



**Brunon Kwiecień**

**Wybrane zagadnienia spektroskopii i zastosowania w syntezie**

**$\beta$ -sulfonyloenamin**

A. 21.6  
K-1.150  
L-1.176

Praca doktorska przedstawiona Radzie Naukowej ICHO PAN

Warszawa, 2000.

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

**O-B.243/2000**





B Org. 243/  
/2000

*Serdeczne podziękowania składam Panu  
profesorowi Lechowi Kozerskiemu za wskazanie  
tematu i pomoc .*

## Spis treści

<b>1. Wstęp.</b>	1
<b>2. Cel pracy.</b>	5
<b>3. Przegląd literatury.</b>	6
3.1. Metody syntezy i wybrane przykłady zastosowania w syntezie.	6
3.2. Badania strukturalne.	24
Literatura cytowana	30
<b>4. Badania własne.</b>	32
4.1. Zastosowane metody syntezy.	32
4.2. Obliczenia <i>ab initio</i> .	36
4.3. Spektroskopia 1-H, 13-C, 15-N i 17-O NMR $\beta$ -sulfonyloenamin.	37
4.3.1. Niepodstawione na wiązaniu podwójnym $\beta$ -sulfonyloenaminy.	39
4.3.2. $\alpha$ -Metylopodstawione $\beta$ -sulfonyloenaminy.	46
4.3.2.1. 2- Izopropyl-(1-metylosulfonylo-1-propenylo)-2-amina. <b>S8</b> .	48
4.3.3. $\beta$ -Metylopodstawione $\beta$ -sulfonyloenaminy.	77
4.4. Wiązanie wodorowe w $\beta$ -sulfonyloenaminach; 1-H, 15-N, 17-O NMR.	84
4.5. Tautomeria w $\beta$ -sulfonyloenaminach.	89
4.6. Protonowanie wybranych $\beta$ -sulfonyloenamin.	97
4.7. Oddziaływanie z metalami przejściowymi.	104
4.8. Redukcja $\beta$ -sulfonyloenamin.	111
4.9. Reakcje alkilowania.	112
4.10. Podsumowanie i wnioski.	114
Literatura cytowana	115
<b>5. Część eksperymentalna.</b>	117
5.1. Pomiary fizykochemiczne i modelowanie molekularne.	117

5.2. Procedury syntezy substratów i produktów.	124
5.2.1. Otrzymywanie chlorowodorków amin.	124
5.2.2. Otrzymywanie $\beta$ -okso-sulfonów.	124
5.2.3. Otrzymywanie $\alpha$ -metylo- $\beta$ -( <i>p</i> -tolilosulfonylo)enamin oraz $\alpha$ -metylo- $\beta$ -(metylosulfonylo)enamin.	125
5.3. Procedura otrzymywania niepodstawionych na wiązaniu podwójnym $\beta$ -sulfonyloenamin $\beta$ -metylo- $\beta$ -sulfonyloenamin oraz $\beta$ -( <i>p</i> -chlorofenylosulfonylo)enamin.	126
5.3.1. Otrzymywanie enolanu przy zastosowaniu NaH z użyciem sulfonu i mrówczanu etylowego.	127
5.3.2. Procedura otrzymywania enolanów z wykorzystaniem <i>n</i> -BuLi.	127
5.3.3. Procedura otrzymywania drugo i trzeciorzędowych N-alkiloaminowych $\beta$ -sulfonyloenamin.	128
5.4. Otrzymywanie dienu N-(2,4-Bis-metylosulfonylo-buta-1,3-dienylo)-morfoliny <b>S19</b> .	128
5.5. Redukcja wiązania podwójnego drugo i trzeciorzędowych $\beta$ -sulfonyloenamin za pomocą NaBH <sub>4</sub> w rozpuszczalnikach protycznych.	129
5.6. Alkilowanie $\beta$ -sulfonyloenaminy <b>S15</b> .	130
Dane analityczne.	131
"Klucz" do związków.	140
Literatura cytowana.	143

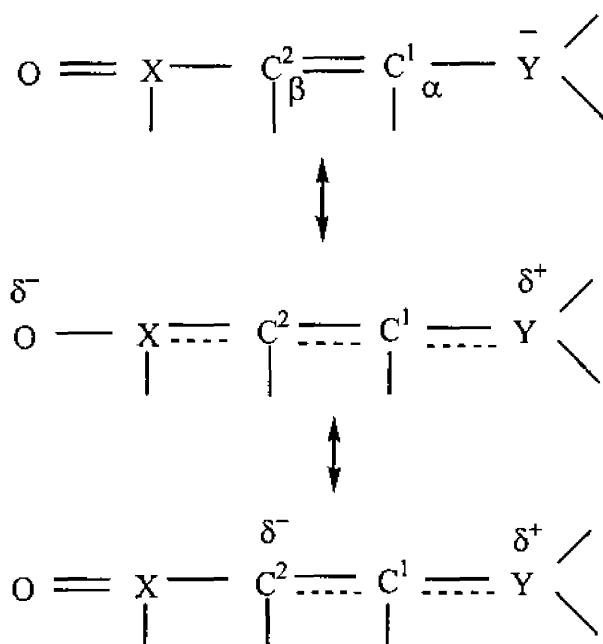
## Wykaz skrótów i akronimów używanych w tekście

DEAD	Azydodikarboksylan dietylowy
DFT	Teoria Funkcjonałów Gęstości
HR	High Resolution ( widma $^{13}\text{C}$ sprzężone z protonami)
GHMBC	Gradient Heteronuclear Multiple Bond Correlation (rejestracja widm heterojądrowych $^{13}\text{C}$ w detekcji odwrotnej z wykorzystaniem stałych sprzężenia dalekiego zasięgu)
GHSQC	Gradient Heteronuclear Single Quantum Coherence ( rejestracja widm heterojądrowych $^{13}\text{C}$ lub $^{15}\text{N}$ w detekcji odwrotnej z wykorzystaniem sprzężeń przez jedno wiązanie)
NOE	Nuclear Overhauser Effect ( Jądrowy efekt Overhausera)
TOCSY	Total Correlation Spectroscopy ( ekwiwalent widm COSY obejmujący cały układ sprzężonych spinów)
TOE	Truncated Nuclear Overhauser Effect ( NOE z krótkim czasem naświetlania protonów)
ROESY	Rotating Frame Spectroscopy ( spektroskopia w rotującym układzie współrzędnych)
SCF	Self Consistent Field ( metoda pola samouzgodnionego)
TMS	Tetrametylosilan

## 1. Wstęp

Grupa sulfonowa odgrywa ważną rolę w syntezie organicznej.<sup>1,2</sup> Przede wszystkim, dzięki swoim silnym właściwościom jako podstawnik  $\sigma$ -elektronoakceptorowy jest często używana jako aktywator atomu wodoru w położeniu  $\alpha$  (aktywacja C-H kwasów).

