  | –                      | 2.5            |
|    | <b>1b<sub>2</sub></b> | 63.2                     | 65.2                   | 63.6           | 65.0                     | 66.3                   | 77.6           | 36.7  | 35.5                   | 35.5           | –                        | –                      | 8.8            | –  | –                      | 6.4            |
|    | <b>1c<sub>1</sub></b> | 53.5                     | –                      | 59.3           | 63.2                     | –                      | 68.2           | 35.8  | –                      | 35.6           | –                        | –                      | -0.8           | –  | –                      | 1.9            |
| 2  | <b>2b</b>             | 62.7                     | 63.8                   | 62.8           | 70.3                     | 68.8                   | 77.8           | –   | –                      | –              | 9.5                      | 9.8                    | 9.2            | 2.5  | –                      | 2.5            |
| 3  | <b>3b</b>             | 63.3*                    | –                      | 67.7           | 69.3*                    | –                      | 82.0           | –#  | –                      | 37.3           | –                        | –                      | 10.3           | –  | –                      | 2.3;2.0        |
| 4  | <b>4b</b>             | 62.6*                    | –                      | 67.9           | 70.1*                    | –                      | 84.2           | –#  | –                      | 37.9           | –                        | –                      | 10.8           | –  | –                      | 2.7;1.9        |
| 5  | <b>5b</b>             | 63.3*                    | –                      | – <sup>a</sup> | 69.8*                    | –                      | – <sup>a</sup> | –   | –                      | – <sup>a</sup> | –                        | –                      | – <sup>a</sup> | –  | –                      | – <sup>a</sup> |
| 7  | <b>7b<sub>1</sub></b> | 63.3*                    | –                      | 67.6           | 69.6*                    | –                      | 83.7           | 36.5*   | –                      | 38.1           | –                        | –                      | 10.6           | –  | –                      | 2.3;2.3        |
|    | <b>7b<sub>2</sub></b> | –                        | –                      | 62.9           | –                        | –                      | 77.6           | –   | –                      | 35.0           | –                        | –                      | 9.4            | –  | –                      | 2.7;1.7        |

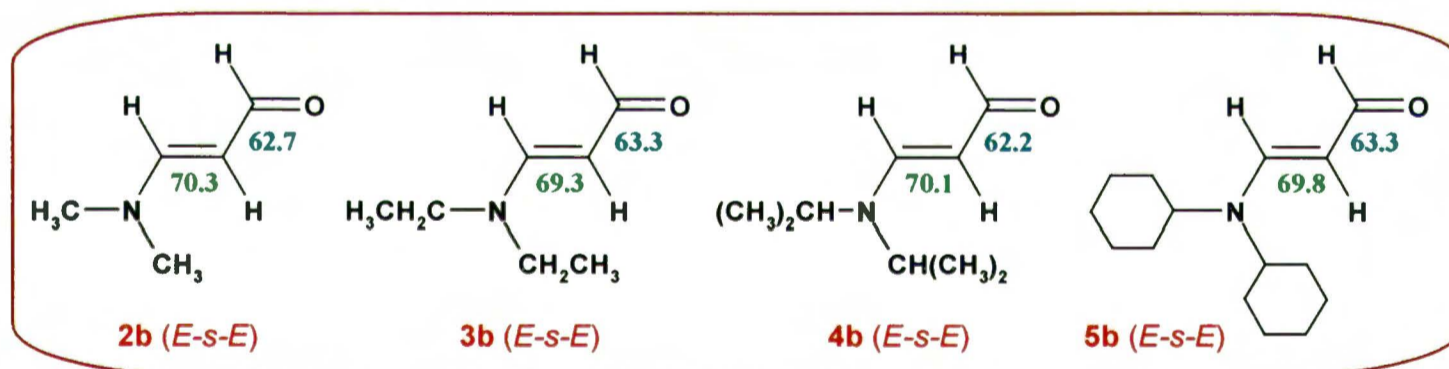
\* – wartości zmierzone w  $\text{CDCl}_3$  ( $-40^\circ\text{C}$ )

# – sygnały szerokie, źle rozdzielone

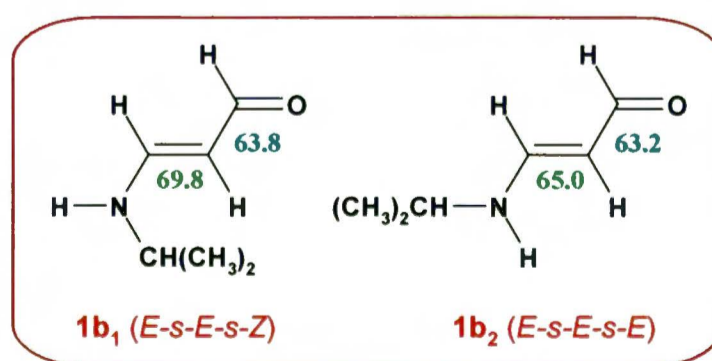
<sup>a</sup> – dla związku **5** ( $-\text{N}i\text{Hex}_2$ ) nie wykonałam obliczeń ze względu na zbyt dużą liczbę kombinacji przy orientacji i konformacji pierścieni cykloheksanowych

Analiza otrzymanych danych prowadzi do następujących wniosków:

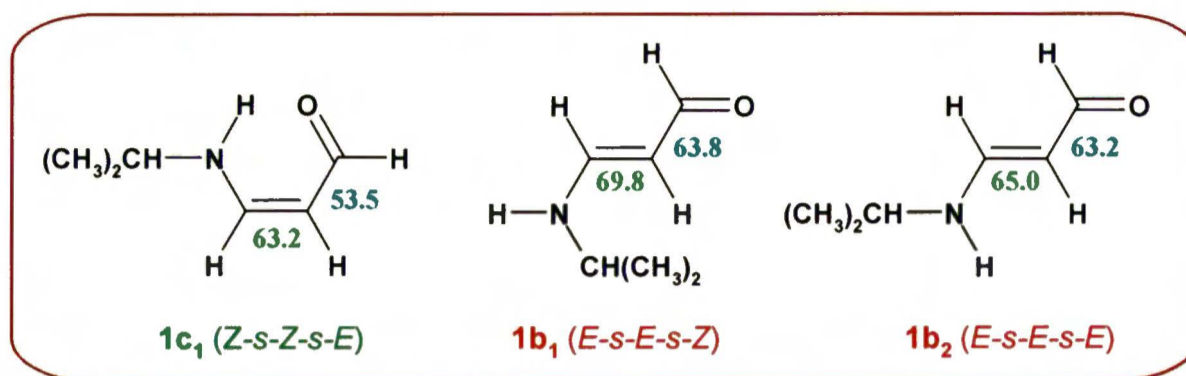
1. W enaminoaldehydach  $3^\circ$  zawierających grupę  $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $\text{R}^1 = \text{R}^2$  (**2**, **3**, **4**, **5**) zarówno stała sprzężenia przez wiązanie pojedyncze C–C ( ${}^1J(\text{C1C2})$ ), jak i przez wiązanie podwójne ( ${}^1J(\text{C2C3})$ ) nie zależą od objętości podstawników związanych z atomem azotu. Wynoszą one odpowiednio: ok. 62.8 Hz i ok. 69.9 Hz.



2. Konformacja wokół wiązania C–N wpływa na wartość obu stałych  ${}^1J(\text{CC})$  – przez wiązanie C–C oraz przez wiązanie C=C – są one większe dla konformera **b<sub>1</sub>** (*s-Z*) odpowiednio o 0.6 Hz i 4.8 Hz (dane dla  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ).



3. Zmiana konfiguracji  $E \rightarrow Z$  i utworzenie wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego  $N-H \cdots O$  wywiera największy wpływ na stałe sprzężenia. Stałe  $^1J(C1C2)$  i  $^1J(C2C3)$  są w formie  $Z$  znacznie mniejsze (dane dla  $CD_2Cl_2$ ).



4. Wpływ rozpuszczalnika na stałe  $^1J(CC)$  w enaminoaldehydach nie jest jednoznaczny. W związku **2b** stała  $^1J(C1C2)$  zmierzona w  $CD_3OD$  jest większa niż w  $CD_2Cl_2$  (podobnie jak w formie **1b<sub>2</sub>**), zaś stała  $^1J(C2C3)$  jest mniejsza w  $CD_3OD$  niż w  $CD_2Cl_2$  (jak w **1b<sub>1</sub>** –  $\Delta \sim 1.5$  Hz). Na pewno zweryfikowanie tej prawidłowości wymaga uzyskania większej ilości danych zmierzonych dla roztworów w  $CD_3OD$ .

Powyższe wnioski podsumowałam w *tabeli 30*:

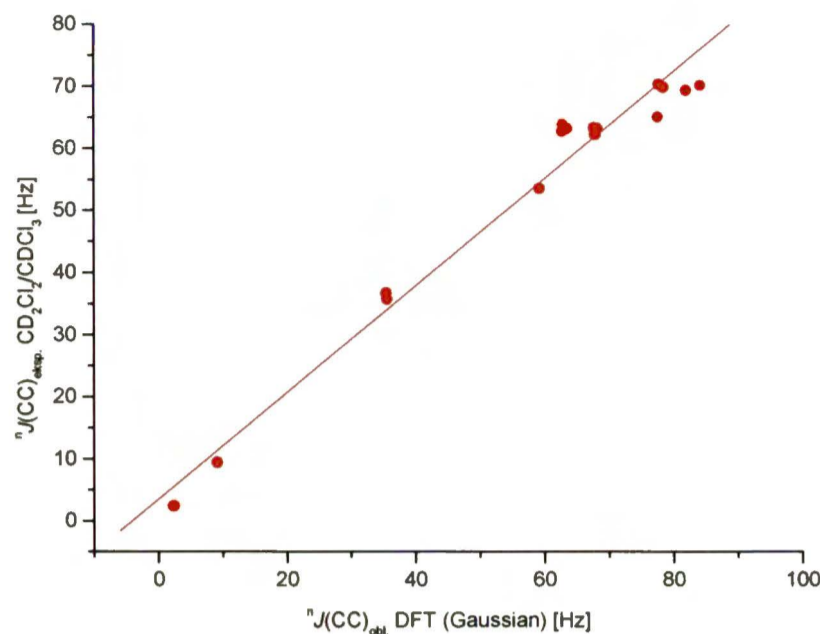
*Tabela 30.* Podsumowanie zmienności stałych sprzężenia  $^1J(CC)$  w enaminoaldehydach.

|  | $^1J(C1C2)$                         | $^1J(C2C3)$                         |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Wpływ konfiguracji                     | $E > Z$                             | $E > Z$                             |
| Wpływ konformacji (C–N)                | $s-Z > s-E$<br>( $\Delta = 0.6$ Hz) | $s-Z > s-E$<br>( $\Delta = 4.8$ Hz) |
| Wpływ podstawników w grupie $-NR^1R^2$ | brak wyraźnej tendencji             | brak wyraźnej tendencji             |
| Wpływ rozpuszczalnika                  | $CD_3OD > CD_2Cl_2$                 | $CD_3OD < CD_2Cl_2$                 |

Otrzymane wyniki dowodzą, że wstępne przewidywania, poczynione na podstawie obliczeń wykonanych dla najprostszych enamionów (p.2.1 tej części pracy) były prawidłowe oraz że obliczenia teoretyczne mogą być pomocne w określaniu tendencji zmienności stałych sprzężenia.

Eksperymentalne wartości stałych sprzężenia  $J(CC)$  porównałam z teoretycznymi. Korelacja  $^nJ_{CC})_{\text{eksp.}}$  vs.  $^nJ(CC)_{\text{obl.}}$ , przedstawiona na *wykręsie 2* jest stosunkowo dobra (liczba punktów  $n = 18$ , współczynnik korelacji liniowej  $r = 0.988$ , wartości poprzedzone znakiem „ $\pm$ ” odpowiadają odchyleniom standardowym s.d.). Obliczenia kwantowo-mechaniczne w enaminoaldehydach dobrze odtwarzają wartości stałych  $J(CC)$  przez wiązanie pojedyncze i przez więcej wiązań, natomiast zawyżają wartości stałych przez wiązanie podwójne  $C=C$  – o około 10-15%.

Wykres 2. Zależność  ${}^nJ(\text{CC})_{\text{eksp.}}$  vs.  ${}^nJ(\text{CC})_{\text{obl.}}$  dla badanych enaminoaldehydów.



$${}^nJ(\text{CC})_{\text{eksp.}} = [0.8593(\pm 0.0330){}^nJ(\text{CC})_{\text{obl.}} + 3.56(\pm 1.98)] \pm 3.71 \text{ [Hz]} \quad (23)$$

Przeprowadzone przez mnie obliczenia teoretyczne dostarczają również istotnych danych na temat stałych sprzężenia przez pięć wiązań między karbonylowym atomem tlenu i protonem związanym z atomem azotu,  ${}^5J(\text{NH},\text{O})$  oraz stałych przez cztery wiązania między atomami azotu i tlenu,  ${}^4J(\text{N},\text{O})$ . Obie wymienione stałe przyjmują znaczące wartości tylko w izomerze *Z* (odpowiednio: 5.6 i -4.3 Hz), zaś są bliskie zeru w izomerach *E*, co sugeruje, że ścieżki sprzężenia  ${}^5J(\text{NH},\text{O})$  i  ${}^4J(\text{N},\text{O})$  w konformerze **1c<sub>1</sub>** zawierają wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe N–H···O (por. *tabela 31*). Wymienionych danych nie mogłam zweryfikować eksperymentalnie na tym etapie badań, niemniej dobre odtwarzanie zmierzonych stałych sprzężenia  ${}^nJ(\text{CC})$  przez obliczenia kwantowo-mechaniczne pozwala przypuszczać, że powyższy wynik jest równie wiarygodny.

*Tabela 31.* Obliczone (DFT) stałe sprzężenia w rejonie wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego N–H···O (konformery związku **1**).

| izomer   | konformery                                 | $J_{\text{DFT}}$ [Hz]       |                            |                             |                              |
|----------|--|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
|          |  | ${}^5J(\text{NH},\text{O})$ | ${}^4J(\text{N},\text{O})$ | ${}^3J(\text{C1},\text{N})$ | ${}^4J(\text{C1},\text{NH})$ |
| <i>Z</i> | <b>1c<sub>1</sub></b> ( <i>Z-s-Z-s-E</i> ) | 5.6                         | -4.3                       | 0.4                         | -0.4                         |
| <i>E</i> | <b>1a<sub>1</sub></b> ( <i>E-s-Z-s-Z</i> ) | 0.2                         | -0.8                       | 1.9                         | 0.9                          |
|          | <b>1a<sub>2</sub></b> ( <i>E-s-Z-s-E</i> ) | 0.2                         | -0.8                       | 1.9                         | 0.2                          |
|          | <b>1b<sub>1</sub></b> ( <i>E-s-E-s-Z</i> ) | 0.1                         | -1.1                       | 2.5                         | 0.9                          |
|          | <b>1b<sub>2</sub></b> ( <i>E-s-E-s-E</i> ) | 0.1                         | -1.1                       | 2.4                         | 0.2                          |

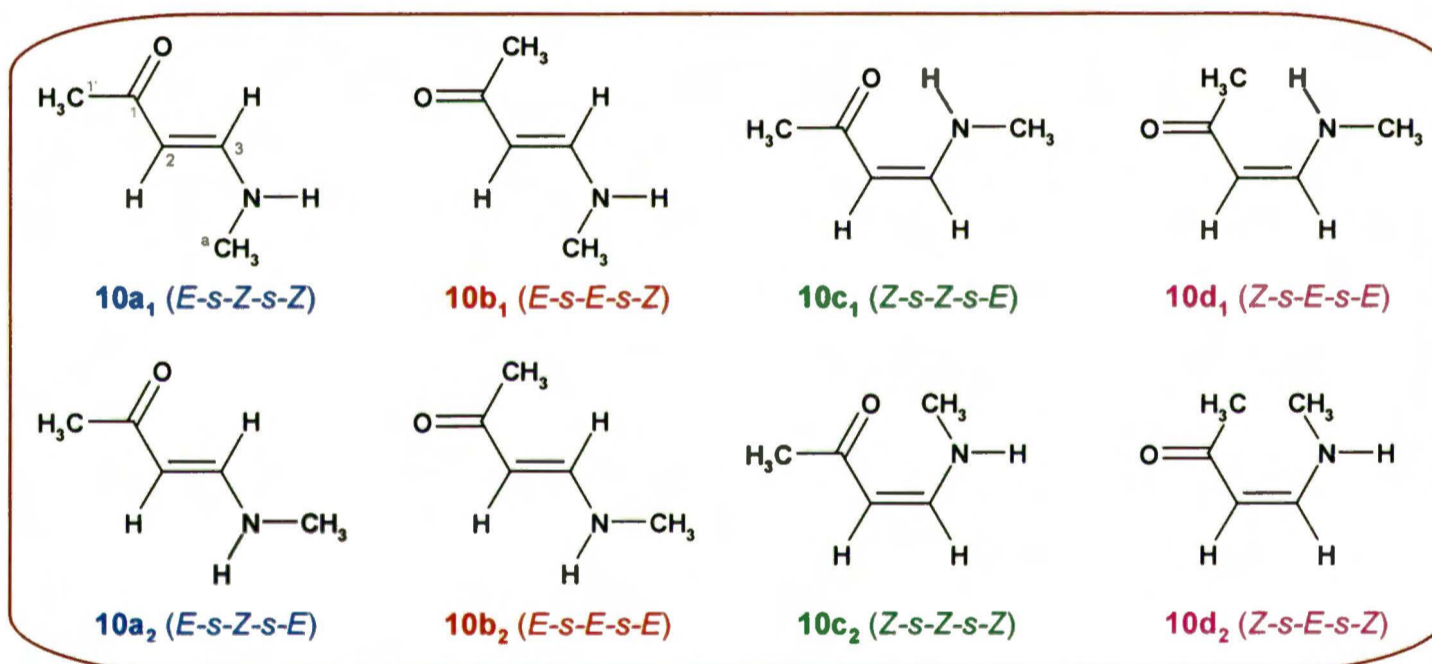
## 2.3. Enaminoketony

### 2.3.1. Optymalizacja geometrii konformerów

Enaminoketony były drugą z trzech serii związków zawierających sprzężony układ N=C=C=O, na których skupiłam swoją uwagę. Do szczegółowych pomiarów wybrałam dwa enaminoketony 2°: CH<sub>3</sub>-C(O)-CH=CH-NHCH<sub>3</sub> (**10**) i CH<sub>3</sub>-C(O)-CH=CH-NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**11**) oraz dwa 3°: CH<sub>3</sub>-C(O)-CH=CH-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**12**) i CH<sub>3</sub>-C(O)-CH=CH-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**13**).

Optymalizację geometrii wszystkich możliwych konformerów w obrębie danego związku zademonstrowałam poniżej na przykładzie dwóch najprostszych enaminoketonów: 4-metylo- (**10**) i 4-dimetyloamino-but-3-en-2-onu (**12**).

Z powodu zahamowanej rotacji wokół formalnie pojedynczych wiązań C-C i C-N związek **10** może teoretycznie istnieć w postaci ośmiu izomerów: **10a<sub>1</sub>** (*E-s-Z-s-Z*), **10a<sub>2</sub>** (*E-s-Z-s-E*), **10b<sub>1</sub>** (*E-s-E-s-Z*), **10b<sub>2</sub>** (*E-s-E-s-E*), **10c<sub>1</sub>** (*Z-s-Z-s-E*), **10c<sub>2</sub>** (*Z-s-Z-s-Z*), **10d<sub>1</sub>** (*Z-s-E-s-E*) i **10d<sub>2</sub>** (*Z-s-E-s-Z*).



Zoptymalizowane struktury wszystkich powyższych form zaprezentowałam na *rysunku 4*, zaś wybrane parametry geometrii zebrałam w *tabeli 32*.

Rysunek 4. Zoptymalizowane struktury (DFT/B3LYP/6-311++G(2d,p)) ośmiu możliwych konformerów związku 10 (kolory atomów: C – ciemnoszary, H – jasnoszary, O – czerwony, N – niebieski).

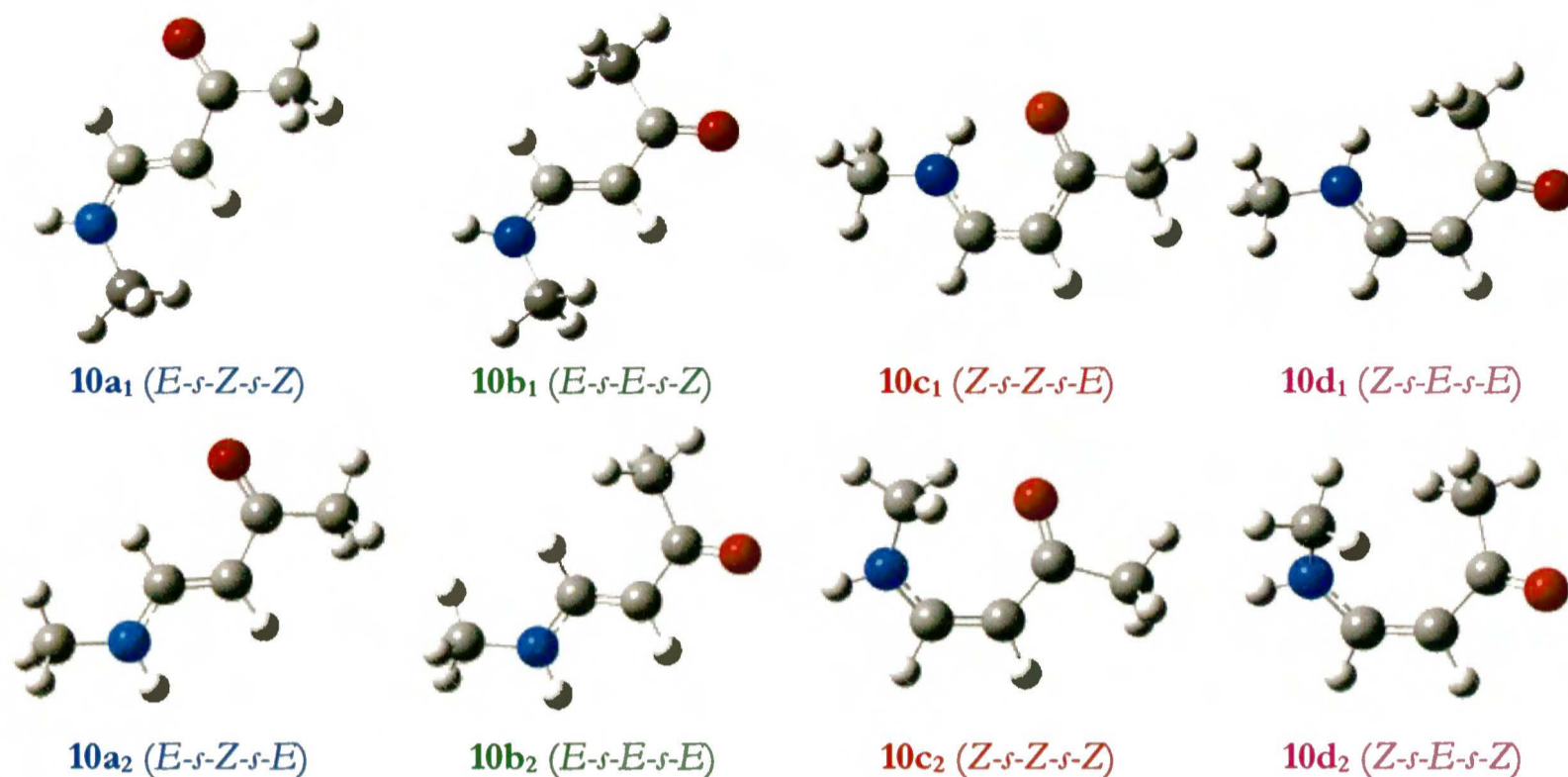


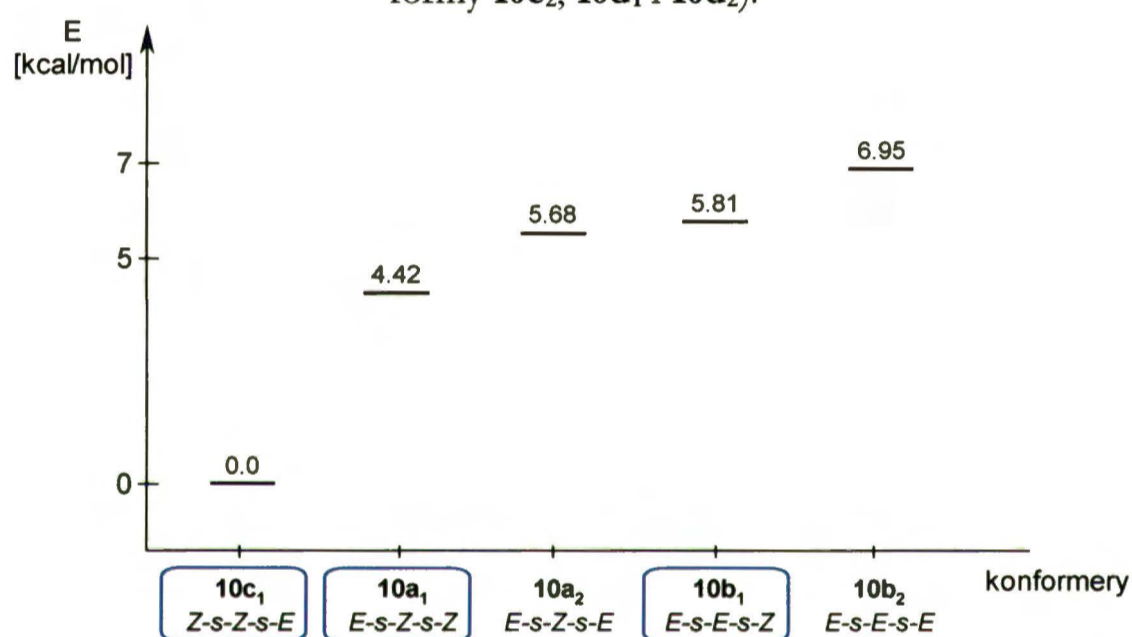
Tabela 32. Wybrane parametry geometrii stereoizomerów związku 10.

| parametry                                 | izomery E        |                  |                  |                  | izomery Z        |                  |                  |                  |
|---|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|   | 10a <sub>1</sub> | 10a <sub>2</sub> | 10b <sub>1</sub> | 10b <sub>2</sub> | 10c <sub>1</sub> | 10c <sub>2</sub> | 10d <sub>1</sub> | 10d <sub>2</sub> |
| względna energia, E [kcal/mol] ([kJ/mol]) | 4.42<br>(18.47)  | 5.68<br>(23.74)  | 5.81<br>(24.28)  | 6.95<br>(29.05)  | 0                | 9.43<br>(39.42)  | 9.62<br>(40.21)  | 15.10<br>(62.12) |
| długość wiązań, d [Å]                     |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| C1'-C1                                    | 1.519            | 1.519            | 1.524            | 1.523            | 1.517            | 1.518            | 1.523            | 1.524            |
| C1-C2                                     | 1.463            | 1.460            | 1.457            | 1.459            | 1.436            | 1.454            | 1.458            | 1.466            |
| C2-C3                                     | 1.355            | 1.354            | 1.354            | 1.354            | 1.374            | 1.360            | 1.359            | 1.356            |
| kąty między wiązaniami, θ [°]             |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| O-C1-C2                                   | 123.33           | 123.30           | 120.55           | 120.56           | 122.52           | 124.93           | 120.38           | 120.27           |
| C1-C2-C3                                  | 119.63           | 120.04           | 124.17           | 124.67           | 122.06           | 130.87           | 130.43           | 132.08           |
| C2-C3-N                                   | 127.22           | 127.23           | 126.44           | 126.15           | 125.05           | 132.96           | 130.88           | 131.06           |
| C3-N-C <sup>a</sup>                       | 123.70           | 123.24           | 123.41           | 122.51           | 124.82           | 127.24           | 122.04           | 125.38           |
| kąty dwuścienne, φ [°]                    |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| C1'-C1-C2-C3                              | 180.00           | -179.56          | -0.12            | -0.20            | 179.91           | 170.53           | -0.08            | -26.66           |
| O-C1-C2-C3                                | 0.01             | 0.32             | 179.87           | 179.82           | -0.03            | -12.06           | 179.87           | 160.21           |
| C1-C2-C3-N                                | -179.95          | -177.59          | 178.90           | 176.60           | 0.02             | -10.59           | -2.22            | -14.01           |
| C2-C3-N-C <sup>a</sup>                    | -0.23            | -168.17          | 3.16             | 163.24           | -179.96          | -19.26           | 167.32           | -27.36           |
| H3-C3-N-NH                                | 0.41             | 174.84           | -6.98            | -173.55          | 179.99           | 3.13             | -173.14          | -1.57            |
| region wiązania wodorowego, d [Å]         |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| NH...O                                    | 4.671            | 4.756            | 5.589            | 4.861            | 1.879            | 4.252            | 4.187            | 5.353            |
| N-O                                       | 4.157            | 4.165            | 4.751            | 4.751            | 2.678            | 3.251            | 4.402            | 4.389            |
| C=O                                       | 1.225            | 1.226            | 1.225            | 1.226            | 1.244            | 1.230            | 1.224            | 1.223            |
| C1-N                                      | 3.726            | 3.729            | 3.761            | 3.762            | 2.906            | 3.251            | 3.195            | 3.245            |
| moment dipolowy, μ [D]                    | 5.2              | 5.2              | 6.4              | 6.3              | 3.3              | 3.7              | 6.2              | 5.9              |

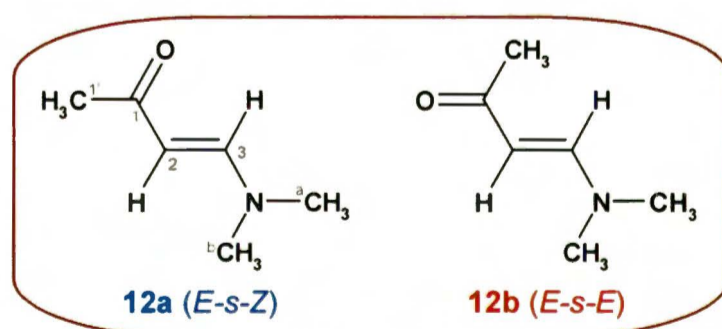


Ze wszystkich ośmiu form enaminoketonu **10** najniższą energię ma izomer **10c<sub>1</sub>** (*Z-s-Z-s-E*), zawierający wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe N–H···O. Wśród izomerów *E* energetycznie najbardziej stabilna jest forma **10a<sub>1</sub>** (*E-s-Z-s-Z*), zaś najmniej **10b<sub>2</sub>** (*E-s-E-s-E*). Wszystkie izomery *E* oraz forma **10c<sub>1</sub>** (izomer *Z*) są prawie planarne w obrębie sprzężonego układu enaminonowego (konformer *s-E* wokół wiązania C–C nie wykazuje postulowanego przez Kozerskiego i innych [161] odchylenia kąta między płaszczyznami C=C i C=O). Silne zaburzenia planarności występują natomiast dla najmniej stabilnych konformerów **10c<sub>2</sub>**, **10d<sub>1</sub>** i **10d<sub>2</sub>** (por. wartości kątów dwuściennych w *tabeli 32*). *Schemat 10* przedstawia diagram względnych energii dla najstabilniejszych stereoizomerów 4-metyloamino-but-3-en-2-onu **10** (na niebiesko zazaczyłam konformery zidentyfikowane w próbce).

*Schemat 10*. Względne energie konformerów związku **10** (dla przejrzystości pominęłam wysokoenergetyczne formy **10c<sub>2</sub>**, **10d<sub>1</sub>** i **10d<sub>2</sub>**).

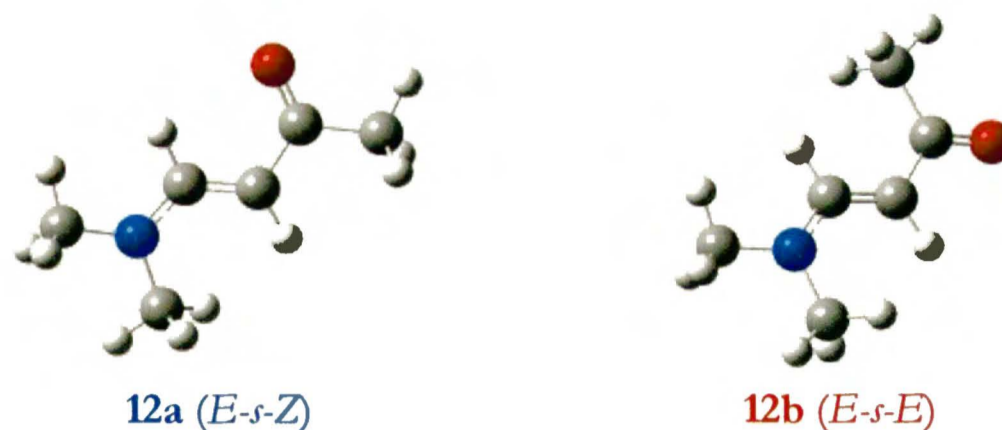


W przypadku 4-dimetyloamino-but-3-en-2-onu (**12**) możliwe są dwa konformery wokół wiązania C–C: *E-s-Z* (**12a**) i *E-s-E* (**12b**).



Ich zoptymalizowaną geometrię i wybrane parametry strukturalne przedstawiłam na *rysunku 5* i w *tabeli 33*.

**Rysunek 5.** Zoptymalizowane struktury (DFT/B3LYP/6-311++G(2d,p)) dwóch możliwych konformerów związku **12** (kolory atomów: C – ciemnoszary, H – jasnoszary, O – czerwony, N – niebieski).



**Tabela 33.** Wybrane parametry geometrii stereoizomerów związku **12**.

| parametry   | izomery <i>E</i> |                |
|---|------------------|----------------|
|   | <b>12a</b>       | <b>12b</b>     |
| względna energia, <i>E</i><br>[kcal/mol] ([kJ/mol]) | 0                | 1.48<br>(6.19) |
| długości wiązań, <i>d</i> [Å]                       |                  |                |
| C1'-C1  | 1.519            | 1.524          |
| C1-C2   | 1.461            | 1.457          |
| C2-C3   | 1.358            | 1.357          |
| kąty między wiązaniami, $\theta$ [°]                |                  |                |
| O-C1-C2   | 123.44           | 120.52         |
| C1-C2-C3  | 119.39           | 123.98         |
| C2-C3-N   | 128.13           | 127.37         |
| C3-N-C <sup>a</sup>                                 | 120.47           | 119.87         |
| C3-N-C <sup>b</sup>                                 | 120.48           | 120.12         |
| kąty dwuścienne, $\phi$ [°]                         |                  |                |
| C1'-C1-C2-C3  | 178.64           | 0.19           |
| O-C1-C2-C3  | -1.04            | -179.67        |
| C1-C2-C3-N  | 177.62           | -176.61        |
| C2-C3-N-C <sup>a</sup>                              | 167.98           | -163.61        |
| C2-C3-N-C <sup>b</sup>                              | 3.39             | -4.19          |
| moment dipolowy, $\mu$ [D]                          | 5.3              | 6.5            |

Izomer **12a** (*E-s-Z*) jest bardziej stabilny energetycznie. Obie formy są prawie płaskie w części sprzężonego układu enaminonowego, jedynie grupy metylowe związane z atomem azotu pozostają nieznacznie poza płaszczyzną.

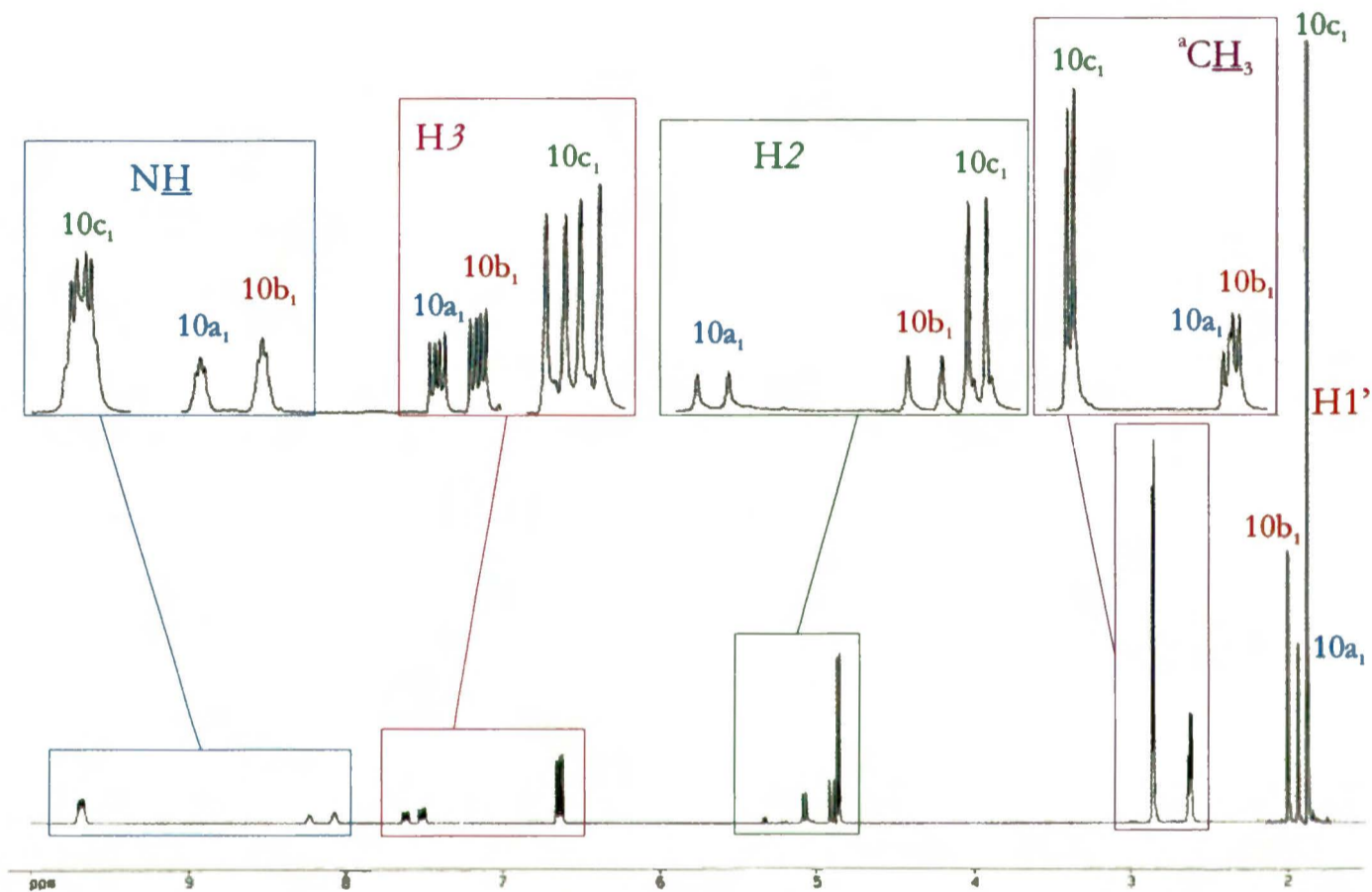
### 2.3.2. Identyfikacja stereoizomerów w próbkach

W temperaturze pokojowej rotacja wokół wiązań C-C i C-N jest dość szybka w skali czasu MRJ i w widmach izomerów *E* można obserwować tylko szerokie, uśrednione sygnały. W temperaturze -90°C procesy rotacji są na tyle spowolnione, by mogły pojawić się sygnały wszystkich rotamerów obecnych w roztworze, a ich szerokości połówkowe nie przekraczają 2 Hz.

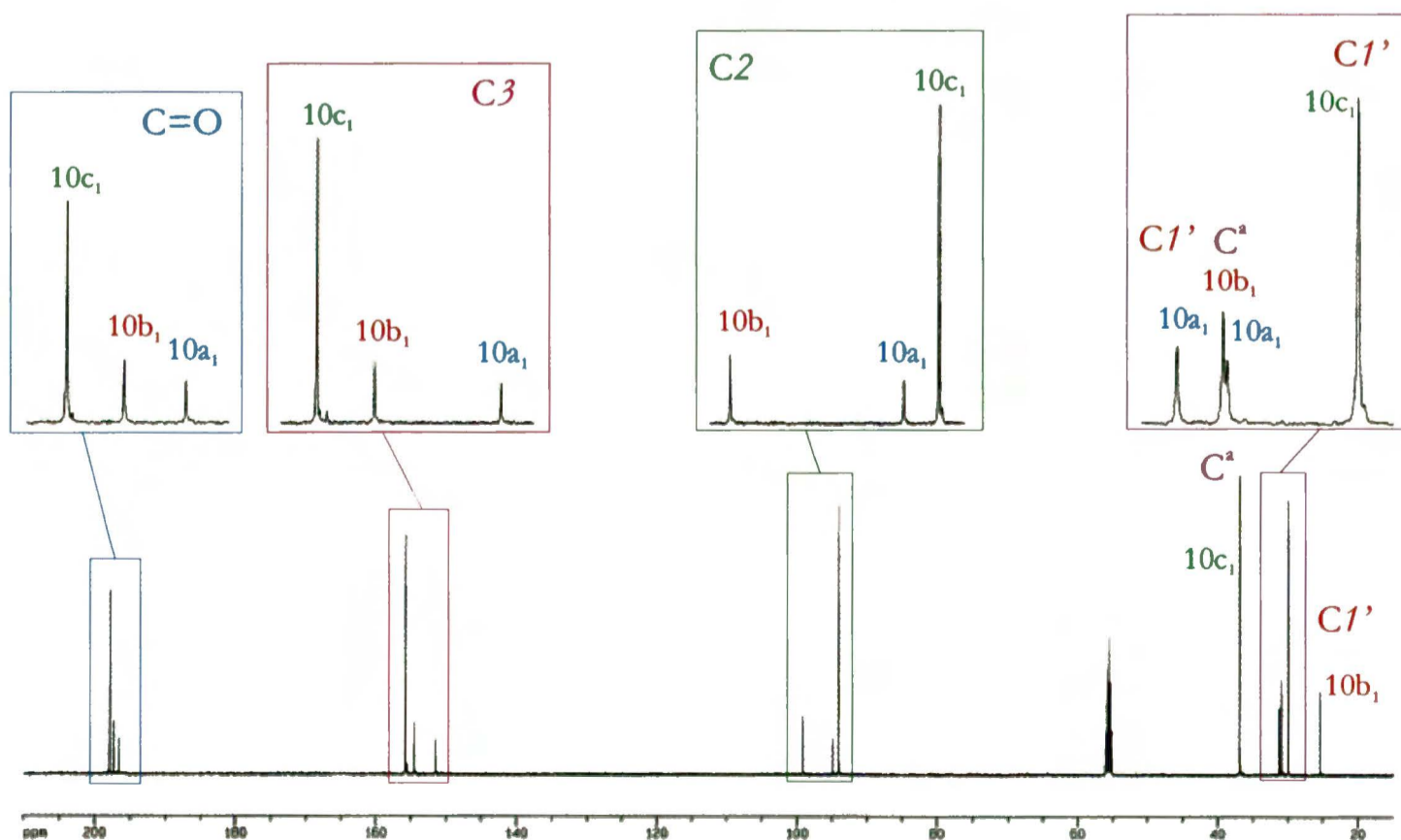
Czas życia poszczególnych konformerów jest wystarczająco długi w skali MRJ i pozwala zmierzyć odpowiednie widma bez większych problemów.

Jako przykład na *rysunkach: 6 i 7* przedstawiłam standardowe widma  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  MRJ enaminoketonu **10**, zarejestrowane w  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  w temperaturze  $-90^\circ\text{C}$ , z przypisaniami grup sygnałów i przyporządkowaniem odpowiednich sygnałów poszczególnym konformerom. Trzy różne zestawy sygnałów są dobrze widoczne w zakresie każdej z grup protonów i atomów węgla.

*Rysunek 6.* Standardowe widmo  $^1\text{H}$  MRJ związku **10** (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ,  $-90^\circ\text{C}$ ).

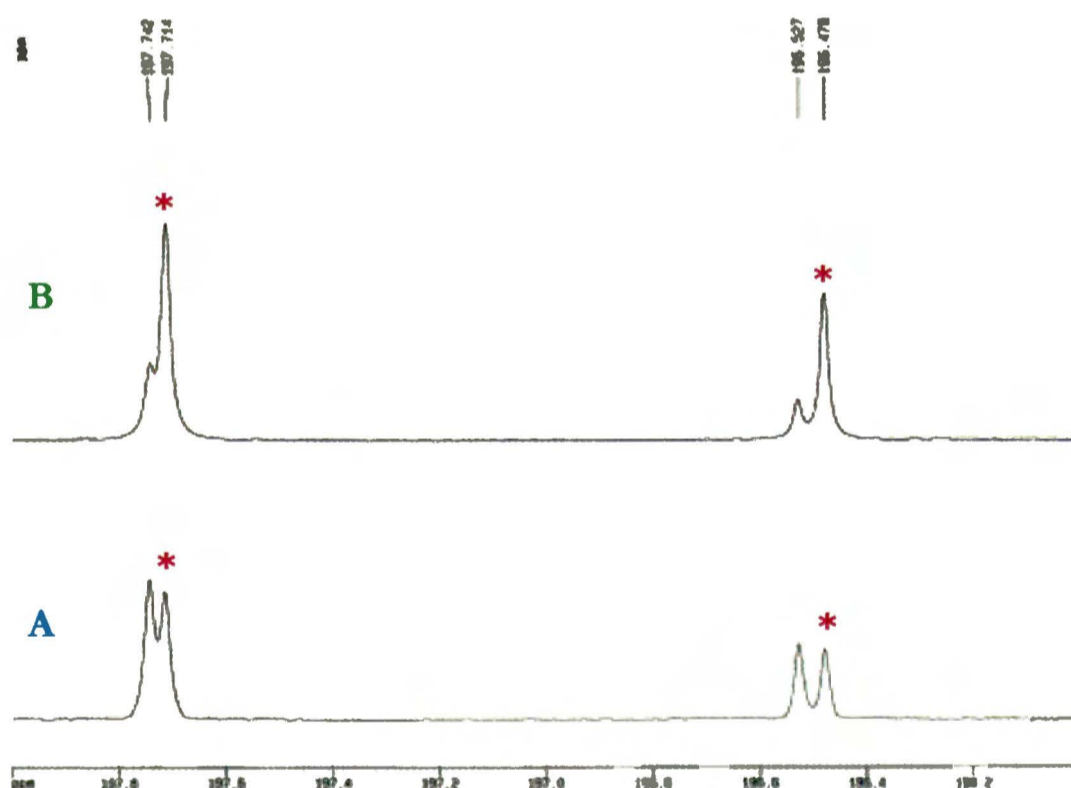


*Rysunek 7.* Standardowe widmo  $^{13}\text{C}$  MRJ związku **10** (125 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ,  $-90^\circ\text{C}$ ).



W widmach enaminoketonów **10**, **12** i **13** zmierzonych w CD<sub>3</sub>OD – oprócz zwyczajnej wymiany protonu NH na deuter – zaobserwowałam też wymianę H→D protonu w pozycji C2 (w temperaturze pokojowej). W celu uniknięcia jakichkolwiek wątpliwości widma te zostały zmierzone kilkakrotnie w pewnych odstępach czasu, co pozwoliło mi przypisać odpowiednie sygnały izotopomerom 2H i 2D, ponieważ intensywność tych ostatnich wzrasta z czasem (zanikanie dubletów pochodzących od protonów H2 i przekształcanie się dubletów od protonów H3 w singlety). Proces podstawienia H→D w pozycji C2 jest znacznie wolniejszy w niskiej temperaturze, więc mogłam obserwować porównywalne ilości izotopomerów 2H i 2D w próbce. Na *rysunku 8* pokazany jest przyrost sygnałów izotopomerów 2D w widmie <sup>13</sup>C MRJ enaminoketonu **12** (zakres sygnałów C=O, CD<sub>3</sub>OD, -90°C).

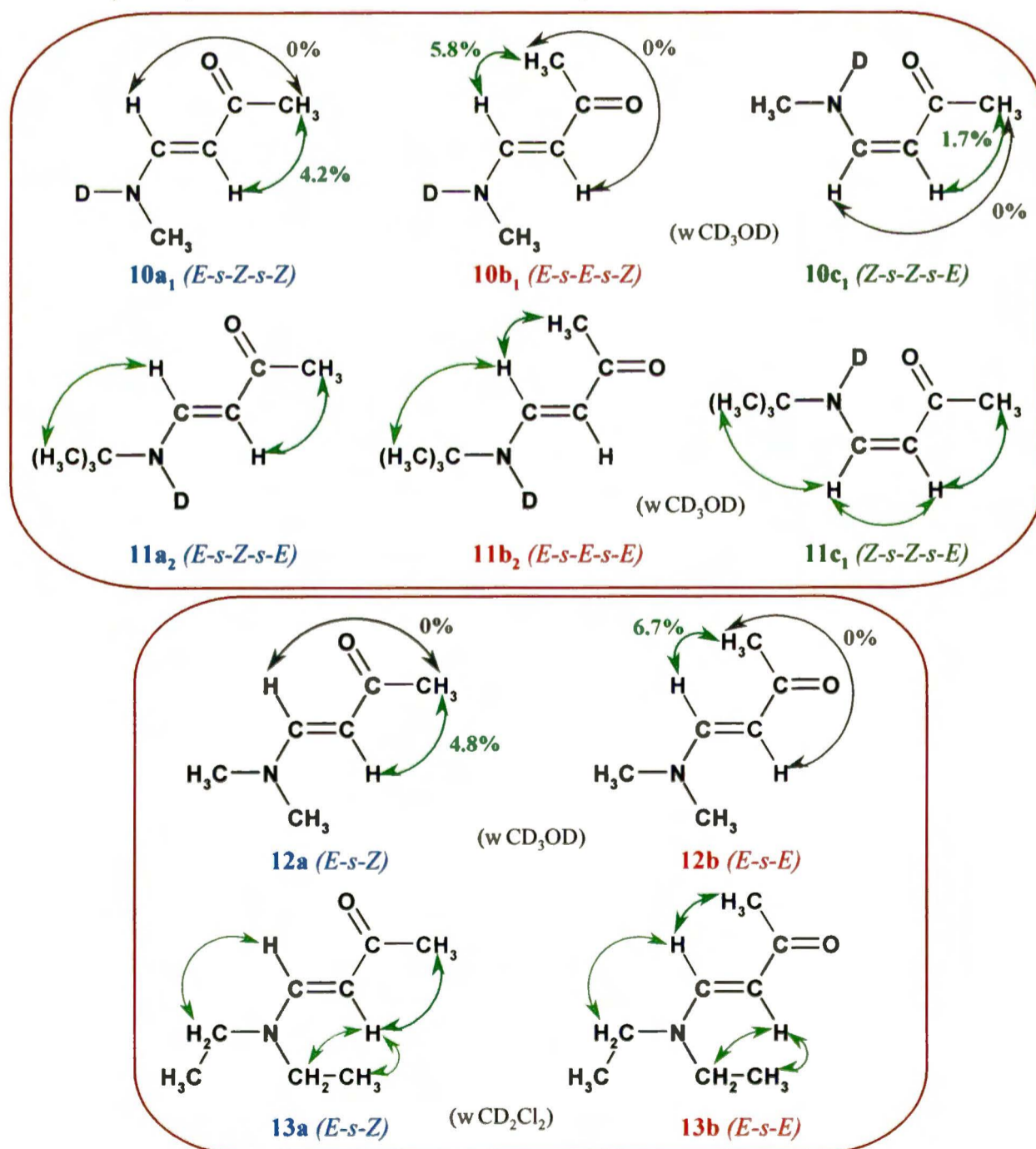
**Rysunek 8.** Przyrost sygnałów izotopomerów 2D (oznaczone gwiazdką) w widmie <sup>13</sup>C MRJ związku **12** (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD, -90°C, zakres grup C=O). Widmo **A** – próbka wymrożona 15 minut po rozpuszczeniu, widmo **B** – próbka ogrzana, pozostawiona na 15 minut w temp. pokojowej i ponownie wymrożona.



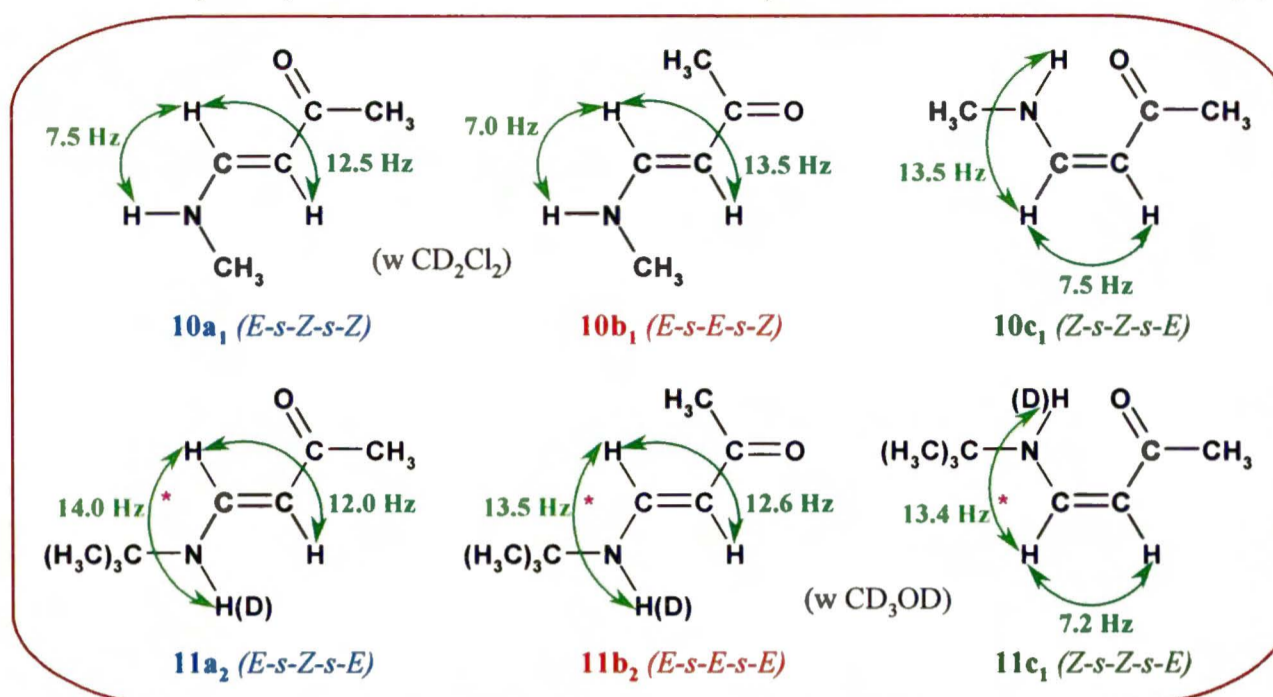
Podobnie jak w przypadku enaminoaldehydów, strukturę konformerów obecnych w próbkach identyfikowałam za każdym razem niezależnie, stosując kilka różnych technik MRJ. W pierwszym etapie przypisałam sygnały poszczególnym atomom i formom na podstawie dwuwymiarowych widm korelacyjnych <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} przez jedno i więcej wiązań, co – w połączeniu z intensywnością integralną z widm <sup>1</sup>H MRJ – pozwoliło mi wyodrębnić sygnały należące do różnych rotamerów. Konfigurację wokół wiązania C=C we wszystkich związkach oraz konformację wokół wiązania C–N enaminoketonów drugorzędowych ustaliłam na podstawie wartości

odpowiednich stałych sprzężenia  $^3J(\text{HH})$ , które są większe dla form *E* (*s-E*). Konformację wokół wiązania C–N dodatkowo potwierdziłam analizując wartości odpowiednich stałych  $^3J(\text{C}^a\text{H}3)$  – większe wartości dla ułożenia *s-E* (np. **10a<sub>1</sub>** i **10b<sub>1</sub>**) niż dla *s-Z* (np. **10c<sub>1</sub>**). Mając już określoną konfigurację wokół wiązania C=C i konformację wokół wiązania C–N, mogłam przejść do rozpoznania konformacji wokół wiązania C–C. Do tego celu wykorzystałam pomiar jądrowego efektu Overhausera (NOE) między protonami winylowymi i protonami grupy metylowej C'<sup>1</sup>H<sub>3</sub> dla związków **10** i **12** (wynik ilościowy w %) oraz dwuwymiarowych widm korelacyjnych NOESY pomiędzy wszystkimi protonami dla związków **11** i **13** (wynik jakościowy). Podczas ustalania konformacji wokół wiązania C–C bardzo pomocne okazały się dodatkowo stałe sprzężenia  $^3J(\text{C1}'\text{H}2)$ , obserwowane tylko dla konformerów *s-E* (w przypadku form *s-Z* ich wartości są zbyt małe, by mogły być zmierzone). Wyniki powyższych pomiarów zaprezentowałam na *schematach*: **11a**, **11b** i **11c**. Ich uzupełnieniem są wartości przesunięć chemicznych  $\delta(^1\text{H})$  i  $\delta(^{13}\text{C})$  dla wszystkich rotamerów enaminoketonów **10** i **11** oraz **12** i **13** zebrane odpowiednio w *tabelach*: **34** i **35**.

*Schemat 11a.* Identyfikacja struktur rotamerów w badanych enaminoketonach – widma NOE i NOESY.



Schemat 11b. Identyfikacja struktur rotamerów w badanych enaminoketonach – stałe  $^3J(\text{HH})$  [Hz].



\* - stałe sprzężenia  $^3J(\text{H}_3, \text{NH})$  odczytane ze śladowych sygnałów  $\text{NH}$  w widmie  $^1\text{H}$  MRJ związku **11** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

Schemat 11c. Identyfikacja struktur rotamerów w badanych enaminoketonach – stałe  $^3J(\text{CH})$  [Hz].

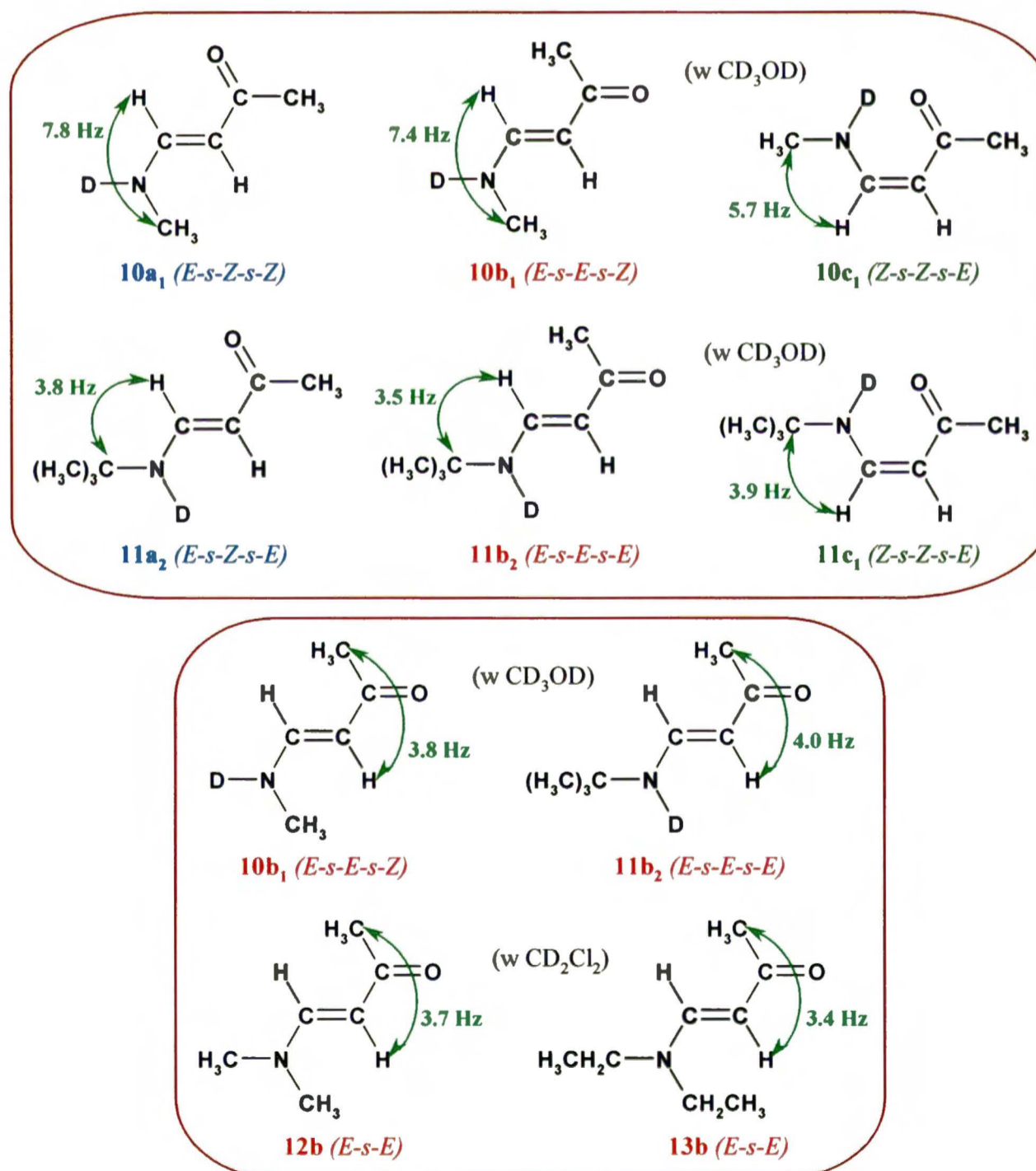


Tabela 34. Przesunięcia chemiczne  $\delta(^1\text{H})$  i  $\delta(^{13}\text{C})$  konformerów związków **10** i **11** – wartości w ppm wobec TMS (w nawiasach podałam kursywą dane dla 2D-izotopomerów).

| $\text{C}^1\text{H}_3\text{-C}^1(\text{O})\text{-C}^2\text{H}=\text{C}^3\text{H-NHR}$ ( <b>10</b> : R = CH <sub>3</sub> , <b>11</b> : R = C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) |                                 |                    |                                 |                    |                                 |                    |                        |                                 |                    |                        |
|--|---------------------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------|------------------------|---------------------------------|--------------------|------------------------|
| $^1\text{H MRJ}$ (500 MHz, -90°C)  |                                 |                    |                                 |                    |                                 |                    |                        |                                 |                    |                        |
| $\delta(\text{X})$<br>[ppm]  | <b>10c<sub>1</sub></b>          |                    | <b>11c<sub>1</sub></b>          |                    | <b>10a<sub>1</sub></b>          |                    | <b>11a<sub>2</sub></b> | <b>10b<sub>1</sub></b>          |                    | <b>11b<sub>2</sub></b> |
|  | CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | CD <sub>3</sub> OD | CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | CD <sub>3</sub> OD | CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | CD <sub>3</sub> OD | CD <sub>3</sub> OD     | CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | CD <sub>3</sub> OD | CD <sub>3</sub> OD     |
| H1'  | 1.87                            | 1.97               | 1.91                            | 1.99               | 1.94                            | 2.06               | 1.99                   | 2.00                            | 2.14               | 2.15                   |
| H2   | 4.87                            | 4.98               | 4.93                            | 5.08               | 5.09                            | 5.28               | 5.33                   | 4.93                            | 5.04               | 5.21                   |
| H3   | 6.65                            | 6.92<br>(6.93)     | 6.84                            | 7.24               | 7.63                            | 7.69<br>(7.70)     | 7.85                   | 7.52                            | 7.85<br>(7.86)     | 7.89                   |
| NH   | 9.69                            | –                  | 10.10                           | 10.29*             | 8.24                            | –                  | 8.79*                  | 8.08                            | –                  | 8.65*                  |
| CH <sub>3</sub>  | 2.85                            | 2.99               | –                               | –                  | 2.63                            | 2.75               | –                      | 2.62                            | 2.74               | –                      |
| C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>   | –                               | –                  | 1.18                            | 1.29               | –                               | –                  | 1.27                   | –                               | –                  | 1.31                   |
| $^{13}\text{C MRJ}$ (125 MHz, -90°C)   |                                 |                    |                                 |                    |                                 |                    |                        |                                 |                    |                        |
| C1'  | 27.57                           | 28.32<br>(28.27)   | 28.03                           | 28.42              | 28.85                           | 29.33<br>(29.28)   | 28.80                  | 22.93                           | 23.50<br>(23.47)   | 22.85                  |
| C1   | 195.59                          | 197.51<br>(197.45) | 195.58                          | 197.68             | 194.25                          | 197.69<br>(197.65) | 196.72                 | 194.94                          | 198.68<br>(198.67) | 197.59                 |
| C2   | 91.71                           | 93.64<br>(93.70)   | 91.91                           | 93.91              | 92.56                           | 94.73<br>(94.79)   | 96.28                  | 96.80                           | 98.30<br>(98.37)   | 100.36                 |
| C3   | 153.44                          | 156.68<br>(156.60) | 147.77                          | 152.05             | 149.09                          | 152.56<br>(152.51) | 152.16                 | 152.60                          | 156.38<br>(156.33) | 155.86                 |
| CH <sub>3</sub>  | 34.57                           | 36.02<br>(36.18)   | –                               | –                  | 28.05                           | 30.18<br>(30.33)   | –                      | 28.53                           | 29.83<br>(29.99)   | –                      |
| C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>   | –                               | –                  | 51.01                           | 53.19              | –                               | –                  | 53.73                  | –                               | –                  | 55.57                  |
| C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>   | –                               | –                  | 28.85                           | 30.04              | –                               | –                  | 29.85                  | –                               | –                  | 29.82                  |

\* - śladowe sygnały NH

Tabela 35. Przesunięcia chemiczne  $\delta(^1\text{H})$  i  $\delta(^{13}\text{C})$  konformerów związków **12** i **13** – wartości w ppm wobec TMS (w nawiasach podałam kursywą dane dla 2D-izotopomerów).

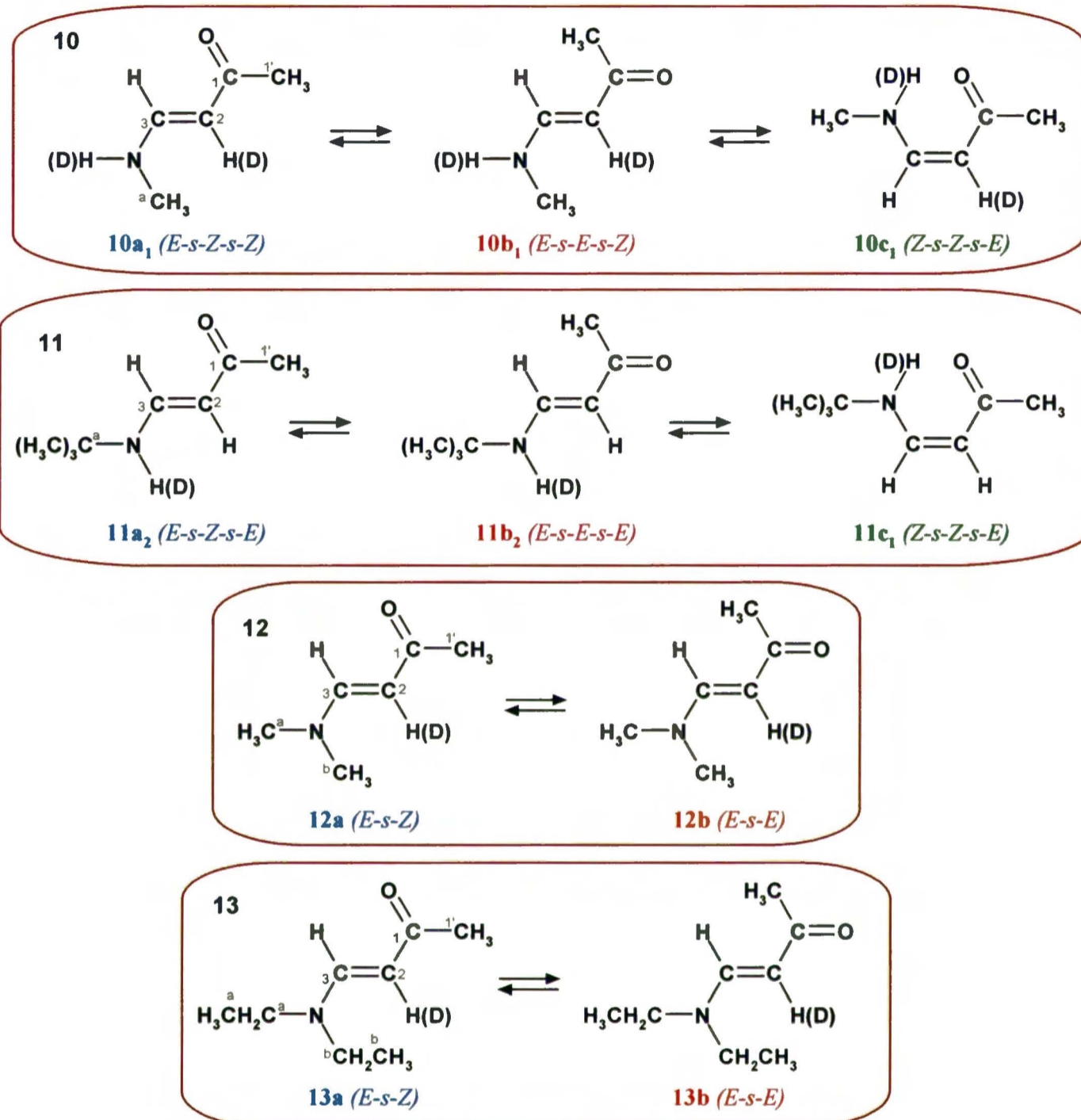
| $\text{C}^1\text{H}_3\text{-C}^1(\text{O})\text{-C}^2\text{H}=\text{C}^3\text{H-NR}^1\text{R}^2$ ( <b>12</b> : $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$ , <b>13</b> : $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ ) |                          |                        |                          |                        |                          |                        |                          |                        |
|---|--------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|
| $^1\text{H MRJ}$ (500 MHz, $-90^\circ\text{C}$ )  |                          |                        |                          |                        |                          |                        |                          |                        |
| $\delta(\text{X})$<br>[ppm]   | <b>12a</b>               |                        | <b>13a</b>               |                        | <b>12b</b>               |                        | <b>13b</b>               |                        |
|   | $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ | $\text{CD}_3\text{OD}$ | $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ | $\text{CD}_3\text{OD}$ | $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ | $\text{CD}_3\text{OD}$ | $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ | $\text{CD}_3\text{OD}$ |
| <b>H1'</b>  | 2.04                     | 2.02                   | 1.89                     | 2.04                   | 2.13                     | 2.14                   | 1.99                     | 2.16                   |
| <b>H2</b>   | 5.08                     | 5.22                   | 4.98                     | 5.30                   | 4.92                     | 4.97                   | 4.85                     | 5.04                   |
| <b>H3</b>   | 7.56                     | 7.61 (7.62)            | 7.42                     | 7.64 (7.63)            | 7.45                     | 7.76 (7.87)            | 7.22                     | 7.84 (7.83)            |
| <b><sup>a</sup>CH<sub>3</sub> (12)</b>  | 3.09                     | 3.14                   | –                        | –                      | 3.13                     | 3.18                   | –                        | –                      |
| <b><sup>b</sup>CH<sub>3</sub> (12)</b>  | 2.81                     | 2.86                   | –                        | –                      | 2.79                     | 2.84                   | –                        | –                      |
| <b><sup>a</sup>CH<sub>2</sub> (13)</b>  | –                        | –                      | 3.15                     | 3.38                   | –                        | –                      | 3.17                     | 3.44                   |
| <b><sup>b</sup>CH<sub>2</sub> (13)</b>  | –                        | –                      | 3.04                     | 3.30                   | –                        | –                      | 3.05                     | 3.30                   |
| <b><sup>a</sup>CH<sub>3</sub> (13)</b>  | –                        | –                      | 1.02                     | 1.22                   | –                        | –                      | 1.05                     | 1.20                   |
| <b><sup>b</sup>CH<sub>3</sub> (13)</b>  | –                        | –                      | 0.98                     | 1.15                   | –                        | –                      | 0.96                     | 1.14                   |
| $^{13}\text{C MRJ}$ (125 MHz, $-90^\circ\text{C}$ )   |                          |                        |                          |                        |                          |                        |                          |                        |
| <b>C1'</b>  | 29.24                    | 29.25 (29.19)          | 29.17                    | 29.17 (29.14)          | 23.86                    | 23.55 (23.52)          | 23.69                    | 23.37 (23.34)          |
| <b>C1</b>   | 193.76                   | 196.53<br>(196.48)     | 194.06                   | 196.94<br>(196.76)     | 194.32                   | 197.74<br>(197.71)     | 194.62                   | 198.07<br>(197.96)     |
| <b>C2</b>   | 93.67                    | 94.96 (94.70)          | 92.99                    | 94.63                  | 98.59                    | 98.61 (98.39)          | 97.75                    | 98.32                  |
| <b>C3</b>   | 151.52                   | 155.07<br>(155.04)     | 149.97                   | 153.41<br>(153.28)     | 154.09                   | 158.93<br>(158.87)     | 152.54                   | 157.36<br>(157.23)     |
| <b><sup>a</sup>CH<sub>3</sub> (12)</b>  | 44.49                    | 45.36                  | –                        | –                      | 44.49                    | 45.19                  | –                        | –                      |
| <b><sup>b</sup>CH<sub>3</sub> (12)</b>  | 36.52                    | 37.32                  | –                        | –                      | 36.17                    | 36.97                  | –                        | –                      |
| <b><sup>a</sup>CH<sub>2</sub> (13)</b>  | –                        | –                      | 50.36                    | 51.69                  | –                        | –                      | 50.24                    | 51.69                  |
| <b><sup>b</sup>CH<sub>2</sub> (13)</b>  | –                        | –                      | 41.79                    | 43.36                  | –                        | –                      | 41.26                    | 42.78                  |
| <b><sup>a</sup>CH<sub>3</sub> (13)</b>  | –                        | –                      | 14.28                    | 15.23                  | –                        | –                      | 14.38                    | 15.22                  |
| <b><sup>b</sup>CH<sub>3</sub> (13)</b>  | –                        | –                      | 10.73                    | 11.84                  | –                        | –                      | 10.73                    | 11.84                  |

Wszystkie opisane sposoby identyfikacji rotamerów (NOE/NOESY,  $^3J(\text{HH})$  i  $^3J(\text{CH})$ ) pozwoliły mi jednoznacznie przypisać strukturę każdemu konformerowi obecnemu w danej próbce. I tak – enaminoketony 3° (**12** i **13**) występują w konfiguracji *E* niezależnie od rozpuszczalnika, zaś w przypadku związku **10** w  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  dominuje izomer *Z*, a w  $\text{CD}_3\text{OD}$  – izomer *E*. Trzy rotamery związku **11** z grupą *-t*Bu zaobserwowałam tylko w  $\text{CD}_3\text{OD}$  (z przewagą izomeru *Z*), natomiast w  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  obecny jest tylko izomer *Z*. Enaminoketony 3° w chlorku metylenu- $d_2$  występują głównie w postaci konformera *s-Z* wokół wiązania C–C, zaś w metanolu- $d_4$  przeważa forma *s-E*, co jest zgodne z momentem dipolowym, który jest większy w konformerach *s-E* (obliczone momenty dipolowe dla związku **12** wynoszą odpowiednio: 6.5 D dla *E-s-E* i 5.3 D dla *E-s-Z* – patrz: *tabela 33*). Jeśli chodzi o konformację wokół wiązania C–N w enaminoketonach 2°, to związek **10** z grupą *-NHMe* przyjmuje orientację *s-Z*, w przeciwieństwie do związku **11** z objętościową grupą *-NHt*Bu, który występuje wyłącznie w postaci konformera *s-E* wokół tego wiązania. Zidentyfikowane



struktury z numeracją atomów przedstawiłam na *schemacie 12*, zaś proporcje poszczególnych rotamerów obu rozpuszczalnikach zebrałam w *tabeli 36*.

*Schemat 12.* Zidentyfikowane konformery badanych enaminoketonów.

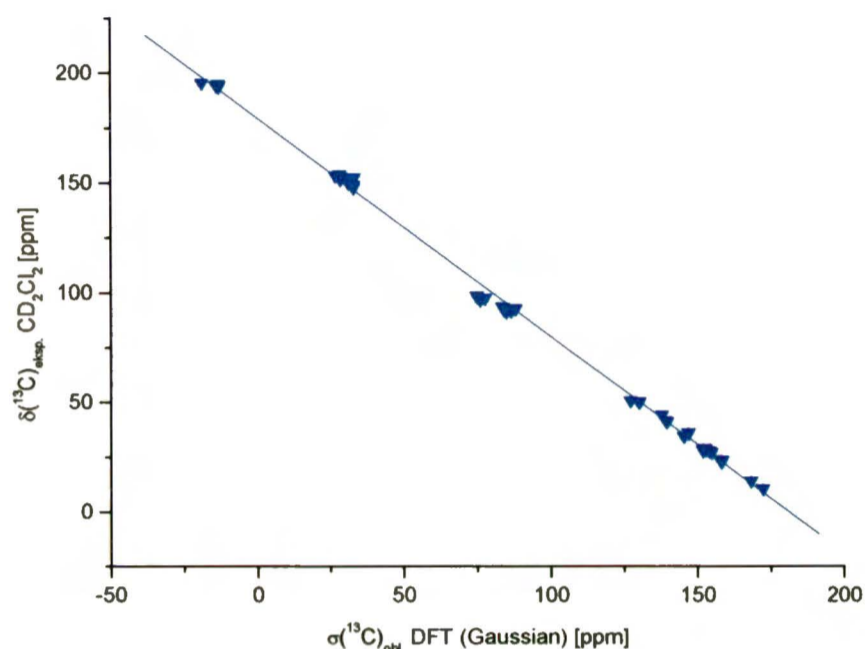


*Tabela 36.* Proporcje stereoizomerów w próbkach związków 10-13.

| związek | rozpuszczalnik                  | stężenie całkowite | proporcje konformerów  |
|---------|---------------------------------|--------------------|--|
| 10      | CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 2.50 M             | 10c <sub>1</sub> :10a <sub>1</sub> :10b <sub>1</sub> 1.92 M:0.28 M:0.30 M (77:11:12)   |
|         | CD <sub>3</sub> OD              | 2.50 M             | 10c <sub>1</sub> (2H):10c <sub>1</sub> (2D):10a <sub>1</sub> (2H):10a <sub>1</sub> (2D):10b <sub>1</sub> (2H):10b <sub>1</sub> (2D)<br>0.25 M:0.25 M:0.35 M:0.35 M:0.65 M:0.65 M (10:10:14:14:26:26) |
| 11      | CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 1.77 M             | 11c <sub>1</sub> 1.77 M (100)  |
|         | CD <sub>3</sub> OD              | 1.77 M             | 11c <sub>1</sub> :11a <sub>2</sub> :11b <sub>2</sub> 1.14 M:0.39 M:0.24 M (64.4:22:13.6)   |
| 12      | CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 2.20 M             | 12a:12b 1.40 M:0.80 M (63:37)  |
|         | CD <sub>3</sub> OD              | 2.20 M             | 12a(2H):12a(2D):12b(2H):12b(2D)<br>0.40 M:0.40 M:0.70 M:0.70 M (18.5:18.5:31.5:31.5)   |
| 13      | CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 1.77 M             | 13a:13b 1.18 M:0.59 M (67:33)  |
|         | CD <sub>3</sub> OD              | 1.77 M             | 13a(2H):13a(2D):13b(2H):13b(2D)<br>0.59 M:0.13 M:0.89 M:0.16 M (33.7:6.9:50.6:8.8)   |

Bardzo dobre korelacje pomiędzy eksperymentalnymi przesunięciami chemicznymi  $\delta(^1\text{H})$  i  $\delta(^{13}\text{C})$  zidentyfikowanych konformerów i obliczonymi odpowiednimi stałymi ekranowania  $\sigma(^1\text{H})$  i  $\sigma(^{13}\text{C})$  dodatkowo potwierdziły prawidłowe przypisanie konformacji. Jako przykład przedstawiam zależność  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{eksp.}}$  vs.  $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$  (wykres 3,  $r = 0.999$ ,  $n = 49$ ),

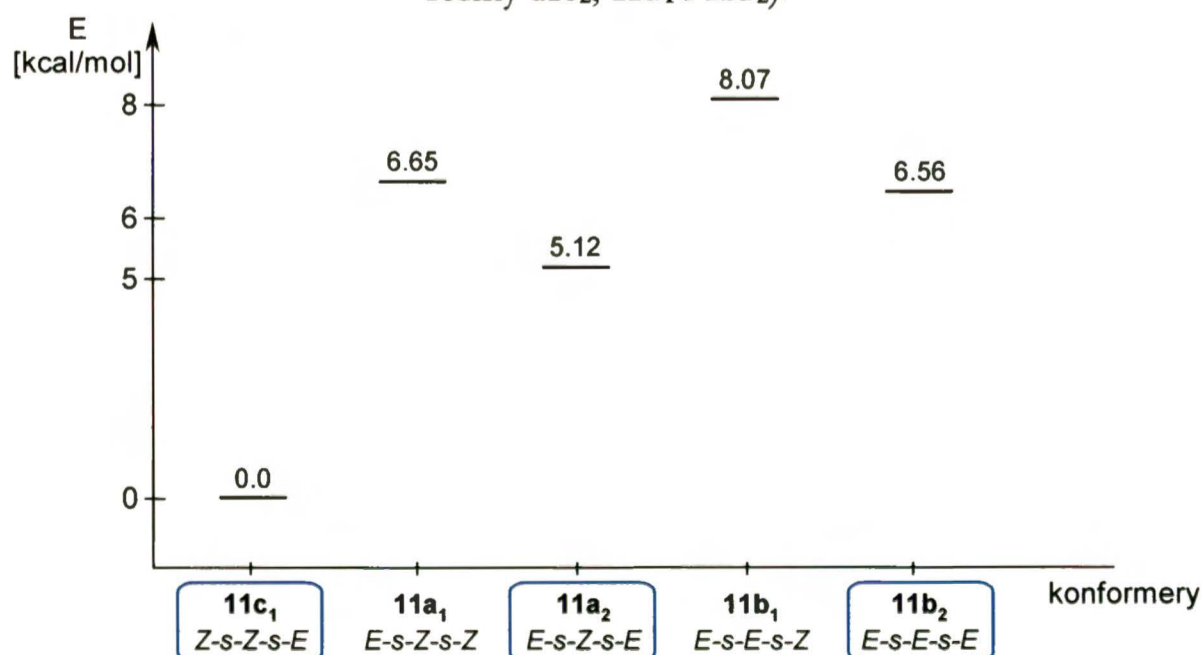
Wykres 3. Zależność  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{eksp.}}$  vs.  $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$  dla rotamerów enaminoketonów **10**, **11**, **12** i **13**.



$$\delta(^{13}\text{C})_{\text{exp.}} = [-0.9905(\pm 0.0054)\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}} + 179.51(\pm 0.62)] \pm 2.49 \text{ [ppm]} \quad (24)$$

Diagram energetyczny dla konformerów enaminoketonu **11** (-NH*t*Bu, *schemat 13*) również pokazuje bardzo dobrą zgodność obliczeń teoretycznych z eksperymentem – w rzeczywistych próbkach obserwowałam tylko formy o najniższych wartościach energii.

Schemat 13. Względne energie konformerów związku **11** (dla przejrzystości pominęłam wysokoenergetyczne formy **11c**<sub>2</sub>, **11d**<sub>1</sub> i **11d**<sub>2</sub>).



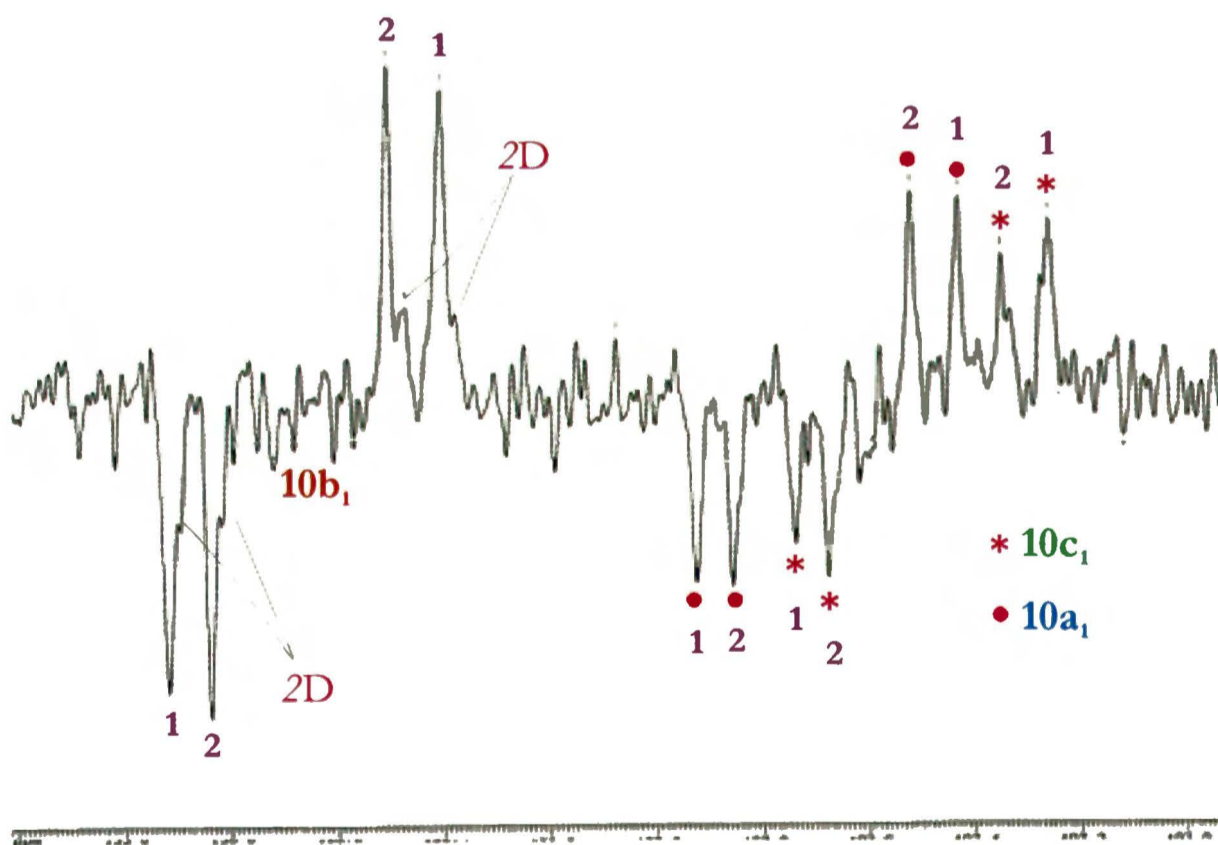
2.3.3. Eksperymentalne i teoretyczne stałe sprzężenia  ${}^nJ(\text{CC})$ 

W porównaniu z enaminoaldehydami niskotemperaturowe pomiary stałych sprzężenia  ${}^nJ(\text{CC})$  w enaminketonach wydawały się zadaniem trudniejszym, ponieważ oprócz ograniczonego czasu pracy aparatu w temperaturach rzędu  $-90^\circ\text{C}$ , stężenie rotamerów w próbkach było dodatkowo zmniejszone z powodu wymiany protonu H2 na deuter (zwłaszcza w przypadku związku **10** – sześć różnych indywiduów w próbce). Tę trudność udało się przezwyciężyć i w czasie około 6 godzin można było otrzymać dobrej jakości widmo nawet dla form, których stężenie nie przekraczało 0.2 M (we wszystkich przypadkach sprzężone atomy tworzyły system spinowy AX).

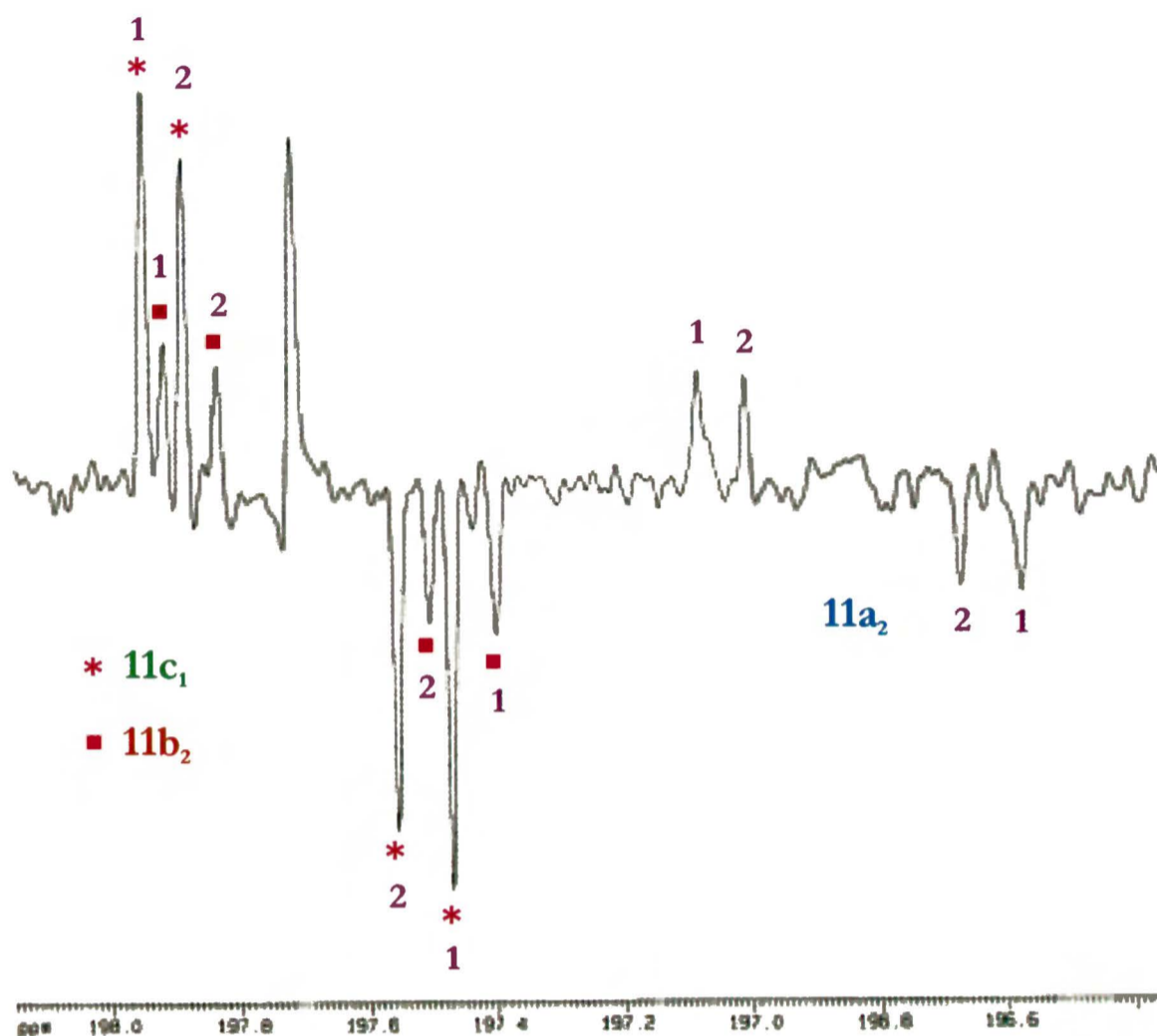
Enaminketony okazały się bardziej przyjaznym materiałem badawczym niż aldehydy, przede wszystkim ze względu na większą trwałość (mniejsza podatność na utlenianie) oraz na lepsze znoszenie pomiarów w rozpuszczalnikach typu  $\text{CDCl}_3$  czy  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ .

Powiększone fragmenty widm INADEQUATE związków **10**, **11** i **12** (zakres grup  $\text{C}=\text{O}$ ) zaprezentowałam na *rysunkach: 9a, 9b* i *9c*, a wyniki pomiarów i obliczeń stałych sprzężenia  ${}^nJ(\text{CC})$  dla wszystkich czterech badanych enaminketonów zestawiałam w *tabeli 37*.

**Rysunek 9a.** Fragment widma  ${}^{13}\text{C}$  MRJ INADEQUATE związku **10** (3 konformery, zakres grup  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $-90^\circ\text{C}$ ). Widoczna jest niewielka domieszka 2D-izotopomerów. Sygnały oznaczone cyfrą 1 odnoszą się do stałych  ${}^1J(\text{C1C2})$ , zaś 2 – do  ${}^1J(\text{C1C1}')$ .



**Rysunek 9b.** Fragment widma  $^{13}\text{C}$  MRJ INADEQUATE związku **11** (3 konformery, zakres grup C=O,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $-90^\circ\text{C}$ ). Sygnały oznaczone cyfrą 1 odnoszą się do stałych  $^1J(\text{C1C2})$ , zaś 2 – do  $^1J(\text{C1C1}')$ .



**Rysunek 9c.** Fragment widma  $^{13}\text{C}$  MRJ INADEQUATE dwóch form związku **12** i jego 2D-izotopomerów (zakres grup C=O,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $-90^\circ\text{C}$ ). Standardowe widmo  $^{13}\text{C}$  MRJ jest pokazane poniżej. Gwiazdka odpowiada sygnałom izotopomerów 2D. Sygnały oznaczone cyfrą 1 odnoszą się do stałych  $^1J(\text{C1C2})$ , zaś 2 – do  $^1J(\text{C1C1}')$ .

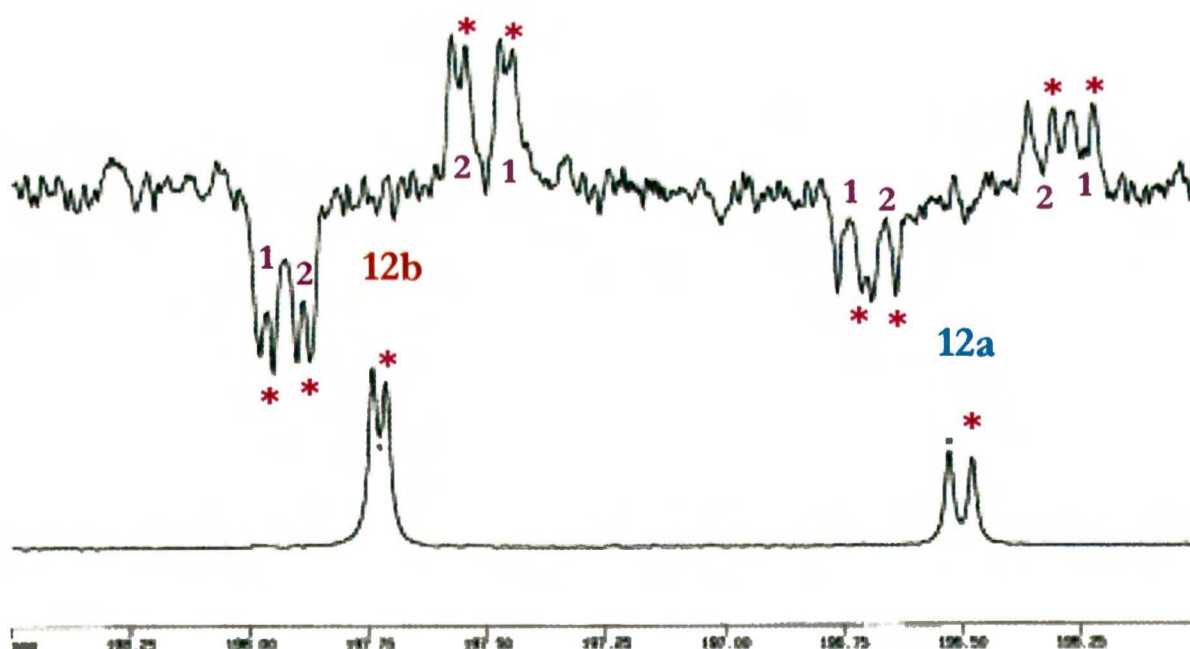
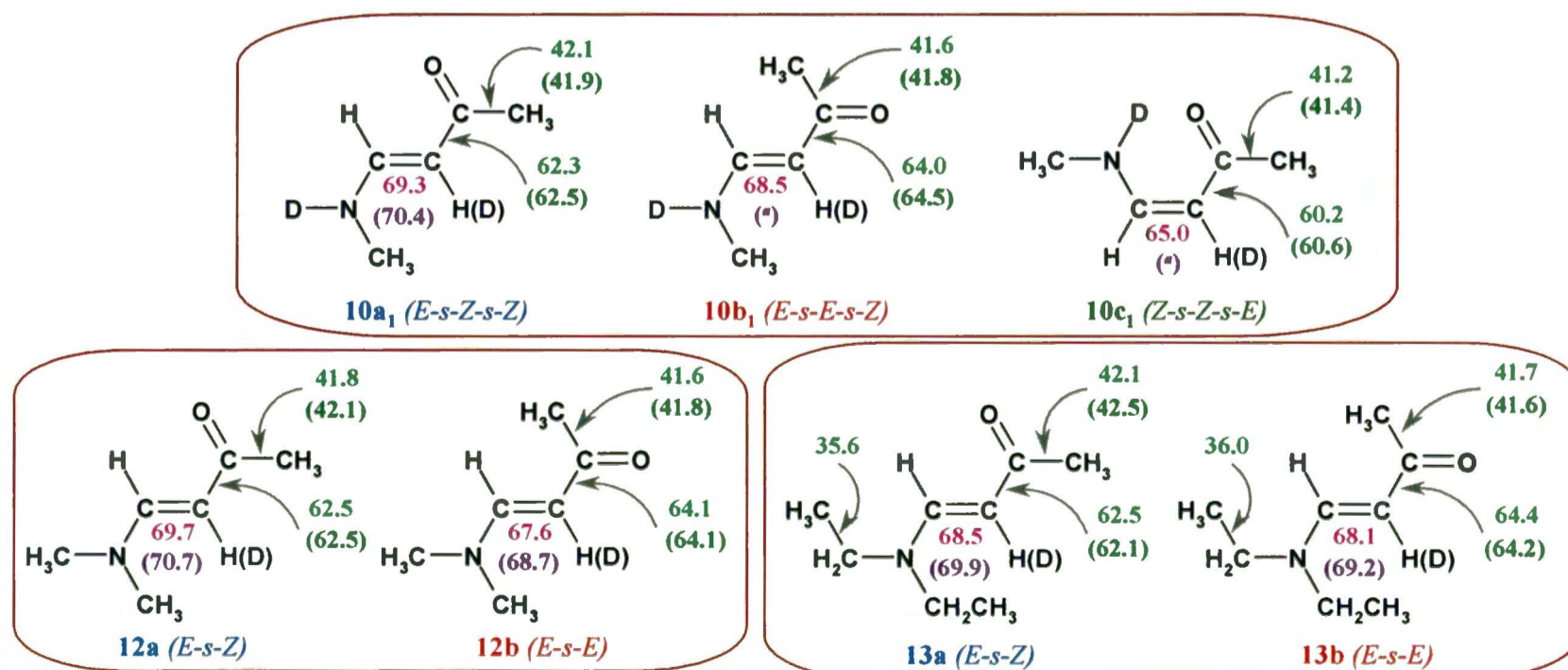


Tabela 37. Eksperymentalne i obliczone (DFT) wartości stałych sprzężenia  ${}^nJ(\text{CC})$  [Hz] wszystkich rotamerów badanych enaminoketonów ( $\text{C}^1\text{H}_3\text{-C}^1(\text{O})\text{-C}^2\text{H}=\text{C}^3\text{H-NR}^1\text{R}^2$ ).

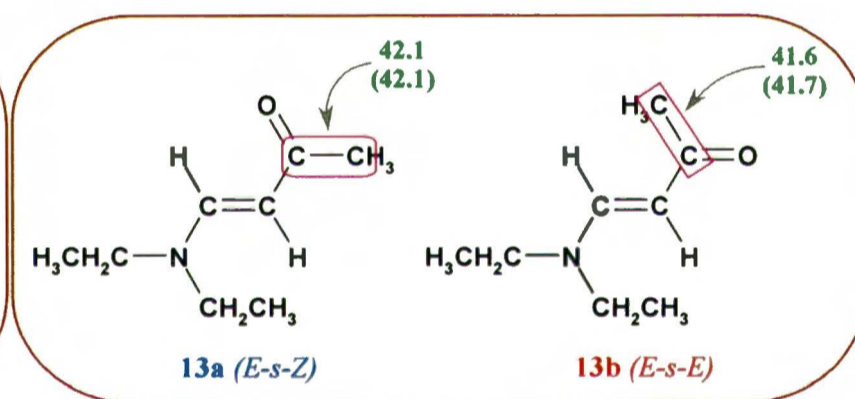
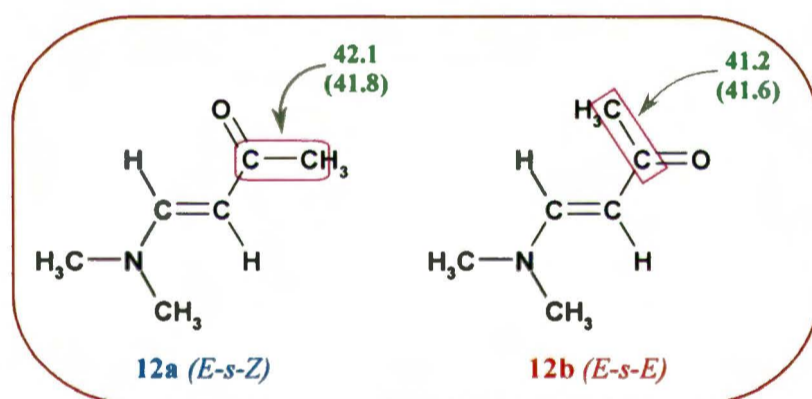
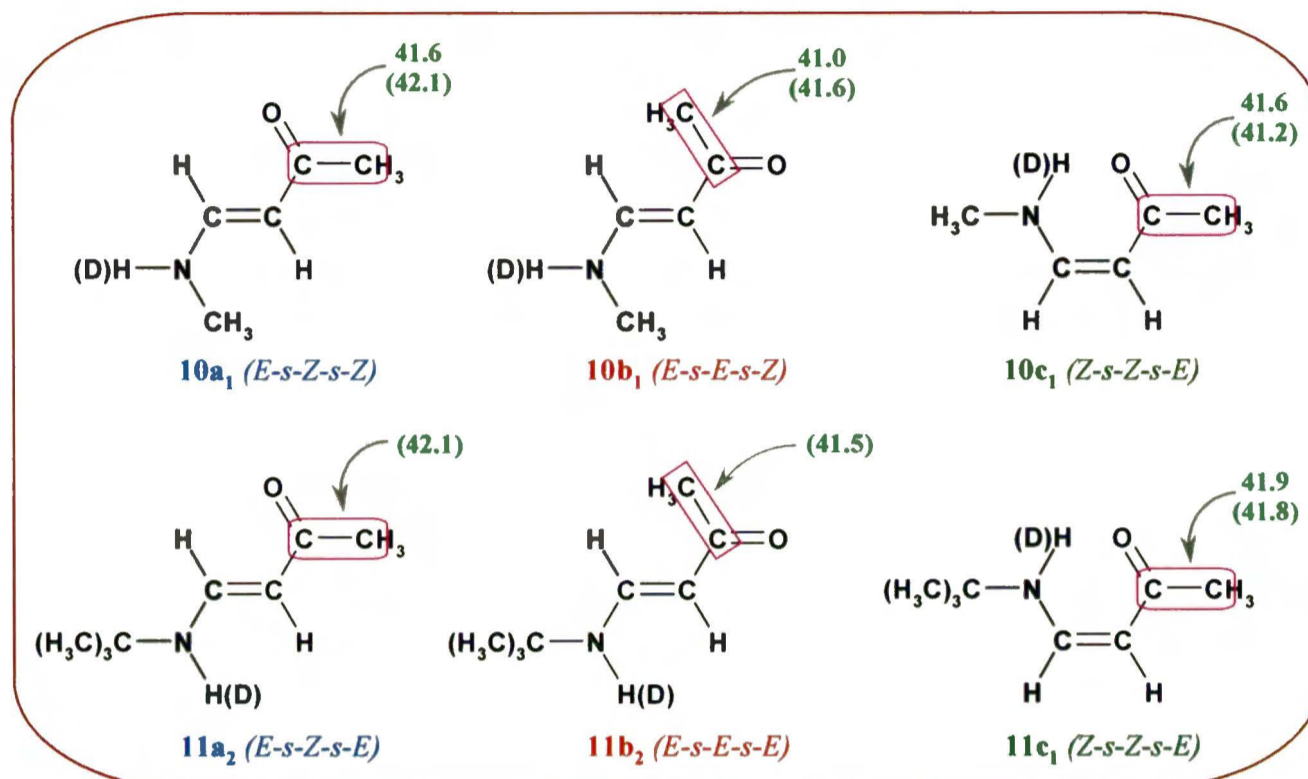
| Nr               | ${}^1J(\text{C1C1}')$         |                        |      | ${}^1J(\text{C1C2})$     |                        |      | ${}^1J(\text{C2C3})$          |                        |      | ${}^1J(\text{CC})$ w $\text{R}^1$ ( $\text{R}^2$ )  |                        |          |
|------------------|-------------------------------|------------------------|------|--------------------------|------------------------|------|-------------------------------|------------------------|------|---|------------------------|----------|
|                  | $\text{CD}_2\text{Cl}_2$      | $\text{CD}_3\text{OD}$ | DFT  | $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ | $\text{CD}_3\text{OD}$ | DFT  | $\text{CD}_2\text{Cl}_2$      | $\text{CD}_3\text{OD}$ | DFT  | $\text{CD}_2\text{Cl}_2$                            | $\text{CD}_3\text{OD}$ | DFT      |
| 10a <sub>1</sub> | 41.6                          | 42.1                   | 41.7 | 62.0                     | 62.3                   | 60.9 | 69.2                          | 69.3                   | 80.3 | –   | –                      | –        |
| 10b <sub>1</sub> | 41.0                          | 41.6                   | 41.0 | 63.1                     | 64.0                   | 63.2 | 69.2                          | 68.5                   | 76.8 | –   | –                      | –        |
| 10c <sub>1</sub> | 41.6                          | 41.2                   | 41.4 | 59.3                     | 60.2                   | 61.8 | 64.1                          | 65.0                   | 69.7 | –   | –                      | –        |
| 11a <sub>2</sub> | –                             | 42.1                   | 41.5 | –                        | 63.7                   | 61.8 | –                             | 69.3                   | 79.1 | –   | 37.8                   | 36.5     |
| 11b <sub>2</sub> | –                             | 41.5                   | 40.9 | –                        | 65.2                   | 63.9 | –                             | 67.6                   | 75.6 | –   | 38.0                   | 36.5     |
| 11c <sub>1</sub> | 41.9                          | 41.8                   | 40.9 | 59.1                     | 60.4                   | 61.4 | 64.3                          | 63.5                   | 70.1 | 37.6  | 37.7                   | 36.4     |
| 12a              | 42.1                          | 41.8                   | 41.6 | 60.9                     | 62.5                   | 60.8 | 71.3                          | 69.7                   | 79.2 | –   | –                      | –        |
| 12b              | 41.2                          | 41.6                   | 41.0 | 62.2                     | 64.1                   | 62.9 | 70.4                          | 67.6                   | 75.8 | –   | –                      | –        |
| 13a              | 42.1                          | 42.1                   | 41.6 | 61.0                     | 62.5                   | 61.3 | 70.8                          | 68.5                   | 78.8 | 34.5  | 35.6                   | 35.2     |
| 13b              | 41.6                          | 41.7                   | 40.8 | 63.2                     | 64.4                   | 63.8 | 69.7                          | 68.1                   | 75.7 | 34.6  | 36.0                   | 35.3     |
|                  | ${}^2J(\text{C1}^'\text{C2})$ |                        |      | ${}^2J(\text{C1C3})$     |                        |      | ${}^3J(\text{C1}^'\text{C3})$ |                        |      | ${}^3J(\text{C2C})$ w $\text{R}^1$ ( $\text{R}^2$ ) |                        |          |
| 10a <sub>1</sub> | –                             | –                      | 19.1 | –                        | –                      | 2.7  | –                             | –                      | 2.3  | –   | –                      | 2.2      |
| 10b <sub>1</sub> | 13.2                          | –                      | 16.7 | 6.6                      | –                      | 6.1  | –                             | –                      | -0.9 | 3.8   | –                      | 2.7      |
| 10c <sub>1</sub> | 15.1                          | –                      | 16.6 | –                        | –                      | -0.3 | 4.0                           | –                      | 3.9  | 2.2   | –                      | 2.2      |
| 11a <sub>2</sub> | –                             | 18.0                   | 19.0 | –                        | –                      | 2.7  | –                             | –                      | 2.4  | –   | –                      | 2.3      |
| 11b <sub>2</sub> | –                             | 13.0                   | 16.9 | –                        | 5.0                    | 5.9  | –                             | –                      | -0.9 | –   | –                      | 2.4      |
| 11c <sub>1</sub> | 15.2                          | 14.5                   | 16.2 | –                        | –                      | -0.2 | 3.7                           | 3.9                    | 3.8  | –   | –                      | 0.0      |
| 12a              | 17.2                          | 16.0                   | 19.1 | 3.5                      | 2.8                    | 2.9  | 2.8                           | –                      | 2.3  | –   | –                      | 2.4; 2.3 |
| 12b              | 14.0                          | 12.0                   | 16.5 | 6.6                      | 7.0                    | 6.3  | –                             | –                      | -0.9 | –   | –                      | 2.8; 2.4 |
| 13a              | 16.9                          | 16.2                   | 19.2 | 4.0                      | 3.0                    | 2.9  | 3.0                           | –                      | 2.4  | –   | –                      | 2.4; 1.8 |
| 13b              | 13.5                          | 12.6                   | 16.7 | 7.5                      | 10.0                   | 6.5  | –                             | –                      | -0.9 | –   | –                      | 2.2; 2.3 |

Otrzymane rezultaty podsumowałam w postaci kilku ogólnych wniosków

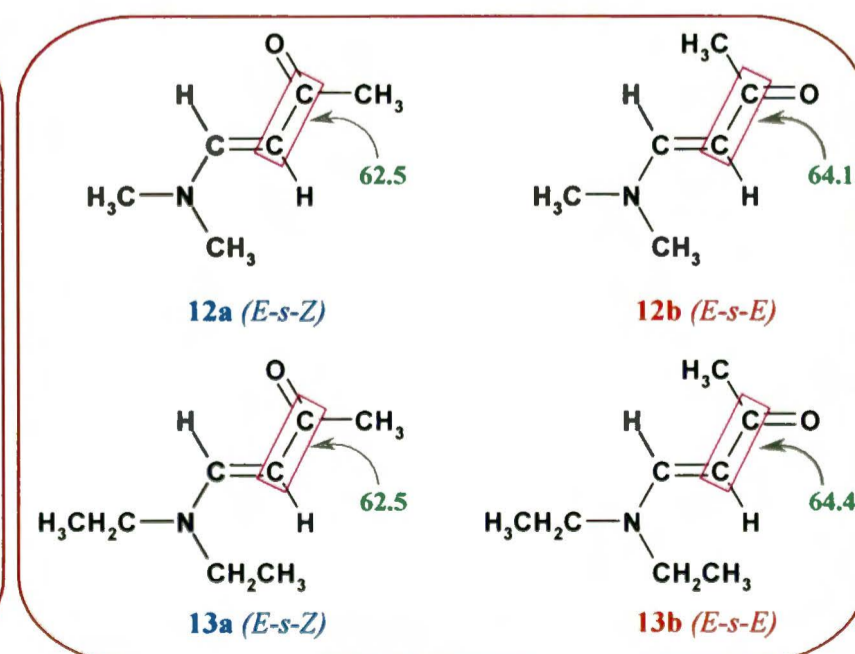
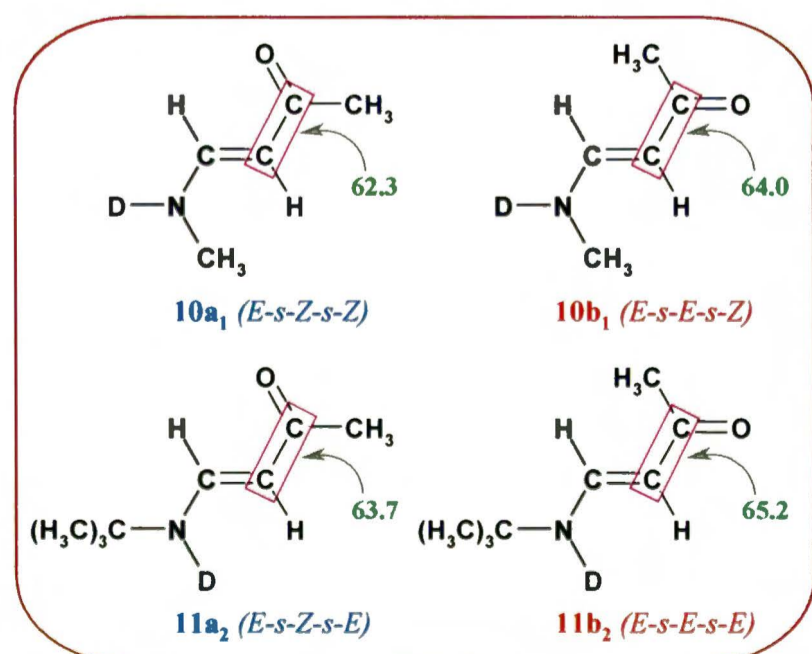
- Porównanie 2H- i 2D-izotopomerów pokazało, że tylko stała  ${}^1J(\text{C2C3})$  przez wiązanie podwójne C=C jest większa w związkach deuterowanych ( $\Delta \sim 1$  Hz). Dane dla 2D-izotopomerów na poniższym rysunku podane są w nawiasach, zaś symbol (\*) oznacza, że nie zmierzono stałej sprzężenia z powodu silnego nakładania się sygnałów.



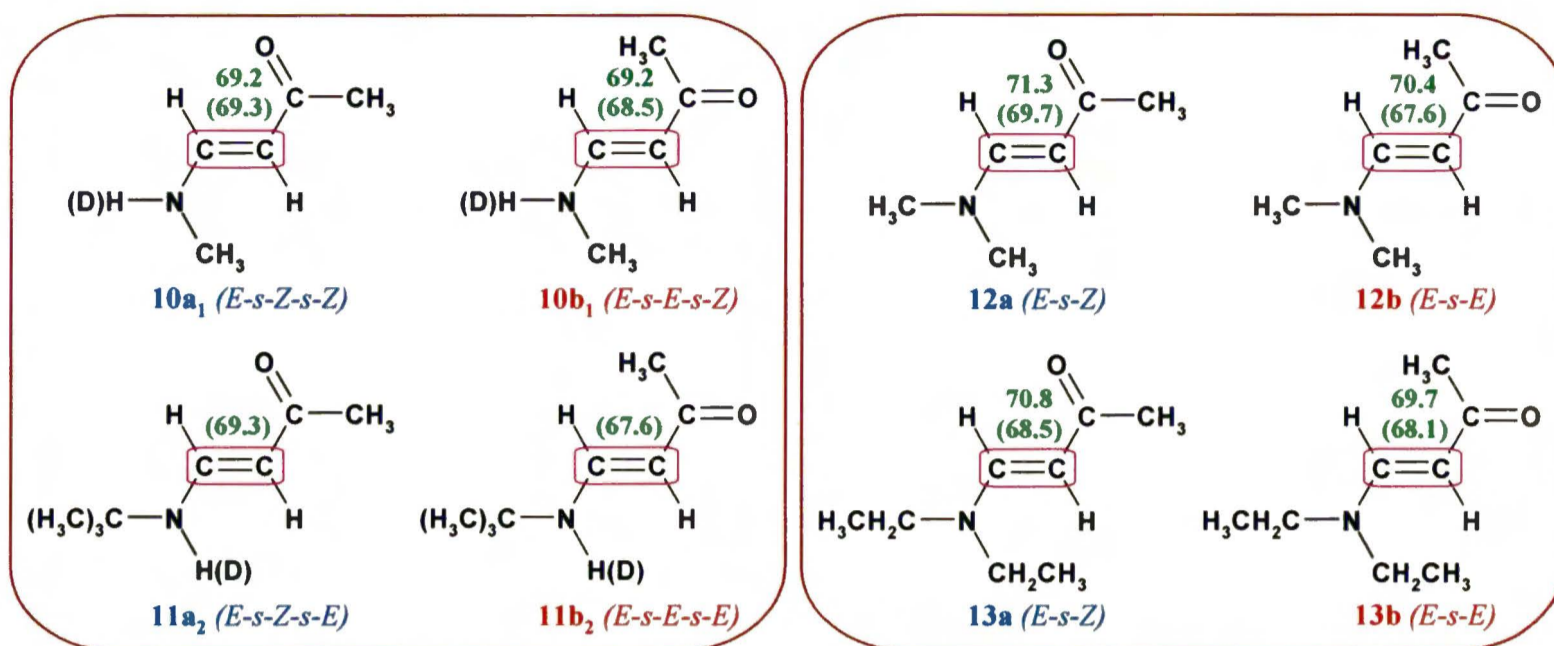
2. Stała sprzężenia przez jedno wiązanie między metylowym i karbonylowym atomem węgla  $^1J(C1'C1)$  pozostaje niezmienna (średnia wartość około 41.7 Hz) dla wszystkich związków. Oznacza to, że nie zależy ona od konfiguracji, konformacji, rozpuszczalnika i wiązania wodorowego. Dane dla  $CD_3OD$  podałam w nawiasach.



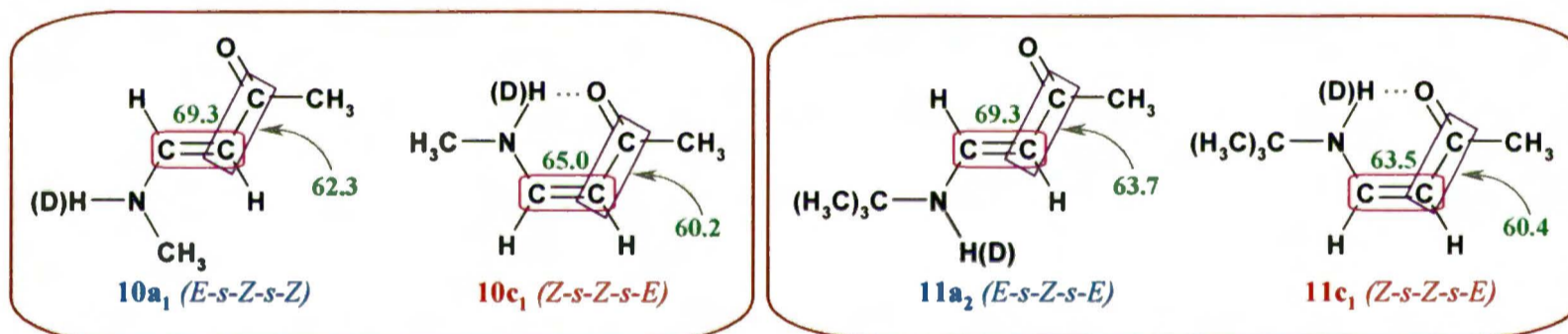
3. Stała sprzężenia przez formalnie pojedyncze wiązanie C–C,  $^1J(C1C2)$ , między karbonylowym i winylowym atomem węgla C2 w izomerach *E* wszystkich związków jest nieznacznie większa – o około 1.7 Hz – dla konformerów *s-E* niż dla *s-Z*. Na rysunku podałam dane z  $CD_3OD$ .



4. Wpływ konformacji wokół wiązania C–C na stałą sprzężenia przez wiązanie podwójne C=C w izomerach *E* jest słaby lub zanedbywalny w całej serii związków. Dane dla CD<sub>3</sub>OD podałam w nawiasach.



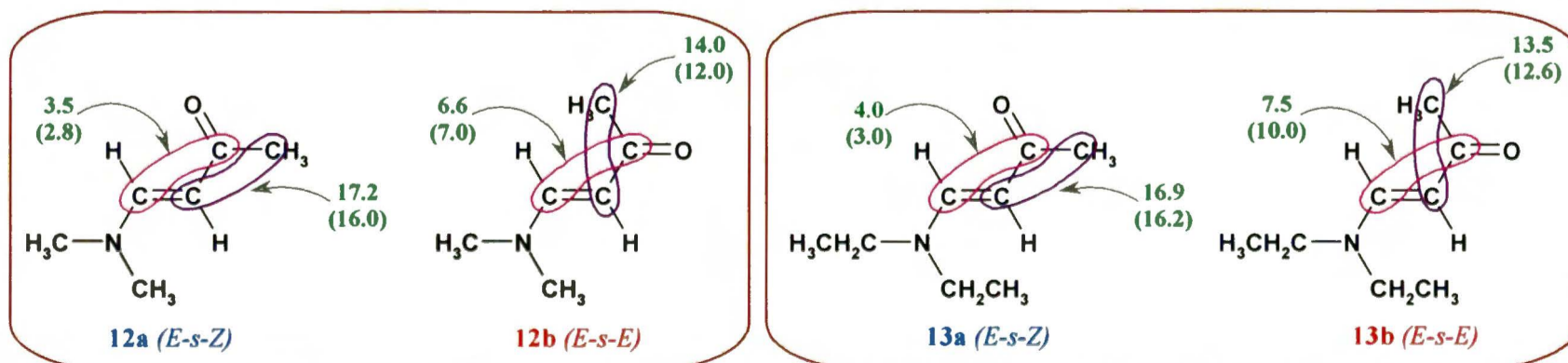
5. Najbardziej znaczące zmiany obserwuje się, gdy zmienia się konfiguracja wokół wiązania C=C i powstaje wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe N–H...O. To powoduje spadek wartości obu stałych  $-^1J(C1C2)$  i  $^1J(C2C3)$ . Na rysunku podaję wartości zmierzone w CD<sub>3</sub>OD.



$^1J(C1C2)$ : *E-s-Z-s-Z* > *Z-s-Z-s-E* ( $\Delta = 2.1$  Hz)  
 $^1J(C2C3)$ : *E-s-Z-s-Z* > *Z-s-Z-s-E* ( $\Delta = 4.3$  Hz)

$^1J(C1C2)$ : *E-s-Z-s-Z* > *Z-s-Z-s-E* ( $\Delta = 3.3$  Hz)  
 $^1J(C2C3)$ : *E-s-Z-s-Z* > *Z-s-Z-s-E* ( $\Delta = 5.8$  Hz)

6. Stałe sprzężenia przez dwa wiązania są znacznie bardziej czułe na zmiany konformacji. Stała sprzężenia  $^2J(C1'C2)$  (typu  $C(sp^3)-C(sp^3)$ ) jest wyraźnie mniejsza w konformerach *E-s-E* w porównaniu z formami *E-s-Z*, natomiast stała  $^2J(C1C3)$  (typu  $C(sp^2)-C(sp^2)$ ) wykazuje odwrotne zachowanie – w izomerach *E-s-E* jest mniej więcej dwukrotnie większa niż w *E-s-Z* (w nawiasach – dane zmierzone w CD<sub>3</sub>OD).



Wszystkie zaobserwowane prawidłowości zebrałam w *tabeli 38*.

**Tabela 38.** Podsumowanie wpływu geometrii cząsteczki na stałe sprzężenia  ${}^nJ(\text{CC})$  w enaminoketonach.

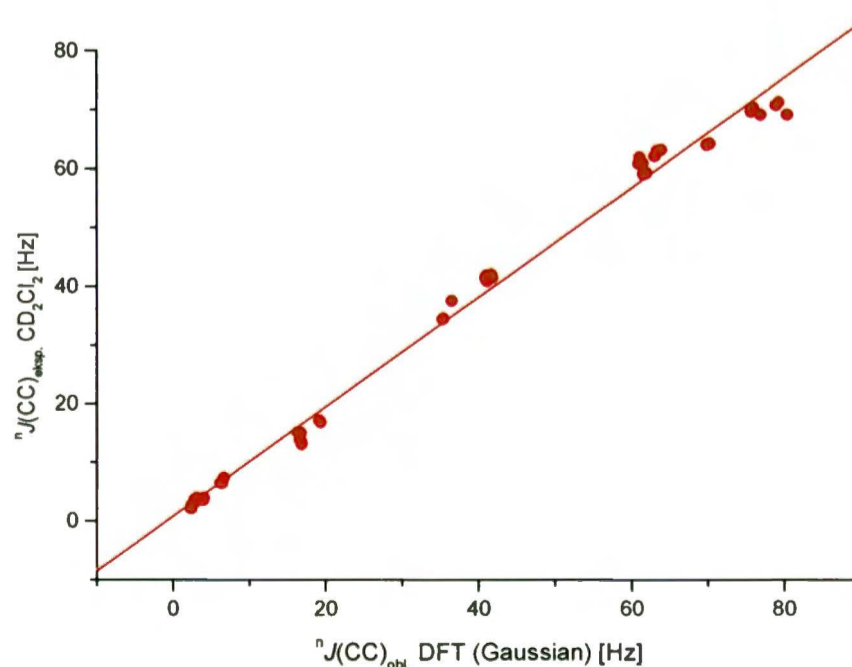
|  | ${}^1J(\text{C1C1}')$ | ${}^1J(\text{C1C2})$   | ${}^1J(\text{C2C3})$   | ${}^2J(\text{C1}'\text{C2})$                    | ${}^2J(\text{C1C3})$   |
|--|-----------------------|--|--|---|--|
| <b>Wpływ konfiguracji</b>                | brak                  | $Z < E$<br>( $\Delta \sim 2.5$ Hz)                                       | $Z < E$<br>( $\Delta \sim 5$ Hz)   | $E > Z$<br>( $\Delta \sim 2$ Hz)                | $E < Z$<br>( $\Delta \sim 3$ Hz)   |
| <b>Wpływ konformacji</b>                 | brak                  | w izomerach <i>E</i> :<br>$s-E > s-Z$<br>( $\Delta \sim 2.5$ Hz)         | w izomerach <i>E</i> :<br>słaby lub<br>zaniedbywalny                                 | $s-E < s-Z$<br>( $\Delta \sim 3$ Hz)            | $s-E > s-Z$<br>( $\Delta \sim 3$ Hz)   |
| <b>Wpływ wiązania wodorowego N–H...O</b> | brak                  | $Z < E$  | $Z < E$  | $E > Z$   | $E > Z$  |
| <b>Wpływ rozpuszczalnika</b>             | brak                  | $\text{CD}_3\text{OD} > \text{CD}_2\text{Cl}_2$<br>( $\Delta \sim 1$ Hz) | $\text{CD}_3\text{OD} \leq \text{CD}_2\text{Cl}_2$<br>( $\Delta \sim 0.5 \div 2$ Hz) | $\text{CD}_3\text{OD} < \text{CD}_2\text{Cl}_2$ | konformery <i>s-E</i> :<br>$\text{CD}_3\text{OD} > \text{CD}_2\text{Cl}_2$<br>konformery <i>s-Z</i> :<br>$\text{CD}_3\text{OD} < \text{CD}_2\text{Cl}_2$ |

Eksperymentalne wartości stałych  ${}^nJ(\text{CC})$  porównałam z teoretycznymi. Wyniki – zebrane w *tabeli 37* – można podzielić na trzy grupy:

1. stałe sprzężenia przez wiązanie podwójne C=C (64 ÷ 71 Hz);
2. pozostałe stałe sprzężenia przez jedno wiązanie (34 ÷ 63 Hz);
3. stałe sprzężenia przez więcej niż jedno wiązanie (2 ÷ 18 Hz).

Wszystkie dane zmieniają się więc w zakresie od 2 do 71 Hz i obejmują różne typy atomów węgla zaangażowanych w sprzężenie ( $\text{C}(sp^3)$ ,  $\text{C}(sp^2)$ ,  $\text{C}(\text{O})$ ). Taka zmienność stanowi duże wyzwanie dla obliczeń kwantowo-mechanicznych. Liniową korelację pomiędzy eksperymentalnymi i obliczonymi wartościami stałych  ${}^nJ(\text{CC})$  przedstawiłam na *wykresie 4* ( $n = 45$ ,  $r = 0.996$ ).

**Wykres 4.** Zależność  ${}^nJ(\text{CC})_{\text{eksp.}}$  vs.  ${}^nJ(\text{CC})_{\text{obl.}}$  dla badanych enaminoketonów.



$${}^nJ(\text{CC})_{\text{eksp.}} = [0.9317(\pm 0.0132){}^nJ(\text{CC})_{\text{obl.}} + 1.03(\pm 0.61)] \pm 2.37 \text{ [Hz]} \quad (25)$$



Obliczenia nieznacznie, ale systematycznie zawyżają wartość stałych, zwłaszcza przez wiązanie podwójne C=C, o około 6% (przy około 10-15% dla enaminoaldehydów). Otrzymana korelacja jest nadspodziewanie dobra, jeśli weźmiemy pod uwagę fakt, że dotyczy ona porównania eksperymentalnych wartości zmierzonych w roztworach z wartościami obliczonymi dla izolowanych cząsteczek przy ich geometrii o najniższej energii (*zero-point energy geometries*). Nie można zapominać, że geometria tak polarnych związków jak enaminketony z pewnością nie pozostanie niezmienną po przejściu od fazy gazowej do polarnego roztworu. Dobra jakość otrzymanej liniowej zależności  ${}^nJ(\text{CC})_{\text{eksp.}}$  vs.  ${}^nJ(\text{CC})_{\text{obl.}}$  pozwala założyć, że stałe sprzężenia w konformerach, których nie da się wykryć eksperymentalnie (*E-s-E-s-E* i *E-s-Z-s-E* związku **10** oraz *E-s-E-s-Z* i *E-s-Z-s-Z* związku **11**) mogą być wiarygodnie oszacowane na podstawie obliczeń. Odpowiednie przybliżenia zebrałam w tabeli 39.

Tabela 39. Przybliżone stałe  ${}^nJ(\text{CC})$  [Hz] w eksperymentalnie niedostępnych rotamerach związków **10** i **11** otrzymane na podstawie równania (25).

| ${}^nJ(\text{CC})$<br>[Hz]   | <b>10a<sub>2</sub></b> ( <i>E-s-Z-s-E</i> ) |      | <b>10b<sub>2</sub></b> ( <i>E-s-E-s-E</i> ) |      | <b>11a<sub>1</sub></b> ( <i>E-s-Z-s-Z</i> ) |      | <b>11b<sub>1</sub></b> ( <i>E-s-E-s-Z</i> ) |      |
|------------------------------|---|------|---|------|---|------|---|------|
|                              | szacowane                                   | DFT  | szacowane                                   | DFT  | szacowane                                   | DFT  | szacowane                                   | DFT  |
| ${}^1J(\text{C1}'\text{C1})$ | 39.8  | 41.7 | 39.2  | 41.1 | 39.8  | 41.7 | 39.1  | 40.9 |
| ${}^1J(\text{C1C2})$         | 58.4  | 61.7 | 60.3  | 63.7 | 57.1  | 60.3 | 59.5  | 62.9 |
| ${}^1J(\text{C2C3})$         | 74.9  | 79.5 | 71.7  | 76.0 | 74.9  | 79.5 | 71.5  | 75.8 |
| ${}^2J(\text{C1}'\text{C2})$ | 18.8  | 19.1 | 16.7  | 16.9 | 18.8  | 19.1 | 16.4  | 16.5 |
| ${}^2J(\text{C1C3})$         | 3.4   | 2.6  | 6.5   | 5.9  | 3.5   | 2.7  | 6.7   | 6.1  |
| ${}^2J(\text{C3C}^a)$        | 2.3   | 1.4  | 1.8   | 0.9  | 0.7   | -0.3 | 1.1   | 0.1  |
| ${}^3J(\text{C2C}^a)$        | 3.7   | 2.9  | 3.9   | 3.1  | 1.4   | 0.4  | 1.5   | 0.5  |
| ${}^3J(\text{C1}'\text{C3})$ | 3.3   | 2.4  | 0.2   | -0.9 | 3.2   | 2.3  | 0.2   | -0.9 |

Obliczenia teoretyczne są również przydatne do prześledzenia zmienności stałych sprzężenia  ${}^5J(\text{NH},\text{O})$  i  ${}^4J(\text{N},\text{O})$ . We wszystkich izomerach *E* enaminketonów drugorzędowych (**10** i **11**) stała  ${}^5J(\text{NH},\text{O})$  jest bliska zeru, ale w izomerach *Z* osiąga znaczące wartości (6.3 Hz dla **10c<sub>1</sub>** i 5.9 Hz dla **11c<sub>1</sub>**). Także stała  ${}^4J(\text{N},\text{O})$  jest znacząco większa w izomerach *Z* niż w *E* (odpowiednio: -4.7 Hz i ok. -1.0 Hz dla **10** oraz -4.3 Hz i ok. -1.0 Hz dla **11**). Podobnie jak w przypadku enaminoaldehydów, wyniki te sugerują, że ścieżki sprzężenia  ${}^5J(\text{NH},\text{O})$  i  ${}^4J(\text{N},\text{O})$  w konformerach **10c<sub>1</sub>** i **11c<sub>1</sub>** zawierają wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe N-H...O (patrz: tabela 40).

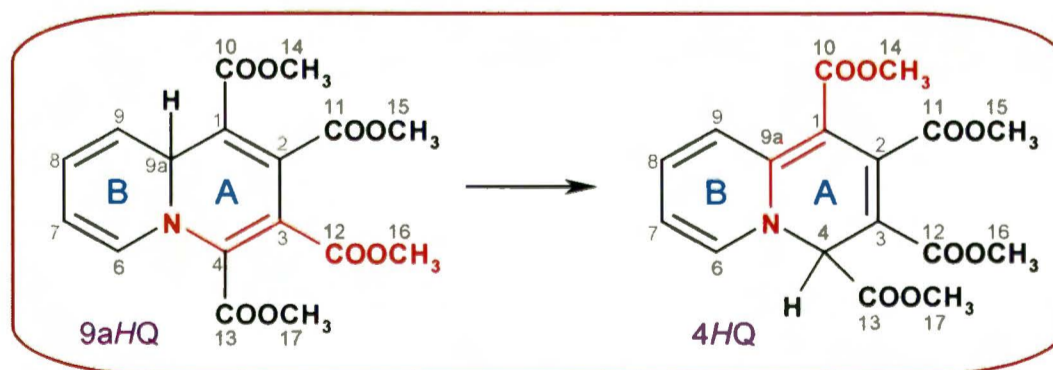
Tabela 40. Obliczone (DFT) stałe sprzężenia w regionie wiązania wodorowego N–H...O związków 10 i 11.

| izomer | konformery | związek          | $J_{\text{DFT}}$ [Hz]       |                            |                             |                              |
|--------|------------|------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
|        |            |                  | ${}^5J(\text{NH},\text{O})$ | ${}^4J(\text{N},\text{O})$ | ${}^3J(\text{C1},\text{N})$ | ${}^4J(\text{C1},\text{NH})$ |
| Z      | Z-s-Z-s-E  | 10c <sub>1</sub> | 6.3                         | -4.7                       | 0.3                         | -0.5                         |
|        |            | 11c <sub>1</sub> | 5.9                         | -4.3                       | 0.2                         | -0.4                         |
| E      | E-s-Z-s-Z  | 10a <sub>1</sub> | 0.1                         | -0.5                       | 1.9                         | 0.9                          |
|        |            | 11a <sub>1</sub> | 0.1                         | -0.6                       | 1.8                         | 0.8                          |
|        | E-s-Z-s-E  | 10a <sub>2</sub> | 0.1                         | -0.6                       | 1.9                         | 0.2                          |
|        |            | 11a <sub>2</sub> | 0.0                         | -0.6                       | 1.8                         | 0.2                          |
|        | E-s-E-s-Z  | 10b <sub>1</sub> | 0.0                         | -1.2                       | 2.2                         | 1.3                          |
|        |            | 11b <sub>1</sub> | 0.0                         | -1.2                       | 2.0                         | 1.2                          |
|        | E-s-E-s-E  | 10b <sub>2</sub> | 0.0                         | -1.2                       | 1.9                         | 0.2                          |
|        |            | 11b <sub>2</sub> | 0.0                         | -1.2                       | 1.8                         | 0.1                          |

Wyniki badań wpływu geometrii molekuł na stałe sprzężenia  ${}^nJ(\text{CC})$  w enaminoketonach zostały już częściowo opublikowane [234] oraz zaprezentowane na kilku konferencjach krajowych i zagranicznych.

## 2.4. Enaminoestry

Trzecią, najtrudniejszą grupą badanych przez mnie  $\alpha,\beta$ -nienasyconych układów typu enaminonowego były enaminoestry:  $\text{EtO}-\text{C}'(\text{O})-\text{C}^2\text{H}=\text{C}^3\text{H}-\text{NR}^1\text{R}^2$ . Związki te są najmniej zbadaną serią enaminonów. O ich strukturze literatura mówi niewiele. Moja decyzja o włączeniu ich do rozważań nad wpływem budowy przestrzennej cząsteczek na stałe sprzężenia  $J(\text{CC})$  nie była przypadkowa, stanowią one bowiem proste układy modelowe dla prowadzonych w zespole IX IChO PAN badań struktury i reaktywności tetrametylowego estru kwasu 9aH-chinolizyno-1,2,3,4-tetrakarboksyłowego (9aHQ) i jego bardziej stabilnego tautomeru 4H (4HQ) [235-237].

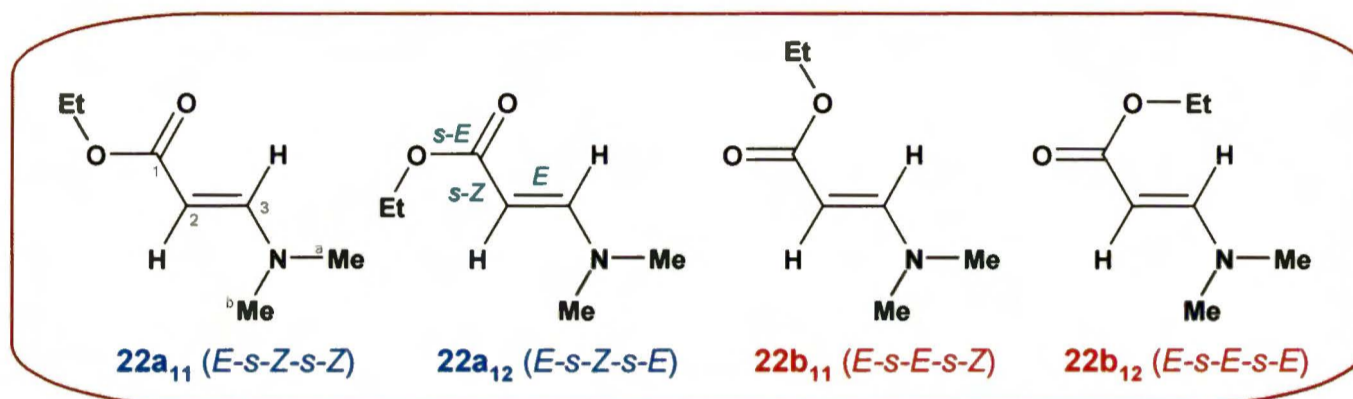


Enaminoestry – choć stosunkowo proste – mogą teoretycznie tworzyć nawet 16 różnych izomerów konfiguracyjno-konformacyjnych, ponieważ oprócz izomerów Z i E oraz konformerów wynikających z zahamowanej rotacji wokół wiązań C–C i C–N występuje w nich dodatkowa rotacja wokół wiązania C–O. Podczas pomiarów okazało się, że nawet w temperaturze rzędu  $-90^\circ\text{C}$  ten ostatni proces jest na tyle szybki, że powoduje poszerzenie sygnałów i utrudnia zmierzenie stałych sprzężenia.

## 2.4.1. Optymalizacja geometrii i identyfikacja konformerów w próbkach

Szczegółowe niskotemperaturowe pomiary wykonałam dla dwóch najprostszych enaminoestrów: **20** (-NHMe) i **22** (-NMe<sub>2</sub>). Zastosowałam temperaturę -80°C, ponieważ w -90°C związki krystalizowały w próbkach, co uniemożliwiało pomiar stałych sprzężenia. Najbardziej ostre i najlepiej rozseparowane sygnały uzyskałam dla estru **20** w CD<sub>3</sub>OD.

Enaminoester **22** (Me<sub>2</sub>N-CH=CH-COOEt) formalnie może istnieć w postaci czterech izomerów: **22a**<sub>11</sub> (*E-s-Z-s-Z*), **22a**<sub>12</sub> (*E-s-Z-s-E*), **22b**<sub>11</sub> (*E-s-E-s-Z*) i **22b**<sub>12</sub> (*E-s-E-s-E*).



Na *rysunku 10* przedstawiłam zoptymalizowane struktury konformerów **22a**<sub>11</sub>, **22a**<sub>12</sub> i **22b**<sub>11</sub>. Konformer **22b**<sub>12</sub> jest energetycznie niekorzystny – zawada steryczna jest w nim tak duża, że optymalizacja geometrii nie powiodła się. W czasie procedury optymalizacji następowało wykręcenie pierwotnie zadanej konformacji *s-E* wokół wiązania C–O do trwalszego układu *s-Z*, co w końcowym etapie obliczeń prowadziło do struktury przypominającej izomer **22b**<sub>11</sub>. W *tabeli 41* zebrałam najważniejsze parametry geometrii form **22a**<sub>11</sub>, **22a**<sub>12</sub> i **22b**<sub>11</sub>.

*Rysunek 10.* Zoptymalizowane geometrie konformerów enaminoestru **22**.

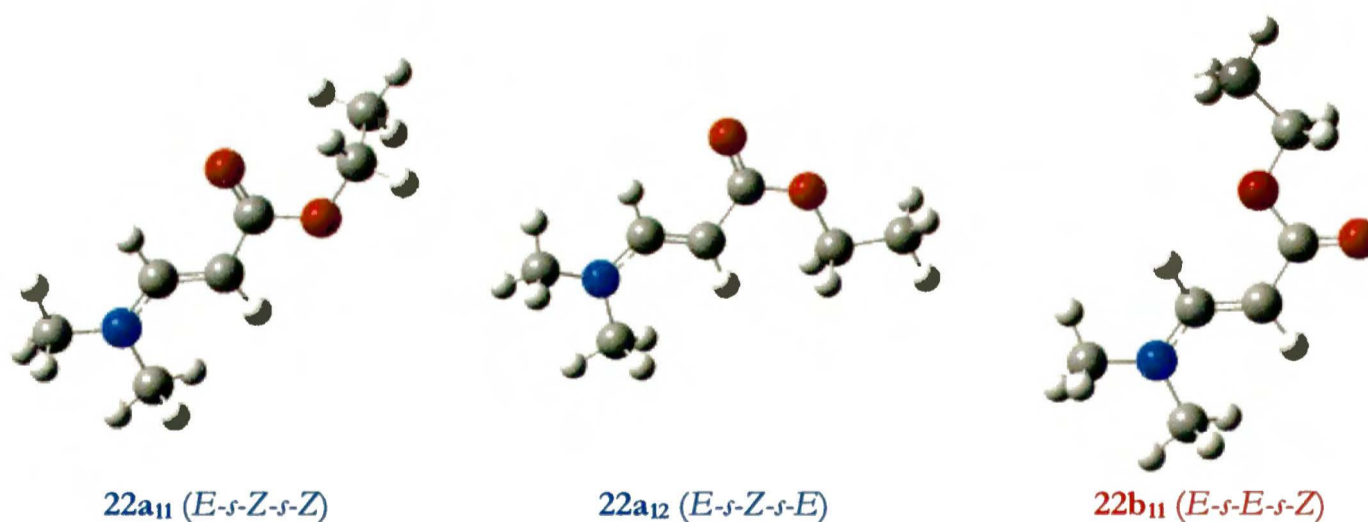


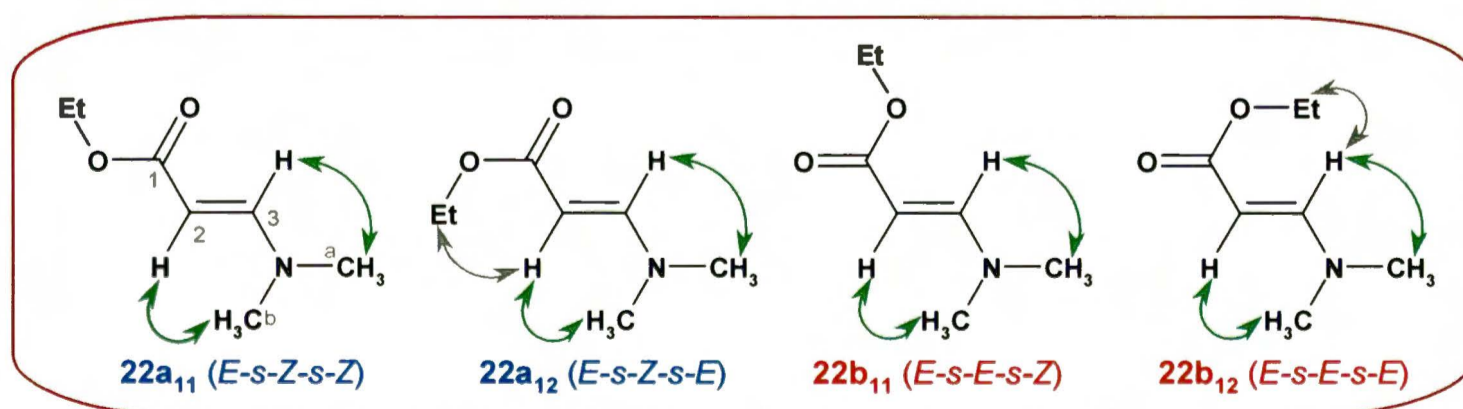
Tabela 41. Wybrane parametry geometrii stereoizomerów enaminoestru 22.

| parametry                                    | izomery <i>E</i>  |                   |                   |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|
|  | 22a <sub>11</sub> | 22a <sub>12</sub> | 22b <sub>11</sub> |
| względna energia,<br>E [kcal/mol] ([kJ/mol]) | 0.0<br>(0.0)      | 6.93<br>(28.97)   | 0.83<br>(3.47)    |
| długość wiązań, d [Å]                        |                   |                   |                   |
| C1–C2  | 1.455             | 1.461             | 1.455             |
| C2–C3  | 1.355             | 1.358             | 1.355             |
| kąty między wiązaniami, θ [°]                |                   |                   |                   |
| O=C1–C2                                      | 126.53            | 124.56            | 124.18            |
| C1–C2–C3                                     | 118.82            | 117.73            | 123.23            |
| C2–C3–N                                      | 127.73            | 127.69            | 127.20            |
| C3–N–C <sup>a</sup>                          | 120.04            | 120.40            | 119.82            |
| C3–N–C <sup>b</sup>                          | 120.24            | 120.57            | 120.19            |
| kąty dwuścienne, φ [°]                       |                   |                   |                   |
| O=C1–C2–C3                                   | -0.16             | -0.87             | 179.87            |
| C1–C2–C3–N                                   | 177.09            | 177.38            | 178.90            |
| C2–C3–N–C <sup>a</sup>                       | 165.41            | 167.79            | 3.16              |
| C2–C3–N–C <sup>b</sup>                       | 4.24              | 3.22              | -6.98             |
| moment dipolowy, μ [D]                       | 3.8               | 6.6               | 5.1               |

Jak widać – formy 22a<sub>11</sub> i 22b<sub>11</sub> mają najniższą energię, więc to ich obecności można oczekiwać w widmach eksperymentalnych.

Istotnie, w widmach MRJ zmierzonych w chlorku metylenu-*d*<sub>2</sub> i metanolu-*d*<sub>4</sub> zaobserwowałam obecność dwóch form (dwa zestawy sygnałów), które zidentyfikowałam wstępnie na podstawie korelacji <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} przez jedno i więcej wiązań, a także za pomocą integracji sygnałów i stałych <sup>3</sup>J(HH). Stwierdziłam, że są to dwa izomery *E*. Dopiero widmo korelacyjne NOESY dostarczyło dodatkowych informacji strukturalnych. Na *schemacie 14* przedstawiłam wszystkie eksperymentalnie zmierzone korelacje między protonami, oparte na jądrowym efekcie Overhausera oraz korelacje, których należałoby się spodziewać w konformerach enaminoestru 22:

Schemat 14. Korelacje NOESY w konformerach związku 22 (zmierzone – zielony, spodziewane – szary).



Nie odnotowałam wzmocnienia NOE między protonami winylowymi i protonami grupy -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (szare strzałki), co sugerowało obecność w roztworach tylko form **22a<sub>11</sub>** i **22b<sub>11</sub>**. Jest to zgodne ze wstępnymi przewidywaniami wynikającymi z obliczeń kwantowo-mechanicznych – wspomniane formy są niskoenergetyczne (najniższą energię ma konformer **22a<sub>11</sub>**, zaś forma **22b<sub>11</sub>** wykazuje nieco wyższą wartość energii). Na podstawie połączonych danych teoretycznych i eksperymentalnych przyjął, że w próbkach obecne są konformery **a<sub>11</sub>** i **b<sub>11</sub>** związku **22**. W obu rozpuszczalnikach przeważa izomer **22a<sub>11</sub>** (z konformacją *s*-*Z* wokół wiązania C–C) – proporcja: **22a<sub>11</sub>**:**22b<sub>11</sub>** 1.46 M:0.28 M (83.7:16.3) w CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 1.25 M:0.49 M (72:28) w CD<sub>3</sub>OD przy całkowitym stężeniu próbki 1.74 M. Przesunięcia chem. δ(<sup>1</sup>H) i δ(<sup>13</sup>C) obu form estru **22** zebrałam w *tabeli 42*.

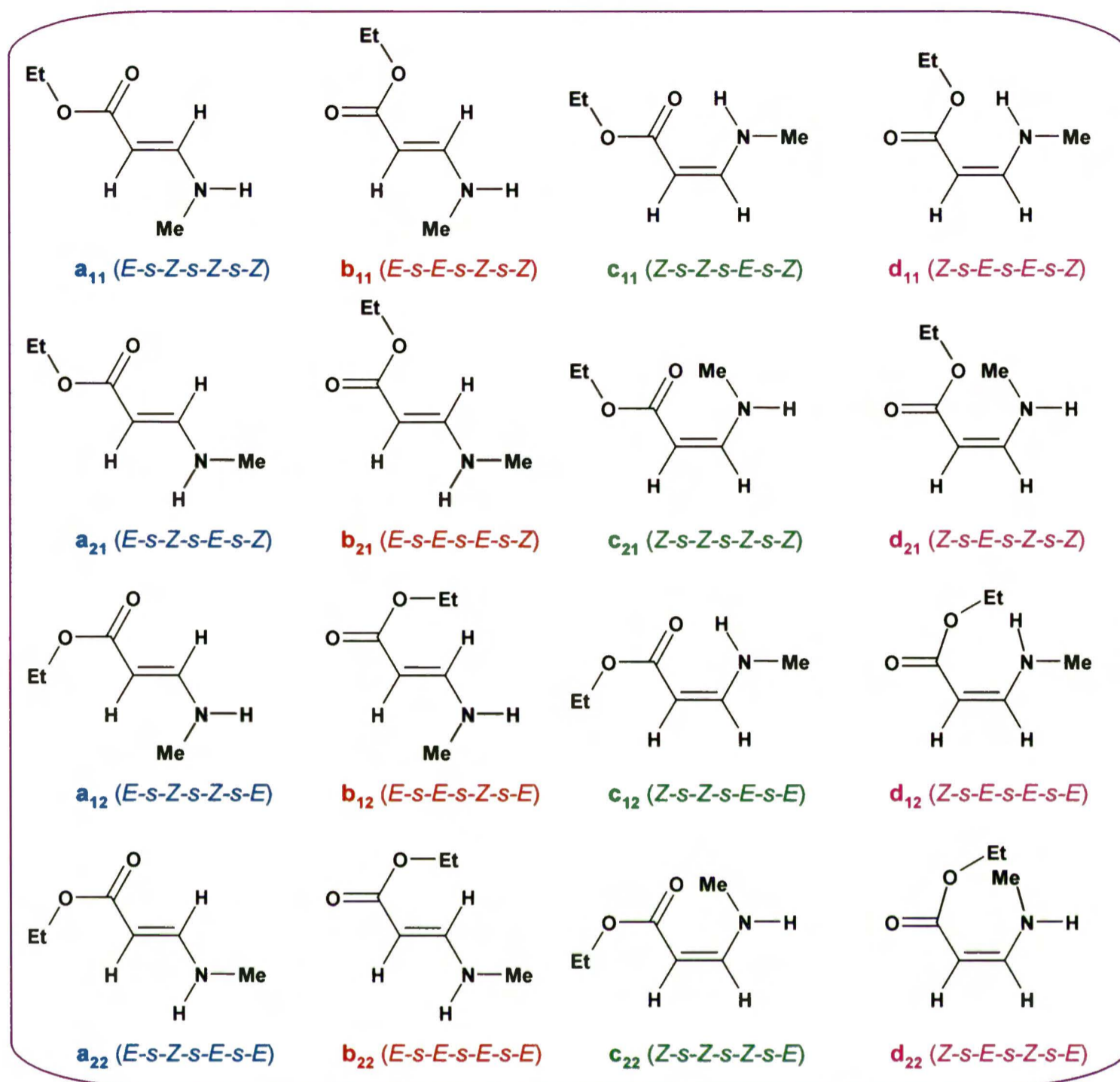
*Tabela 42.* Przesunięcia chemiczne δ(<sup>1</sup>H) i δ(<sup>13</sup>C) konformerów enaminoestru **22** – wartości w ppm wobec TMS (numeracja atomów przedstawiona na *schemacie 14*).

| <sup>1</sup> H MRJ (500 MHz, -80°C)  |  |                    |  |                    |
|--------------------------------------|--|--------------------|--|--------------------|
| δ(X) [ppm]                           | <b>22a<sub>11</sub></b> ( <i>E-s-Z-s-Z</i> ) |                    | <b>22b<sub>11</sub></b> ( <i>E-s-E-s-Z</i> ) |                    |
|                                      | CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>              | CD <sub>3</sub> OD | CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>              | CD <sub>3</sub> OD |
| H2                                   | 4.29   | 4.52               | 4.15   | 4.31               |
| H3                                   | 7.29   | 7.46               | 7.30   | 7.55               |
| <sup>a</sup> CH <sub>3</sub>         | 2.89 (br)                                    | 3.07 (br)          | 2.89 (br)                                    | 3.07 (br)          |
| <sup>b</sup> CH <sub>3</sub>         | 2.56 (br)                                    | 2.76 (br)          | 2.56 (br)                                    | 2.76 (br)          |
| CH <sub>2</sub> (OEt)                | 3.83 (br)                                    | 4.00               | 3.83 (br)                                    | 4.05               |
| CH <sub>3</sub> (OEt)                | 1.03 (br)                                    | 1.22               | 1.03 (br)                                    | 1.25               |
| <sup>13</sup> C MRJ (125 MHz, -80°C) |  |                    |  |                    |
| C1                                   | 169.36                                       | 172.25             | 168.04                                       | 171.39             |
| C2                                   | 81.22  | 83.02              | 82.70  | 83.39              |
| C3                                   | 152.65                                       | 154.75             | 151.88                                       | 154.68             |
| <sup>a</sup> CH <sub>3</sub>         | 44.24  | 44.78              | 44.24  | 44.78              |
| <sup>b</sup> CH <sub>3</sub>         | 36.26  | 36.92              | 35.92  | 36.61              |
| CH <sub>2</sub> (OEt)                | 58.40 (br)                                   | 60.08              | 58.40 (br)                                   | 60.42              |
| CH <sub>3</sub> (OEt)                | 13.87 (br)                                   | 14.96              | 13.93 (br)                                   | 14.96              |

\* \* \* \* \*

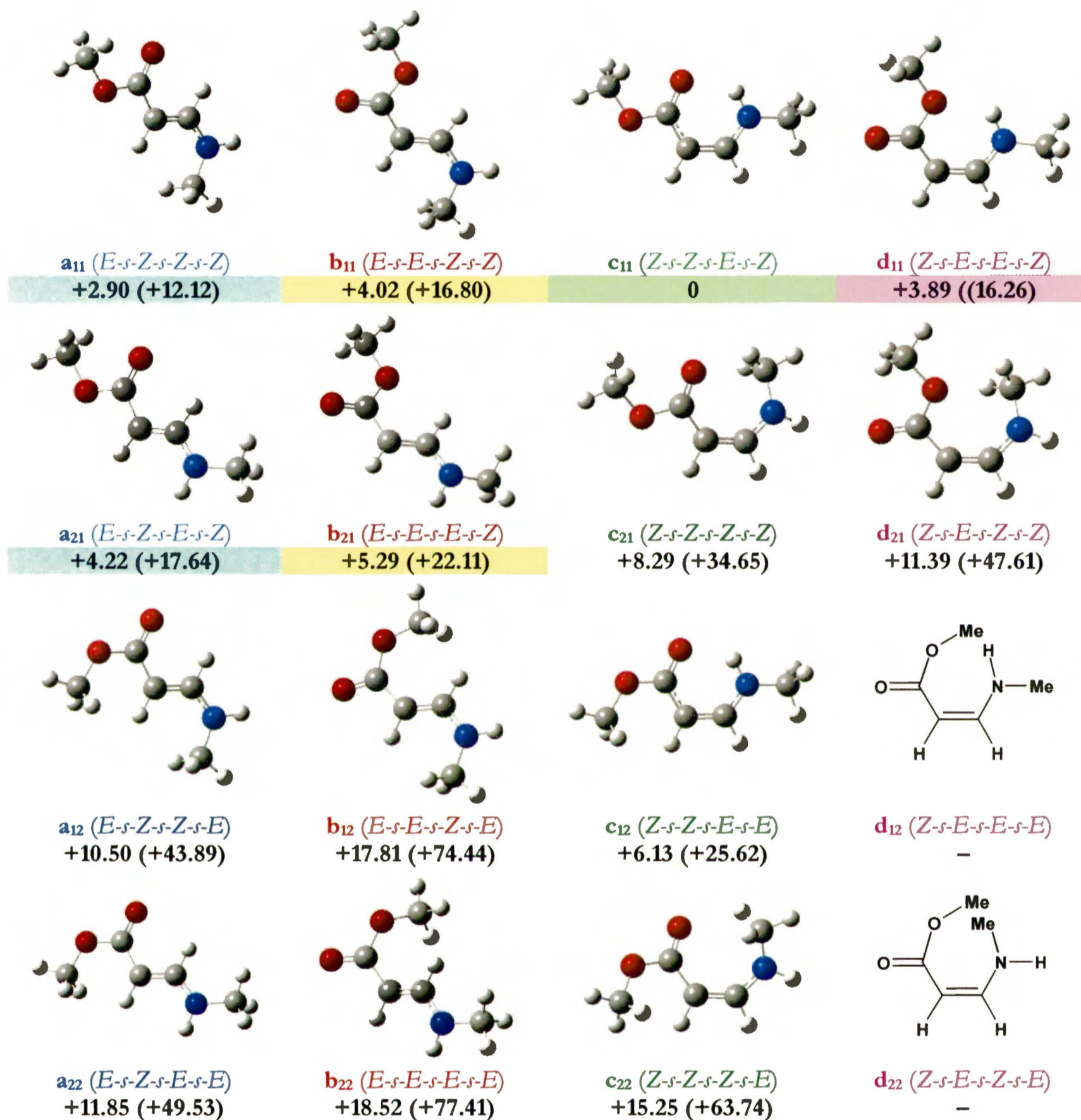
Enaminoester **20** (Me–NH–CH=CH–COOEt) może formalnie tworzyć 16 izomerów konfiguracyjno-konformacyjnych, których struktury przedstawiłam na *schemacie 15*.

Schemat 15. Możliwe stereoizomery enaminoestru 20.



Z danych literaturowych oraz z przeprowadzonych przeze mnie obliczeń teoretycznych wynika, że konformacja *s-Z* wokół wiązania C–O jest energetycznie bardziej korzystna. Na *rysunku 11* (następna strona) przedstawiłam zoptymalizowane geometrie oraz wartości energii względnych czternastu konformerów enaminoestru o strukturze analogicznej do związku **20** – z grupą –COOEt zastąpioną grupą –COOMe w celu uproszczenia i skrócenia czasu obliczeń. Konformery **d<sub>12</sub>** i **d<sub>22</sub>** są tak wysoce niekorzystne z powodów energetycznych i sterycznych, że w wyniku optymalizacji otrzymywałam struktury zbliżone do form **d<sub>11</sub>** i **d<sub>21</sub>**.

Rysunek 11. Zoptymalizowane geometrie (DFT/B3LYP/6-311++(2d,p)) stereoizomerów enaminoestru Me–NH–CH=CH–COOMe. Wartości energii w kcal/mol (kJ/mol) w odniesieniu do konformeru **c**<sub>11</sub>.

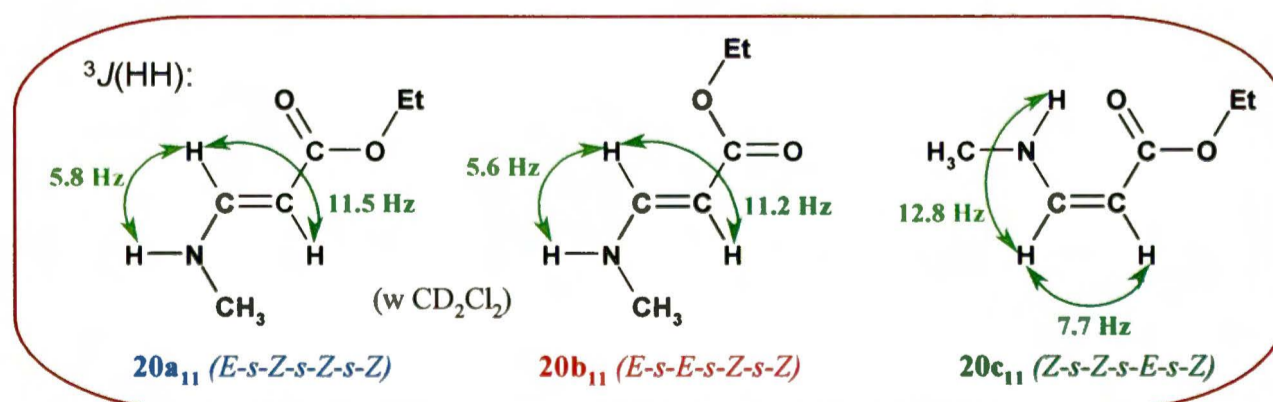


Jeśli założymy, że konformacja *s-E* wokół wiązania C–O jest energetycznie niekorzystna (co potwierdzają wartości energii dla serii: **a**<sub>12</sub>, **b**<sub>12</sub>, **c**<sub>12</sub> oraz **a**<sub>22</sub>, **b**<sub>22</sub>, **c**<sub>22</sub>), liczba potencjalnych form zmniejsza się do ośmiu. Z rozważań można także wykluczyć izomery *Z* z konformacją *s-Z* wokół wiązania C–N (**c**<sub>21</sub> i **d**<sub>21</sub>), więc pozostaje sześć możliwych form, wśród których najniższą energię ma konformer **c**<sub>11</sub>. Kolejny na skali trwałości jest izomer **a**<sub>11</sub>, następnie **d**<sub>11</sub>, **b**<sub>11</sub> i **a**<sub>21</sub>. Forma **b**<sub>21</sub> ma już energię o 1 kcal/mol wyższą. Oznacza to, że w roztworze należy spodziewać się obecności formy **c**<sub>11</sub>, obu izomerów *E* z konformacją *s-Z* wokół wiązania C–N (formy **a**<sub>11</sub> i **b**<sub>11</sub>), ewentualnie drugiego

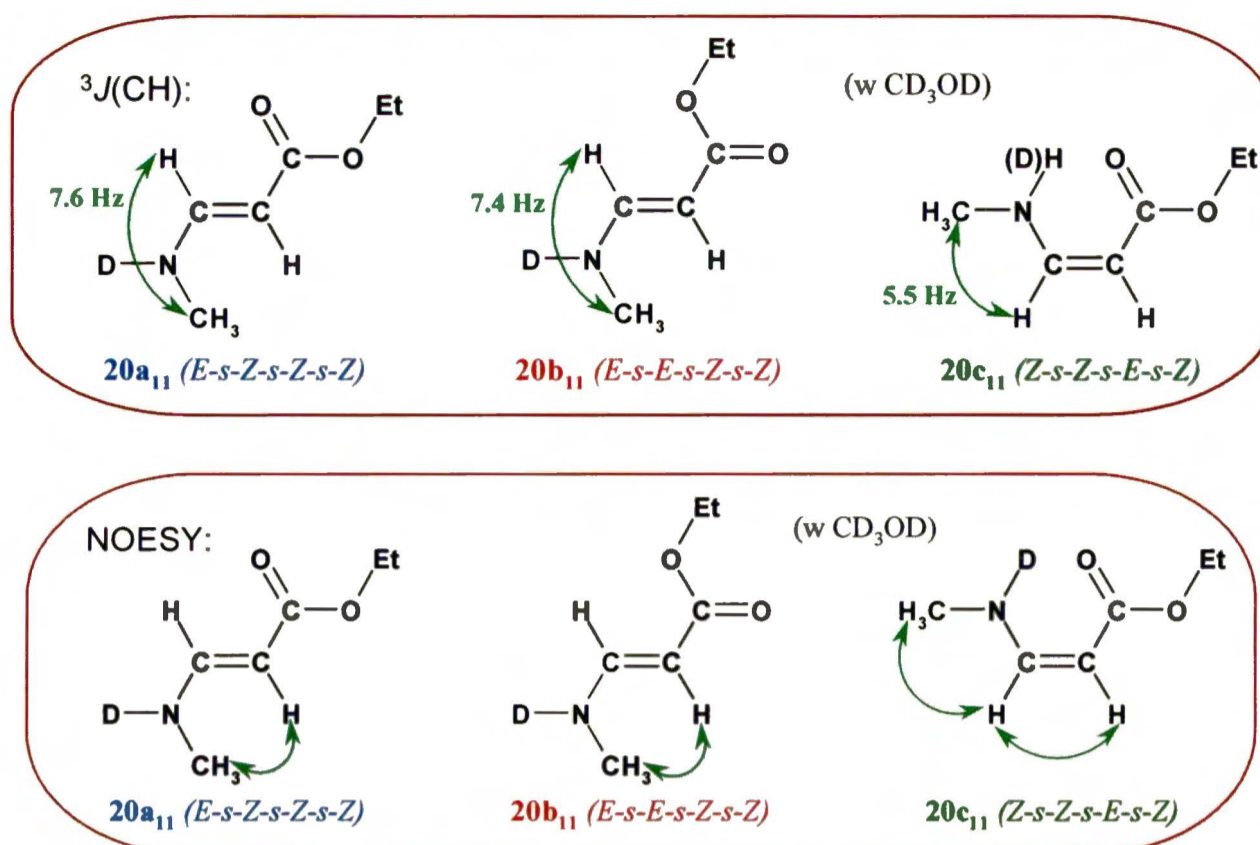
izomeru *Z* (**d**<sub>11</sub>) lub formy **a**<sub>21</sub>. Obliczenia wykonane dla tych sześciu form, ale z grupą -COOEt, czyli dla właściwego enaminoestru **20**, wykazały podobny rozkład energii.

W przypadku związku **20** zarówno w CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, jak i w CD<sub>3</sub>OD zaobserwowałam obecność trzech różnych form. Po wstępnym wyodrębnieniu grup sygnałów na podstawie intensywności integralnej oraz korelacji <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}, a także w oparciu o wartości stałych sprzężenia <sup>3</sup>J(HH) między protonami winylowymi stwierdziłam, że w roztworach obecny jest konformer *Z* oraz dwa izomery *E*. W CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sygnały protonów H<sub>3</sub> form *E* występują jako poszerzone dublety dubletów o stałych sprzężenia <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>H<sub>3</sub>) ~11.3 Hz oraz <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>NH) ~6 Hz, co sugeruje konformację *s*-*Z* wokół wiązania C–N. Wniosek ten potwierdziłam w pewnym stopniu wykonując pomiary widm korelacyjnych NOESY, jednak z powodu nie do końca wyhamowanej rotacji wokół wiązań C–N i C–O sygnały sprzężeń przez przestrzeń mieszały się z sygnałami wymiany, co utrudniało jednoznaczną interpretację widma. W CD<sub>3</sub>OD sygnały były znacznie bardziej ostre, jednak wymiana protonu NH na deuter uniemożliwiła rozpoznanie konformacji na podstawie stałych <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>NH) (sygnał protonu NH był widoczny tylko w formie *Z* ze względu na silne wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe). W widmie NOESY zarejestrowanym w metanolu-*d*<sub>4</sub> otrzymałam wyraźne korelacje protonów winylowych H<sub>2</sub> do protonów grupy N–CH<sub>3</sub> w obu formach *E*, co wskazywało na konformację *s*-*Z* wokół wiązania C–N. Najbardziej pomocne okazały się tu stałe sprzężenia <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>,CH<sub>3</sub>), których wartości wynoszą ~7.5 Hz dla form *E* i ~5.5 Hz dla izomeru *Z*, potwierdzając ułożenie *trans* protonu H<sub>3</sub> i atomu węgla grupy N–CH<sub>3</sub>, a więc konformację *s*-*Z* wokół wiązania C–N. Na podstawie tych pomiarów oraz uwzględniając obliczone wartości energii konformerów mogę stwierdzić, że w obu roztworach występują formy: **20a**<sub>11</sub>, **20b**<sub>11</sub> i **20c**<sub>11</sub>. Wszystkie parametry, dzięki którym udało mi się zidentyfikować struktury rotamerów enaminoestru **20** przedstawiłam na *schemacie 16*.

Schemat 16. Identyfikacja struktur konformerów enaminoestru **20**.

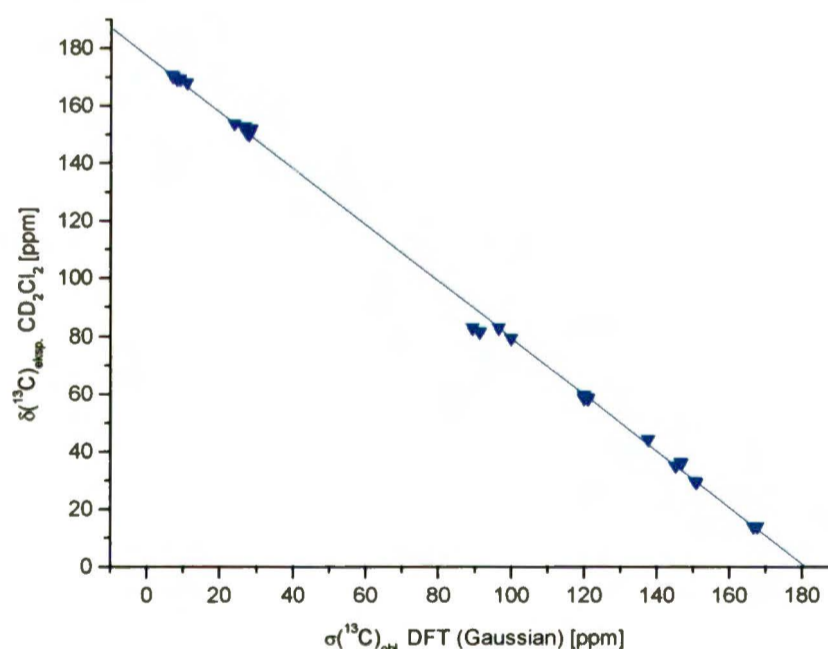






Poprawność przypisania konformacji została potwierdzona korelacją  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{eksp.}}$  vs.  $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$ , przedstawioną na *wykresie 5* ( $r = 0.999$ ,  $n = 31$ ).

*Wykres 5.* Zależność  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{eksp.}}$  vs.  $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$  dla rotamerów enaminoestrów **20** i **22**.



$$\delta(^{13}\text{C})_{\text{exp.}} = [-0.9794(\pm 0.0065)\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}} + 177.36(\pm 0.73)] \pm 2.11 \text{ [ppm]} \quad (26)$$

Proporcje poszczególnych form wynosiły: **20a<sub>11</sub>**:**20b<sub>11</sub>**:**20c<sub>11</sub>** 1.20 M:0.29 M:0.45 M (61.8:14.8:23.4) w  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  oraz 1.13 M:0.45 M:0.36 M (58.4:23:18.6) w  $\text{CD}_3\text{OD}$  przy całkowitym stężeniu próbki 1.94 M. Nie odnotowałam wymiany  $\text{H}_2 \rightarrow \text{D}_2$ , tak jak to miało miejsce w przypadku enaminketonów. Przesunięcia chemiczne  $\delta(^1\text{H})$  i  $\delta(^{13}\text{C})$  rotamerów enaminoestru **20** zestawiałam w *tabeli 43*.

Tabela 43. Przesunięcia chemiczne  $\delta(^1\text{H})$  i  $\delta(^{13}\text{C})$  rotamerów enaminoestru **20**.

| $\delta(\text{X})$<br>[ppm] | <b>20a<sub>11</sub></b>         |                    | <b>20b<sub>11</sub></b>         |                    | <b>20c<sub>11</sub></b>         |                    |
|-----------------------------|---------------------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------|
|                             | CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | CD <sub>3</sub> OD | CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | CD <sub>3</sub> OD | CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | CD <sub>3</sub> OD |
| H <sub>2</sub>              | 4.55                            | 4.61               | 4.39                            | 4.39               | 4.31                            | 4.35               |
| H <sub>3</sub>              | 7.51                            | 7.53               | 7.74                            | 7.61               | 6.64                            | 6.75               |
| NH                          | 6.08 (br)                       | –                  | 5.88 (br)                       | –                  | 8.10 (br)                       | 7.89               |
| N-CH <sub>3</sub>           | 2.63 (br)                       | 2.66               | 2.63 (br)                       | 2.66               | 2.89                            | 2.93               |
| CH <sub>2</sub>             | 3.95 (br)                       | 4.11               | 3.95 (br)                       | 4.05               | 3.95 (br)                       | 3.97               |
| CH <sub>3</sub>             | 1.53 (br)                       | 1.22               | 1.53 (br)                       | 1.22               | 1.53 (br)                       | 1.22               |
| C <sub>1</sub>              | 170.24                          | 172.78             | 169.22                          | 171.80             | 170.54                          | 172.15             |
| C <sub>2</sub>              | 81.64                           | 82.81              | 82.75                           | 83.12              | 79.33                           | 80.99              |
| C <sub>3</sub>              | 150.42                          | 152.04             | 149.88                          | 152.04             | 153.76                          | 155.19             |
| N-CH <sub>3</sub>           | 29.58                           | 29.86              | 29.26                           | 29.56              | 34.96                           | 35.57              |
| CH <sub>2</sub>             | 58.81                           | 60.17              | 59.64                           | 60.45              | 58.48                           | 59.52              |
| CH <sub>3</sub>             | 13.89                           | 14.89              | 13.89                           | 14.89              | 13.89                           | 14.89              |

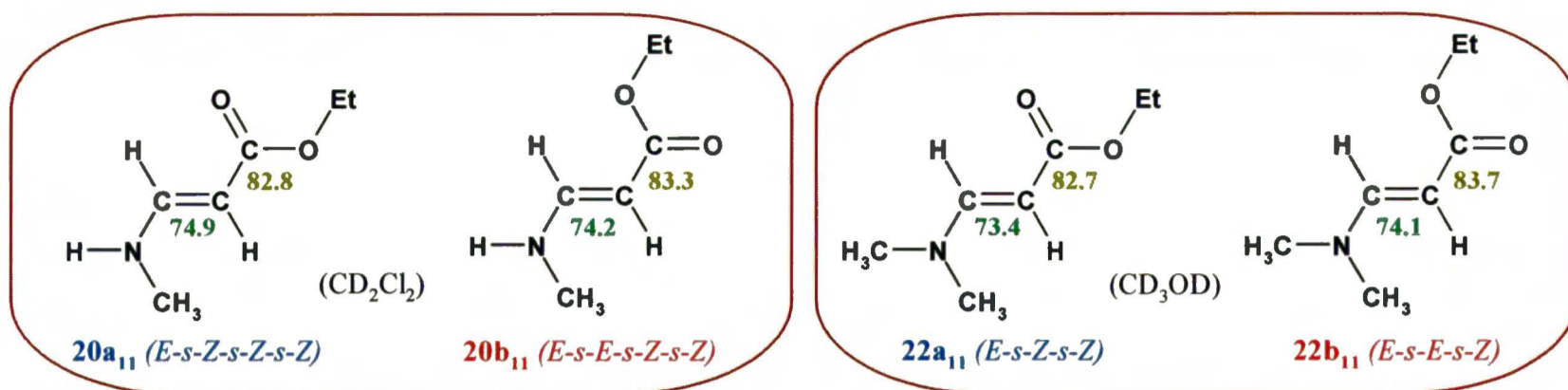
#### 2.4.2. Eksperymentalne i teoretyczne stałe sprzężenia $^1J(\text{CC})$

Pomiar stałych sprzężenia w chlorku metylenu-*d*<sub>2</sub> był utrudniony z uwagi na wspomniane poszerzenie sygnałów, spowodowane nie do końca wyhamowaną rotacją wokół wiązania C–O w obrębie grupy estrowej –COOEt, a także wokół wiązania C–N. W tych warunkach nie można było otrzymać stałych sprzężenia  $J(\text{CC})$  przez więcej niż jedno wiązanie. Z tego powodu w przypadku enaminoestru **22** udało się zmierzyć stałe  $^1J(\text{CC})$  tylko dla bardziej spopulowanego konformeru **22a<sub>11</sub>**. W CD<sub>3</sub>OD sygnały były ostre i można było zmierzyć stałe  $^1J(\text{CC})$  dla wszystkich zidentyfikowanych w próbkach rotamerów obu związków. Eksperymentalne i obliczone wyniki zebrałam w tabeli 44.

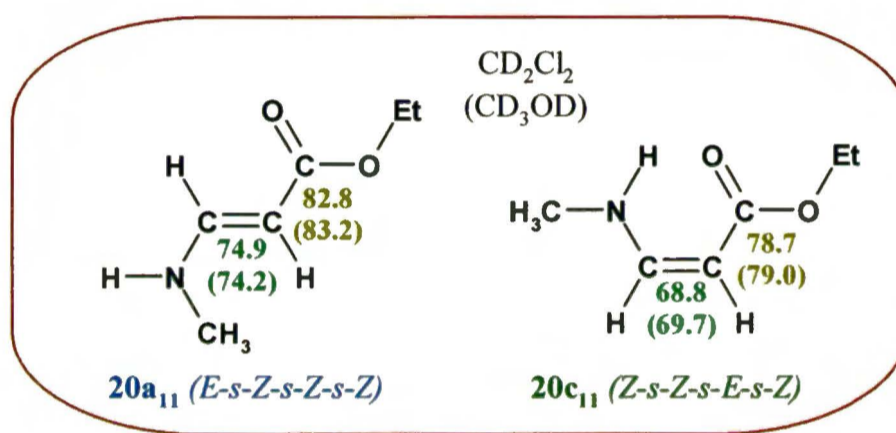
Tabela 44. Stałe sprzężenia  $^1J(\text{CC})$  [Hz] w rotamerach enaminoestrów **20** i **22**.

| konformer  | $^1J(\text{C1C2})$              |                    |      | $^1J(\text{C2C3})$              |                    |      | $^1J(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$  |                    |      |
|--|---------------------------------|--------------------|------|---------------------------------|--------------------|------|---------------------------------|--------------------|------|
|  | CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | CD <sub>3</sub> OD | DFT  | CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | CD <sub>3</sub> OD | DFT  | CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | CD <sub>3</sub> OD | DFT  |
| <b>20a<sub>11</sub></b> ( <i>E-s-Z-s-Z-s-Z</i> ) | 82.8                            | 83.2               | 85.6 | 74.9                            | 74.2               | 80.4 | 38.3                            | 38.6               | 36.3 |
| <b>20b<sub>11</sub></b> ( <i>E-s-E-s-Z-s-Z</i> ) | 83.3                            | 82.6               | 86.5 | 74.2                            | 74.5               | 79.0 | –                               | 38.6               | 38.1 |
| <b>20c<sub>11</sub></b> ( <i>Z-s-Z-s-E-s-Z</i> ) | 78.7                            | 79.0               | 81.9 | 68.8                            | 69.7               | 75.2 | 38.6                            | 38.6               | 37.8 |
| <b>22a<sub>11</sub></b> ( <i>E-s-Z-s-Z</i> )     | 82.6                            | 82.7               | 85.5 | 73.5                            | 73.4               | 81.4 | 38.5                            | 38.7               | 36.5 |
| <b>22b<sub>11</sub></b> ( <i>E-s-E-s-Z</i> )     | –                               | 83.7               | 85.5 | –                               | 74.1               | 78.1 | –                               | 38.7               | 38.2 |

Można zauważyć, że – podobnie jak w enaminoketonach – stała sprzężenia  $^1J(\text{C1C2})$  przez wiązanie formalnie pojedyncze C–C jest dla izomerów *E* większa w konformerze *s-E* niż w *s-Z* (**20** –  $\Delta = 0.5$  Hz w CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; **22** –  $\Delta = 1.0$  Hz w CD<sub>3</sub>OD), zaś wpływ konformacji wokół wiązania C–C na stałą sprzężenia  $^1J(\text{C2C3})$  przez wiązanie podwójne C=C jest raczej niewielki (**20** –  $\Delta = 0.7$  Hz w CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; **22** –  $\Delta = 0.7$  Hz w CD<sub>3</sub>OD).