$\beta$ -Sulfonyloenaminy będące obiektem badań mojej pracy doktorskiej można traktować jako winylogi sulfonamidów, ważnej klasy związków dzięki ich właściwościom biologicznej aktywności.<sup>3,4</sup> Z drugiej strony natomiast należą one do bogatej kategorii związków nienasyconych (ang. „push-pull” ethylenes) zawierających podstawniki jednocześnie elektronodonorowe i elektronoakceptorowe na obydwu atomach olefinowych, jak to przedstawiono na schemacie 1.1.



- X= C, S, NO, COR, SOR

Y= NH<sub>2</sub>, NHR, NR<sub>2</sub>, OH, OR

**Schemat 1.1**

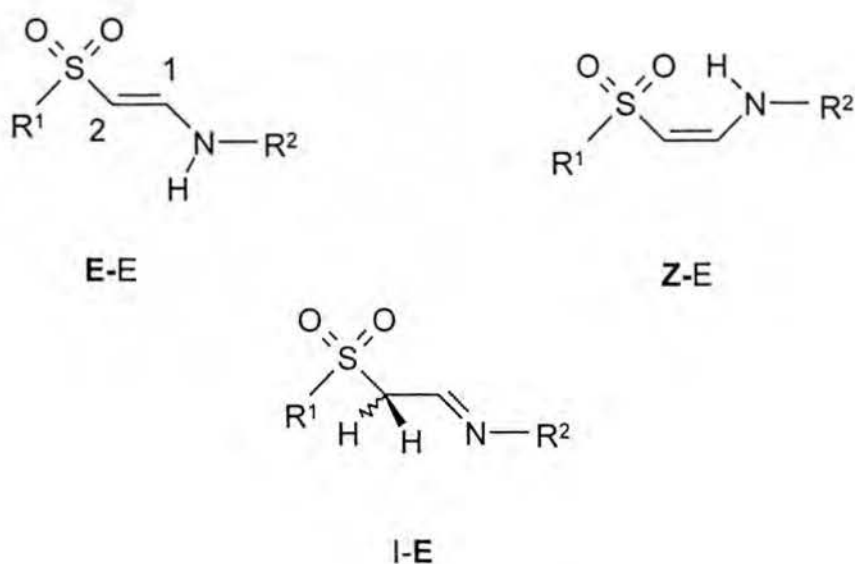


W wyniku tych oddziaływań elektronowych podstawników atom węgla C<sup>1</sup> przyjmuje charakter węgla typu Michaela natomiast atom węgla C<sup>2</sup> ma zwiększoną gęstość elektronową w porównaniu do partnera w wiązaniu etylenowym. Te właściwości elektronowe układu znalazły bogate zastosowanie w syntezie. Na przykład, β-keto enaminy są ważnym substratem w syntezie układów heterocyklicznych,<sup>5</sup> często o dużym znaczeniu w zastosowaniu do otrzymywania środków farmaceutycznych.

Istnieje wiele przesłanek na to, że podstawniki X o trygonalnej hybrydyzacji oddziałują poprzez wiązania σ i π, natomiast można przypuszczać, że podstawniki o hybrydyzacji tetraedycznej atomu X, tak jak sulfinyloenaminy lub sulfonyloenaminy mniej wpływają na szkielet π-elektronowy niż na zmiany gęstości elektronowej w szkielecie wiązań σ.

Oprócz słabo wyrażonej mezomerii w β-sulfonyloenaminach lub β-sulfinyloenaminach w tych siarkowych pochodnych enamin obserwuje się również występowanie tautomerycznej formy iminy w równowadze w roztworze z formami enaminowymi. W większości przypadków wszystkich form tautomerycznych w β-sulfinyloenaminach nie obserwuje się przeważnie jednocześnie w równowadze w roztworze, w mierzalnych za pomocą, np. NMR, stężeniach, jak to wykazały, między innymi, badania w grupie prof. L. Kozerskiego. Natomiast wstępne badania β-sulfonyloenamin wskazywały na to, że wszystkie formy tautomeryczne, przedstawione na schemacie 1.2, mogą być obserwowane w roztworze.

Podjęcie badań nad tautomerią i stereochemią β-sulfonyloenamin podyktowane było wieloma względami. W obszarze enamin aktywowanych w położeniu β podstawnikami elektronoakceptorowymi, jak to wspomniałem powyżej, związki te zajmują wyjątkową pozycję ze względu na obserwowaną dużą zawartość formy iminowej w roztworze w równowadze z formami enaminowymi. Wymienione wyżej właściwości strukturalne nie były systematycznie zbadane w tej klasie związków. Natomiast ufunekcjonalizowane iminy są



**Schemat 1.2**

*Na schemacie tym proponowane deskryptory stereochemiczne dotyczą wiązań  $C^2=C^1$  oraz  $C^1=N$  dla iminy I (wytłuszczonym drukiem) oraz  $C^1-N$  dla enamin i będą dalej stosowane w dysertacji.*

ostatnio obiektem szczególnego zainteresowania chemików syntetyków ze względu na dynamicznie rozwijający się kierunek katalitycznej enancjoselektywnej addycji do imin, reakcji reduktywnego aminowania lub tworzenia wiązania węgiel- węgiel<sup>6</sup>. Denmark pokazał ponadto, że również enolizujące iminy są bardzo dobrymi substratami w enancjoselektywnych reakcjach alkilowania alkilometalami aktywowanymi przez chiralne ligandy.<sup>7</sup> Również z punktu widzenia zastosowania w reakcjach katalitycznych z udziałem metali  $\alpha$ -sulfonyloiminy wydają się być potencjalnie użytecznymi substratami. Mogą być, np. użytecznymi substratami w reakcjach alkilowania imin, w wymienionej wyżej strategii Denmarka użycia silnych zasad Lewisa do katalitycznej aktywacji alkilometali.<sup>8</sup>

$\alpha$ -Sulfonyloiminy stanowią układ heteroallilowy i mogłyby być, teoretycznie, użyte w reakcjach alkilowania układu heteroallilowego z udziałem, np. Pd według strategii Trosta<sup>9</sup>

poprzez atak nukleofilowego zewnętrznego reagenta nie związanego w sferze koordynacyjnej metalu.