Największe zmiany w wartościach stałych  $^1J(\text{CC})$  powoduje zmiana konfiguracji wokół wiązania C=C ( $E \rightarrow Z$ ) połączona z utworzeniem wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego N–H $\cdots$ O. Można wówczas zaobserwować spadek wartości obu stałych sprzężenia –  $^1J(\text{C1C2})$  przez wiązanie formalnie pojedyncze C–C (o około 4 Hz) i  $^1J(\text{C2C3})$  przez wiązanie podwójne C=C (o ok. 6 Hz), gdy porównuje się wartości zmierzone w CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.



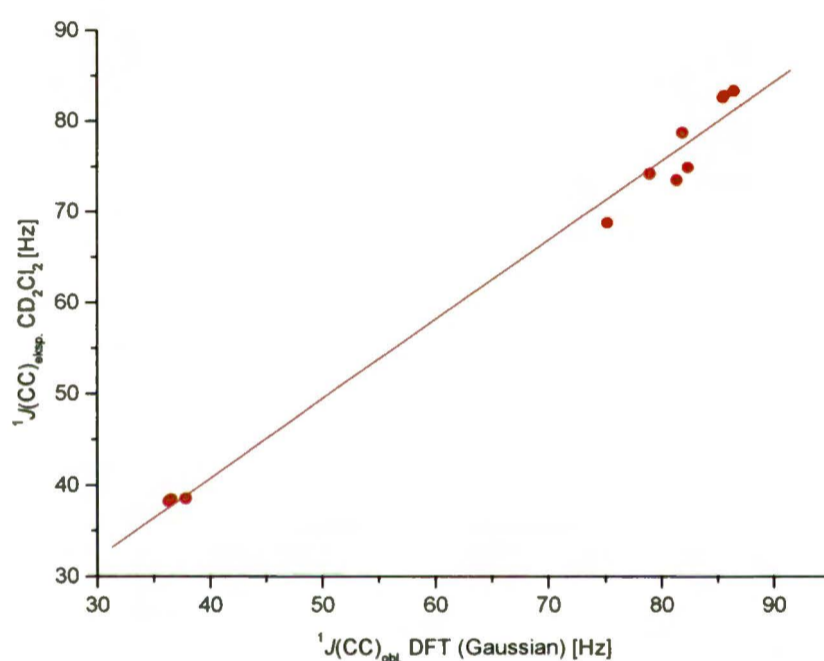
Zaobserwowane tendencje zebrałam w *tabeli 45*, aczkolwiek mam świadomość, że trudno wysnuwać daleko idące wnioski w oparciu o wyniki pomiarów dla dwóch związków.

**Tabela 45.** Podsumowanie wpływu geometrii cząsteczki na stałe sprzężenia  $^1J(\text{CC})$  w enaminoestrach.

|  | $^1J(\text{C1C2})$                          | $^1J(\text{C2C3})$   |
|--|---|--|
| <b>Wpływ konfiguracji</b>                                | Z < E<br>( $\Delta \sim 4$ Hz)              | Z < E<br>( $\Delta \sim 6$ Hz)   |
| <b>Wpływ konformacji</b>                                 | w izomerach E:<br>$s\text{-E} > s\text{-Z}$ | w izomerach E:<br>słaby  |
| <b>Wpływ wiązania wodorowego N–H<math>\cdots</math>O</b> | Z < E                                       | Z < E  |
| <b>Wpływ rozpuszczalnika</b>                             | brak  | CD <sub>3</sub> OD $\leq$ CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>(tylko w izomerach Z) |

Podobnie jak dla dwóch poprzednich grup enamionów, również dla enaminoestrów porównałam eksperymentalne i teoretyczne wartości stałych sprzężenia  $^1J(\text{CC})$ . Prześledzenie wyników zebranych w *tabeli 44* pozwala stwierdzić, że stałe sprzężenia przez wiązania pojedyncze są dobrze odtworzone w obliczeniach, zaś stałe przez wiązanie podwójne konsekwentnie są zawyżane – w tym przypadku o około 7% (podobnie jak w enaminketonach). Rezultat ten jest bardzo dobry, zważywszy na labilność konformacyjną enaminoestrów. Odpowiednią korelację  $^1J(\text{CC})_{\text{eksp.}}$  vs.  $^1J(\text{CC})_{\text{obl.}}$  przedstawiłam na *wykresie 6* ( $r = 0.994$ ,  $n = 11$ ). Obejmuje ona tylko stałe  $^1J(\text{CC})$ , przyjmujące duże wartości – dla enaminoaldehydów i enaminketonów zakres zmienności był większy.

**Wykres 6.** Zależność  $^1J(\text{CC})_{\text{eksp.}}$  vs.  $^1J(\text{CC})_{\text{obl.}}$  dla badanych enaminoestrów.



$$^1J(\text{CC})_{\text{eksp.}} = [0.8680(\pm 0.0325)^1J(\text{CC})_{\text{obl.}} + 6.13(\pm 2.37)] \pm 2.20 \text{ [Hz]} \quad (27)$$

W grupie enaminoestrów 3° (-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup>) zmierzyłam także stałe sprzężenia  $^1J(\text{CC})$  w temperaturze pokojowej. Są to wartości uśrednione, ponieważ – jak wiadomo z powyższych pomiarów dla związku **22** – w rzeczywistości w próbkach tych znajdują się dwa konformery izomeru *E*. Wartości te mogą być jednak przydatne do oceny zmian stałych sprzężenia pod wpływem podstawników w grupie aminowej. Odpowiednie dane podaje w *tabeli 46*.

**Tabela 46.** Uśrednione stałe sprzężenia  $^1J(\text{CC})$  w enaminoestrach **22-26** (CDCl<sub>3</sub>, temp. pokojowa).

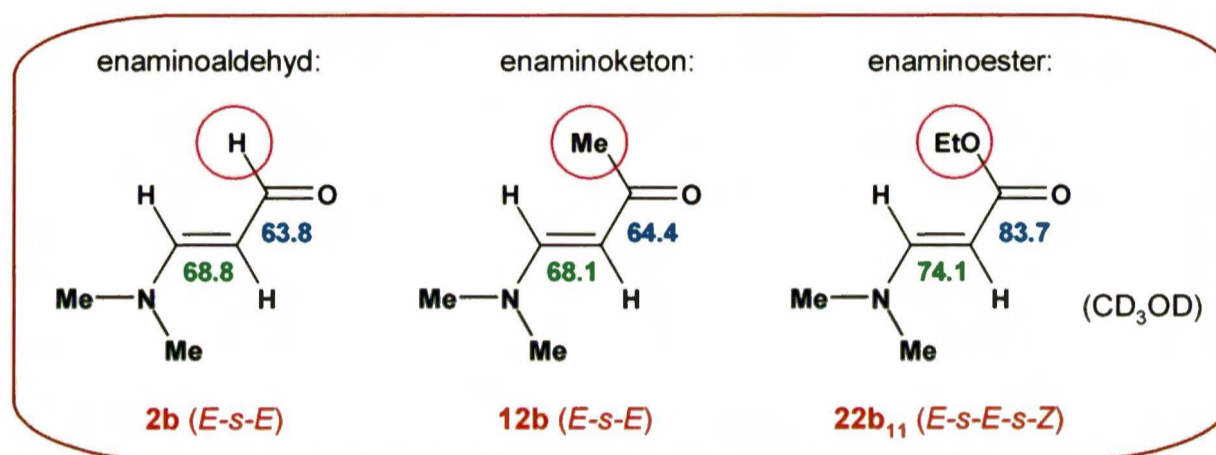
| Nr | -NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup> | izomer   | $^1J(\text{C1C2})$ | $^1J(\text{C2C3})$ | $^1J(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$ |
|----|---------------------------------|----------|--------------------|--------------------|--------------------------------|
| 22 | -NMe <sub>2</sub>               | <i>E</i> | 83.2               | 74.7               | 38.6                           |
| 23 | -NEt <sub>2</sub>               | <i>E</i> | 83.1               | 74.6               | 38.7                           |
| 24 | -N <i>i</i> Pr <sub>2</sub>     | <i>E</i> | 82.4               | 75.5               | 38.7                           |
| 25 | -N <i>n</i> Hex <sub>2</sub>    | <i>E</i> | 83.0               | 75.7               | 38.6                           |
| 26 | -NBn <sub>2</sub>               | <i>E</i> | 82.6               | 75.6               | 38.5                           |

Można zauważyć, że wzrost objętości podstawników połączonych z atomem azotu wpływa nieznacznie na wartość stałej  $^1J(\text{C2C3})$  przez wiązanie  $\text{C}=\text{C}$ :



Spośród wszystkich trzech grup badanych enamionów, enaminoestry wykazują najsilniejszy wpływ podstawnika związanego z karbonylowym atomem węgla na stałe sprzężenia  $^1J(\text{CC})$ , zwłaszcza na stałą  $^1J(\text{C1C2})$  przez formalnie pojedyncze wiązanie  $\text{C}-\text{C}$ , co zilustrowałam na *schemacie 17*:

*Schemat 17.* Zmienność stałych  $^1J(\text{CC})$  [Hz] w zależności od podstawnika R w grupie  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$  (R = H: enaminoaldehyd, R = Me: enaminketon, R = OEt: enaminoester).

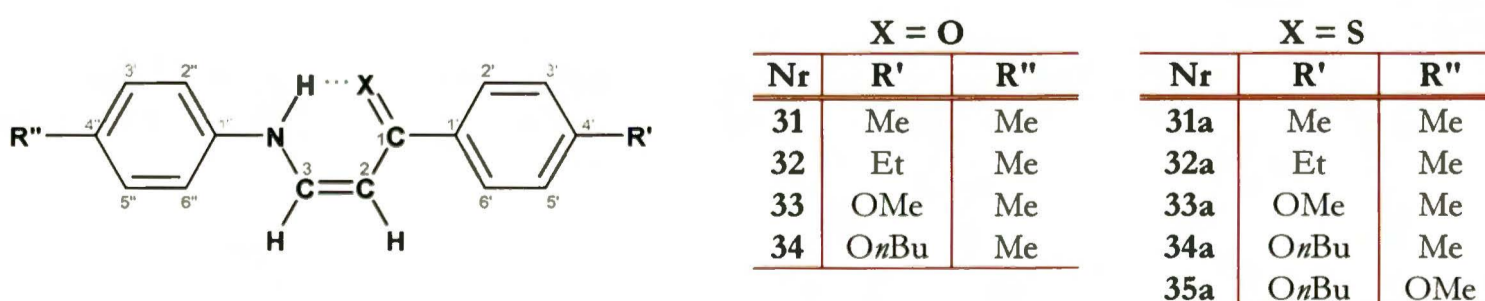


W estrach stała sprzężenia  $^1J(\text{C1C2})$  przez wiązanie pojedyncze  $\text{C}-\text{C}$  staje się większa niż stała  $^1J(\text{C2C3})$  przez wiązanie podwójne  $\text{C}=\text{C}$ .

## 2.5. Enaminoketony aryłowe i ich tioanalogi

W ramach współpracy z dr Adamem Krówczyńskim z Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego miałam za zadanie zmierzyć stałe sprzężenia  $^1J(\text{CC})$  w serii enaminketonów i enamiotioketonów zawierających podstawniki aryłowe. Są to związki stałe, mające postać żółtych igieł (ketony) lub intensywnie czerwonego proszku (tioketony), badane w zespole dr Krówczyńskiego pod kątem interesujących właściwości – wykazują cechy ciekłych kryształów. Ogólną strukturę tych enamionów z wyszczególnieniem podstawników w układach aromatycznych przedstawiłam na *schemacie 18*.

*Schemat 18.* Enaminoketony i enamiotioketony aryłowe.



Schematyczna struktura tych związków nie bez powodu została narysowana jako izomer Z. Otóż, wszystkie enaminony z tej serii występują w roztworze (CDCl<sub>3</sub>) w postaci tylko jednego stereoizomeru – Z-s-Z-s-E (c<sub>1</sub>), co stwierdziłam na podstawie wartości stałych sprzężenia <sup>3</sup>J(HH) między protonami winylowymi (<sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>H<sub>3</sub>) – około 7-8 Hz) oraz między protonem winylowym H<sub>3</sub> i protonem związanym z atomem azotu (<sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>,NH) – około 12-13 Hz).

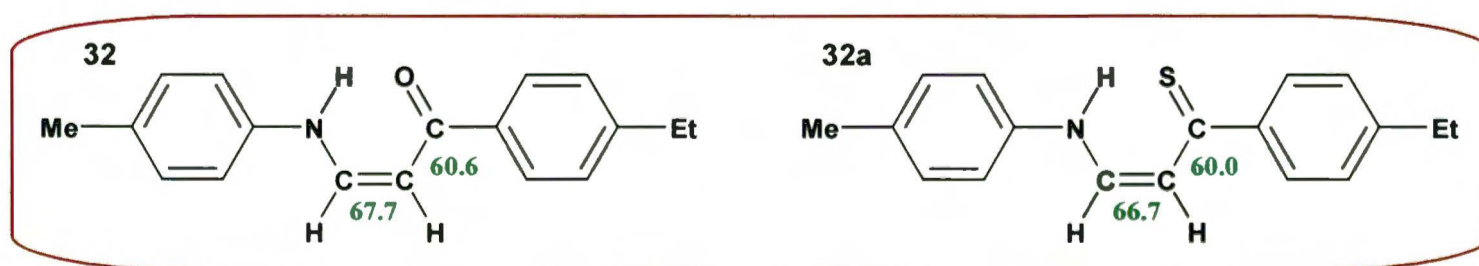
Pomiar stałych sprzężenia <sup>1</sup>J(CC) w tej grupie związków miał na celu głównie zbadanie wpływu zastąpienia atomu tlenu atomem siarki na rozkład tych stałych w obrębie sprzężonego układu enaminonowego. Zmierzenie widm <sup>13</sup>C MRJ INADEQUATE dla tych enaminonów nie należało do zadań łatwych ze względu na ich słabą rozpuszczalność. Ilość substancji użyta do tych pomiarów nie przekraczała 35 mg. Wszystkie widma zostały zmierzone w CDCl<sub>3</sub> w temperaturze pokojowej. W tabeli 47 zebrałam eksperymentalne wartości stałych sprzężenia dla tej grupy związków (brakuje danych dla enaminotioketonu 31a – posiadane 5 mg związku nie wystarczyło do zmierzenia widma INADEQUATE). Wyniki są bardzo interesujące.

Tabela 47. Eksperymentalne stałe sprzężenia <sup>1</sup>J(CC) dla enaminonów arylowych.

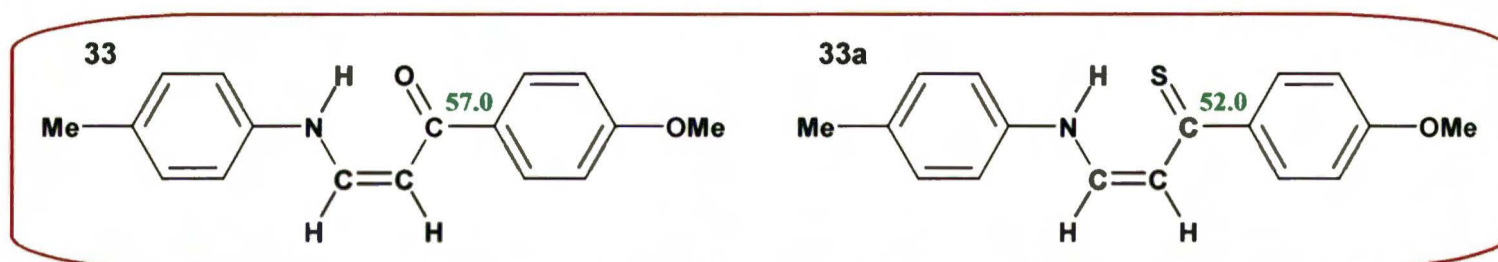
| Nr  | X | <sup>1</sup> J(CC) [Hz] |      |       |                       |                       |                       |              |                     |                           |                           |                           |                |
|-----|---|-------------------------|------|-------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------|---------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------|
|     |   | C1C2                    | C2C3 | C1C1' | C1'C2'<br>i<br>C1'C6' | C2'C3'<br>i<br>C5'C6' | C3'C4'<br>i<br>C4'C5' | C4'C<br>z R' | w R'                | C1''C2''<br>i<br>C1''C6'' | C2''C3''<br>i<br>C5''C6'' | C3''C4''<br>i<br>C4''C5'' | C4''C<br>z R'' |
| 31  | O | 60.5                    | 67.7 | 55.0  | 58.1                  | 57.1                  | 56.6                  | 43.8         | –                   | 64.7                      | 58.9                      | 57.2                      | 45.0           |
| 32  | O | 60.6                    | 67.7 | 56.0  | 58.1                  | 57.8                  | 56.6                  | 43.0         | 42.4                | 64.7                      | 58.9                      | 57.2                      | 44.9           |
| 32a | S | 60.0                    | 66.7 | 51.0  | 59.1                  | 57.4                  | 56.7                  | 43.1         | 42.0                | 64.9                      | 58.8                      | 57.0                      | 44.7           |
| 33  | O | 60.5                    | 67.9 | 57.0  | 58.6                  | 58.9                  | 66.7                  | –            | –                   | 64.6                      | 58.9                      | 57.2                      | 45.0           |
| 33a | S | 60.0                    | 67.1 | 52.0  | 59.7                  | 58.9                  | 66.8                  | –            | –                   | 64.9                      | 58.8                      | 57.2                      | 44.9           |
| 34  | O | 60.6                    | 68.0 | 57.2  | 58.5                  | 58.8                  | 66.5                  | –            | 39.2; 38.7;<br>33.1 | 64.6                      | 58.9                      | 57.3                      | 45.0           |
| 34a | S | 60.0                    | 67.1 | 52.0  | 59.7                  | 58.7                  | 66.4                  | –            | 39.0; 38.9;<br>34.3 | 64.9                      | 58.8                      | 57.1                      | 44.8           |
| 35  | S | 60.1                    | 67.0 | 52.3  | 59.7                  | 58.7                  | 66.5                  | –            | 38.7; 38.5;<br>34.8 | 65.8                      | 62.9                      | 67.9                      | –              |

Zaobserwowałam następujące prawidłowości:

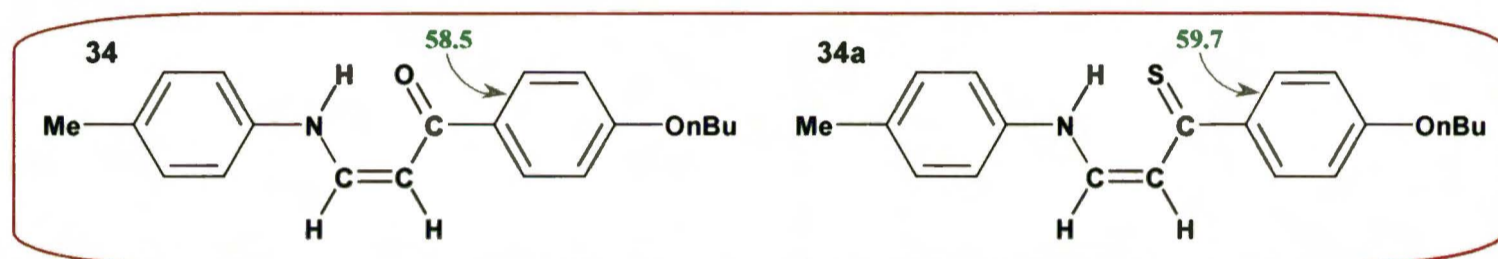
1. Zastąpienie atomu tlenu atomem siarki w grupie C=X należącej do sprzężonego układu enaminonowego N–C=C–C=X ma niewielki wpływ na stałe sprzężenia <sup>1</sup>J(CC): stała <sup>1</sup>J(C1C2) przez formalnie pojedyncze wiązanie C–C jest o około 0.6 Hz mniejsza w enaminotioketonach; również stała <sup>1</sup>J(C2C3) przez wiązanie C=C jest w nich mniejsza – o około 1 Hz.



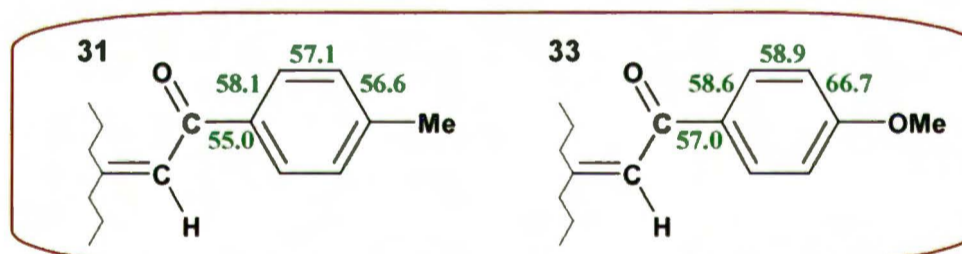
2. Silniejsze zmiany można zauważyć dla stałych  $^1J(\text{CC})$  w pierścieniu aromatycznym podstawionym grupą  $\text{C}=\text{X}$ : stała  $^1J(\text{C1C1}')$  między karbonylowym (tiokarbonylowym) atomem węgla i atomem węgla  $\text{C1}'$  pierścienia jest o 5 Hz niższa w enaminotioketonach.



3. Zamiana atomu tlenu na atom siarki wpływa na wartość stałej  $^1J(\text{C1}'\text{C2}')/^1J(\text{C1}'\text{C6}')$ , która z kolei jest o 1 Hz większa w enaminotioketonach. Zgodnie z oczekiwaniami – im większa odległość od podstawnika, tym jego wpływ coraz mniejszy.



4. Zastąpienie podstawnika alkilowego alkoksylowym w pierścieniu podstawionym grupą karbonylową (tiokarbonylową) wpływa na stałe sprzężenia w układzie aromatycznym. Obserwuje się wówczas wzrost wartości stałych, zwłaszcza  $^1J(\text{C3}'\text{C4}')/^1J(\text{C4}'\text{C5}')$  w bezpośrednim sąsiedztwie grupy  $-\text{OAlk}$  (o około 10 Hz w porównaniu z grupą  $-\text{Alk}$ ).

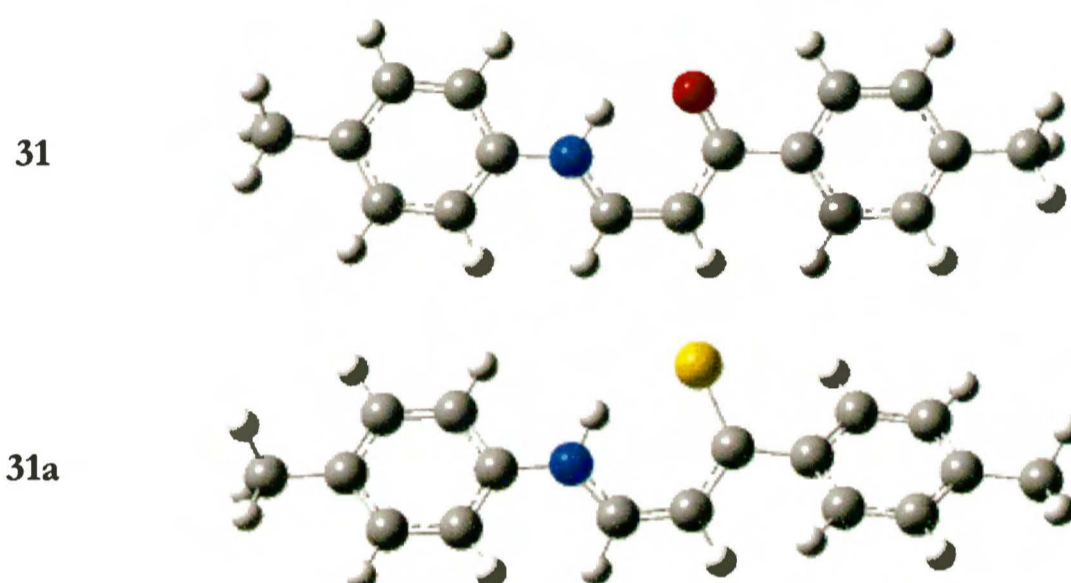


Ponieważ cząsteczki powyższych związków są dość duże i zawierają dużo ciężkich atomów, optymalizację geometrii wykonałam tylko dla dwóch najprostszych przedstawicieli tej serii – **31** i **31a** – korzystając z komputerów o wysokiej mocy obliczeniowej w centrum ICM. Obliczenia stałych ekranowania i stałych sprzężenia zostały przeprowadzone na tym samym poziomie, co dla wszystkich pozostałych enaminonów: DFT/B3LYP/6-311++G(2d,p) (*Gaussian03*). W **tabeli 48** zebrałam eksperymentalne i teoretyczne wartości stałych  $^1J(\text{CC})$  dla związku **31** oraz obliczone stałe  $^1J(\text{CC})$  dla związku **31a**. Zoptymalizowane struktury przedstawiłam na **rysunku 12**. W tym przypadku obliczenia wyraźnie zawyżają wartości stałych sprzężenia.

**Tabela 48.** Eksperymentalne i obliczone (w nawiasach) stałe sprzężenia  $^1J(\text{CC})$  [Hz] dla enaminoketonu **31** oraz obliczone (w nawiasach) stałe sprzężenia  $^1J(\text{CC})$  [Hz] dla enaminotioketonu **31a**.

| Nr  | X | $^1J(\text{CC})$ [Hz] |                |                |                    |                    |                    |                |                           |                           |                           |                |
|-----|---|-----------------------|----------------|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------|
|     |   | C1C2                  | C2C3           | C1C1'          | C1'C2'<br>i C1'C6' | C2'C3'<br>i C5'C6' | C3'C4'<br>i C4'C5' | C4'C<br>z R'   | C1''C2''<br>i<br>C1''C6'' | C2''C3''<br>i<br>C5''C6'' | C3''C4''<br>i<br>C4''C5'' | C4''C<br>z R'' |
| 31  | O | 60.5<br>(66.1)        | 67.7<br>(77.3) | 55.0<br>(59.3) | 58.1<br>(63.8)     | 57.1<br>(63.4)     | 56.6<br>(62.0)     | 43.8<br>(46.2) | 64.7<br>(70.6)            | 58.9<br>(66.4)            | 57.2<br>(62.8)            | 45.0<br>(47.9) |
| 31a | S | (65.4)                | (77.2)         | (55.2)         | (64.5)             | (63.5)             | (62.2)             | (46.5)         | (70.5)                    | (65.9)                    | (62.8)                    | (47.6)         |

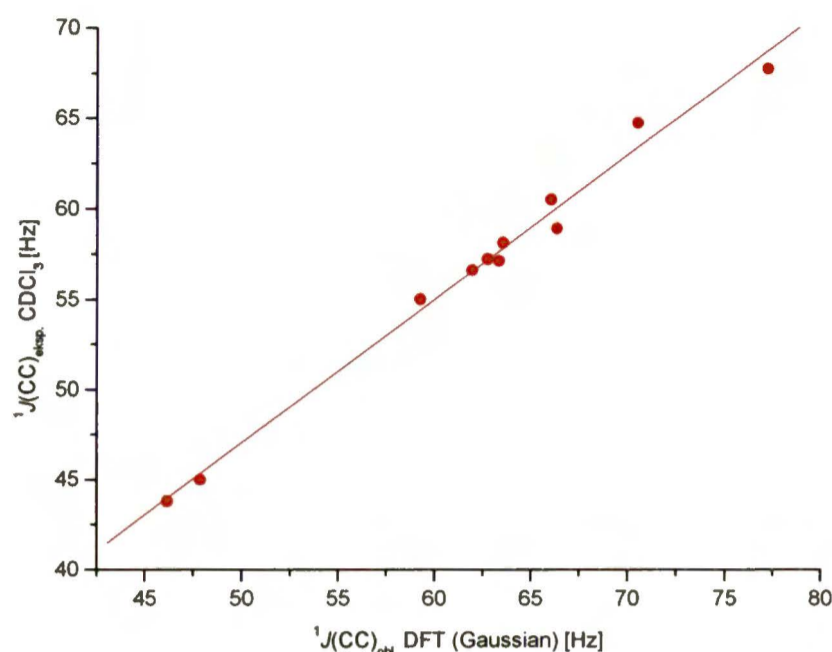
**Rysunek 12.** Zoptymalizowane struktury enaminoketonu **31** i enaminotioketonu **31a**.



Jak widać, enaminoketon ( $X = \text{O}$ ) jest płaski w obrębie układu enaminonowego, ponadto oba pierścienie aryłowe również leżą w tej płaszczyźnie. Zastąpienie atomu tlenu atomem siarki powoduje, że enaminotioketon ( $X = \text{S}$ ) traci tę planarność – szczególnie pierścień aryłowy związany z grupą tiokarbonylową z powodów sterycznych wychyla się poza płaszczyznę sprzężonego układu enaminonowego.

Chociaż trudno wyciągać daleko idące wnioski na podstawie korelacji  $^1J(\text{CC})_{\text{eksp.}}$  vs.  $^1J(\text{CC})_{\text{obl.}}$  sporządzonej tylko dla jednego związku (**31**), zależność ta ma prawidłowy przebieg i stosunkowo dobrą jakość – odpowiednią prostą przedstawiłam na *wykresie 7* (wartości poprzedzone znakiem „±” odnoszą się do poszczególnych odchyłeń standardowych s.d., współczynnik korelacji liniowej  $r = 0.995$ , liczba punktów pomiarowych  $n = 11$ ).



Wykres 7. Zależność  $^1J(\text{CC})_{\text{eksp.}}$  vs.  $^1J(\text{CC})_{\text{obl.}}$  dla enaminoketonu **31**.

$$^1J(\text{CC})_{\text{eksp.}} = [0.7944(\pm 0.0274)^1J(\text{CC})_{\text{obl.}} + 7.27(\pm 1.72)] \pm 0.78 [\text{Hz}] \quad (28)$$

### 3. Stałe sprzężenia $^1J(\text{CC})$ w kwasach 3-halogenopropenowych i ich amidach

Jak wspomniałam wcześniej (cz.IV, p.2.1.1) – kwasy 3-halogenopropenowe można otrzymać w postaci czystych izomerów *Z* lub *E*. Zgodnie z danymi literaturowymi nie tworzą one skomplikowanych mieszanin różnych rotamerów i w związku z tym wydawały się stanowić grupę prostych, modelowych  $\alpha,\beta$ -nienasyconych związków karbonylowych do badania wpływu konfiguracji (*Z/E*) i podstawnika (X oraz  $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ) na stałe sprzężenia  $^1J(\text{CC})$ . Izomery *Z* i *E* kwasów można łatwo zidentyfikować w widmach MRJ na podstawie wartości stałych sprzężenia  $^3J(\text{HH})$  między protonami winylowymi.

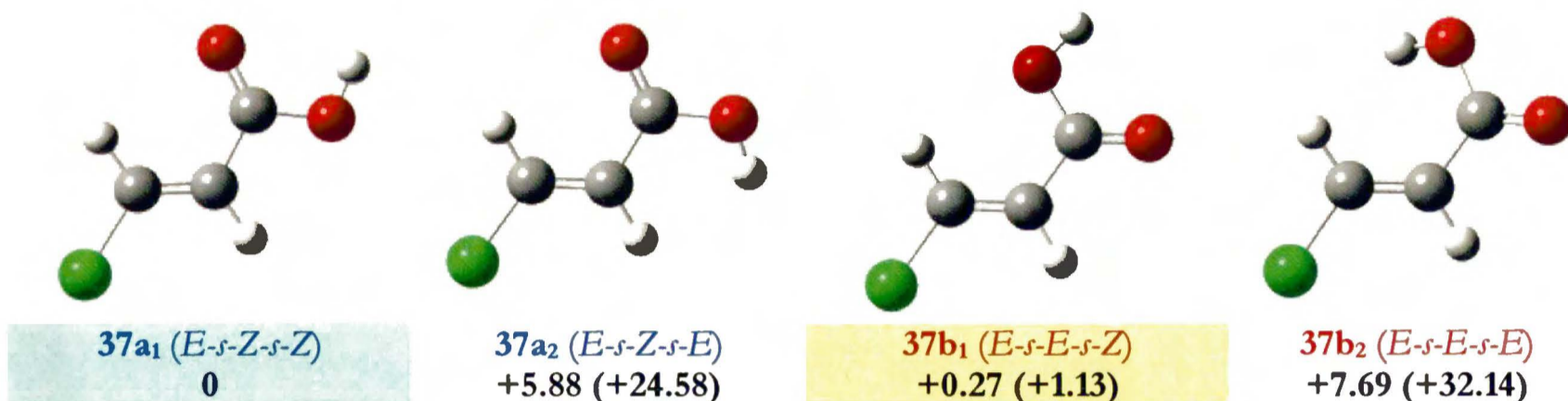
#### 3.1. Kwasy 3-halogenopropenowe

##### 3.1.1. Optymalizacja geometrii cząsteczek

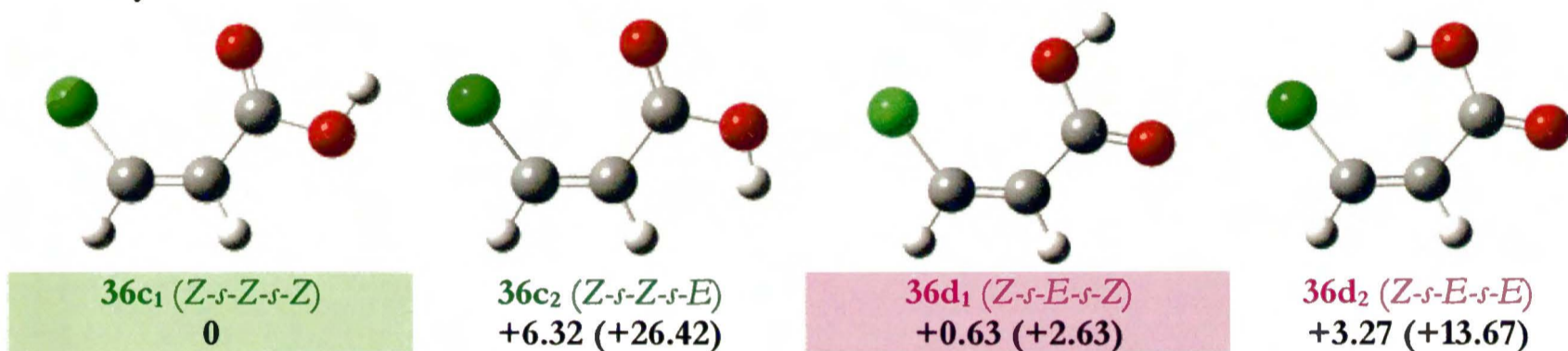
W celu zweryfikowania nielicznych danych literaturowych mówiących, że omawiane kwasy występują w postaci izomerów *Z* lub *E*, w których przyjmują konformację *s-Z* wokół wiązań C–C i C–O, przeprowadziłam optymalizację geometrii wszystkich czterech możliwych form izomeru *Z* i wszystkich czterech potencjalnych form izomeru *E* kwasu 3-chloropropenowego (**36**). Struktury tych stereoizomerów wraz wartościami energii względnych przedstawiłam na **rysunku 13**. Obliczenia były prowadzone za pomocą tego samego zestawu baz i funkcjonałów, który był zastosowany dla enaminonów, w celu uzyskania spójności wyników (procedura DFT/B3LYP/6-311++G(2d,p) //B3LYP/6-311++G(2d,p)).

**Rysunek 13.** Możliwe konformery kwasów: (*Z*)- i (*E*)-3-chloropropenowych **36** i **37**. Symbolika konformerów analogiczna do enaminonów. Wartości energii w kcal/mol (kJ/mol).

**Izomery *E*:**



**Izomery *Z*:**



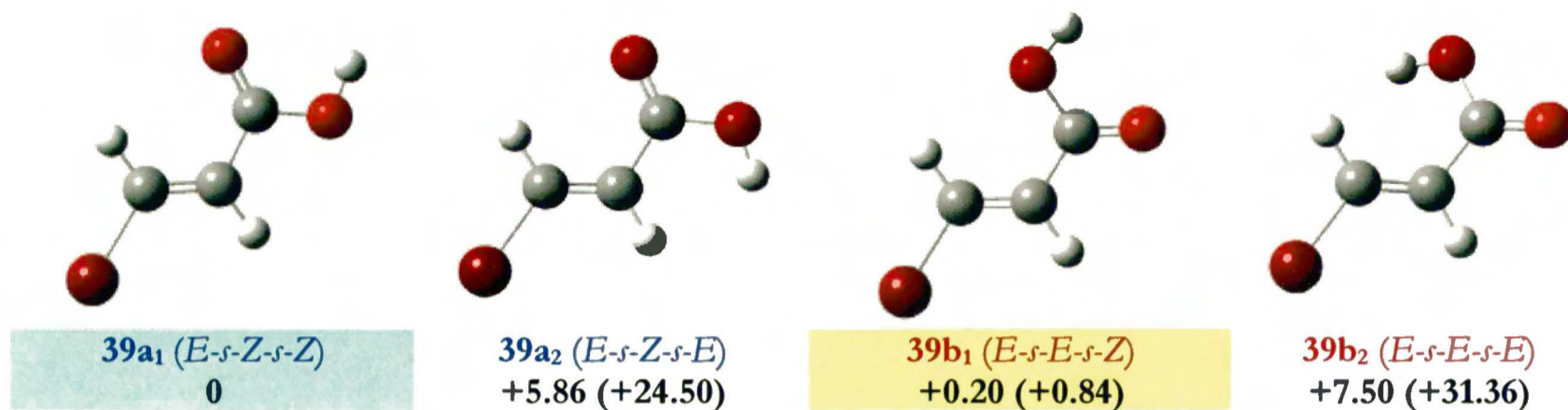
Istotnie, izomery *Z* i *E* mające konformację *s-Z* wokół wiązania C–O są energetycznie najbardziej stabilne, najtrwalsze wśród nich są formy z konformacją *s-Z* wokół wiązania C–C. Niewiele wyższą energię mają konformery *s-E* wokół wiązania C–C (układ *s-Z* wokół wiązania C–O jest tu zachowany). Wszystkie formy – z wyjątkiem **36d<sub>2</sub>** i **37b<sub>2</sub>** – są płaskie.

Niewielka różnica energii pomiędzy konformerami *s-Z* i *s-E* wokół wiązania pojedynczego C–C w obrębie izomerów *Z* i *E* (odpowiednio formy: **36c<sub>1</sub>** i **36d<sub>1</sub>** oraz **37a<sub>1</sub>** i **37b<sub>1</sub>**) pozwala przypuszczać, że w rzeczywistej próbce znajduje się mieszanina tych form i wszelkie pomiary będą prowadzić do wartości uśrednionych.

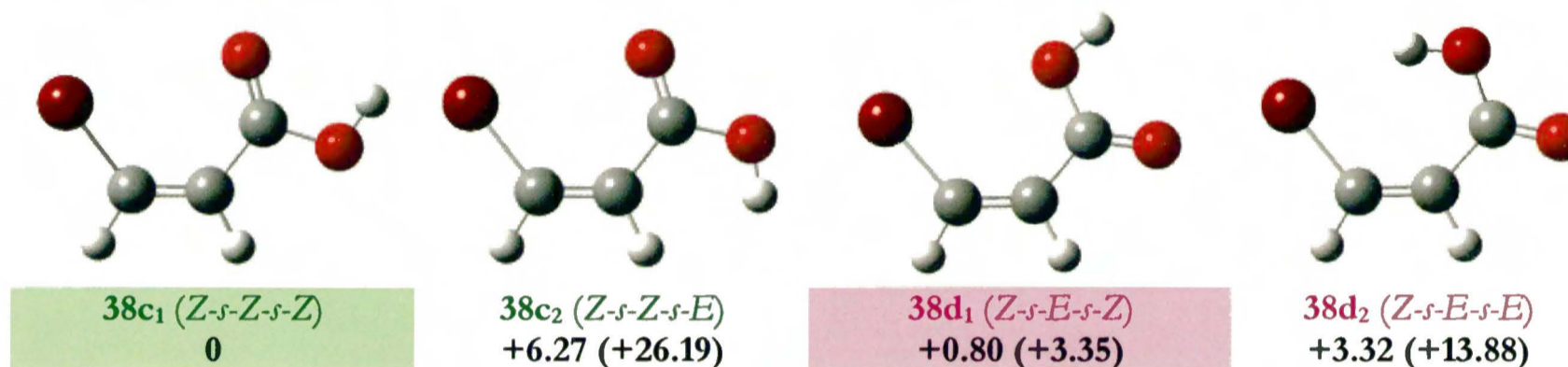
W celu sprawdzenia, czy taki rozkład energii jest właściwy tylko dla izomerów *Z* i *E* kwasu 3-chloropropenowego, postanowiłam analogicznie zoptymalizować geometrię wszystkich możliwych form kwasów (*Z*)- i (*E*)-3-bromopropenowych (**rysunek 14**) i stwierdziłam, że wykazują one podobne zróżnicowanie pod względem energetycznym. Dla kwasów (*Z*)- i (*E*)-3-jodopropenowych wykonanie odpowiednich obliczeń nie było możliwe z uwagi na brak dobrych baz dla tego pierwiastka.

Rysunek 14. Możliwe konformery kwasów: (Z)- i (E)-3-bromopropenowych **38** i **39**. Symbolika konformerów analogiczna do enaminonów. Wartości energii w kcal/mol (kJ/mol).

Izomery E:



Izomery Z:



Na podstawie różnicy energii  $\Delta E$  można oszacować stosunek stereoizomerów w próbce w temperaturze pokojowej, korzystając z równania (29) przy założeniu, że suma wkładów wagowych form  $n_1$  i  $n_2$  wynosi 1.

$$\frac{n_1}{n_2} = e^{\frac{\Delta E}{RT}} \quad (29)$$

Po wykonaniu stosownych obliczeń stwierdziłam, że w przypadku izomeru Z kwasu 3-chloropropenowego (**36**) proporcja form **36c<sub>1</sub>**:**36d<sub>1</sub>** wynosi 0.7:0.3 (70%:30%), zaś dla izomeru E (**37**) odpowiednio – **31a<sub>1</sub>**:**37b<sub>1</sub>** 0.6:0.4 (60%:40%). Obliczenia wskazują więc na znaczny udział układów o konformacji s-E wokół wiązania C–C w całkowitej populacji obu izomerów. Oszacowane na podstawie równania (29) proporcje poszczególnych form dla izomerów kwasu 3-bromopropenowego są następujące: dla izomeru Z – **38c<sub>1</sub>**:**38d<sub>1</sub>** 0.8:0.2 (80%:20%), zaś dla izomeru E – **39a<sub>1</sub>**:**39b<sub>1</sub>** 0.6:0.4 (60%:40%). Oznacza to, że wkładu form o konformacji s-E wokół wiązania C–C nie można zaniedbać w dalszej interpretacji wyników otrzymanych dla tych związków.

W tabeli 49 zebrałam wybrane parametry geometrii dla form **a<sub>1</sub>**, **b<sub>1</sub>**, **c<sub>1</sub>** i **d<sub>1</sub>** izomerów Z i E kwasów 3-chloro- (**36**, **37**) i 3-bromopropenowych (**38**, **39**).

Tabela 49. Wybrane parametry geometrii dla najtrwalszych konformerów kwasów (Z)- i (E)-3-chloro- (36 i 37) oraz (Z)- i (E)-3-bromopropenowych (38 i 39).

| parametry                                    | kwasy 3-chloropropenowe (X = Cl) |                             |                             |                             | kwasy 3-bromopropenowe (X = Br) |                             |                             |                             |
|--|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|  | 36c <sub>1</sub><br>(ZsZsZ)      | 36d <sub>1</sub><br>(ZsEsZ) | 37a <sub>1</sub><br>(EsZsZ) | 37b <sub>1</sub><br>(EsEsZ) | 38c <sub>1</sub><br>(ZsZsZ)     | 38d <sub>1</sub><br>(ZsEsZ) | 39a <sub>1</sub><br>(EsZsZ) | 39b <sub>1</sub><br>(EsEsZ) |
| względna energia,<br>E [kcal/mol] ([kJ/mol]) | 0.0 (0.0)                        | 0.63<br>(2.63)              | 0.0 (0.0)                   | 0.27<br>(1.13)              | 0.0 (0.0)                       | 0.80<br>(3.35)              | 0.0 (0.0)                   | 0.20<br>(0.84)              |
| długość wiązań, d [Å]                        |                                  |                             |                             |                             |                                 |                             |                             |                             |
| C1–C2  | 1.474                            | 1.475                       | 1.477                       | 1.473                       | 1.475                           | 1.475                       | 1.479                       | 1.476                       |
| C2–C3  | 1.332                            | 1.332                       | 1.328                       | 1.328                       | 1.330                           | 1.331                       | 1.326                       | 1.327                       |
| C1=O   | 1.205                            | 1.209                       | 1.207                       | 1.207                       | 1.205                           | 1.209                       | 1.207                       | 1.207                       |
| C3–Cl  | 1.725                            | 1.729                       | 1.729                       | 1.733                       | 1.887                           | 1.891                       | 1.889                       | 1.894                       |
| kąty między wiązaniami,<br>θ [°]             |                                  |                             |                             |                             |                                 |                             |                             |                             |
| O=C1–O                                       | 122.49                           | 122.54                      | 122.72                      | 122.49                      | 122.51                          | 122.57                      | 122.76                      | 122.56                      |
| O=C1–C2                                      | 127.35                           | 122.20                      | 126.26                      | 123.65                      | 127.34                          | 122.12                      | 126.25                      | 123.58                      |
| C1–C2–C3                                     | 126.76                           | 131.08                      | 119.20                      | 122.75                      | 127.18                          | 131.61                      | 119.25                      | 122.76                      |
| C2–C3–Cl                                     | 126.99                           | 128.14                      | 123.39                      | 123.04                      | 127.73                          | 129.11                      | 123.56                      | 123.19                      |
| kąty dwuścienne, φ [°]                       |                                  |                             |                             |                             |                                 |                             |                             |                             |
| O=C1–O–H                                     | 0.02                             | -0.03                       | 0.01                        | -0.01                       | 0.01                            | 0.00                        | 0.00                        | 0.00                        |
| O=C1–C2–C3                                   | 0.01                             | 179.91                      | 0.04                        | 179.99                      | -0.01                           | -179.84                     | 0.00                        | -179.99                     |
| C1–C2–C3–Cl                                  | -0.02                            | 0.03                        | 179.98                      | -180.00                     | -0.01                           | -0.05                       | -180.00                     | 180.00                      |
| moment dipolowy, μ [D]                       | 2.3                              | 1.5                         | 1.1                         | 1.8                         | 2.2                             | 1.4                         | 1.1                         | 1.7                         |

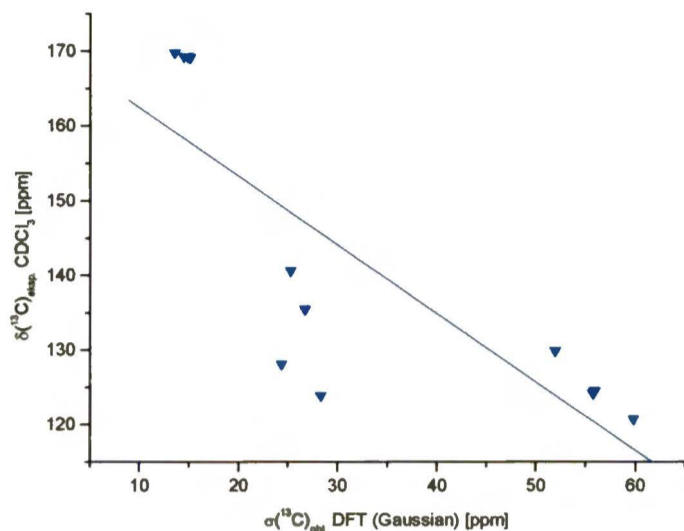
Parametrem, który mógł rozstrzygnąć wątpliwości co do struktury badanych związków były stałe ekranowania  $\sigma$  skorelowane z eksperymentalnymi wartościami przesunięć chemicznych, ponieważ każde odstępstwo od zależności  $\delta(X)_{\text{eksp.}}$  vs.  $\sigma(X)_{\text{obl.}}$  należy interpretować jako niezgodność zoptymalizowanej geometrii z rzeczywistą strukturą związku.

W zaistniałej sytuacji postanowiłam sporządzić trzy wykresy: pierwszy – dla układów najbardziej trwałych o konformacji *s*-Z wokół wiązania C–C, drugi – dla form mających wokół tego wiązania konformację *s*-E i wykazujących niewiele wyższe wartości energii, oraz trzeci – dla korelacji z użyciem średnich wartości stałych ekranowania  $\sigma^*$ , oszacowanych na podstawie równania (30) – zgodnie z procentowym udziałem poszczególnych konformerów (por. równanie (29)):

$$\sigma^*(X) = n_1 \times \sigma(X)_{n_1} + n_2 \times \sigma(X)_{n_2} \quad (30)$$

Zależność  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{eksp.}}$  vs.  $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$  dla konformerów *s*-Z (36c<sub>1</sub>, 37a<sub>1</sub>, 38c<sub>1</sub> i 39a<sub>1</sub>) przedstawiłam na *wykresie 8*, zaś dla konformerów *s*-E (36d<sub>1</sub>, 37b<sub>1</sub>, 38d<sub>1</sub> i 39b<sub>1</sub>) – na *wykresie 9*. Żadna z tych korelacji nie jest doskonała.

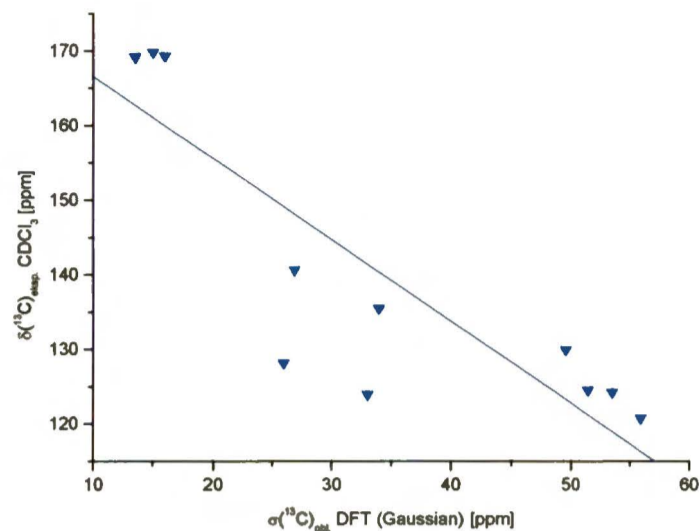
Wykres 8. Zależność  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{eksp.}}$  vs.  $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$  dla konformerów *s-Z* kwasów 36-39.



$$\delta(^{13}\text{C})_{\text{eksp.}} = [-0.9171(\pm 0.2138)\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}} + 171.64(\pm 7.86)]$$

(s.d. =  $\pm 12.98$  ppm,  $r = 0.805$ ,  $n = 12$ ) (31)

Wykres 9. Zależność  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{eksp.}}$  vs.  $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$  dla konformerów *s-E* kwasów 36-39.

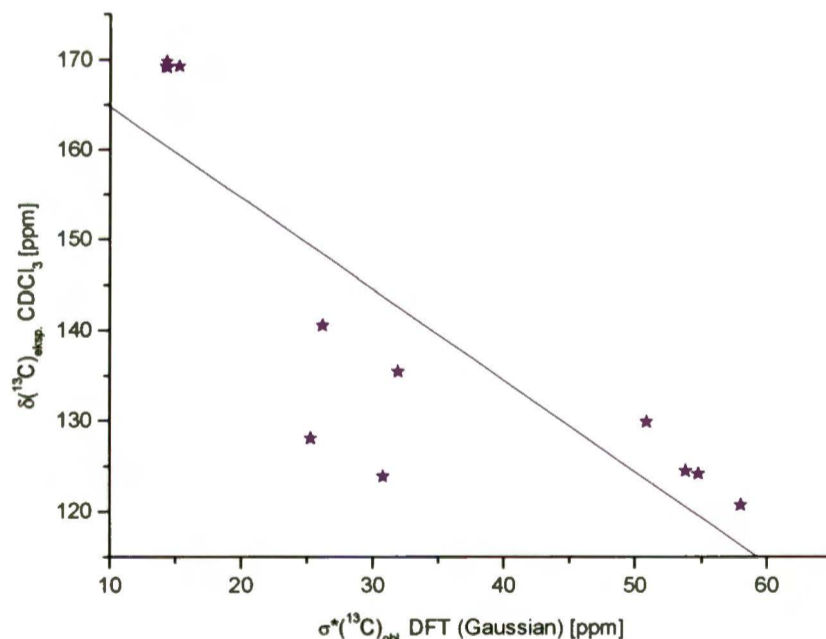


$$\delta(^{13}\text{C})_{\text{eksp.}} = [-1.0938(\pm 0.1972)\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}} + 177.54(\pm 7.13)]$$

(s.d. =  $\pm 10.84$  ppm,  $r = 0.869$ ,  $n = 12$ ) (32)

Zależność  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{eksp.}}$  vs.  $\sigma^*(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$  dla uśrednionych stałych ekranowania ilustruje *wykres 10* ( $n = 12$ ,  $r = 0.841$ ).

Wykres 10. Zależność  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{eksp.}}$  vs.  $\sigma^*(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$  dla uśrednionych stałych ekranowania w związkach 36-39.



$$\delta(^{13}\text{C})_{\text{eksp.}} = [-1.0107(\pm 0.2054)\sigma^*(^{13}\text{C})_{\text{obl.}} + 174.88(\pm 7.49)] \pm 11.83 \text{ [ppm]} \quad (33)$$

Również ta korelacja nie jest najlepsza, zwłaszcza punkty odpowiadające atomom węgla związanym z atomami bromu znacznie odbiegają od prostej. Niemniej, porównując współczynniki kierunkowe („a”) i wyrazy wolne („b”) w równaniach prostych (31), (32) i (33) można stwierdzić, że wartości odpowiednio  $a \sim 1$  i  $b \sim 178$  sugerują prawidłowy przebieg tych zależności, przy czym *wykres 9* dla konformerów *s-E* wydaje się pod tym względem najlepszy ( $a = -1.09$ ,  $b = 177.54$ ). Wykazuje on

także największą wartość współczynnika korelacji liniowej ( $r = 0.869$ ) i najmniejsze wartości poszczególnych odchyłeń standardowych. Uzupełnieniem *wykresów 8, 9 i 10* jest zestawienie przesunięć chemicznych  $\delta(^1\text{H})$  i  $\delta(^{13}\text{C})$  kwasów **36-41** (*tabela 50*).

*Tabela 50.* Przesunięcia chemiczne  $\delta(^1\text{H})$  i  $\delta(^{13}\text{C})$  kwasów **36-41** ( $\text{CDCl}_3$ , temp. pokojowa).

| $\delta(\text{X})$<br>[ppm] | $\text{Cl}-\text{C}^3\text{H}=\text{C}^2\text{H}-\text{C}^1\text{OOH}$ |               | $\text{Br}-\text{C}^3\text{H}=\text{C}^2\text{H}-\text{C}^1\text{OOH}$ |               | $\text{I}-\text{C}^3\text{H}=\text{C}^2\text{H}-\text{C}^1\text{OOH}$ |               |
|-----------------------------|--|---------------|--|---------------|---|---------------|
|                             | <b>36</b> (Z)  | <b>37</b> (E) | <b>38</b> (Z)  | <b>39</b> (E) | <b>40</b> (Z)   | <b>41</b> (E) |
| <b>H2</b>                   | 6.23   | 6.25          | 6.68   | 6.54          | 6.98  | 6.89          |
| <b>H3</b>                   | 6.84   | 7.50          | 7.17   | 7.76          | 7.68  | 8.09          |
| <b>COOH</b>                 | 12.10  | 11.90         | 10.91  | 8.96          | 10.38   | 10.51         |
| <b>C1</b>                   | 169.10   | 169.77        | 169.22   | 169.24        | 169.59  | 169.27        |
| <b>C2</b>                   | 120.66   | 124.14        | 124.42   | 129.85        | 129.45  | 135.71        |
| <b>C3</b>                   | 135.42   | 140.56        | 123.85   | 128.07        | 98.01   | 103.12        |

Taki przebieg zależności  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{eksp.}}$  vs.  $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$  dla kwasów 3-halogenopropenowych (duży rozrzut punktów) skłonił mnie do podjęcia szczegółowych badań. W tym celu postanowiłam rozważyć:

- czy przypisanie przesunięć chemicznych atomów węgla zostało wykonane prawidłowo?
- czy istnieje i jaki jest wpływ międzycząsteczkowych wiązań wodorowych różnego typu w rzeczywistych roztworach kwasów?
- czy obliczenia teoretyczne dobrze odtwarzają dane eksperymentalne, zwłaszcza dla atomów węgla podstawionych atomem bromu.

Pierwszą z potencjalnych przyczyn od razu wykluczyłam, ponieważ zmierzenie widm  $^{13}\text{C}$  MRJ INADEQUATE daje możliwość jednoznacznego przypisania sygnałów właściwym atomom węgla (atom węgla C2 występuje w postaci dwóch współśrodkowych dubletów pochodzących od dwóch stałych sprzężenia –  $^1J(\text{C1C2})$  i  $^1J(\text{C2C3})$ , zaś atom węgla C3 tworzy tylko jeden taki dublet – stała  $^1J(\text{C2C3})$ ).

Drugą przyczyną mogło być tworzenie dimerów i bardziej złożonych agregatów, połączonych międzycząsteczkowymi wiązaniami wodorowymi różnego typu. Takie procesy mogą powodować zmiany konformacji cząsteczek, co nie pozostaje bez wpływu na przesunięcia chemiczne atomów węgla. Aby zweryfikować potencjalny wpływ międzycząsteczkowych wiązań wodorowych, wykonałam serię stężeniowych pomiarów widm MRJ dla kwasów (Z)- i (E)-3-bromopropenowych (**38**) i (**39**) w dwóch rozpuszczalnikach – słabo polarnym  $\text{CDCl}_3$  i w acetonie- $d_6$ , który może tworzyć konkurencyjne wiązania wodorowe z cząsteczkami związku. Gdyby międzycząsteczkowe wiązania wodorowe miały być zrywane w miarę rozcieńczania roztworu, wówczas

w acetonie- $d_6$  powinny być widoczne duże zmiany przesunięć chemicznych atomów węgla i wodoru. Wyniki tych pomiarów zestawiałam w *tabeli 51*.

*Tabela 51.* Stężeniowe pomiary widm  $^1\text{H}$  (400 MHz) i  $^{13}\text{C}$  MRJ (100 MHz) kwasów **38** i **39** oraz **36** i **37** ( $\text{X}-\text{C}^3\text{H}=\text{C}^2\text{H}-\text{C}^1\text{OOH}$ ).

| kwas                         | c [M] | COOH              |        | H2                |        | H3                |        | COOH              |        | C2                |        | C3                |        |
|------------------------------|-------|-------------------|--------|-------------------|--------|-------------------|--------|-------------------|--------|-------------------|--------|-------------------|--------|
|                              |       | CDCl <sub>3</sub> | aceton | CDCl <sub>3</sub> | aceton | CDCl <sub>3</sub> | aceton | CDCl <sub>3</sub> | aceton | CDCl <sub>3</sub> | aceton | CDCl <sub>3</sub> | aceton |
| <b>(Z)-Cl</b><br><b>(36)</b> | 1.56  | 11.97             | 10.67  | 6.23              | 6.31   | 6.85              | 6.93   | 169.16            | 164.65 | 120.68            | 122.47 | 135.52            | 132.81 |
|                              | 0.78  | 11.61             | 10.52  | 6.24              | 6.31   | 6.86              | 6.94   | 169.01            | 164.52 | 120.73            | 122.55 | 135.51            | 132.71 |
|                              | 0.16  | 9.97              | 11.04  | 6.25              | 6.32   | 6.86              | 6.95   | 168.79            | 164.42 | 120.71            | 122.62 | 135.46            | 132.64 |
| <b>(E)-Cl</b><br><b>(37)</b> | 1.56  | 11.73             | 10.47  | 6.25              | 6.27   | 7.50              | 7.47   | 169.81            | 165.08 | 124.13            | 125.95 | 140.60            | 138.21 |
|                              | 0.78  | 11.25             | 10.02  | 6.26              | 6.28   | 7.50              | 7.48   | 169.74            | 164.96 | 124.14            | 126.08 | 140.60            | 138.14 |
|                              | 0.16  | 9.35              | 11.02  | 6.26              | 6.28   | 7.50              | 7.48   | 169.42            | 164.84 | 124.11            | 126.03 | 140.55            | 138.09 |
| <b>(Z)-Br</b><br><b>(38)</b> | 1.10  | 11.79             | 10.57  | 6.67              | 6.74   | 7.17              | 7.20   | 169.51            | 165.02 | 124.45            | 125.65 | 123.86            | 121.49 |
|                              | 0.83  | 11.65             | 10.59  | 6.68              | 6.74   | 7.17              | 7.20   | 169.47            | 164.99 | 124.45            | 125.69 | 123.86            | 121.47 |
|                              | 0.55  | 11.22             | 10.69  | 6.68              | 6.74   | 7.17              | 7.20   | 169.38            | 164.96 | 124.43            | 125.73 | 123.86            | 121.43 |
|                              | 0.28  | 10.55             | 10.77  | 6.68              | 6.75   | 7.17              | 7.21   | 169.24            | 164.95 | 124.42            | 125.79 | 123.86            | 121.37 |
|                              | 0.11  | 9.35              | 11.21  | 6.68              | 6.75   | 7.17              | 7.21   | 168.91            | 164.91 | 124.36            | 125.79 | 123.81            | 121.39 |
| <b>(E)-Br</b><br><b>(39)</b> | 1.10  | 11.46             | 10.31  | 6.54              | 6.55   | 7.76              | 7.72   | 169.66            | 164.96 | 129.96            | 129.88 | 128.09            | 127.42 |
|                              | 0.83  | 11.39             | 10.39  | 6.54              | 6.55   | 7.76              | 7.71   | 169.65            | 164.93 | 129.96            | 129.90 | 128.09            | 127.39 |
|                              | 0.55  | 11.33             | –      | 6.54              | 6.56   | 7.76              | 7.71   | 169.63            | 164.89 | 129.96            | 129.94 | 128.09            | 127.37 |
|                              | 0.28  | 10.62             | –      | 6.54              | 6.56   | 7.76              | 7.71   | 169.50            | 164.86 | 129.93            | 129.98 | 128.09            | 127.35 |
|                              | 0.11  | 8.99              | 11.19  | 6.54              | 6.56   | 7.76              | 7.71   | 169.17            | 164.82 | 129.86            | 130.05 | 128.05            | 127.28 |

Nie odnotowałam większych zmian w wartościach przesunięć chemicznych  $\delta(^1\text{H})$  i  $\delta(^{13}\text{C})$  kwasów **38** i **39** w całym zakresie zastosowanych stężeń, poza oczekiwaną zmianą przesunięcia protonu karboksylowego  $\delta(\text{COOH})$  (ok. 2 ppm w CDCl<sub>3</sub> i ok. 0.6 ppm w acetonie- $d_6$ ) i w konsekwencji nieznaczną zmianą przesunięcia karboksylowego atomu węgla  $\delta(\underline{\text{C}}\text{OOH})$  (ok. 0.4 ppm w CDCl<sub>3</sub> i ok. 0.2 ppm w acetonie- $d_6$ ). Pozostałe zmiany nie przekroczyły 0.2 ppm. Powtórzyłam pomiar dla trzech wybranych rozcieńczeń kwasów (*Z*)- i (*E*)-3-chloropropenowych (**36**) i (**37**) (por. *tabela 51*)–wynik był taki sam.

Pozostało sprawdzić przyczynę trzecią. Należy zdawać sobie sprawę, że obliczenia teoretyczne wykonywane są dla izolowanych cząsteczek, natomiast w roztworze zachodzą procesy dynamiczne – jak np. zmiany konformacji, co może prowadzić do pewnych rozbieżności. W przypadku kwasów 3-bromopropenowych obliczone stałe ekranowania winylowych atomów węgla nie spełniały reguły, że stała  $\sigma$  jest większa dla atomu o mniejszym przesunięciu chemicznym (por. *tabela 52*).

Tabela 52. Przesunięcia chemiczne  $\delta(^{13}\text{C})$  kwasów 36-39 i obliczone stałe ekranowania (dla konformerów *s-Z* i *s-E* oraz uśrednione).

|    |        |    | $\sigma$ ( <i>s-Z</i> ) | $\sigma$ ( <i>s-E</i> ) | $\sigma^*$ | $\delta$ [ppm] |
|----|--------|----|-------------------------|-------------------------|------------|----------------|
| 36 | (Z)-Cl | C1 | 15.19                   | 13.64                   | 14.41      | 169.10         |
|    |        | C2 | 59.95                   | 56.05                   | 58.00      | 120.66         |
|    |        | C3 | 29.85                   | 34.06                   | 31.95      | 135.42         |
| 37 | (E)-Cl | C1 | 13.62                   | 15.12                   | 14.37      | 169.77         |
|    |        | C2 | 55.90                   | 53.64                   | 54.77      | 124.14         |
|    |        | C3 | 25.40                   | 26.98                   | 26.19      | 140.56         |
| 38 | (Z)-Br | C1 | 14.99                   | 13.56                   | 14.27      | 169.22         |
|    |        | C2 | 56.05                   | 51.62                   | 53.83      | 124.42         |
|    |        | C3 | 28.44                   | 33.13                   | 30.78      | 123.85         |
| 39 | (E)-Br | C1 | 14.53                   | 16.14                   | 15.33      | 169.24         |
|    |        | C2 | 52.11                   | 49.67                   | 50.89      | 129.85         |
|    |        | C3 | 24.48                   | 26.07                   | 25.27      | 128.07         |

Do sprawdzenia skuteczności obliczeń teoretycznych wybrałam trzy proste związki modelowe, zawierające również układ Br-CH=CH (o znanych przesunięciach chemicznych winylowych atomów węgla), w których nie występuje problem konformacyjny: bromoeten Br-C<sup>1</sup>H=C<sup>2</sup>H<sub>2</sub> oraz (Z)- i (E)-1-bromopropen Br-C<sup>1</sup>H=C<sup>2</sup>H-C<sup>3</sup>H<sub>3</sub>. Ich przesunięcia chemiczne  $\delta(^{13}\text{C})$  [2] i obliczone stałe ekranowania  $\sigma$  zebrałam w tabeli 53.

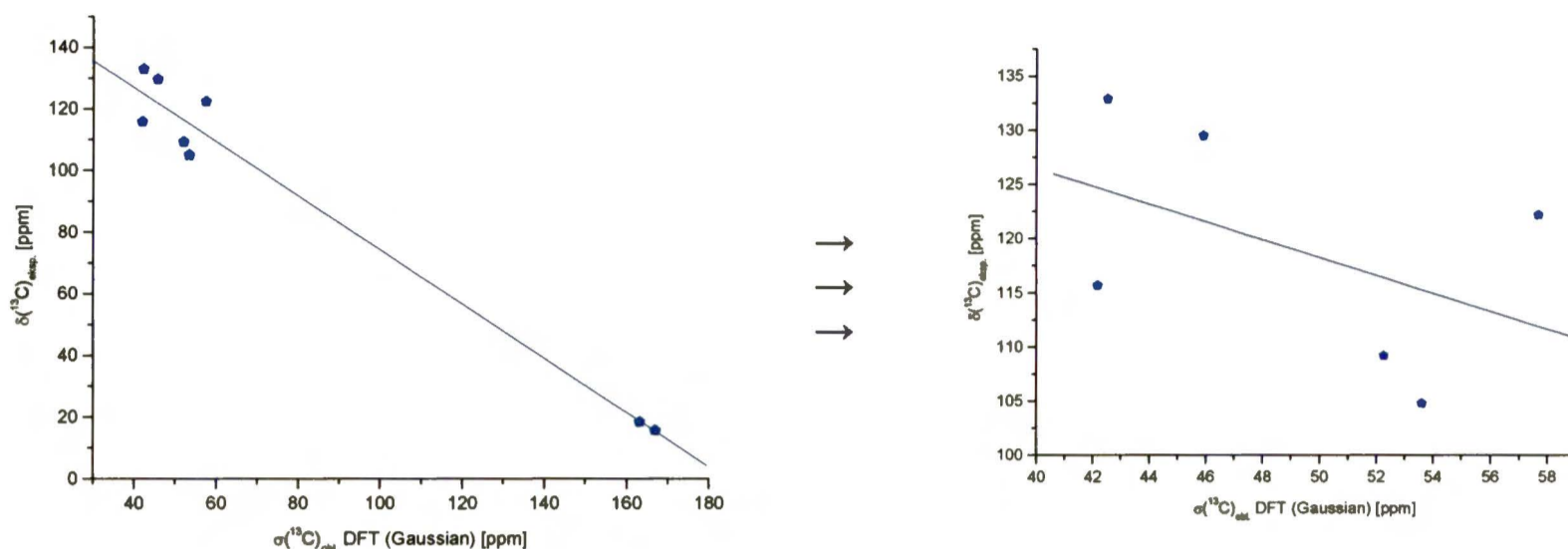
Tabela 53. Przesunięcia chemiczne  $\delta(^{13}\text{C})$  [2] i stałe ekranowania (DFT) modelowych związków zawierających układ Br-CH=CH.

| związek  | atom | $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$ | $\delta(^{13}\text{C})_{\text{eksp.}}$ |
|--|------|---------------------------------------|--|
| Br-C <sup>1</sup> H=C <sup>2</sup> H <sub>2</sub>                      | C1   | 42.20                                 | 115.6                                  |
|  | C2   | 57.72                                 | 122.1                                  |
| (Z)-Br-C <sup>1</sup> H=C <sup>2</sup> H-C <sup>3</sup> H <sub>3</sub> | C1   | 53.64                                 | 104.7                                  |
|  | C2   | 42.56                                 | 132.8                                  |
|  | C3   | 163.40                                | 18.2                                   |
| (E)-Br-C <sup>1</sup> H=C <sup>2</sup> H-C <sup>3</sup> H <sub>3</sub> | C1   | 52.29                                 | 109.1                                  |
|  | C2   | 45.96                                 | 129.4                                  |
|  | C3   | 167.17                                | 15.4                                   |

Zauważyłam, że w przypadku bromoetenu wartości stałych  $\sigma$  dla winylowych atomów węgla – podobnie jak w kwasach 3-bromopropenowych – nie odzwierciedlają ich eksperymentalnych przesunięć chemicznych. Sporządziłam wykres zależności  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{eksp.}}$  vs.  $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$  dla wymienionych związków modelowych (wykres 11,  $r = 0.985$ ,  $n = 8$ ). Powiększenie zakresu winylowego przedstawiłam po prawej stronie tego wykresu. Lepszą jakość korelacji warunkują tu atomy węgla grup -CH<sub>3</sub>, poszerzające znacznie zakres zmienności  $\delta(^{13}\text{C})$ . Przebieg tej zależności oznacza, że podobny wynik dla kwasów 3-bromopropenowych nie był przypadkowy.



Wykres 11. Zależność  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{eksp.}}$  vs.  $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$  dla związków modelowych dla kwasów 3-halogenopropenowych.



$$\delta(^{13}\text{C})_{\text{eksp.}} = [-0.8783(\pm 0.0627)\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}} + 162.02(\pm 5.84)] \pm 8.98 \text{ [ppm]} \quad (34)$$

Na podstawie powyższych danych mogę stwierdzić, że obliczenia teoretyczne w grupie kwasów 3-halogenopropenowych nie są tak skuteczne we właściwym odtwarzaniu stałych ekranowania w stosunku do eksperymentalnych przesunięć chemicznych, jak miało to miejsce w przypadku enaminonów. Zwłaszcza stałe ekranowania dla winylowych atomów węgla mających różne podstawniki (tu: -Br i -COOH) i wykazujących niewielką różnicę przesunięć chemicznych nie są prawidłowo odtwarzane. Geometria cząsteczek kwasów pozostaje więc kwestią otwartą – można tu wysnuć ostrożne przypuszczenie, że w roztworach obecne są konformery *s-E*, ewentualnie mieszanina form *s-E* i *s-Z* wokół wiązania C–C.

### 3.1.2. Eksperymentalne i teoretyczne stałe sprzężenia $^1J(\text{CC})$

Pomiary widm  $^{13}\text{C}$  MRJ INADEQUATE dla kwasów 3-halogenopropenowych zostały przeprowadzone w  $\text{CDCl}_3$  w temperaturze pokojowej. W *tabeli 54* zebrałam zmierzone i obliczone stałe sprzężenia spinowo-spinowego  $^{13}\text{C}$ – $^{13}\text{C}$  dla konformerów *s-Z* i *s-E* badanych kwasów. Oszacowałam również uśrednione wartości stałych  $^nJ^*(\text{CC})$  w oparciu o przybliżone procentowe udziały poszczególnych form według równań (29) i (35):

$$^nJ^*(\text{CC}) = n_1 \times ^nJ(\text{CC})_{n_1} + n_2 \times ^nJ(\text{CC})_{n_2} \quad (35)$$

Tabela 54. Obliczone i zmierzone stałe sprzężenia  ${}^nJ(\text{CC})$  [Hz] w kwasach 3-halogenopropenowych  $\text{X}-\text{C}^3\text{H}=\text{C}^2\text{H}-\text{C}^1\text{OOH}$ .

| Nr | X  | izomer | ${}^1J(\text{C1C2})$ |      |      |      | ${}^1J(\text{C2C3})$ |      |      |      | ${}^2J(\text{C1C3})$ |      |      |      |
|----|----|--------|----------------------|------|------|------|----------------------|------|------|------|----------------------|------|------|------|
|    |    |        | CDCl <sub>3</sub>    | DFT  |      |      | CDCl <sub>3</sub>    | DFT  |      |      | CDCl <sub>3</sub>    | DFT  |      |      |
|    |    |        |                      | s-Z  | s-E  | J*   |                      | s-Z  | s-E  | J*   |                      | s-Z  | s-E  | J*   |
| 36 | Cl | Z      | 75.2                 | 79.6 | 78.7 | 79.3 | 77.7                 | 86.5 | 82.3 | 85.2 | (-)2.2               | -1.3 | -2.2 | -1.4 |
| 37 |    | E      | 72.9                 | 76.3 | 76.7 | 76.5 | 78.7                 | 88.6 | 83.2 | 86.5 | 4.7                  | 6.3  | 4.3  | 5.5  |
| 38 | Br | Z      | 74.7                 | 79.8 | 79.0 | 79.6 | #                    | 85.5 | 81.3 | 84.7 | (-)1.9               | -1.2 | -2.1 | -1.3 |
| 39 |    | E      | 71.0                 | 75.1 | 75.5 | 75.3 | 76.5                 | 86.8 | 81.1 | 84.5 | 3.7                  | 5.5  | 3.5  | 5.5  |
| 40 | I  | Z      | 74.4                 |      | -    |      | 76.1                 |      | -    |      | 1.3                  |      | -    |      |
| 41 |    | E      | 69.3                 |      | -    |      | 73.4                 |      | -    |      | 3.1                  |      | -    |      |

# - nie udało się zmierzyć stałej sprzężenia z powodu zbyt małej różnicy przesunięć chemicznych sygnałów winylowych atomów węgla ( $\Delta = 0.57$ , ciasno sprzężony system spinowy AB)

Otrzymane wyniki eksperymentalne pozwalają wysnuć wniosek, że konfiguracja wokół wiązania  $\text{C}=\text{C}$  wyraźnie wpływa na wartości stałych sprzężenia  ${}^1J(\text{C1C2})$  przez wiązanie pojedyncze  $\text{C}-\text{C}$  – w izomerach Z stała ta jest większa niż w formach E. W przypadku stałej  ${}^1J(\text{C2C3})$  przez wiązanie podwójne  $\text{C}=\text{C}$  zależność ta nie jest jednolita – dla  $\text{X} = \text{Cl}$ :  $E > Z$ , dla  $\text{X} = \text{I}$ :  $E < Z$ . Jest to związane z silnym wpływem podstawnika halogenowego. Wartości wszystkich stałych są największe dla  $\text{X} = \text{Cl}$ , zaś najmniejsze  $\text{X} = \text{I}$  (wpływ elektroujemności podstawnika). Zaobserwowane tendencje zebrałam w tabeli 55. Wartości stałych sprzężenia przez dwa wiązania mogą być użyteczne przy rozróżnianiu izomerów Z i E rozważanych kwasów – stała  ${}^2J(\text{C1C3})$  jest około dwukrotnie większa w izomerach E. Obliczenia podają znak tej stałej – w izomerach E ma ona znak dodatni, podczas gdy w formach Z ujemny. Określenie znaku jest bardzo istotne przy ustalaniu prawidłowego zakresu zmienności stałych sprzężenia  ${}^2J(\text{CC})$ . Można zauważyć też dobrą zgodność eksperymentalnych wartości stałych  ${}^2J(\text{C1C3})$  z wartościami bezwzględnie obliczonymi dla konformerów s-E badanych kwasów, co sugeruje, że to formy Z-s-E-s-Z i E-s-E-s-Z występują w roztworach.

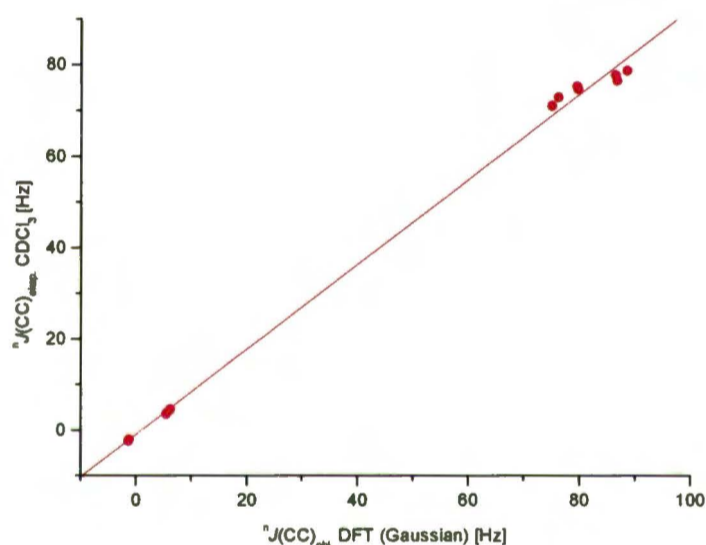
Tabela 55. Wpływ konfiguracji i podstawnika na stałe  $J(\text{CC})$  w kwasach 3-halogenopropenowych.

|                    | ${}^1J(\text{C1C2})$  | ${}^1J(\text{C2C3})$      | ${}^2J(\text{C1C3})$ |
|--------------------|---|---------------------------|----------------------|
| Wpływ konfiguracji | $E < Z$<br>$\Delta(\text{Cl})_{\text{eksp.}} = 2.3 \text{ Hz}$<br>$\Delta(\text{Br})_{\text{eksp.}} = 3.7 \text{ Hz}$<br>$\Delta(\text{I})_{\text{eksp.}} = 5.1 \text{ Hz}$ | Cl: $E > Z$<br>I: $E < Z$ | $E > Z$              |
| Wpływ podstawnika  | Cl > Br > I   | Cl > I                    | Cl > Br > I          |

Obliczenia stosunkowo dobrze odtwarzają dane eksperymentalne, chociaż wartości stałych sprzężenia przez wiązanie podwójne  ${}^1J(\text{C2C3})$  są zawyżone o ok. 12%. Odpowiednie korelacje  ${}^nJ(\text{CC})_{\text{eksp.}}$  vs.  ${}^nJ(\text{CC})_{\text{obl.}}$  sporządziłam zarówno dla konformerów s-Z (wykres 12), jak i dla form s-E (wykres 13). Zależność  ${}^nJ(\text{CC})_{\text{eksp.}}$  vs.  ${}^nJ^*(\text{CC})_{\text{obl.}}$  dla uśrednionych wartości stałych sprzężenia

przedstawiłam na *wykresie 14* ( $r = 0.999$ ,  $n = 11$ ). Podobnie jak w przypadku stałych ekranowania  $\sigma$ , również dla stałych sprzężenia  ${}^nJ(\text{CC})$  najlepszą korelację otrzymałam dla konformerów *s-E* (równanie (37); wartości współczynników „a” i „b” najbardziej zbliżone do idealnych wartości  $a = 1$  i  $b = 0$ , najmniejsze odchylenia standardowe s.d.), co wydaje się potwierdzać przypuszczenie, że w roztworach kwasy 3-halogenopropenowe istnieją jednak w postaci form *Z-s-E-s-Z* i *E-s-E-s-Z*. Na podstawie zależności widocznej na *wykresie 13* można z dużą wiarygodnością przypisać eksperymentalnie zmierzonym stałym sprzężenia  ${}^2J(\text{C1C3})$  w izomerach *Z* kwasów znak (-) otrzymany na podstawie obliczeń. Błędne przypisanie tej stałej znaku (+)dwukrotnie zaburza jej wartość i znacznie pogarsza korelację  ${}^nJ(\text{CC})_{\text{eksp.}}$  vs.  ${}^nJ(\text{CC})_{\text{obl.}}$ .

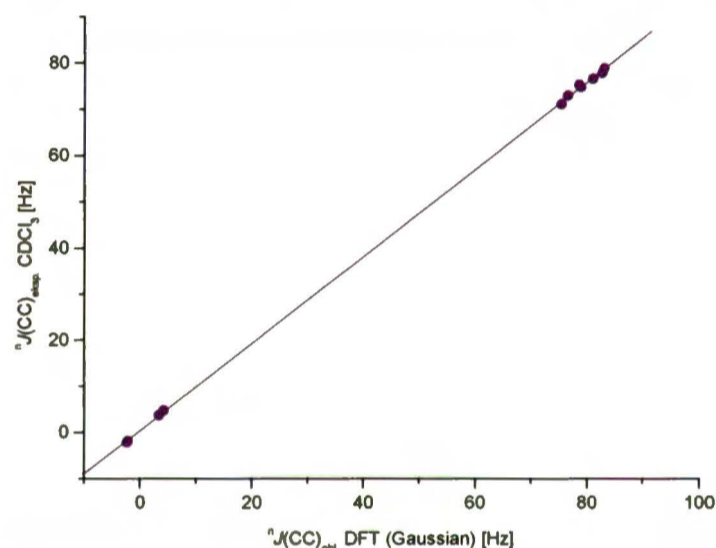
**Wykres 12.** Zależność  ${}^nJ(\text{CC})_{\text{eksp.}}$  vs.  ${}^nJ(\text{CC})_{\text{obl.}}$  dla konformerów *s-Z* kwasów 36-39.



$${}^nJ(\text{CC})_{\text{eksp.}} = [0.9279(\pm 0.0167){}^nJ(\text{CC})_{\text{obl.}} - 0.82(\pm 1.09)]$$

(s.d. =  $\pm 2.14$  Hz,  $r = 0.999$ ,  $n = 11$ ) (36)

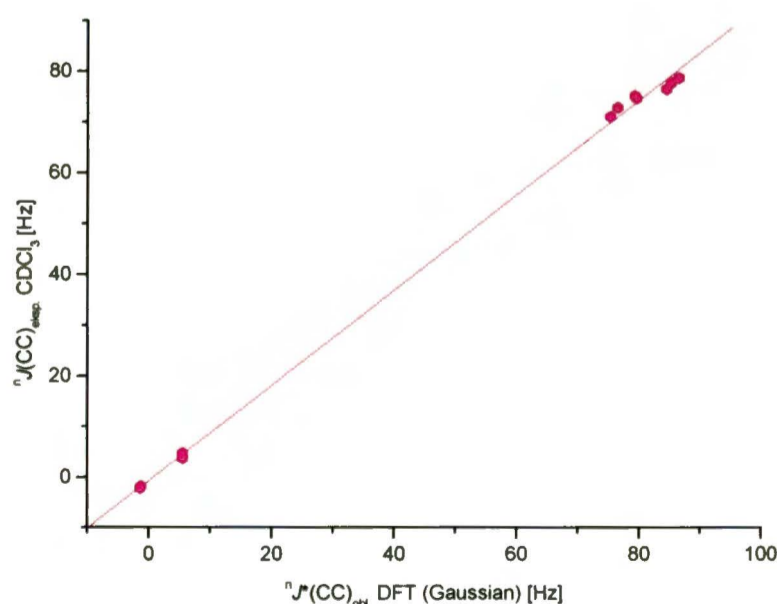
**Wykres 13.** Zależność  ${}^nJ(\text{CC})_{\text{eksp.}}$  vs.  ${}^nJ(\text{CC})_{\text{obl.}}$  dla konformerów *s-E* kwasów 36-39.



$${}^nJ(\text{CC})_{\text{eksp.}} = [0.9425(\pm 0.0034){}^nJ(\text{CC})_{\text{obl.}} + 0.25(\pm 0.21)]$$

(s.d. =  $\pm 0.42$  Hz,  $r = 0.999$ ,  $n = 11$ ) (37)

**Wykres 14.** Zależność  ${}^nJ(\text{CC})_{\text{eksp.}}$  vs.  ${}^nJ^*(\text{CC})_{\text{obl.}}$  dla kwasów 3-halogenopropenowych.



$${}^nJ(\text{CC})_{\text{eksp.}} = [0.9372(\pm 0.0110){}^nJ^*(\text{CC})_{\text{obl.}} - 0.74(\pm 0.71)] \pm 1.39 \text{ [Hz]} \quad (38)$$

Warto w tym miejscu przypomnieć, że stałe sprzężenia  $^1J(\text{CC})$  są bardzo przydatne również do prawidłowego przypisania przesunięć chemicznych atomów węgla tam, gdzie mogą wystąpić wątpliwości. Kwasy 3-halogenopropenowe wykazują zbliżone wartości przesunięć chemicznych winylowych atomów węgla, ponadto w kwasach 3-bromo- i 3-jodopropenowych atom węgla C2 (w sąsiedztwie grupy  $-\text{COOH}$ ) jest bardziej odsłaniany niż C3 (wpływ atomu chlorowca), natomiast dla  $\text{X} = \text{Cl}$  mamy do czynienia z odwrotną tendencją (większa elektroujemność atomu chloru).

$$\text{X} = \text{Cl}: \delta(\text{C}2) < \delta(\text{C}3)$$

$$\text{X} = \text{Br}: \delta(\text{C}2) > \delta(\text{C}3)$$

$$\text{X} = \text{I}: \delta(\text{C}2) > \delta(\text{C}3)$$

Pomiar widm  $^{13}\text{C}$  MRJ INADEQUATE w przypadku takich związków może być bardzo pomocny – w badanych kwasach sygnał atomu węgla C2 występuje w postaci dwóch współśrodkowych dubletów (dwie stałe  $^1J(\text{CC})$ ), zaś C3 w postaci jednego dubletu, co umożliwia jednoznaczne rozpoznanie atomów węgla.

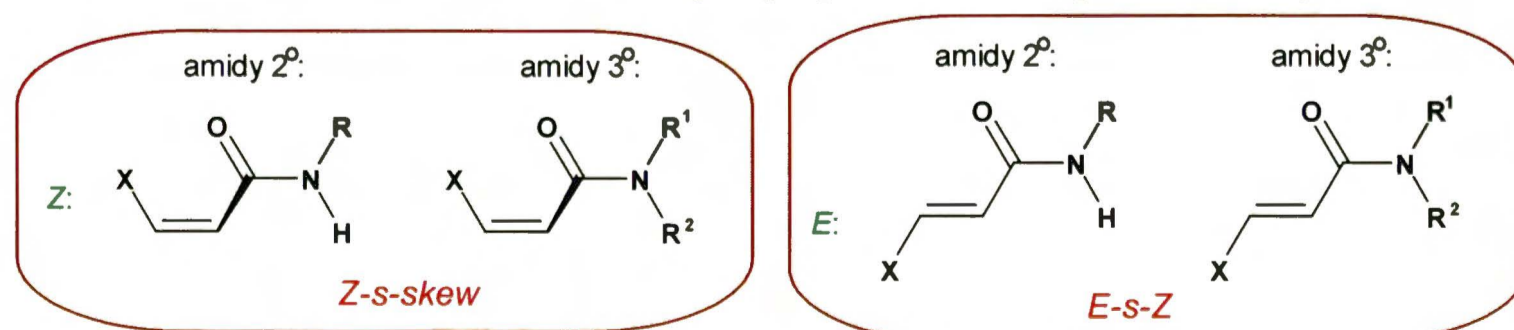
### 3.2. 3-Halogenopropenoamidy

Zgodnie z danymi literaturowymi 3-halogenopropenoamidy nie tworzą skomplikowanych mieszanin konformerów, wydają się więc być prostymi układami modelowymi do badania wpływu konfiguracji i podstawnika ( $\text{X}$  oraz  $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ) na stałe sprzężenia  $J(\text{CC})$ . Izomery *Z* i *E* amidów można łatwo zidentyfikować na podstawie wartości stałych  $^3J(\text{HH})$  między protonami winylowymi.

#### 3.2.1. Optymalizacja geometrii cząsteczek

W przypadku amidów obliczenia kwantowo-mechaniczne również dały możliwość weryfikacji danych literaturowych dotyczących struktury tych związków (por. cz.IV, p.2.1.1). Przypomnę w tym miejscu krótko, że dla amidów 2° i 3° o konfiguracji *Z* postulowane było skrócenie płaszczyzn wiązań  $\text{C}=\text{C}$  i  $\text{C}=\text{O}$ , prowadzące do konformacji *s-skew* wokół wiązania  $\text{C}-\text{C}$ , natomiast izomery *E* są płaskie [193, 195, 196], co odpowiada strukturom przedstawionym na *schemacie 19*.