Jednocześnie, potencjalne dodatkowe chelatowanie atomu metalu w kompleksach  $\alpha$ -sulfonyloimin poprzez atom tlenu grupy sulfonylej stwarza możliwość dostatecznie silnego kompleksowania metalu i użycia tych imin w strategii tworzenia wiązania węgiel-węgiel w sferze koordynacyjnej kompleksów.<sup>10</sup>

Wymienione wyżej kierunki potencjalnych zastosowań w syntezie  $\beta$ -sulfonyloenamin nie są obiektem niniejszej dysertacji ponieważ stanowią zbyt rozległy obszar syntezy organicznej, niemniej wydawało się oczywiste, że ta klasa związków powinna zostać systematycznie zbadana z punktu widzenia czynników wpływających na kompozycję tautomeryczną i stereochemię.

## 2. Cel pracy

Celem mojej pracy w przedstawionym kontekście zagadnień było opracowanie dogodnej metody syntezy alifatycznych  $\beta$ -sulfonyloenamin nie podstawionych na wiązaniu podwójnym oraz podstawionych na wiązaniu podwójnym, na atomach  $C^2$  lub  $C^1$ , podstawnikiem alkilowym. We wszystkich trzech grupach związków zamierzałem ponadto scharakteryzować równowagę tautomeryczną w roztworze oraz wpływ na tę równowagę czynników wewnątrzcząsteczkowych. Metodą wybraną do tych badań jest magnetyczny rezonans jądrowy, ze względu na obecność w badanych cząsteczkach czterech sond do badań strukturalnych jakimi są izotopy czynne magnetycznie;  $^1H$ ,  $^{13}C$ ,  $^{15}N$  i  $^{17}O$  umożliwiające wszechstronny opis procesów wewnątrz i między cząsteczkowych.

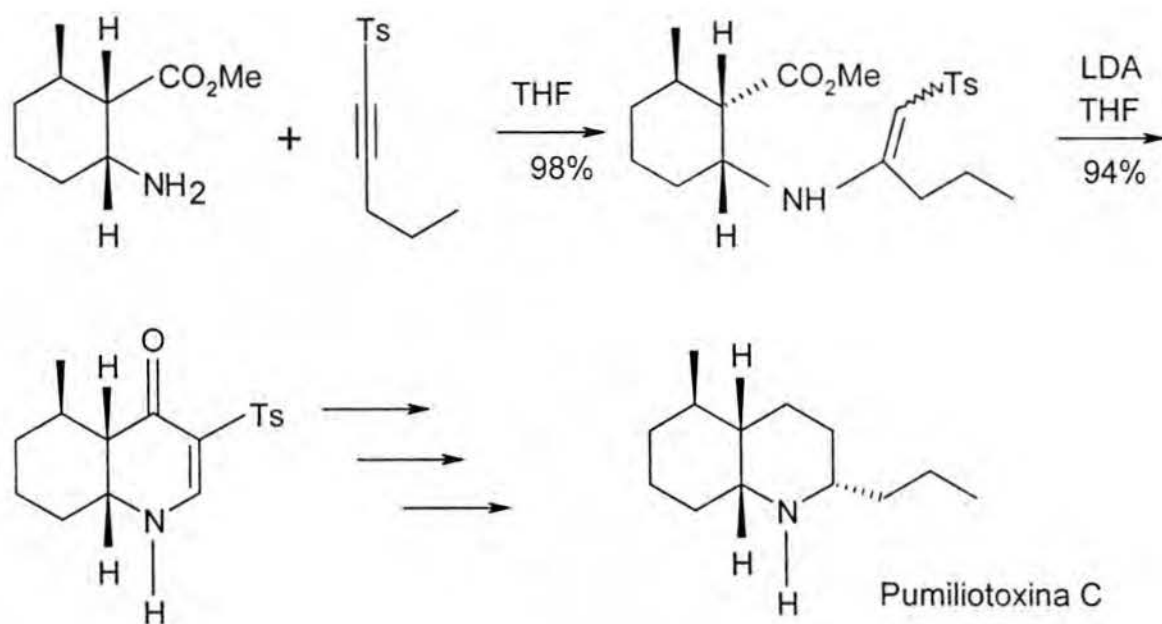


<sup>a)</sup>- brak danych o zastosowanym w badaniach NMR rozpuszczalniku.

### Schemat 3.1

Warte zastanowienia w przytoczonych przykładach jest to, że autorzy nigdzie nie zarejestrowali obecności iminy, np. w związkach 8, 11, 13 na schemacie 3.1 co wydaje się mało prawdopodobne, biorąc pod uwagę przedstawione dalej przez mnie badania w tych samych grupach  $\beta$ -sulfonyloenamin. Warto również zwrócić uwagę na fakt iż w przypadku etylenoaminy (nr 10) powstała  $\beta$ -sulfonyloenamina istnieje w formie Z i E enaminowej.

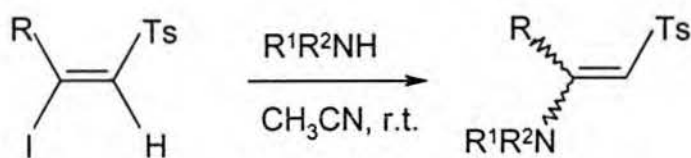
Jednym z praktycznych sposobów wykorzystania powyższej reakcji w syntezie organicznej jest synteza ( $\pm$ )-pumiliotoksyny C.<sup>14</sup> (schemat 3.2)



### Schemat 3.2

Do tej samej grupy metod syntezy  $\beta$ -sulfonyloenamin z  $\alpha$ -sulfonyloalkinów z wolnymi aminami można zaliczyć również metody oparte na reakcjach 2-halogeno-1-sulfonylo-1-alkenów z co najmniej dwukrotną w stosunku do stechiometrycznej ilością aminy. Tak więc np., zastosowano do syntezy  $\beta$ -sulfonyloenamin (E)-2-jodo-1-tosyl-1-alkeny z 12-krotnym nadmiarem metyloaminy lub 4-krotnym nadmiarem pirolidyny stosując

jako rozpuszczalnik acetonitryl. Reakcje prowadzono w temperaturze pokojowej w czasie od 1 do 24 godz. uzyskując niemal teoretyczne wydajności ponad 90% .<sup>15</sup> (schemat 3.3) Widma NMR  $\beta$ -sulfonyloenamin były wykonywane w  $\text{CDCl}_3$ .

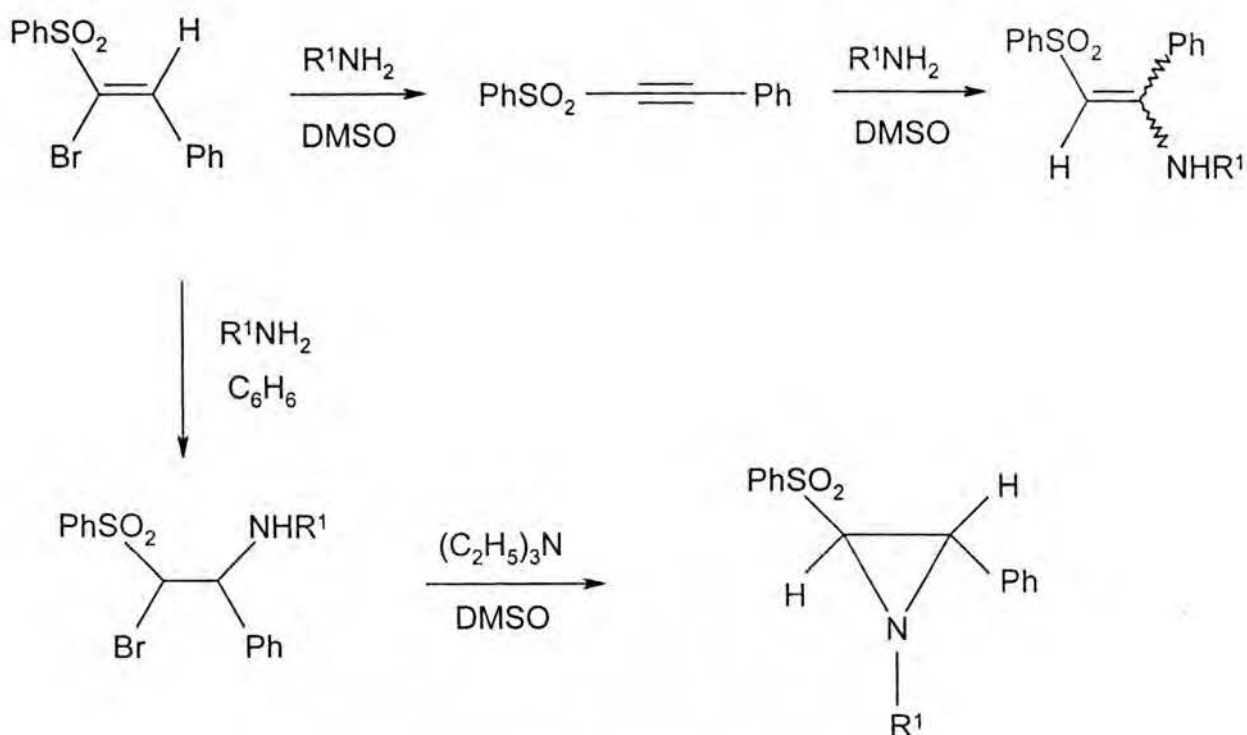


Nr	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	E/Z
1	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	42/58
2	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	33/67
3	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	35/65
4	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	36/64
5	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub>	CH <sub>3</sub>	H	32/68
6	H	CH <sub>3</sub>	H	100/0
7	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		100/0
8	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		100/0
9	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		100/0
10	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		100/0
11	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		100/0
12	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		100/0

**Schemat 3.3**

Skład produktów reakcji  $\alpha$ -bromowinylofenylosulfonów zależy od rozpuszczalnika oraz od podstawnika na wiązaniu podwójnym w położeniu  $\beta$  do grupy sulfonylowej.<sup>16</sup> W przypadku 1-bromostyrylofenylosulfonu, z dwukrotnym nadmiarem aminy pierwszorzędowej

w benzenie, otrzymuje się tylko  $\alpha$ -bromo- $\beta$ -aminosulfony. W roztworze DMSO w obecności 100% nadmiaru amin pierwszorzędowych otrzymuje się wyłącznie  $\beta$ -sulfonyloenaminy (schemat 3.4) w przypadku benzyloaminy oraz izopropylaminy i *tert*-butyloaminy. Natomiast w przypadku etyloaminy powstaje również 30 %  $\alpha$ -bromo- $\beta$ -aminosulfony.  $\beta$ -Sulfonyloenaminy otrzymane w opisanej reakcji zawierały od 77- 95 % formy Z w CDCl<sub>3</sub> natomiast nie obserwowali autorzy formy iminowej.