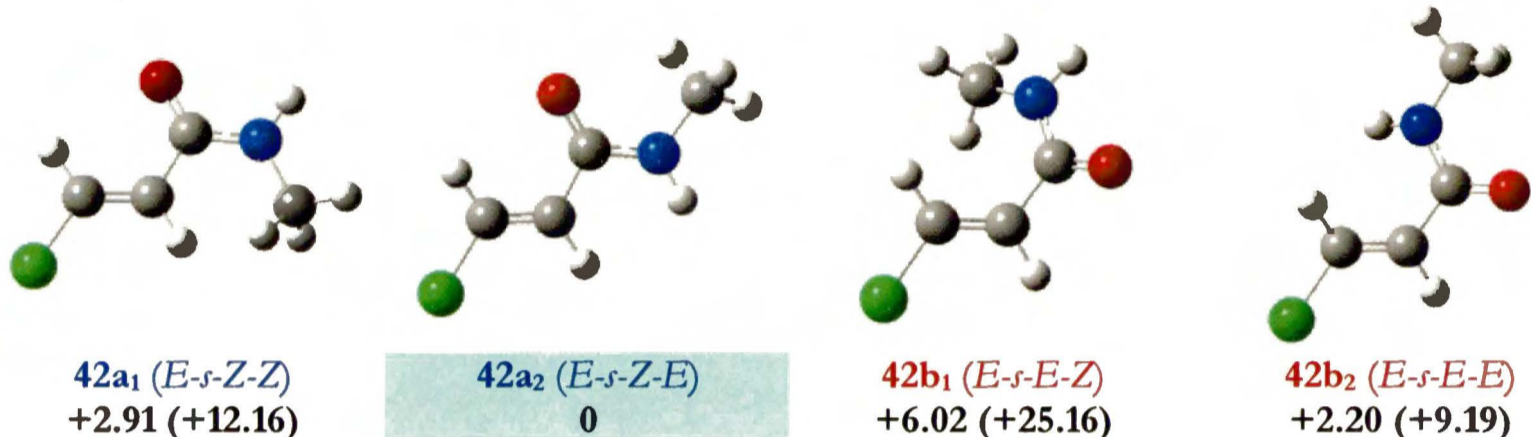
*Schemat 19.* Geometria izomerów *Z* i *E* 3-halogenopropenoamidów na podstawie danych literaturowych.



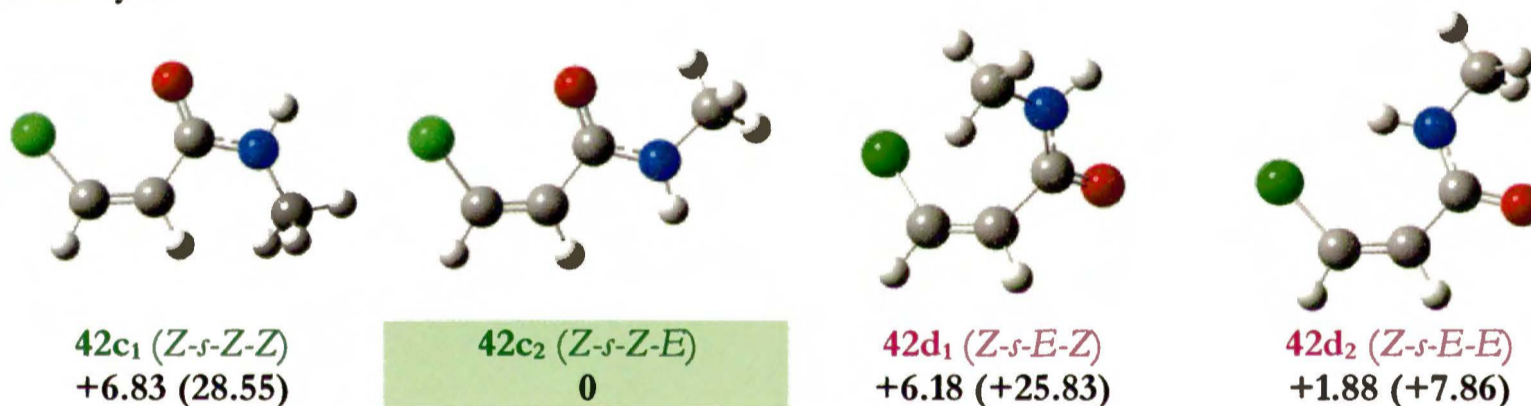
Zoptymalizowałam geometrię wszystkich ośmiu możliwych konformerów najprostszego amidu drugorzędowego (*N*-metylo-3-chloropropenamid **42**; cztery formy dla izomeru *Z* i cztery dla *E* – *rysunek 15*) i czterech możliwych form amidu trzeciorzędowego (*N,N*-dimetylo-3-chloropropenamid; po dwie możliwości dla każdego izomeru – *rysunek 16*).

*Rysunek 15.* Możliwe konformery *N*-metylo-3-chloropropenamidu **42**. Symbole konformerów analogiczne do enaminonów i kwasów 3-halogenopropenowych. Wartości energii w kcal/mol (kJ/mol).

Izomery *E*:

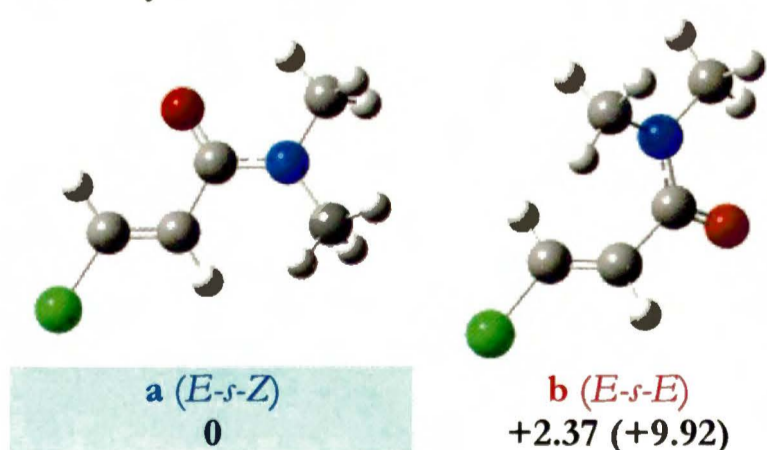


Izomery *Z*:

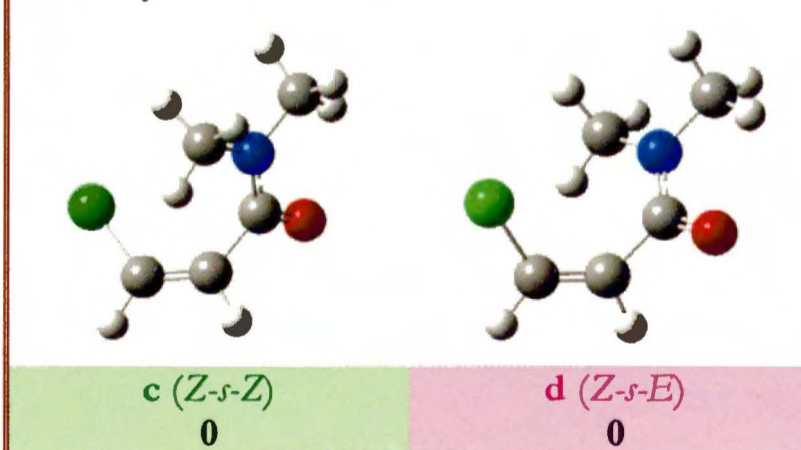


*Rysunek 16.* Możliwe konformery *N,N*-dimetylo-3-chloropropenamidu. Symbolika konformerów analogiczna do enaminonów. Wartości energii w kcal/mol (kJ/mol).

Izomery *E*:



Izomery *Z*:



W przypadku amidu 2° wszystkie formy z konfiguracją *E* wokół wiązania amidowego C–N są energetycznie stabilniejsze i płaskie w obrębie sprzężonego układu wiązań C=C–C=O oraz w części amidowej. Spośród izomerów *E* najtrwalsza jest forma **42a<sub>2</sub>** (*E-s-Z-E*), zaś wśród izomerów

Z – konformer **42c<sub>2</sub>** (*Z-s-Z-E*), który nie wykazuje postulowanego w literaturze skrzywienia płaszczyzn wiązań C=O i C=C.

Wśród izomerów *E* amidu 3° forma **a** (*E-s-Z*) jest zgodnie z oczekiwaniami płaska i preferowana pod względem energii, natomiast optymalizacja geometrii obu możliwych form izomeru *Z* doprowadziła do tej samej struktury. Zadana wstępnie konformacja *s-Z* wokół wiązania C–C okazała się energetycznie niekorzystna. Układ wykazuje skrzywienie płaszczyzn zawierających wiązania C=O i C=C, co w efekcie daje konformację zbliżoną do *s-E* (kąt O–C1–C2–C3 wynosi tu ok. 110°). Obliczenia teoretyczne są więc w tym przypadku zgodne z doniesieniami literaturowymi – dla izomerów *Z* amidów trzeciorzędowych można przyjąć skrzywioną formę *s-skew*.

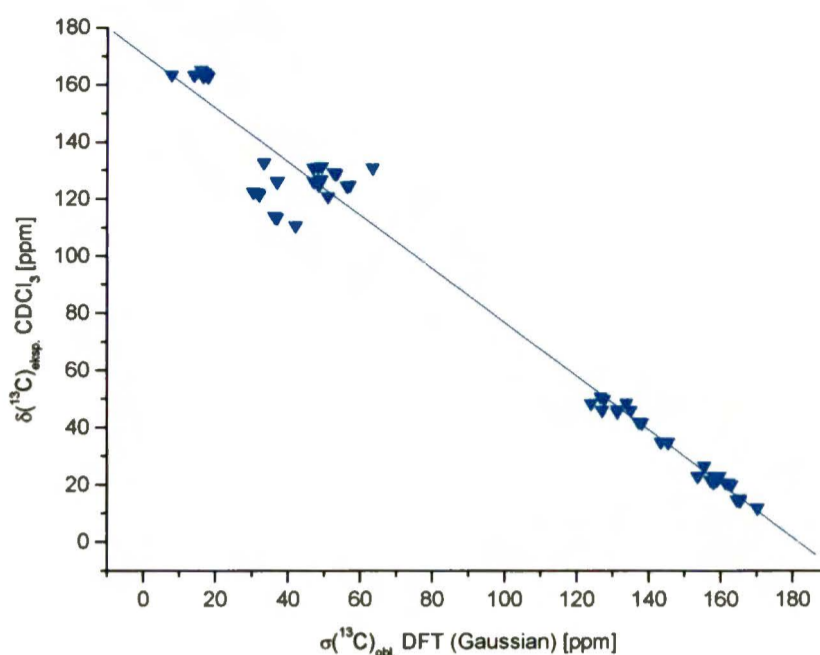
Po powyższym wstępnym sprawdzeniu danych literaturowych zoptymalizowałam geometrię cząsteczek wszystkich zsyntetyzowanych 3-halogenopropenoamidów. W żadnym z izomerów *Z* związków drugorzędowych – zarówno chlorowych, jak i bromowych – nie zaobserwowałam skrzywienia płaszczyzn wiązań C=O i C=C. Nawet dla amidów z grupami -NH $n$ Pr i -NH $i$ Pr sprzężony układ pozostaje płaski, a największe odchylenie kąta O–C1–C2–C3 od wartości 0° wynosi około 3° (dla amidu **50**, (*Z*)-Br–CH=CH–C(O)–NH $n$ Pr).

Obydwa amidy trzeciorzędowe o konfiguracji *Z* – chlorowy **46** i bromowy **52** – z grupą -N $i$ Pr<sub>2</sub> wykazują skrzywienie płaszczyzn wiązań C=C i C=O. W porównaniu z modelowym związkiem zawierającym grupę -NMe<sub>2</sub> (por. **rysunek 16**) kąt O–C1–C2–C3 wynosi tu odpowiednio około 80 i około 40° (przy wartości 0° dla płaskiego układu *s-Z*).

Wszystkie izomery *E* zarówno amidów drugo-, jak i trzeciorzędowych są płaskie w obrębie sprzężonego układu wiązań O=C–C=C.

Podobnie jak dla wszystkich poprzednich grup związków, również dla 3-halogenopropenoamidów wykonałam obliczenia stałych ekranowania  $\sigma$ , pomocnych w identyfikowaniu prawidłowej geometrii cząsteczek. Otrzymałam stosunkowo dobrą korelację  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{eksp.}}$  vs.  $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$  dla badanych związków (**wykres 15**,  $r = 0.988$ ,  $n = 78$ ), co potwierdziło fakt, że zoptymalizowana geometria odpowiada strukturalnym amidów w roztworach. W przypadku atomów węgla podstawionych atomem bromu (punkty o wartości  $\sigma$  w zakresie 30-40 ppm – widocznie odbiegające od pozostałych) również zaobserwowałam niezgodność stałych ekranowania  $\sigma$  z przesunięciami chemicznymi, co potwierdziło fakt, że obliczenia teoretyczne w związkach wykazujących niewielką różnicę przesunięć chemicznych winylowych atomów węgla mogą być mniej wiarygodne.

Wykres 15. Zależność  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{exp.}}$  vs.  $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$  dla 3-halogenopropenoamidów.



$$\delta(^{13}\text{C})_{\text{exp.}} = [-0.9397(\pm 0.0171)\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}} + 170.57(\pm 1.81)] \pm 8.88 \text{ [ppm]} \quad (39)$$

### 3.2.2. Eksperymentalne i teoretyczne stałe sprzężenia $^1J(\text{CC})$

Podczas pomiarów stałych sprzężenia  $^1J(\text{CC})$  w przypadku enamidów (zwłaszcza dla  $\text{X} = \text{Cl}$ ) napotkałam pewne trudności. W *tabeli 56* zestawiałam przesunięcia chemiczne atomów C1, C2 i C3 w 3-chloropropenamidach 2° ( $\text{Cl}-\text{C}^3\text{H}=\text{C}^2\text{H}-\text{C}^1(\text{O})-\text{NHR}$ ) i 3° ( $\text{Cl}-\text{C}^3\text{H}=\text{C}^2\text{H}-\text{C}^1(\text{O})-\text{NR}^1\text{R}^2$ ).

*Tabela 56.* Przesunięcia chemiczne  $\delta(\text{C}1)$ ,  $\delta(\text{C}2)$  i  $\delta(\text{C}3)$  [ppm] w enamidach typu  $\text{Cl}-\text{C}^3\text{H}=\text{C}^2\text{H}-\text{C}^1(\text{O})-\text{NR}^1\text{R}^2$  (widma  $^{13}\text{C}$  MRJ, 125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

| Nr | $-\text{NR}^1\text{R}^2$                         | izomer | $\delta(\text{C}1)$ | $\delta(\text{C}2)$ | $\delta(\text{C}3)$ | $\Delta \delta = \delta(\text{C}3) - \delta(\text{C}2)$ |
|----|--|--------|---------------------|---------------------|---------------------|---|
| 7  | $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Me}$  | Z      | 163.94              | 124.67              | 125.64              | 0.97  |
| 8  | $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Et}$  | Z      | 163.12              | 124.51              | 125.84              | 1.33  |
| 9  | $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = n\text{Pr}$ | Z      | 163.24              | 124.35              | 125.94              | 1.59  |
| 10 | $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = i\text{Pr}$ | Z      | 162.35              | 124.27              | 126.07              | 1.80  |
| 11 | $\text{R}^1 = \text{R}^2 = i\text{Pr}$           | Z      | 163.25              | 120.59              | 126.62              | 6.03  |
| 12 | $\text{R}^1 = \text{R}^2 = i\text{Pr}$           | E      | 162.97              | 126.49              | 132.51              | 6.02  |

Winyłowe atomy węgla C2 i C3 w drugorzędowych 3-chloropropenamidach miały bardzo zbliżone przesunięcia chemiczne (jak w kwasie (Z)-3-bromopropenowym), co właściwie uniemożliwiło pomiar stałych sprzężenia  $^1J(\text{CC})$  przez wiązanie podwójne (jest to bardzo ciasno sprzężony system spinowy AB). Wartość stałej sprzężenia przez wiązanie pojedyncze C–C odczytałam z dubletu pochodzącego od sygnału karbonylowego atomu węgla.

W przypadku 3-bromopropenamidów bromowych sygnały winyłowych atomów węgla C2 i C3 były znacznie lepiej rozseparowane, co pozwoliło zmierzyć obie stałe sprzężenia  $^1J(\text{CC})$  bez

większych problemów. Zestawienie przesunięć chemicznych atomów węgla C1, C2 i C3 w tej grupie związków przedstawiłam w *tabeli 57*.

**Tabela 57.** Przesunięcia chemiczne  $\delta(C1)$ ,  $\delta(C2)$ ,  $\delta(C3)$  [ppm] w enamidach typu  $Br-C^3H=C^2H-C^1(O)-NR^1R^2$  (widma  $^{13}C$  MRJ, 125 MHz,  $CDCl_3$ ).

| Nr | -NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>                  | izomer | $\delta(C1)$ | $\delta(C2)$ | $\delta(C3)$ | $\Delta \delta = \delta(C2) - \delta(C3)$ |
|----|--|--------|--------------|--------------|--------------|---|
| 13 | R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = Me          | Z      | 164.49       | 128.55       | 113.57       | 14.98                                     |
| 14 | R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = Et          | Z      | 163.39       | 128.78       | 113.35       | 15.43                                     |
| 15 | R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = <i>n</i> Pr | Z      | 163.96       | 128.79       | 113.42       | 15.36                                     |
| 16 | R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = <i>i</i> Pr | Z      | 162.90       | 128.96       | 113.10       | 15.86                                     |
| 17 | R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = <i>i</i> Pr    | Z      | 164.87       | 130.61       | 110.32       | 20.29                                     |
| 18 | R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = Et          | E      | 162.81       | 131.02       | 121.81       | 9.15                                      |
| 19 | R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = <i>i</i> Pr | E      | 162.60       | 131.17       | 122.23       | 8.94                                      |
| 20 | R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = <i>i</i> Pr    | E      | 163.39       | 130.66       | 121.15       | 9.51                                      |

Słowem komentarza można dodać, że izomery Z 3-bromopropenamidów wykazują znacznie lepsze rozseparowanie sygnałów C2 i C3 niż izomery E.

Wyniki pomiarów i obliczeń stałych sprzężenia  $J(CC)$  w obu seriach 3-halogenopropenamidów zebrałam w *tabeli 58*.

**Tabela 58.** Obliczone (DFT) i zmierzone ( $CDCl_3$ , temperatura pokojowa) stałe sprzężenia  $J(CC)$  [Hz] w 3-halogenopropenamidach  $X-C^3H=C^2H-C^1(O)-NR^1R^2$ .

| X  | Nr | -NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>                  | izomer | <sup>1</sup> J(C1C2) |      | <sup>1</sup> J(C2C3) |      | <sup>1</sup> J(CC) w -NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup> |            | <sup>2</sup> J(C1C3) |      |
|----|----|--|--------|----------------------|------|----------------------|------|--|------------|----------------------|------|
|    |    |  |        | $CDCl_3$             | DFT  | $CDCl_3$             | DFT  | $CDCl_3$   | DFT        | $CDCl_3$             | DFT  |
| Cl | 7  | R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = Me          | Z      | 66.4                 | 69.5 | –                    | 88.8 | –  | –          | –                    | -1.9 |
|    | 8  | R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = Et          | Z      | 66.1                 | 69.4 | –                    | 88.7 | 36.0   | 35.39      | –                    | -1.9 |
|    | 9  | R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = <i>n</i> Pr | Z      | 65.4                 | 69.1 | –                    | 88.7 | 34.6; 35.8   | 32.8; 34.9 | –                    | -1.9 |
|    | 10 | R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = <i>i</i> Pr | Z      | 64.9                 | 68.7 | –                    | 88.6 | 37.0   | 35.3; 35.7 | –                    | -1.8 |
|    | 11 | R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = <i>i</i> Pr    | Z      | 65.8                 | 67.8 | 80.3                 | 92.7 | 37.2; 37.1   | 35.7; 35.9 | –                    | -2.5 |
|    | 12 |  | E      | 64.7                 | 63.4 | 82.1                 | 89.7 | ~  | 35.5; 35.3 | –                    | 3.9  |
| Br | 13 | R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = Me          | Z      | 66.1                 | 69.3 | 77.9                 | 88.1 | –  | –          | –                    | -1.8 |
|    | 14 | R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = Et          | Z      | 65.8                 | 69.2 | 77.4                 | 87.9 | 36.2   | 34.9       | –                    | -1.8 |
|    | 18 |  | E      | 62.0                 | 64.4 | 79.5                 | 88.3 | 36.4   | 34.9       | –                    | 3.6  |
|    | 15 | R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = <i>n</i> Pr | Z      | 65.2                 | 69.2 | 77.5                 | 88.0 | 34.7; 35.8   | 32.8; 34.9 | –                    | -1.8 |
|    | 16 | R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = <i>i</i> Pr | Z      | 64.7                 | 68.8 | 77.5                 | 87.9 | 36.8   | 35.3; 35.6 | –                    | -1.8 |
|    | 19 |  | E      | 61.1                 | 66.6 | 80.1                 | 88.5 | ~  | 35.3; 36.3 | –                    | 3.9  |
|    | 17 | R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = <i>i</i> Pr    | Z      | 65.9                 | 68.1 | 79.6                 | 92.0 | 37.2; 37.1   | 35.8; 35.6 | –                    | -2.6 |
|    | 20 |  | E      | 63.3                 | 63.1 | 80.3                 | 88.6 | ~  | 35.9; 35.4 | –                    | 2.7  |

~ – nie udało się zmierzyć stałej sprzężenia (poszerzenie sygnałów)

Podobnie jak w przypadku kwasów, również w amidach można zauważyć wyraźny wpływ konfiguracji wokół wiązania C=C na wartości stałych sprzężenia <sup>1</sup>J(CC): stałe <sup>1</sup>J(C1C2) – przez wiązanie pojedyncze C–C – są większe w izomerach Z, zaś stałe <sup>1</sup>J(C2C3) – przez wiązanie podwójne C=C –



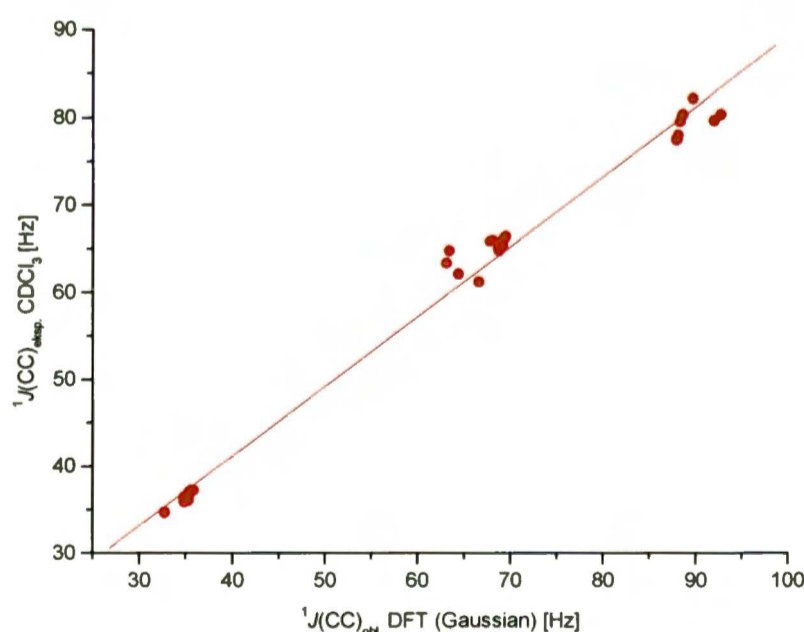
w izomerach *E*. Stała  $^1J(\text{C2C3})$  pozostaje także pod silnym wpływem *podstawnika* – dla pochodnych chlorowych jej wartości są większe. W porównaniu z wyjściowymi kwasami *podstawienie grupy -OH grupą -NR'R<sup>2</sup>* powoduje zmniejszenie wartości stałej  $^1J(\text{C1C2})$  przez wiązanie C–C. Ze wzrostem *objętości grupy alkilowej R* w enamidach 2° (-NHR) stałe  $^1J(\text{C1C2})$  maleją. Amidy 3° wykazują znacząco większe wartości stałych  $^1J(\text{C2C3})$  przez wiązanie C=C w porównaniu z amidami 2°. Wnioski zebrałam w *tabeli 59*.

*Tabela 59.* Wpływ konfiguracji i podstawnika na stałe  $^1J(\text{CC})$  w 3-halogenopropenamidach.

| Wpływ konfiguracji |                                 | $^1J(\text{C1C2})$   | $^1J(\text{C2C3})$                                |
|--------------------|---------------------------------|--|---|
|                    |                                 | <i>E</i> < <i>Z</i><br>$\Delta \sim 3 \text{ Hz}$            | <i>E</i> > <i>Z</i><br>$\Delta \sim 2 \text{ Hz}$ |
| Wpływ podstawnika  | X                               | Cl ≥ Br  | Cl > Br   |
|                    | -NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup> | amid < kwas<br>amidy 2°: Me > Et > <i>n</i> Pr > <i>i</i> Pr | amid > kwas<br>amidy 3° > amidy 2°                |

Obliczenia teoretyczne stosunkowo dobrze odtwarzają eksperymentalne wartości stałych sprzężenia  $^1J(\text{CC})$  przez wiązanie pojedyncze C–C, ale zawyżają wartości stałych przez wiązanie podwójne C=C (o około 10-12%). Na *wykresie 16* przedstawiłam zależność  $^1J(\text{CC})_{\text{eksp.}}$  vs.  $^1J(\text{CC})_{\text{obl.}}$  dla badanych amidów (*n* = 37, *r* = 0.995).

*Wykres 16.* Zależność  $^1J(\text{CC})_{\text{eksp.}}$  vs.  $^1J(\text{CC})_{\text{obl.}}$  dla 3-halogenopropenamidów.



$$^1J(\text{CC})_{\text{eksp.}} = [0.8015(\pm 0.0133)^1J(\text{CC})_{\text{obl.}} + 9.03(\pm 0.87)] \pm 1.75 \text{ [Hz]} \quad (40)$$

Obliczone stałe geminalne  $^2J(\text{C1C3})$  mogą być przydatne do rozróżniania izomerów *Z* i *E* – znacznie większe i dodatnie wartości przyjmują dla konfiguracji *E*.

## 4. Spektroskopia $^{13}\text{C}$ i $^{15}\text{N}$ MRJ CP MAS w badaniach struktury wybranych związków modelowych

Większość enaminonów w temperaturze pokojowej to związki oleiste i wszelkie dane dla nich uzyskano z pomiarów w roztworach. Ciągle niewiele wiadomo o ich strukturze w stanie stałym. Dostępność serii stałych enaminoketonów arylowych (**31-34**) i ich tioanalogów (**32a-35a**), a także dwóch enaminoaldehydów (**4**,  $\text{H}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}i\text{Pr}_2$  i **5**,  $\text{H}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}i\text{Hex}_2$ ), dwóch enaminoketonów (**11**,  $\text{CH}_3-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}i\text{Bu}$  i **30**,  $i\text{Pr}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}i\text{Bu}$ ) oraz dwóch enaminoestrów (**21**,  $\text{EtO}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}i\text{Hex}$  i **26**,  $\text{EtO}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{NBn}_2$ ) dała mi unikalną możliwość zarejestrowania dla nich widm MRJ w ciele stałym (CP MAS).

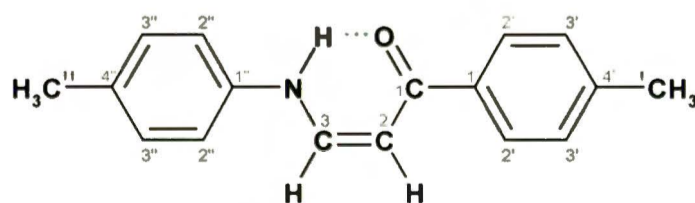
### 4.1. Enaminoketony i enaminiotioketony aryłowe

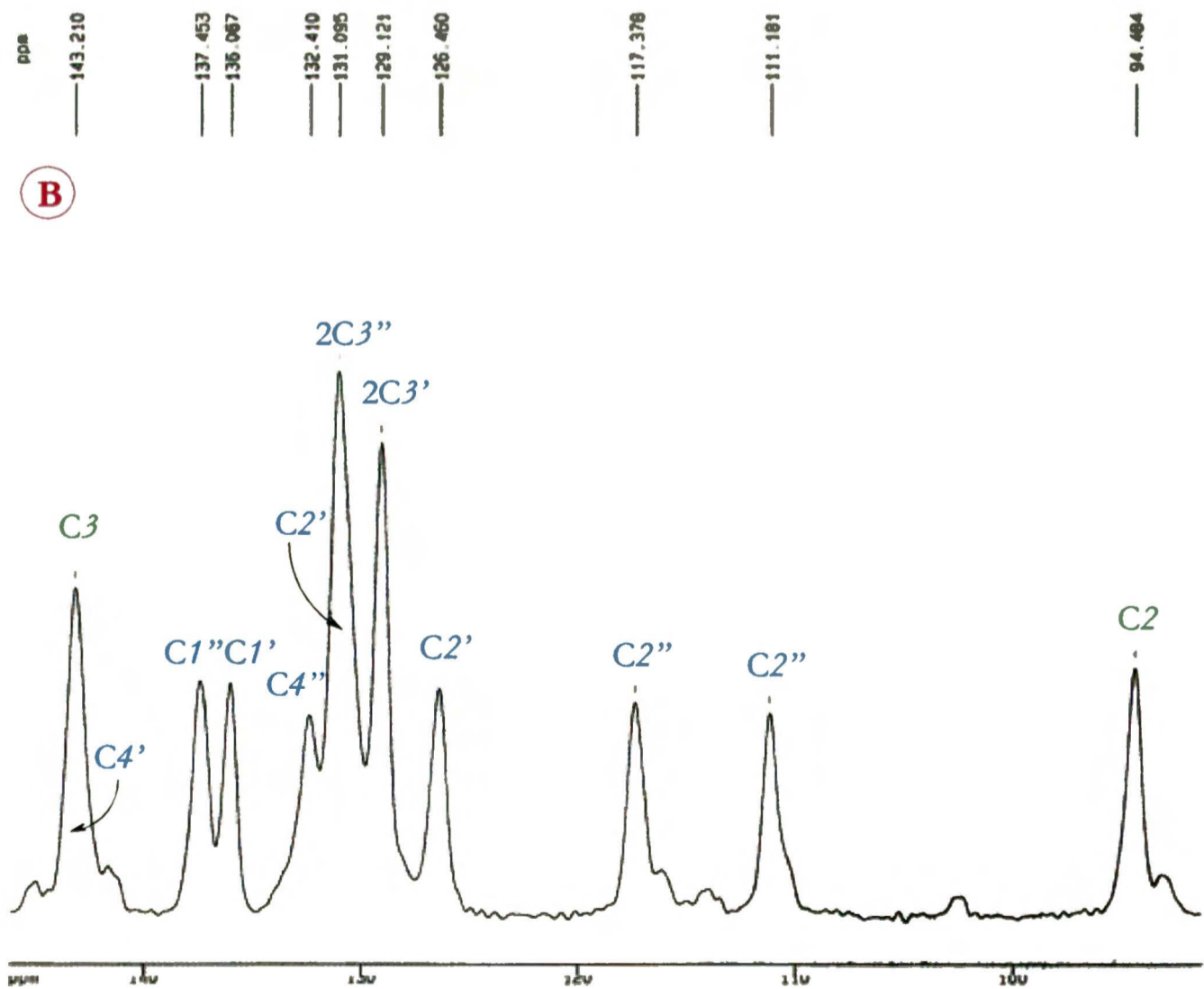
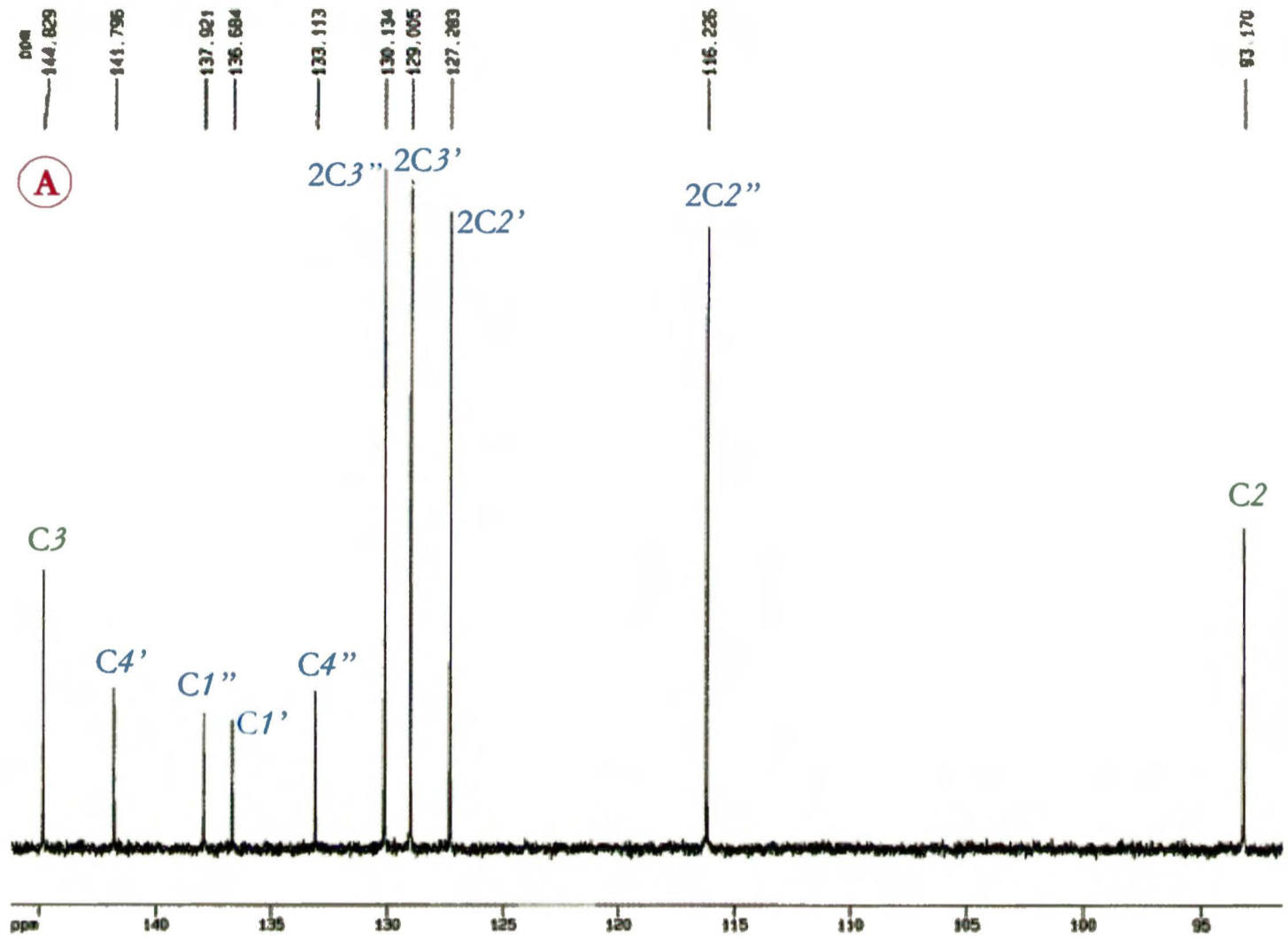
Wszystkie widma  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  MRJ CP MAS zostały zmierzone na aparatach: Bruker DRX 500 *Avance* (IChO PAN) oraz Bruker DRX 500 *Avance2* (IChF PAN) w temperaturze  $23^\circ\text{C}$  (296 K) przy częstotliwości rotacji 10 kHz dla  $^{13}\text{C}$  i 8 kHz dla  $^{15}\text{N}$  wobec glicyny jako wzorca (więcej szczegółów podaję w cz.VI, p.2).

Otrzymane widma CP MAS porównałam z widmami zmierzonymi w roztworach – dzięki temu mogłam jednoznacznie przypisać wszystkie sygnały odpowiednim atomom. Główny wniosek płynący z pomiarów widm CP MAS jest następujący: wszystkie badane enaminoketony i ich tioanalogi w ciele stałym występują wyłącznie w postaci izomeru *Z-s-Z-s-E* z wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{X}$  ( $\text{X} = \text{O}, \text{S}$ ). Warto w tym miejscu przypomnieć, że w przypadku roztworów większości  $2^\circ$  enaminoketonów z podstawnikami alifatycznymi (Me, Et, *i*Pr) przeważa izomer *E*, który tylko w niepolarnych rozpuszczalnikach przekształca się w formę *Z*.

Na *rysunku 17* przedstawiłam powiększone fragmenty standardowego widma  $^{13}\text{C}$  MRJ w  $\text{CDCl}_3$  i widma  $^{13}\text{C}$  CP MAS związku **31** w zakresie winylowych i aromatycznych atomów węgla. Zastosowałam tu uproszczoną numerację aromatycznych atomów węgla  $\underline{\text{C}}\text{H}$  jako:  $2\times\text{C}2'$  i  $2\times\text{C}3'$  oraz  $2\times\text{C}2''$  i  $2\times\text{C}3''$  zamiast:  $\text{C}2'/\text{C}6'$  i  $\text{C}3'/\text{C}5'$  oraz  $\text{C}2''/\text{C}6''$  i  $\text{C}3''/\text{C}5''$ .

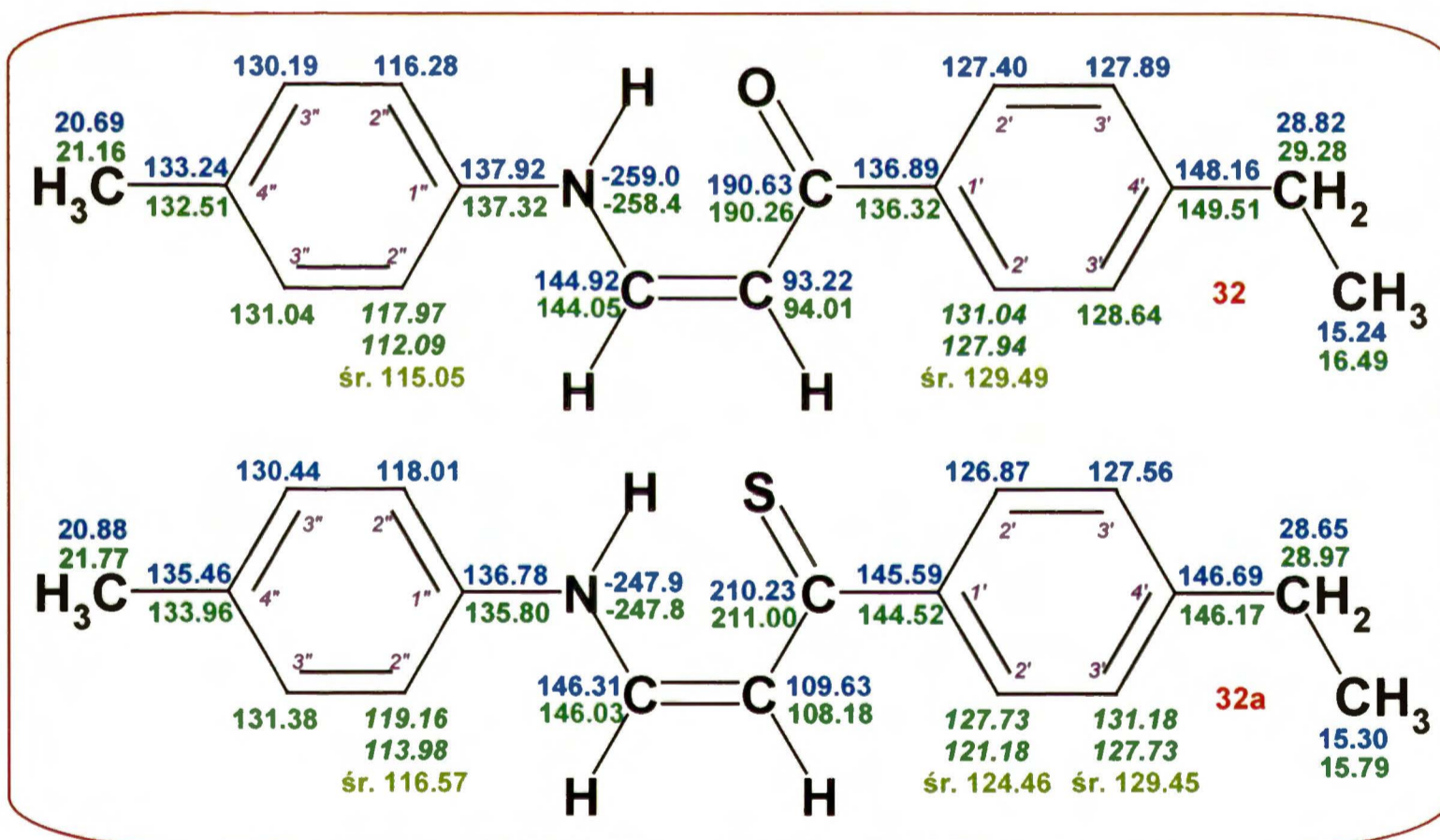
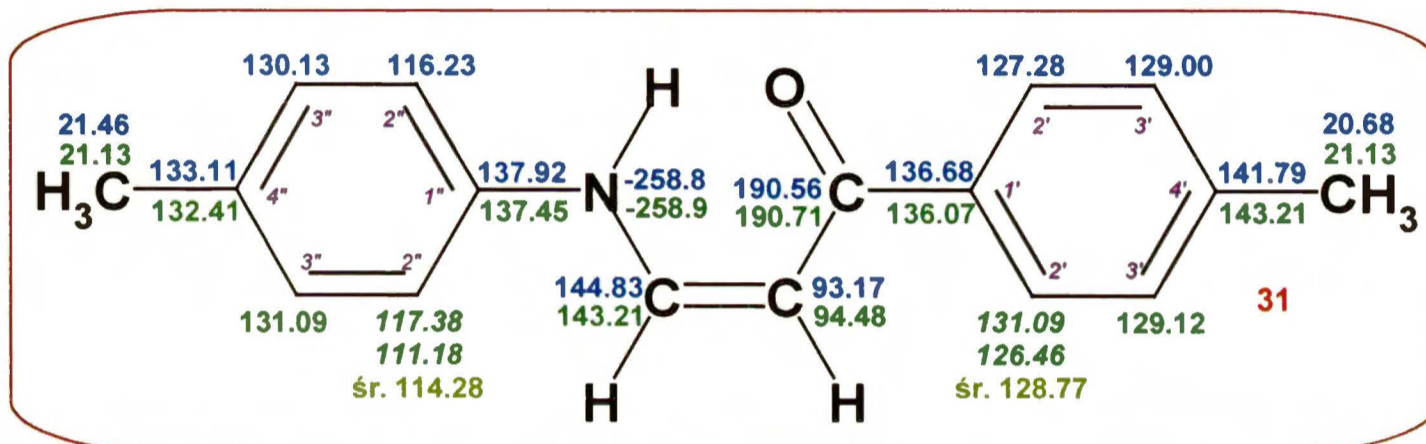
**Rysunek 17.** Widma  $^{13}\text{C}$  MRJ w  $\text{CDCl}_3$  (**A**) i  $^{13}\text{C}$  MRJ CP MAS (**B**) enaminoketonu **31** (zakres winylowych i aromatycznych atomów węgla).

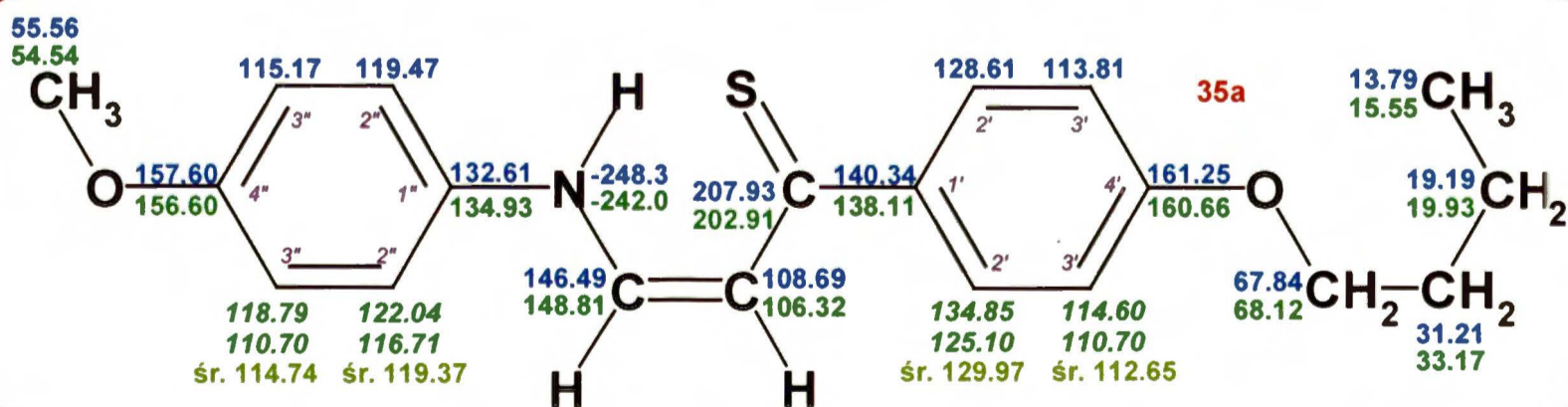
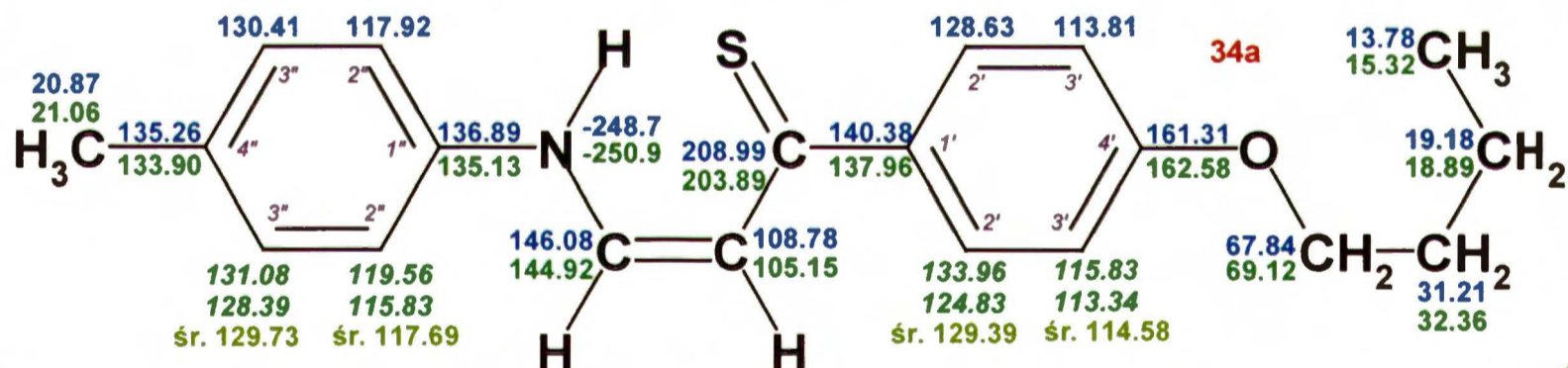
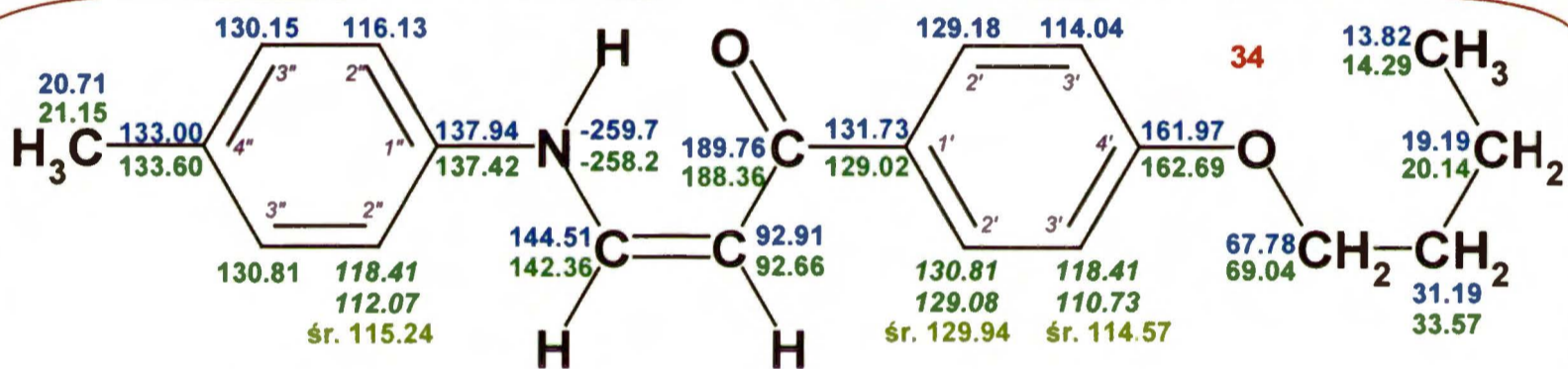
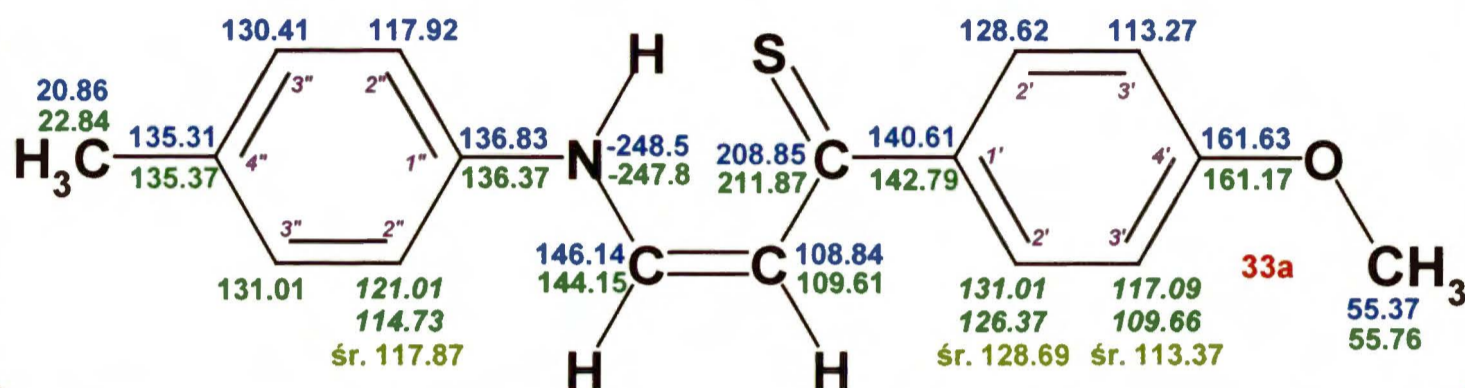
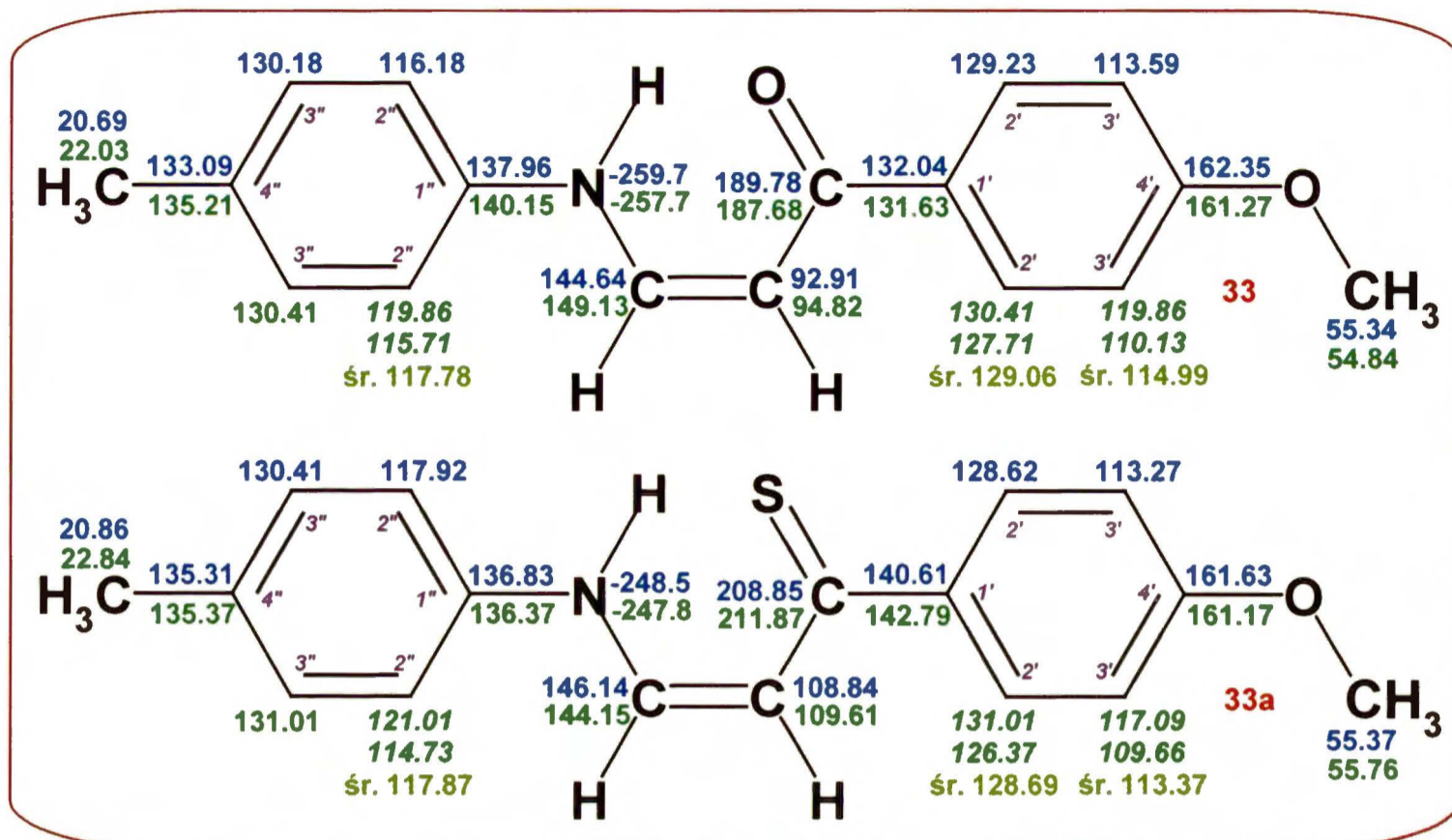




Ponieważ tabela w przypadku porównania przesunięć chemicznych  $\delta(^{15}\text{N})$  i  $\delta(^{13}\text{C})$  w roztworze i w ciele stałym byłaby zbyt obszerna i mało przejrzysta, zdecydowałam się przedstawić te wyniki w postaci *schematu 20*. Przesunięcia chemiczne zmierzone w roztworze ( $\text{CDCl}_3$ ) zaznaczone są kolorem niebieskim, a w ciele stałym – zielonym.

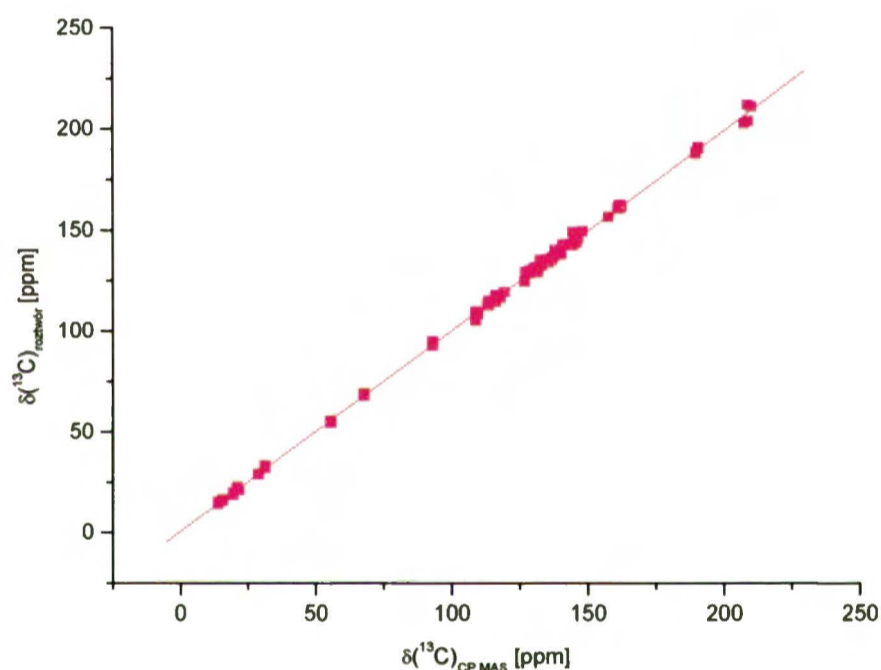
*Schemat 20*. Enaminoketony **31-34** i enaminotioketony **32a-35a** – porównanie przesunięć chemicznych  $\delta(^{15}\text{N})$  i  $\delta(^{13}\text{C})$  CP MAS (kolor zielony) i w  $\text{CDCl}_3$  (kolor niebieski).





Widoczna jest niemal idealna zgodność pomiędzy przesunięciami chemicznymi  $\delta(^{15}\text{N})$  i  $\delta(^{13}\text{C})$  zmierzonymi w roztworze i w ciele stałym dla wszystkich enaminonów tej serii. To świadczy, że geometria tych związków w ciele stałym odpowiada geometrii określonej na podstawie widm zarejestrowanych w  $\text{CDCl}_3$  (przypisanie sygnałów na podstawie wartości stałych  $^3J(\text{HH})$  oraz widm korelacyjnych  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ , potwierdzone widmami INADEQUATE) – wszystkie enaminoketony aryłowe i ich tioanalogi w stanie stałym istnieją w postaci izomeru *Z-s-Z-s-E* z wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym  $\text{N-H}\cdots\text{X}$  ( $\text{X} = \text{O}, \text{S}$ ). Odpowiednią korelację  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{roztwór}}$  vs.  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{CP MAS}}$  dla tej serii związków przedstawiłam na *wykresie 17* (wartości poprzedzone znakiem „±” odpowiadają odchyleniom standardowym s.d., współczynnik korelacji liniowej  $r = 0.999$ , liczba punktów pomiarowych  $n = 114$ ). Jej jakość jest bardzo dobra.

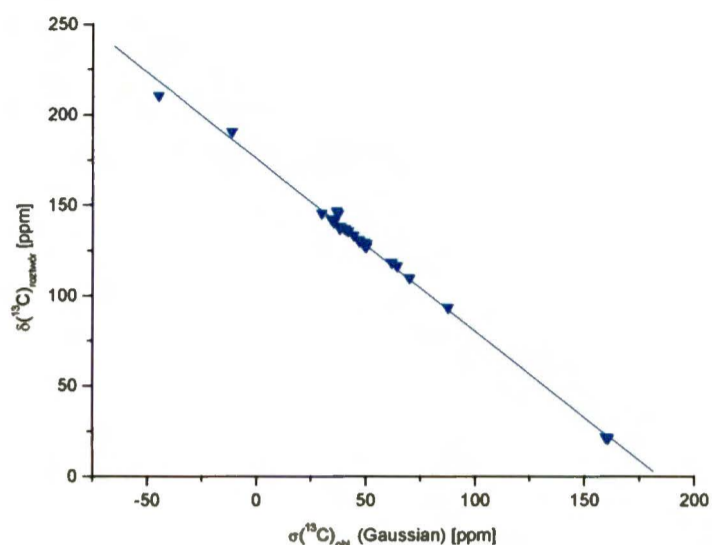
**Wykres 17.** Zależność  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{roztwór}}$  vs.  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{CP MAS}}$  dla enaminonów aryłowych **31-34** i **32a-35a**.



$$\delta(^{13}\text{C})_{\text{roztwór}} = [0.9909(\pm 0.0026)\delta(^{13}\text{C})_{\text{CP MAS}} + 1.08(\pm 0.32)] \pm 1.43 \text{ [ppm]} \quad (41)$$

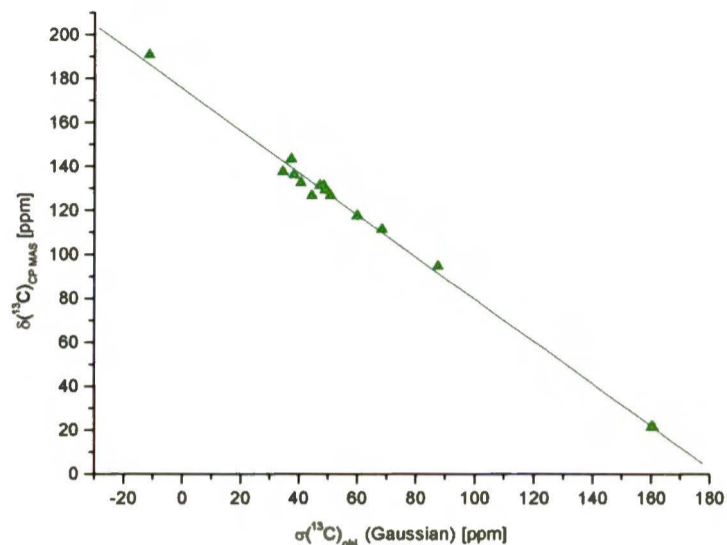
Prawidłowe przypisanie geometrii dodatkowo potwierdzają zależności:  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{roztwór}}$  vs.  $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$  dla związków **31** i **31a** (*wykres 18*) oraz  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{CP MAS}}$  vs.  $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$  dla związku **31** (*wykres 19*).

Wykres 18. Zależność  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{roztwór}}$  w.s.  $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl}}$  dla związków **31** i **31a**.



$$\delta(^{13}\text{C})_{\text{roztwór}} = [-0.9560(\pm 0.0108)\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl}} + 175.96(\pm 0.83)] \quad (\text{s.d.} = \pm 2.69 \text{ ppm}, r = 0.998, n = 26) \quad (42)$$

Wykres 19. Zależność  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{CP MAS}}$  w.s.  $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl}}$  dla związku **31**.

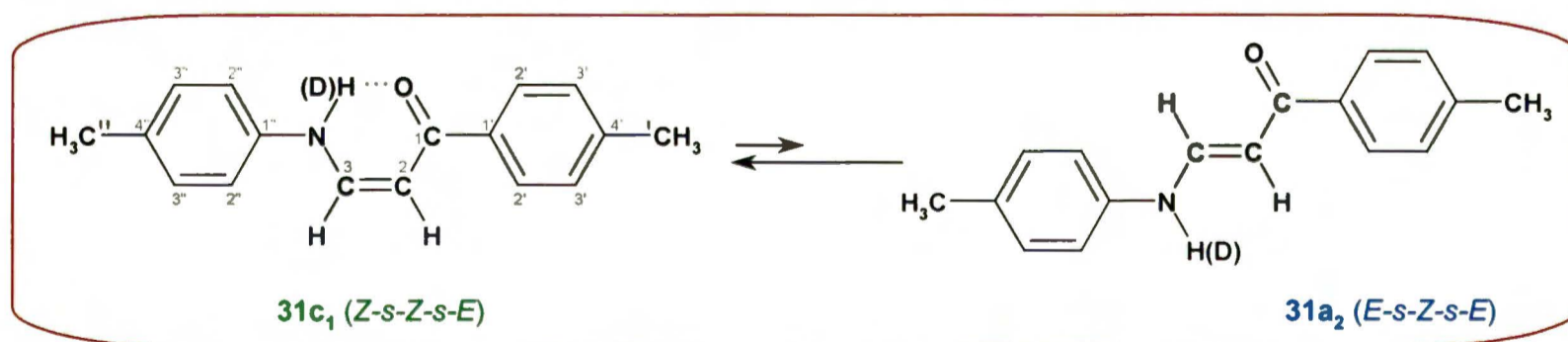


$$\delta(^{13}\text{C})_{\text{CP MAS}} = [-0.9626(\pm 0.0192)\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl}} + 175.75(\pm 1.45)] \quad (\text{s.d.} = \pm 3.26 \text{ ppm}, r = 0.997, n = 13) \quad (43)$$

Powyższe rezultaty dowodzą, że widma MRJ CP MAS – w zestawieniu z widmami zmierzonymi w roztworach – mogą dostarczyć istotnych informacji na temat struktury badanych związków niezależnie od pomiarów krystalograficznych, a otrzymane wykresy mogą posłużyć do interpretacji widm i oceny struktury innych enaminonów.

Dla enaminoketonu **31** przeprowadziłam także pomiary widm  $^{13}\text{C}$  MRJ w rozpuszczalnikach innych niż chloroform- $d_7$ . Niewielkie ilości izomeru *E* zaobserwowałam tylko w  $\text{CD}_3\text{OD}$ . Otrzymane dane porównałam z widmami CP MAS. Wyniki zestawiałam w *tabeli 60*.

Tabela 60. Przesunięcia chemiczne  $\delta(^{13}\text{C})$  i  $\delta(^{15}\text{N})$  enaminoketonu **31** w różnych rozpuszczalnikach – porównanie z widmem zmierzonym w ciele stałym.



| atom              | $\delta(X)$ [ppm]   |                               |  |  |                                |  |
|-------------------|---------------------|-------------------------------|--|--|--------------------------------|--|
|                   | CP MAS              | CDCl <sub>3</sub><br>(100% Z) | (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO<br>(100% Z) | CD <sub>3</sub> OD <sup>a</sup><br>(Z:E 2.5:1) | CD <sub>3</sub> CN<br>(100% Z) | C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> (100% Z) |
| C1                | 190.71              | 190.56                        | 190.61   | *  | 191.07                         | 190.43                                 |
| C2                | 94.48               | 93.17                         | 93.62  | 93.99  | 93.65                          | 93.50                                  |
| C3                | 143.21              | 144.83                        | 146.03   | 147.39   | 146.52                         | 144.52                                 |
| C'H <sub>3</sub>  | 21.13               | 20.68                         | 20.72  | 20.76  | 20.69                          | 20.61                                  |
| C''H <sub>3</sub> | 21.13               | 21.46                         | 21.51  | 21.49  | 21.47                          | 21.32                                  |
| C1                | 136.07              | 136.68                        | 137.62   | *  | 137.56                         | 137.58                                 |
| 2×C2              | 128.77 <sup>#</sup> | 127.28                        | 128.35   | 128.41   | 128.24                         | 127.94                                 |
| 2×C3              | 129.12              | 129.00                        | 129.88   | 130.17 (130.10)                                | 130.06                         | 129.31                                 |
| C4                | 143.21              | 141.79                        | 142.71   | *  | 143.22                         | 141.72                                 |
| C1                | 137.45              | 137.92                        | 139.11   | *  | 138.97                         | 138.49                                 |
| 2×C2              | 114.28 <sup>#</sup> | 116.23                        | 116.93   | 117.25   | 117.27                         | 116.35                                 |
| 2×C3              | 131.09              | 130.13                        | 131.02   | 131.34 (131.25)                                | 131.09                         | 130.26                                 |
| C4                | 132.41              | 133.11                        | 133.75   | *  | 134.23                         | 132.65                                 |
| N                 | -258.9              | -258.8                        | -259.6   | –  | –                              | -259.7                                 |

<sup>#</sup> – wartości uśrednione (patrz: *schemat 20*)

\* – sygnały 4<sup>o</sup> atomów węgla w CD<sub>3</sub>OD były niewidoczne z uwagi na bardzo słabą rozpuszczalność związku (ok. 8 mg)

<sup>a</sup> – dane dla izomeru *E* podane są w nawiasach

Przesunięcia chemiczne  $\delta(^{13}\text{C})$  i  $\delta(^{15}\text{N})$  w widmie CP MAS doskonale odpowiadają przesunięciom zmierzonym dla formy *Z* we wszystkich roztworach. Niewielka różnica wartości  $\delta(^{15}\text{N})$  w acetonie-*d*<sub>6</sub> i benzenie-*d*<sub>6</sub> wynika z innych właściwości tych rozpuszczalników w porównaniu z CDCl<sub>3</sub>. Niestety, nie udało mi się otrzymać kryształów odpowiednich na potrzeby rentgenowskiej analizy strukturalnej, niemniej wstępne badania krystalograficzne przeprowadzone na średniej jakości kryształach potwierdzają, że w stanie stałym związek **31** istnieje tylko w postaci izomeru *Z*.

## 4.2. Inne enaminony

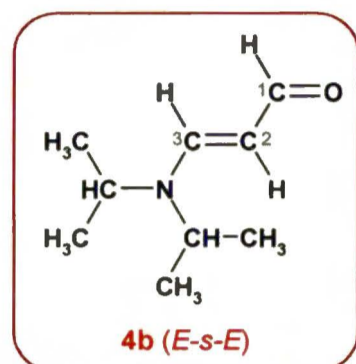
Jak wspominałam we wstępie do tej części mojej pracy, podczas syntezy trzech serii enaminonów z rozgałęzionymi podstawnikami związanymi z atomem azotu miałam nadzieję otrzymać związki w postaci stałej. Ciałami stałymi były dwa enaminoaldehydy (**4**, H–C(O)–CH=CH–N*i*Pr<sub>2</sub> i **5**, H–C(O)–CH=CH–N*c*Hex<sub>2</sub>), dwa enamino ketony (**11**, CH<sub>3</sub>–C(O)–CH=CH–NH*t*Bu i **30**, *i*Pr–C(O)–CH=CH–NH*t*Bu) oraz dwa enaminoestry (**21**, EtO–C(O)–CH=CH–NH*c*Hex i **26**, EtO–C(O)–CH=CH–NBn<sub>2</sub>). Widma MRJ CP MAS tych związków porównałam z widmami zmierzonymi w różnych rozpuszczalnikach.

Enaminoaldehyd **4** we wszystkich rozpuszczalnikach występuje w otwartej formie *E-s-E*, co stwierdziłam m.in. na podstawie wartości stałych sprzężenia <sup>3</sup>*J*(HH) między protonami winylowymi (<sup>3</sup>*J*(H2H3) – ok. 12 Hz) oraz między protonem winylowym H2 i protonem aldehydowym H1 (<sup>3</sup>*J*(H1H2) – ok. 9 Hz). Strukturę *E-s-E* zidentyfikowano też w badaniach krystalograficznych [156],



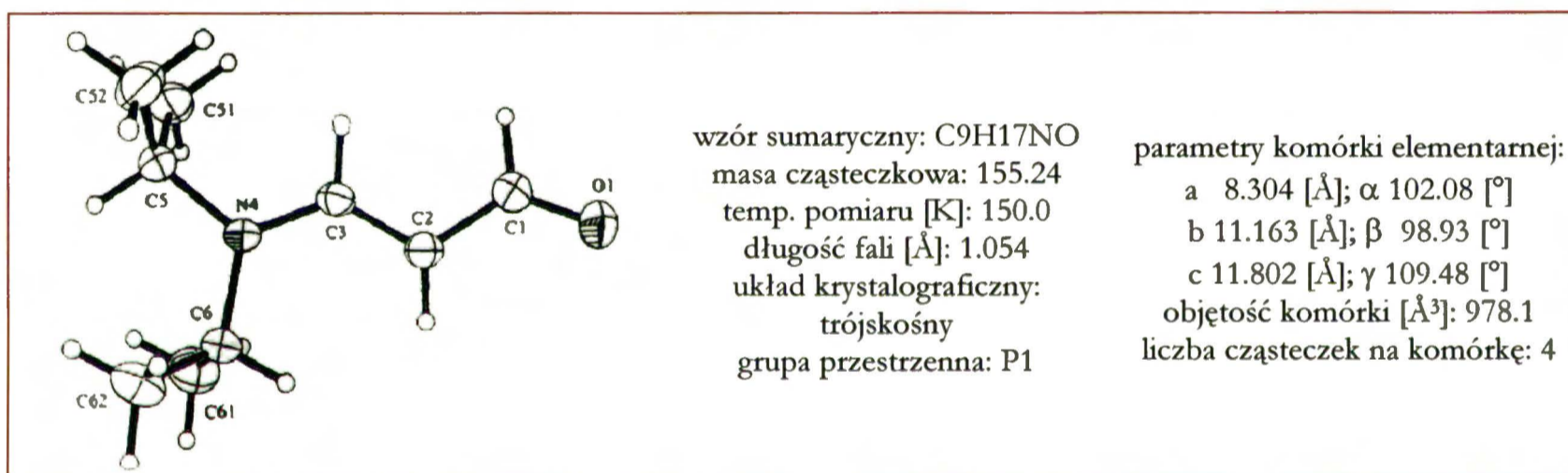
których wyniki zamieściłam poniżej (*rysunek 18*). Wartości przesunięć chemicznych  $\delta(^{13}\text{C})$  i  $\delta(^{15}\text{N})$  zestawiałam w *tabeli 61*.

*Tabela 61.* Przesunięcia chemiczne  $\delta(^{13}\text{C})$  i  $\delta(^{15}\text{N})$  enaminoaldehydu **4** w różnych rozpuszczalnikach – porównanie z widmem zmierzonym w ciele stałym.



| atom                  | $\delta(\text{X})$ [ppm]     |                 |                            |                        |                            |                        |
|-----------------------|------------------------------|-----------------|----------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------|
|                       | CP MAS                       | $\text{CDCl}_3$ | $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ | $\text{CD}_3\text{OD}$ | $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ | $\text{C}_6\text{D}_6$ |
| <b>C1</b>             | 189.40; 190.27               | 189.51          | 188.77                     | 191.68                 | 188.32                     | 188.27                 |
| <b>C2</b>             | 101.11; 102.64               | 101.44          | 102.15                     | 101.75                 | 100.76                     | 102.67                 |
| <b>C3</b>             | 158.20                       | 154.95          | 155.34                     | 159.27                 | 155.48                     | 153.40                 |
| <b>CH<sub>3</sub></b> | 19.20; 20.25<br>22.52; 23.73 | 19.43;<br>23.24 | 19.60;<br>23.30            | 19.69;<br>23.31        | 19.11;<br>22.82            | 19.01;<br>22.72        |
| <b>CH</b>             | 46.66; 48.41                 | 48.12;<br>49.41 | 48.42;<br>49.86            | 50.05;<br>51.24        | 47.35;<br>48.64            | 47.49;<br>48.65        |
| <b>N</b>              | -244.5                       | -244.8          | -251.1                     | -236.7                 | –                          | -246.2                 |

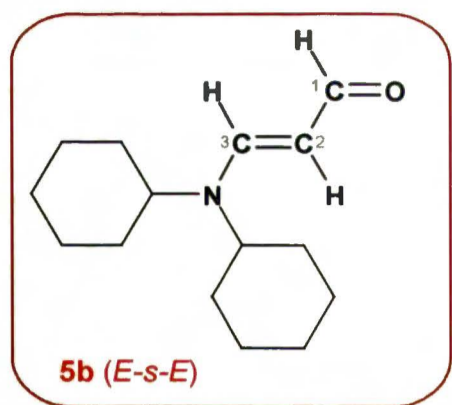
*Rysunek 18.* Struktura krystaliczna enaminoaldehydu **4** – według [156].



Obserwuje się bardzo dobrą zgodność pomiędzy przesunięciami  $\delta(^{13}\text{C})$  w ciele stałym i w roztworach. W widmie CP MAS sygnały czterech nierównocennych grup metylowych są bardzo dobrze rozseparowane. Podwojenie sygnałów C1 i C2 w widmie MRJ ciała stałego może wynikać z pewnego nieuporządkowania cząsteczek w strukturze krystalicznej (różne orientacje grup  $i\text{Pr}$  w przestrzeni [156]). W widmie  $^{15}\text{N}$  MRJ CP MAS pojawia się jeden wąski sygnał, odpowiadają mu przesunięcia  $\delta(^{15}\text{N})$  w mediach niepolarnych.

Dla enaminoaldehydu **5** zmierzone zostało widmo CP MAS oraz widma w dwóch rozpuszczalnikach: w  $\text{CDCl}_3$  i acetonie- $d_6$ . Dobra zgodność przesunięć chemicznych  $\delta(^{13}\text{C})$  w ciele stałym i w roztworach dowodzi, że w stanie stałym związek ten istnieje w postaci izomeru *E-s-E* (patrz *tabela 62*). Atom azotu w widmie CP MAS daje jeden wąski sygnał, co również świadczy o istnieniu tylko jednej formy w ciele stałym. W roztworach nie udało się zmierzyć przesunięcia chemicznego  $\delta(^{15}\text{N})$  z powodu labilności konformacyjnej pierścieni cykloheksanowych.

Tabela 62. Przesunięcia chemiczne  $\delta(^{13}\text{C})$  [ppm] enaminoaldehydu **5** – CP MAS i roztwory.

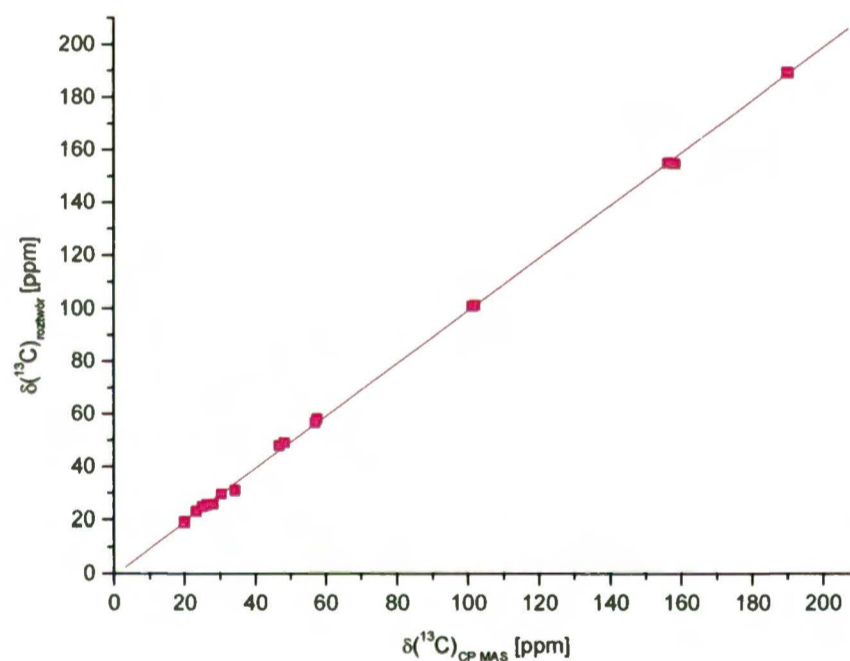


$(\delta(^{15}\text{N}) \text{ (CP MAS)}): -248.8 \text{ ppm}$

| atom                               | C1     | C2     | C3     | cHex            |  |
|------------------------------------|--------|--------|--------|-----------------|--|
|                                    |        |        |        | CH-N            | CH <sub>2</sub>  |
| CP MAS                             | 190.31 | 101.04 | 156.17 | 56.88;<br>57.34 | 24.77; 25.18; 26.10 (2×CH <sub>2</sub> );<br>26.97; 28.77; 29.97; 30.40;<br>33.69; 34.62   |
| CDCl <sub>3</sub>                  | 189.24 | 100.99 | 155.33 | 56.95;<br>58.52 | 25.09 (2×CH <sub>2</sub> ); 25.76 (2×CH <sub>2</sub> );<br>26.02 (2×CH <sub>2</sub> ); 29.80 (2×CH <sub>2</sub> );<br>34.15 (2×CH <sub>2</sub> )                         |
| (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO | 188.75 | 101.77 | 155.87 | 57.04;<br>58.80 | 25.82 (CH <sub>2</sub> ); 25.94 (CH <sub>2</sub> );<br>26.36 (2×CH <sub>2</sub> ); 26.53 (2×CH <sub>2</sub> );<br>30.47 (2×CH <sub>2</sub> ); 34.51 (2×CH <sub>2</sub> ) |

Bardzo dobrą korelację  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{roztwór}}$  vs.  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{CP MAS}}$  dla obu aldehydów przedstawiłam na wykresie 20 ( $r = 0.999$ ,  $n = 17$ ).

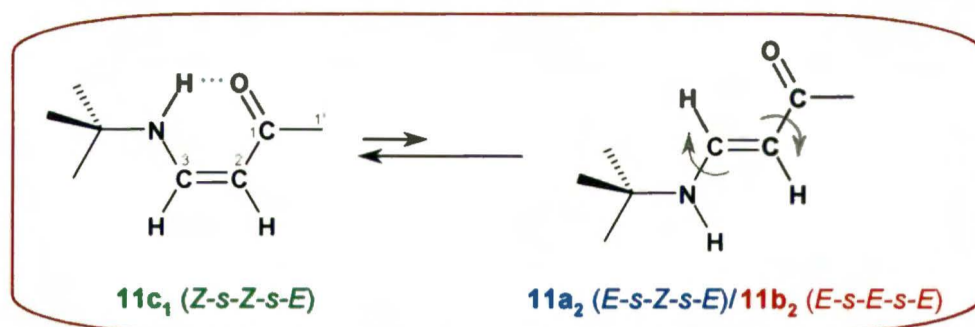
Wykres 20. Zależność  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{roztwór}}$  vs.  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{CP MAS}}$  dla enaminoaldehydów **4** i **5**.



$$\delta(^{13}\text{C})_{\text{roztwór}} = [0.9941(\pm 0.0053)\delta(^{13}\text{C})_{\text{CP MAS}} + 0.00(\pm 0.51)] \pm 1.29 \text{ [ppm]} \quad (44)$$

Strukturę enaminketonu **11** ( $\text{CH}_3\text{-C(O)-CH=CH-NHtBu}$ ) opisałam szczegółowo w p.3.2.2 tej części pracy. W następujących rozpuszczalnikach:  $\text{CDCl}_3$ ,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ,  $\text{CD}_3\text{CN}$  i  $\text{C}_6\text{D}_6$  (pomiar w temperaturze pokojowej) związek ten przyjmował konformację typu  $c_1$  ( $Z$ - $s$ - $Z$ - $s$ - $E$ ) z wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym  $\text{N-H}\cdots\text{O}$ , co ustaliłam za pomocą stałych sprzężenia  $^3J(\text{H}_2\text{H}_3)$  oraz  $^3J(\text{H}_3, \text{NH})$ . W widmie  $^1\text{H}$  MRJ zmierzonym w  $\text{dms-}d_6$  w temperaturze pokojowej były widoczne śladowe ilości poszerzonych sygnałów formy  $E$ . Przesunięcia chemiczne  $\delta(^{13}\text{C})$  i  $\delta(^{15}\text{N})$  zebrałam w tabeli 63.

Tabela 63. Przesunięcia chemiczne  $\delta(^{13}\text{C})$  i  $\delta(^{15}\text{N})$  enaminoketonu **11** w różnych rozpuszczalnikach – porównanie z widmem zmierzonym w ciele stałym.



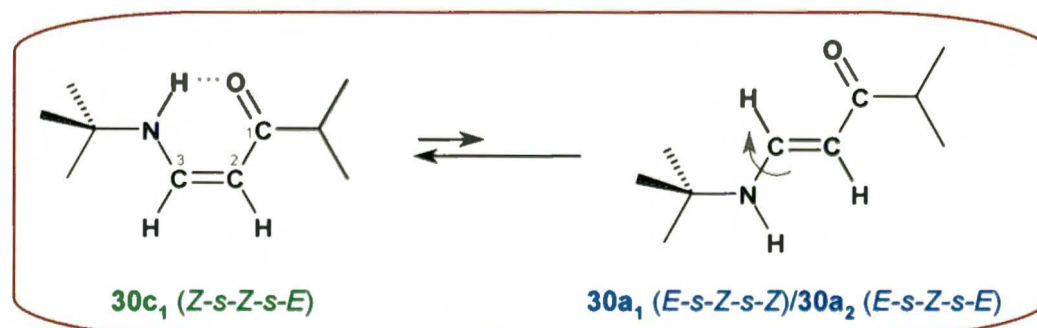
| atom                             | $\delta(\text{X})$ [ppm] |                   |                                    |                    |                               |                                     |
|----------------------------------|--------------------------|-------------------|------------------------------------|--------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
|                                  | CP MAS                   | CDCl <sub>3</sub> | (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO | CD <sub>3</sub> CN | C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> | (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO* |
|                                  |                          | c <sub>1</sub>    | c <sub>1</sub>                     | c <sub>1</sub>     | c <sub>1</sub>                | c <sub>1</sub>                      |
| C1                               | 194.78                   | 196.2             | 195.98                             | 197.08             | 196.09                        | 194.99                              |
| C2                               | 93.62                    | 92.88             | 93.49                              | 93.97              | 93.86                         | 92.93                               |
| C3                               | 152.71                   | 148.46            | 149.22                             | 149.38             | 147.29                        | 148.71                              |
| C1'                              | 28.56                    | 28.96             | 28.69                              | 28.99              | 29.01                         | 28.59                               |
| C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | 51.33                    | 51.80             | 51.87                              | 52.43              | 51.04                         | 51.31                               |
| C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | 30.20                    | 29.82             | 29.78                              | 29.98              | 29.67                         | 29.55                               |
| N                                | -245.8                   | -243.7            | -247.8                             | -248.0             | -250.0                        | -247.6                              |

\* – wartości dla izomeru Z

W widmach CP MAS występuje jeden zestaw ostrych sygnałów, co dowodzi istnienia tylko jednej formy w ciele stałym. Dobra zgodność przesunięć chemicznych  $\delta(^{13}\text{C})$  i  $\delta(^{15}\text{N})$  CP MAS z przesunięciami zmierzonymi w powyższych rozpuszczalnikach sugeruje, że w ciele stałym enaminoketon **11** – podobnie jak enaminony aryłowe – istnieje w postaci izomeru c<sub>1</sub> (Z-s-Z-s-E).

Enaminoketon **30** (*i*Pr-C(O)-CH=CH-NH*t*Bu) – podobnie jak związek **11** – w mediach polarnych oprócz formy Z-s-Z-s-E (typu c<sub>1</sub>) z wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym może tworzyć izomer E (sygnały poszerzone, forma pośrednia między **30a**<sub>1</sub> (E-s-Z-s-Z) i **30a**<sub>2</sub> (E-s-Z-s-E). W tabeli 64 zebrałam wartości przesunięć chemicznych  $\delta(^{13}\text{C})$  i  $\delta(^{15}\text{N})$  zmierzone w roztworach i w ciele stałym.

Tabela 64. Przesunięcia chemiczne  $\delta(^{13}\text{C})$  i  $\delta(^{15}\text{N})$  enaminoketonu **30** w różnych rozpuszczalnikach – porównanie z widmem zmierzonym w ciele stałym.



| atom                              | $\delta(X)$ [ppm] |                               |  |                                    |  |  |
|-----------------------------------|-------------------|-------------------------------|--|------------------------------------|--|--|
|                                   | CP MAS            | CDCl <sub>3</sub><br>(100% Z) | (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO<br>(100% Z) | CD <sub>3</sub> OD#<br>(Z:E 4.5:1) | (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO*<br>(Z:E 8:1) | C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> (100% Z) |
| C1                                | 203.19            | 203.59                        | 203.08   | 205.46 (204.96)                    | 201.79   | 203.09                                 |
| C2                                | 91.78             | 91.06                         | 91.86  | 91.94 (97.23)                      | 90.67  | 91.77                                  |
| C3                                | 152.13            | 148.38                        | 149.41   | 151.56 (152.03)                    | 149.42   | 147.95                                 |
| CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 40.67             | 39.19                         | 39.93  | 40.63 (40.44)                      | 38.58  | 39.94                                  |
| CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 20.05; 20.83      | 19.38                         | 19.92  | 20.14 (19.81)                      | 19.54  | 19.98                                  |
| C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>  | 51.60             | 51.45                         | 52.03  | 52.96 (53.21)                      | 51.34  | 51.00                                  |
| C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>  | 30.54             | 29.79                         | 30.16  | 30.19 (29.99)                      | 29.62  | 29.69                                  |
| N                                 | -247.2            | -247.1                        | -249.4   | -243.2                             | –  | -248.0                                 |

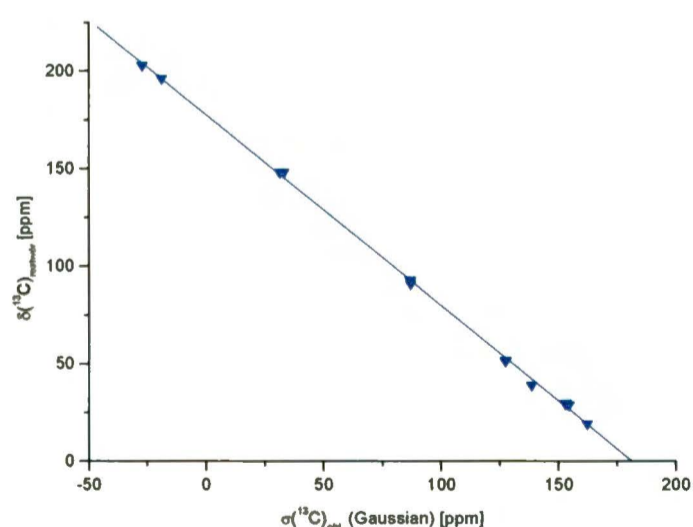
\* – wartości dla izomeru Z

# – wartości dla izomeru E podane są w nawiasach (są to sygnały poszerzone)

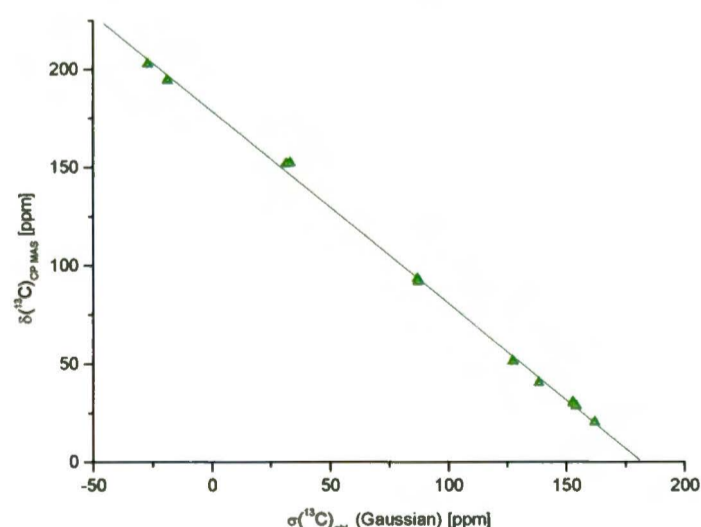
Porównanie widm CP MAS z widmami zmierzonymi w różnych rozpuszczalnikach pozwala stwierdzić, że w stanie stałym enaminoketon **30** występuje w postaci izomeru *Z-s-Z-s-E* z wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym N–H···O – wynika to z bardzo dobrej zgodności między przesunięciami chemicznymi  $\delta(^{13}\text{C})$  w ciele stałym i we wszystkich roztworach. Korelacja przesunięć chemicznych  $\delta(^{15}\text{N})$  CP MAS i w CDCl<sub>3</sub> jest również bardzo dobra. Ich różnice w acetonie-*d*<sub>6</sub> i CD<sub>3</sub>OD w stosunku do CDCl<sub>3</sub> (i benzenu-*d*<sub>6</sub>) wynikają z większej polarności tych rozpuszczalników i ich zdolności do tworzenia konkurencyjnych wiązań wodorowych.

Prawidłowe przypisanie struktur związków **11** i **30** (c<sub>1</sub>, *Z-s-Z-s-E*) potwierdzają zależności  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{roztwór}}$  vs.  $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$  i  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{CP MAS}}$  vs.  $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$ , przedstawione na *wykresach: 21 i 22*.

**Wykres 21.** Zależność  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{roztwór}}$  vs.  $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$  dla związków **11** i **30**.



**Wykres 22.** Zależność  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{CP MAS}}$  vs.  $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$  dla związków **11** i **30**.

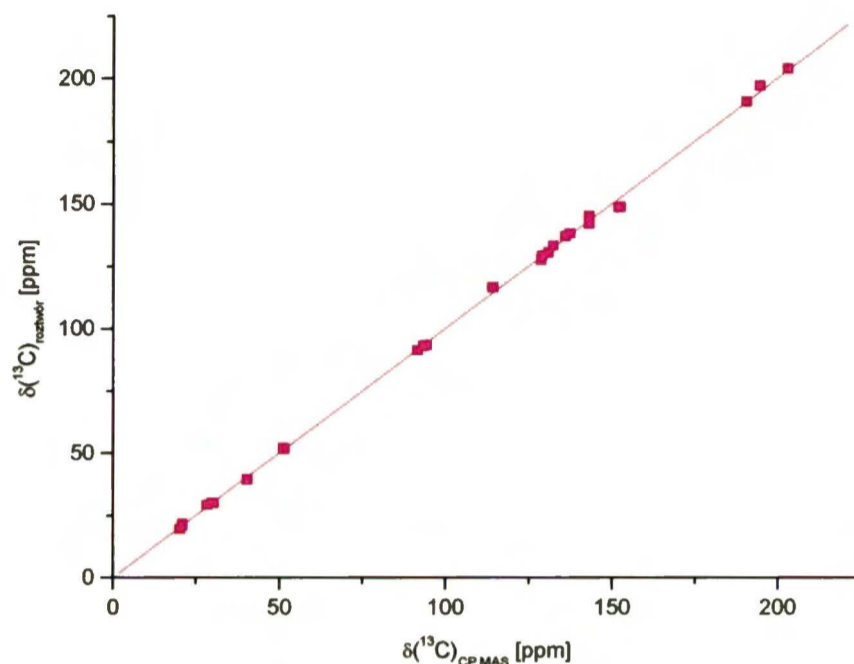


$$\delta(^{13}\text{C})_{\text{roztwór}} = [-0.9824(\pm 0.0081)\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}} + 177.92(\pm 0.91)] \quad (\text{s.d.} = \pm 1.88 \text{ ppm}, r = 0.999, n = 13) \quad (45)$$

$$\delta(^{13}\text{C})_{\text{CP MAS}} = [-0.9830(\pm 0.0126)\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}} + 178.74(\pm 1.43)] \quad (\text{s.d.} = \pm 2.95 \text{ ppm}, r = 0.999, n = 13) \quad (46)$$

Również zbiorcza korelacja  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{roztwór}}$  vs.  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{CP MAS}}$  dla ketonów **11** i **30** z uwzględnieniem enaminoketonu arylowego **31** jest bardzo dobra i świadczy o tym, że struktura tych związków w roztworze ( $\text{CDCl}_3$ ) odpowiada ich strukturze w ciele stałym (*wykres 23*,  $r = 0.999$ ,  $n = 26$ ).

*Wykres 23.* Zależność  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{roztwór}}$  vs.  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{CP MAS}}$  dla enaminoketonów **11**, **30** i **31**.



$$\delta(^{13}\text{C})_{\text{roztwór}} = [1.0011(\pm 0.0051)\delta(^{13}\text{C})_{\text{CP MAS}} - 0.49(\pm 0.59)] \pm 1.49 \text{ [ppm]} \quad (47)$$

Widma MRJ CP MAS zmierzone zostały także dla dwóch stałych enaminoestrów: **21** ( $\text{EtO}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}i\text{Hex}$ ) i **26** ( $\text{EtO}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{NBn}_2$ ). Z uwagi na zbyt dużą labilność konformacyjną tych związków widma w ciele stałym porównałam tylko z widmami zmierzonymi w  $\text{CDCl}_3$  w temperaturze pokojowej. W tej sytuacji pragnę zaznaczyć, że jedynie w przypadku izomeru *Z* estru **21** sygnały w roztworze były ostre i można było zidentyfikować tę formę na podstawie odpowiednich stałych sprzężenia  $^3J(\text{HH})$ , natomiast dla form *E* obu związków są to widma uśrednione. Przesunięcia chemiczne zebrałam w *tabeli 65*.

Tabela 65. Przesunięcia chemiczne  $\delta(^{13}\text{C})$  i  $\delta(^{15}\text{N})$  enaminoestrów **21** i **26** w  $\text{CDCl}_3$  i w ciele stałym.

| $\delta(\text{X})$<br>[ppm] | 21 (EtO-C'(O)-C <sup>2</sup> H=C <sup>3</sup> H-NHcHex)   |  |  | $\delta(\text{X})$<br>[ppm] | 26 (EtO-C'(O)-C <sup>2</sup> H=C <sup>3</sup> H-NBn <sub>2</sub> )  |  |
|-----------------------------|---|--|--|-----------------------------|---|--|
|                             | CP MAS  | CDCl <sub>3</sub> (Z:E 4:1)  |  |                             | CP MAS  | CDCl <sub>3</sub> *<br>(100% E)  |
|                             |   | Z  | E*   |                             |   |  |
| <u>CH</u> <sub>3</sub>      | 14.85   | 14.52  | 14.23  | <u>CH</u> <sub>3</sub>      | 13.18   | 14.58  |
| <u>CH</u> <sub>2</sub>      | 57.11   | 58.41  | 58.75  | <u>CH</u> <sub>2</sub>      | 59.14   | 59.02  |
| <b>C1</b>                   | 169.44  | 170.76   | 169.76   | <b>C1</b>                   | 167.56  | 169.77   |
| <b>C2</b>                   | 83.50   | 81.19  | 85.31  | <b>C2</b>                   | 84.98   | 85.76  |
| <b>C3</b>                   | 148.62  | 150.28   | 148.06   | <b>C3</b>                   | 152.38  | 152.61   |
| <u>CH</u> -N                | 50.84   | 56.55  | 56.55  | <u>CH</u> <sub>2</sub> -N   | 51.66; 60.85  | 53.38 (br)   |
| <b>cHex</b>                 | 24.36 ( <u>CH</u> <sub>2</sub> );<br>25.23 (2× <u>CH</u> <sub>2</sub> );<br>32.19 ( <u>CH</u> <sub>2</sub> );<br>32.60 ( <u>CH</u> <sub>2</sub> ) | 24.53 (2× <u>CH</u> <sub>2</sub> );<br>25.25 ( <u>CH</u> <sub>2</sub> );<br>34.16 (2× <u>CH</u> <sub>2</sub> ) | 24.53 (2× <u>CH</u> <sub>2</sub> );<br>25.42 ( <u>CH</u> <sub>2</sub> );<br>31.16 (2× <u>CH</u> <sub>2</sub> ) | <b>Bn</b>                   | 125.90 ( <u>CH</u> );<br>126.36 ( <u>CH</u> );<br>127.20 (2× <u>CH</u> );<br>127.79 (2× <u>CH</u> );<br>138.05 (2× <u>CH</u> );<br>139.26 (2× <u>CH</u> );<br>130.71 ( <u>C</u> );<br>127.79 ( <u>C</u> ) | 127.39 (4× <u>CH</u> );<br>127.71 (2× <u>CH</u> );<br>128.73 (4× <u>CH</u> );<br>135.91 (2× <u>C</u> ) |
| <sup>15</sup> N             | -264.8  | -  | -  | <sup>15</sup> N             | -282.3  | -  |

\* - dla form E widmo uśrednione

Widma <sup>13</sup>C MRJ CP MAS obu enaminoestrów zawierały tylko jeden zestaw ostrych sygnałów, również sygnał <sup>15</sup>N MRJ CP MAS był ostry i pojedynczy, co świadczy o istnieniu tylko jednej formy w ciele stałym. Trudno jednak wysnuć w tym przypadku daleko idące wnioski. Zwłaszcza porównanie widm CP MAS i w CDCl<sub>3</sub> dla estru **26** nie wnosi wiele informacji o jego strukturze w ciele stałym (uśrednione sygnały w roztworze). Natomiast na podstawie analizy przesunięć chemicznych  $\delta(^{13}\text{C})$  enaminoestru **21** w roztworze i w stanie stałym można wysnuć ostrożne przypuszczenie, że w ciele stałym obecna jest raczej forma E. Należy jednak pamiętać, że przesunięcia  $\delta(^{13}\text{C})$  zmierzone w CDCl<sub>3</sub> są wartościami uśrednionymi, co uniemożliwia jednoznaczną interpretację tych wyników. Obliczenia teoretyczne dla powyższych estrów również są utrudnione z uwagi na zmienność konformacyjną pierścienia cykloheksanowego (ester **21**) lub dużą liczbę kombinacji przy orientacji pierścieni benzenowych (ester **26**). W przypadku estrów konieczne jest wykonanie pomiarów krystalograficznych, ponieważ dopiero one mogą w sposób klarowny rozstrzygnąć wszelkie wątpliwości.

### 4.3. 3-Halogenopropenoamidy

Do pomiarów widm MRJ CP MAS wybrałam także cztery stałe amidy: **46**: (Z)-Cl-CH=CH-C(O)-N*i*Pr<sub>2</sub>, **47**: (E)-Cl-CH=CH-C(O)-N*i*Pr<sub>2</sub>, **52**: (Z)-Br-CH=CH-C(O)-N*i*Pr<sub>2</sub> i **55**: (E)-Br-CH=CH-C(O)-N*i*Pr<sub>2</sub>. Otrzymane wyniki porównałam z danymi zmierzonymi w CDCl<sub>3</sub> – zestawiałam je w *tabeli 66*.

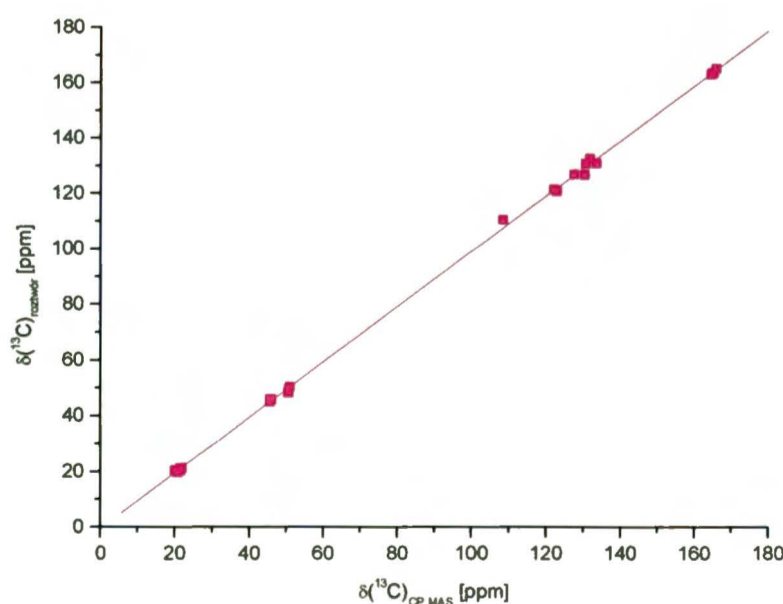
*Tabela 66.* Przesunięcia chem  $\delta(^{13}\text{C})$  i  $\delta(^{15}\text{N})$  3-halogenopropenoamidów **46**, **47**, **52** i **55** w CDCl<sub>3</sub> i CP MAS.

| $\delta(\text{X})$<br>[ppm]           | Cl-C <sup>3</sup> H=C <sup>2</sup> H-C <sup>1</sup> (O)-N <i>i</i> Pr <sub>2</sub> |   |                   |   | Br-C <sup>3</sup> H=C <sup>2</sup> H-C <sup>1</sup> (O)-N <i>i</i> Pr <sub>2</sub> |   |                   |   |
|---------------------------------------|--|---|-------------------|---|--|---|-------------------|---|
|                                       | Z (46)   |   | E (47)            |   | Z (52)   |   | E (55)            |   |
|                                       | CDCl <sub>3</sub>  | CP MAS  | CDCl <sub>3</sub> | CP MAS  | CDCl <sub>3</sub>  | CP MAS  | CDCl <sub>3</sub> | CP MAS  |
| <b>C1</b>                             | 163.25   | 164.71  | 162.97            | 164.65  | 164.87   | 165.88  | 163.39            | 165.21  |
| <b>C2</b>                             | 126.62   | 127.53  | 126.49            | 130.38  | 130.61   | 130.66  | 130.66            | 133.55  |
| <b>C3</b>                             | 120.59   | 123.02  | 132.51            | ~131.8  | 110.32   | 108.41  | 121.15            | 122.15  |
| <b>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></b> | 44.88;<br>49.52  | 45.61;<br>50.69   | 45.61;<br>48.05   | 45.93;<br>50.73   | 45.85;<br>50.31  | 45.55;<br>51.02   | 45.71;<br>48.09   | 45.61;<br>50.45   |
| <b>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></b>   | 19.58;<br>20.20  | 20.34 (CH <sub>3</sub> );<br>21.20<br>(2×CH <sub>3</sub> );<br>21.52 (CH <sub>3</sub> ) | 20.17;<br>21.08   | 20.16 (CH <sub>3</sub> );<br>20.36<br>(2×CH <sub>3</sub> );<br>21.89 (CH <sub>3</sub> ) | 20.37;<br>21.12  | 20.42 (CH <sub>3</sub> );<br>21.26<br>(2×CH <sub>3</sub> );<br>21.90 (CH <sub>3</sub> ) | 20.18;<br>21.15   | 20.02 (CH <sub>3</sub> );<br>20.24 (CH <sub>3</sub> );<br>21.60 (CH <sub>3</sub> );<br>21.95 (CH <sub>3</sub> ) |
| <b><sup>15</sup>N</b>                 | -232.9   | -234.5  | -235.5*           | -236.6  | -233.8   | -233.8  | -235.9*           | -237.1  |

\* - widma <sup>15</sup>N MRJ (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) dla izomerów E (**47** i **55**) były zmierzone w temp. -10°C w celu zahamowania rotacji grup izopropylowych związanych z atomem azotu

Również w przypadku tych związków zaobserwowałam bardzo dobrą zgodność przesunięć chemicznych  $\delta(^{13}\text{C})$  i  $\delta(^{15}\text{N})$  w ciele stałym i w roztworze. Odpowiednią korelację  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{roztwór}}$  vs.  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{CP MAS}}$  przedstawiłam na *wykresie 24* ( $r = 0.999$ ,  $n = 28$ ).

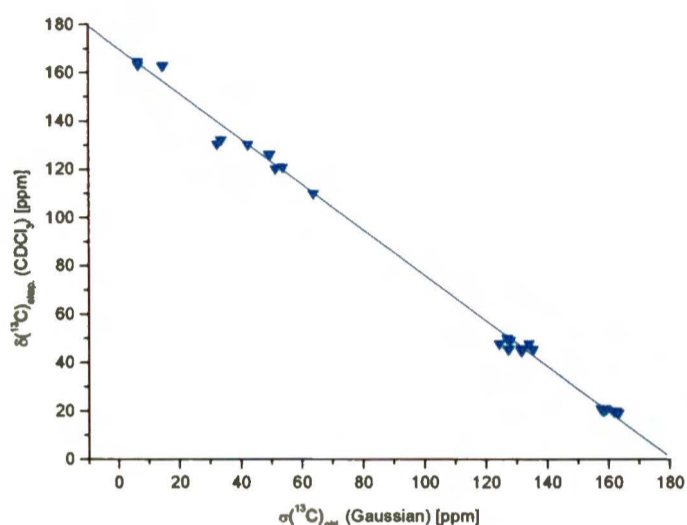
*Wykres 24.* Zależność  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{roztwór}}$  vs.  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{CP MAS}}$  dla 3-halogenopropenoamidów **46**, **47**, **52** i **55**.



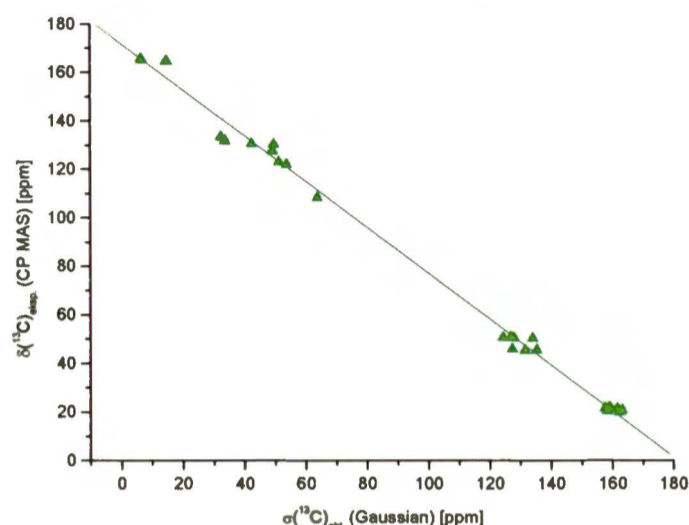
$$\delta(^{13}\text{C})_{\text{roztwór}} = [0.9939(\pm 0.0041)\delta(^{13}\text{C})_{\text{CP MAS}} - 0.45(\pm 0.39)] \pm 1.18 \text{ [ppm]} \quad (48)$$

Wykresy zależności  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{roztwór}}$  vs.  $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$  i  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{CP MAS}}$  vs.  $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$ , przedstawione na *wykresach*: 25 i 26, potwierdzają fakt, że struktura amidów w roztworze odpowiada ich strukturze w stanie stałym.

**Wykres 25.** Zależność  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{roztwór}}$  vs.  $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$  dla związków 46, 47, 52 i 55.



**Wykres 26.** Zależność  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{CP MAS}}$  vs.  $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$  dla związków 46, 47, 52 i 55.



$$\delta(^{13}\text{C})_{\text{roztwór}} = [-0.9387(\pm 0.0118)\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}} + 170.21(\pm 1.34)] \quad \delta(^{13}\text{C})_{\text{CP MAS}} = [-0.9441(\pm 0.0125)\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}} + 171.68(\pm 1.42)]$$

(s.d. =  $\pm 3.59$  ppm,  $r = 0.998$ ,  $n = 28$ ) (49)      (s.d. =  $\pm 3.80$  ppm,  $r = 0.998$ ,  $n = 28$ ) (50)

Widma  $^{13}\text{C}$  MRJ CP MAS 3-halogenopropenoamidów zawierają bardzo interesującą informację. Otóż, wszystkie sygnały winylowych atomów węgla C3 (podstawionych atomem chloru lub bromu) – konsekwentnie w izomerach *Z* i *E* – są bardzo poszerzone (wartości zaznaczone w *tabeli 66*). W celu sprawdzenia, czy poszerzenie to może być skutkiem zjawisk dynamicznych w ciele stałym, wykonane zostały temperaturowe pomiary widm  $^{13}\text{C}$  MRJ CP MAS związku 52 ((*Z*)-Br). Zastosowano temperatury: 25°C (298 K), -3°C (270 K) i -23°C (250 K). Obraz widma nie uległ zmianie po obniżeniu temperatury, należy więc wykluczyć procesy dynamiczne. Poszerzenie sygnałów C3 wynika prawdopodobnie z właściwości magnetycznych podstawników halogenowych. Oba izotopy chloru:  $^{35}\text{Cl}$  (ok. 75.8%) i  $^{37}\text{Cl}$  (ok. 24.2%), a także bromu:  $^{79}\text{Br}$  (ok. 50.7%) i  $^{81}\text{Br}$  (ok. 49.3%) są magnetyczne i mają spin 3/2. Wszystkie mają też niezerowy moment kwadupolowy  $Q$  i to jego wpływem należy tłumaczyć poszerzenie sygnałów atomów węgla z nimi związanych.



## 5. Przesunięcie chemiczne $\delta(^{15}\text{N})$ w enaminonach

W przeciwieństwie do jąder  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ , których parametry spektralne są wrażliwe głównie na miejscowe zmiany w geometrii cząsteczek, przesunięcie chemiczne atomów azotu posiadających wolną parę elektronową zdolną do sprzężenia, może odzwiedlać strukturalne zmiany w odległych częściach molekuł, co jest szczególnie widoczne i oczekiwane dla  $n,\pi$ -sprzężonych układów, takich jak enaminy lub enaminony.

### 5.1. Wpływ rozpuszczalnika i geometrii cząsteczki

Pomiary przesunięcia chemicznego  $\delta(^{15}\text{N})$  wykonałam dla serii enaminoaldehydów i enaminoketonów w trzech rozpuszczalnikach:  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  i  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ . Moim celem było zbadanie wpływu konfiguracji i konformacji na ten parametr MRJ. Zastosowałam próbki o stężeniu całkowitym ok. 0.65 M i zmierzyłam widma w temperaturze  $-90^\circ\text{C}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  i  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) oraz  $-60^\circ\text{C}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ). W tych warunkach rotacja wokół wiązań formalnie pojedynczych C–C i C–N jest na tyle powolna, że pozwala obserwować różne stereoizomery badanych związków. Na *schemacie 21* wyszczególniłam enaminony użyte do niskotemperaturowych pomiarów widm  $^{15}\text{N}$  MRJ, a także przypomniłam struktury obserwowanych rotamerów, które zostały ustalone na podstawie widm korelacyjnych  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (GHSQC i GHMBC) oraz NOESY, a także za pomocą stałych  $^3J(\text{HH})$  i  $^3J(\text{CH})$ , o czym pisałam w podrozdziałach 2.2.2 i 2.3.2 tej części pracy.

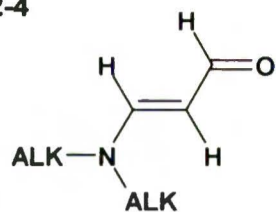
*Schemat 21.* Enaminony użyte do pomiarów widm  $^{15}\text{N}$  MRJ.

| enaminoaldehydy                             |                |                | enaminoketony  |                |                |
|---|----------------|----------------|--|----------------|----------------|
| H–C(O)–CH=CH–NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup> |                |                | CH <sub>3</sub> –C(O)–CH=CH–NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup> |                |                |
| nr  | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | nr   | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> |
| 2   | Me             | Me             | 10   | H              | Me             |
| 3   | Et             | Et             | 11   | H              | <i>i</i> Bu    |
| 4   | <i>i</i> Pr    | <i>i</i> Pr    | 12   | Me             | Me             |
| 7   | Me             | <i>i</i> Pr    | 13   | Et             | Et             |
|   |                |                | 14   | <i>i</i> Pr    | <i>i</i> Pr    |

Obserwowane rotamery:

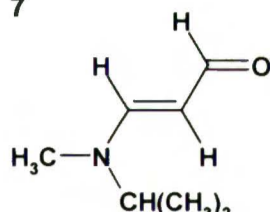
enaminoaldehydy:

2-4

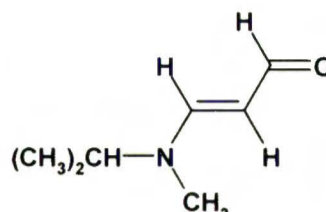


**b (E-s-E)**

7



**7b<sub>1</sub> (E-s-E-s-Z)**

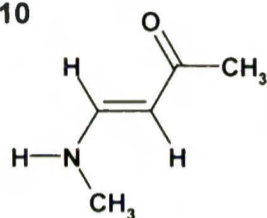


**7b<sub>2</sub> (E-s-E-s-E)**

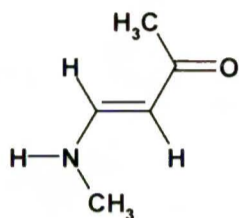
oraz

enaminoketony:

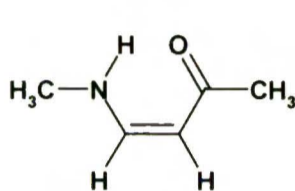
10



**10a<sub>1</sub> (E-s-Z-s-Z)**



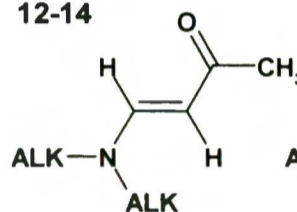
**10b<sub>1</sub> (E-s-E-s-Z)**



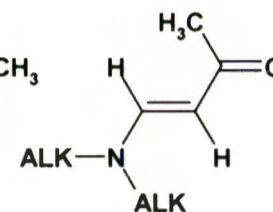
**10c<sub>1</sub> (Z-s-Z-s-E)**

oraz

12-14

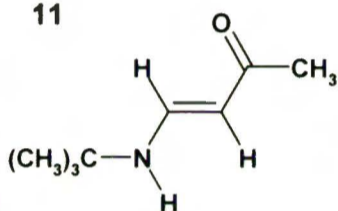


**a (E-s-Z)**

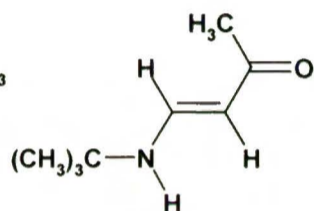


**b (E-s-E)**

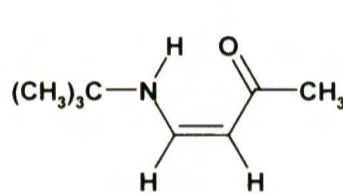
11



**11a<sub>2</sub> (E-s-Z-s-E)**



**11b<sub>2</sub> (E-s-E-s-E)**



**11c<sub>1</sub> (Z-s-Z-s-E)**

Widma  $^{15}\text{N}$  MRJ zostały zmierzone na aparacie Bruker DRX 500 *Avance* przy użyciu korelacji GHMBC  $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$  (częstotliwość 50.7 MHz dla izotopu azotu  $^{15}\text{N}$ ). Szczegółowy opis pomiarów zamieściłam w części eksperymentalnej (cz.VI, p.2). Na *rysunku 19* przedstawiłam przykładowe widmo  $^{15}\text{N}$  MRJ enaminoketonu **10** (-NHMe), zaś w *tabeli 67* zebrałam przesunięcia chemiczne  $\delta(^{15}\text{N})$  dla badanych związków.

Rysunek 19. Przykładowe dwuwymiarowe widmo korelacyjne  $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$  GHMBC związku 10 (aceton- $d_6$ ,  $-60^\circ\text{C}$ , trzy rotamery, stężenie całkowite: 0.84 M).

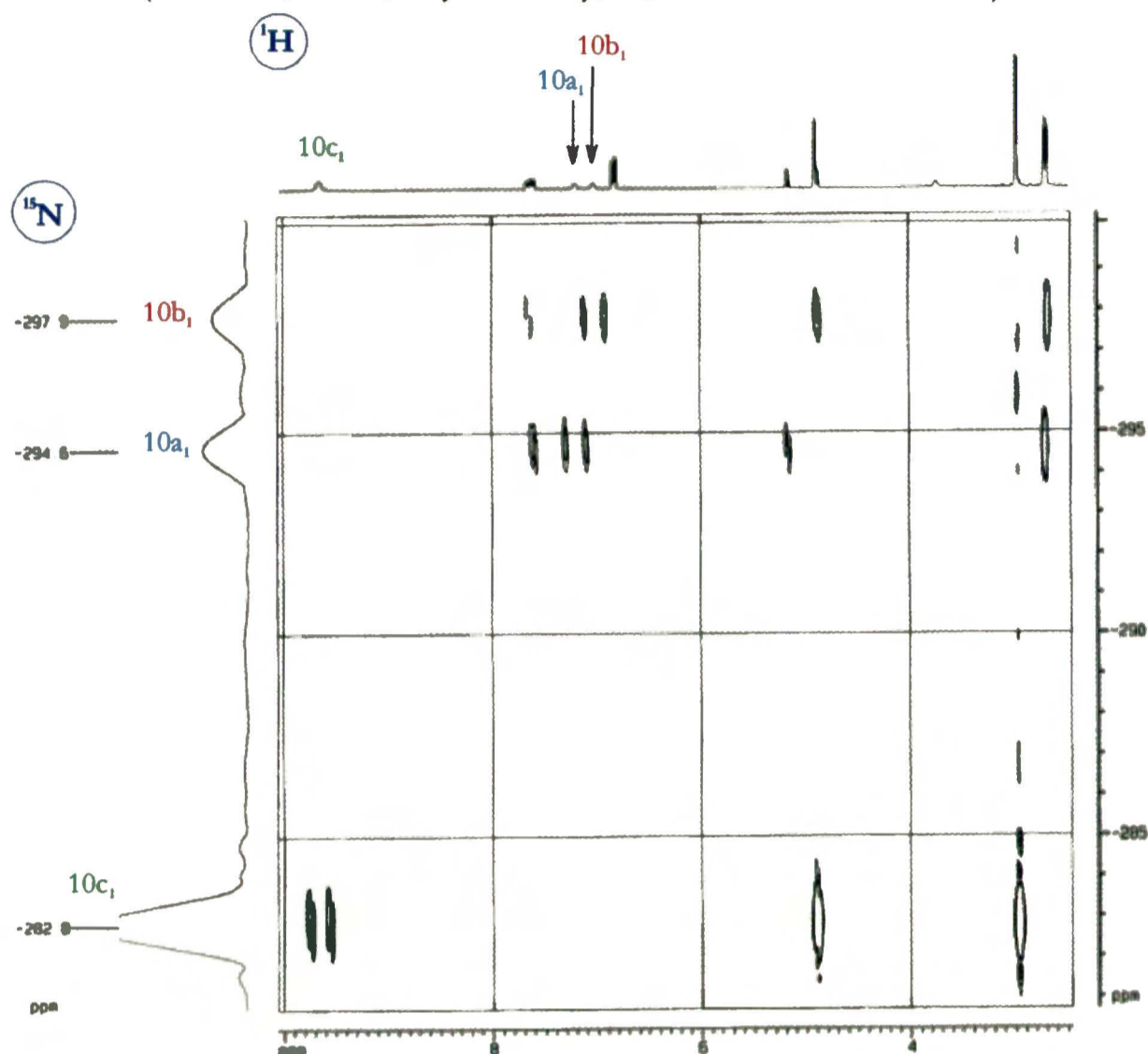
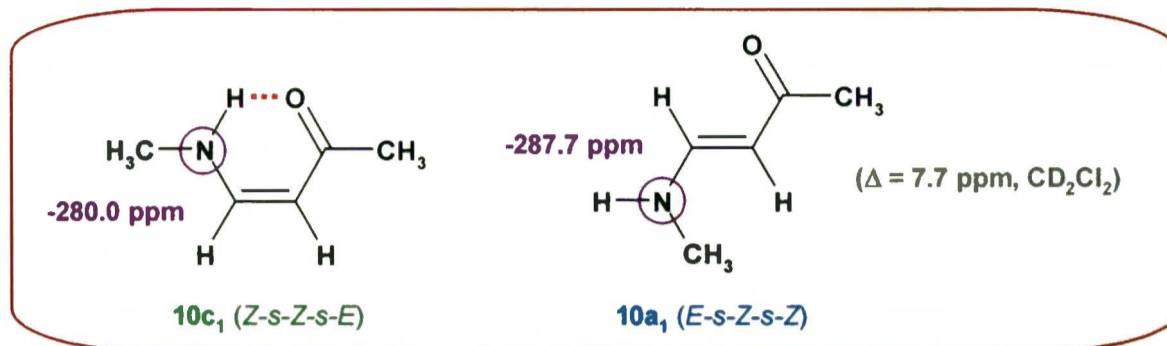


Tabela 67. Przesunięcia chemiczne  $\delta(^{15}\text{N})$  badanych enaminonów.

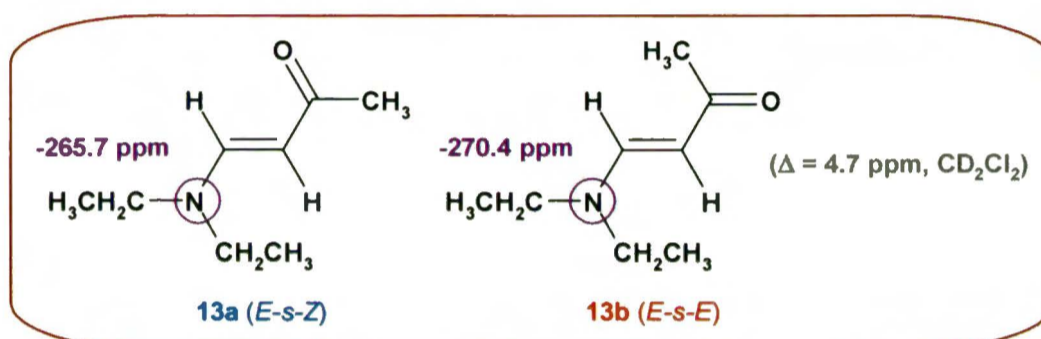
| Nr | enaminon   | konformer                                   | $\delta(^{15}\text{N})$ [ppm] |                        |                            |
|----|--|---|-------------------------------|------------------------|----------------------------|
|    |  |   | $\text{CD}_2\text{Cl}_2$      | $\text{CD}_3\text{OD}$ | $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ |
| 2  | $\text{Me}_2\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$           | <b>2b</b> ( <i>E-s-E</i> )                  | -289.8                        | -282.6                 | -290.6                     |
| 3  | $\text{Et}_2\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$           | <b>3b</b> ( <i>E-s-E</i> )                  | -262.5                        | -248.9                 | -263.8                     |
| 4  | $i\text{Pr}_2\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$          | <b>4b</b> ( <i>E-s-E</i> )                  | -242.1                        | -236.7                 | -251.1                     |
| 7  | $i\text{Pr}(\text{Me})\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$ | <b>7b<sub>2</sub></b> ( <i>E-s-E-s-E</i> )  | -266.4                        | -253.7                 | -268.2                     |
|    |  | <b>7b<sub>1</sub></b> ( <i>E-s-E-s-Z</i> )  | -269.0                        | -255.4                 | -270.2                     |
| 10 | $\text{Me}-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COCH}_3$        | <b>10b<sub>1</sub></b> ( <i>E-s-E-s-Z</i> ) | -290.5                        | -285.5                 | -295.4                     |
|    |  | <b>10a<sub>1</sub></b> ( <i>E-s-Z-s-Z</i> ) | -287.7                        | -284.3                 | -292.3                     |
|    |  | <b>10c<sub>1</sub></b> ( <i>Z-s-Z-s-E</i> ) | -280.0                        | -275.4                 | -281.9                     |
| 11 | $t\text{Bu}-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COCH}_3$       | <b>11b<sub>2</sub></b> ( <i>E-s-E-s-E</i> ) | –                             | -247.5                 | –                          |
|    |  | <b>11a<sub>2</sub></b> ( <i>E-s-Z-s-E</i> ) | –                             | -245.6                 | –                          |
|    |  | <b>11c<sub>1</sub></b> ( <i>Z-s-Z-s-E</i> ) | -246.5                        | -241.7                 | -247.6                     |
| 12 | $\text{Me}_2\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COCH}_3$        | <b>12b</b> ( <i>E-s-E</i> )                 | 298.4                         | -286.2                 | -300.3                     |
|    |  | <b>12a</b> ( <i>E-s-Z</i> )                 | -293.9                        | -284.7                 | -295.8                     |
| 13 | $\text{Et}_2\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COCH}_3$        | <b>13b</b> ( <i>E-s-E</i> )                 | -270.4                        | -257.4                 | -273.6                     |
|    |  | <b>13a</b> ( <i>E-s-Z</i> )                 | -265.7                        | -256.0                 | -269.2                     |
| 14 | $i\text{Pr}_2\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COCH}_3$       | <b>14b</b> ( <i>E-s-E</i> )                 | -253.1                        | -240.5                 | -257.4                     |
|    |  | <b>14a</b> ( <i>E-s-Z</i> )                 | -247.9                        | -237.0                 | -252.3                     |

Zaobserwowałam kilka wyraźnych prawidłowości:

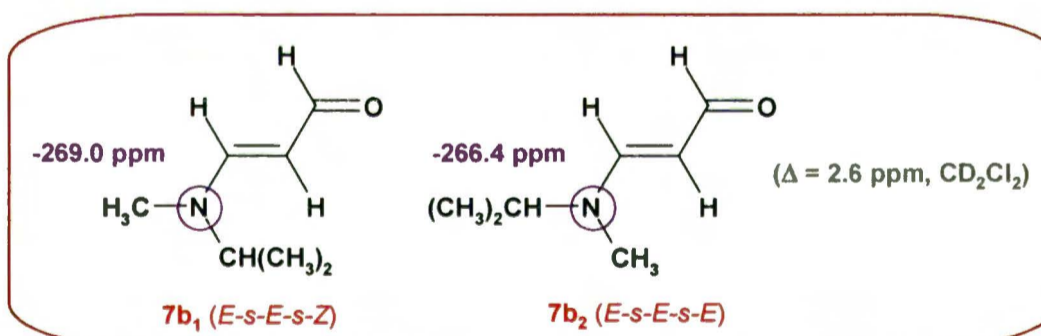
1. Sygnał  $\delta(^{15}\text{N})$  w formach o konfiguracji *Z* wokół wiązania podwójnego C=C jest przesunięty w dół pola w porównaniu z izomerami *E* we wszystkich rozpuszczalnikach, co oznacza mniejsze ekranowanie atomu azotu.



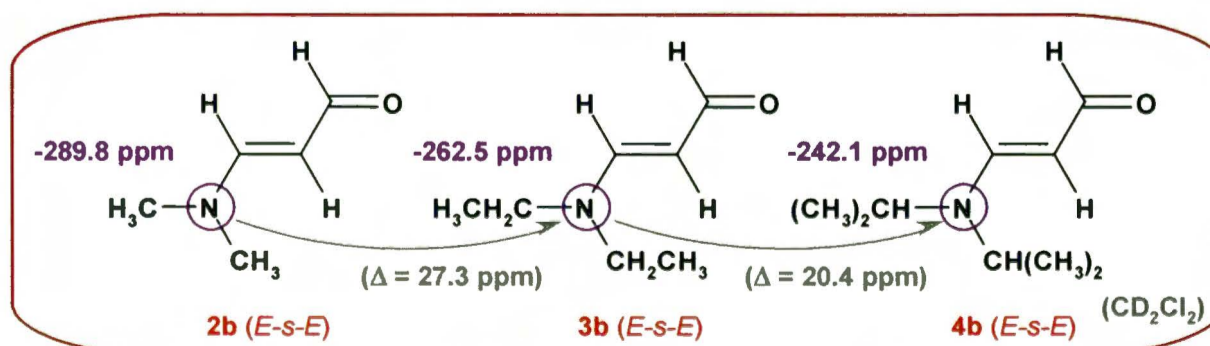
2. We wszystkich rozpuszczalnikach ekranowanie atomu azotu w stereoizomerach o konformacji *s-Z* wokół formalnie pojedynczego wiązania C-C jest mniejsze niż w formach *s-E*.



3. Konformacja wokół wiązania C-N również wpływa na wartość przesunięcia chemicznego  $\delta(^{15}\text{N})$  – w rotamerach *s-Z* atom azotu jest bardziej ekranowany niż w formach *s-E* (we wszystkich rozpuszczalnikach sygnał <sup>15</sup>N formy *s-Z* pojawia się w wyższym polu).



4. Wyraźnie widoczny jest także wpływ podstawników związanych z atomem azotu. Przejawia się on we wzroście przesunięcia chemicznego  $\delta(^{15}\text{N})$  o około 10 ppm na każdy dodatkowy atom węgla (efekt  $\beta$  - ze wzrostem rozgałęzienia grup -NAlk<sub>2</sub> zmniejsza się ekranowanie atomu azotu).



5. Zgodnie z oczekiwaniami rodzaj rozpuszczalnika też wpływa na przesunięcie chemiczne  $\delta(^{15}\text{N})$ . Największe wartości (najmniejsze ekranowanie) obserwuje się w  $\text{CD}_3\text{OD}$ , zaś najmniejsze (największe ekranowanie) w acetonie- $d_6$ .

Powyższe tendencje podsumowałam krótko w *tabeli 68*.

**Tabela 68.** Podsumowanie wpływu rozpuszczalnika i geometrii cząsteczki na przesunięcie chemiczne  $\delta(^{15}\text{N})$  w enaminonach.

|  |     | $\delta(^{15}\text{N})$ [ppm]  |
|--|-----|--|
| Wpływ konfiguracji                                   |     | $Z > E$  |
| Wpływ konformacji                                    | C–C | $s\text{-}Z > s\text{-}E$  |
|  | C–N | $s\text{-}Z < s\text{-}E$  |
| Wpływ podstawników w grupie $\text{-NR}^1\text{R}^2$ |     | efekt $\beta$ (+10 ppm na każdy dodatkowy atom węgla)                      |
| Wpływ rozpuszczalnika                                |     | $\text{CD}_3\text{OD} > \text{CD}_2\text{Cl}_2 > (\text{CD}_3)_2\text{CO}$ |

## 5.2. Wpływ wiązań wodorowych

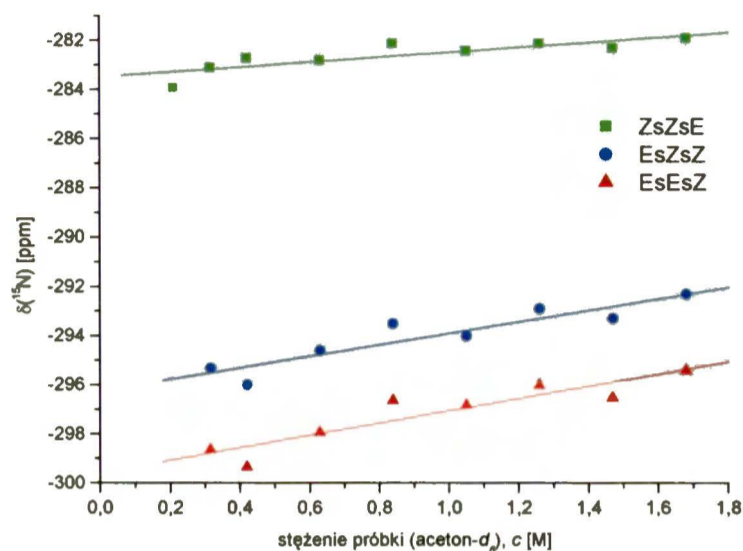
W izomerach *Z* i *E* 2° enaminoketonów **10** i **11** ( $\text{-NHAlk}$ ) istotne znaczenie ma także wpływ między- i wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych na przesunięcie chemiczne  $\delta(^{15}\text{N})$ . W celu oszacowania wpływu międzycząsteczkowych wiązań wodorowych na położenie sygnału azotowego zmierzyłam dla tych związków widma  $^{15}\text{N}$  MRJ w różnych stężeniach: dla enaminoketonu **10** w  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  i  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  w zakresie stężeń od 0.21 M do 1.68 M (9 punktów pomiarowych), natomiast dla enaminoketonu **11** – w  $\text{CD}_3\text{OD}$ , ponieważ tylko w tym rozpuszczalniku widoczne były trzy rotamery (zakres stężeń od 0.15 M do 1.18 M, 8 punktów pomiarowych).

Analiza danych zebranych dla związku **10** pozwala wysnuć następujące wnioski:

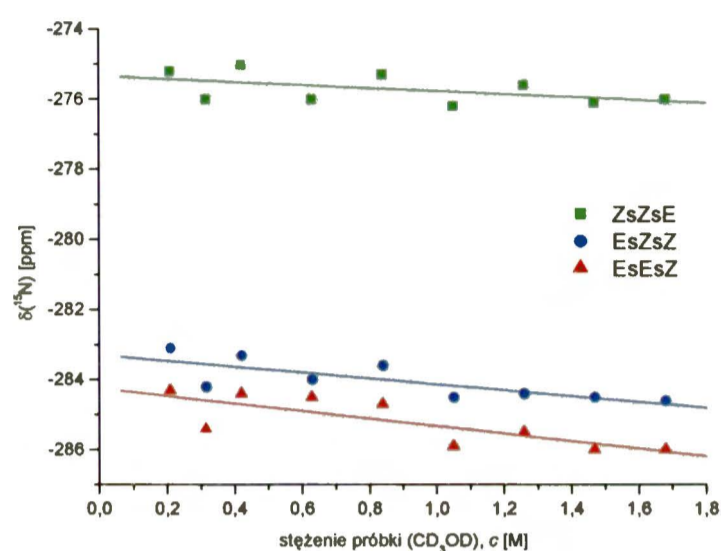
1. W  $\text{CDCl}_3$  równowaga jest silnie przesunięta w kierunku izomeru *Z*, formy *E* pojawiały się tylko przy największym stężeniu próbki. W acetonie- $d_6$  i metanolu- $d_4$  wszystkie trzy rotamery istnieją w porównywalnych ilościach, co pozwala zaobserwować odpowiednie sygnały nawet w próbkach o stosunkowo niskich stężeniach.
2. Położenie sygnału azotowego izomeru *Z* w  $\text{CDCl}_3$  ze zrozumiałych względów nie zależy od stężenia. Również w  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  i  $\text{CD}_3\text{OD}$  obserwowane zmiany nie przekraczają 1 ppm (por. wykresy 27 i 28). W przypadku izomerów *E* wpływ stężenia jest znaczący. Wiąże się to najprawdopodobniej ze zrywaniem międzycząsteczkowych wiązań wodorowych, w które

zaangażowane są cząsteczki związku. W acetonie- $d_6$  obserwuje się wzrost ekranowania azotu w miarę rozcieńczania próbki (w metanolu- $d_4$  ta tendencja jest przeciwna).

Wykres 27. Zależność  $\delta(^{15}\text{N})$  [ppm] vs.  $c$  [M] (różne rotamery związku **10** w  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ).



Wykres 28. Zależność  $\delta(^{15}\text{N})$  [ppm] vs.  $c$  [M] (różne rotamery związku **10** w  $\text{CD}_3\text{OD}$ ).



$$\delta(^{15}\text{N}) = [0.9936(\pm 0.2457)c - 283.46(\pm 0.25)] \pm 0.36 \quad (51)$$

$$\delta(^{15}\text{N}) = [2.3237(\pm 0.4036)c - 296.21(\pm 0.43)] \pm 0.53 \quad (52)$$

$$\delta(^{15}\text{N}) = [2.4866(\pm 0.4375)c - 299.52(\pm 0.46)] \pm 0.57 \quad (53)$$

$$\delta(^{15}\text{N}) = [-0.5317(\pm 0.2762)c - 275.33(\pm 0.28)] \pm 0.41 \quad (54)$$

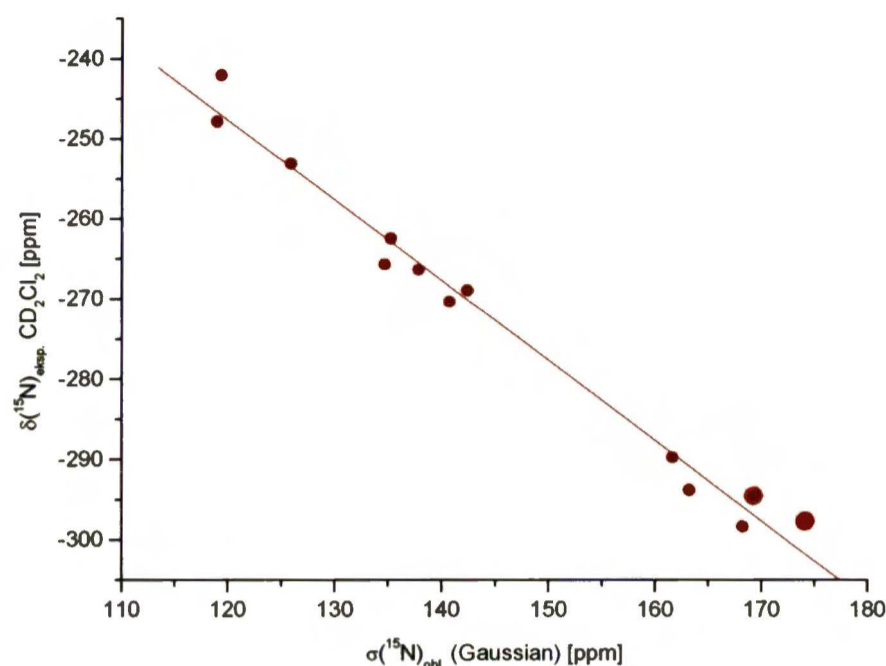
$$\delta(^{15}\text{N}) = [-0.8342(\pm 0.2518)c - 283.29(\pm 0.25)] \pm 0.37 \quad (55)$$

$$\delta(^{15}\text{N}) = [-1.0873(\pm 0.3099)c - 284.24(\pm 0.31)] \pm 0.46 \quad (56)$$

Liczba punktów pomiarowych dla równań (52) i (53):  $n = 8$ , dla pozostałych:  $n = 9$ ; współczynniki korelacji liniowej:  $r = 0.837$  (51),  $0.920$  (52),  $0.918$  (53),  $0.609$  (54),  $0.782$  (55),  $0.798$  (56); poszczególne odchylenia standardowe [ppm] poprzedzone są znakiem „ $\pm$ ”.

3. Odpowiednie równania dla izomerów **10a<sub>1</sub>** i **10b<sub>1</sub>** (niebieskie i czerwone) są przedstawione pod wykresami. Współczynniki „ $b$ ” z tych równań odnoszą się do wartości przesunięcia chemicznego  $\delta(^{15}\text{N})$  dla stężenia równego zero. Wartości „ $b$ ” z równań (52) i (53) – dla form **10a<sub>1</sub>** i **10b<sub>1</sub>** w acetonie- $d_6$  – zostały użyte w korelacji  $\delta(^{15}\text{N})_{\text{eksp.}}$  vs.  $\sigma(^{15}\text{N})_{\text{obl.}}$ , przedstawionej na wykresie 29 (punkty zaznaczone na czerwono; liczba punktów pomiarowych  $n = 13$ , współczynnik korelacji liniowej  $r = 0.992$ , poszczególne odchylenia standardowe s.d. poprzedzone są znakiem „ $\pm$ ”).

Wykres 29. Korelacja  $\delta(^{15}\text{N})_{\text{eksp.}}$  vs.  $\sigma(^{15}\text{N})_{\text{obl.}}$  dla badanych enaminonów (dane eksperymentalne z  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ). Wykres obejmuje tylko izomery *E*.

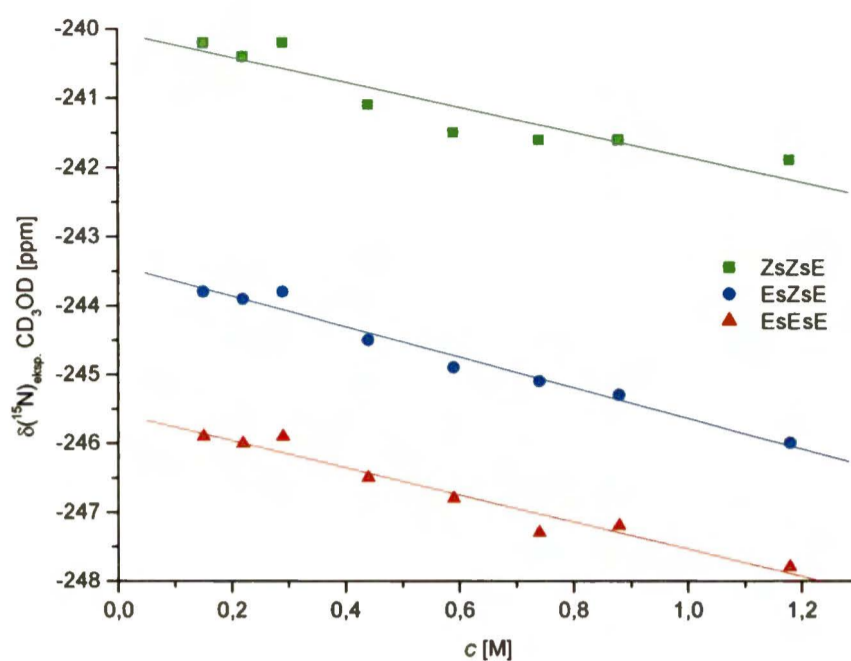


$$\delta(^{15}\text{N})_{\text{eksp.}} = [-1.0005(\pm 0.0401)\sigma(^{15}\text{N})_{\text{obl.}} - 127.56(\pm 5.89)] \pm 2.71 \text{ [ppm]} \quad (57)$$

Rotamery enaminoketonu **11** były widoczne tylko w  $\text{CD}_3\text{OD}$ , w  $\text{CDCl}_3$  i  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  obserwuje się tylko izomer *Z*, poza tym związek **11** zachowuje się podobnie jak **10**:

1. Dla wszystkich trzech izomerów enaminoketonu **11** obserwuje się wyraźną zależność przesunięcia chemicznego  $\delta(^{15}\text{N})$  od stężenia próbki – w miarę rozcieńczania maleje ekranowanie atomu azotu. W przypadku izomeru *Z* zmienność ta obejmuje zakres około 1.5 ppm, natomiast dla izomerów *E* jest większa i wynosi około 2.5 ppm (por. *wykres 30*) – (liczba punktów pomiarowych:  $n = 8$ ; współczynniki korelacji liniowej:  $r = 0.924$  (58),  $0.988$  (59),  $0.977$  (60), odchylenia standardowe poprzedzone są znakiem „ $\pm$ ”).

Wykres 30. Zależność  $\delta(^{15}\text{N})$  [ppm] vs.  $c$  [M] dla rotamerów związku **11** w  $(\text{CD}_3\text{OD})$ .



$$\delta(^{15}\text{N}) = [-1.8049(\pm 0.3045)c - 240.05(\pm 0.19)] \pm 0.29 \text{ [ppm]} \quad (58)$$

$$\delta(^{15}\text{N}) = [-2.2269(\pm 0.1496)c - 243.41(\pm 0.09)] \pm 0.14 \text{ [ppm]} \quad (59)$$

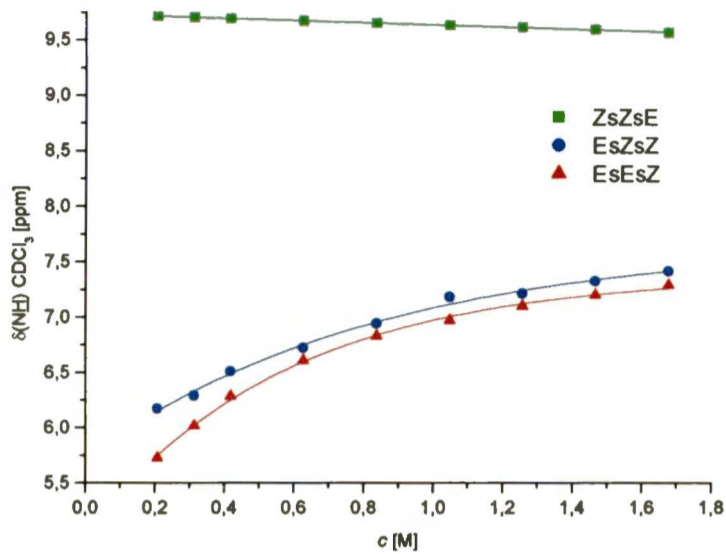
$$\delta(^{15}\text{N}) = [-1.9743(\pm 0.1739)c - 245.57(\pm 0.11)] \pm 0.16 \text{ [ppm]} \quad (60)$$

2. Odpowiednie równania dla poszczególnych form podane są pod wykresem. Podobnie jak dla związku **10** – współczynniki „b” w równaniach odpowiadających izomerom **11a<sub>2</sub>** i **11b<sub>2</sub>** (niebieskie i czerwone) odnoszą się do przesunięć chemicznych  $\delta(^{15}\text{N})$  w stężeniu równym zero. Nie uwzględniłam ich na *wykresie 29*, ponieważ został on skonstruowany dla chlorku metylenu- $d_2$ , a przesunięcia  $\delta(^{15}\text{N})$  w metanolu- $d_4$  znacznie różnią się od wartości w  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ .

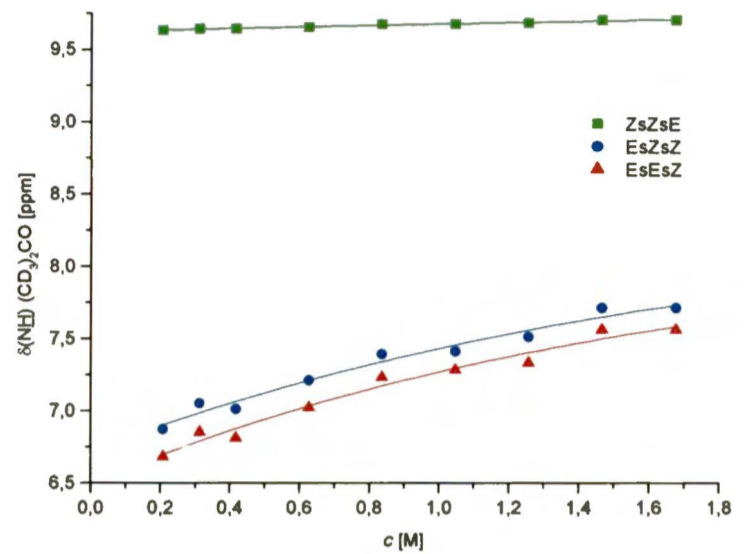
Pomiary widm MRJ w różnych stężeniach wykonane dla enaminoketonu **10** dostarczyły jeszcze jednej bardzo interesującej informacji. Otóż, przesunięcie chemiczne protonów związanych z atomem azotu  $\delta(\text{NH})$  również odzwierciedla zmiany zależne od stężenia (por. *wykresy 31* i *32*). Zarówno w  $\text{CDCl}_3$ , jak i w acetonie- $d_6$  przesunięcie chemiczne  $\delta(\text{NH})$  izomeru Z pozostaje właściwie niezmiennie w całym zakresie stężeń, podczas gdy dla obu izomerów E zaobserwowałam przesuwanie się sygnałów  $\text{NH}$  w kierunku wyższego pola (wzrost ekranowania) w miarę rozcieńczania próbki. Zależne od stężenia zmiany pozycji sygnałów  $\text{NH}$  rotamerów związku **10** w  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  zilustrowałam na *rysunku 20*.



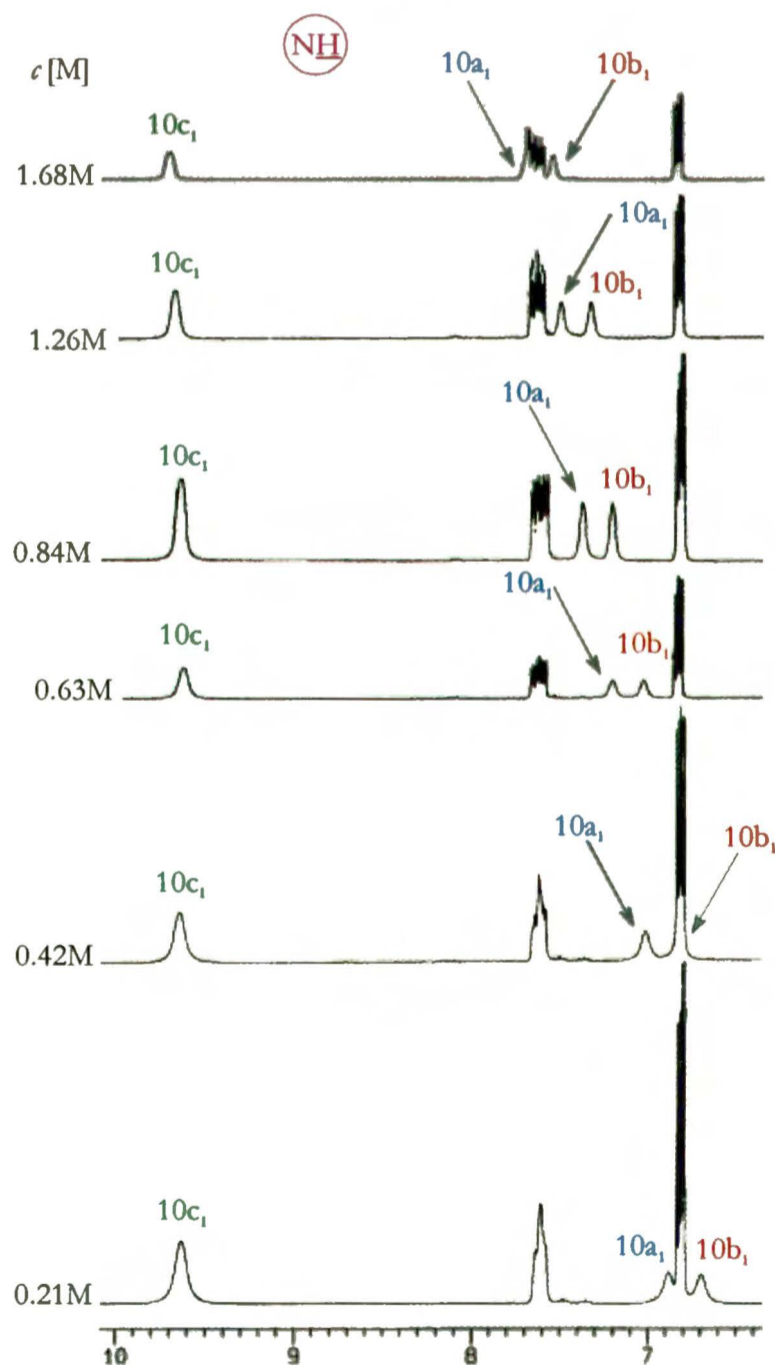
Wykres 31. Zależność  $\delta(\text{NH})$  [ppm] vs.  $c$  [M] (różne rotamery związku **10** w  $(\text{CDCl}_3)$ ).



Wykres 32. Zależność  $\delta(\text{NH})$  [ppm] vs.  $c$  [M] (różne rotamery związku **10** w  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ).



Rysunek 20. Zależne od stężenia zmiany przesunięcia chemicznego  $\delta(\text{NH})$  rotamerów enaminoketonu **10**  $((\text{CD}_3)_2\text{CO})$ .

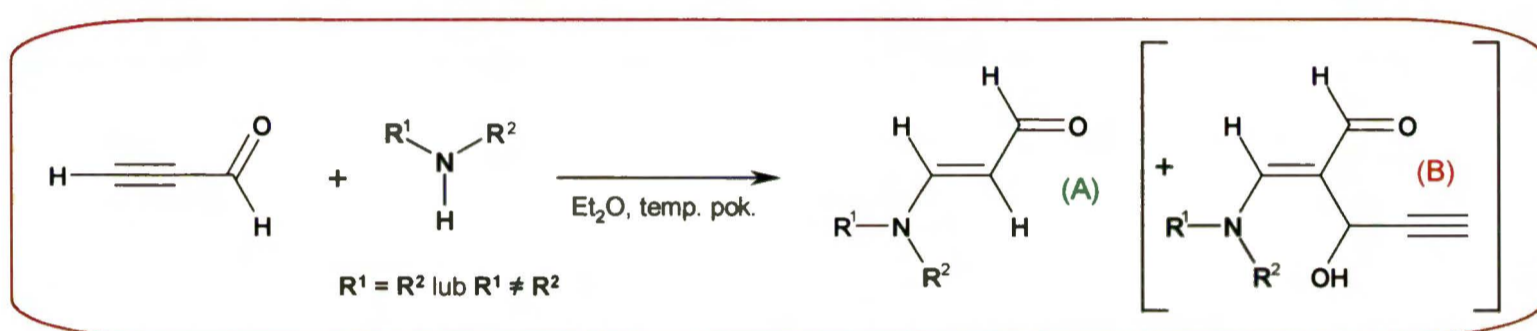


## 6. Synteza enaminoaldehydów – interesujące produkty uboczne

Ostatnim zagadnieniem, które chciałabym poruszyć w opisywaniu swoich badań, jest nieoczekiwany przebieg reakcji addycji niektórych amin drugorzędowych do aldehydu propynowego podczas syntezy enaminoaldehydów.

Reakcja przyłączenia amin drugorzędowych do aldehydu propynowego (propargilowego) została opisana przez Wille'go i Saffera w 1950 roku [238] i była wielokrotnie powtarzana w innych zespołach badawczych [169, 239]. Addycja aminy do aldehydu była prowadzona przez tych autorów w temperaturze pokojowej, w eterze dietylowym – w tych warunkach reakcja przebiega praktycznie ilościowo, a jej głównym produktem jest odpowiedni enaminoaldehyd (A) – por. *schemat 22*.

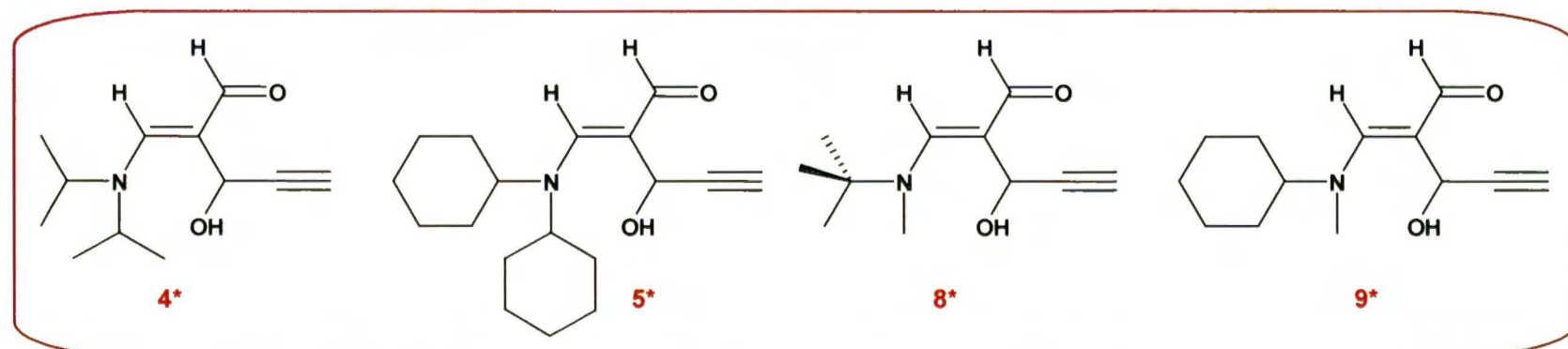
*Schemat 22.* Addycja amin drugorzędowych do aldehydu propynowego.



W przypadku kilku zatłoczonych sterycznie amin okazało się, że po obniżeniu temperatury do około  $-30^{\circ}\text{C}$  – obok oczekiwanego enaminoaldehydu (A) – powstawał jeszcze jeden, niespodziewany produkt uboczny (B) ze średnią wydajnością około 30% (*schemat 22*). Produkty tego typu otrzymałam dla następujących amin 2°: *i*Pr<sub>2</sub>NH, *c*Hex<sub>2</sub>NH, *t*Bu(Me)NH i *c*Hex(Me)NH. Są to aminy sterycznie zatłoczone, o zwiększonej nukleofilowości atomu azotu.

Struktury nowych związków ustaliłam stosując różne metody spektroskopowe (zmierzyłam standardowe widma MRJ, widma MRJ CP MAS, korelacje ROESY i TOCSY oraz widma MS, IR, UV i CD) i potwierdziłam za pomocą pomiarów krystalograficznych (dla enaminoaldehydu 4\*). Na podstawie połączonych danych stwierdziłam, że nowe związki mają strukturę pokazaną na *schemacie 23*.

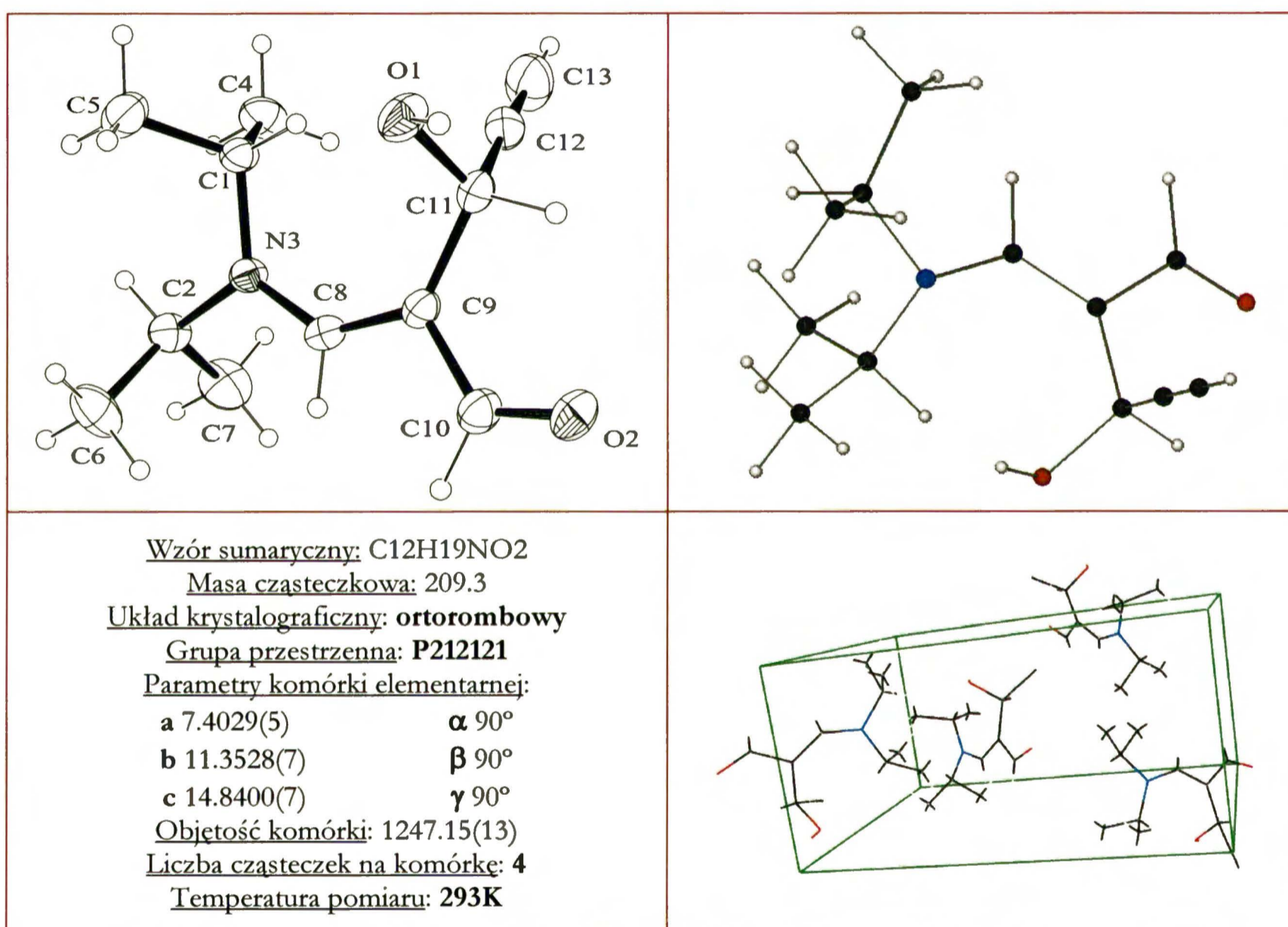
*Schemat 23.* Struktury nowych enaminoaldehydów.



Opis identyfikacji struktury otrzymanych produktów ubocznych chciałabym przedstawić na przykładzie związku 4\*.

Rentgenograficzna analiza strukturalna wykazała, że nowy enaminoaldehyd 4\* krystalizuje jako konglomerat, obecne są kryształy o konfiguracji (R) i (S) na węglu C11 (numeracja atomów według struktury krystalicznej z *rysunku 21*). Podstawowe parametry krystalograficzne zebrałam na *rysunku 21*. Fakt, że jest to mieszanina racemiczna potwierdziłam za pomocą spektroskopii dichroizmu kołowego CD (widma w MeOH i MeCN – brak efektu Cottona) i pomiaru skręcalności właściwej ( $[\alpha]_D^{25} = -0.4, c 0.83, \text{MeOH}$ ).

**Rysunek 21.** Struktura krystaliczna związku 4\* i układ czterech cząsteczek w komórce elementarnej.



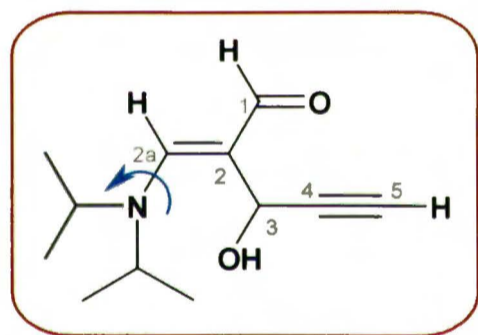
W kryształach występuje wiązanie wodorowe C10=O2...H-O1 o następujących parametrach: d(O1-H) = 0.91(4) Å, d(H...O2) = 1.84(4) Å, d(O2...O1) = 2.727(3) Å, kąt (O2...H-O1) = 165(3)°.

Pomiary widm MRJ ograniczała słaba rozpuszczalność związku. Jest on dobrze rozpuszczalny tylko w metanolu i pirydynie. Widma w CDCl<sub>3</sub> zostały zmierzone w roztworze nasyconym. W identyfikacji struktury nowego związku pomocne były dwuwymiarowe widma korelacyjne <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} przez jedno i więcej wiązań, a także wartości przesunięć chemicznych protonu aldehydowego H1 i protonu winylowego H2a (systematyczna numeracja atomów węgla – por.

poniższy rysunek przy *tabeli 69*). Sygnały te miały postać singletów. W widmie  $^1\text{H}$  MRJ pojawiło się też sprzężenie typu allilowego pomiędzy protonem acetylenowym H5 i protonem H3 ( $^4J(\text{HH}) = 2.2$  Hz). Ważnych informacji dostarczyło też standardowe widmo  $^{13}\text{C}$  MRJ (zakres winylowy i acetylenowy) oraz widmo  $^{13}\text{C}$  MRJ DEPT. Dzięki charakterystycznym wartościom przesunięć chemicznych i rozpoznaniu czwartorzędowych atomów węgla mogłam prawidłowo zinterpretować widmo  $^{13}\text{C}$  MRJ nowego związku.

Niezależnie od analizy krystalograficznej dla enaminoaldehydu **4\*** zostały zmierzone widma  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  MRJ CP MAS. W *tabeli 69* zebrałam przesunięcia chemiczne  $\delta(^1\text{H})$  i  $\delta(^{13}\text{C})$  zmierzone w roztworze oraz  $\delta(^{13}\text{C})$  i  $\delta(^{15}\text{N})$  w ciele stałym. Zgodność wartości  $\delta(^{13}\text{C})$  w  $\text{CDCl}_3$  i CP MAS jest bardzo dobra. Ponadto w ciele stałym cztery grupy metylowe są wyraźnie zróżnicowane. W widmie azotowym  $^{15}\text{N}$  CP MAS obecny jest jeden wąski sygnał ( $\nu_{1/2} \sim 25$  Hz).

*Tabela 69.* Przesunięcia chemiczne  $\delta(^1\text{H})$  (200 MHz) i  $\delta(^{13}\text{C})$  (50 MHz) [ppm] w  $\text{CDCl}_3$  oraz  $\delta(^{13}\text{C})$  (125 MHz) i  $\delta(^{15}\text{N})$  (50 MHz) CP MAS dla związku **4\***.

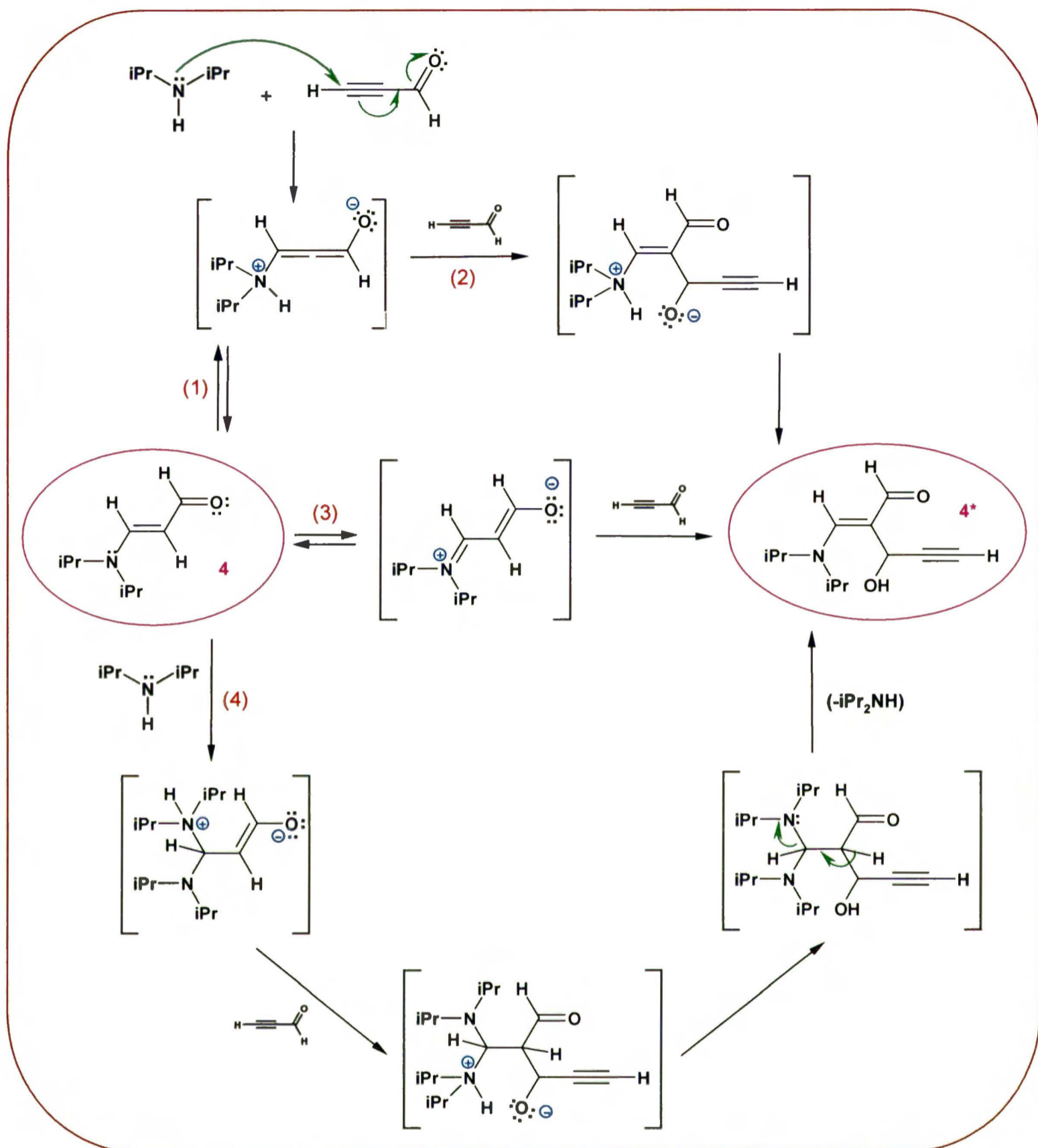


| $\delta(^1\text{H})$ [ppm]            |                 | $\delta(^{13}\text{C})$ [ppm] |                 |              |
|---------------------------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|--------------|
| atom                                  | $\text{CDCl}_3$ | atom                          | $\text{CDCl}_3$ | CP MAS       |
| H1                                    | 8.81            | C1                            | 189.93          | 190.93       |
| H3                                    | 5.63            | C2                            | 111.63          | 114.44       |
| H5                                    | 2.55            | C3                            | 56.95           | 52.50        |
| H2a                                   | 6.61            | C4                            | 84.32           | 86.64        |
| OH                                    | 4.43            | C5                            | 72.74           | 71.06        |
| CH                                    | 4.05            | C2a                           | 153.64          | 157.21       |
| CH                                    |                 | CH                            | 51.73           | 52.40        |
| 2xCH <sub>3</sub>                     | 1.29            | CH                            | 48.14           | 48.73        |
| 2xCH <sub>3</sub>                     |                 | 2xCH <sub>3</sub>             | 23.29           | 23.42; 24.59 |
|                                       |                 | 2xCH <sub>3</sub>             | 21.17           | 19.92; 22.98 |
| $\delta(^{15}\text{N})$ [ppm]: -226.4 |                 |                               |                 |              |

Po przypisaniu nowym aldehydom prawidłowej struktury, przeprowadziłam rozważania na temat prawdopodobnego mechanizmu ich powstawania na przykładzie związku **4\*** (*schemat 24*). W układzie reakcyjnym teoretycznie możliwe są cztery drogi przemian. Produkt główny **4** powstaje w wyniku nukleofilowej addycji sprzężonej aminy do  $\alpha,\beta$ -nienasyconego aldehydu (**1**), natomiast produkt uboczny **4\*** może powstawać w wyniku trzech potencjalnych reakcji:

- (2) – przyłączenia cząsteczki aldehydu do stanu przejściowego wspólnego dla obu związków;
- (3) – reakcji związku głównego **4** z aldehydem propynowym;
- (4) – reakcji typu Baylisa-Hillmana związku głównego **4** z aldehydem propynowym w obecności aminy jako katalizatora.

Schemat 24. Możliwe drogi powstawania produktu ubocznego 4\*.

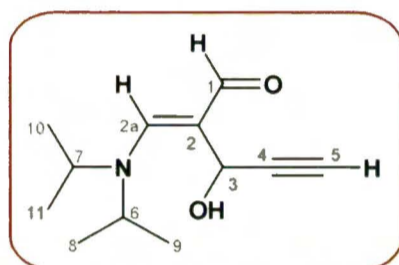


Dla sprawdzenia drogi (3) przeprowadziłam kilka prób reakcji produktu głównego 4 z aldehydem propynowym w różnych proporcjach (1:1, 1:2, 1:5 w temp. pokojowej, 1:1 i 1:2 w  $-30^{\circ}\text{C}$ ) – w żadnej z nich nie zaobserwowałam powstawania produktu ubocznego 4\*. Próbowałam także przebadać możliwą drogę (4) – przeprowadziłam reakcje związku głównego 4 z aldehydem propynowym w proporcji 1:1 w obecności  $\text{NEt}_3$  lub DABCO (zgodnie z przepisem z publikacji Kannana i współautorów [240] o użyciu aldehydów acetylenowych w reakcji Baylisa-Hillmana) – związek 4\* nie powstawał w żadnej z tych prób. Starłam się też zoptymalizować warunki reakcji addycji tak, by otrzymywać jak najwięcej produktu ubocznego 4\* – najkorzystniejszą proporcję (4:4\* 1.8:1)

uzyskałam w reakcji aldehydu z aminą (1:1) w temp.  $-20^{\circ}\text{C}$  prowadzonej przez 3 godziny (szczegóły podaję w części eksperymentalnej (cz.VI, p. 1.3.2).

Nowy enaminoaldehyd **4\*** wykazuje interesujące właściwości z punktu widzenia spektroskopii MRJ. Zostały dla niego zmierzone widma temperaturowe w różnych rozpuszczalnikach: w  $\text{CD}_3\text{CN}$  (od  $-24^{\circ}\text{C}$  do  $+25^{\circ}\text{C}$ ), w  $\text{CDCl}_3$  (od  $-4^{\circ}\text{C}$  do  $+60^{\circ}\text{C}$ ) i w  $\text{D}_2\text{O}$  (od  $+4^{\circ}\text{C}$  do  $+90^{\circ}\text{C}$ ). Do wszystkich pomiarów użyto roztworów nasyconych. W wybranych temperaturach zmierzono także widma 2D TOCSY. Zmiany szerokości połówkowej sygnałów w widmach  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  MRJ w  $\text{CDCl}_3$  w różnych temperaturach przedstawiłam w *tabeli 70*.

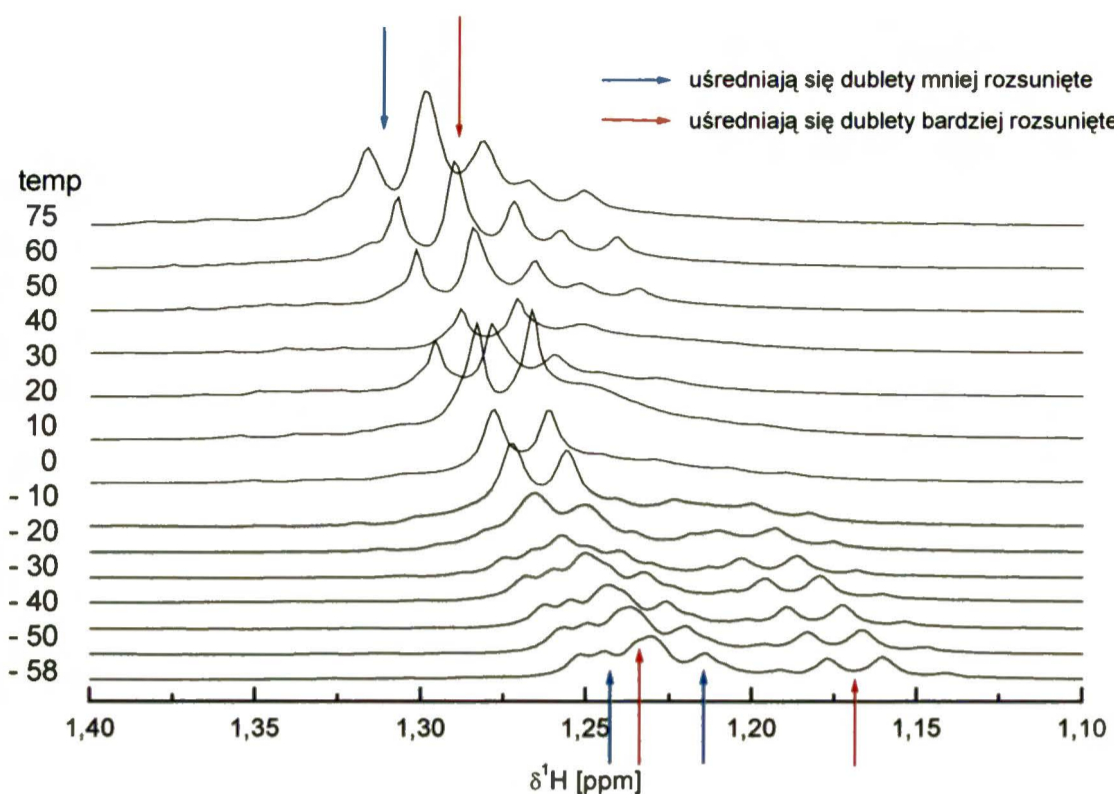
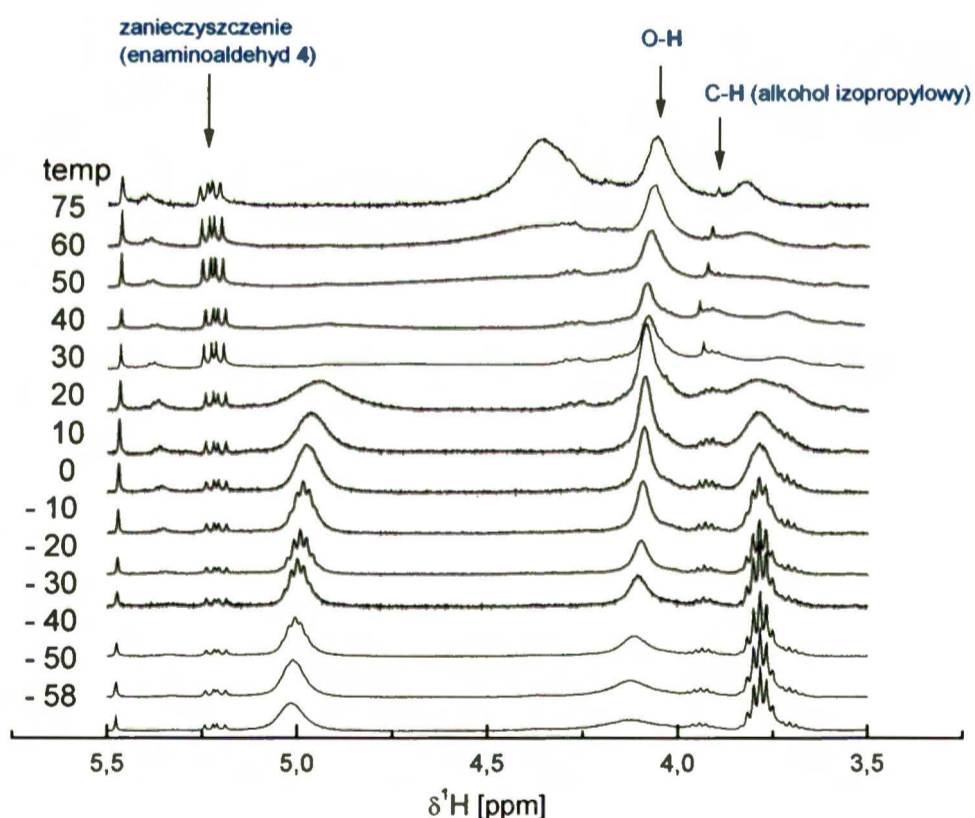
**Tabela 70.** Zmiany szerokości połówkowej  $\nu_{1/2}$  i przesunięć chem.  $\delta(^1\text{H})$  i  $\delta(^{13}\text{C})$  związku **4\*** w zależności od temperatury ( $\text{CDCl}_3$ ). W nawiasach kursywą podane są przesunięcia chem. wybranych atomów.



| 400 MHz*          | $\Delta\nu_{1/2}$ [Hz] ( $\pm 0.1$ dla $^1\text{H}$ ) |                       |                       | 100 MHz*          | $\Delta\nu_{1/2}$ [Hz] ( $\pm 0.4$ dla $^{13}\text{C}$ ) |                       |                            |
|-------------------|---|-----------------------|-----------------------|-------------------|--|-----------------------|----------------------------|
|                   | $-4^{\circ}\text{C}$                                  | $+25^{\circ}\text{C}$ | $+60^{\circ}\text{C}$ |                   | $-4^{\circ}\text{C}$                                     | $+25^{\circ}\text{C}$ | $+60^{\circ}\text{C}$      |
| H1                | 2.0   | 2.9                   | 4.9                   | C1                | 1.5  | 2.3                   | 2.2                        |
| H3                | 3.0   | 3.2                   | 2.1                   | C2                | 0.9  | 2.5                   | 2.3                        |
| H5                | 1.0   | 1.7                   | 4.0                   | C3                | 3.1  | 2.7                   | ~10                        |
| H2a               | 1.4   | 2.5                   | 14.5                  | C4                | 0.6  | 1.3                   | 1.3                        |
| H6                | ~29 (3.69)  | ~220 (3.85)           | ~47 (4.17)            | C5                | 0.9  | 2.3                   | 3.6                        |
| H7                | ~28 (4.66)  | ~220 (4.50)           | ~47 (4.17)            | C2a               | 1.6  | 2.8                   | ~30                        |
| H8/H9;<br>H10/H11 | 11.5 (1.27)   | 2.3 (1.28)            | 2.1 (1.282; 1.287)    | C6                | ~13 (52.11)  | ~250 (~52)            | ~55 (49.80)                |
| OH                | 10.7 (4.82)   | 6.8 (4.49)            | nie obserwowane       | C7                | ~12 (47.24)  | ~250 (~48)            | ~55 (49.80)                |
|                   |   |                       |                       | C8/C9;<br>C10/C11 | ~12 (24.23; 23.03; 20.73; 20.18)                         | ~100 (21-23)          | ~30 (22.50)<br>~16 (21.80) |

\*widma zmierzone przez dr hab. J. Wójcika z IBB PAN

Zmiany temperatury powodują poszerzenie pewnych sygnałów: C3, C2a, C6-C11 oraz H2a i H6-H11. Niektóre z nich w niskiej temperaturze rozszczepiają się na dwie linie (H6, H7, C6, C7), inne zaś na cztery linie o tej samej intensywności. Pierwszy z tych efektów można wyjaśnić *zabamowaną rotacją wokół wiązania C2a-N*, drugi – *zabamowaną rotacją wokół wiązań C6-N i C7-N*. Na *rysunkach 22 i 23* przedstawiłam zależne od temperatury zmiany przesunięć chemicznych protonów  $\text{CH}_3$  i  $\text{CH}$  grup *iPr* (pomiar w  $\text{CD}_3\text{CN}$  w szerokim zakresie temperatur).