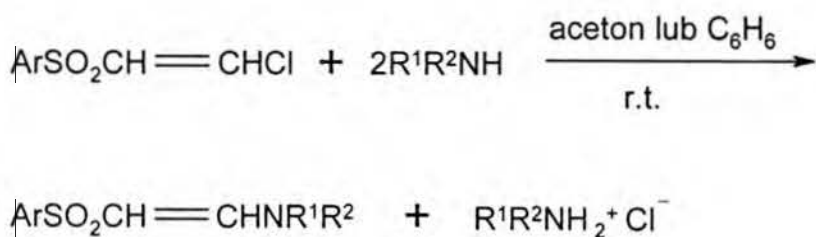


Schemat 3.4

W reakcji prowadzonej w temperaturze pokojowej 2-chloro-1-arylosulfonylo-1-etenu z nadmiarem aminy pierwszo lub drugorzędowej w roztworze acetonowym lub benzenowym powstają  $\beta$ -sulfonyloenaminy.<sup>17</sup> Analiza IR lub NMR powstałych produktów z aminami pierwszorzędowymi nie była prowadzona. Struktury związków były potwierdzone analizami elementarnymi. Szczególnie interesujący jest skład tautomeryczny związku 5 ze schematu



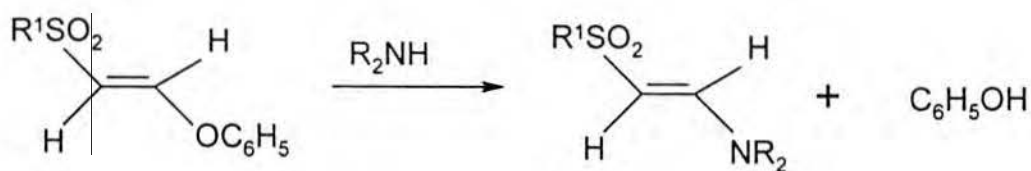
3.5, jednak brak jest w tej pracy jakichkolwiek wzmianek o strukturze produktów.



Nr	Ar	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
1	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> Ph	H	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>
2	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> Ph	H	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>
3	3-NO <sub>2</sub> -4-CH <sub>3</sub> Ph	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH
4	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH
5	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> Ph	H	NH <sub>2</sub>
6	Ph	H	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>

Schemat 3.5

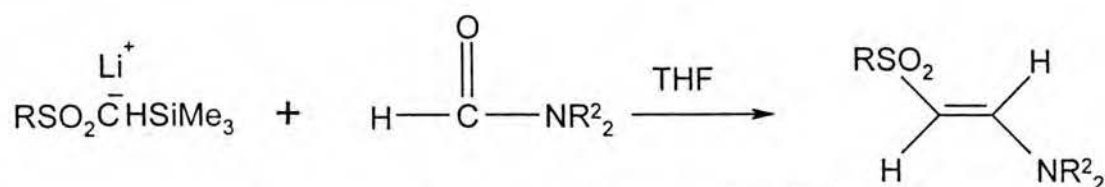
Inną, wydajną metodą otrzymywania β-sulfonyloenamin jest reakcja wymiany między eterami 2-sulfonylowinylofenylowymi z dwukrotnym nadmiarem drugorzędowej aminy w temp. 60-80°C w czasie 2 godzin.<sup>18</sup> (schemat 3.6)



Nr	R	R <sup>1</sup>	Wyd. %
1	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	80
2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	90
3	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	85
4	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	80
5	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80
6	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80
7	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	80
8	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	75

Schemat 3. 6

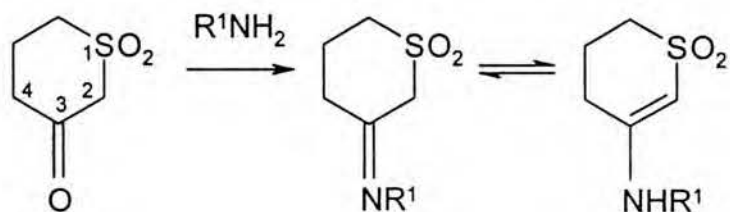
Wydajny sposób syntezy β-sulfonyloenamin polega na reakcji soli litowych 1-lito-1-fenylosulfonylometylotrimetylosilanu z amidami w roztworze THF.<sup>19</sup>



Nr	R	R <sup>2</sup> <sub>2</sub>	Wyd. %	Rozp.	E/Z
1	Ph	Me <sub>2</sub>	60	CDCl <sub>3</sub>	100/0
2	Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	81	CDCl <sub>3</sub>	100/0
3	Me	Me <sub>2</sub>	42	CDCl <sub>3</sub>	100/0
4	Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	24	CDCl <sub>3</sub>	100/0

Schemat 3.7

Dogodną metodą otrzymywania  $\beta$ -sulfonyloenamin jest kondensacja  $\beta$ -okso-sulfonów



Nr	R <sup>1</sup>	Wyd. %	Rozp.	Enamina %	Imina %	pK <sub>a</sub> RNH <sub>2</sub> <sup>20</sup>
1	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> *	86	CDCl <sub>3</sub>	100	0	10.64
2	CH <sub>2</sub> Ph	89	CDCl <sub>3</sub>	100	0	9.35
3	4-H <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	15	CDCl <sub>3</sub> +CD <sub>3</sub> CN	48	52	6.16
4	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	87	CD <sub>3</sub> CN	40	60	5.34
5	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> *	98	CDCl <sub>3</sub>	32	68	5.10
6	Ph	40	CDCl <sub>3</sub>	30	70	4.60
7	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> *	88	CDCl <sub>3</sub>	15	85	3.98

\*Produktu nie wyizolowano.

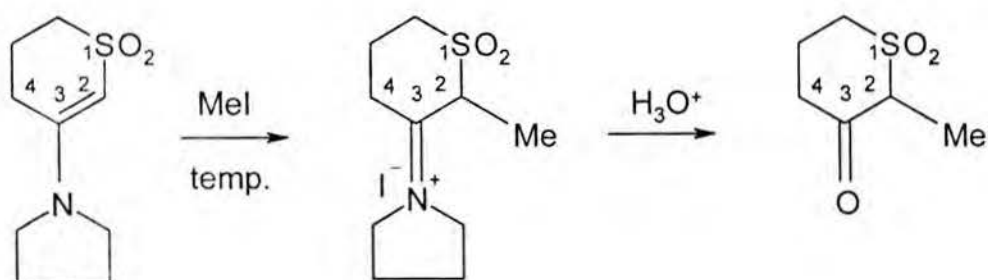
### Schemat 3. 8

z aminami.<sup>21</sup>, jako często stosowana w syntezie enamin kondensacja Storka<sup>22</sup>

W tabeli 3.8 podane są składy równowagi tautomerycznej badanych  $\beta$ -sulfonyloenamin w roztworze chloroformowym.