Rysunek 22. Zależne od temperatury zmiany przesunięcia chemicznego protonów  $\text{CH}_3$  grup  $i\text{Pr}$ .Rysunek 23. Zależne od temperatury zmiany przesunięcia chemicznego protonów  $\text{CH}$  grup  $i\text{Pr}$ .

Powyższe pomiary zostały przeprowadzone dla mieszaniny racemicznej. W celu rozdzielenia enancjomerów, związek **4\*** został przekazany do Instytutu Farmacji PAN. Próba powiodła się – rozdział ten został wykonany przy zastosowaniu techniki HPLC (kolumny z wypełnieniem chiralnym – mgr P. Baran). Otrzymane enancjomery, różniące się kolorem (jeden jest biały, drugi – bladożółty), będą przedmiotem dalszych badań.

## VI. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

### 1. Syntezy związków modelowych

Synteza w przypadku mojej pracy była narzędziem pomocniczym, co wiązało się z wyborem możliwie najprostszymi metod otrzymywania związków modelowych przy użyciu prostych, tanich, łatwo dostępnych substratów. W etapie końcowym najważniejsza była czystość produktów, łatwość ich wydzielenia z mieszanin reakcyjnych, zminimalizowanie ryzyka wystąpienia produktów ubocznych (łatwy proces oczyszczania) – to wszystko oczywiście w miarę możliwości przy dobrej wydajności reakcji. Jednak to jakość, a nie ilość produktu była dla mnie najważniejszym kryterium.

Badane związki z reguły otrzymywałam w stosunkowo niewielkich ilościach (<1 g), wystarczających do rejestracji wszystkich zaplanowanych widm MRJ, dlatego też do ich oczyszczania stosowałam najczęściej chromatografię kolumnową, rzadziej destylację lub krystalizację. Związki znane identyfikowałam za pomocą metody MRJ, a otrzymane widma porównywałam z danymi literaturowymi. Muszę jednak nadmienić, że dla niektórych znanych i opisanych w literaturze związków brakuje odpowiednich danych spektralnych. Identyfikację związków nieznanymi przeprowadzałam na podstawie kompleksowej charakterystyki spektralnej (widma MRJ, MS oraz IR), a w przypadku związków stałych także za pomocą analizy elementarnej (enaminony oleiste bardzo łatwo chłoną wodę z otoczenia, dlatego próby wykonania dla nich analizy elementarnej nie powiodły się – do obliczonego składu procentowego zawsze należało dodać kilka cząsteczek wody, dopiero wówczas wyznaczone wartości zgadzały się z obliczonymi).

Wszystkie reakcje prowadziłam w atmosferze argonu, stosując mieszadło magnetyczne. Rozpuszczalniki używane do syntez przygotowywałam w następujący sposób: *eter dietylowy* – wstępnie suszyłam nad KOH, później destylowałam z nad glinowodoru litu i przechowywałam nad sodem; *chlerek metylenu* – ogrzewałam przez 3 godziny nad P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (20 g/L) i oddestylowałam.

Do syntez używałam handlowo dostępnych amin firm: Fluka (MeNH<sub>2</sub>, EtNH<sub>2</sub>, *n*PrNH<sub>2</sub>, *i*PrNH<sub>2</sub>, Me<sub>2</sub>NH, Et<sub>2</sub>NH, *i*Pr<sub>2</sub>NH), Aldrich (*c*HexNH<sub>2</sub>, *c*Hex<sub>2</sub>NH, *c*Hex(Me)NH, *i*Pr(Me)NH, *t*Bu(Me)NH), Merck (*t*BuNH<sub>2</sub>) i BDH Reagent (Bn<sub>2</sub>NH), które w razie potrzeby destylowałam bezpośrednio przed reakcją. Lotne aminy używałam w postaci roztworów – MeNH<sub>2</sub> i EtNH<sub>2</sub> w Et<sub>2</sub>O, a Me<sub>2</sub>NH w MeOH. Związki wyjściowe – 3-butyn-2-ol (Schuchardt), alkohol 2-propynowy (Aldrich), kwas propynowy (Merck) i ester etylowy kwasu propynowego (Merck) destylowałam bezpośrednio przed reakcją. Ekstrakty organiczne suszyłam nad bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> lub MgSO<sub>4</sub> i odparowywałam na wyparce obrotowej w temperaturze łaźni nie przekraczającej 30°C. Przebieg reakcji kontrolowałam za pomocą chromatografii cienkowarstwowej na płytkach z folii aluminiowej



pokrytej żel krzemionkowym (60 F<sub>254</sub>, Merck) lub obojętnym tlenkiem glinu (150 F<sub>254</sub>, type T, Merck). Chromatogramy wywoływałam w świetle UV (254 nm). Do chromatografii kolumnowej stosowałam obojętny tlenek glinu (LPP-H „OCh” Lublin) lub żel krzemionkowy 60 (0.040-0.063 mm, Merck).

Temperatury topnienia oznaczałam za pomocą aparatu Koflera firmy Bötius i podałam niekorygowane.

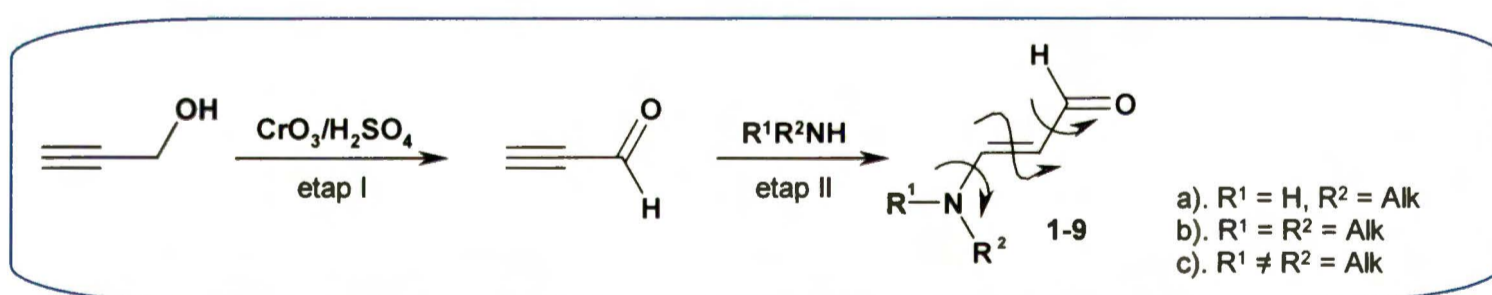
Do nazewnictwa związków wykorzystywałam nakładkę *AutoNom2000* (*Automatic Nomenclature*), która jest składnikiem programu *IsisDraw2.5*. Korzystałam również z nazw podawanych w bazach *Beilstein*.

Przy opisach metod otrzymywania enaminonów (enaminoketonów, enaminoaldehydów, enaminoestrów) oraz 3-halogenopropenamidów przedstawiłam ogólne procedury syntezy dla całych serii związków, a szczegóły (ilość substratów, wydajność reakcji itp.) zestawiałam w odpowiednich tabelach, natomiast w przypadku kwasów 3-halogenopropenowych, których sposoby otrzymywania są różne, przedstawiłam szczegółowe przepisy dla konkretnych związków.

## 1.1. Enaminony

Do syntezy enaminonów wybrałam metodę bezpośredniej addycji amin do związków acetylenokarbonylowych. Jest ona prosta, substraty są tanie i łatwo dostępne, a niebezpieczeństwo otrzymania niepożądanych produktów ubocznych jest minimalne.

### 1.1.1. Enaminoaldehydy (1–9):



Schemat 25. Otrzymywanie enaminoaldehydów.

#### Etap I: Otrzymywanie 2-propynalu [241]:

Przygotowałam układ reakcyjny złożony z kolby trój szyjnej 500 mL wyposażonej we wkraplacz z wyrównywaniem ciśnienia, termometr i system do wprowadzania argonu. Przez boczną rurkę do kolby przyłączyłam za pomocą węży zestaw trzech wymrażalników z odbieralnikami, na końcu którego zamontowałam manometr i dołączyłam pompkę wodną.

W kolbie umieściłam alkohol 2-propynowy (30 mL, 0.52 M) w schłodzonym uprzednio do temperatury pokojowej roztworze H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O (33.75 mL/50 mL), a we wkraplaczu – roztwór

CrO<sub>3</sub> (52.5 g, 0.525 M) w H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O (33.75 mL/100 mL). Zawartość kolby schłodziłam do 10°C. Następnie pierwszy odbieralnik schłodziłam do -15°C, a dwa pozostałe do -78°C. Obniżyłam ciśnienie w układzie do 20 mmHg i przez 3.5 godziny wkraplałam roztwór utleniający intensywnie mieszając i utrzymując temperaturę reakcji w granicach 2-10°C. Po wkropleniu całości pozostawiłam mieszaninę do ogrzania się do temp. pokojowej, po czym odłączyłam próżnię i pozwoliłam odbieralnikom ogrzać się do temp. pokojowej. W pierwszym odbieralniku była prawie sama woda, zaś zawartość dwóch pozostałych kolbek połączyłam i wysuszyłam nad MgSO<sub>4</sub>. Całkowita wydajność – 9 g (35%). Otrzymany surowy produkt używałam do dalszych reakcji.

Etap II: Addycja amin do wiązania podwójnego:

Addycję amin oparłam na ogólnym przepisie literaturowym [169], według którego do eterowego roztworu aldehydu dodaje się eterowy roztwór aminy w stosunku aldehyd:amina 1:1 i miesza przez 12 godzin w temperaturze pokojowej, po czym eter odparowuje się, a otrzymany produkt oczyszcza odpowiednio dobraną metodą.

Zauważyłam, że reakcja ta dobrze zachodzi także w niskiej temperaturze i po około 3-4 godzinach mieszania kontrola chromatograficzna wykazuje obecność tylko jednego produktu (w niektórych przypadkach były dwa produkty – patrz niżej). W związku z tym do otrzymywania enaminoaldehydów wykorzystałam niską temperaturę i krótszy czas reakcji.

W powyższych warunkach w przypadku reakcji aldehydu z aminami zatłoczonymi sterycznie (o zwiększonej nukleofilowości) – *i*Pr<sub>2</sub>NH, *c*Hex<sub>2</sub>NH, Me(*t*Bu)NH, Me(*c*Hex)NH – na płytkach kontrolnych TLC (SiO<sub>2</sub>, eluent: AcOEt) powyżej plamki głównego enaminoaldehydu wyraźnie było widać dość intensywną plamkę pochodzącą od produktu ubocznego. W dwóch przypadkach – *i*Pr<sub>2</sub>NH i *c*Hex<sub>2</sub>NH – udało mi się wyizolować i scharakteryzować te związki. W reakcjach z pozostałymi dwiema aminami produkt uboczny był widoczny jedynie w widmie <sup>1</sup>H MRJ w śladowych ilościach, a próby wyizolowania nie powiodły się. Dla reakcji z *i*Pr<sub>2</sub>NH, zmieniając proporcje substratów i temperaturę reakcji, zoptymalizowałam warunki, w których udział produktu ubocznego był największy. Podaję je poniżej.

Warunki, w których proporcja związków 4 : 4\* była największa (1.8 : 1):

Do schłodzonego do -20°C roztworu aldehydu propargilowego (0.24 g, 4.5 mM) w eterze dietylowym (3 mL) wkropiłam powoli roztwór diizopropylaminy (0.63 mL, 4.5 mM) w eterze (3 mL) i całość mieszałam przez 3 godziny. Pod koniec wkraplania wytrącał się osad produktu ubocznego 4\*. Po ogrzaniu do temperatury pokojowej zdekantowałam eterowy roztwór znad osadu. Osad przemyłam kilkakrotnie eterem, pozostałość odsączyłam i wysuszyłam pod argonem. Połączyłam wszystkie warstwy eterowe i odparowałam rozpuszczalnik – pozostałość zawierała

obydwa związki ze znaczną przewagą produktu głównego. Rozdzieliłam je za pomocą chromatografii kolumnowej na obojętnym  $\text{Al}_2\text{O}_3$  ( $\phi = 2.5$  cm,  $h = 18$  cm) wymywając związek główny (4) układem AcOEt/heksan w stosunku 1:4, zaś związek uboczny (4\*) gradientowo – 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 5:1. Enaminoaldehyd 4 przekryształizowałam z heksanu, otrzymując bladeżółte igły o t.t. 67-68°C. Produkt uboczny 4\* miał postać kremowego proszku, na potrzeby rentgenowskiej analizy strukturalnej otrzymałam kilka bezbarwnych kryształów o t.t. 166-167°C (AcOEt). Związek 4\* przechowywałam pod argonem (szybko ciemnieje przy dostępie powietrza).

W podobny sposób starałam się rozdzielić związki 5 i 5\* (po reakcji z dicykloheksyloaminą), jednak w tym przypadku związek uboczny został wymyty z kolumny tylko częściowo, nawet po zastosowaniu samego octanu etylu jako eluenta. Nie udało mi się otrzymać kryształów odpowiednich dla wykonania rentgenowskiej analizy strukturalnej. W tej reakcji proporcja produktów wynosiła 3.5 : 1.

Produkty uboczne reakcji aldehydu propynowego z *t*Bu(Me)NH i *c*Hex(Me)NH były widoczne w śladowej ilości tylko w widmach  $^1\text{H}$  MRJ i jedynie na tej podstawie zidentyfikowałam ich obecność w mieszaninach poreakcyjnych. Szczegóły syntetyczne zestawiałam w *tabeli 71*.

*Tabela 71.* Dane charakteryzujące reakcje otrzymywania enaminoaldehydów.

| Lp. | Enaminoaldehyd                             | Ilość aminy <sup>a</sup>                | Warunki reakcji | Wydajność                 | Postać produktu                             | Oczyszczanie  |
|-----|--|---|-----------------|---------------------------|---|---|
| 1   | <i>i</i> Pr–NH–CH=CH–CHO                   | 0.38 mL                                 | -30°C, 4 h      | 0.45 g (89%)              | pomarańczowy olej                           | sączenie przez $\text{Al}_2\text{O}_3$                |
| 2   | $\text{Me}_2\text{N–CH=CH–CHO}$            | 2.2 mL<br>(2M r-ru w MeOH) <sup>*</sup> | -30°C, 3.5 h    | 0.40 g (92%)              | żółty olej                                  | sączenie przez $\text{Al}_2\text{O}_3$                |
| 3   | $\text{Et}_2\text{N–CH=CH–CHO}$            | 0.47 mL                                 | -20°C, 3.5 h    | 0.52 g (92%)              | żółty olej                                  | sączenie przez $\text{Al}_2\text{O}_3$                |
| 4   | <i>i</i> Pr <sub>2</sub> N–CH=CH–CHO       | 0.63 mL                                 | -20°C, 3.5 h    | 4: 0.44 g<br>4*: 0.25 g   | 4: żółte igły;<br>4*: kremowy proszek       | chromatografia kolumnowa, kryształizacja <sup>c</sup> |
| 5   | <i>c</i> Hex <sub>2</sub> N–CH=CH–CHO      | 0.90 mL                                 | -20°C, 3.5 h    | 5: 0.69 g<br>5*: 0.05 g   | 5: żółty proszek;<br>5*: bladeżółty proszek | chromatografia kolumnowa, kryształizacja <sup>c</sup> |
| 6   | $\text{Bn}_2\text{N–CH=CH–CHO}$            | 0.86 mL                                 | -20°C, 3.5 h    | 1.11 g (98%)              | pomarańczowy olej                           | sączenie przez $\text{Al}_2\text{O}_3$                |
| 7   | $\text{Me}(i\text{Pr})\text{N–CH=CH–CHO}$  | 0.48 mL                                 | -20°C, 3 h      | 0.55 g (97%)              | pomarańczowy olej                           | sączenie przez $\text{Al}_2\text{O}_3$                |
| 8   | $\text{Me}(t\text{Bu})\text{N–CH=CH–CHO}$  | 0.55 mL                                 | -20°C, 3 h      | 0.60 g (94%) <sup>b</sup> | pomarańczowy olej                           | chromatografia kolumnowa <sup>a</sup>                 |
| 9   | $\text{Me}(c\text{Hex})\text{N–CH=CH–CHO}$ | 0.60 mL                                 | -20°C, 3 h      | 0.69 g (96%) <sup>b</sup> | pomarańczowy olej                           | chromatografia kolumnowa <sup>a</sup>                 |

<sup>a</sup> – 4.5 mM aminy (na użyte 4.5 mM aldehydu)

<sup>b</sup> – wymycie produktu ubocznego nie powiodło się z uwagi na jego śladowe ilości w mieszaninie poreakcyjnej

<sup>c</sup> – kryształizacja z heksanu z dodatkiem kilku kropli AcOEt

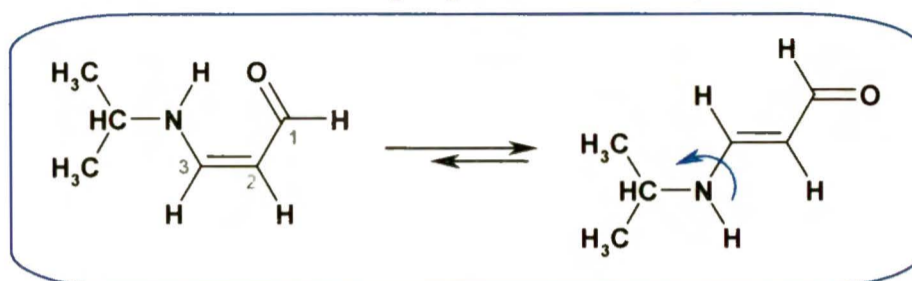
\* – nadmiar z uwagi na dużą lotność aminy

\* \* \* \* \*

Identyfikacja otrzymanych enaminoaldehydów (widma MRJ zmierzone w temp. pokojowej):

### 1. 3-Izo-propyloamino-propenal ( $C_6H_{11}NO$ , $M = 113.2$ )

Skomplikowane widmo mieszaniny poreakcyjnej (kilka możliwych konformacji związku). Przesunięcia chemiczne protonów i atomów węgla dla poszczególnych konformerów przypisałam na podstawie artykułu Gomeza-Sancheza i współpracowników [174]:



$^1H$  MRJ (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]:

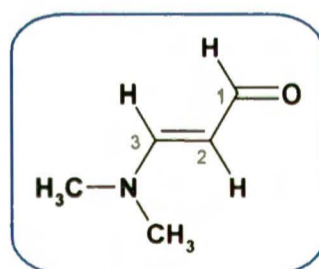
**Konformer ZZE:** 1.19 (d, 6H,  $2 \times \underline{CH_3}$ ,  $J = 6.4$  Hz), 3.43 (m, 1H,  $\underline{CH}$ ), 4.94 (dd, 1H, H2,  $J(H2H3) = 7$  Hz,  $J(H2H1) = 2.4$  Hz), 6.82 (qd, 1H, H3,  $J(H3NH) = 13.2$  Hz,  $J(H3H2) = 7$  Hz,  $J(H3H1) = 3$  Hz), 9.06 (dd, 1H, H1,  $J(H1H3) = 3$  Hz,  $J(H1H2) = 2.4$  Hz), 9.89 (brs, 1H,  $\underline{NH}$ )

**Konformery EEE/EEZ:** 1.24 (d, 6H,  $2 \times \underline{CH_3}$ ,  $J = 6.4$  Hz), 3.49 (br, 1H,  $\underline{CH}$ ), 5.28 (dd, 1H, H2,  $J(H2NH) = 13.2$  Hz,  $J(H2H1) = 8.4$  Hz), 5.37 (brs, 1H,  $\underline{NH}$ ), 7.07 (m, 1H, H3), 9.04 (d, 1H, H1,  $J(H1H2) = 8.4$  Hz)

$^{13}C$  MRJ (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]:

**Konformer ZZE:** 23.58 ( $2 \times \underline{CH_3}$ ), 50.36 ( $\underline{CH}$ ), 94.17 (C2), 151.49 (C3), 187.73 (C1)

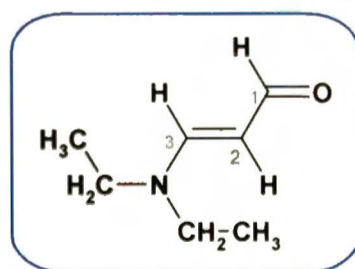
### 2. 3-Dimetyloamino-propenal ( $C_5H_9NO$ , $M = 99.1$ ) [159, 177b, 242, 243b]



$^1H$  MRJ (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 2.77 (s, 3H,  $\underline{CH_3}$ ), 3.05 (s, 3H,  $\underline{CH_3}$ ), 5.02 (dd, 1H, H2,  $J_1 = 12.7$  Hz,  $J_2 = 8.4$  Hz), 6.97 (d, 1H, H3,  $J = 12.7$  Hz), 8.94 (d, 1H, H1,  $J = 8.4$  Hz)

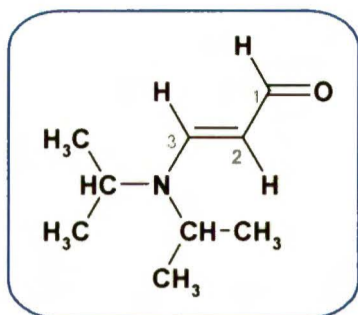
$^{13}C$  MRJ (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 37.01 ( $\underline{CH_3}$ ), 44.73 ( $\underline{CH_3}$ ), 101.14 (C2), 160.34 (C3), 188.91 (C1)

### 3. 3-Dietyloamino-propenal ( $C_7H_{13}NO$ , $M = 127.2$ ) [244a, 245]



$^1H$  MRJ (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 1.16 (bt, 6H,  $2 \times \underline{CH_3}$ ), 3.23 (brq, 4H,  $2 \times \underline{CH_2}$ ), 5.13 (dd, 1H, H2,  $J_1 = 12.8$  Hz,  $J_2 = 8.4$  Hz), 6.97 (d, 1H, H3,  $J = 12.8$  Hz), 8.99 (d, 1H, H1,  $J = 8.4$  Hz)

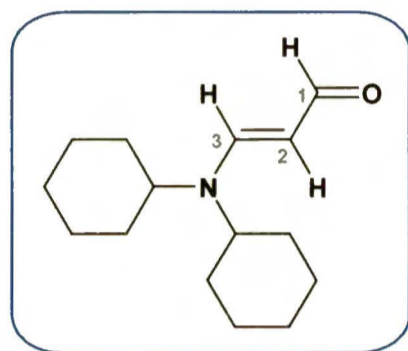
$^{13}C$  MRJ (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 11.26 ( $\underline{CH_3}$ ), 14.47 ( $\underline{CH_3}$ ), 42.76 ( $\underline{CH_2}$ ), 50.32 ( $\underline{CH_2}$ ), 101.03 (C2), 158.44 (C3), 189.29 (C1)

4. 3-Di-izo-propyloamino-propenal ( $C_9H_{17}NO$ ,  $M = 155.2$ ) [246]

$^1H$  MRJ (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 1.23 (brd, 12 H,  $4 \times CH_3$ ), 3.63 (m, 1H,  $\underline{CH}$ ), 3.84 (m, 1H,  $\underline{CH}$ ), 5.30 (dd, 1H, H2,  $J_1 = 13$  Hz,  $J_2 = 8.6$  Hz), 7.06 (d, 1H, H3,  $J = 13$  Hz), 9.05 (d, 1H, H1,  $J = 8.6$  Hz)

$^{13}C$  MRJ (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 19.43 ( $2 \times \underline{CH_3}$ ), 23.24 ( $2 \times \underline{CH_3}$ ), 48.12 ( $\underline{CH}$ ), 49.41 ( $\underline{CH}$ ), 101.44 (C2), 154.95 (C3), 189.51 (C1)

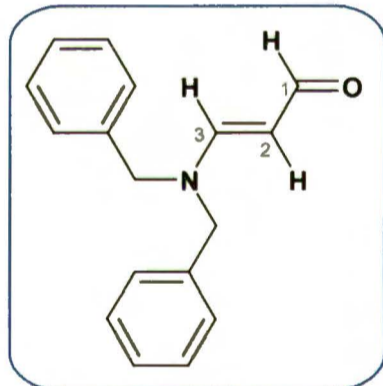
temp. topnienia: 67-68°C (lit. 72-74°C [247])

5. 3-Dicykloheksyloamino-propenal ( $C_{15}H_{25}NO$ ,  $M = 235.4$ ) [246]

$^1H$  MRJ (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 1.26-1.85 (m, 20H,  $10 \times \underline{CH_2}$ ), 3.38 (m, 1H,  $\underline{CH-cHex}$ ), 3.56 (m, 1H,  $\underline{CH-cHex}$ ), 5.28 (dd, 1H, H2,  $J_1 = 13$  Hz,  $J_2 = 8.4$  Hz), 7.06 (d, 1H, H3,  $J = 13$  Hz), 9.02 (d, 1H, H1,  $J = 8.4$  Hz)

$^{13}C$  MRJ (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 25.08 ( $\underline{CH_2}$ ), 25.22 ( $2 \times \underline{CH_2}$ ), 25.65 ( $\underline{CH_2}$ ), 25.88 ( $\underline{CH_2}$ ), 26.09 ( $2 \times \underline{CH_2}$ ), 29.88 ( $\underline{CH_2}$ ), 34.18 ( $2 \times \underline{CH_2}$ ), 56.48 ( $\underline{CH}$ ), 58.26 ( $\underline{CH}$ ), 101.23 (C2), 155.39 (C3), 188.26 (C1)

temp. topnienia: 123-124°C (lit. 125-126°C [246])

6. 3-Dibenzyloamino-propenal ( $C_{17}H_{17}NO$ ,  $M = 251.3$ )

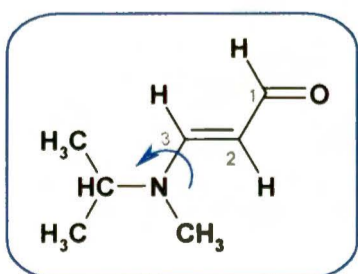
$^1H$  MRJ (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 4.34 (s, 2H,  $\underline{CH_2}$ ), 4.45 (s, 2H,  $\underline{CH_2}$ ), 5.44 (dd, 1H, H2,  $J_1 = 12.8$  Hz,  $J_2 = 8.0$  Hz), 7.24 (d, 1H, H3,  $J = 12.8$  Hz), 9.22 (d, 1H, H1,  $J = 8.0$  Hz)

$^{13}C$  MRJ (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 53.19 ( $\underline{CH_2}$ ), 65.80 ( $\underline{CH_2}$ ), 126.94, (C2), 138.65 (C3), 189.70 (C1)

MS (ESI, MeOH)  $m/z$ : 525.3 [ $2M+Na$ ] $^+$ , 502.3 [ $2M+H$ ] $^+$ , 274.3 [ $M+Na$ ] $^+$ , 252.3 [ $M+H$ ] $^+$

MS (ESI, MeOH)  $m/z$ : 525.3 [ $2M+Na$ ] $^+$ , 502.3 [ $2M+H$ ] $^+$ , 274.3 [ $M+Na$ ] $^+$ , 252.3 [ $M+H$ ] $^+$

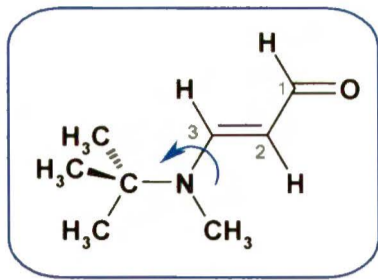
IR (film z  $CH_2Cl_2$ ) [ $cm^{-1}$ ]: 3086, 3062, 3030, 2818, 2751, 1646, 1614, 1584, 1425, 1360, 1329, 1171, 1121

7. 3-[Izo-propylo(metylo)amino]-propenal ( $C_7H_{13}NO$ ,  $M = 127.2$ ) [248]

$^1H$  MRJ (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 1.21 (d, 6H,  $2 \times \underline{CH_3}$ ,  $J = 6.6$  Hz), 2.72 (s, 3H,  $\underline{CH_3}$ ), 3.56 (m,  $\underline{CH}$ , 1H,  $J = 6.6$  Hz), 5.11 (dd, 1H, H2,  $J_1 = 12.2$  Hz,  $J_2 = 8.2$  Hz), 7.13 (d, 1H, H3,  $J_1 = 12.2$  Hz), 9.03 (d, 1H, H1,  $J = 8.2$  Hz)

$^{13}C$  MRJ (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 20.76 ( $2 \times \underline{CH_3}$ ), 31.59 (N- $\underline{CH_3}$ ), 57.69 ( $\underline{CH}$ ), 101.14 (C2), 157.91 (C3), 189.20 (C1)

8. 3-[*Tert*-butylo(metylo)amino]-propenal ( $C_8H_{15}NO$ ,  $M = 141.2$ )



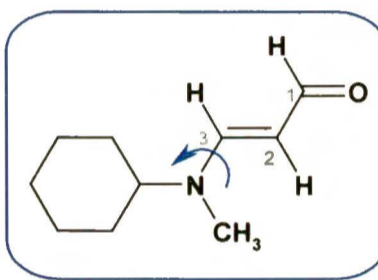
$^1H$  MRJ (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 1.32 (s, 9H,  $3 \times CH_3$ ), 2.78 (s, 3H, N- $CH_3$ ), 5.13 (dd, 1H, H2,  $J_1 = 12.4$  Hz,  $J_2 = 8.6$  Hz), 7.37 (d, 1H, H3,  $J = 12.4$  Hz), 9.04 (d, 1H, H1,  $J = 8.6$  Hz)

$^{13}C$  MRJ (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 28.32 ( $3 \times CH_3$ ), 31.75 (N- $CH_3$ ), 34.76 ( $C(CH_3)_3$ ), 101.66 (C2), 155.67 (C3), 189.53 (C1)

MS (ESI, MeOH)  $m/z$ : 164.3  $[M+Na]^+$ , 142.3  $[M+H]^+$

IR (film z  $CH_2Cl_2$ )  $[cm^{-1}]$ : 2978, 2740, 2685, 1644, 1602, 1561, 1478, 1385, 1317, 1171, 1041

9. 3-[Cykloheksylo(metylo)amino]-propenal ( $C_{10}H_{17}NO$ ,  $M = 167.2$ )



$^1H$  MRJ (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 0.92-1.87 (m, 11H,  $5 \times CH_2$  i CH), 2.77 (s, 3H,  $CH_3$ ), 5.13 (dd, 1H, H2,  $J_1 = 12.6$  Hz,  $J_2 = 8.2$  Hz), 7.15 (d, 1H, H3,  $J = 12.6$  Hz), 9.05 (d, 1H, H1,  $J = 8.2$  Hz)

$^{13}C$  MRJ (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 24.91 ( $CH_2$ ), 25.12 ( $CH_2$ ), 26.11 ( $CH_2$ ), 33.08 ( $CH_2$ ), 33.43 ( $CH_2$ ), 31.42 (N- $CH_3$ ), 66.04 (N-CH), 101.23 (C2), 158.07 (C3), 189.24 (C1)

Analiza elementarna dla wzoru  $C_{10}H_{17}NO$ :

obliczono: 71.81% C, 10.25% H, 8.37% N, 9.57% O

wyznaczono: 71.86% C, 10.26% H, 8.38% N, 9.50% O

MS (ESI, MeOH)  $m/z$ : 357.3  $[2M+Na]^+$ , 190.2  $[M+Na]^+$ , 168.2  $[M+H]^+$

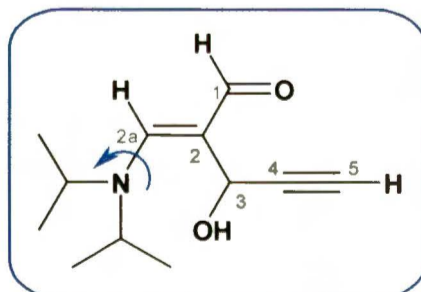
IR (film z  $CH_2Cl_2$ )  $[cm^{-1}]$ : 2933, 2856, 2744, 2689, 1645, 1613, 1473, 1412, 1316, 1166, 1071

temp. topnienia: 67-68°C

\* \* \* \* \*

Identyfikacja produktów ubocznych reakcji aldehydu propynowego z 2° aminami o zwiększonej nukleofilowości (4\*, 5\*, 8\*, 9\*):

4\*. 2-[(Di-*izo*-propyloamino)metyleno]-3-hydroksypent-4-ynal ( $C_{12}H_{19}NO_2$ ,  $M = 209.3$ )



$^1H$  MRJ (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 1.29 (d, 12H,  $4 \times CH_3$ ,  $J = 6.6$  Hz), 2.55 (d, 1H, H5,  $J = 2.4$  Hz), 4.05 (brm, 2H,  $2 \times CH$ ), 4.43 (d, 1H, OH,  $J = 6.8$  Hz), 5.63 (dd, 1H, H3,  $J_1 = 6.8$  Hz,  $J_2 = 2.4$  Hz), 6.61 (s, 1H, H2a), 8.81 (s, 1H, H1)

$^{13}C$  MRJ (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 21.17 ( $2 \times CH_3$ ), 23.29 ( $2 \times CH_3$ ), 48.17 (CH), 51.73 (CH), 56.95 (C3), 72.74 (C5), 84.32 (C4), 111.63 (C2), 153.64 (C2a), 189.93 (C1)

$^{13}\text{C}$  MRJ (125 MHz, CP MAS)  $\delta$ [ppm]: 19.92 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 22.98 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 23.42 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 24.59 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 48.73 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 52.40 ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 52.50 (C $\beta$ ), 71.06 (C $\gamma$ ), 86.64 (C $\delta$ ), 114.44 (C2), 157.21 (C2 $a$ ), 190.93 (C1)

$^{15}\text{N}$  MRJ (50 MHz, CP MAS)  $\delta$ [ppm]: -226.37 ( $\nu_{1/2} \sim 25$  Hz)

Analiza elementarna dla wzoru  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ :

obliczono: 68.87% C, 9.15% H, 6.69% N, 15.29% O

wyznaczono: 68.81% C, 9.22% H, 6.61% N, 15.36% O

MS (EI) m/z(%): 209 ( $\text{M}^+$ , 29), 192 ( $[\text{M}-\text{OH}]^+$ , 51), 180 (13), 166 (100), 124 (34), 108 (35)

MS (ESI, MeOH) m/z: 441.27  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ , 232.13  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 192.13  $[\text{M}-\text{OH}]^+$

IR (KBr)  $[\text{cm}^{-1}]$ : 3297, 3216, 3007, 2978, 2728, 1632, 1583, 1470, 1383, 1312, 1213, 1103, 1014

UV (MeOH) [nm]: 224.2 (0.2), 287.1 (1.9)

temp. topnienia: 166-167°C

skręcalność właściwa:  $[\alpha]_D^{25} = -0.4$  ( $c$  0.83, MeOH) – racemat

Analiza krystalograficzna:

układ krystalograficzny: ortorombowy

grupa przestrzenna: P212121

parametry komórki elementarnej:

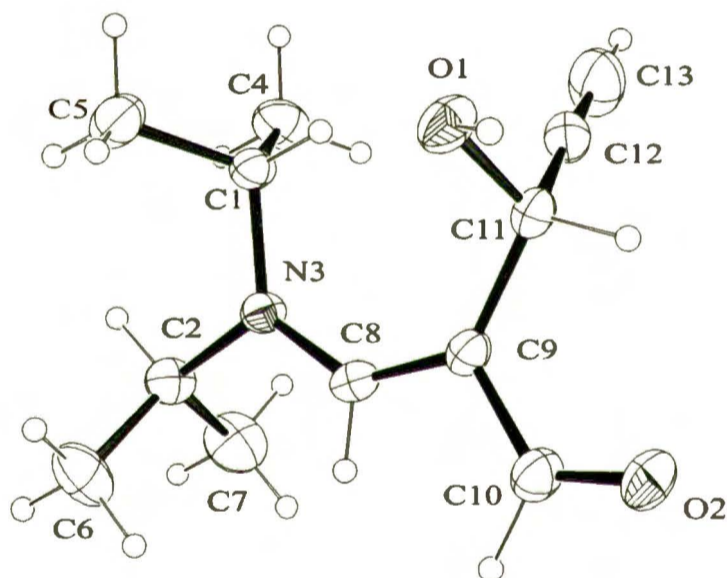
a 7.4029(5), b 11.3528(7), c 14.8400(7) [Å]

$\alpha$  90°,  $\beta$  90°,  $\gamma$  90°

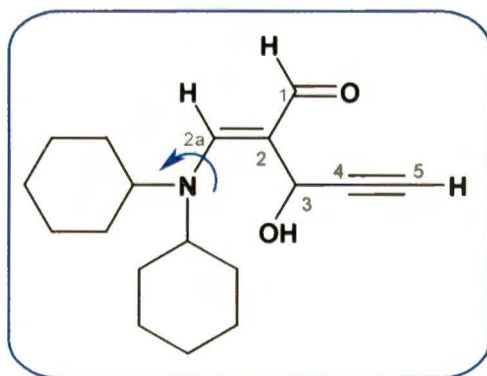
objętość komórki: 1247.15(13) [Å<sup>3</sup>]

liczba cząsteczek na komórkę: 4

temp. pomiaru: 293K



5\*. 2-[(Dicykloheksyloamino)metyleno]-3-hydroksypent-4-ynal ( $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ , M = 289.4)



$^1\text{H}$  MRJ (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ [ppm]: 1.23-1.80 (m, 20H,  $10 \times \underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 2.89 (s, 1H, H5), 2.95 (brm, 1H, N- $\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 3.37 (brm, 1H, N- $\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 4.48 (brs, 1H, OH), 5.86 (d, 1H, H3,  $J = 6.6$  Hz), 6.84 (s, 1H, H2 $a$ ), 8.82 (s, 1H, H1)

$^{13}\text{C}$  MRJ (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ [ppm]: 25.02 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 25.14 ( $2 \times \underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 25.57 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 25.71 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 26.01 ( $2 \times \underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 29.73 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 34.06 ( $2 \times \underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 56.33 (N- $\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 56.88 (C $\beta$ ), 58.19 (N- $\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 72.51 (C $\gamma$ ), 84.46 (C $\delta$ ), 111.56 (C2), 154.49 (C2 $a$ ), 189.69 (C1)

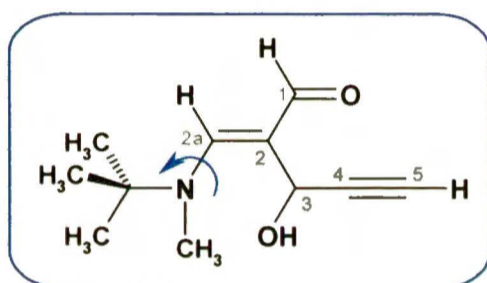
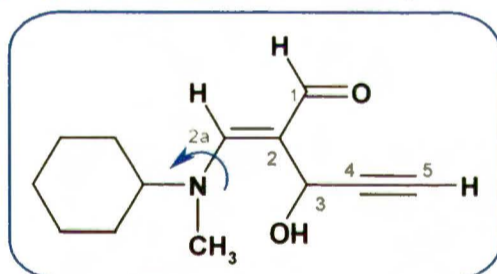
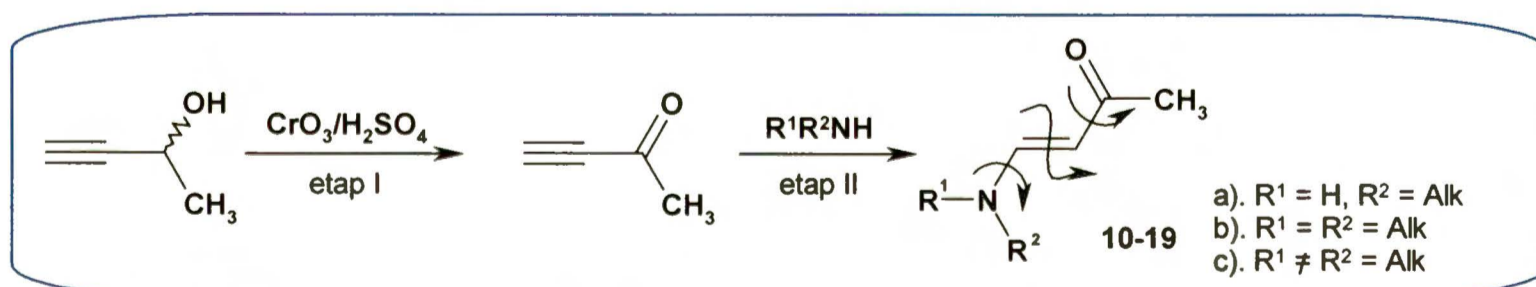
**Analiza elementarna dla wzoru  $C_{12}H_{19}NO_2$ :**

obliczono: 74.70%C, 9.40%H, 4.84%N, 11.06%O

wyznaczono: 74.62%C, 9.36%H, 4.79%N, 11.23%O

MS (ESI, MeOH) m/z: 601.39  $[2M+Na]^+$ , 328.17  $[M+K]^+$ , 312.19  $[M+Na]^+$ , 272.19  $[M-OH]^+$ , 290.21  $[M+H]^+$ IR (KBr)  $[cm^{-1}]$ : 3360, 3273, 2931, 2852, 1591, 1463, 1301, 1244, 1022UV (MeOH)  $[nm]$ : 289.2 (2.0), 225.4 (0.2)

temp. topnienia: 162-163°C

**8\*. 2-{{Tert-butyl(metylo)amino}metyleno}-3-hydroksypent-4-ynal  
( $C_{11}H_{17}NO_2$ , M = 195.3)**Ilości śladowe widoczne tylko w widmie  $^1H$  MRJ: $^1H$  MRJ (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 1.36 (s, 9H,  $3 \times CH_3$ ), 2.52 (d, 1H, H5,  $J = 2.4$  Hz), 3.25 (s, 3H, N- $CH_3$ ), 4.62 (brs, 1H, OH), 5.61 (d, 1H, H3,  $J = 6.9$  Hz), 6.94 (s, 1H, H2a), 8.81 (s, 1H, H1)**9\*. 2-{{Cykloheksylo(metylo)amino}metyleno}-3-hydroksypent-4-ynal  
( $C_{13}H_{19}NO_2$ , M = 221.3)**Ilości śladowe widoczne tylko w widmie  $^1H$  MRJ: $^1H$  MRJ (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 1.02-1.94 (m, 11H,  $5 \times CH_2$  i CH), 2.94 (d, 1H, H5,  $J = 2.4$  Hz), 3.31 (s, 3H, N- $CH_3$ ), 4.88 (brs, 1H, OH), 5.65 (d, 1H, H3,  $J = 6.6$  Hz), 6.66 (s, 1H, H2a), 8.81 (d, 1H, H1)**1.1.2. Enaminoketony (10–19):**

Schemat 26. Otrzymywanie enaminoketonów.

**Etap I: Otrzymywanie 3-butyn-2-onu [249]:**

Do roztworu 3-butyn-2-olu (0.63 mL, 8 mM) w mieszaninie  $H_2SO_4/H_2O$  (5.4 mL/18 mL) schłodzonego do 0°C dodawałam kroplami przez 30 minut świeżo przygotowany, schłodzony do temperatury pokojowej roztwór  $CrO_3$  (1.10 g, 10.1 mM) w  $H_2SO_4/H_2O$  (3.4 mL/18 mL). Całość mieszałam przez 4 godziny w temperaturze 2-10°C. Po ogrzaniu do temperatury pokojowej do



mieszaniny reakcyjnej dodałam 25 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i przeniosłam do rozdzielacza. Całość przemyłam mieszaniną NaHCO<sub>3</sub> (nasycony)/H<sub>2</sub>O (7.5 mL/7.5 mL), warstwę organiczną oddzieliłam i wysuszyłam nad MgSO<sub>4</sub>. Po odsączeniu środka suszącego do drugiego etapu reakcji użyłam roztworu 3-butyn-2-onu w chlorku metylenu.

*Etap II: Addycja aminy do wiązania potrójnego* [169]:

Do otrzymanego uprzednio roztworu 3-butyn-2-onu w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> schłodzonego do -20°C dodawałam eterowy roztwór odpowiedniej aminy w stosunku keton:amina 1:1 (przy założeniu, że cały alkohol jest utleniany do ketonu – powstaje 8 mM ketonu, d = 0.87 g/mL). Po około 3 godzinach reakcji na kontrolnych płytkach TLC (SiO<sub>2</sub> z czynnikiem fluorescencyjnym, eluent: AcOEt) był widoczny tylko jeden produkt. Szczegóły syntetyczne zebrałam w *tabeli 72*.

*Tabela 72.* Dane charakteryzujące reakcje otrzymywania enaminoketonów.

| Lp. | Enaminoketon  | Ilość aminy <sup>a</sup>              | Warunki reakcji | Wydajność <sup>b</sup> | Postać produktu <sup>c</sup>                     | Oczyszczanie  |
|-----|---|---------------------------------------|-----------------|------------------------|--|---|
| 10  | Me-NH-CH=CH-COCH <sub>3</sub>                       | 2 g (14.3% r-ru w Et <sub>2</sub> O)* | -30°C, 3 h      | 0.54 g (68%)           | żółty olej                                       | destylacja pod zmniejszonym ciśnieniem                                      |
| 11  | <i>t</i> Bu-NH-CH=CH-COCH <sub>3</sub>              | 0.85 mL                               | -25°C, 3 h      | 0.87 g (77%)           | żółte kryształy                                  | kryształizacja <sup>d</sup>   |
| 12  | Me <sub>2</sub> N-CH=CH-COCH <sub>3</sub>           | 4 mL (2M r-ru w MeOH)*                | -30°C, 3 h      | 0.60 g (67%)           | żółty olej/<br>bladożółte kryształy <sup>#</sup> | destylacja pod zmniejszonym ciśnieniem                                      |
| 13  | Et <sub>2</sub> N-CH=CH-COCH <sub>3</sub>           | 0.83 mL                               | -25°C, 3 h      | 0.80 g (72%)           | żółty olej                                       | destylacja pod zmniejszonym ciśnieniem                                      |
| 14  | <i>i</i> Pr <sub>2</sub> N-CH=CH-COCH <sub>3</sub>  | 1.12 mL                               | -20°C, 3 h      | 0.97 g (72%)           | żółty olej                                       | sączenie przez Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>                               |
| 15  | <i>c</i> Hex <sub>2</sub> N-CH=CH-COCH <sub>3</sub> | 1.60 mL                               | -20°C, 3 h      | 1.60 g, (80%)          | pomarańczowy olej                                | sączenie przez Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>                               |
| 16  | Bn <sub>2</sub> N-CH=CH-COCH <sub>3</sub>           | 1.54 mL                               | -20°C, 3 h      | 1.72 g (82%)           | pomarańczowy olej                                | sączenie przez Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ; kryształizacja <sup>d</sup> |
| 17  | Me( <i>i</i> Pr)N-CH=CH-COCH <sub>3</sub>           | 0.83 mL                               | -20°C, 3 h      | 0.88 g (78%)           | żółty olej                                       | sączenie przez Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>                               |
| 18  | Me( <i>t</i> Bu)N-CH=CH-COCH <sub>3</sub>           | 0.96 mL                               | -20°C, 3 h      | 0.91g, (75%)           | żółty olej                                       | sączenie przez Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>                               |
| 19  | Me( <i>c</i> Hex)N-CH=CH-COCH <sub>3</sub>          | 1.05 mL                               | -20°C, 3 h      | 1.58 g (76%)           | pomarańczowy olej                                | sączenie przez Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>                               |

<sup>a</sup> – 8 mM aminy (na zakładane 8 mM ketonu)

<sup>b</sup> – w przeliczeniu na 3-butyn-2-ol

<sup>c</sup> – w przypadku związków oleistych – rzadka konsystencja

<sup>d</sup> – kryształizacja z układu AcOEt/heksan

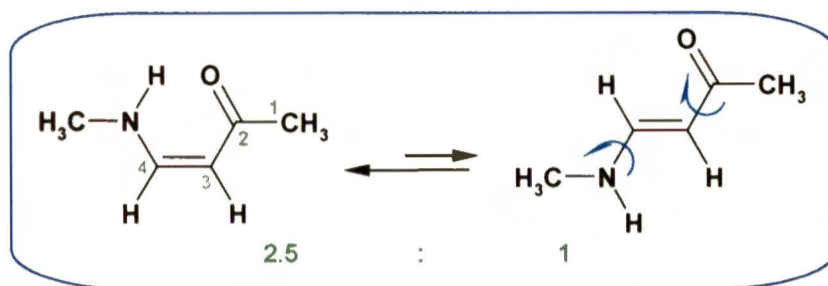
\* – nadmiar z uwagi na dużą lotność aminy

# – związek kryształizuje w lodówce (t.t. ok. 11°C)

\* \* \* \* \*

Identyfikacja otrzymanych enaminoketonów (widma MRJ zmierzone w temp. pokojowej):

**10. 4-Metyloamino-but-3-en-2-on (C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO, M = 99.1) [159, 177b, 242]**



**Forma Z:**

<sup>1</sup>H MRJ (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm]: 1.83 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 2.79 (d, 3H, N-CH<sub>3</sub>, J = 5.1 Hz), 4.79 (d, 1H, H<sub>3</sub>, J = 7.3 Hz), 6.45 (dd, 1H, H<sub>4</sub>, J<sub>1</sub> = 12.8 Hz, J<sub>2</sub> = 7.3 Hz), 9.45 (brs, 1H, NH)

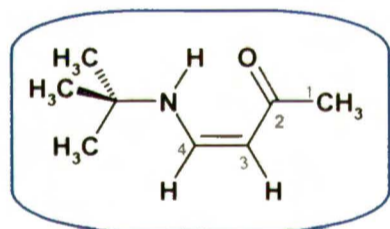
**Forma E:**

<sup>1</sup>H MRJ (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm]: 1.90 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 2.59 (bs, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4.98 (d, 1H, H<sub>3</sub>, J = 13.0 Hz), 5.62 (brs, 1H, NH), 7.42 (brd, 1H, H<sub>4</sub>)

<sup>13</sup>C MRJ (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm]: 28.33 (C<sub>1</sub>), 34.67 (N-CH<sub>3</sub>), 93.17 (C<sub>3</sub> cis), 96.33 (C<sub>3</sub> trans), 153.45 (C<sub>4</sub> cis), 150.41 (C<sub>4</sub> trans), 196.52 (C=O cis), 195.29 (C=O trans)

temp. wrzenia: 36-37°C/2 mmHg (lit. 90-91°C/8 mmHg [250])

**11. 4-Tert-butyloamino-but-3-en-2-on (C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO, M = 141.2) [180, 251, 252]**



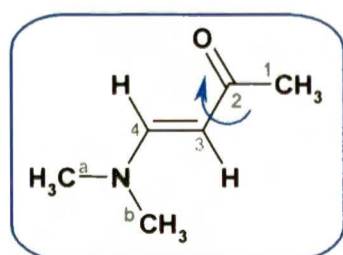
**Tylko forma Z:**

<sup>1</sup>H MRJ (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm]: 1.25 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 2.01 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 4.97 (d, 1H, H<sub>3</sub>, J = 7.3 Hz), 6.83 (dd, 1H, H<sub>4</sub>, J<sub>1</sub> = 13.4 Hz, J<sub>2</sub> = 7.3 Hz), 10.14 (brs, 1H, NH)

<sup>13</sup>C MRJ (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm]: 28.96 (C<sub>1</sub>), 29.82 (3×CH<sub>3</sub>), 51.80 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 92.88 (C<sub>3</sub>), 148.46 (C<sub>4</sub>), 196.92 (C=O)

temp. topnienia: 42-43°C (lit. 48°C [251])

**12. 4-Dimetyloamino-but-3-en-2-on (C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO, M = 113.2) [251, 253]**

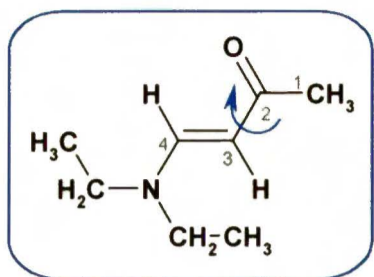


<sup>1</sup>H MRJ (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm]: 2.01, (s, 3H, H<sub>1</sub>), 2.79 (brs, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.98 (bs, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.69 (d, 1H, H<sub>3</sub>, J = 12.8 Hz), 7.39 (d, 1H, H<sub>4</sub>, J = 12.8 Hz)

<sup>13</sup>C MRJ (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm]: 27.80 (C<sub>1</sub>), 36.68 (CH<sub>3</sub>), 44.29 (CH<sub>3</sub>), 96.53 (C<sub>3</sub>), 152.55 (C<sub>4</sub>), 195.05 (C=O)

temp. wrzenia: 86-87°C/2 mmHg (lit. 132-133°C/20 mmHg [254])

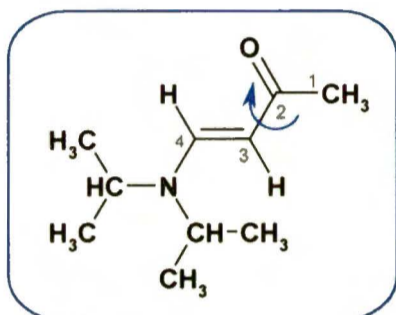
temp. topnienia: ~11°C (lit. [169])

13. 4-Dietyloamino-but-3-en-2-on ( $C_8H_{15}NO$ ,  $M = 141.2$ ) [244, 251]

$^1H$  MRJ (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 0.87 (t, 6H,  $2 \times CH_3$ ,  $J = 7.4$  Hz), 1.77 (brs, 3H, H1), 2.94 (brq, 4H,  $2 \times CH_2$ ,  $J = 7.4$  Hz), 4.79 (d, 1H, H3,  $J = 12.9$  Hz), 7.17 (d, 1H, H4,  $J = 12.9$  Hz)

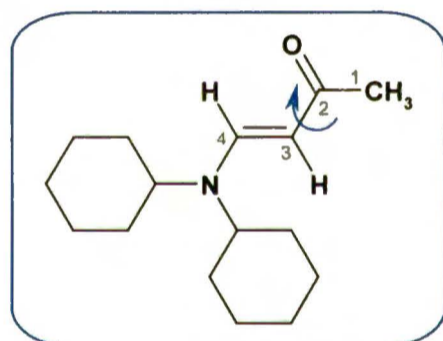
$^{13}C$  MRJ (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 10.82 ( $\underline{CH_3}$ ), 13.93 ( $\underline{CH_3}$ ), 27.10 (C1), 41.74 ( $\underline{CH_2}$ ), 49.58 ( $\underline{CH_2}$ ), 95.32 (C3), 150.14 (C4), 194.22 (C=O)

temp. wrzenia: 93-94°C/2 mmHg (lit. 88-89°C/1 mmHg [244a])

14. 4-Di-izo-propyloamino-but-3-en-2-on ( $C_{10}H_{19}NO$ ,  $M = 169.3$ ) [243]

$^1H$  MRJ (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 1.18 (d, 12H,  $4 \times CH_3$ ,  $J = 6.8$  Hz), 2.05 (s, 3H, H1), 3.67 (2×brm, 2H,  $2 \times CH$ ), 5.18 (d, 1H, H3,  $J = 13$  Hz), 7.58 (d, 1H, H4,  $J = 13$  Hz)

$^{13}C$  MRJ (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 19.38 ( $2 \times \underline{CH_3}$ ), 23.47 ( $2 \times \underline{CH_3}$ ), 23.99 (C1), 96.91 (C3), 147.03 (C4), 194.83 (C=O)

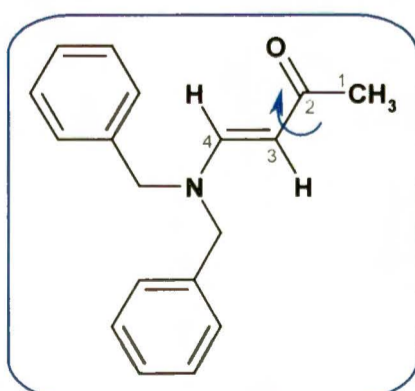
15. 4-Dicykloheksyloamino-but-3-en-2-on ( $C_{16}H_{27}NO$ ,  $M = 249.4$ )

$^1H$  MRJ (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 1.18-1.72 (m, 20H,  $10 \times CH_2$ ), 2.05 (s, 3H, H1), 3.27 (brm, 1H,  $\underline{CH}$ ), 3.41 (brm, 1H,  $\underline{CH}$ ), 5.04 (d, 1H, H3,  $J = 12.8$  Hz), 7.53 (d, 1H, H4,  $J = 12.8$  Hz)

$^{13}C$  MRJ (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 25.68 ( $4 \times \underline{CH_2}$ ), 25.92 ( $\underline{CH_2}$ ), 26.52 ( $2 \times \underline{CH_2}$ ), 29.71 ( $\underline{CH_2}$ ), 32.49 (C1), 34.22 ( $2 \times \underline{CH_2}$ ), 56.21 (N- $\underline{CH}$ ), 57.93 (N- $\underline{CH}$ ), 95.31 (C3), 147.69 (C4), 194.82 (C=O)

MS (ESI, MeOH)  $[m/z]$ : 431.4  $[2M+Na]^+$ , 272.3  $[M+Na]^+$ , 250.3  $[M+H]^+$

IR (film)  $[cm^{-1}]$ : 2929, 2854, 1653, 1597, 1552, 1450, 1346, 1304, 1259, 1179, 1144, 961

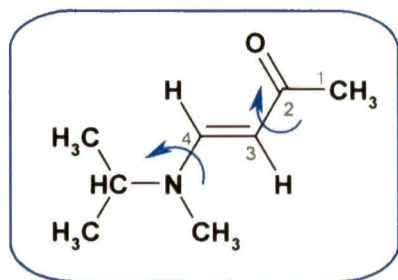
16. 4-Dibenzyloamino-but-3-en-2-on ( $C_{18}H_{19}NO$ ,  $M = 265.4$ )

$^1H$  MRJ (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 2.06 (s, 3H, H1), 4.30 (s, 1H,  $\underline{CH_2}$ ), 4.38 (s, 1H,  $\underline{CH_2}$ ), 5.12 (d, 1H, H3,  $J = 12.8$  Hz), 7.28-7.43 (m, 10H,  $10 \times \underline{CH}$ ), 7.58 (d, 1H, H4,  $J = 12.8$  Hz) – lit. [172, 243b]

$^{13}C$  MRJ (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 31.56 (C1), 55.92 ( $\underline{CH_2}$ ), 57.74 ( $\underline{CH_2}$ ), 95.98 (C3), 127.21 ( $4 \times \underline{CH}$ ), 127.68 ( $2 \times \underline{CH}$ ), 128.87 ( $4 \times \underline{CH}$ ), 137.95 ( $2 \times C$ ), 149.72 (C4), 194.76 (C=O)

MS (ESI, MeOH)  $[m/z]$ : 553.3  $[2M+Na]^+$ , 288.2  $[M+Na]^+$ , 266.2  $[M+H]^+$

IR (film)  $[cm^{-1}]$ : 3062, 3028, 2918, 2856, 1659, 1607, 1564, 1453, 1360, 1261, 1169, 1078, 957

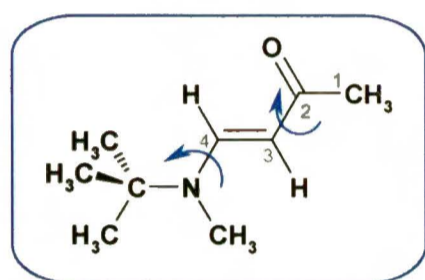
17. 4-[Izo-propylo(metylo)amino]-but-3-en-2-on ( $C_8H_{15}NO$ ,  $M = 141.2$ )

$^1H$  MRJ (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 1.13 (d, 6H,  $2 \times CH_3$ ,  $J = 6.7$  Hz), 2.02, (s, 3H, H1), 2.64 (s, 1H, N- $\underline{CH}_3$ ), 3.51 (m, 1H,  $\underline{CH}$ ,  $J = 6.7$  Hz), 5.00, (d, 1H, H3,  $J = 12.6$  Hz), 7.55 (d, 1H, H4,  $J = 12.6$  Hz)

$^{13}C$  MRJ (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 20.71 ( $3 \times \underline{CH}_3$ ), 31.04 (C1), 49.24 ( $\underline{CH}$ ), 57.37 (N- $\underline{CH}_3$ ), 95.92 (br, C3), 150.38 (br, C4), 195.13 (C=O)

MS (ESI, MeOH)  $m/z$ : 164.1  $[M+Na]^+$ , 142.1  $[M+H]^+$

IR (film z  $CH_2Cl_2$ )  $[cm^{-1}]$ : 2973, 2877, 1653, 1603, 1563, 1415, 1369, 1302, 1256, 1218, 1111, 963

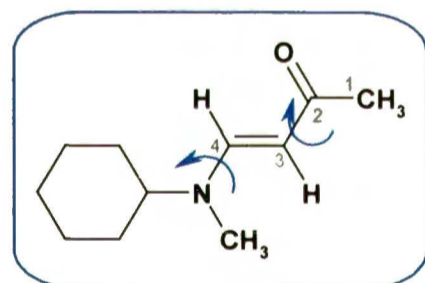
18. 4-[Tert-butylo(metylo)amino]-but-3-en-2-on ( $C_9H_{17}NO$ ,  $M = 155.2$ )

$^1H$  MRJ (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 1.27 (s, 9H,  $3 \times CH_3$ ), 2.03, (s, 3H, H1), 2.71 (s, 1H, N- $\underline{CH}_3$ ), 5.02, (d, 1H, H3,  $J = 12.3$  Hz), 7.83 (d, 1H, H4,  $J = 12.3$  Hz)

$^{13}C$  MRJ (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 28.75 ( $3 \times \underline{CH}_3$ ), 31.44 (C1), 57.93 (N- $\underline{CH}_3$ ), 96.34 (br, C3), 147.82 (br, C4), 195.15 (C=O)

MS (ESI, MeOH)  $[m/z]$ : 488.4  $[3M+Na]^+$ , 333.3  $[2M+Na]^+$ , 311.3  $[2M+H]^+$ , 178.3  $[M+Na]^+$ , 156.3  $[M+H]^+$

IR (film)  $[cm^{-1}]$ : 2977(br), 2862, 1650, 1601, 1557, 1428, 1373, 1348, 1256, 1162, 1041, 959

19. 4-[Cykloheksylo(metylo)amino]-but-3-en-2-on ( $C_{11}H_{19}NO$ ,  $M = 181.2$ )

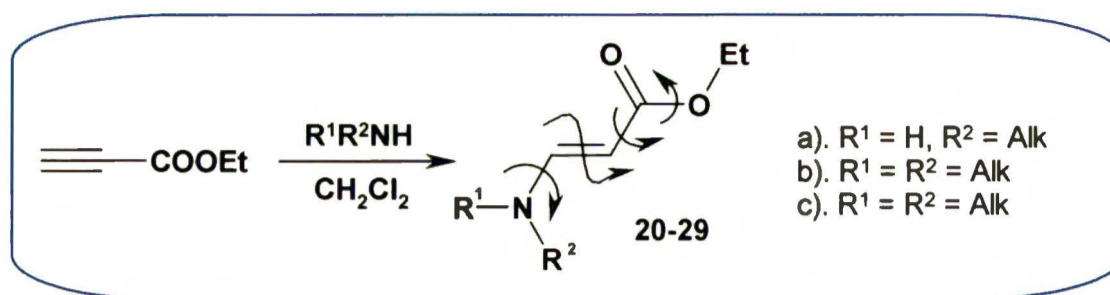
$^1H$  MRJ (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 1.42-1.96 (m, 10H,  $5 \times \underline{CH}_2$ -*c*Hex), 2.05 (s, 3H, H1), 2.24 (m, 1H,  $\underline{CH}$ -*c*Hex), 2.37 (s, 3H, N- $\underline{CH}_3$ ), 5.03 (d, 1H, H3,  $J = 12.8$  Hz), 7.56 (d, 1H, H4,  $J = 12.8$  Hz)

$^{13}C$  MRJ (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 24.90 ( $\underline{CH}_2$ -*c*Hex), 25.46 ( $\underline{CH}_2$ -*c*Hex), 26.11 ( $\underline{CH}_2$ -*c*Hex), 31.38 ( $\underline{CH}_2$ -*c*Hex), 32.48 ( $\underline{CH}_2$ -*c*Hex), 33.49 (C1), 58.42 (N- $\underline{CH}_3$ ), 65.82 ( $\underline{CH}$ -*c*Hex), 96.24 (C3), 150.59 (C4), 195.08 (C=O)

MS (ESI, MeOH)  $[m/z]$ : 566.4  $[3M+Na]^+$ , 385.3  $[2M+Na]^+$ , 363.3  $[2M+H]^+$ , 204.3  $[M+Na]^+$ , 182.3  $[M+H]^+$

IR (film)  $[cm^{-1}]$ : 2930, 2855, 2792, 1654, 1603, 1563, 1450, 1416, 1350, 1301, 1173, 1071, 961

## 1.1.3. Enaminoestry (20–29):



Schemat 27. Otrzymywanie enaminoestrów.

Do otrzymywania enaminoestrów zastosowałam przepis literaturowy [255], który oryginalnie dotyczy addycji zatłoczonych sterycznie amin drugorzędowych do 2-propynianów. Sprawdziłam, że aminy pierwszorzędowe również ulegają reakcji w opisanych warunkach. Powiodła się także zamiana oryginalnie stosowanego CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> na Et<sub>2</sub>O.

*Ogólna procedura:*

Do roztworu estru etylowego kwasu 2-propynowego (0.46 mL, 4.5 mM) w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> lub Et<sub>2</sub>O (3 mL) wkropiłam odpowiednią aminę (4.5 mM) i mieszałam 1 lub 2 godziny (w zależności od aminy) w temperaturze pokojowej lub w -10°C. Po odparowaniu rozpuszczalnika w razie potrzeby doczyszczalam produkt za pomocą chromatografii kolumnowej (SiO<sub>2</sub>, eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dla estrów trzeciorzędowych lub AcOEt/heksan w stosunku 1:4 dla drugorzędowych). Reakcja przebiega praktycznie ilościowo. Estry drugorzędowe (-NHR) są nietrwałe – po kilku dniach przechowywania w lodówce ulegają częściowemu rozkładowi z utworzeniem kwasu. Szczegóły syntetyczne zebrałam w *tabeli 73*.

Tabela 73. Dane charakteryzujące reakcje otrzymywania enaminoestrów.

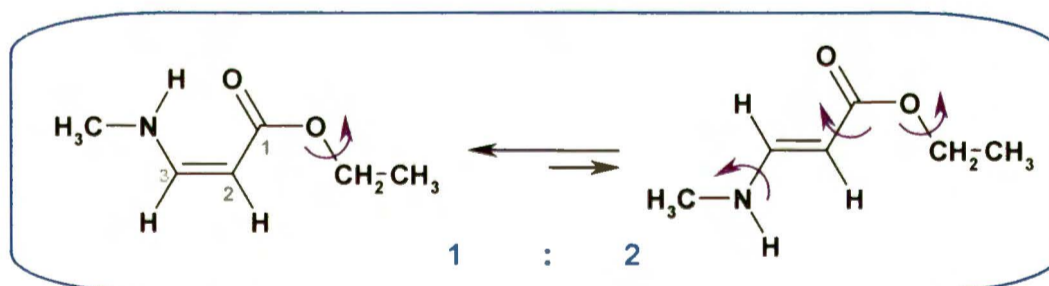
| Lp. | Enaminoester                    | Ilość aminy <sup>a</sup>                      | Warunki reakcji                               | Wydajność    | Postać produktu      | Oczyszczanie   |
|-----|---------------------------------|---|---|--------------|----------------------|--|
| 20  | Me-NH-CH=CH-COOEt               | 1.2 g<br>(14.3% r-ru<br>w Et <sub>2</sub> O)* | -10°C, 2 h,<br>Et <sub>2</sub> O              | 0.56 g (97%) | jasnożółty olej      | chromatografia<br>kolumnowa<br>(SiO <sub>2</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )                                |
| 21  | cHex-NH-CH=CH-COOEt             | 0.39 mL                                       | r.t., 2 h,<br>Et <sub>2</sub> O               | 0.85 g (96%) | żółte<br>ciało stałe | chromatografia<br>kolumnowa<br>(SiO <sub>2</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ),<br>krystalizacja <sup>b</sup> |
| 22  | Me <sub>2</sub> N-CH=CH-COOEt   | 2.2 mL<br>(2M r-ru<br>w MeOH)*                | r.t., 2 h,<br>Et <sub>2</sub> O               | 0.85 g (98%) | żółty olej           | sączenie<br>(SiO <sub>2</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )   |
| 23  | Et <sub>2</sub> N-CH=CH-COOEt   | 0.47 mL                                       | r.t., 2 h,<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 0.75 g (97%) | żółty olej           | sączenie<br>(SiO <sub>2</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )   |
| 24  | iPr <sub>2</sub> N-CH=CH-COOEt  | 0.63 mL                                       | r.t., 1 h,<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 0.85 g (96%) | żółty olej           | sączenie<br>(SiO <sub>2</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )   |
| 25  | cHex <sub>2</sub> N-CH=CH-COOEt | 0.90 mL                                       | r.t., 1 h,<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 1.24 g (98%) | żółte<br>ciało stałe | próba<br>krystalizacji   |
| 26  | Bn <sub>2</sub> N-CH=CH-COOEt   | 0.86 mL                                       | r.t., 1 h,<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 0.87 g (97%) | żółte<br>ciało stałe | krystalizacja <sup>b</sup>   |
| 27  | Me(iPr)N-CH=CH-COOEt            | 0.48 mL                                       | r.t., 1 h,<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 0.76 g (98%) | jasnożółty olej      | sączenie<br>(SiO <sub>2</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )   |
| 28  | Me(tBu)N-CH=CH-COOEt            | 0.55 mL                                       | r.t., 1 h,<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 0.82 g (98%) | jasnożółty olej      | sączenie<br>(SiO <sub>2</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )   |
| 29  | Me(cHex)N-CH=CH-COOEt           | 0.60 mL                                       | r.t., 1 h,<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 0.94 g (99%) | żółty olej           | sączenie<br>(SiO <sub>2</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )   |

<sup>a</sup> – 4.5 mM aminy<sup>b</sup> – krystalizacja z układu AcOEt/heksan

\* – nadmiar aminy

\* \* \* \* \*

Identyfikacja otrzymanych enaminoestrów (widma MRJ zmierzone w temp. pokojowej):

**20. Ester etylowy kwasu 3-metyloamino-propenowego (C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>, M = 129.2) [177b, 256]****Forma Z:**

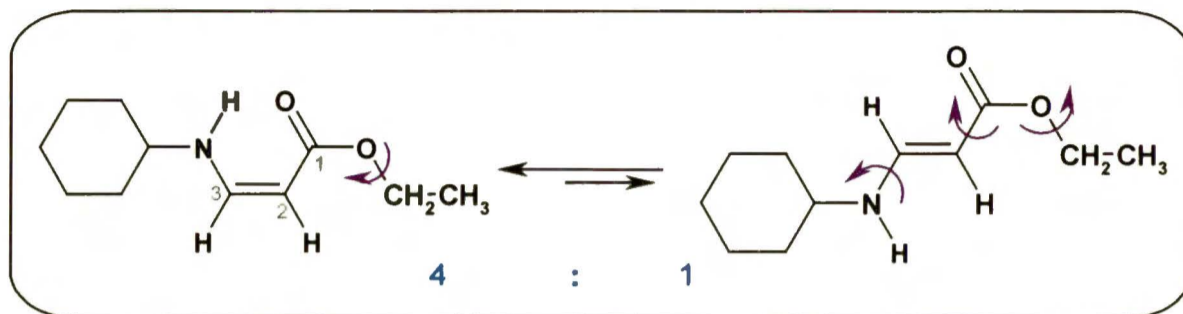
<sup>1</sup>H MRJ (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm]: 1.21 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J = 7.1 Hz), 2.92 (d, 3H, N-CH<sub>3</sub>, J = 4.9 Hz), 4.05 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 7.1 Hz), 4.41 (d, 1H, H<sub>2</sub>, J = 8.0 Hz), 6.55 (dd, 1H, H<sub>3</sub>, J<sub>1</sub> = 13.3 Hz, J<sub>2</sub> = 8.0 Hz), 7.54 (brs, 1H, NH)

<sup>13</sup>C MRJ (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm]: 15.16 (CH<sub>3</sub>), 34.77 (N-CH<sub>3</sub>), 58.51 (CH<sub>2</sub>), 81.63 (C<sub>2</sub>), 153.31 (C<sub>3</sub>), 170.76 (C=O)

Forma *E*:

$^1\text{H}$  MRJ (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ [ppm]: 1.22 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Hz), 2.71 (d, 3H, N- $\text{CH}_3$ ,  $J = 5.0$  Hz), 4.08 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.2$  Hz), 4.65 (d, 1H, H2,  $J = 13.0$  Hz), 4.85 (brs, 1H, NH), 7.52 (dd, 1H, H3,  $J_1 = 13.0$  Hz,  $J_2 = 7.3$  Hz)

$^{13}\text{C}$  MRJ (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ [ppm]: 14.49 ( $\text{CCH}_3$ ), 30.19 (N- $\text{CCH}_3$ ), 58.83 ( $\text{CCH}_2$ ), 85.14 (C2), 149.96 (C3), 169.59 (C=O)

21. Ester etylowy kwasu 3-cykloheksyloamino-propenowego ( $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ ,  $M = 197.3$ )Forma *Z*:

$^1\text{H}$  MRJ (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ [ppm]: 1.23 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.0$  Hz), 1.42-1.91 (m, 10H,  $5 \times \text{CH}_2$ ), 2.98 (brs, 1H, N-CH), 4.07 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.0$  Hz), 4.41 (d, 1H, H2,  $J = 8.0$  Hz), 6.67 (dd, 1H, H3,  $J_1 = 13.2$  Hz,  $J_2 = 8.0$  Hz), 7.84 (brs, 1H, NH)

$^{13}\text{C}$  MRJ (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ [ppm]: 14.52 ( $\text{CCH}_3$ ), 24.53 ( $2 \times \text{CCH}_2$ ), 25.25 ( $\text{CCH}_2$ ), 34.16 ( $2 \times \text{CCH}_2$ ), 56.55 (N-CH), 58.41 ( $\text{CCH}_2$ ), 81.19 (C2), 150.28 (C3), 170.76 (C=O)

Forma *E*:

$^1\text{H}$  MRJ (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ [ppm]: 1.19 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.0$  Hz), 1.42-1.91 (m, 10H,  $5 \times \text{CH}_2$ ), 2.98 (brs, 1H, N-CH), 4.09 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.0$  Hz), 4.42 (brs, 1H, NH), 4.70 (d, 1H, H2,  $J = 13.2$  Hz), 7.43 (dd, 1H, H3,  $J_1 = 13.2$  Hz,  $J_2 = 9.2$  Hz)

$^{13}\text{C}$  MRJ (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ [ppm]: 14.23 ( $\text{CCH}_3$ ), 24.53 ( $2 \times \text{CCH}_2$ ), 25.42 ( $\text{CCH}_2$ ), 34.16 ( $2 \times \text{CCH}_2$ ), 56.55 (N-CH), 58.75 ( $\text{CCH}_2$ ), 85.31 (C2), 148.06 (C3), 169.76 (C=O)

Analiza elementarna dla wzoru  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ :

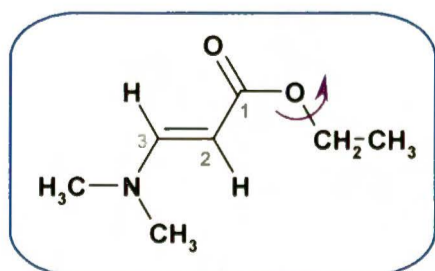
obliczono: 66.87% C, 9.61% H, 7.10% N, 16.42% O

wyznaczono: 66.72% C, 9.63% H, 7.09% N, 16.56% O

MS (ESI, MeOH)  $m/z$ : 614.4 [ $3M+\text{Na}$ ] $^+$ , 417.3 [ $2M+\text{Na}$ ] $^+$ , 220.4 [ $M+\text{Na}$ ] $^+$ , 198.3 [ $M+\text{H}$ ] $^+$

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3293, 3038, 2935, 2857, 1669, 1642, 1614, 1536, 1462, 1448, 1369, 1322, 1246, 1226, 1138, 1052

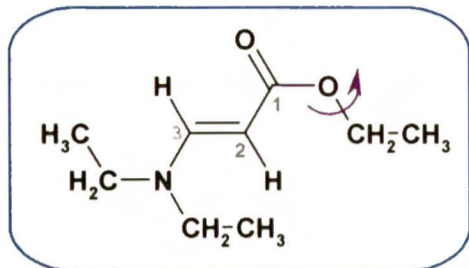
temp. topnienia: 47-48°C

22. Ester etylowy kwasu 3-dimetyloamino-propenowego ( $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2$ ,  $M = 143.2$ ) [243b, 257]

$^1\text{H}$  MRJ (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ [ppm]: 1.20 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Hz), 2.83 (brs, 6H,  $2 \times \text{CCH}_3$ ), 4.07 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.2$  Hz), 4.46 (d, 1H, H2,  $J = 13.0$  Hz), 7.38 (d, 1H, H3,  $J_1 = 13.0$  Hz)

$^{13}\text{C}$  MRJ (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ [ppm]: 14.54 ( $\text{CCH}_3$ ), 39.26 (br, N- $\text{CCH}_3$ ), 41.87 (br, N- $\text{CCH}_3$ ), 58.69 ( $\text{CCH}_2$ ), 84.21 (C2), 152.75 (C3), 169.49 (C=O)

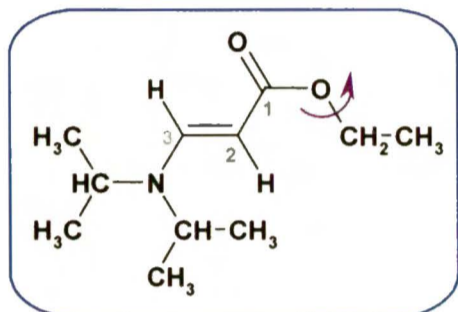
23. Ester etylowy kwasu 3-dietyloamino-propenowego ( $C_9H_{17}NO_2$ ,  $M = 171.2$ ) [257, 258]



$^1H$  MRJ (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 1.11 (t, 6H,  $2 \times CH_3$ ,  $J = 7.2$  Hz), 1.21 (t, 3H,  $CH_3$ ,  $J = 7.1$  Hz), 3.14 (q, 4H,  $2 \times CH_2$ ,  $J = 7.2$  Hz), 4.08 (q, 2H,  $CH_2$ ,  $J = 7.1$  Hz), 4.52 (d, 1H, H<sub>2</sub>,  $J = 13.1$  Hz), 7.39 (d, 1H, H<sub>3</sub>,  $J_1 = 13.1$  Hz)

$^{13}C$  MRJ (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 13.28 (br,  $2 \times CH_3$ ), 14.57 ( $CH_3$ ), 46.12 (br,  $2 \times CH_2$ ), 58.65 ( $CH_2$ ), 83.25 (C<sub>2</sub>), 150.73 (C<sub>3</sub>), 169.83 (C=O)

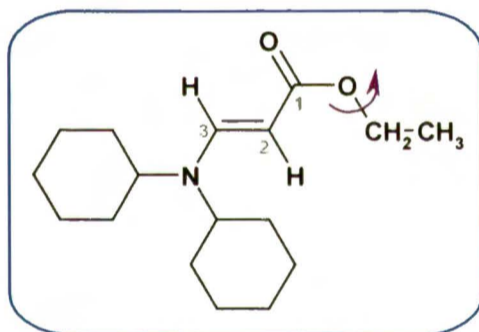
24. Ester etylowy kwasu 3-di-izo-propyloamino-propenowego ( $C_{11}H_{21}NO_2$ ,  $M = 199.3$ ) [259]



$^1H$  MRJ (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 1.16 (d, 12H,  $4 \times CH_3$ ,  $J = 6.8$  Hz), 1.22 (t, 3H,  $CH_3$ ,  $J = 7.0$  Hz), 3.61 (bm, 2H,  $2 \times CH$ ), 4.09 (q, 2H,  $CH_2$ ,  $J = 7.0$  Hz), 4.63 (d, 1H, H<sub>2</sub>,  $J = 13.1$  Hz), 7.53 (d, 1H, H<sub>3</sub>,  $J = 13.1$  Hz)

$^{13}C$  MRJ (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 14.63 ( $CH_3$ ), 21.64 (br,  $4 \times CH_3$ ), 47.86 (br,  $2 \times CH$ ), 58.62 ( $CH_2$ ), 83.23 (C<sub>2</sub>), 147.06 (C<sub>3</sub>), 170.08 (C=O)

25. Ester etylowy kwasu 3-dicykloheksyloamino-propenowego ( $C_{17}H_{29}NO_2$ ,  $M = 279.4$ )



$^1H$  MRJ (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 1.23 (t, 3H,  $CH_3$ ,  $J = 7.1$  Hz), 1.32 (m, 10H,  $5 \times CH_2$ ), 1.71 (m, 10H,  $5 \times CH_2$ ), 3.12 (brs, 2H,  $2 \times N-CH$ ), 4.09 (q, 2H,  $CH_2$ ,  $J = 7.1$  Hz), 4.63 (d, 1H, H<sub>2</sub>,  $J = 13.0$  Hz), 7.54 (d, 1H, H<sub>3</sub>,  $J = 13.0$  Hz)

$^{13}C$  MRJ (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 14.68 ( $CH_3$ ), 25.29 ( $2 \times CH_2$ ), 25.97 ( $4 \times CH_2$ ), 30.46 (br,  $2 \times CH_2$ ), 33.62 (br,  $2 \times CH_2$ ), 56.99 ( $2 \times N-CH$ ), 58.95 ( $CH_2$ ), 82.49 (C<sub>2</sub>), 147.80 (C<sub>3</sub>), 170.14 (C=O)

Analiza elementarna dla wzoru  $C_{17}H_{29}NO_2$ :

obliczono: 73.10% C, 10.43% H, 5.01% N, 11.45% O

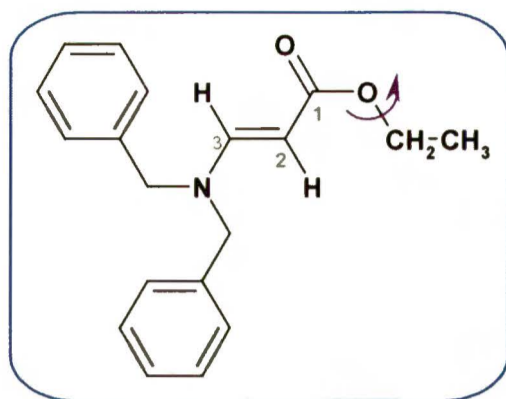
wyznaczono: 73.29% C, 10.37% H, 5.00% N, 11.34% O

MS (ESI, MeOH)  $m/z$ : 860.6  $[3M+Na]^+$ , 581.4  $[2M+Na]^+$ , 302.3  $[M+Na]^+$ , 280.3  $\{M+H\}^+$

IR (KBr)  $[cm^{-1}]$ : 2931, 2855, 1688, 1599, 1451, 1326, 1226, 1167, 1132, 1051

temp. topnienia: 70-71°C



26. Ester etylowy kwasu 3-dibenzyloamino-propenowego ( $C_{19}H_{21}NO_2$ ,  $M = 295.4$ )

$^1H$  MRJ (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 1.26 (t, 3H,  $CH_3$ ,  $J = 7.1$  Hz), 4.15 (q, 2H,  $CH_2$ ,  $J = 7.1$  Hz), 4.30 (brs, 4H,  $2 \times CH_2$ ), 4.80 (d, 1H, H2,  $J = 13.0$  Hz), 7.17 (dd, 4H,  $4 \times CH$ ,  $J_1 = 7.8$  Hz,  $J_2 = 2.4$  Hz), 7.28-7.39 (m, 6H,  $6 \times CH$ ), 7.81 (d, 1H, H3,  $J = 13.0$  Hz)

$^{13}C$  MRJ (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 14.58 ( $CH_3$ ), 53.38 (br,  $2 \times CH_2$ ), 59.02 ( $CH_2$ ), 85.76 (C2), 127.39 ( $4 \times CH$ ), 127.71 ( $2 \times CH$ ), 128.73 ( $4 \times CH$ ), 135.91 ( $2 \times C$ ), 152.61 (C3), 169.77 (C=O)

Analiza elementarna dla wzoru  $C_{11}H_{19}NO_2$ :

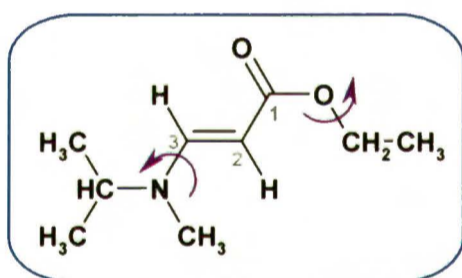
obliczono: 77.26% C, 7.17% H, 4.74% N, 10.83% O

wyznaczono: 77.10% C, 7.18% H, 4.78% N, 10.94% O

MS (ESI, MeOH)  $m/z$ : 908.6 [ $3M+Na$ ] $^+$ , 613.3 [ $2M+Na$ ] $^+$ , 318.3 [ $M+Na$ ] $^+$ , 296.3 [ $M+H$ ] $^+$

IR (KBr) [ $cm^{-1}$ ]: 3033, 2974, 2931, 2900, 1668, 1619, 1582, 1415, 1361, 1245, 1211, 1142, 1051

temp. topnienia: 49-50°C

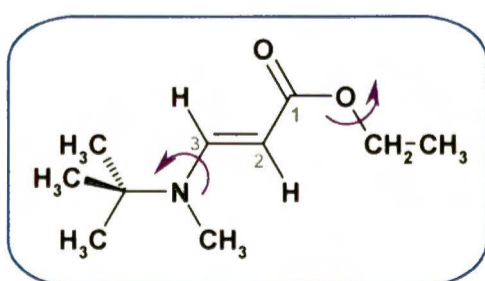
27. Ester etylowy kwasu 3-[izo-propylo(metylo)amino]-propenowego ( $C_9H_{17}NO_2$ ,  $M = 171.2$ )

$^1H$  MRJ (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 1.14 (d, 6H,  $2 \times CH_3$ ,  $J = 6.7$  Hz), 1.22 (t, 3H,  $CH_3$ ,  $J = 7.1$  Hz), 2.64 (s, 3H, N- $CH_3$ ), 3.51 (m, 1H, CH,  $J = 6.7$  Hz), 4.09 (q, 2H,  $CH_2$ ,  $J = 7.1$  Hz), 4.49 (d, 1H, H2,  $J = 12.7$  Hz), 7.53 (d, 1H, H3,  $J = 12.7$  Hz)

$^{13}C$  MRJ (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 14.59 ( $CH_3$ ), 20.54 ( $2 \times CH_3$ ), 31.27 (N- $CH_3$ ), 56.42 ( $CH$ ), 58.67 ( $CH_2$ ), 83.59 (C2), 150.81 (C3), 169.77 (C=O)

MS (ESI, MeOH)  $m/z$ : 365.3 [ $2M+Na$ ] $^+$ , 194.3 [ $M+Na$ ] $^+$ , 172.3 [ $M+H$ ] $^+$

IR (film) [ $cm^{-1}$ ]: 2975, 2934, 1688, 1610, 1413, 1463, 1369, 1311, 1248, 1219, 1167, 1153, 1051

28. Ester etylowy kwasu 3-[tert-butylo(metylo)amino]-propenowego ( $C_{10}H_{19}NO_2$ ,  $M = 185.3$ )

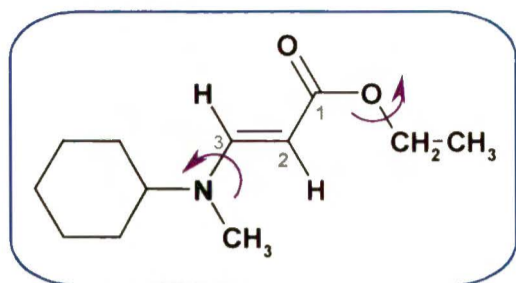
$^1H$  MRJ (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 1.22 (t, 3H,  $CH_3$ ,  $J = 7.1$  Hz), 1.27 (s, 9H,  $3 \times CH_3$ ), 2.68 (s, 3H, N- $CH_3$ ), 4.09 (q, 2H,  $CH_2$ ,  $J = 7.1$  Hz), 4.50 (d, 1H, H2,  $J = 12.5$  Hz), 7.82 (d, 1H, H3,  $J = 12.7$  Hz)

$^{13}C$  MRJ (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 14.62 ( $CH_3$ ), 28.36 ( $3 \times CH_3$ ), 31.22 (N- $CH_3$ ), 57.39 ( $C(CH_3)_3$ ), 58.65 ( $CH_2$ ), 83.87 (C2), 148.16 (C3), 170.01 (C=O)

MS (ESI, MeOH)  $m/z$ : 393.3 [ $2M+Na$ ] $^+$ , 208.3 [ $M+Na$ ] $^+$ , 186.3 [ $M+H$ ] $^+$

IR (film) [ $cm^{-1}$ ]: 2978, 2904, 1688, 1683, 1604, 1465, 1372, 1331, 1220, 1178, 1142, 1051

29. Ester etylowy kwasu 3-[cykloheksylo(metylo)amino]-propenowego  
( $C_{12}H_{21}NO_2$ ,  $M = 211.3$ )



$^1H$  MRJ (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 1.23 (t, 3H,  $CH_3$ ,  $J = 7.1$  Hz), 1.07-1.82 (m, 10H,  $5 \times CH_2$ ), 2.68 (s, 3H,  $N-CH_3$ ), 3.03 (m, 1H,  $N-CH$ ), 4.09 (q, 2H,  $CH_2$ ,  $J = 7.1$  Hz), 4.50 (d, 1H,  $H_2$ ,  $J = 12.8$  Hz), 7.54 (d, 1H,  $H_3$ ,  $J = 12.8$  Hz)

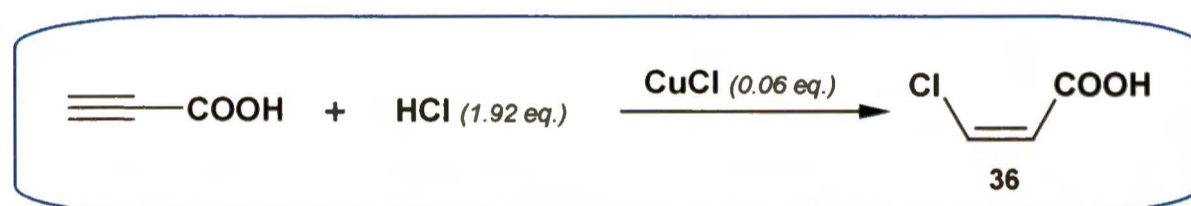
$^{13}C$  MRJ (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 14.62 ( $CH_3$ ), 25.27 ( $2 \times CH_2$ ), 25.55 ( $3 \times CH_2$ ), 31.25 ( $N-CH_3$ ), 53.20 ( $N-CH$ ), 58.67 ( $CH_2$ ), 83.42 (C2), 150.95 (C3), 169.82 (C=O)

MS (ESI, MeOH)  $m/z$ : 445.3 [ $2M+Na$ ] $^+$ , 234.3 [ $M+Na$ ] $^+$ , 212.4 [ $M+H$ ] $^+$

IR (film) [ $cm^{-1}$ ]: 2978, 2933, 2857, 1688, 1683, 1607, 1450, 1415, 1373, 1215, 1155, 1137, 1071

1.2. Kwasy (*Z*)- i (*E*)-3-halogenopropenowe (36-41)

Kwas (*Z*)-3-chloropropenowy (36) – [260]:



Schemat 28. Otrzymywanie kwasu (*Z*)-3-chloropropenowego.