Autorzy opierając się na obecności pasma 1650 cm<sup>-1</sup> w widmach IR zinterpretowanego jako pasmo C=N, zaraz po wyizolowaniu krystalicznych produktów sugerują, że związki 1, 2

na schemacie 3.8 występują w fazie stałej w postaci iminowej. Dowodzą, że imina szybko izomeryzuje do odpowiedniej enaminy w ciele stałym, ponieważ zanika pasmo  $1650\text{ cm}^{-1}$ , a pojawia się pasmo  $1590\text{ cm}^{-1}$ . To ostatnie pasmo przypisywane jest rozciągającym drganiom wiązania  $\text{C}=\text{C}$ . Autorzy sugerują dalej, że sulfonyloenaminy z alifatycznymi podstawnikami na atomie azotu są enaminami w ciele stałym i w cieczy, a związki z podstawnikami aromatycznymi, z wyjątkiem 3, są enaminami w ciele stałym w równowadze z iminą w roztworach. Równowaga ta zależy od  $\text{pK}_a$  aminy. Oprócz przedstawionej zależności składu tautomerycznego od  $\text{pK}_a$  zasady aromatycznej interesujące, jest w tym doniesieniu również to, że związek 3 ze schematu 3.8 istnieje w ciele stałym jako mieszanina iminy i enaminy, podobnie jak w roztworze chloroformowym, jakkolwiek autorzy nie podają składu tautomerycznego w ciele stałym. Jednakże w widmie IR wykonanym w nujolu, cytowanym w części eksperymentalnej, nie znajduje się pasma  $1650\text{ cm}^{-1}$  charakteryzującego iminę w tym związku.



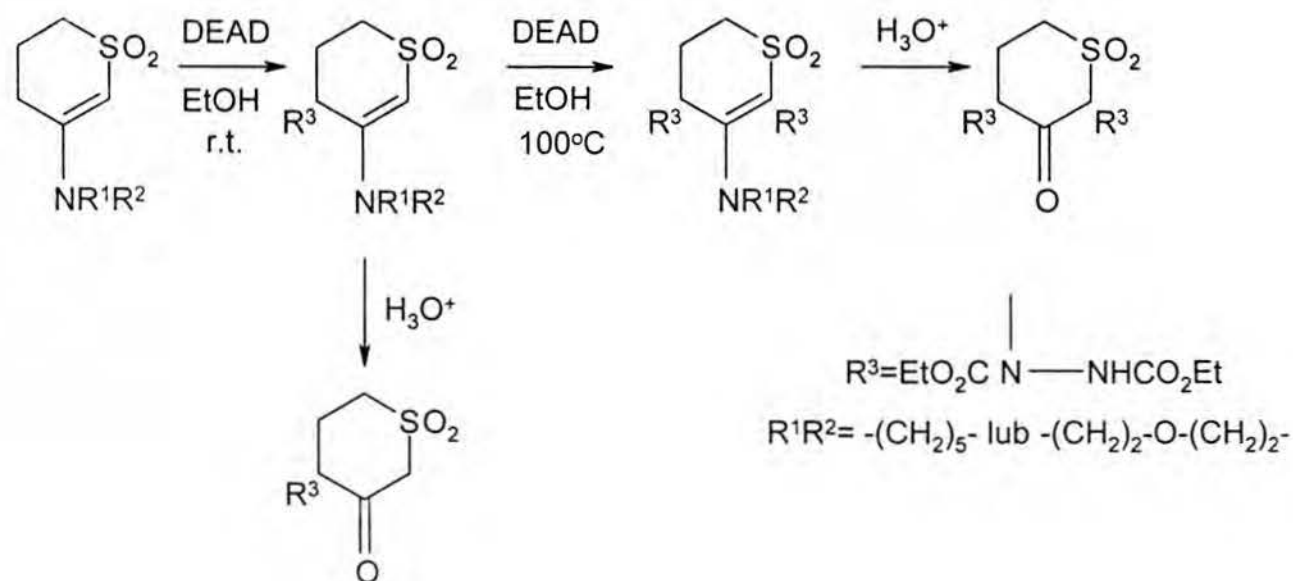
Schemat 3.9

S.Fatutta<sup>21, 23</sup> opisuje również różnice reaktywności trzecio i drugorzędowych sulfonyloenamin w reakcjach z odczynnikami elektrofilowymi takimi jak:  $\text{MeI}$ ,  $\text{MeCOCl}$ ,  $\text{PhCOCl}$  i DEAD (azydodikarboksylan dietylowy)

W przypadku trzeciorzędowych sulfonyloenamin otrzymano produkt metylowania jodkiem metylu w pozycji 2, (schemat 3.9) natomiast kiedy zastosowano chlorek acetylu w



temperaturze pokojowej otrzymano produkt acetylowania w pozycji 2, a w temp. 80°C w pozycji 2 i 4. W reakcji z chlorkiem benzoilu w temp. 80°C powstaje produkt addycji w pozycję 4, którego forma enolowa reaguje z nadmiarem odczynnika elektrofilowego dając ester enolu.

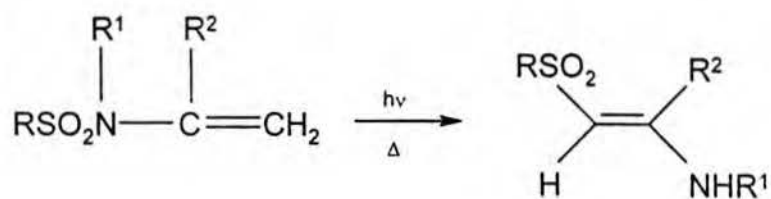


Schemat 3. 10

podstawionej grupy benzoilowej. W przypadku użycia jednego ekwiwalenta DEAD ( schemat 3.10) otrzymuje się produkt podstawienia w pozycji 4, a dla dwóch moli i w wyższej temperaturze produkt podstawienia β-sulfonyloenaminy w pozycjach 2 i 4. Produktu dipodstawienia nie wyodrębniono lecz jedynie produkt jego hydrolizy.<sup>23</sup>

Natomiast drugorzędowe sulfonyloenaminy z tabeli 3.8 nie reagują z wymienionymi wyżej elektrofilami z wyjątkiem DEAD. W tym przypadku, podobnie jak to stwierdzono dla trzeciorzędowych pochodnych, otrzymuje się produkt podstawienia w pozycji 4, który po hydrolizie mieszaniny reakcyjnej daje hydrazyno β-oksosulfon (schemat 3.10).<sup>21</sup>

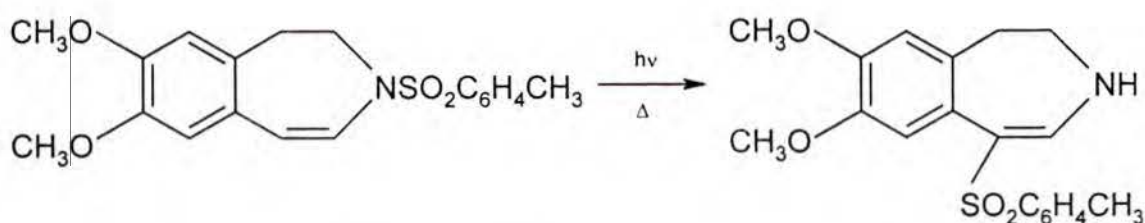
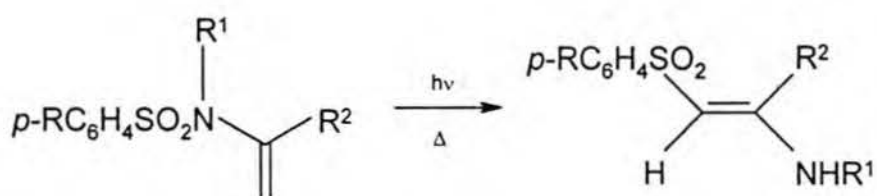
Możliwe jest otrzymywanie  $\beta$ -sulfonyloenamin na drodze przemiany fotochemicznej lub termicznej N-winylosulfonamidów zarówno cyklicznych jak i acyklicznych.<sup>24</sup>



Nr	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Wyd. %
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	72
2	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	H	72
3	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	68
4	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	94
5	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	H	7
6	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	5

Schemat 3.11.

Z powodzeniem zastosowano tę samą metodę otrzymywania  $\beta$ -sulfonyloenamin do syntezy związków bardziej złożonych, cyklicznych, przedstawionych na schemacie 3.12.<sup>25</sup> W pracy tej omówiono różne czynniki wpływające na wydajność reakcji izomeryzacji takie jak ilość dostarczonej energii w [mJ/cm<sup>2</sup>] fotochemicznie lub termicznie, rodzaj inicjatora reakcji rodnikowej, czas oraz atmosferę gazu w którym zachodziła reakcja. Wydajności uzyskano metodą integracji widma NMR produktu reakcji.



N <sup>o</sup>	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Wyd. %
1.	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	H	33 <sup>a</sup>
2. <sup>26</sup>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	60 <sup>a</sup>
3.	CH <sub>3</sub>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0 <sup>b</sup>
4.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	19 <sup>b</sup>
5.	Br	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	19 <sup>a</sup>
6.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	44 <sup>b</sup>
7.	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	38 <sup>a</sup>
8.	CH <sub>3</sub>	<i>p</i> -(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	100 <sup>b</sup>
9.	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	41 <sup>a</sup>
10.	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	14 <sup>a</sup>

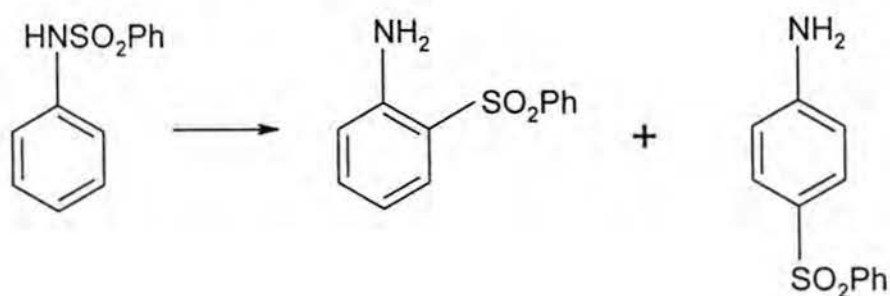
<sup>a</sup> Wydajności maksymalne reakcji izomeryzacji realizowane na sposób fotochemiczny.

<sup>b</sup> Wydajności maksymalne reakcji izomeryzacji realizowany na sposób termiczny .

Schemat 3.12

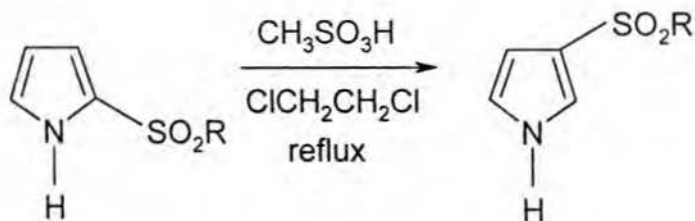
Metodą tą można również otrzymać  $\beta$ -sulfonyloenaminy z aromatycznych N-arylofenylosulfonamidów.<sup>27</sup> (schemat 3.13) Wydajności izomeryzacji prowadzonej metodą termiczną są jednak bardzo niskie.

Tego rodzaju przemianę można realizować nie tylko w warunkach termicznych czy fotochemicznych, ale również przez katalizowanie kwasem<sup>28</sup>, zasadą<sup>29</sup> albo poprzez reakcje utleniania<sup>30</sup>.