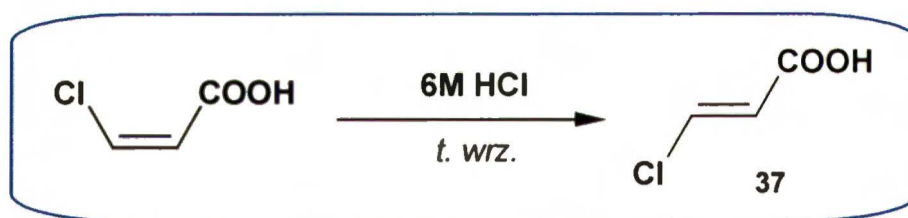
Świeżo przekrystalizowany  $CuCl^*$  (0.297 g, 3 mM) rozpuściłam w stężonym kwasie solnym (8 mL, 96 mM) i schłodziłam roztwór do  $0^\circ C$ , a następnie wkropliłam kwas propynowy (3.08 mL, 50 mM). Podczas wkraplania mieszanina uzyskała jasnożółtą barwę. Całość mieszałam w temp.  $0^\circ C$  przez 7 h, po czym pozostawiłam na noc w lodówce. Po ogrzaniu do temp. pokojowej mieszaninę reakcyjną ekstrahowałam chloroformem ( $5 \times 20$  mL). Połączone warstwy organiczne wysuszyłam nad  $Na_2SO_4$ , a po odparowaniu chloroformu otrzymałam żółte ciało stałe, które przekrystalizowałam z heksanu. Otrzymałam 5.06 g (94%) produktu w postaci białych igieł (t.t.  $60-61^\circ C$ , lit.  $60^\circ C$ ).

$^1H$  MRJ (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 6.23 (d, 1H,  $H_2$ ,  $J = 8.3$  Hz), 6.84 (d, 1H,  $H_3$ ,  $J = 8.3$  Hz), 12.10 (brs, 1H,  $COOH$ )

$^{13}C$  MRJ (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ [ppm]: 120.66 (C2), 135.42 (C3), 169.10 ( $COOH$ )

\* *Oczyszczanie CuCl:*

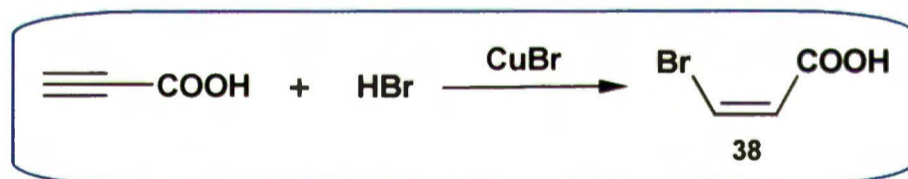
3 g zielonkawego (utlenionego)  $CuCl$  wsypałam do takiej ilości stężonego  $HCl$ , by warstwa cieczy była widoczna nad osadem. Brunatną mieszaninę ogrzewałam do temperatury wrzenia przez godzinę. Po ochłodzeniu odsączyłam biały osad, przemyłam go zimną wodą i acetonem, wysuszyłam w eksykatorze próżniowym nad  $P_2O_5$ . Otrzymałam 0.96 g czystego  $CuCl$ .

Kwas (*E*)-3-chloropropenowy (37) – [201]:Schemat 29. Otrzymywanie kwasu (*E*)-3-chloropropenowego.

Kwas (*Z*)-3-chloropropenowy (3.0 g, 28 mM) rozpuściłam w 6M HCl (7.4 mL), a następnie ogrzewałam w temperaturze wrzenia (ok. 120°C) przez 4 godziny. Podczas ochładzania do temperatury pokojowej w kolbie wytrąciły się białe igły, które rozpuściłam w dodanej porcji CHCl<sub>3</sub> (20 mL). Warstwy rozdzieliłam, fazę wodną ekstrahowałam chloroformem (4×20 mL). Połączone bladeżółte warstwy organiczne wysuszyłam nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, a po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymałam beżowe ciało stałe, które przekryształizowałam z heksanu. Otrzymałam 2.4 g (80%) produktu w postaci białych igieł (t.t. 72-73°C, lit. 75-78°C).

<sup>1</sup>H MRJ (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm]: 6.25 (d, 1H, H<sub>2</sub>, *J* = 13.5 Hz), 7.50 (d, 1H, H<sub>3</sub>, *J* = 13.5 Hz), 11.90 (brs, 1H, COOH)

<sup>13</sup>C MRJ (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm]: 124.14 (C<sub>2</sub>), 140.56 (C<sub>3</sub>), 169.77 (COOH)

Kwas (*Z*)-3-bromopropenowy (38) – [201]:Schemat 30. Otrzymywanie kwasu (*Z*)-3-bromopropenowego.

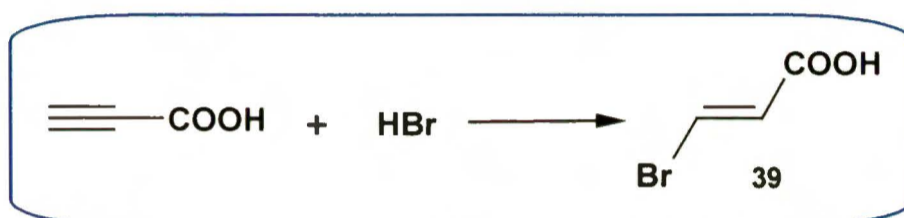
Do roztworu CuBr\* (4.54 g, 32 mM) w 40% HBr (11.8 mL, 79.5 mM) schłodzonego do 0-2°C dodawałam kroplami przez godzinę kwas propynowy (3.08 mL, 50 mM). Po wkropleniu całości i obniżeniu temperatury do -10°C kontynuowałam mieszanie przez 5 godzin, a następnie pozostawiłam kolbę na noc w lodówce. Po ogrzaniu do temperatury pokojowej ciemnopomarańczowy roztwór ekstrahowałam eterem (4×20 mL), a połączone bladezielone warstwy organiczne suszyłam nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Po zateżeniu produkt wykryształizował z roztworu. Otrzymałam 4.86 g (65%) kwasu w postaci dużych białych igieł (t.t. 56-58°C, lit. 54-56°C).

<sup>1</sup>H MRJ (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm]: 6.68 (d, 1H, H<sub>2</sub>, *J* = 8.4 Hz), 7.17 (d, 1H, H<sub>3</sub>, *J* = 8.4 Hz), 10.91 (brs, 1H, COOH)

<sup>13</sup>C MRJ (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm]: 123.85 (C<sub>3</sub>), 124.42 (C<sub>2</sub>), 169.22 (COOH)

## \* Otrzymywanie czystego CuBr [261]:

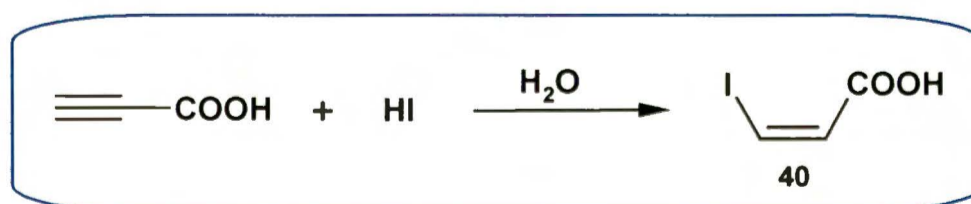
Do rozpuszczonego we wrzącej wodzie (170 mL)  $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$  (50 g, 120 mM) dodawałam porcjami  $\text{NaBr} \times 2\text{H}_2\text{O}$  (29.2g, 210 mM) – roztwór z ciemnoniebieskiego stał się brunatny. Następnie do gorącego roztworu dodawałam porcjami dokładnie sproszkowany  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (12.7 g, 100 mM) aż do całkowitego odbarwienia się roztworu nad białym osadem. Po ochłodzeniu odsączyłam wytrącony CuBr, przemyłam go na lejku zimną wodą i acetonem, wysuszyłam nad  $\text{P}_2\text{O}_5$  w eksykatorze próżniowym. Otrzymałam 21 g (73%) drobnokrystalicznego białego CuBr, który przechowywałam pod argonem.

Kwas (*E*)-3-bromopropenowy (39) – [201]:Schemat 31. Otrzymywanie kwasu (*E*)-3-bromopropenowego.

Do 40% HBr (24.5 mL) wkropiłam kwas propynowy (3.08 mL, 50 mM) i ogrzewałam całość do temperatury wrzenia (ok. 150°C) pod chłodnicą zwrotną przez 1.5 godziny, po czym wstawiłam kolbę do łaźni lodowej – od razu zaczął krystalizować produkt. Odsączyłam i wysuszyłam wytrącony kwas, a przesącz pozostawiłam do ponownej krystalizacji. Łącznie otrzymałam 5.4 g (71%) produktu w postaci białych igieł nieznacznie ciemniejących na powietrzu (t.t. 116-117°C, lit. 117.5-118.5°C).

$^1\text{H}$  MRJ (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ [ppm]: 6.54 (d, 1H, H<sub>2</sub>,  $J = 13.8$  Hz), 7.76 (d, 1H, H<sub>3</sub>,  $J = 13.8$  Hz), 8.96 (brs, 1H, COOH)

$^{13}\text{C}$  MRJ (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ [ppm]: 128.07 (C<sub>3</sub>), 129.85 (C<sub>2</sub>), 169.24 (COOH)

Kwas (*Z*)-3-jodopropenowy (40) – [262]:Schemat 32. Otrzymywanie kwasu (*Z*)-3-jodopropenowego.

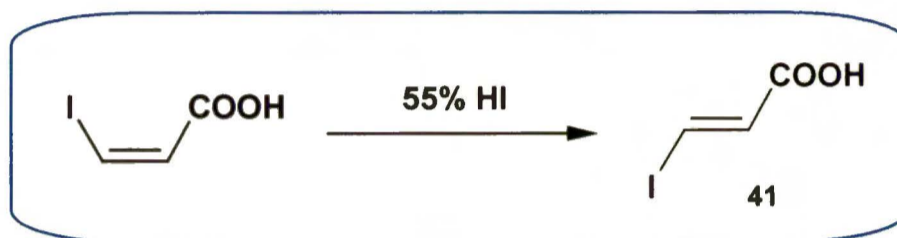
Do roztworu 55% HI (10 mL) i  $\text{H}_2\text{O}$  (15 mL) dodałam kwas propynowy (3.08 mL, 50 mM) i całość ogrzewałam do 50°C przez 17 godzin. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej dodałam  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL) i rozdzieliłam warstwy. Fazę wodną ekstrahowałam

jeszcze kilkoma porcjami eteru (4×20 mL), a połączone warstwy organiczne przemyłam 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> i wysuszyłam nad MgSO<sub>4</sub>. Surowy produkt otrzymany po odparowaniu eteru przekryształizowałam z heksanu. Otrzymałam 7.23 g (73%) związku **40** w postaci bladożółtych igieł (t.t. 62-64°C, lit. 63-65°C).

<sup>1</sup>H MRJ (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm]: 6.98 (d, 1H, H<sub>2</sub>, *J* = 9.2 Hz), 7.68 (d, 1H, H<sub>3</sub>, *J* = 9.2 Hz), 10.38 (brs, 1H, COOH)

<sup>13</sup>C MRJ (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm]: 98.01 (C<sub>3</sub>), 129.45 (C<sub>2</sub>), 169.59 (C=O)

Kwas (*E*)-3-jodopropenowy (**41**) – [262]:



Schemat 33. Otrzymywanie kwasu (*E*)-3-jodopropenowego.

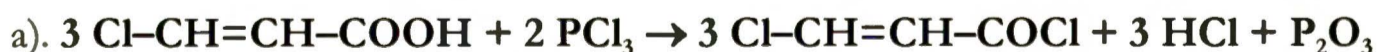
Do roztworu 55% HI (0.15 mL) w benzenie (2 mL) dodałam kwas (*Z*)-3-jodopropenowy (1.5 g, 7.6 mM) i ogrzewałam całość do temperatury 80°C przez 5 godzin. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej dodałam 50 mL eteru i rozdzieliłam warstwy. Warstwę eterową przemywałam 5% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aż do uzyskania barwy bladożółtej i wysuszyłam nad MgSO<sub>4</sub>. Po odparowaniu eteru i przemyciu pozostałości heksanem otrzymałam 1.35 g (90%) produktu w postaci drobnych żółtych igieł (t.t. 142-143°C, lit. 144-147°C).

<sup>1</sup>H MRJ (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm]: 6.89 (d, 1H, H<sub>2</sub>, *J* = 14.8 Hz), 8.09 (d, 1H, H<sub>3</sub>, *J* = 14.8 Hz), 10.51 (brs, 1H, COOH)

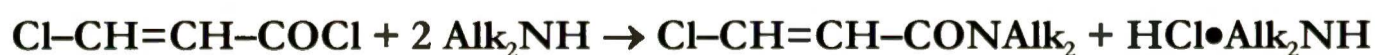
<sup>13</sup>C MRJ (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm]: 103.12 (C<sub>3</sub>), 135.71 (C<sub>2</sub>), 169.27 (C=O)

### 1.3. Amidy kwasów (*Z*)- i (*E*)-3-halogenopropenowych

#### 1.3.1. 3-Chloropropenamidy (42–47)



lub



Schemat 34. Otrzymywanie 3-chloropropenamidów.

a<sub>1</sub>). otrzymywanie chlorku kwasu (Z)-3-chloropropenowego [201]:

Stechiometryczne ilości kwasu (Z)-3-chloropropenowego (3.5 g, 32.8 mM) i PCl<sub>3</sub> (3 g, 21.8 mM) ogrzewałam w temperaturze 65°C przez 15 minut, po czym oddestylowałam chlorek kwasowy pod zmniejszonym ciśnieniem (t.wrz. 38-40°C/15 mmHg; lit. [198] 35-38°C/11 mmHg). Otrzymałam 1.97 g chlorku (48%).

a<sub>2</sub>). otrzymywanie chlorku kwasu (E)-3-chloropropenowego [201]:

Stechiometryczne ilości kwasu (E)-3-chloropropenowego (2 g, 18.8 M) i PCl<sub>3</sub> (1.72 g, 12.5 M) ogrzewałam do wrzenia przez 8 godzin, po czym oddestylowałam chlorek kwasowy pod normalnym ciśnieniem (t.wrz. 115-118°C; lit. [263] 114-116°C). Otrzymałam 1.4 g chlorku (60%).

b). otrzymywanie amidów [193, 195]:

Do schłodzonego do -10°C roztworu chlorku kwasowego w eterze dietylowym (3 mL) dodawałam kroplami schłodzony do -10°C roztwór stechiometrycznej ilości aminy w Et<sub>2</sub>O (3 mL) – od razu wytrącał się osad chlorowodoru aminy. Zawiesinę mieszałam przez 10 minut, po czym szybko odsączałam osad. Warstwę eterową wysuszyłam nad bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, a następnie odparowałam rozpuszczalnik. Szczegóły syntetyczne zebrałam w *tabeli 74*.

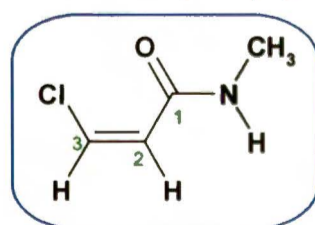
*Tabela 74.* Dane charakteryzujące reakcje otrzymywania 3-chloropropenamidów.

| Lp. | Amid                                      | Ilość aminy                              | Ilość chlorku   | Postać produktu        | Wydajność    |
|-----|---|--|-----------------|------------------------|--------------|
| 42  | (Z)-Cl-CH=CH-CONHMe                       | 0.92 g<br>14.3% r-ru w Et <sub>2</sub> O | 0.25 g (2.0 mM) | jasnożółty olej        | 0.22 g (89%) |
| 43  | (Z)-Cl-CH=CH-CONHEt                       | 0.66 g<br>33% r-ru w Et <sub>2</sub> O   | 0.31 g (2.5 mM) | bladożółte ciało stałe | 0.27 g (85%) |
| 44  | (Z)-Cl-CH=CH-CONH <i>n</i> Pr             | 0.41 mL (5 mM)                           | 0.31 g (2.5 mM) | bladożółty olej        | 0.34 g (92%) |
| 45  | (Z)-Cl-CH=CH-CONH <i>i</i> Pr             | 0.40 mL (5 mM)                           | 0.31 g (2.5 mM) | białe ciało stałe      | 0.32 g (90%) |
| 46  | (Z)-Cl-CH=CH-CON <i>i</i> Pr <sub>2</sub> | 0.98 mL (7 mM)                           | 0.44 g (3.5 mM) | białe ciało stałe      | 0.44 g (93%) |
| 47  | (E)-Cl-CH=CH-CON <i>i</i> Pr <sub>2</sub> | 0.98 mL (7 mM)                           | 0.44 g (3.5 mM) | białe ciało stałe      | 0.43 g (92%) |

\* \* \* \* \*

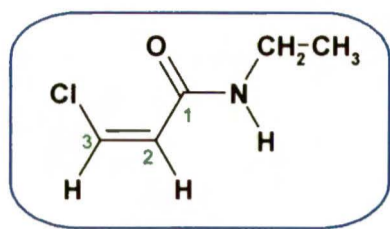
Identyfikacja otrzymanych 3-chloropropenamidów (widma MRJ zmierzone w temp. pokojowej):

42. *N*-Metylo-(Z)-3-chloropropenamid (C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>ClNO, M = 119.5) [264]



<sup>1</sup>H MRJ (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 2.89 (d, 3H, CH<sub>3</sub>, J = 4.9 Hz), 6.18 (d, 1H, H<sub>2</sub>, J = 8.4 Hz), 6.42 (brs, 1H, NH), 6.48 (d, 1H, H<sub>3</sub>, J = 8.4 Hz)

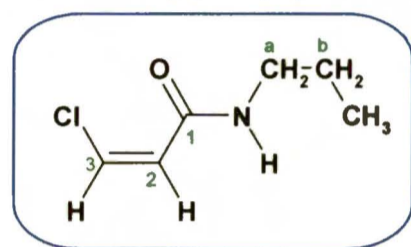
<sup>13</sup>C MRJ (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 26.18 (CH<sub>3</sub>), 124.67 (C<sub>2</sub>), 125.64 (C<sub>3</sub>), 163.94 (C=O)

43. *N*-Etylo-(*Z*)-3-chloropropenamid ( $C_5H_8ClNO$ ,  $M = 133.6$ ) [264]

$^1H$  MRJ (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 1.19 (t, 3H,  $CH_3$ ,  $J = 7.2$  Hz), 3.38 (m, 2H,  $CH_2$ ), 6.17 (d, 1H, H2,  $J = 8.4$  Hz), 6.35 (brs, 1H, NH), 6.45 (d, 1H, H3,  $J = 8.4$  Hz)

$^{13}C$  MRJ (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 14.23 ( $CH_3$ ), 34.39 ( $CH_2$ ), 124.51 (C2), 125.84 (C3), 163.12 (C=O)

temp. topnienia: 37-38°C (brak danych literaturowych)

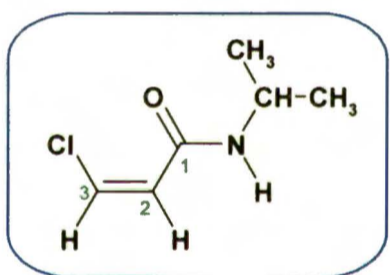
44. *N*-Propylo-(*Z*)-3-chloropropenamid ( $C_6H_{10}ClNO$ ,  $M = 147.3$ )

$^1H$  MRJ (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 0.94 (t, 3H,  $CH_3$ ,  $J = 7.4$  Hz), 1.57 (m, 2H,  $CH_2$ ), 3.30 (m, 2H,  $CH_2$ ), 6.18 (d, 1H, H2,  $J = 8.3$  Hz), 6.38 (brs, 1H, NH), 6.47 (d, 1H, H3,  $J = 8.3$  Hz)

$^{13}C$  MRJ (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 11.35 ( $CH_3$ ), 22.57 ( $CH_2$ ), 41.20 ( $CH_2$ ), 124.35 (C2), 125.94 (C3), 163.24 (C=O)

MS (ESI, MeOH)  $m/z$ : 317.1 [ $2M+Na$ ] $^+$ , 170.1 [ $M+Na$ ] $^+$ , 148.2 [ $M+H$ ] $^+$

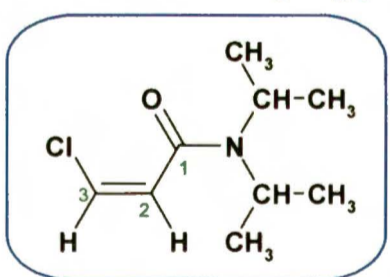
IR (film z  $CH_2Cl_2$ ) [ $cm^{-1}$ ]: 3288, 3073, 2966, 2935, 2876, 1652, 1617, 1546, 1461, 1261, 1204

45. *N*-Izo-propylo-(*Z*)-3-chloropropenamid ( $C_6H_{10}ClNO$ ,  $M = 147.3$ ) [192]

$^1H$  MRJ (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 1.20 (d, 6H,  $2 \times CH_3$ ,  $J = 6.4$  Hz), 4.16 (m, 1H, CH), 6.12 (brs, 1H, NH), 6.15 (d, H2,  $J = 8.3$  Hz), 6.45 (d, H3,  $J = 8.3$  Hz)

$^{13}C$  MRJ (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 22.61 ( $2 \times CH_3$ ), 41.62 (CH), 124.27 (C2), 126.07 (C3), 162.35 (C=O)

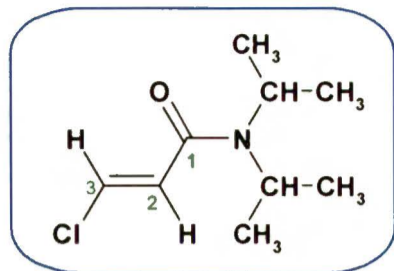
temp. topnienia: 90-92°C (brak danych literaturowych)

46. *N,N*-Di-izo-propylo-(*Z*)-3-chloropropenamid ( $C_9H_{16}ClNO$ ,  $M = 189.7$ ) [190, 195]

$^1H$  MRJ (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 1.21 (d, 6H,  $2 \times CH_3$ ,  $J = 6.7$  Hz), 1.45 (d, 6H,  $2 \times CH_3$ ,  $J = 6.9$  Hz), 3.52 (m, 1H, CH,  $J = 6.9$  Hz), 4.06 (m, 1H, CH,  $J = 6.7$  Hz), 6.32 (d, 1H, H2,  $J = 7.9$  Hz), 6.38 (d, 1H, H3,  $J = 7.9$  Hz)

$^{13}C$  MRJ (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 19.58 ( $2 \times CH_3$ ), 20.20 ( $2 \times CH_3$ ), 44.88 (CH), 49.52 (CH), 120.59 (C3), 126.62 (C2), 163.25 (C=O)

temp. topnienia: 44-45°C (brak danych literaturowych)

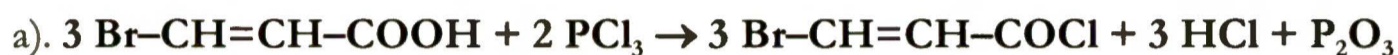
47. *N,N*-Di-*izo*-propylo-*(E)*-3-chloropropenamid ( $C_9H_{16}ClNO$ ,  $M = 189.7$ ) [192, 195]

$^1H$  MRJ (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 1.16 (brd, 12H,  $4 \times CH_3$ ), 3.62 (brm, 1H,  $\underline{CH}$ ), 3.80 (brm, 1H,  $\underline{CH}$ ), 6.51 (d, 1H, H<sub>2</sub>,  $J = 12.8$  Hz), 6.99 (d, 1H, H<sub>3</sub>,  $J = 12.8$  Hz)

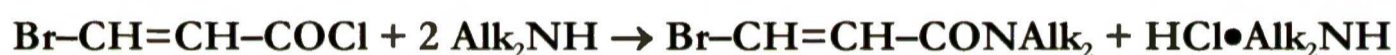
$^{13}C$  MRJ (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 20.17 (br,  $2 \times \underline{CH_3}$ ), 21.08 (br,  $2 \times \underline{CH_3}$ ), 45.61 (br,  $\underline{CH}$ ), 48.05 (br,  $\underline{CH}$ ), 126.49 (C<sub>2</sub>), 132.51 (C<sub>3</sub>), 162.97 (C=O)

temp. topnienia: 32-33°C (brak danych literaturowych)

## 1.3.2. 3-Bromopropenamidy (48–55)



lub



*Schemat 35.* Otrzymywanie 3-bromopropenamidów.

a<sub>1</sub>). *otrzymywanie chlorku kwasu (Z)-3-bromopropenowego* [149]:

Stechiometryczne ilości kwasu (*Z*)-3-bromopropenowego (4 g, 26.5 mM) i  $PCl_3$  (2.4 g, 17.7 mM) ogrzewałam w temperaturze 65°C przez 30-40 minut, po czym oddestylowałam chlorek kwasowy pod zmniejszonym ciśnieniem (t.wrz. 65-68°C/28 mmHg; lit. [149] 56-58°C/20 mmHg). Otrzymałam 2.1 g chlorku (46%).

a<sub>2</sub>). *otrzymywanie chlorku kwasu (E)-3-bromopropenowego* [198, 233]:

Stechiometryczne ilości kwasu (*E*)-3-bromopropenowego (4 g, 26.5 mM) i  $PCl_3$  (2.4 g, 17.7 mM) ogrzewałam do wrzenia przez 8 godzin, po czym oddestylowałam chlorek kwasowy pod zmniejszonym ciśnieniem (t.wrz. 74-76°C/80 mmHg; lit. [233] 64-68°C/54-62 mmHg). Otrzymałam 2.7 g chlorku (60%).

b). *otrzymywanie amidów* [149]:

Do schłodzonego do -10°C roztworu chlorku kwasowego w eterze dietylowym (3 mL) dodawałam kroplami schłodzony do -10°C roztwór stechiometrycznej ilości aminy w  $Et_2O$  (3 mL) – Od razu wytrącał się osad chlorowodoru aminy. Zawiesinę mieszałam przez 10 minut, po czym szybko odsączałam osad. Warstwę eterową wysuszyłam nad bezwodnym  $Na_2SO_4$ , a następnie odparowałam rozpuszczalnik. Szczegóły syntetyczne zestawiałam w *tabeli 75*.

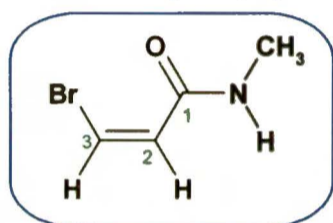


Tabela 75. Dane charakteryzujące reakcje otrzymywania 3-bromopropenamidów.

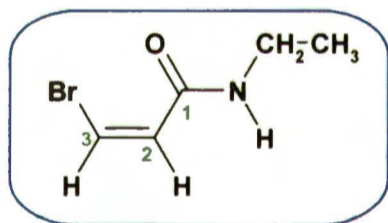
| Lp. | Amid                                      | Ilość aminy                              | Ilość chlorku   | Postać produktu   | Wydajność    |
|-----|---|--|-----------------|-------------------|--------------|
| 48  | (Z)-Br-CH=CH-CONHMe                       | 0.90 g<br>14.3% r-ru w Et <sub>2</sub> O | 0.34 g (2.0 mM) | bladożółty olej   | 0.31 g (95%) |
| 49  | (Z)-Br-CH=CH-CONHEt                       | 0.41 g<br>33% r-ru w Et <sub>2</sub> O   | 0.25 g (1.5 mM) | białe ciało stałe | 0.24 g (90%) |
| 50  | (Z)-Br-CH=CH-CONH <i>n</i> Pr             | 0.29 mL (3.5 mM)                         | 0.30 g (1.7 mM) | bladożółty olej   | 0.30 g (93%) |
| 51  | (Z)-Br-CH=CH-CONH <i>i</i> Pr             | 0.30 mL (3.5 mM)                         | 0.30 g (1.7 mM) | białe ciało stałe | 0.17 g (94%) |
| 52  | (Z)-Br-CH=CH-CON <i>i</i> Pr <sub>2</sub> | 0.56 mL (4.0 mM)                         | 0.34 g (2.0 mM) | białe ciało stałe | 0.43 g (92%) |
| 53  | (E)-Br-CH=CH-CONHEt                       | 0.46 g<br>33% r-ru w Et <sub>2</sub> O   | 0.30 g (1.7 mM) | bladożółty olej   | 0.27 g (90%) |
| 54  | (E)-Br-CH=CH-CONH <i>i</i> Pr             | 0.34 mL (4.0 mM)                         | 0.34 g (2.0 mM) | białe ciało stałe | 0.36 g (95%) |
| 55  | (E)-Br-CH=CH-CON <i>i</i> Pr <sub>2</sub> | 0.56 mL (4.0 mM)                         | 0.34 g (2.0 mM) | białe ciało stałe | 0.43 g (93%) |

\* \* \* \* \*

Identyfikacja otrzymanych 3-bromopropenamidów (widma MRJ zmierzone w temp. pokojowej):

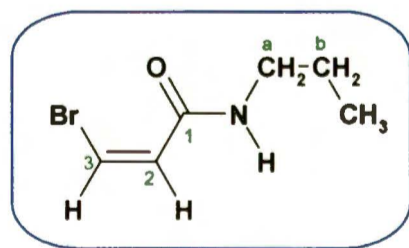
48. *N*-Metylo-(*Z*)-3-bromopropenamid (C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>BrNO, M = 164.0) [192]

<sup>1</sup>H MRJ (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 2.90 (d, 3H, CH<sub>3</sub>, J = 4.8 Hz), 6.33 (brs, 1H, NH), 6.60 (d, 1H, H<sub>2</sub>, J = 8.4 Hz), 6.68 (d, 1H, H<sub>3</sub>, J = 8.4 Hz)  
<sup>13</sup>C MRJ (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 26.12 (CH<sub>3</sub>), 113.57 (C<sub>3</sub>), 128.55 (C<sub>2</sub>), 164.49 (C=O)

49. *N*-Etylo-(*Z*)-3-bromopropenamid (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>BrNO, M = 178.0) [192]

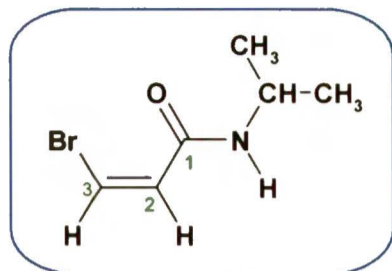
<sup>1</sup>H MRJ (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 1.09 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J = 7.4 Hz), 3.38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.21 (brs, 1H, NH), 6.58 (d, 1H, H<sub>2</sub>, J = 8.4 Hz), 6.67 (d, 1H, H<sub>3</sub>, J = 8.4 Hz)  
<sup>13</sup>C MRJ (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 14.62 (CH<sub>3</sub>), 34.39 (CH<sub>2</sub>), 113.35 (C<sub>3</sub>), 128.78 (C<sub>2</sub>), 163.39 (C=O)

temp. topnienia: 28-29°C (brak danych literaturowych)

50. *N*-Propylo-(*Z*)-3-bromopropenamid (C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>BrNO, M = 192.1)

<sup>1</sup>H MRJ (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 0.96 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J = 7.4 Hz), 1.59 (m, 2H, <sup>b</sup>CH<sub>2</sub>), 3.32 (m, 2H, <sup>a</sup>CH<sub>2</sub>), 4.11 (brs, 1H, NH), 6.63 (d, 1H, H<sub>2</sub>, J = 8.5 Hz), 6.69 (d, 1H, H<sub>3</sub>, J = 8.5 Hz)  
<sup>13</sup>C MRJ (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: 11.42 (CH<sub>3</sub>), 22.55 (<sup>b</sup>CH<sub>2</sub>), 41.29 (<sup>a</sup>CH<sub>2</sub>), 113.42 (C<sub>3</sub>), 128.78 (C<sub>2</sub>), 163.96 (C=O)

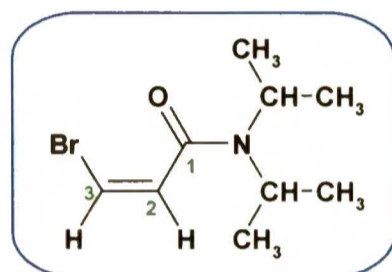
MS (ESI, MeOH) m/z: 407.1 [2M+Na]<sup>+</sup>, 215.2 [M+Na]<sup>+</sup>, 193.1 [M+H]<sup>+</sup>IR (flm z CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) [cm<sup>-1</sup>]: 3289, 3027, 2965, 2934, 2875, 1650, 1612, 1546, 1462, 1252

51. *N*-Izo-propylo-(*Z*)-3-bromopropenamid ( $C_6H_{10}BrNO$ ,  $M = 192.1$ ) [192]

$^1H$  MRJ (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 1.21 (brd, 6H,  $2 \times CH_3$ ), 4.16 (m, 1H,  $\underline{CH}$ ), 6.04 (brs, 1H,  $\underline{NH}$ ), 6.56 (d, 1H, H2,  $J = 8.4$  Hz), 6.65 (d, 1H, H3,  $J = 8.4$  Hz)

$^{13}C$  MRJ (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 22.58 ( $2 \times \underline{CH}_3$ ), 41.65 ( $\underline{CH}$ ), 113.10 (C3), 128.96 (C2), 162.90 (C=O)

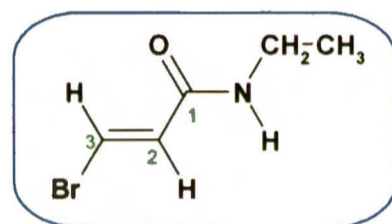
temp. topnienia: 82-83°C (brak danych literaturowych)

52. *N,N*-Di-izo-propylo-(*Z*)-3-bromopropenamid ( $C_9H_{16}BrNO$ ,  $M = 234.1$ ) [196, 200]

$^1H$  MRJ (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 1.20 (d, 6H,  $2 \times \underline{CH}_3$ ,  $J = 6.8$  Hz), 1.46 (d, 6H,  $2 \times \underline{CH}_3$ ,  $J = 7.0$  Hz), 3.51 (m, 1H,  $\underline{CH}$ ), 4.03 (m, 1H,  $\underline{CH}$ ), 6.44 (d, 1H, H2,  $J = 7.8$  Hz), 6.74 (d, 1H, H3,  $J = 7.8$  Hz)

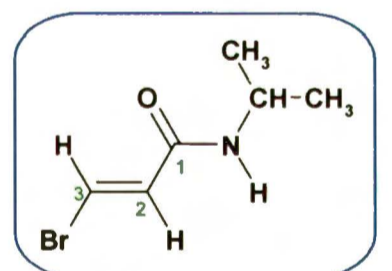
$^{13}C$  MRJ (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 20.37 ( $2 \times \underline{CH}_3$ ), 21.12 ( $2 \times \underline{CH}_3$ ), 45.85 ( $\underline{CH}$ ), 50.31 ( $\underline{CH}$ ), 110.32 (C3), 130.61 (C2), 164.87 (C=O)

temp. topnienia: 71-72°C (brak danych literaturowych)

53. *N*-Etylo-(*E*)-3-bromopropenamid ( $C_5H_8BrNO$ ,  $M = 178.0$ ) [192]

$^1H$  MRJ (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 1.17 (t, 3H,  $\underline{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Hz), 3.34 (m, 2H,  $\underline{CH}_2$ ), 5.68.40 (brs, 1H,  $\underline{NH}$ ), 6.51 (d, 1H, H2,  $J = 13.2$  Hz), 7.32 (d, 1H, H3,  $J = 13.2$  Hz)

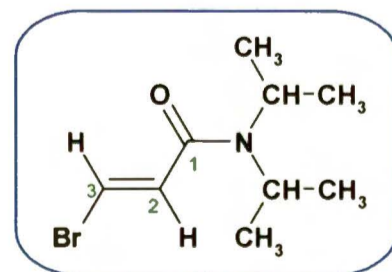
$^{13}C$  MRJ (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 13.84 ( $\underline{CH}_3$ ), 34.28 ( $\underline{CH}_2$ ), 121.87 (C3), 131.02 (C2), 162.81 (C=O)

54. *N*-Izo-propylo-(*E*)-3-bromopropenamid ( $C_6H_{10}BrNO$ ,  $M = 192.1$ ) [192]

$^1H$  MRJ (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 1.17 (d, 6H,  $2 \times \underline{CH}_3$ ,  $J = 6.6$  Hz), 4.09 (m, 1H,  $\underline{CH}$ ), 5.57 (brs, 1H,  $\underline{NH}$ ), 6.46 (d, 1H, H2,  $J = 13.2$  Hz), 7.43 (d, 1H, H3,  $J = 13.2$  Hz)

$^{13}C$  MRJ (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 22.61 ( $2 \times \underline{CH}_3$ ), 41.64 ( $\underline{CH}$ ), 122.23 (C3), 131.17 (C2), 162.60 (C=O)

temp. topnienia: 85-86°C (brak danych literaturowych)

55. *N,N*-Di-izo-propylo-(*E*)-3-bromopropenamid ( $C_9H_{16}BrNO$ ,  $M = 234.1$ ) [192, 196]

$^1H$  MRJ (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 1.33 (brd, 12H,  $4 \times \underline{CH}_3$ ), 3.78 (brm, 1H,  $\underline{CH}$ ), 3.99 (brm, 1H,  $\underline{CH}$ ), 6.93 (d, 1H, H2,  $J = 13.5$  Hz), 7.33 (d, 1H, H3,  $J = 13.5$  Hz)

$^{13}C$  MRJ (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 20.18 (br,  $2 \times \underline{CH}_3$ ), 21.15 (br,  $2 \times \underline{CH}_3$ ), 45.71 (br,  $\underline{CH}$ ), 48.09 (br,  $\underline{CH}$ ), 121.15 (C3), 130.66 (C2), 163.39 (C=O)

temp. topnienia: 41-42°C (brak danych literaturowych)

## 2. Pomiar widm MRJ, MS, IR

Dla wszystkich badanych związków wykonałam pomiary standardowych widm  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  MRJ na spektrometrze Varian *Gemini* przy częstotliwości 200 MHz dla  $^1\text{H}$  i 50 MHz dla  $^{13}\text{C}$  (próbówki 5 mm, tetrametylosilan jako związek odniesienia). Do opisu widm użyłam następujących skrótów: s – *singlet*, d – *dublet*, t – *tryplet*, q – *kwartet*, m – *multiplet*, br – *sygnał poszerzony*, dd – *dublet dubletów*. Związki oleiste przed przygotowaniem próbek sączyłam przez  $\text{SiO}_2$  lub  $\text{Al}_2\text{O}_3$ .

Dla wybranych związków zostały zmierzone widma  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  MRJ oraz  $^{13}\text{C}$  INADEQUATE, a także widma  $^{13}\text{C}$  ze sprzężonymi protonami, widma korelacyjne  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (GHSQC i GHMBC) i widma 2D NOESY. Pomiary te zostały wykonane na spektrometrze Bruker DRX *Avance* przy częstotliwości 500.1 MHz dla  $^1\text{H}$ , 125.8 MHz dla  $^{13}\text{C}$  i 50.2 MHz dla  $^{15}\text{N}$ , w próbkach o średnicy 5 mm. Jako związki odniesienia stosowano: tetrametylosilan (TMS) dla  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  oraz nitrometan  $\text{CH}_3^{15}\text{NO}_2$  dla  $^{15}\text{N}$  (wzorzec zewnętrzny).

Wszystkie widma  $^{13}\text{C}$  INADEQUATE zostały zmierzone z zastosowaniem standardowego B-mikroprogramu (32-fazowy cykl Freemana z automatycznym sumowaniem danych) przy użyciu częstotliwości 125.8 MHz. Warunki typowe dla tych pomiarów były następujące: temp. pomiaru (w sondzie): 25°C dla widm mierzonych w temp. pokojowej oraz -90°C, -60°C i -40°C – zależnie od rozpuszczalnika – dla widm rejestrowanych w niskiej temp. (pomiar temperatury wykonano za pomocą termometru metanolowego); czas sumowania (*acquisition time*, at): 2.4-6.2s, rozdzielczość cyfrowa (*digital resolution*, dr): 0.16-0.25 Hz na punkt i 215 cykli w ciągu 12 godzin (pomiar nocny w temp. pokojowej) lub 50 cykli w ciągu 3 godzin (pomiar w temp. obniżonej). Próbki były analizowane jako stężone roztwory (typowo: 150 mg związku na 0.6 mL rozpuszczalnika) w  $\text{CDCl}_3$  (25°C i -40°C),  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  (-60°C),  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  (-90°C) i  $\text{CD}_3\text{OD}$  (-90°C). Pomiary stałych sprzężenia optymalizowano na wartość  $J = 60$  Hz w przypadku stałych  $^1J(\text{CC})$  oraz osobno na  $J = 10$  Hz lub  $J = 2$  Hz w przypadku stałych  $^nJ(\text{CC})$  ( $n = 2, 3$ ).

Widma  $^{15}\text{N}$  MRJ zostały zmierzone z zastosowaniem korelacji GHMBC  $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$  przy użyciu standardowych parametrów: szerokość spektralna (*spectrum width*)  $\text{sw}(\text{F1}) = 2500$  Hz;  $\text{sw}(\text{F2}) = 5000$  Hz; czas relaksacji (*delay time*)  $\text{dt} = 1.5$  s;  $\text{at} = 0.2$  s; liczba spójnych rejestracji  $\text{ns} = 16$ ; długość impulsu  $\text{pw}(90^\circ) = 7.8$   $\mu\text{s}$ ; liczba inkrementów (*number of increments*)  $\text{ni} = 512$ ; (zespolone punkty pomiarowe  $\text{np} = 2048$ ;  $J = 6$  Hz. Parametry te modyfikowano w zależności od stężenia próbki (szczególnie liczbę spójnych rejestracji ns, która musiała być większa przy niskich stężeniach).

Widma ciał stałych CP MAS MRJ (*Cross Polarization Magic Angle Spinning*) również zostały wykonane na aparacie Bruker DRX 500 *Avance* (w IChO PAN) oraz na aparacie Bruker DRX 500 *Avance2* (w IChF PAN) w temperaturze 23°C przy częstości rotacji 10 kHz dla  $^{13}\text{C}$  i 8 kHz dla  $^{15}\text{N}$ .

Jako wzorzec stosowano glicynę, zakładając 43.3 ppm dla izotopu  $^{13}\text{C}$  (przy  $\delta(^{13}\text{C}) \text{TMS} = 0 \text{ ppm}$ ) i -347.6 ppm dla izotopu  $^{15}\text{N}$  (przy  $\delta(^{15}\text{N}) \text{CH}_3\text{NO}_2 = 0 \text{ ppm}$ ).

Widma spektrometrii masowej wysokiej rozdzielczości (HR MS) zostały wykonane na spektrometrze AMD-204 z zastosowaniem jonizacji elektronowej (EI) przy 70 eV. Widma „electrospray” (ESI) zostały zarejestrowane na spektrometrach Mariner i 4000 QTRAP.

Widma w podczerwieni wykonano na spektrometrze Perkin Elmer Spectrum 2000. Dla związków ciekłych widma mierzono w postaci filmów kapilarnych, zaś dla związków stałych – w postaci tabletek z KBr.

Analizy elementarne zostały wykonane w Pracowni Mikroanalizy IChO PAN.

### 3. Obliczenia kwantowo-mechaniczne (DFT)

#### a). program *deMon* [8]:

Optymalizację geometrii przeprowadziłam za pomocą programu TURBOMOLE (BIOSYM/MSI) z zastosowaniem funkcjonału skorygowanego gradientowo, wymiennokorelacyjnego, składającego się z funkcjonału wymiennego Becke’go (B88) i półlokalnego funkcjonału Perdewa i Wanga (PW) oraz standardowej bazy funkcyjnej typu *double- $\xi$*  (p-VDZ) z funkcjami polaryzacyjnymi. Całkowanie numeryczne wykonano stosując siatkę 32 punktów.

Obliczanie stałych sprzężenia  $J$  dla zoptymalizowanych geometrii przeprowadziłam z zastosowaniem korelacyjnego funkcjonału Perdewa i półlokalnego funkcjonału Perdewa i Wanga przy użyciu bazy funkcyjnej IGLO-III i sieci 64 punktów całkowania numerycznego. Wartość parametru zaburzenia przyjęto jako 0.001. Program *deMon* uzględnia trzy człony mechanizmu sprzężenia:  $J(\text{FC})$ ,  $J(\text{PSO})$  i  $J(\text{DSO})$ . Człon spinowo-dipolowy  $J(\text{SD})$  jest zaniedbywany.

#### b). program *Gaussian03* [32]:

W obliczeniach stałych sprzężenia program ten uwzględnia wszystkie cztery człony mechanizmu sprzężenia:  $J(\text{FC})$ ,  $J(\text{PSO})$ ,  $J(\text{DSO})$  i  $J(\text{SD})$ . Zastosowałam funkcjonał hybrydowy B3LYP złożony z funkcjonału wymiennego Becke’go (B3) oraz korelacyjnego funkcjonału Lee-Yanga-Parra (LYP). Wykorzystałam potrójną bazę funkcji falowych (6-311G) z funkcjami polaryzacyjnymi (d,p) i dyfuzyjnymi (+), co można opisać skrótem: B3LYP/6-311++G(2d,p). Ponieważ optymalizację geometrii cząsteczek przeprowadziłam z zastosowaniem tego samego zestawu baz w celu otrzymania spójnego wyniku, całą procedurę obliczeniową można zapisać krótko jako: DFT/B3LYP/6-311++G(2d,p)//B3LYP/6-311++G(2d,p).

## VII. PODSUMOWANIE

Głównym celem mojej pracy było *zbadanie wpływu szeroko pojętej struktury przestrzennej* (konfiguracji, konformacji, wiązania wodorowego) *na stałe sprzężenia węgiel-węgiel w wybranych podstawionych  $\alpha,\beta$ -nienasyconych układach karbonylowych* – enaminonach (enaminoaldehydach, enamino-*ketonach, enaminoestrach*) oraz kwasach 3-halogenopropenowych i ich amidach. Drugim celem było *ustalenie struktury tych związków w ich naturalnej postaci* poprzez porównanie widm MRJ zmierzonych w roztworach z widmami CP MAS.

- (1) W ramach tych badań zsyntetyzowałam trzy serie enaminonów (9 enaminoaldehydów, 10 enamino-*ketonów i 10 enaminoestrów*) – razem 29 związków, z których 14 nie było do tej pory opisanych w literaturze. Kilka z tych związków okazało się ciałami stałymi, dla których możliwe było zmierzenie widm CP MAS. Warto w tym miejscu podkreślić, że w reakcji powstawania enaminoaldehydów zidentyfikowałam i szczegółowo scharakteryzowałam interesujące produkty uboczne. Zsyntetyzowałam też 6 kwasów 3-halogenopropenowych ( $X = Cl, Br, I$ , izomery *Z i E*) oraz 6 amidów 3-chloro- i 8 3-bromopropenowych.
- (2) Strukturę konformerów wybranych enaminonów jednoznacznie zidentyfikowałam za pomocą różnorodnych technik MRJ.
- (3) Dla wybranych enaminonów przeprowadziłam niskotemperaturowe ( $-90^{\circ}C$ ) pomiary stałych sprzężenia  $J(CC)$  przez jedno i więcej wiązań (widma  $^{13}C$  MRJ INADEQUATE). Stałe sprzężenia  $^1J(CC)$  dla kwasów 3-halogenopropenowych i ich amidów zostały zmierzone w temperaturze pokojowej.
- (4) Dla dużej serii enaminonów (w tym enamino-*ketonów i enamino-*tioketonów aryłowych**) i czterech 3-halogenopropenamidów zostały wykonane pomiary widm  $^{13}C$  i  $^{15}N$  MRJ CP MAS. Wyniki porównałam z widmami zmierzonymi w roztworach.
- (5) Dodatkowo dla szeregu enaminonów przeprowadziłam pomiary przesunięcia chemicznego  $\delta(^{15}N)$  w funkcji stężenia w kilku rozpuszczalnikach ( $CDCl_3$ ,  $(CD_3)_2CO$ ,  $CD_3OD$ ), co pozwoliło mi w sposób wiarygodny ustalić wpływ konfiguracji, konformacji, wiązań wodorowych i środowiska na ten parametr MRJ.
- (6) Dla wszystkich enaminonów poddanych szczegółowym niskotemperaturowym pomiarom MRJ (enaminoaldehydy: **1, 2, 3, 4, 5, 7**; enamino-*ketony: 10, 11, 12, 13*; enamino-*estry: 20 i 22*), dla enaminonów aryłowych (enamino-*keton 31 i enamino-*tioketon 31a**) oraz dla wszystkich kwasów (**36-41**) i amidów 3-halogenopropenowych (**42-55**) wykonałam obliczenia kwantowo-mechaniczne metodą DFT na poziomie B3LYP/6-311++G(2d,p)//B3LYP/6-311++G(2d,p) (*Gaussian03*). Obejmowały one optymalizację geometrii konformerów

i obliczenia stałych sprzężenia spinowo-spinowego  ${}^nJ(\text{CC})$ , a także stałych ekranowania  $\sigma$ , pomocnych w prawidłowym przypisywaniu struktur.

(7) Otrzymane wyniki są następujące:

**A. Geometria konformerów i stałe sprzężenia  ${}^nJ(\text{CC})$  w enaminonach:**

Skład mieszaniny izomerów konfiguracyjno-konformacyjnych w przypadku enaminonów bardzo silnie zależy m.in. od rozpuszczalnika i temperatury. W związku z tym za każdym razem ustalałam strukturę i proporcje rotamerów obecnych w próbce z użyciem różnych technik MRJ, nie odwołując się do analogii z danymi literaturowymi.

**A.1.** O ile dane dotyczące stałych sprzężenia węgiel-węgiel przez jedno wiązanie są w literaturze dość obficie reprezentowane, o tyle doniesienia na temat stałych  $J(\text{CC})$  przez więcej wiązań są znacznie mniej liczne. Należy tu zaznaczyć, że każde zmierzenie stałych  ${}^2J(\text{CC})$  i  ${}^3J(\text{CC})$  trzeba uznać za sukces, gdyż jest to zadanie dużo trudniejsze niż pomiar stałych  ${}^1J(\text{CC})$ .

Dla zebranych wszystkich grup enaminonów zmierzyłam łącznie w dwóch rozpuszczalnikach (w  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  lub  $\text{CDCl}_3$  i w  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) **209** stałych sprzężenia  ${}^1J(\text{CC})$  przez jedno wiązanie, **26** stałych sprzężenia  ${}^2J(\text{CC})$  przez dwa wiązania i **8** stałych sprzężenia  ${}^3J(\text{CC})$  przez trzy wiązania dla atomów węgla o różnym stopniu hybrydyzacji ( $\text{Csp}^3$ ,  $\text{C(O)sp}^2$ ,  $\text{Csp}^2$ ,  $\text{Csp}^2(\text{arom.})$ ). Całkowity zakres zmienności tych stałych wynosi:

$$\begin{aligned} \text{dla } {}^1J(\text{CC}): & \quad 33 \div 84 \text{ Hz} \\ \text{dla } {}^2J(\text{CC}): & \quad 3.5 \div 18 \text{ Hz} \\ \text{dla } {}^3J(\text{CC}): & \quad 2 \div 4 \text{ Hz} \end{aligned}$$

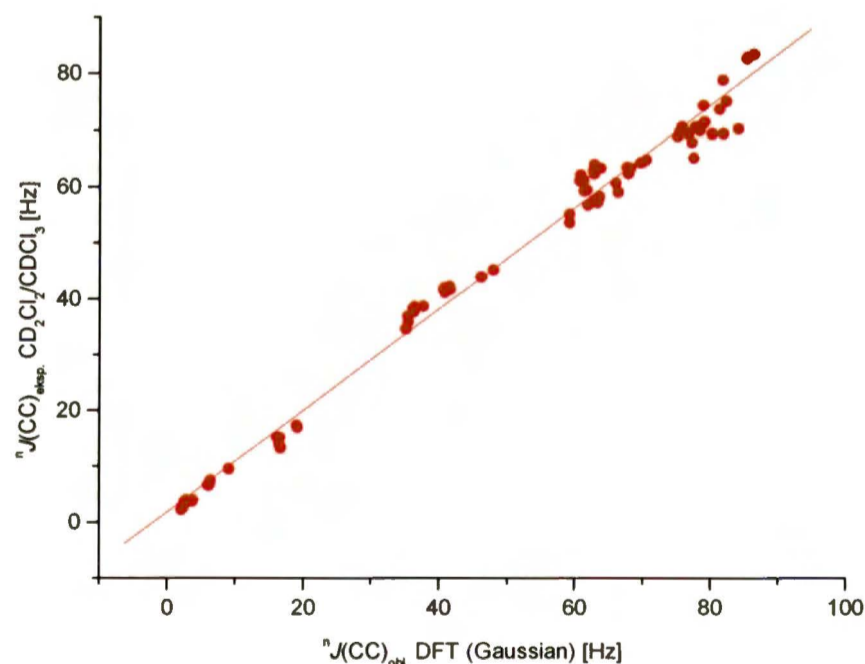
Szczegółową liczbę zmierzonych stałych sprzężenia  ${}^nJ(\text{CC})$  z ich zakresami i typem hybrydyzacji atomów węgla przedstawiłam w *tabeli 76*.

**Tabela 76.** Liczba, zakres zmienności i typ hybrydyzacji sprzęgających się atomów węgla dla stałych  ${}^nJ(\text{CC})$  w enaminonach.

| enaminony                        | stała              | liczba | CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>lub<br>CDCl <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub> OD | zakres<br>zmienności<br>[Hz] | hybrydyzacja atomów węgla  |
|----------------------------------|--------------------|--------|---|--------------------|------------------------------|--|
| aldehydy                         | ${}^1J(\text{CC})$ | 28     | 20  | 8                  | 36 ÷ 70                      | $\text{C.sp}^3\text{-C.sp}^3$ , $\text{C(O).sp}^2\text{-C.sp}^2$ , $\text{C.sp}^2\text{=C.sp}^2$   |
|                                  | ${}^2J(\text{CC})$ | 2      | 1   | 1                  | 9.5 ÷ 10                     | $\text{C(O).sp}^2\text{-C.sp}^2\text{=C.sp}^2$   |
|                                  | ${}^3J(\text{CC})$ | 1      | 1   | –                  | 2.5                          | $\text{C.sp}^2\text{=C.sp}^2\text{-N-C.sp}^3$  |
| ketony                           | ${}^1J(\text{CC})$ | 62     | 27  | 35                 | 34 ÷ 71                      | $\text{C.sp}^3\text{-C.sp}^3$ , $\text{C.sp}^3\text{-C(O).sp}^2$ , $\text{C(O).sp}^2\text{-C.sp}^2$ ,<br>$\text{C.sp}^2\text{=C.sp}^2$   |
|                                  | ${}^2J(\text{CC})$ | 24     | 12  | 12                 | 3.5 ÷ 18                     | $\text{C.sp}^3\text{-C(O).sp}^2\text{-C.sp}^2$ , $\text{C(O).sp}^2\text{-C.sp}^2\text{=C.sp}^2$  |
|                                  | ${}^3J(\text{CC})$ | 7      | 6   | 1                  | 2 ÷ 4                        | $\text{C.sp}^3\text{-C(O).sp}^2\text{-C.sp}^2\text{=C.sp}^2$ , $\text{C.sp}^2\text{=C.sp}^2\text{-N-C.sp}^3$   |
| ketony<br>i tioketony<br>arylowe | ${}^1J(\text{CC})$ | 93     | 93  | –                  | 33 ÷ 68                      | $\text{C.sp}^3\text{-C.sp}^3$ , $\text{C(O).sp}^2\text{-C.sp}^2$ , $\text{C.sp}^2\text{=C.sp}^2$ ,<br>$\text{C.sp}^3\text{-C.sp}^2(\text{arom})$ , $\text{C.sp}^2\text{-C.sp}^2(\text{arom})$ ,<br>$\text{C(O).sp}^2\text{-C.sp}^2(\text{arom})$ |
| estry                            | ${}^1J(\text{CC})$ | 26     | 11  | 15                 | 38 ÷ 84                      | $\text{C.sp}^3\text{-C.sp}^3$ , $\text{C(O).sp}^2\text{-C.sp}^2$ , $\text{C.sp}^2\text{=C.sp}^2$   |

**A.2.** Otrzymałam bardzo dobrą korelację liniową pomiędzy eksperymentalnymi i teoretycznymi wartościami stałych sprzężenia  ${}^nJ(\text{CC})_{\text{eksp.}}$  vs.  ${}^nJ(\text{CC})_{\text{obl.}}$ , przedstawioną na **wykresie 33** ( $n = 85$ ,  $r = 0.994$ ). Zależność ta obejmuje 85 stałych sprzężenia  ${}^nJ(\text{CC})$  zmierzonych w CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> lub w CDCl<sub>3</sub> dla enaminoaldehydów: **1, 2, 3, 4, 5, 7**; enaminokeetonów: **10, 11, 12, 13**; enaminoestrów: **20 i 22** oraz dla enaminokeetonu arylowego **31** (w tym 65 stałych  ${}^1J(\text{CC})$ , 13 stałych  ${}^2J(\text{CC})$  i 7 stałych  ${}^3J(\text{CC})$ ).

**Wykres 33.** Zbiorcza zależność  ${}^nJ(\text{CC})_{\text{eksp.}}$  vs.  ${}^nJ(\text{CC})_{\text{obl.}}$  dla wszystkich badanych enaminonów.



$${}^nJ(\text{CC})_{\text{eksp.}} = [0.9055(\pm 0.0111){}^nJ(\text{CC})_{\text{obl.}} + 1.79(\pm 0.62)] \pm 2.78 \text{ [Hz]} \quad (61)$$

Na podstawie równania (61) można stwierdzić, że obliczenia kwantowo-mechaniczne systematycznie zawyżają wartości stałych  ${}^nJ(\text{CC})$  o około 10%. Korelacja ta jest jednak nadspodziewanie dobra,

ponieważ porównanie dotyczy wartości eksperymentalnych zmierzonych w roztworach z wartościami obliczonymi dla izolowanych cząsteczek. Należy pamiętać, że geometria tak polarnych związków, jak enaminony nie pozostanie niezmienną po przejściu od fazy gazowej do polarnego roztworu. Mimo, że współczynniki „a” i „b” w równaniu (61) odbiegają nieco od idealnych wartości (idealnie:  $a = 1$ ,  $b = 0$ ; tu:  $a = 0.9055$ ,  $b = 1.79$ ), stosunkowo niewielkie odchylenia standardowe – zwłaszcza s.d. całkowite, wynoszące tu  $\pm 2.78$  Hz przy zakresie zmienności 82 Hz – pozwalają w sposób wiarygodny szacować na podstawie tej zależności wartości stałych sprzężenia  ${}^nJ(\text{CC})$  dla konformerów, których nie można wykryć eksperymentalnie oraz dla związków nietrwałych lub niedostępnych syntetycznie.

Poniżej wyszczególniłam najważniejsze prawidłowości dotyczące geometrii konformerów i stałych sprzężenia  ${}^nJ(\text{CC})$  w enaminonach:

### A.3. Enaminoaldehydy $\text{H}-\text{C}^1(\text{O})-\text{C}^2\text{H}=\text{C}^3\text{H}-\text{NR}^1\text{R}^2$ :

- ✎ W tym miejscu należy przypomnieć, że enaminoaldehydy 3°, gdy  $\text{R}^1 = \text{R}^2$ , występują w roztworach w formie jednego izomeru – *E-s-E*, zaś gdy  $\text{R}^1 \neq \text{R}^2$  – tworzą dwa rotamery wokół wiązania C–N – *E-s-E-s-Z* i *E-s-E-s-E*. Enaminoaldehydy 2° (-NHR) w  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  tworzą trzy – *Z-s-Z-s-E*, *E-s-E-s-Z* i *E-s-E-s-Z*, a w  $\text{CD}_3\text{OD}$  – dwa rotamery: *E-s-E-s-Z* i *E-s-E-s-E*. Nie obserwuje się różnych form wokół wiązania C–C. Moje ustalenia były zgodne z przesłankami literaturowymi. Otrzymałam bardzo dobrą zgodność obliczonych stałych ekranowania  $\sigma(^{13}\text{C})$  z eksperymentalnymi przesunięciami chemicznymi  $\delta(^{13}\text{C})$ , co dowodzi, że zoptymalizowana geometria konformerów odpowiada ich rzeczywistej strukturze.
- ✎ Zaobserwowałam następujący wpływ struktury przestrzennej cząsteczek na stałe sprzężenia  ${}^nJ(\text{CC})$ :
  - w enaminoaldehydach 3° ( $\text{R}^1 = \text{R}^2$ ) stałe sprzężenia przez wiązanie pojedyncze C–C ( ${}^1J(\text{C1C2})$ ) i przez wiązanie podwójne C=C ( ${}^1J(\text{C2C3})$ ) nie zależą od *objętości podstawników  $\text{R}^1$  oraz  $\text{R}^2$  związanych z atomem azotu* i przyjmują wartości odpowiednio ok. 62.8 i 69.9 Hz;
  - *wpływ konformacji wokół wiązania C–N* przejawia się w większych wartościach stałych sprzężenia  ${}^1J(\text{C1C2})$  i  ${}^1J(\text{C2C3})$  dla form *s-Z* w porównaniu z formami *s-E* (odpowiednio o 0.6 i 4.8 Hz);
  - największy wpływ na stałe sprzężenia wywiera *zmiana konfiguracji wokół wiązania C=C i utworzenie wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego N–H⋯O*: obie stałe sprzężenia –  ${}^1J(\text{C1C2})$  i  ${}^1J(\text{C2C3})$  – w izomerze *Z* są znacznie mniejsze.



#### A.4. Enaminoketony $C^1H_3-C^1(O)-C^2H=C^3H-NR^1R^2$ :

↪ Enaminoketony 2° (-NHR) istnieją w postaci trzech konformerów. Gdy R = Me są to formy: *Z-s-Z-s-E* oraz *E-s-Z-s-Z* i *E-s-E-s-Z* (różne rotamery wokół wiązania C–C i konformacja *s-Z* wokół wiązania C–N), przy czym w CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> przeważa układ *Z-s-Z-s-E*, zaś w CD<sub>3</sub>OD – forma *E-s-E-s-Z*. Gdy R = *t*Bu – w chlorku metylenu-*d*<sub>2</sub> widoczny jest tylko jeden konformer: *Z-s-Z-s-E*, natomiast w metanolu-*d*<sub>4</sub> obserwuje się trzy formy: *Z-s-Z-s-E* oraz *E-s-Z-s-E* i *E-s-E-s-E* (różne rotamery wokół wiązania C–C i konformacja *s-E* wokół wiązania C–N). Związki 3° tworzą różne konformery wokół wiązania C–C: *E-s-Z* i *E-s-E*. Dodatkowo w przypadku enaminoketonów w roztworach w CD<sub>3</sub>OD zauważyłam wymianę protonu H<sub>2</sub> na deuter. Zgodność obliczonych stałych ekranowania  $\sigma$  z eksperymentalnymi wartościami przesunięć chemicznych jest bardzo dobra. Obliczenia DFT nie wykazały postulowanego w literaturze skręcenia płaszczyzn wiązań C=C i C=O w konformerach *s-E* wokół wiązania C–C.

↪ Wyniki dotyczące stałych sprzężenia  ${}^nJ(CC)$  są następujące:

- stała sprzężenia  ${}^1J(C1C1')$  – pomiędzy atomem węgla grupy  $\underline{C}H_3$  i karbonylowym  $\underline{C}=O$  – *nie zależy od konfiguracji, konformacji, rozpuszczalnika i wiązania wodorowego* (jej średnia wartość to ok. 41.7 Hz);
- stała sprzężenia przez wiązanie formalnie pojedyncze C–C ( ${}^1J(C1C2)$ ) w izomerach *E* jest większa dla konformerów *s-E* niż dla form *s-Z* (o ok. 1.7 Hz);
- *konformacja wokół wiązania C–C* w izomerach *E* ma słaby lub zanedbywalny wpływ na stałą sprzężenia przez wiązanie podwójne C=C;
- największy wpływ wywiera *zmiana konfiguracji E→Z* i *utworzenie wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego N–H⋯O*: podobnie jak w enaminoaldehydach – wartości obu stałych  ${}^1J(C1C2)$  i  ${}^1J(C2C3)$  są mniejsze w izomerach *Z*;
- najbardziej czułe na zmiany konformacji są *stałe sprzężenia przez dwa wiązania*: stała  ${}^2J(C1'C2)$  (typu  $sp^3-sp^2$ ) jest mniejsza w konformerach *E-s-E* niż w *E-s-Z*, natomiast stała  ${}^2J(C1C3)$  (typu  $sp^2-sp^2$ ) zachowuje się odwrotnie: jest niemal dwukrotnie większa w izomerach *E-s-E* niż w *E-s-Z*;
- *podstawienie H<sub>2</sub>→D<sub>2</sub>* wpływa tylko na wartość stałej sprzężenia przez wiązanie podwójne C=C – w 2D-izotopomerach stała ta jest większa o ok. 1 Hz.

### A.5. Enaminoestry $\text{EtO}-\text{C}^1(\text{O})-\text{C}^2\text{H}=\text{C}^3\text{H}-\text{NR}^1\text{R}^2$ :

↪ Nie było dotychczas w literaturze doniesień o geometrii rotamerów enaminoestrów. Na podstawie badań eksperymentalnych i obliczeń teoretycznych ustaliłam, że enaminoester 3° w  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  i  $\text{CD}_3\text{OD}$  istnieje w formie dwóch izomerów różniących się konformacją wokół wiązania C–C (w obrębie grupy  $-\text{COOEt}$  wiązanie C–O wykazuje konformację *s*-Z): *E*-*s*-Z-*s*-Z i *E*-*s*-*E*-*s*-Z. Związek 2° tworzy trzy rotamery: *Z*-*s*-Z-*s*-*E*-*s*-Z, *E*-*s*-Z-*s*-Z-*s*-Z i *E*-*s*-*E*-*s*-Z-*s*-Z. Enaminoestry zachowują się więc podobnie jak enaminketony. Korelacja  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{eksp.}}$  vs.  $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$  jest tu bardzo dobra.

↪ Tendencje obserwowane dla stałych sprzężenia można podsumować następująco:

- stała  $^1J(\text{C1C2})$  przez wiązanie pojedyncze C–C jest w izomerach *E* większa dla formy *s*-*E* w porównaniu z układem *s*-Z (o ok. 1 Hz);
- wpływ konformacji wokół wiązania C–C na stałą  $^1J(\text{C2C3})$  przez wiązanie podwójne C=C jest niewielki;
- podobnie jak dla enaminketonów i enaminoaldehydów największy wpływ wykazuje zmiana konfiguracji *E*→*Z* połączona z utworzeniem wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$  – wartości obu stałych sprzężenia:  $^1J(\text{C1C2})$  i  $^1J(\text{C2C3})$  są mniejsze w izomerach *Z*;

### A.6. Enaminoketony i enaminiotoketony aryłowe $\text{R}'-\text{Ph}-\text{C}^1(\text{X})-\text{C}^2\text{H}=\text{C}^3\text{H}-\text{NH}-\text{Ph}-\text{R}''$ :

↪ Wszystkie związki z tej grupy w rozpuszczalnikach niepolarnych istnieją w postaci jednej formy – jest to izomer *Z* z wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ . Jedynie w  $\text{CD}_3\text{OD}$  można zaobserwować śladowe ilości izomeru *E*.

↪ Pomiar stałych sprzężenia dostarczyły szeregu interesujących informacji:

- podstawienie atomu tlenu atomem siarki w grupie C=X wywiera niewielki wpływ na stałe sprzężenia  $^1J(\text{C1C2})$  i  $^1J(\text{C2C3})$  – są one nieznacznie mniejsze w enaminiotoketonach (odpowiednio o ok. 0.6 i ok. 1 Hz);
- zmiany stałej sprzężenia pomiędzy karbonylowym atomem węgla i atomem węgla C1' pierścienia są dużo silniejsze – w enaminiotoketonach stała ta jest znacznie mniejsza (o 5 Hz);
- stała sprzężenia  $^1J(\text{C1}'\text{C2}')/{}^1J(\text{C1}'\text{C6}')$  w pierścieniu aromatycznym jest większa w enaminiotoketonach (o 1 Hz);
- zastąpienie podstawnika alkilowego alkoksylowym w pierścieniu podstawionym grupą C=X powoduje wzrost wartości stałej  $^1J(\text{C3}'\text{C4}')/{}^1J(\text{C4}'\text{C5}')$  o 10 Hz.

**B. Geometria konformerów i stałe sprzężenia  ${}^nJ(\text{CC})$  w kwasach 3-halogenopropenowych i ich amidach:**

**B.1.** Dla kwasów i amidów 3-halogenopropenowych zmierzyłam łącznie (w  $\text{CDCl}_3$ ) 48 stałych sprzężenia  ${}^1J(\text{CC})$  i 6 stałych sprzężenia  ${}^2J(\text{CC})$  dla atomów węgla o różnym stopniu hybrydyzacji ( $\text{C}sp^3$ ,  $\text{C}(\text{O})sp^2$  i  $\text{C}sp^2$ ). Całkowity zakres zmienności tych stałych wynosi:

$$\begin{aligned} \text{dla } {}^1J(\text{CC}): & 34 \div 80 \text{ Hz} \\ \text{dla } {}^2J(\text{CC}): & (-)2 \div (+)5 \text{ Hz} \end{aligned}$$

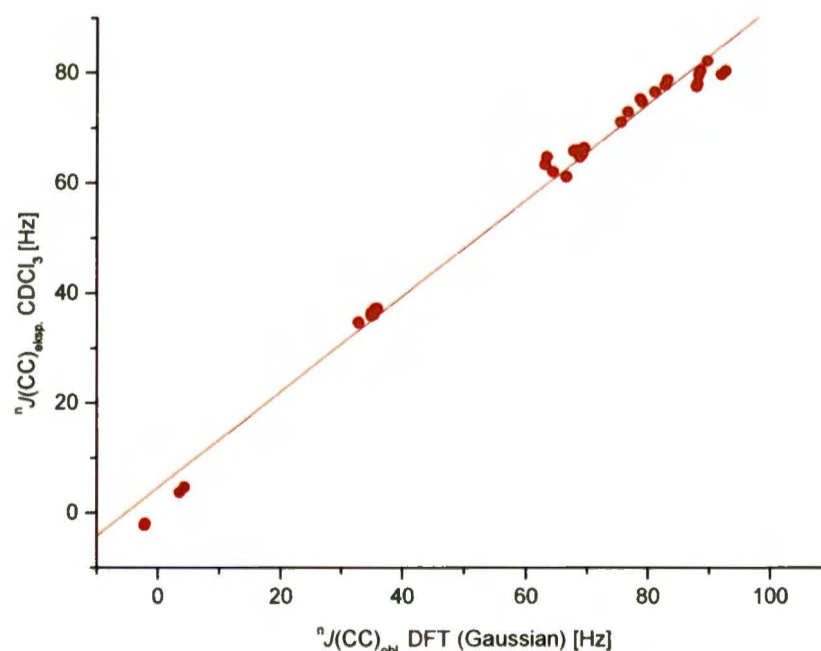
Szczegółową liczbę zmierzonych stałych sprzężenia  ${}^nJ(\text{CC})$  z ich zakresami i typem hybrydyzacji atomów węgla przedstawiłam w *tabeli 77*. Chcę tu podkreślić, że na podstawie obliczeń teoretycznych i wiarygodnej korelacji  ${}^nJ(\text{CC})_{\text{eksp.}}$  vs.  ${}^nJ(\text{CC})_{\text{obl.}}$  (por. cz.V, p. 3.1.1, *wykres 13*) przypisałam stałej sprzężenia  ${}^2J(\text{C1C3})$  w izomerach Z kwasów 3-halogenopropenowych znak (-), co dało zakres zmienności tej stałej wynoszący 7 Hz.

**Tabela 77.** Liczba, zakres zmienności i typ hybrydyzacji sprzęgających się atomów węgla dla stałych  ${}^nJ(\text{CC})$  w kwasach 3-halogenopropenowych i ich amidach.

| związki | stała              | liczba | zakres zmienności [Hz] | hybrydyzacja atomów węgla   |
|---------|--------------------|--------|------------------------|---|
| kwasy   | ${}^1J(\text{CC})$ | 11     | 69 ÷ 79                | $\text{C}(\text{O})sp^2-\text{C}sp^2$ , $\text{C}sp^2=\text{C}sp^2$                               |
|         | ${}^2J(\text{CC})$ | 6      | (-)2 ÷ (+)5            | $\text{C}(\text{O})sp^2-\text{C}sp^2=\text{C}sp^2$  |
| amidy   | ${}^1J(\text{CC})$ | 37     | 34 ÷ 80                | $\text{C}sp^3-\text{C}sp^3$ , $\text{C}(\text{O})sp^2-\text{C}sp^2$ , $\text{C}sp^2=\text{C}sp^2$ |

**B.2.** Zbiorczą korelację  ${}^nJ(\text{CC})_{\text{eksp.}}$  vs.  ${}^nJ(\text{CC})_{\text{obl.}}$  dla kwasów 3-halogenopropenowych i 3-halogenopropenamidów przedstawiłam na *wykresie 34* ( $n = 48$ ,  $r = 0.997$ ). Obejmuje ona 48 punktów pomiarowych, w tym 44 stałe  ${}^1J(\text{CC})$  i 4 stałe  ${}^2J(\text{CC})$  dla 4 kwasów (**36-39**) i 14 amidów (**42-55**).

**Wykres 34.** Zbiorcza zależność  ${}^nJ(\text{CC})_{\text{eksp.}}$  vs.  ${}^nJ(\text{CC})_{\text{obl.}}$  dla kwasów 3-halogenopropenowych i ich amidów.



$${}^1J(\text{CC})_{\text{eksp.}} = [0.8709(\pm 0.0133){}^1J(\text{CC})_{\text{obl.}} + 4.54(\pm 0.87)] \pm 2.47 \text{ [Hz]} \quad (62)$$

Równanie (62) wskazuje, że w przypadku kwasów i amidów obliczenia teoretyczne spójnie zawyżają wartości stałych  ${}^nJ(\text{CC})$  o około 13%. Współczynniki „a” i „b” odbiegają wprawdzie od idealnych wartości  $a = 1$  i  $b = 0$  (tu:  $a = 0.8709$ ,  $b = 4.54$ , prosta nie przechodzi więc przez początek układu współrzędnych), ale poszczególne odchylenia standardowe – zwłaszcza s.d. całkowite ( $\pm 2.47$  Hz przy zakresie zmienności stałych wynoszącym 82 Hz) – są niewielkie, co nadaje tej zależności dużą wiarygodność i pozwala przewidywać na jej podstawie wartości stałych sprzężenia  ${}^1J(\text{CC})$  w podobnych związkach.

Analiza tendencji dotyczących geometrii cząsteczek i stałych sprzężenia  ${}^nJ(\text{CC})$  w kwasach 3-halogenopropenowych i ich amidach dostarczyła następujących wniosków

### B.3. Kwasy 3-halogenopropenowe $\text{X}-\text{C}^3\text{H}=\text{C}^2\text{H}-\text{C}^1\text{OOH}$ :

- ↪ Stwierdziłam, że w roztworach kwasy 3-halogenopropenowe najprawdopodobniej przyjmują konformację *s-E* wokół wiązania C–C (wokół wiązania C–O wykazują konformację *s-Z*).
- ↪ Obliczone teoretycznie stałe ekranowania  $\sigma(^{13}\text{C})$  nie odtwarzają eksperymentalnych wartości przesunięć chemicznych  $\delta(^{13}\text{C})$  tak dobrze, jak miało to miejsce w przypadku enaminonów. Dotyczy to zwłaszcza stałych ekranowania dla winylowych atomów węgla w kwasach 3-bromopropenowych (szczegółowy komentarz – por. cz.V, p.3.1.1).
- ↪ Struktura przestrzenna molekuł istotnie wpływa na wartości stałych sprzężenia  ${}^nJ(\text{CC})$ :
  - wpływ konfiguracji wokół wiązania podwójnego  $\text{C}=\text{C}$  jest bardzo wyraźny dla stałych  ${}^1J(\text{C1C2})$  przez wiązanie pojedyncze C–C: w izomerach *Z* stała ta jest większa;
  - w przypadku stałej  ${}^1J(\text{C2C3})$  przez wiązanie podwójne  $\text{C}=\text{C}$  tendencja jest następująca: dla kwasów 3-chloropropenowych stała ta jest większa w izomerach *E*, a dla 3-jodopropenowych – w formach *Z*, co wiąże się z wpływem elektryczności podstawnika halogenowego;
  - wartości obu stałych sprzężenia  ${}^1J(\text{CC})$  są największe dla  $\text{X} = \text{Cl}$ , a najmniejsze dla  $\text{X} = \text{I}$  (wpływ elektryczności podstawnika);
  - stała sprzężenia przez dwa wiązania  ${}^2J(\text{C1C3})$  jest większa w izomerach *E* (w izomerach *Z* przyjmuje wartości ujemne);
  - zależność  ${}^nJ(\text{CC})_{\text{eksp.}}$  vs.  ${}^nJ(\text{CC})_{\text{obl.}}$  potwierdza przypuszczenie, że kwasy występują w roztworze w postaci stereoizomerów *Z-s-E-s-Z* i *E-s-E-s-Z* (z konformacją *s-E* wokół wiązania C–C i *s-Z* wokół wiązania C–O).

**B.4. 3-Halogenopropenamidy  $X-C^3H=C^2H-C'(O)-NR^1R^2$ :**

- ↳ Zweryfikowałam dane literaturowe mówiące, że 3-halogenopropenamidy 2° i 3° o konfiguracji Z przyjmują wokół wiązania pojedynczego C–C skreconą konformację *s-skew*. Na podstawie obliczeń kwantowo-mechanicznych stwierdziłam, że izomery Z enamidów 3° rzeczywiście wykazują skreślenie płaszczyzn wiązań C=C i C=O, natomiast w żadnej z form Z enamidów 2° nie odnotowałam tego skreślenia – przyjmują one płaską konformację *s-Z*.
- ↳ Teoretyczne obliczenia stałych ekranowania dla 3-bromopropenamidów – podobnie jak w przypadku kwasów 3-bromopropenowych – nie odtwarzają dobrze eksperymentalnych przesunięć chemicznych winylowych atomów węgla (odwrócenie kolejności stałych ekranowania  $\sigma$  – szczegółową dyskusję przedstawiłam w cz.V, p.3.1.1 i p.3.2.1).
- ↳ Stałe sprzężenia  $^1J(CC)$  wykazują następujące tendencje:
  - wyraźny jest *wpływ konfiguracji wokół wiązania C=C* na wartości stałych sprzężenia przez wiązanie pojedyncze C–C (stała  $^1J(C1C2)$  jest większa w izomerach Z) i przez wiązanie podwójne C=C (stała  $^1J(C2C3)$  jest większa w izomerach E);
  - stała sprzężenia  $^1J(C2C3)$  pozostaje pod silnym *wplywem elektroujemności podstawnika* – większe wartości przyjmuje dla amidów chlorowych;
  - w porównaniu z kwasami (*podstawienie grupy -OH grupą -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>*) stała  $^1J(C1C2)$  przez wiązanie C–C jest mniejsza w amidach;
  - w enamidach 2° (-NHR) stała sprzężenia  $^1J(C1C2)$  maleje ze wzrostem objętości grupy alkilowej R;
  - stała sprzężenia  $^1J(C2C3)$  przez wiązanie C=C jest większa w enamidach 3° niż w 2°.

**C. Widma MRJ CP MAS vs. widma w roztworach:**

**C.1.** Otrzymanie serii stałych enamionów stworzyło możliwość zarejestrowania dla nich widm  $^{13}C$  i  $^{15}N$  MRJ CP MAS. Porównanie tych widm z widmami zmierzonymi w roztworach daje unikalną informację o strukturze enamionów w stanie stałym niezależnie od pomiarów krystalograficznych. Bardzo dobre korelacje  $\delta(^{13}C)_{\text{roztwór}}$  vs.  $\delta(^{13}C)_{\text{CP MAS}}$  świadczą o tym, że badane związki w mediach niepolarnych i w ciele stałym mają tę samą strukturę. Zgodność przesunięć chemicznych  $\delta(^{15}N)$  również jest bardzo dobra.

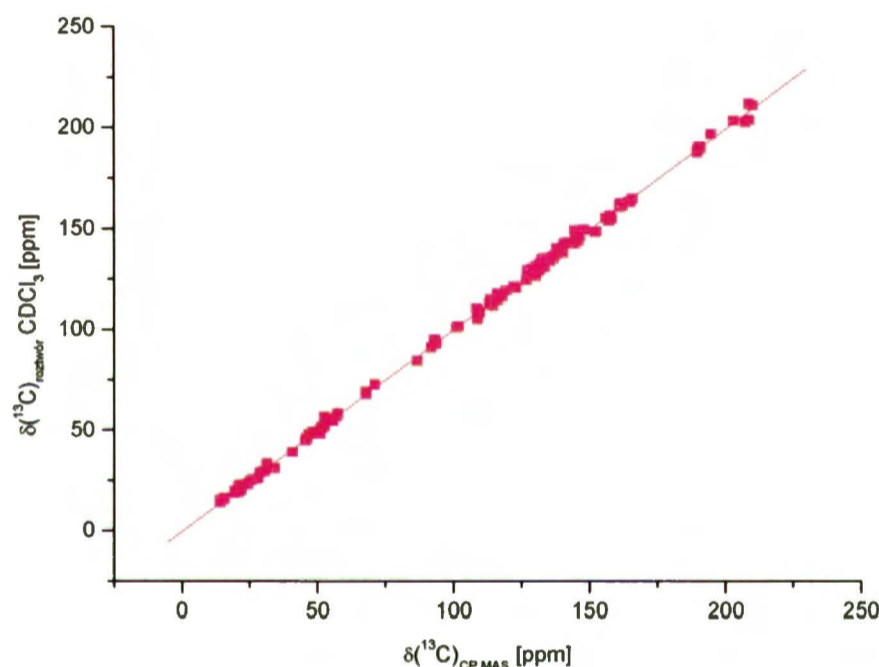
**C.2.** Informacje o strukturze związków uzyskane na podstawie porównania widm MRJ CP MAS i w roztworach są następujące:

- ↳ Wszystkie badane enamino-ketony i enamino-tio-ketony aryłowe oraz enamino-ketony **11** i **30** występują w ciele stałym w postaci izomeru Z z wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym N–H $\cdots$ O.

- ↪ Enaminoaldehydy **4** i **5** przyjmują w ciele stałym rozciągniętą konformację *E-s-E*.
- ↪ Bardzo dobrą zgodność przesunięć chemicznych w roztworze i w ciele stałym otrzymałam też dla czterech trzeciorzędowych 3-halogenopropenamidów; sygnały winylowych atomów węgla (podstawionych atomem chloru lub bromu) są w widmach CP MAS tych związków bardzo poszerzone – jest to spowodowane niezerowym momentem kwadrupolowym podstawników halogenowych.

**C.3.** Na *wykresie 35* przedstawiłam zbiorczą zależność  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{roztwór}}$  vs.  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{CP MAS}}$  – obejmuje ona enaminoaldehydy (**4** i **5**), enaminketony (**11** i **30**), serię enamionów arylowych (**31-34** i **32a-35a**), 3-halogenopropenoamidy (**46, 47, 52, 55**), a także jeden z produktów ubocznych reakcji przyłączenia amin do aldehydu propynowego (**4\***). Jej jakość jest bardzo dobra ( $r = 0.999$ ,  $n = 182$ ).

**Wykres 35.** Zbiorcza zależność  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{roztwór}}$  vs.  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{CP MAS}}$  dla badanych związków.



$$\delta(^{13}\text{C})_{\text{roztwór}} = [0.9944(\pm 0.0020)\delta(^{13}\text{C})_{\text{CP MAS}} + 0.32(\pm 0.23)] \pm 1.52 \text{ [ppm]} \quad (63)$$

Współczynnik „a” w równaniu (63) jest bliski jedności, zaś „b” jest bliski zeru. Poszczególne odchylenia standardowe są bardzo niewielkie, zwłaszcza całkowite odchylenie wynosi  $\pm 1.52$  ppm przy zmienności przesunięć chemicznych obejmującej zakres ok. 200 ppm. Dowodzi to zgodności struktur badanych związków w ciele stałym i w roztworze.

#### **D.** Przesunięcie chemiczne $\delta(^{15}\text{N})$ MRJ w enamionach:

**D.1.** Przesunięcie chemiczne atomu azotu, posiadającego wolną parę elektronową zdolną do sprzężenia, może odzwierciedlać strukturalne zmiany w odległych częściach molekuł, co dla  $n,\pi$ -sprzężonych układów, takich jak enamiony, może być szczególnie widoczne.

**D.2.** Analiza otrzymanych danych pozwala wysnuć następujące wnioski:

- ✦ Ekranowanie atomu azotu jest mniejsze w izomerach *Z* niż w *E* (wpływ konfiguracji wokół wiązania C=C).
- ✦ W konformerach *s-Z* wokół wiązania formalnie pojedynczego C–C atom azotu jest słabiej ekranowany niż w formach *s-E*.
- ✦ Konformacja wokół wiązania C–N ma przeciwny wpływ – ekranowanie atomu azotu w formach *s-Z* jest większe niż w *s-E*.
- ✦ Wpływ podstawników związanych z atomem azotu przejawia się we wzroście wartości przesunięcia chemicznego  $\delta(^{15}\text{N})$  o ok. 10 ppm na każdy dodatkowy atom węgla (efekt  $\beta$ ).
- ✦ W enaminoketonach 2° widoczny jest też silny wpływ międzycząsteczkowych wiązań wodorowych. Pomiar widm MRJ w funkcji stężenia w rozpuszczalnikach o różnej polarności dały następujące wyniki:
  - położenie sygnału  $\delta(^{15}\text{N})$  izomeru *Z*, zawierającego wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe N–H...O, z oczywistych powodów nie zależy od stężenia;
  - w przypadku izomerów *E*, które mogą tworzyć międzycząsteczkowe wiązania wodorowe, wpływ ten jest znaczący: w acetonie- $d_6$  następuje wzrost ekranowania atomu azotu w miarę rozcieńczania próbki, zaś w metanolu- $d_4$  ta tendencja jest przeciwna (wiązania wodorowe między cząsteczkami związku zastępowane są przez konkurencyjne wiązania wodorowe z cząsteczkami rozpuszczalnika);
  - przesunięcie chemiczne protonu związanego z atomem azotu  $\delta(\text{NH})$  w izomerze *Z* pozostaje stałe w całym zakresie stężeń, natomiast w izomerach *E* sygnały  $\delta(\text{NH})$  przesuwały się w górę pola (wzrost ekranowania) w miarę rozcieńczania próbki (j/w – zrywanie międzycząsteczkowych wiązań wodorowych).

**Wnioski końcowe:**

Cele, które postawiłam sobie na początku badań, zostały w pełni zrealizowane. Największym osiągnięciem było zmierzenie niskotemperaturowych widm  $^{13}\text{C}$  MRJ INADEQUATE. Do tej pory nikt nie podjął tego wyzwania, a w przypadku układów dynamicznych, tworzących skomplikowane mieszaniny konformerów jest to jedyna droga do otrzymania eksperymentalnych wartości stałych sprzężenia  $J(\text{CC})$  w poszczególnych formach. Pomiar te dowiodły, że widma INADEQUATE – przy współczesnych aparatach – mogą być mierzone dla niewielkich stężeń związku, co przeczy powszechnie przyjętej opinii, że wymagają one dużej ilości substancji do badań. Szczegółowa identyfikacja struktur poszczególnych izomerów enaminonów, przeprowadzona z zastosowaniem kilku niezależnych technik MRJ, pozwala wyjaśnić wiele niejednoznaczności spotykanych wśród

danych literaturowych. Opisane wyniki otrzymałam dla różnych rotamerów badanych związków w tym samym czasie i w tych samych warunkach – bez dodatkowego wymuszania konformacji przez wprowadzenie dużych podstawników lub zamknięcie pierścienia, których wpływ – choć istotny – często jest zaniewany. W moich badaniach jedynymi zmiennymi są konfiguracja i konformacja, ponieważ wpływ rozpuszczalnika i temperatury jest taki sam dla wszystkich form. Jest to niewątpliwie duży sukces.

Bardzo interesujących rezultatów dostarczyła teoretyczna część mojej pracy. Obliczenia kwantowo-mechaniczne w przypadku enaminonów nie tylko pomagają właściwie przypisać geometrię cząsteczek, ale także bardzo dobrze odtwarzają eksperymentalne wartości stałych sprzężenia  $J(\text{CC})$ . Otrzymane korelacje  ${}^nJ(\text{CC})_{\text{eksp.}}$  vs.  ${}^nJ(\text{CC})_{\text{obl.}}$  są na tyle wiarygodne, że pozwalają oszacować wartości odpowiednich stałych w konformerach niemożliwych do zaobserwowania oraz w związkach nietrwałych lub niedostępnych syntetycznie. Obliczenia dają też możliwość uzyskania danych, które trudno otrzymać eksperymentalnie, jak np. określenie znaku stałych sprzężenia (bardzo ważne przy definiowaniu zakresu zmienności stałych  ${}^2J(\text{CC})$ ) lub też potwierdzenie obecności wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego N–H...O na podstawie wartości stałych sprzężenia  ${}^4J(\text{N},\text{O})$  i  ${}^5J(\text{NH},\text{O})$ . Szczególnie podkreślić należy spójność wyników teoretycznych, gdyż do wszystkich obliczeń dla wszystkich związków zastosowałam ten sam zestaw baz i funkcjonałów. W literaturze często nie przestrzega się tej jedynie spójnej procedury obliczeniowej.

Bardzo interesujące są również wyniki porównania danych spektralnych, otrzymanych dla roztworów z widmami zmierzonymi w ciele stałym. Doskonała zgodność przesunięć chemicznych  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{roztwór}}$  i  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{CP MAS}}$  pozwala prawidłowo przypisać strukturę badanych związków w stanie stałym niezależnie od pomiarów krystalograficznych. Spektroskopia MRJ CP MAS może więc być komplementarnym do rentgenowskiej analizy strukturalnej źródłem istotnych informacji o strukturze związków chemicznych. Przesunięcia chemiczne  $\delta(^{13}\text{C})$  i  $\delta(^{15}\text{N})$  CP MAS odzwierciedlają różne orientacje molekuł lub ich fragmentów w sieci krystalicznej (np. różne ułożenia grup  $-i\text{Pr}$  w enaminoaldehydzie **4**) albo ilustrują pewne właściwości atomów (widma 3-halogenopropenamidów – poszerzenie sygnałów  $=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{X}$ ).

Na zakończenie chciałabym podkreślić, że przy obecnym postępie technicznym pomiary widm INADEQUATE w niskich temperaturach mają szansę stać się szeroko stosowaną metodą, pomocną w badaniu struktury rozmaitych związków organicznych bez celowego usztywniania ich geometrii – tym bardziej, że pozwalają jednoznacznie rozpoznać wszystkie atomy węgla w cząsteczce, co daje pełną informację o podstawowej budowie związku.



## VIII. SPIS TABEL, RYSUNKÓW, SCHEMATÓW, WYKRESÓW

## A. Tabele:

|   | <i>strona</i> |
|---|---------------|
| <i>Tabela 1.</i> Porównanie metod obliczania stałych $^1J(\text{CC})$ [Hz] w prostych związkach organicznych.   | 14            |
| <i>Tabela 2.</i> Obliczenia FPT-INDO stałych $^1J(\text{C1C2})$ dla butanu, 2-butanolu i kwasu butanowego.  | 15            |
| <i>Tabela 3.</i> Stałe sprzężenia $^1J(\text{CC})$ i ich składowe [Hz] dla 1,2-difluoroetyleny.   | 16            |
| <i>Tabela 4.</i> Funkcjonały stosowane w obliczeniach z użyciem programu <i>Gaussian</i> .  | 17            |
| <i>Tabela 5.</i> Obliczenia stałych sprzężenia w fenylopirazolu z użyciem różnych baz (B3LYP).  | 18            |
| <i>Tabela 6.</i> Stałe sprzężenia $^1J(\text{CC})$ [Hz] w acetoksymie w zależności od użytej bazy (SOPPA).  | 19            |
| <i>Tabela 7.</i> Zależność stałych $^1J(\text{CC})$ [Hz] od stopnia hybrydyzacji atomów węgla.  | 28            |
| <i>Tabela 8.</i> Wpływ elektroujemności pierwszego atomu podstawnika (w skali Paulinga) na stałe $^1J(\text{CC})$ [Hz] (*wartości $E_x$ według: R. McWeeny, <i>Coulson's Valence</i> , 3 <sup>rd</sup> ed., Oxford University Press, 1979).   | 29            |
| <i>Tabela 9.</i> Graniczne wartości stałych $^1J(\text{CC})$ [Hz] w zależności od podstawnika.  | 30            |
| <i>Tabela 10.</i> Zależność stałych $^1J(\text{CC})$ [Hz] od rozpuszczalnika, stężenia i temperatury.   | 52            |
| <i>Tabela 11.</i> Stałe $^1J(\text{CC})$ [Hz] w pochodnych Gly.   | 59            |
| <i>Tabela 12.</i> Stałe sprzężenia $^nJ(\text{CC})$ [Hz] w wybranych aminokwasach w zależności od pH.   | 60            |
| <i>Tabela 13.</i> Stałe $^1J(\text{C}^\alpha\text{C}^\beta)$ [Hz] dla wolnych aminokwasów (pH = 7, $^{13}\text{C}^\alpha$ ).  | 63            |
| <i>Tabela 14.</i> Wszystkie możliwe konformery tautomerów 3-aminopropenalu  | 69            |
| <i>Tabela 15.</i> Proporcje <i>E-s-E</i> : <i>E-s-Z</i> w enaminoketonach w zależności od rozpuszczalnika.  | 73            |
| <i>Tabela 16.</i> Przewidywane charakterystyczne pasma IR dla czterech podstawowych konformacji enaminoketonów ( $\text{CDCl}_3$ ).   | 75            |
| <i>Tabela 17.</i> Charakterystyczne pasma absorpcji enaminonów w widmach UV ( $\text{C}_6\text{H}_{12}$ ).  | 75            |
| <i>Tabela 18.</i> Kryteria identyfikacji struktury enaminonów w widmach $^1\text{H}$ i $^{13}\text{C}$ MRJ ( $\text{R}-\text{C}^1(\text{O})-\text{C}^2\text{H}=\text{C}^3\text{H}-\text{NHR}'$ , R = H, $\text{CH}_3$ ).                      | 75            |
| <i>Tabela 19.</i> Kryteria oceniania struktur 3-halogenopropenamidów.   | 83            |
| <i>Tabela 20.</i> Izomery 3-halogenopropenamidów w widmach IR i UV.   | 85            |
| <i>Tabela 21.</i> Przesunięcia chemiczne winylowych atomów węgla enamidów $\text{X}-\text{C}^3\text{H}=\text{C}^2\text{H}-\text{C}^1(\text{O})\text{NH}/\text{Bu}$ .  | 86            |
| <i>Tabela 22.</i> Przykłady stałych ekranowania $\sigma(^{15}\text{N})$ w 3-halogenopropenamidach.  | 87            |
| <i>Tabela 23.</i> Stałe sprzężenia $^2J(\text{CH})$ [Hz] w kwasach 3-halogenopropenowych $\text{X}-\text{C}^3\text{H}=\text{C}^2\text{H}-\text{C}^1\text{OOH}$ .  | 88            |
| <i>Tabela 24.</i> Wstępne obliczenia stałych sprzężenia $^nJ(\text{CC})$ [Hz] w różnych konformerach najprostszych enaminonów (DFT, <b>A</b> : <i>deMon</i> , <b>B</b> : <i>Gaussian03</i> ).   | 100           |
| <i>Tabela 25.</i> Stałe sprzężenia $^nJ(\text{CC})$ w związku <b>12</b> obliczone z zastosowaniem różnych baz i funkcjonałów.   | 102           |
| <i>Tabela 26.</i> Wybrane parametry geometrii stereoizomerów związku <b>2</b> .   | 104           |
| <i>Tabela 27.</i> Przesunięcia chemiczne $\delta(^1\text{H})$ i $\delta(^{13}\text{C})$ enaminoaldehydów <b>1</b> i <b>2</b> .  | 109           |
| <i>Tabela 28.</i> Przesunięcia chemiczne $\delta(^1\text{H})$ i $\delta(^{13}\text{C})$ [ppm] enaminoaldehydów <b>3</b> , <b>4</b> , <b>5</b> i <b>7</b> .  | 110           |
| <i>Tabela 29.</i> Eksperymentalne i obliczone (DFT) wartości stałych sprzężenia $^nJ(\text{CC})$ [Hz] w rotamerach badanych enaminoaldehydów ( $\text{H}-\text{C}^1(\text{O})-\text{C}^2\text{H}=\text{C}^3\text{H}-\text{NR}^1\text{R}^2$ ). | 113           |
| <i>Tabela 30.</i> Podsumowanie zmienności stałych sprzężenia $^1J(\text{CC})$ w enaminoaldehydach.  | 114           |

|                   |  |     |
|-------------------|--|-----|
| <b>Tabela 31.</b> | Obliczone (DFT) stałe sprzężenia w rejonie wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego N–H···O (konformery związku <b>1</b> ).  | 115 |
| <b>Tabela 32.</b> | Wybrane parametry geometrii stereoizomerów związku <b>10</b> .   | 117 |
| <b>Tabela 33.</b> | Wybrane parametry geometrii stereoizomerów związku <b>12</b> .   | 119 |
| <b>Tabela 34.</b> | Przesunięcia chemiczne $\delta(^1\text{H})$ i $\delta(^{13}\text{C})$ konformerów związków <b>10</b> i <b>11</b> – wartości w ppm wobec TMS (w nawiasach podałam kursywą dane dla 2D-izotopomerów).  | 124 |
| <b>Tabela 35.</b> | Przesunięcia chemiczne $\delta(^1\text{H})$ i $\delta(^{13}\text{C})$ konformerów związków <b>12</b> i <b>13</b> – wartości w ppm wobec TMS (w nawiasach podałam kursywą dane dla 2D-izotopomerów).  | 125 |
| <b>Tabela 36.</b> | Proporcje stereoizomerów w próbkach związków <b>10-13</b> .  | 126 |
| <b>Tabela 37.</b> | Eksperymentalne i obliczone (DFT) wartości stałych sprzężenia $^nJ(\text{CC})$ [Hz] wszystkich rotamerów badanych enaminketonów ( $\text{C}'\text{H}_3\text{--C}'(\text{O})\text{--C}^2\text{H}=\text{C}^3\text{H--NR}^1\text{R}^2$ ).                 | 130 |
| <b>Tabela 38.</b> | Podsumowanie wpływu geometrii cząsteczki na stałe sprzężenia $^nJ(\text{CC})$ w enaminketonach.  | 133 |
| <b>Tabela 39.</b> | Przybliżone stałe $^nJ(\text{CC})$ [Hz] w eksperymentalnie niedostępnych rotamerach związków <b>10</b> i <b>11</b> otrzymane na podstawie równania (25).   | 134 |
| <b>Tabela 40.</b> | Obliczone (DFT) stałe sprzężenia w regionie wiązania wodorowego N–H···O związków <b>10</b> i <b>11</b> .   | 135 |
| <b>Tabela 41.</b> | Wybrane parametry geometrii stereoizomerów enaminoestru <b>22</b> .  | 137 |
| <b>Tabela 42.</b> | Przesunięcia chemiczne $\delta(^1\text{H})$ i $\delta(^{13}\text{C})$ konformerów enaminoestru <b>22</b> – wartości w ppm wobec TMS (numeracja atomów przedstawiona na <i>schemacie 14</i> ).  | 138 |
| <b>Tabela 43.</b> | Przesunięcia chemiczne $\delta(^1\text{H})$ i $\delta(^{13}\text{C})$ rotamerów enaminoestru <b>20</b> .   | 143 |
| <b>Tabela 44.</b> | Stałe sprzężenia $^1J(\text{CC})$ [Hz] w rotamerach enaminoestrów <b>20</b> i <b>22</b> .  | 143 |
| <b>Tabela 45.</b> | Podsumowanie wpływu geometrii cząsteczki na stałe sprzężenia $^1J(\text{CC})$ w enaminoestrach.  | 144 |
| <b>Tabela 46.</b> | Uśrednione stałe sprzężenia $^1J(\text{CC})$ w enaminoestrach <b>22-26</b> ( $\text{CDCl}_3$ , temp. pokojowa).  | 145 |
| <b>Tabela 47.</b> | Eksperymentalne stałe sprzężenia $^1J(\text{CC})$ dla enamionów arylowych.   | 147 |
| <b>Tabela 48.</b> | Eksperymentalne i obliczone (w nawiasach) stałe sprzężenia $^1J(\text{CC})$ [Hz] dla enaminketonu <b>31</b> oraz obliczone (w nawiasach) stałe sprzężenia $^1J(\text{CC})$ [Hz] dla enaminiotoketonu <b>31a</b> .                                      | 149 |
| <b>Tabela 49.</b> | Wybrane parametry geometrii dla najtrwalszych konformerów kwasów ( <i>Z</i> )- i ( <i>E</i> )-3-chloro- ( <b>36</b> i <b>37</b> ) oraz ( <i>Z</i> )- i ( <i>E</i> )-3-bromopropenowych ( <b>38</b> i <b>39</b> ).                                      | 153 |
| <b>Tabela 50.</b> | Przesunięcia chemiczne $\delta(^1\text{H})$ i $\delta(^{13}\text{C})$ kwasów <b>36-41</b> ( $\text{CDCl}_3$ , temp. pokojowa).   | 155 |
| <b>Tabela 51.</b> | Stężeniowe pomiary widm $^1\text{H}$ (400 MHz) i $^{13}\text{C}$ MRJ (100 MHz) kwasów <b>38</b> i <b>39</b> oraz <b>36</b> i <b>37</b> ( $\text{X--C}^3\text{H}=\text{C}^2\text{H--C}'\text{OOH}$ ).   | 156 |
| <b>Tabela 52.</b> | Przesunięcia chemiczne $\delta(^{13}\text{C})$ kwasów <b>36-39</b> i obliczone stałe ekranowania (dla konformerów <i>s-Z</i> i <i>s-E</i> oraz uśrednione).  | 157 |
| <b>Tabela 53.</b> | Przesunięcia chemiczne $\delta(^{13}\text{C})$ [2] i stałe ekranowania (DFT) modelowych związków zawierających układ Br–CH=CH.   | 157 |
| <b>Tabela 54.</b> | Obliczone i zmierzone stałe sprzężenia $^nJ(\text{CC})$ [Hz] w kwasach 3-halogenopropenowych $\text{X--C}^3\text{H}=\text{C}^2\text{H--C}'\text{OOH}$ .  | 159 |
| <b>Tabela 55.</b> | Wpływ konfiguracji i podstawnika na stałe $J(\text{CC})$ w kwasach 3-halogenopropenowych.  | 159 |
| <b>Tabela 56.</b> | Przesunięcia chemiczne $\delta(\text{C}1)$ , $\delta(\text{C}2)$ i $\delta(\text{C}3)$ [ppm] w enamidach typu $\text{Cl--C}^3\text{H}=\text{C}^2\text{H--C}'(\text{O})\text{--NR}^1\text{R}^2$ (widma $^{13}\text{C}$ MRJ, 125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). | 164 |
| <b>Tabela 57.</b> | Przesunięcia chemiczne $\delta(\text{C}1)$ , $\delta(\text{C}2)$ , $\delta(\text{C}3)$ [ppm] w enamidach typu $\text{Br--C}^3\text{H}=\text{C}^2\text{H--C}'(\text{O})\text{--NR}^1\text{R}^2$ (widma $^{13}\text{C}$ MRJ, 125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). | 165 |
| <b>Tabela 58.</b> | Obliczone (DFT) i zmierzone ( $\text{CDCl}_3$ , temperatura pokojowa) stałe sprzężenia $J(\text{CC})$ [Hz] w 3-halogenopropenamidach $\text{X--C}^3\text{H}=\text{C}^2\text{H--C}'(\text{O})\text{--NR}^1\text{R}^2$ .                                 | 165 |

|                   |  |     |
|-------------------|--|-----|
| <b>Tabela 59.</b> | Wpływ konfiguracji i podstawnika na stałe $^1J(\text{CC})$ w 3-halogenopropenamidach.  | 166 |
| <b>Tabela 60.</b> | Przesunięcia chemiczne $\delta(^{13}\text{C})$ i $\delta(^{15}\text{N})$ enaminoketonu <b>31</b> w różnych rozpuszczalnikach – porównanie z widmem zmierzonym w ciele stałym.  | 172 |
| <b>Tabela 61.</b> | Przesunięcia chemiczne $\delta(^{13}\text{C})$ i $\delta(^{15}\text{N})$ enaminoaldehydu <b>4</b> w różnych rozpuszczalnikach – porównanie z widmem zmierzonym w ciele stałym.   | 174 |
| <b>Tabela 62.</b> | Przesunięcia chemiczne $\delta(^{13}\text{C})$ [ppm] enaminoaldehydu <b>5</b> – CP MAS i roztwory.   | 175 |
| <b>Tabela 63.</b> | Przesunięcia chemiczne $\delta(^{13}\text{C})$ i $\delta(^{15}\text{N})$ enaminoketonu <b>11</b> w różnych rozpuszczalnikach – porównanie z widmem zmierzonym w ciele stałym.  | 176 |
| <b>Tabela 64.</b> | Przesunięcia chemiczne $\delta(^{13}\text{C})$ i $\delta(^{15}\text{N})$ enaminoketonu <b>30</b> w różnych rozpuszczalnikach – porównanie z widmem zmierzonym w ciele stałym.  | 176 |
| <b>Tabela 65.</b> | Przesunięcia chemiczne $\delta(^{13}\text{C})$ i $\delta(^{15}\text{N})$ enaminoestrów <b>21</b> i <b>26</b> w $\text{CDCl}_3$ i w ciele stałym.   | 179 |
| <b>Tabela 66.</b> | Przesunięcia chem $\delta(^{13}\text{C})$ i $\delta(^{15}\text{N})$ 3-halogenopropenoamidów <b>46</b> , <b>47</b> , <b>52</b> i <b>26</b> w $\text{CDCl}_3$ i CP MAS.  | 180 |
| <b>Tabela 67.</b> | Przesunięcia chemiczne $\delta(^{15}\text{N})$ badanych enaminonów.  | 184 |
| <b>Tabela 68.</b> | Podsumowanie wpływu rozpuszczalnika i geometrii cząsteczki na przesunięcie chemiczne $\delta(^{15}\text{N})$ w enaminonach.  | 186 |
| <b>Tabela 69.</b> | Przesunięcia chemiczne $\delta(^1\text{H})$ (200 MHz) i $\delta(^{13}\text{C})$ (50 MHz) [ppm] w $\text{CDCl}_3$ oraz $\delta(^{13}\text{C})$ (125 MHz) i $\delta(^{15}\text{N})$ (50 MHz) CP MAS dla związku <b>4*</b> .                            | 193 |
| <b>Tabela 70.</b> | Zmiany szerokości połówkowej $\nu_{1/2}$ i przesunięć chem. $\delta(^1\text{H})$ i $\delta(^{13}\text{C})$ związku <b>4*</b> w zależności od temperatury ( $\text{CDCl}_3$ ). W nawiasach kursywą podane są przesunięcia chemiczne wybranych atomów. | 195 |
| <b>Tabela 71.</b> | Dane charakteryzujące reakcje otrzymywania enaminoaldehydów.   | 200 |
| <b>Tabela 72.</b> | Dane charakteryzujące reakcje otrzymywania enaminoketonów.   | 206 |
| <b>Tabela 73.</b> | Dane charakteryzujące reakcje otrzymywania enaminoestrów.  | 211 |
| <b>Tabela 74.</b> | Dane charakteryzujące reakcje otrzymywania 3-chloropropenamidów.   | 219 |
| <b>Tabela 75.</b> | Dane charakteryzujące reakcje otrzymywania 3-bromopropenamidów.  | 222 |
| <b>Tabela 76.</b> | Liczba, zakres zmienności i typ hybrydyzacji sprzęgających się atomów węgla dla stałych $^nJ(\text{CC})$ w enaminonach.  | 228 |
| <b>Tabela 77.</b> | Liczba, zakres zmienności i typ hybrydyzacji sprzęgających się atomów węgla dla stałych $^nJ(\text{CC})$ w kwasach 3-halogenopropenowych i ich amidach.  | 232 |

## B. Rysunki:

|                   |  |               |
|-------------------|--|---------------|
|                   |  | <i>strona</i> |
| <b>Rysunek 1.</b> | Zoptymalizowane struktury (DFT/B3LYP/6-311++G(2d,p)) dwóch możliwych konformerów związku <b>2</b> (kolory atomów: C – ciemnoszary, H – jasnoszary, O – czerwony, N – niebieski).                                       | 103           |
| <b>Rysunek 2.</b> | Standardowe widma $^{13}\text{C}$ MRJ (125 MHz) związku <b>1</b> (A: $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , $-90^\circ\text{C}$ ; B: $\text{CD}_3\text{OD}$ , $-90^\circ\text{C}$ ).   | 106           |
| <b>Rysunek 3.</b> | Fragmenty widm $^{13}\text{C}$ MRJ INADEQUATE związku <b>1</b> w zakresie grup C=O (A: $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , $-90^\circ\text{C}$ , 3 konformery; B: $\text{CD}_3\text{OD}$ , $-90^\circ\text{C}$ , 2 konformery). | 112           |
| <b>Rysunek 4.</b> | Zoptymalizowane struktury (DFT/B3LYP/6-311++G(2d,p)) ośmiu możliwych konformerów związku <b>10</b> (kolory atomów: C – ciemnoszary, H – jasnoszary, O – czerwony, N – niebieski).                                      | 117           |
| <b>Rysunek 5.</b> | Zoptymalizowane struktury (DFT/B3LYP/6-311++G(2d,p)) dwóch możliwych konformerów związku <b>12</b> (kolory atomów: C – ciemnoszary, H – jasnoszary, O – czerwony, N – niebieski).                                      | 119           |
| <b>Rysunek 6.</b> | Standardowe widmo $^1\text{H}$ MRJ związku <b>10</b> (500 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , $-90^\circ\text{C}$ ).   | 120           |

|                    |  |     |
|--------------------|--|-----|
| <b>Rysunek 7.</b>  | Standardowe widmo $^{13}\text{C}$ MRJ związku <b>10</b> (125 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , $-90^\circ\text{C}$ ).  | 120 |
| <b>Rysunek 8.</b>  | Przyrost sygnałów izotopomerów 2D (oznaczone gwiazdką) w widmie $^{13}\text{C}$ MRJ związku <b>12</b> (125 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ , $-90^\circ\text{C}$ , zakres grup $\text{C}=\text{O}$ ). Widmo <b>A</b> – próbka wymrożona 15 minut po rozpuszczeniu, widmo <b>B</b> – próbka ogrzana, pozostawiona na 15 minut w temp. pokojowej i ponownie wymrożona.     | 121 |
| <b>Rysunek 9a.</b> | Fragment widma $^{13}\text{C}$ MRJ INADEQUATE związku <b>10</b> (3 konformery, zakres grup $\text{C}=\text{O}$ , $\text{CD}_3\text{OD}$ , $-90^\circ\text{C}$ ). Widoczna jest niewielka domieszka 2D-izotopomerów. Sygnały oznaczone cyfrą 1 odnoszą się do stałych $^1J(\text{C1C2})$ , zaś 2 – do $^1J(\text{C1C1}')$ .   | 128 |
| <b>Rysunek 9b.</b> | Fragment widma $^{13}\text{C}$ MRJ INADEQUATE związku <b>11</b> (3 konformery, zakres grup $\text{C}=\text{O}$ , $\text{CD}_3\text{OD}$ , $-90^\circ\text{C}$ ). Sygnały oznaczone cyfrą 1 odnoszą się do stałych $^1J(\text{C1C2})$ , zaś 2 – do $^1J(\text{C1C1}')$ .  | 129 |
| <b>Rysunek 9c.</b> | Fragment widma $^{13}\text{C}$ MRJ INADEQUATE dwóch form związku <b>12</b> i jego 2D-izotopomerów (zakres grup $\text{C}=\text{O}$ , $\text{CD}_3\text{OD}$ , $-90^\circ\text{C}$ ). Standardowe widmo $^{13}\text{C}$ MRJ jest pokazane poniżej. Gwiazdka odpowiada sygnałom izotopomerów 2D. Sygnały oznaczone cyfrą 1 odnoszą się do stałych $^1J(\text{C1C2})$ , | 129 |
| <b>Rysunek 10.</b> | Zoptymalizowane geometrie konformerów enaminoestru <b>22</b> .   | 136 |
| <b>Rysunek 11.</b> | Zoptymalizowane geometrie (DFT/B3LYP/6-311++(2d,p)) stereoizomerów enaminoestru $\text{Me}-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOMe}$ . Wartości energii w kcal/mol (kJ/mol) w odniesieniu do konformeru <b>c</b> <sub>11</sub> .   | 140 |
| <b>Rysunek 12.</b> | Zoptymalizowane struktury enaminketonu <b>31</b> i enamintioketonu <b>31a</b> .  | 149 |
| <b>Rysunek 13.</b> | Możliwe konformery kwasów: ( <i>Z</i> )- i ( <i>E</i> )-3-chloropropenowych <b>36</b> i <b>37</b> . Symbolika konformerów analogiczna do enamionów. Wartości energii w kcal/mol (kJ/mol).  | 151 |
| <b>Rysunek 14.</b> | Możliwe konformery kwasów: ( <i>Z</i> )- i ( <i>E</i> )-3-bromopropenowych <b>38</b> i <b>39</b> . Symbolika konformerów analogiczna do enamionów. Wartości energii w kcal/mol (kJ/mol).   | 152 |
| <b>Rysunek 15.</b> | Możliwe konformery <i>N</i> -metylo-3-chloropropenamidu <b>42</b> . Symbole konformerów analogiczne do enamionów i kwasów 3-halogenopropenowych. Wartości energii w kcal/mol (kJ/mol).   | 162 |
| <b>Rysunek 16.</b> | Możliwe konformery <i>N,N</i> -dimetylo-3-chloropropenamidu. Symbolika konformerów analogiczna do enamionów. Wartości energii w kcal/mol (kJ/mol).   | 162 |
| <b>Rysunek 17.</b> | Widma $^{13}\text{C}$ MRJ w $\text{CDCl}_3$ ( <b>A</b> ) i $^{13}\text{C}$ MRJ CP MAS ( <b>B</b> ) enaminketonu <b>31</b> (zakres winylowych i aromatycznych atomów węgla).  | 167 |
| <b>Rysunek 18.</b> | Struktura krystaliczna enaminoaldehydu <b>4</b> – według [156].  | 174 |
| <b>Rysunek 19.</b> | Przykładowe dwuwymiarowe widmo korelacyjne $^{15}\text{N}\{^1\text{H}\}$ GHMBC związku <b>10</b> (aceton- <i>d</i> <sub>6</sub> , $-60^\circ\text{C}$ , trzy rotamery, stężenie całkowite: 0.84 M).  | 184 |
| <b>Rysunek 20.</b> | Zależne od stężenia zmiany przesunięcia chemicznego $\delta(\text{NH})$ rotamerów enaminketonu <b>10</b> ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ).   | 190 |
| <b>Rysunek 21.</b> | Struktura krystaliczna związku <b>4*</b> i układ czterech cząsteczek w komórce elementarnej.   | 192 |
| <b>Rysunek 22.</b> | Zależne od temperatury zmiany przesunięcia chemicznego protonów $\text{CH}_3$ grup <i>i</i> Pr.  | 196 |
| <b>Rysunek 23.</b> | Zależne od temperatury zmiany przesunięcia chemicznego protonów $\text{CH}$ grup <i>i</i> Pr.  | 196 |

## C. Schematy:

|                   |  |                     |
|-------------------|--|---------------------|
| <b>Schemat 1.</b> | Otrzymywanie enamionów.  | <i>strona</i><br>98 |
| <b>Schemat 2.</b> | Otrzymywanie kwasów 3-halogenopropenowych.   | 99                  |
| <b>Schemat 3.</b> | Otrzymywanie 3-halogenopropenoamidów.  | 99                  |
| <b>Schemat 4.</b> | Konformery winyloketonu i najprostszego enaminketonu oraz propenalu i najprostszego enaminoaldehydu. | 100                 |

|                     |  |     |
|---------------------|--|-----|
| <i>Schemat 5.</i>   | Względne energie konformerów enaminoaldehydu <b>1</b> .  | 105 |
| <i>Schemat 6.</i>   | Względne energie konformerów enaminoaldehydu <b>7</b> .  | 105 |
| <i>Schemat 7.</i>   | Identyfikacja konformerów enaminoaldehydu <b>1</b> (-NHR).   | 107 |
| <i>Schemat 8.</i>   | Identyfikacja formy <i>E-s-E</i> 3° enaminoaldehydów (-NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup> , R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> ) na przykładzie związku <b>2</b> .  | 108 |
| <i>Schemat 9.</i>   | Identyfikacja konformerów enaminoaldehydu <b>7</b> (-NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup> , R <sup>1</sup> ≠ R <sup>2</sup> ).   | 109 |
| <i>Schemat 10.</i>  | Względne energie konformerów związku <b>10</b> (dla przejrzystości pominęłam wysokoenergetyczne formy <b>10c</b> <sub>2</sub> , <b>10d</b> <sub>1</sub> i <b>10d</b> <sub>2</sub> ).                     | 118 |
| <i>Schemat 11a.</i> | Identyfikacja struktur rotamerów w badanych enaminketonach – widma NOE i NOESY.  | 122 |
| <i>Schemat 11b.</i> | Identyfikacja struktur rotamerów w badanych enaminketonach – stałe <sup>3</sup> J(HH) [Hz].  | 123 |
| <i>Schemat 11c.</i> | Identyfikacja struktur rotamerów w badanych enaminketonach – stałe <sup>3</sup> J(CH) [Hz].  | 123 |
| <i>Schemat 12.</i>  | Zidentyfikowane konformery badanych enaminketonów.   | 126 |
| <i>Schemat 13.</i>  | Względne energie konformerów związku <b>11</b> (dla przejrzystości pominęłam wysokoenergetyczne formy <b>11c</b> <sub>2</sub> , <b>11d</b> <sub>1</sub> i <b>11d</b> <sub>2</sub> ).                     | 127 |
| <i>Schemat 14.</i>  | Korelacje NOESY w konformerach związku <b>22</b> (zmierzone – zielony, spodziewane – szary).   | 137 |
| <i>Schemat 15.</i>  | Możliwe stereoizomery enaminoestru <b>20</b> .   | 139 |
| <i>Schemat 16.</i>  | Identyfikacja struktur konformerów enaminoestru <b>20</b> .  | 141 |
| <i>Schemat 17.</i>  | Zmienność stałych <sup>1</sup> J(CC) [Hz] w zależności od podstawnika R w grupie -C(O)R (R = H: enaminoaldehyd, R = Me: enaminketon, R = OEt: enaminoester).   | 146 |
| <i>Schemat 18.</i>  | Enaminketony i enamintioketony aryłowe.  | 146 |
| <i>Schemat 19.</i>  | Geometria izomerów <i>Z</i> i <i>E</i> 3-halogenopropenoamidów na podstawie danych literaturowych.   | 161 |
| <i>Schemat 20.</i>  | Enaminketony <b>31-34</b> i enamintioketony <b>32a-35a</b> – porównanie przesunięć chemicznych δ( <sup>15</sup> N) i δ( <sup>13</sup> C) CP MAS (kolor zielony) i w CDCl <sub>3</sub> (kolor niebieski). | 169 |
| <i>Schemat 21.</i>  | Enaminy użyte do pomiarów widm <sup>15</sup> N MRJ.  | 182 |
| <i>Schemat 22.</i>  | Addycja amin drugorzędowych do aldehydu propynowego.   | 191 |
| <i>Schemat 23.</i>  | Struktury nowych enaminoaldehydów.   | 191 |
| <i>Schemat 24.</i>  | Możliwe drogi powstawania produktu ubocznego <b>4*</b> .   | 194 |
| <i>Schemat 25.</i>  | Otrzymywanie enaminoaldehydów.   | 198 |
| <i>Schemat 26.</i>  | Otrzymywanie enaminketonów.  | 205 |
| <i>Schemat 27.</i>  | Otrzymywanie enaminoestrów.  | 210 |
| <i>Schemat 28.</i>  | Otrzymywanie kwasu ( <i>Z</i> )-3-chloropropenowego.   | 215 |
| <i>Schemat 29.</i>  | Otrzymywanie kwasu ( <i>E</i> )-3-chloropropenowego.   | 216 |
| <i>Schemat 30.</i>  | Otrzymywanie kwasu ( <i>Z</i> )-3-bromopropenowego.  | 216 |
| <i>Schemat 31.</i>  | Otrzymywanie kwasu ( <i>E</i> )-3-bromopropenowego.  | 217 |
| <i>Schemat 32.</i>  | Otrzymywanie kwasu ( <i>Z</i> )-3-jodopropenowego.   | 217 |
| <i>Schemat 33.</i>  | Otrzymywanie kwasu ( <i>E</i> )-3-jodopropenowego.   | 218 |
| <i>Schemat 34.</i>  | Otrzymywanie 3-chloropropenamidów.   | 218 |
| <i>Schemat 35.</i>  | Otrzymywanie 3-bromopropenamidów.  | 221 |

## D. Wykresy:

|            | <i>strona</i>  |     |
|------------|--|-----|
| Wykres 1.  | Zależność $\delta(^{13}\text{C})_{\text{eksp.}}$ vs. $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$ dla enaminoaldehydów <b>1, 2, 3, 4, 5, 7.</b>   | 111 |
| Wykres 2.  | Zależność $^n\text{J}(\text{CC})_{\text{eksp.}}$ vs. $^n\text{J}(\text{CC})_{\text{obl.}}$ dla badanych enaminoaldehydów.  | 115 |
| Wykres 3.  | Zależność $\delta(^{13}\text{C})_{\text{exp.}}$ vs. $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$ dla rotamerów enaminketonów <b>10, 11, 12 i 13.</b>  | 127 |
| Wykres 4.  | Zależność $^n\text{J}(\text{CC})_{\text{eksp.}}$ vs. $^n\text{J}(\text{CC})_{\text{obl.}}$ dla badanych enaminketonów.   | 133 |
| Wykres 5.  | Zależność $\delta(^{13}\text{C})_{\text{eksp.}}$ vs. $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$ dla rotamerów enaminoestrów <b>20 i 22.</b>   | 142 |
| Wykres 6.  | Zależność $^1\text{J}(\text{CC})_{\text{eksp.}}$ vs. $^1\text{J}(\text{CC})_{\text{obl.}}$ dla badanych enaminoestrów.   | 145 |
| Wykres 7.  | Zależność $^1\text{J}(\text{CC})_{\text{eksp.}}$ vs. $^1\text{J}(\text{CC})_{\text{obl.}}$ dla enaminketonu <b>31.</b>   | 150 |
| Wykres 8.  | Zależność $\delta(^{13}\text{C})_{\text{eksp.}}$ vs. $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$ dla konformerów <i>s-Z</i> kwasów <b>36-39.</b>   | 154 |
| Wykres 9.  | Zależność $\delta(^{13}\text{C})_{\text{eksp.}}$ vs. $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$ dla konformerów <i>s-E</i> kwasów <b>36-39.</b>   | 154 |
| Wykres 10. | Zależność $\delta(^{13}\text{C})_{\text{eksp.}}$ vs. $\sigma^*(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$ dla uśrednionych stałych ekranowania w związkach <b>36-39.</b>  | 154 |
| Wykres 11. | Zależność $\delta(^{13}\text{C})_{\text{eksp.}}$ vs. $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$ dla związków modelowych dla kwasów 3-halogenopropenowych.   | 158 |
| Wykres 12. | Zależność $^n\text{J}(\text{CC})_{\text{eksp.}}$ vs. $^n\text{J}(\text{CC})_{\text{obl.}}$ dla konformerów <i>s-Z</i> kwasów <b>36-39.</b>   | 160 |
| Wykres 13. | Zależność $^n\text{J}(\text{CC})_{\text{eksp.}}$ vs. $^n\text{J}(\text{CC})_{\text{obl.}}$ dla konformerów <i>s-E</i> kwasów <b>36-39.</b>   | 160 |
| Wykres 14. | Zależność $^n\text{J}(\text{CC})_{\text{eksp.}}$ vs. $^n\text{J}^*(\text{CC})_{\text{obl.}}$ dla kwasów 3-halogenopropenowych.   | 160 |
| Wykres 15. | Zależność $\delta(^{13}\text{C})_{\text{exp.}}$ vs. $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$ dla 3-halogenopropenoamidów.   | 164 |
| Wykres 16. | Zależność $^1\text{J}(\text{CC})_{\text{eksp.}}$ vs. $^1\text{J}(\text{CC})_{\text{obl.}}$ dla 3-halogenopropenamidów.   | 166 |
| Wykres 17. | Zależność $\delta(^{13}\text{C})_{\text{roztwór}}$ vs. $\delta(^{13}\text{C})_{\text{CP MAS}}$ dla enamionów aryłowych <b>31-34 i 32a-35a.</b>   | 171 |
| Wykres 18. | Zależność $\delta(^{13}\text{C})_{\text{roztwór}}$ vs. $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$ dla związków <b>31 i 31a.</b>   | 172 |
| Wykres 19. | Zależność $\delta(^{13}\text{C})_{\text{CP MAS}}$ vs. $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$ dla związku <b>31.</b>   | 172 |
| Wykres 20. | Zależność $\delta(^{13}\text{C})_{\text{roztwór}}$ vs. $\delta(^{13}\text{C})_{\text{CP MAS}}$ dla enaminoaldehydów <b>4 i 5.</b>  | 175 |
| Wykres 21. | Zależność $\delta(^{13}\text{C})_{\text{roztwór}}$ vs. $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$ dla związków <b>11 i 30.</b>  | 177 |
| Wykres 22. | Zależność $\delta(^{13}\text{C})_{\text{CP MAS}}$ vs. $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$ dla związków <b>11 i 30.</b>   | 177 |
| Wykres 23. | Zależność $\delta(^{13}\text{C})_{\text{roztwór}}$ vs. $\delta(^{13}\text{C})_{\text{CP MAS}}$ dla enaminketonów <b>11, 30 i 31.</b>   | 178 |
| Wykres 24. | Zależność $\delta(^{13}\text{C})_{\text{roztwór}}$ vs. $\delta(^{13}\text{C})_{\text{CP MAS}}$ dla 3-halogenopropenoamidów <b>46, 47, 52 i 55.</b>   | 180 |
| Wykres 25. | Zależność $\delta(^{13}\text{C})_{\text{roztwór}}$ vs. $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$ dla związków <b>46, 47, 52 i 55.</b>  | 181 |
| Wykres 26. | Zależność $\delta(^{13}\text{C})_{\text{CP MAS}}$ vs. $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{obl.}}$ dla związków <b>46, 47, 52 i 55.</b>   | 181 |
| Wykres 27. | Zależność $\delta(^{15}\text{N})$ [ppm] vs. $\epsilon$ [M] (różne rotamery związku <b>21</b> w $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ).   | 187 |
| Wykres 28. | Zależność $\delta(^{15}\text{N})$ [ppm] vs. $\epsilon$ [M] (różne rotamery związku <b>21</b> w $\text{CD}_3\text{OD}$ ).   | 187 |
| Wykres 29. | Korelacja $\delta(^{15}\text{N})_{\text{eksp.}}$ vs. $\sigma(^{15}\text{N})_{\text{obl.}}$ dla badanych enamionów (dane eksperymentalne z $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ). Wykres obejmuje tylko izomery <i>E</i> . | 188 |
| Wykres 30. | Zależność $\delta(^{15}\text{N})$ [ppm] vs. $\epsilon$ [M] dla rotamerów związku <b>11</b> w $(\text{CD}_3\text{OD})$ .  | 189 |
| Wykres 31. | Zależność $\delta(\text{NH})$ [ppm] vs. $\epsilon$ [M] (różne rotamery związku <b>10</b> w $(\text{CDCl}_3)$ ).  | 190 |
| Wykres 32. | Zależność $\delta(\text{NH})$ [ppm] vs. $\epsilon$ [M] (różne rotamery związku <b>10</b> w $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ).   | 190 |
| Wykres 33. | Zbiorcza zależność $^n\text{J}(\text{CC})_{\text{eksp.}}$ vs. $^n\text{J}(\text{CC})_{\text{obl.}}$ dla wszystkich badanych enamionów.   | 228 |
| Wykres 34. | Zbiorcza zależność $^n\text{J}(\text{CC})_{\text{eksp.}}$ vs. $^n\text{J}(\text{CC})_{\text{obl.}}$ dla kwasów 3-halogenopropenowych i ich amidów.   | 232 |
| Wykres 35. | Zbiorcza zależność $\delta(^{13}\text{C})_{\text{roztwór}}$ vs. $\delta(^{13}\text{C})_{\text{CP MAS}}$ dla badanych związków.   | 235 |

## IX. LITERATURA CYTOWANA

- [1] H.O. Kalinowski, S. Berger, S. Braun; *<sup>13</sup>C-NMR Spektroskopie*, Thieme-Verlag, Stuttgart, Germany (1984)
- [2] H.O. Kalinowski, S. Berger, S. Braun; *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, Wiley, Wiltshire, Great Britain (1994)
- [3] G.E. Maciel, J.W. McIver Jr., N.S. Ostlund, J.A. Pople; *J. Am. Chem. Soc.*, 92 (1970) 11
- [4] V.J. Bartuska, G.E. Maciel; *J. Magn. Reson.*, 5 (1971) 211 oraz 7 (1972) 36
- [5] A.C. Blizzard, D.P. Santry; *J. Chem. Phys.*, 55 (1971) 950 oraz 58 (1973) 4714
- [6] J.M. Schulman, M.D. Newton; *J. Am. Chem. Soc.*, 96 (1974) 6295
- [7] J. Kowalewski; *Progr. NMR Spectrosc.*, 11 (1977) 1
- [8] V.G. Malkin, O.L. Malkina, D.R. Salahub; *Chem. Phys. Lett.*, 221 (1994) 91
- [9] H.S. Gutowsky, D.W. McCall; *Phys. Rev.*, 82 (1951) 748
- [10] E.L. Hahn, D.E. Maxwell; *Phys. Rev.*, 84 (1951) 1246
- [11] N.F. Ramsey; *Phys. Rev.*, 91 (1953) 303
- [12] H.M. McConnell; *J. Chem. Phys.*, 23 (1955) 760 oraz 24 (1956) 460
- [13] a). J.A. Pople, D.P. Santry; *Mol. Phys.*, 8 (1964) 1; b). J.A. Pople, J.W. McIver Jr., N.S. Ostlund; *J. Chem. Phys.*, 49 (1968) 2960
- [14] R.E. Wasylishen; *Ann. Rep. NMR Spectrosc.*, 7 (1974) 245
- [15] J. Kowalewski; *Ann. Rep. NMR Spectrosc.*, 12 (1982) 81
- [16] a). T. Helgaker, M. Jaszuński, K. Ruud, A. Górska; *Theor. Chim. Acta*, 99 (1998) 175; b). M. Jaszuński, K. Ruud; *Chem. Phys. Lett.*, 336 (2001) 473; c). P. Lantto, J. Vaara; *J. Chem. Phys.*, 114 (2001) 5482; d). J. Casanueva, J. San Fabian, E. Diez, A.L. Esteban; *Chem. Phys. Lett.*, 361 (2002) 159
- [17] a). R.D. Wigglesworth, W.T. Raynes, S.P.A. Sauer, J. Oddershede; *Mol. Phys.*, 94 (1998) 851; b). P.F. Profoni, G.A. Ancar, S.P.A. Sauer; *J. Chem. Phys.*, 115 (2001) 1324; c). L.B. Krivdin, S.P.A. Sauer, J.E. Peralta, R.H. Contreras; *Magn. Reson. Chem.*, 40 (2002) 187; d). L.B. Krivdin; *Magn. Reson. Chem.*, 42 (2004) S168 oraz 43 (2005) 101; e). L.B. Krivdin, L.I. Larina, K.A. Chernyshev, A.Y. Rulev; *Magn. Reson. Chem.*, 44 (2006) 178
- [18] a). M. Karplus, D.H. Anderson, T.C. Farrar, H.S. Gutovskiy; *J. Chem. Phys.*, 27 (1957) 597; b). M. Karplus, D.H. Anderson; *J. Chem. Phys.*, 30 (1959) 6
- [19] M. Barfield, S.A. Conn, J.L. Marshall, E.D. Canada; *J. Am. Chem. Soc.*, 102 (1980) 7
- [20] a). G.E. Scuseria, R.H. Contreras; *Theor. Chim. Acta*, 59 (1981) 437; b). A.R. Engelmann, R.H. Contreras; *Quantum Chem. Program. Exch. Bull.*, 2 (1982) 14
- [21] a). A.R. Engelmann, M.A. Natiello, G.E. Scuseria, R.H. Contreras; *Comput. Phys. Commun.*, 39 (1986) 409; b). R.H. Contreras, M.C. Ruiz de Azua, C.G. Giribet; *Magn. Reson. Chem.*, 24 (1986) 675
- [22] A.C. Diaz, M.C. Ruiz de Azua, C.G. Giribet, R.H. Contreras; *Int. J. Quantum Chem.*, 37 (1990) 663
- [23] a). J. Lindenberg, Y. Ohm; *Propagators in Quantum Chemistry*, Academic Press, NY (1973); b). J. Oddershede; *Adv. Quantum Chem.*, 11 (1979) 151
- [24] W. Kohn, L.J. Sham; *Phys. Rev. A*, 140 (1965) 1133

- [25] a). D.R. Salahub, R. Fournier, P. Młynarski, L.Papai, A. St-Amant, J. Uschio; *Density Functional Theory Methods in Chemistry*, Springer, NY (1991); b). V.G. Malkin, O.L. Malkina, L.A. Eriksson, D.R. Salahub; *Modern Density Functional Theory: A Tool for Chemistry*, vol. 2, p. 273, Elsevier, Amsterdam (1995)
- [26] O.L. Malkina, M. Hricovini, F. Bizik, V.G. Malkin; *J. Phys. Chem. A*, 105 (2001) 9188
- [27] V.G. Malkin, O.L. Malkina, M.E. Casida, D.R. Salahub; *J. Am. Chem. Soc.*, 116 (1994) 5898
- [28] O.L. Malkina, V.G. Malkin; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 42 (2003) 4335
- [29] V. Sychrovsky, J. Gräffenstein, D. Cremer; *J. Chem. Phys.*, 113 (2000) 3530
- [30] T. Helgaker, M. Watson, N.C. Handy; *J. Chem. Phys.*, 113 (2000) 9402
- [31] M. Kaupp, M. Bühl, V. Malkin; *Calculation of NMR and EPR Parameters*, Wiley-VCH, Verlag GmbH&Co., KGaA (2004)
- [32] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A. Montgomery Jr., T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S.S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J.E. Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, C. Adao, J. Jaramill, R. Gomperts, R.E. Stratman, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P.Y. Ayala, K. Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, O. Farkas, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez, J.A. Pople; *Gaussian03, Revision B.05*, Gaussian Inc., Pittsburgh, PA (2003)
- [33] a). J. Gauss; *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 91 (1995) 1001; b). J.R. Cheeseman, M.J. Frisch, G.W. Trucks, T.A. Keith; *J. Chem. Phys.*, 104 (1996) 5497; c). A. Gryff-Keller, S. Molchanov; *Mol. Phys.*, 102 (2004) 1903; d). T.W. Keal, D.J. Tozer, T. Helgaker; *Chem. Phys. Lett.*, 391(2004) 374
- [34] a). V. Barone, J.E. Peralta, R.H. Contreras, J.P. Snyder; *J. Phys. Chem. A*, 106 (2002) 5607; b). J.E. Peralta, R.H. Contreras, J.R. Cheeseman, M.J. Frisch, G.E. Scuseria; *Chem. Phys. Lett.*, 375 (2003) 452; c). G.F. Gauze, R.M. Pontes, E.A. Brasso; *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, 712 (2004) 91; d). R.M. Claramunt, D. Sanz, I. Alkorta, J. Elguero; *Magn. Reson. Chem.*, 43 (2005) 985
- [35] A.A. Auer, J. Gauss, J.F. Stanton; *J. Chem. Phys.*, 118 (2003) 10407
- [36] K. Kamińska-Trela; *Ann. Rep. NMR Spectrosc.*, 30 (1995) 131
- [37] K. Kamińska-Trela; *One-Bond <sup>13</sup>C-<sup>13</sup>C Coupling Constants in Structural Studies w: Isotopes in the Physical and Biomedical Science*, vol. 2, p. 297, Eds. E. Buncl & J.R. Jones, Elsevier, Amsterdam (1991)
- [38] T. Helgaker, M. Jaszuński, K. Ruud, *Chem. Rev.*, 99 (1999) 293
- [39] H. Fukui; *Progr. NMR Spectrosc.*, 35 (1999) 267
- [40] R.H. Contreras, J.E. Peralta, C.G. Giribet, M.C. Ruiz de Azua, J.C. Facelli; *Ann. Rep. NMR Spectrosc.*, 41 (2000) 55
- [41] R.H. Contreras, V. Barone, J.C. Facelli, J.E. Peralta; *Ann. Rep. NMR Spectrosc.*, 51 (2003) 167
- [42] J. Vaara, J. Jokisaari, R.E. Wasylshen, D.L. Bryce; *Progr. NMR Spectrosc.*, 41 (2002) 233
- [43] I. Alkorta, J. Elguero; *Int. J. Mol. Sci.*, 4 (2003) 64
- [44] L.B. Krivdin, R.H. Contreras; *Ann. Rep. NMR Spectrosc.*, 61 (2007) 133
- [45] M. Barfield, I. Burfitt, D. Dodrell; *J. Am. Chem. Soc.*, 97 (1975) 2631
- [46] I. Carmichael, D.M. Chipman, C.A. Podlasek, A.S. Serianni; *J. Am. Chem. Soc.*, 115 (1993) 10863



- [47] K. Kamińska-Trela, Z. Biedrzycka; *Bull. Pol. Acad. Sci. Chem.*, 36 (1988) 285
- [48] J. Facelli, M. Barfield; *J. Am. Chem. Soc.*, 106 (1984) 3407
- [49] J.P. Perdew, Y. Wang; *Phys. Rev. B*, 33 (1986) 8800
- [50] M Häser, R. Ahlrichs, H. Baron, P. Weis, H. Horn; *Theor. Chim. Acta*, 83 (1992) 455
- [51] O.B. Lutnæs, T.A. Ruden, T. Helgaker; *Magn. Reson. Chem.*, 42 (2004) S117
- [52] L.B. Krivdin, N.A. Scherbina, N.V. Istomina; *Magn. Reson. Chem.*, 43 (2005) 435
- [53] V. Barone, J.P. Peralta, R.H. Contreras, A.V. Sosnin, L.B. Krivdin; *Magn. Reson. Chem.*, 39 (2001) 600
- [54] L.B. Krivdin, S.V. Zinchenko; *Curr. Org. Chem.*, 9 (1998) 173
- [55] P.E. Hansen; *Org. Magn. Reson.*, 11 (1978) 215;
- [56] K. Kamińska-Trela; *Org. Magn. Reson.*, 14 (1980) 398
- [57] a). A. Bax, R. Freeman, S.P. Kempell; *J. Am. Chem. Soc.*, 102 (1980) 4849; b). A. Bax, R. Freeman, T.A. Frenkiel; *J. Am. Chem. Soc.*, 103 (1981) 2102
- [58] P.H. Bolton, G. Bodenhausen; *Chem. Phys. Lett.*, 89 (1982) 139
- [59] O.W Sørensen, R.R. Ernst; *J. Magn. Reson.*, 54 (1983) 122
- [60] A. Zieliński, W. Rajca; *Metody spektroskopowe i ich zastosowanie do identyfikacji związków organicznych*, wyd. II, WNT, Warszawa (2000)
- [61] a). A. Bax, R. Freeman, T.A. Frenkiel; *J. Am. Chem. Soc.*, 103 (1981) 2103; b). T.H. Mareci, R. Freeman; *J. Magn. Reson.*, 48 (1982) 158
- [62] a). J. Buddrus, J. Lambert; *Magn. Reson. Chem.*, 40 (2002) 3; b). L. Jin, D. Uhrin; *Magn. Reson. Chem.*, 45 (2007) 628
- [63] a). M. Karplus; *J. Chem. Phys.*, 30 (1959) 11; b). M. Karplus; *J. Am. Chem. Soc.*, 85 (1963) 2870
- [64] M.J. Minch; *Orientational dependence of vicinal proton-proton NMR coupling constant: the Karplus relationships. A review.* w: *Conc. Magn. Reson.*, 6 (1993) 41
- [65] a). J.B. Lambert, E.P. Mazzola; *NMR Spectroscopy: An Introduction to Principles, Applications and Experimental Methods*, Pearson Prentice Hall, Pearson Education Inc., Upper Saddle River, New Jersey (2004); b). H. Günther; *Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego*, PWN Warszawa (1983)
- [66] a). P.E. Hansen; *Ann. Rep. NMR Spectrosc.*, 11A (1981) 65; b). V. Wray, P.E. Hansen; *Ann. Rep. NMR Spectrosc.*, 11A (1981) 99
- [67] J.L. Marshall; *Carbon-Carbon and Carbon-Proton NMR Couplings: Application to Organic Stereochemistry and Conformational Analysis*, Verlag Chemie Int., Deerfield Beach, Florida (1983)
- [68] L.B. Krivdin, G.A. Kalabin; *Progr. NMR Spectrosc.*, 21 (1989) 293
- [69] L.B. Krivdin, E.W. Della; *Progr. NMR Spectrosc.*, 23 (1991) 301
- [70] R.H. Contreras, J.E. Peralta; *Progr. NMR Spectrosc.*, 37 (2000) 321
- [71] R.H. Contreras, J.E. Peralta, C.G. Giribet, M.C. Ruiz de Azua, J. Facelli; *Ann. Rep. NMR Spectrosc.*, 41 (2000) 57
- [72] V. Wray; *Progr. NMR Spectrosc.*, 13 (1979) 177
- [73] R.M. Lynden-Bell, N. Sheppard; *Proc. R. Soc.*, 296A (1962) 385
- [74] D.M. Graham, C.E. Holloway; *Can. J. Chem.*, 41 (1963) 2114
- [75] K. Frei, J. Bernstein; *J. Chem. Phys.*, 38 (1963) 1216
- [76] J. Wardeiner, W. Lüttke, R. Bergholz, R. Machinek; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 21 (1982) 872

- [77] M. Klessinger, M. Stöcker; *Org. Magn. Reson.*, 17 (1981) 97
- [78] P. Diehl, H. Bösiger, J. Jokisaari; *Org. Magn. Chem.*, 12 (1979) 282
- [79] E.W. Della, P.E. Pigou, D.K. Taylor, L.B. Krivdin, R.H. Contreras; *Aust. J. Chem.*, 46 (1993) 63
- [80] A. Dąbrowski, K. Kamińska-Trela, J. Wójcik; *Spectrochim. Acta A*, 56 (1999) 91
- [81] K. Kamińska-Trela, L. Kania, P. Bernatowicz, M. Behcicka, Ł. Kaczmarek, J. Wójcik; *Spectrochim. Acta A*, 57 (2000) 2079
- [82] Z. Biedrzycka, K. Kamińska-Trela; *Pol. J. Chem.*, 77 (2003) 1637
- [83] Z. Biedrzycka, K. Kamińska-Trela, M. Witanowski; *Pol. J. Chem.*, 80 (2006) 1195
- [84] M. Witanowski, K. Kamińska-Trela, Z. Biedrzycka; *J. Mol. Struct.*, (2007) – przyjęto do druku
- [85] C. Barbier, H. Faucher, G. Bethier; *Theor. Chim. Acta*, 21 (1971) 105
- [86] K.D. Summerhays, G.E. Maciel; *J. Am. Chem. Soc.*, 94 (1972) 8348
- [87] M. Pommerantz, S. Bittner; *Tetrahedron Lett.*, 24 (1983) 7
- [88] A.G. Swanson; *Tetrahedron Lett.*, 24 (1983) 1833
- [89] M. Klessinger, J.H. Cho; *Org. Magn. Reson.*, 21 (1983) 465
- [90] S. Berger; *J. Org. Chem.*, 43 (1978) 209
- [91] J.C.J. Barna, J.T. Robinson; *Tetrahedron Lett.*, (1979) 1459
- [92] H. Booth, J.R. Everett; *Can. J. Chem.*, 58 (1980) 2709
- [93] V.A. Chertkov, N.V. Sergeev; *J. Am. Chem. Soc.*, 99 (1977) 6750
- [94] a). J.L. Marshall, L.G. Faehl, R. Kattner, P.E. Hansen; *Org. Magn. Reson.*, 12 (1979) 169; b). J.L. Marshall, L.G. Faehl, R. Kattner, P.E. Hansen; *Org. Magn. Reson.*, 12 (1979) 163
- [95] a). M. Barfield; *Recent Development in Organic NMR Spectroscopy*, p.65, Eds. J.B. Lambert, R. Rittner, Norell Press, Landisville (1987); b). L.F. Kao, M. Barfield; *J. Am. Chem. Soc.*, 107 (1985) 2323
- [96] H.A. Nunez, R. Barker; *Biochemistry*, 19 (1980) 489
- [97] J.L. Marshall, D.E. Miller; *J. Am. Chem. Soc.*, 95 (1973) 8305
- [98] S. Berger; *Org. Magn. Reson.*, 14 (1980) 65
- [99] S.R. Walter, J.L. Marshall, C.R. McDaniel, E.D. Canada, M. Barfield; *J. Am. Chem. Soc.*, 105 (1983) 4185
- [100] L.B. Krivdin, V.V. Shcherbakov, A.G. Proidakov, B.A. Trofimov, O.A. Tarasova, S.V. Amosova; *Zh. Org. Khim.*, 24 (1988) 1023
- [101] a). G.N. Glushko, V.A. Minchenko, L.B. Krivdin; *Zh. Org. Khim.*, 29 (1993) 1536; b). G.N. Glushko, L.B. Krivdin; *Zh. Org. Khim.*, 30 (1994) 899
- [102] a). P.E. Hansen, A. Berg; *Spectrosc. Int. J.*, 2 (1983) 1; b). P.E. Hansen; *The Chemistry of Double-Bonded Functional Groups*, p. 81, J. Wiley & Sons Ltd., NY (1989)
- [103] M. Klessinger, M. Barfield; *Structure and Properties of Molecules*, Ellis Horwood Ed., West Sussex, England (1988)
- [104] R.H. Contreras, G.A. Aucar, C.G. Giribet, M.C. Riuz de Azua, C.N. Cavasoto, L.B. Krivdin; *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, 210 (1990) 175
- [105] G.A. Aucar, V. Zinino, M.B. Ferraro, C.G. Giribet, M.C. Ruiz de Azua, R.H. Contreras; *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, 205 (1990) 63, 79
- [106] P. Gill, W. von Philipsborn; *Magn. Reson. Chem.*, 27 (1989) 409

- [107] L.B. Krivdin, S.V. Zinchenko, G.A. Kalabin, J.C. Facelli, M.F. Tufro, R.H. Contreras, A.Y. Denisov, O.A. Gavrilyuk, V.Y. Mamatyuk; *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, 88 (1992) 2459
- [108] L.B. Krivdin, V.V. Shcherbakov, G.A. Kalabin; *Zh. Org. Khim.*, 22 (1991) 217
- [109] A.Y. Denisov, V.I. Mamatyuk, O.P. Shkurko; *Izv. Akad. Nauk USSR, Ser. Khim.*, (1986) 2825
- [110] L.B. Krivdin, A.V. Afonin; *Zh. Org. Khim.*, 22 (1986) 2620
- [111] P.E. Hansen, A. Berg, K. Schaumburg; *Org. Magn. Reson.*, 25 (1987) 508
- [112] L.B. Krivdin, G.A. Kalabin; *Zh. Org. Khim.*, 21 (1985) 521
- [113] M. Barfield, M.D. Johnston; *Chem. Rev.*, 73 (1973) 53
- [114] a). I. Ando, G.A. Webb; *Theory of NMR Parameters*, Academic Press, London (1983); b). I. Ando, G.A. Webb; *Org. Magn. Reson.*, 15 (1981) 111
- [115] a). K. Jackowski, M. Wilczek, M. Pecul, J. Sadlej; *J. Phys. Chem. A*, 104 (2000) 5955, b). K. Jackowski, A. Gryff-Keller, W. Sas, P. Szczeciński; *Pol. J. Chem.*, 70 (1996) 221
- [116] a). K. Kamińska-Trela, Z. Biedrzycka, R. Machinek, B. Knierem, W. Lüttke; *Org. Magn. Reson.*, 22 (1984) 317; b). K. Kamińska-Trela; *J. Organomet. Chem.*, 159 (1978) 15; c). K. Kamińska-Trela, P. Gluziński; *Croat. Chem. Acta*, 59 (1986) 883; d). K. Kamińska-Trela; *Org. Magn. Reson.*, 14 (1980) 398
- [117] M. Pecul, J. Sadlej; *Chem. Phys.*, 234 (1998) 111
- [118] a). L.B. Krivdin, V.V. Shcherbakov, G.A. Kalabin; *Zh. Org. Khim.*, 22 (1986) 342; b). M. Barfield, J.C. Facelli, E.W. Della, P.E. Pigou; *J. Magn. Reson.*, 54 (1984) 282
- [119] T.J. Simpson; *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences*, vol. 2, p. 431, Eds. E. Buncl, J.R. Jones, Elsevier (1991)
- [120] R.M. Horak, P.S. Steyn, R. Vleggaar; *Magn. Reson. Chem.*, 23 (1985) 995
- [121] a). J.R. Snyder, A.S. Serianni; *J. Org. Chem.*, 51 (1986) 2694; b). J.M. Duker, A.S. Serianni; *Carbohydr. Res.*, 249 (1993) 281; c). P.C. Kline, A.S. Serianni, S.G. Huang, M. Haynes, R. Barker; *Can. J. Chem.*, 68 (1990) 2171; d). E.C. Garret, A.S. Serianni; *Carbohydr. Res.*, 208 (1990) 23
- [122] a). M.J. King-Morris, A.S. Serianni; *J. Am. Chem. Soc.*, 109 (1987) 3501; b). T. Vuorinen, A.S. Serianni; *Carbohydr. Res.*, 207 (1990) 185; c). J.R. Snyder, A.S. Serianni; *Carbohydr. Res.*, 210 (1991) 21, d). P.C. Kline, A.S. Serianni; *J. Org. Chem.*, 57 (1992) 1772; e). P.C. Kline, A.S. Serianni; *J. Am. Chem. Soc.*, 112 (1990) 7373
- [123] A. Neszmelyi, G. Lukacs; *J. Am. Chem. Soc.*, 104 (1982) 5342
- [124] D. Gagnaire, R. Nardin, F.R. Taravel, M.R. Vignon; *Nouv. J. Chem.*, 1 (1977) 423
- [125] F. Cloran, I. Carmichael, A.S. Serianni; *J. Am. Chem. Soc.*, 121 (1999) 9843 oraz 122 (2000) 396
- [126] B. Bose, S. Zhao, R. Stenutz, F. Cloran, P.B. Bondo, G. Bondo, B. Hertz, I. Carmichael, A.S. Serianni; *J. Am. Chem. Soc.*, 120 (1998) 11158
- [127] C. Thibadeau, R. Stenutz, B. Hertz, T. Klepach, S. Zhao, Q. Wu, I. Carmichael, A.S. Serianni; *J. Am. Chem. Soc.*, 126 (2004) 15668
- [128] Y. Zhu, Q. Pan, C. Thibadeau, S. Zhao, I. Carmichael, A.S. Serianni; *J. Org. Chem.*, 71 (2006) 466
- [129] P.C. Kline, A.S. Serianni; *J. Am. Chem. Soc.*, 112 (1990) 7373
- [130] T. Bandyopadhyay, J. Wu, W.A. Stripe, I. Carmichael, A.S. Serianni; *J. Am. Chem. Soc.*, 119 (1997) 1737
- [131] L. Grehn, U. Bondesson, T. Pehk, U. Ragnarsson; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, (1992) 1332

- [132] S. Tran-Dinh, S. Fermandijan, E. Sala, R. Mermet-Bouvier, P. Fromageot; *J. Am. Chem. Soc.*, 97 (1975) 1267
- [133] F. Pirion, K. Lintner, H. Lam-Thanh, F. Toma, S. Fermandijan; *Tetrahedron*, 34 (1978) 553
- [134] J.J. Chou, D.A. Case, A. Bax; *J. Am. Chem. Soc.*, 125 (2003) 8959
- [135] Internetowa encyklopedia „Wikipedia“ (hasło: ubikwityna)
- [136] a). J.S. Hu, A. Bax; *J. Am. Chem. Soc.*, 118 (1996) 8170; b). J.S. Hu, A. Bax; *J. Am. Chem. Soc.*, 119 (1997) 6360
- [137] a). S. Grzesiek, A. Bax; *J. Biomol. NMR*, 9 (1997) 207; b). J.S. Hu, A. Bax; *J. Biomol. NMR*, 11 (1998) 199
- [138] G. Cornilescu, A. Bax, D.A. Case; *J. Am. Chem. Soc.*, 122 (2000) 2168
- [139] K. Ruszczyńska, K. Kamińska-Trela, J. Wójcik, J. Stępiński, E. Darzynkiewicz, R. Stolarski; *Biophys. J.*, 85 (2003) 1450
- [140] J.V. Greenhill; *Chem. Soc. Rev.*, 6 (1977) 277
- [141] P. Lue, J.V. Greenhill; *Adv. Heterocycl. Chem.*, 67 (1997) 207
- [142] J.P. Michael, D. Gravestock; *Pure Appl. Chem.*, 69 (1997) 583; b). J.P. Michael, D. Gravestock; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, (2000) 1919
- [143] J.P. Michael, C.B. de Koning, D. Gravestock, G.D. Hosken, A.S. Howard, C.M. Jungmann, R.M.W. Krause, A.S. Parsons, S.C. Pelly, T.V. Stanbury; *Pure Appl. Chem.*, 71 (1999) 979
- [144] a). N.D. Eddington, D.S. Cox, R.R. Roberts, J.P. Stables, C.B. Powell, K.R. Scott; *Curr. Med. Chem.*, 7 (2000) 417; b). I.O. Edafiogho, M.S. Alexander, V.A. Farrar, J.A. Moore, K.R. Scott; *Curr. Med. Chem.*, 1 (1994) 159
- [145] A.Z.A. Elassar, A.A. El-Khair; *Tetrahedron*, 59 (2003) 8463
- [146] C.M. Kascheres; *J. Braz. Chem. Soc.*, 14 (2003) 945
- [147] G. Negri, C.M. Kascheres, A.J. Kascheres; *J. Heterocycl. Chem.*, 41 (2004) 461
- [148] a). J.V. Greenhill; *J. Chem. Soc. B*, (1969) 259; b). C.A. Grob, H.J. Wilkens; *Helv. Chim. Acta*, 50 (1967) 725
- [149] J. Dąbrowski, K. Kamińska-Trela, L. Kania; *Tetrahedron*, 32 (1976) 1025
- [150] J. Dąbrowski; *Spectrochim. Acta*, 19 (1963) 475
- [151] a). J. Dąbrowski, J. Terpiński; *Rocz. Chem.*, 43 (1969) 1677; b). J. Dąbrowski, K. Kamińska-Trela; *Rocz. Chem.*, 38 (1964) 1121; c). H. Dodziuk, K. Kamińska-Trela, J. Dąbrowski; *Rocz. Chem.*, 44 (1970) 393
- [152] a). G.O. Dudek, R.H. Holm; *J. Am. Chem. Soc.*, 84 (1962) 2691; b). G.O. Dudek, G.P. Volpp; *J. Am. Chem. Soc.*, 85 (1963) 2697; c). G.O. Dudek; *J. Org. Chem.*, 30 (1965) 548
- [153] a). J. Dąbrowski, J. Terpiński; *Rocz. Chem.*, 41 (1967) 697; b). J. Dąbrowski, J. Terpiński, K. Kamińska-Trela; *Rocz. Chem.*, 39 (1965) 769
- [154] M. Philoche-Levisalles, C. Bois, J.P. Celerier, G. Lhommet; *J. Heterocycl. Chem.*, 19 (1982) 481
- [155] M. Kubicki, P.W. Coddling; *Acta Cryst. C*, 49 (1993) 2049
- [156] A.L. Blake, H. McNab, L.C. Monahan, S. Parsons, E. Stevenson; *Acta Cryst. C*, 52 (1996) 2814
- [157] L.G. McGirr, M. Hadley, H.H. Draper; *J. Biol. Chem.*, 260 (1985) 15427
- [158] a). M.N. Eberlin, Y. Takamata, C. Kascheres; *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, 207 (1990) 143; b). J.C. Garro, G.D. Manzanares, G.N. Zamarbide, C.A. Ponce, M.R. Estrada. E.A. Jaurequi; *J. Mol.*

- Struct. (THEOCHEM)*, 545 (2001) 17; c). J.C. Garro Martinez, G.N. Zamarbide, M.R. Estrada, E.A. Castro; *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, 725 (2005) 63
- [159] E. Czerwińska, L. Kozerski, J. Boksa; *Org. Magn. Reson.*, 8 (1976) 345
- [160] a). J. Dąbrowski, L. Kozerski; *Org. Magn. Reson.*, 4 (1972) 137; b). J. Dąbrowski, K. Kamińska-Trela; *Org. Magn. Reson.*, 4 (1972) 421
- [161] J. Dąbrowski, L. Kozerski; *Org. Magn. Reson.*, 5 (1973) 469
- [162] a). J. Dąbrowski; *J. Mol. Struct.*, 3 (1969) 227; b). J. Terpiński, J. Dąbrowski; *J. Mol. Struct.*, 4 (1969) 285; c). J. Dąbrowski, L. Kozerski; *Chem. Commun.*, (1968) 586 oraz *J. Chem. Soc. B*, (1971) 345
- [163] a). V. Machaček, A. Lyčka, P. Simunik, T. Weidlich; *Magn. Reson. Chem.*, 38 (2000) 293; b). J.L. Chiara, A. Gomez-Sanchez, J. Bellanato; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1998) 1797
- [164] J. Dąbrowski, K. Kamińska-Trela; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 39 (1966) 2567
- [165] a). M.L. Blanchard, A. Chevalier, G.J. Martin; *Tetrahedron Lett.*, 50 (1967) 5057; b). M.L. Filleux-Blanchard, F. Clesse, J. Bignebat, G.J. Martin; *Tetrahedron Lett.*, 12 (1969) 984
- [166] J. Dąbrowski, K. Kamińska-Trela; *Spectrochim. Acta*, 22 (1966) 211
- [167] D. Smith, P.J. Taylor; *Spectrochim. Acta A*, 32 (1976) 1477
- [168] D.L. Ostercamp; *J. Org. Chem.*, 35 (1970) 1632
- [169] J. Dąbrowski, K. Kamińska-Trela; *J. Am. Chem. Soc.*, 98 (1976) 2826
- [170] L. Kania, K. Kamińska-Trela, M. Witanowski; *J. Mol. Struct.*, 117 (1984) 19
- [171] a). M.L. Filleux-Blanchard, H. Durand, G.J. Martin; *Org. Magn. Reson.*, 2 (1970) 539; b). M.L. Filleux-Blanchard, F. Mabon, G.J. Martin; *Tetrahedron Lett.*, 45 (1974) 3907; c). G.J. Martin, J.P. Gouesnard, J. Dorie, C. Rabiller, M.L. Martin; *J. Am. Chem. Soc.*, 99 (1977) 1381
- [172] C. Kashima, H. Aoyama, Y. Yamamoto, T. Nishio, K. Yamada; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, (1975) 665
- [173] S. Braun; *Org. Magn. Reson.*, 11 (1978) 197
- [174] A. Gomez-Sanchez, R. Paredes-Leon, J. Campora; *Magn. Reson. Chem.*, 36 (1998) 154
- [175] W. Schwotzer, W. von Philipsborn; *Helv. Chim. Acta*, 60 (1977) 1501
- [176] a). M. Witanowski, G.A. Webb; *Nitrogen NMR*, Plenum Press, London (1973); b). M. Witanowski, L. Stefaniak, H. Januszewski, G.A. Webb; *J. Magn. Reson.*, 16 (1974) 69
- [177] a). L. Kozerski, W. von Philipsborn; *Org. Magn. Reson.*, 17 (1981) 306; b). J. Dąbrowski, K. Kamińska-Trela, L. Kania; *Helv. Chim. Acta*, 66 (1983) 2113
- [178] J.C. Zhuo, H. Wyler, P. Péchy, H. Dahn; *Helv. Chim. Acta*, 77 (1994) 317
- [179] a). J.C. Zhuo, K. Schenk; *Helv. Chim. Acta*, 80 (1997) 2137; b). J.C. Zhuo, K. Schenk; *Helv. Chim. Acta*, 85 (2002) 1276
- [180] J.C. Zhuo; *Magn. Reson. Chem.*, 34 (1996) 595 oraz 35 (1997) 21, 311, 432 oraz 36 (1998) 565
- [181] P. Gilli, V. Bertolasi, V. Ferretti, G. Gilli; *J. Am. Chem. Soc.*, 122 (2000) 10405
- [182] B. Bouchy, D. Rinaldi, J. Rivail; *Int. J. Quantum Chem.*, 96 (2004) 273
- [183] A.D. Richarson, K. Hedberg, K.B. Wiberg, P.R. Rablen; *J. Mol. Struct.*, 445 (1998) 1
- [184] a). J. Wójcik, W. Domalewski, K. Kamińska-Trela, L. Stefaniak, S.I. Vdovienko, I.I. Gerus, M.G. Gorbunova; *Magn. Reson. Chem.*, 31 (1993) 808; b). J. Wójcik, K. Kamińska-Trela, M. Pecul, E. Bartoszak-Adamska, S.I. Vdovienko, I.I. Gerus; *Chem. Phys. Chem.*, 5 (2004) 209
- [185] N. Taoufik, R.R. Pappalardo, E. Sanchez-Marcos; *Chem. Phys. Lett.*, 323 (2000) 400

- [186] a). H. Raissi, E. Moshfeghi, F. Farzad; *Spectrochim. Acta A*, 62 (2005) 1004; b). H. Raissi, A. Yarali, F. Farzad, A. Nowroozi; *Spectrochim. Acta A*, 63 (2006) 729
- [187] R.J. Abraham, M. Mobli, J. Ratti, F. Sancassan, T.A.D. Smith; *J. Phys. Org. Chem.*, 19 (2006) 384
- [188] T.N. Mitchell, K. Heesche-Wagner, H.J. Belt; *Magn. Reson. Chem.*, 29 (1991) 78
- [189] M. Taillefer, H.J. Cristau, A. Frychier, V. Vincente; *J. Organomet. Chem.*, 624 (2001) 307
- [190] J. Dąbrowski, K. Kamińska-Trela, L. Kania; *Org. Magn. Reson.*, 12 (1979) 365
- [191] L.J. Bellamy, *The infrared spectra of complex molecules*, vol. 1, p. 233, 3<sup>rd</sup> ed., Chapman and Hall, London (1975)
- [192] J. Wójcik, M. Witanowski, L. Stefaniak; *Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Chim.*, 26 (1978) 927
- [193] J. Wójcik, M. Witanowski, G.A. Webb; *J. Mol. Struct.*, 49 (1978) 249
- [194] P.J. Taylor; *Spectrochim. Acta A*, 32 (1976) 1471 oraz 1477
- [195] J. Wójcik, L. Stefaniak, M. Witanowski, G.A. Webb; *Bull. Pol. Acad. Sci. Chem.*, 32 (1984) 85
- [196] J. Wójcik, L. Stefaniak; *J. Mol. Struct.*, 102 (1983) 19
- [197] G.J. Martin, M.L. Martin; *The stereochemistry of double bonds w: Progr. NMR Spectrosc.*, 8 (1972) 184
- [198] J. Wójcik; *Analiza konformacyjna sprzężonych enamidów*, praca doktorska, IChO PAN, Warszawa (1984)
- [199] J. Wójcik, M. Witanowski, L. Stefaniak, G.A. Webb; *Bull. Pol. Acad. Sci. Chem.*, 33 (1985) 441 oraz 35 (1987) 321
- [200] M. Witanowski, L. Stefaniak, P. Dobrowolski, J. Wójcik, G.A. Webb; *Bull. Pol. Acad. Sci. Chem.*, 36 (1988) 229
- [201] A.N. Kurtz, W.E. Philips, R.B. Greenlee, H.F. Hamil, W.T. Pace; *J. Org. Chem.*, 30 (1965) 3141
- [202] U. Vogeli, D. Herz, W. von Philipsborn; *Org. Magn. Reson.*, 13 (1980) 200
- [203] H. Bundgraad; *Design of Prodrugs*, H. Bundgraad Ed., Elsevier, Amsterdam, (1985) 1-92
- [204] A.D. Fraser; *Clin. Biochem.*, 29 (1996) 97
- [205] N.N. Salama, K.R. Scott, N.D. Eddington; *Int. J. Pharm.*, 273 (2004) 135
- [206] T. Murakami, H. Tamauchi, M. Yamazaki, K. Kubo, A. Kamada, N. Yata; *Chem. Pharm. Bull.*, 29 (1981) 1986
- [207] N.P. Jensen, J.J. Friedman, H. Kropp, F.M. Kahan; *J. Med. Chem.*, 23 (1980) 6
- [208] G. Gilli, P. Gilli; *J. Mol. Struct.*, 552 (2000) 1
- [209] A. Gomez-Sanchez, I. Maya, I. Hermosin; *Carbohydr. Res.*, 200 (1990) 167 oraz 229 (1992) 307
- [210] V. Nair, D.E. Vietti, C.S. Cooper; *J. Am. Chem. Soc.*, 103 (1981) 3030
- [211] H. Kubo, J. Kobayashi, K. Higashiyama, J. Kaei, Y. Fujii, S. Ohmiya; *Biol. Pharm. Bull.*, 23 (2000) 1114
- [212] W. Wysocka, A. Przybył; *Monatsh. Chem.*, 132 (2001) 973
- [213] G.M.A. Milne; *Pharmacophore and Drug Discovery*, w: *Encyclopedia of Computational Chemistry*, J. Wiley & Sons, Chichester (UK), (1998)
- [214] J.E. Foster, J.M. Nicholson, R. Butcher, J.P. Stables, I.O. Edafiogho, A.M. Goodwin, M.C. Henson, C.A. Smith, K.R. Scott; *Bioorg. Med. Chem.*, 7 (1999) 2415
- [215] a). I.O. Edafiogho, C.N. Hinko, H. Chang, J.A. Moore, D. Mulzac, J.M. Nicholson, K.R. Scott; *J. Med. Chem.*, 35 (1992) 2798; b). J.M. Nicholson, I.O. Edafiogho, J.A. Moore, V.A. Farrar, K.R. Scott; *J. Pharm. Sci.*, 83 (1994) 77

- [216] a). K.R. Scott, G.O. Rankin, J.P. Stables, M.S. Alexander, I.O. Edafiogho, V.A. Farrar, K.R. Kolen, J.A. Moore, L.D. Sims, A.D. Tonnu; *J. Med. Chem.*, 38 (1995) 4033; b). I.O. Edafiogho, O.A. Philips, M. Abdel-Khamid, A.A. Ali, W.C. Matowe, A. El-Hashim, S.B. Kombian; *Bioorg. Med. Chem.*, 10 (2002) 593; c). I.O. Edafiogho, K.V.V. Ananthalakshmi, S.B. Kombian; *Bioorg. Med. Chem.*, 14 (2006) 5266
- [217] M. Kubicki, H.A.R. Bassoyouni, P.W. Coddling; *J. Mol. Struct.*, 525 (2000) 141
- [218] N.D. Eddington, D.S. Cox, R.R. Roberts, R.J. Butcher, I.O. Edafiogho, J.P. Stables, N. Cooke, A.M. Goodwin, C.A. Smith, K.R. Scott; *Eur. J. Med. Chem.*, 37 (2002) 635
- [219] J.R. Carson, R.J. Carmosin, P.M. Pitis, J.L. Vaught, H.R. Almond, J.P. Stables, H.H. Wolf, E.A. Swinyard, H.S. White; *J. Med. Chem.*, 40 (1997) 1578
- [220] K. Unverferth, J. Engel, N. Höfgen, A. Rostock, R. Günther, H.J. Lankau, M. Menzer, A. Rolfs, J. Liebscher, B. Müller, H.J. Hoffmann; *J. Med. Chem.*, 41 (1998) 63
- [221] J.N. Dominguez, S. Lopez, J. Charris, L. Iarusso, G. Lobo, A. Semenov, J.E. Olsen, P.J. Rosenthal; *J. Med. Chem.*, 40 (1998) 2726
- [222] a). G. Darnhardt, A. Bauer; *Pharmazie*, 51 (1996) 805; b). G. Darnhardt, W. Kiefer; *Arch. Pharm.*, 334 (2001) 183
- [223] a). G. Darnhardt, A. Bauer, U. Nowe; *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 330 (1997) 74; b). G. Darnhardt, A. Bauer, U. Nowe; *J. Prakt. Chem.*, 340 (1998) 256
- [224] a). G.C. Crumplin; *The 4-Quinolones: Anti-Bacterial Agents in Vitro*, Springer, London (1990); b). F.C. Appelbaum, P.A. Hunter; *Int. J. Antimicrob. Agents*, 16 (2000) 5
- [225] J.P. Michael, C.B. de Koning, G.D. Hosken, T.V. Stanbury; *Tetrahedron*, 57 (2001) 9635
- [226] K. Ostrowska, M. Ciechanowicz-Rutkowska, T. Pilati, G. Żuchowski; *Monatsh. Chem.*, 130 (1999) 555
- [227] J.J. Hollick, B.T. Golding, R. Hardcastle, N. Martin, C. Richardson, L.M.J. Rigoreau, G.C.M. Smith, R. Griffin; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18 (2003) 3083
- [228] J.V.N. Vara Prasad, E.A. Lunney, D. Ferguson, P.J. Tummino, J.R. Rubin, E.L. Reyner, B.H. Stewart, R.J. Guttendorf, J.M. Domagała, L.I. Suvorov, S.V. Gulnik, I.A. Topol, T.N. Bhat, J.W. Erickson; *J. Am. Chem. Soc.*, 117(1995) 11070
- [229] A. Brbot-Saranovič, G. Pavlovič, M. Cindrič; *Struct. Chem.*, 11 (2000) 65; b). F. Al-Omran, A.A. Elassar, A.A. El-Khair; *Tetrahedron*, 75 (2001) 10163
- [230] Y. Blache, M.E. Sinibaldi-Trion, A. Voldoire, O. Chauvignon, J.C. Gramain, J.C. Teulade, J.P. Chapat; *J. Org. Chem.*, 62 (1997) 8553
- [231] N.V. Makarova, E.I. Boreko, I.K. Moiseev, N.I. Pavlova, M.N. Zemtsova, S.N. Nikolaeva, G.V. Vladyko; *Pharm. Chem. J.*, 35 (2001) 480
- [232] M. Abass, B.B. Mostefa; *Bioorg. Med. Chem.*, 13 (2005) 6133
- [233] R. Rossi, A. Carpita, V. Lippolis, M. Benetti; *Gazz. Chim. Ital.*, 120 (1990) 783
- [234] M. Bugaj, K. Kamińska-Trela; *Pol. J. Chem.*, 80 (2006) 1217
- [235] E. Bednarek, J.Cz. Dobrowolski, K. Kamińska-Trela; *J. Mol. Struct.*, 651-653 (2003) 719
- [236] K. Kamińska-Trela, L. Kania, Z. Lipkowska, E. Bednarek, W.T. Raynes; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, (1990) 625
- [237] E. Bednarek, K. Kamińska-Trela, L. Kania; *J. Mol. Struct.*, 293 (1993) 173
- [238] F. Wille, L. Saffer; *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 568 (1950) 34
- [239] J. Ficini, H. Normant; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1964) 1294

- [240] P.R. Krishna, E.R. Sekhar, V. Kannan; *Tetrahedron Lett.*, 44 (2003) 4973
- [241] J.C. Sauer; *Org. Synth. Coll.*, vol. IV (1963) 813
- [242] L. Kozerski; *Org. Magn. Reson.*, 9 (1977) 395
- [243] a). S.A. Kozmin, J.M. Janey, V.H. Raval; *J. Org. Chem.*, 64 (1999) 3039; b). J.C. Zhuo; *Magn. Reson. Chem.*, 34 (1996) 595
- [244] a). L.B. Krivdin, I.G. Ostroumov, A.G. Proidakov, I.A. Maretina, V.V. Shcherbakov, G.A. Kalabin; *Zh. Org. Khim.*, 25 (1989) 698; b). L. Kozerski, W. von Philipsborn; *Helv. Chim. Acta*, 65 (1982) 2077
- [245] K. Kikugawa, T. Maruyama, Y. Machida, T. Kurechi; *Chem. Pharm. Bull.*, 29 (1981) 1423
- [246] A.N. Borisova, A.S. Medvedeva, I.D. Kalikhman, N.S. Vyazankin; *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.*, 8 (1987) 1866
- [247] H. Brederick, F. Effenberger, D. Zeyfang, K.A. Hirsch; *Chem. Ber.*, 101 (1968) 4036
- [248] H. McNab, L.C. Monahan, T. Gray; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 3 (1987) 140
- [249] J.M. Janey, T. Iwama, S.A. Kozmin, V.H. Raval; *J. Org. Chem.*, 65 (2000) 9059
- [250] M.F. Schostakovskii, N.V. Komarov, V.B. Pukhnarevitsch; *Zh. Obshch. Khim.*, 38 (1968) 1172
- [251] N.K. Markova, Y.A. Zaichenko, A.E. Tsilko, I.A. Maretina; *Zh. Org. Khim.*, 20 (1984) 962
- [252] P.E. Hansen, R. Kawęcki, A. Krówczyński, L. Kozerski; *Acta Chem. Scand.*, 44 (1990) 826
- [253] a). J. Dąbrowski, L. Kozerski; *Org. Magn. Reson.*, 6 (1974) 499 oraz 4 (1972) 402; b). J. Dorie, J.P. Gouesnard, M.L. Martin; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, (1981) 912; c). R. Paczkowski, C. Maichle-Moessner, M.E. Laier; *Org. Lett.*, 25 (2000) 3967
- [254] W.R. Benson, A.E. Pohland; *J. Org. Chem.*, 29 (1964) 3397
- [255] S. Cossu, O. de Lucchi, R. Durr; *Synth. Commun.*, 26 (1996) 4597
- [256] E.C. Taylor, S.F. Martin; *J. Org. Chem.*, 35 (1970) 3792
- [257] K.J. Lee, C.G. Lee, E. Yeong, J.N. Kim; *Tetrahedron Lett.*, 46 (2005) 69
- [258] E. Negishi, M. Qian, F. Zeng, L. Anastasia, D. Babiński; *Org. Lett.*, 5 (2003) 1597
- [259] a). I. Mancini, G. Graziano, A. Guerriero, A. Boldvin, F. Pietra; *Helv. Chim. Acta*, 70 (1987) 2001; b). B.A. Feit, S. Dickerman, D. Masrave, A. Fishman; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, (1988) 927
- [260] D. Grandjean, P. Pale, J. Chucho; *Tetrahedron*, 49 (1993) 5225
- [261] W. Polaczkowa; *Preparatyka Organiczna*, PWT, Warszawa (1954)
- [262] R. Takeuchi, K. Tanabe, S. Tanaka; *J. Org. Chem.*, 65 (2000) 1558
- [263] D.P. Stack, R.M. Coates; *Synthesis*, (1984) 434
- [264] S. Ma, L. Xiyan, Z. Li; *J. Org. Chem.*, 57 (1992) 709



B. Org. 293/07



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.293/07



80000000183297