Schemat 3.13

Również pochodne pirolu jak 2-(metylosulfonylo)pirol lub 2-(fenylosulfonylo)pirol ulegają analogicznej izomeryzacji w środowisku kwaśnym w roztworze 1,2-dichloroetanu.<sup>31</sup> (schemat 3.14)

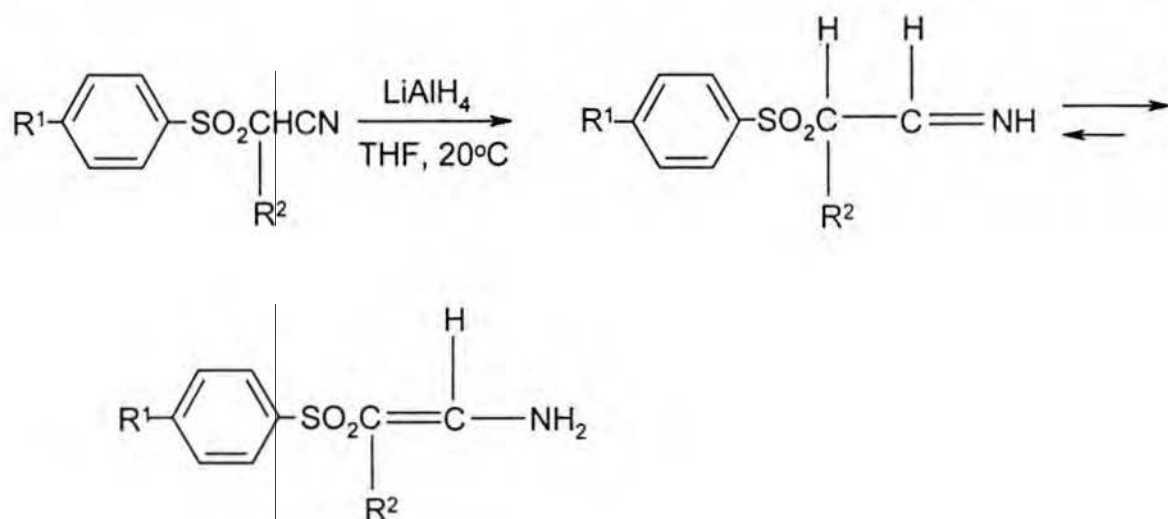


- 1 R= CH<sub>3</sub>. Wyd. 88%.
- 2 R= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. Wyd. 77%.

Schemat 3.14



Metodą otrzymywania  $\beta$ -sulfonyloenamin pierwszorzędowych jest redukcja pochodnych (*p*-tolilosulfonylo)acetonitrylu  $\text{LiAlH}_4$  w THF z wydajnościami rzędu 60 %<sup>32</sup> (schemat 3.15)



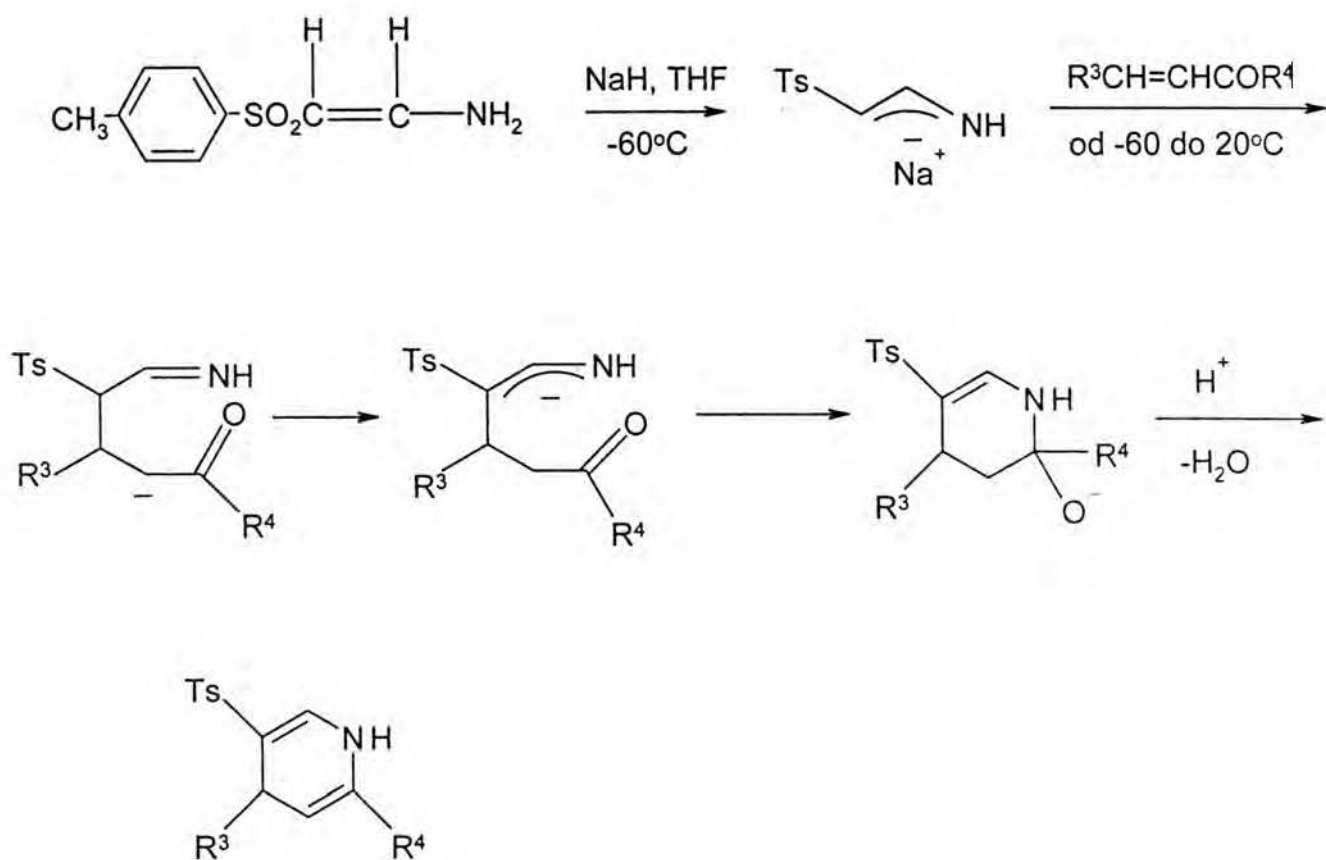
- 1  $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{H}.$
- 2  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}.$
- 3  $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{Ph}.$

Schemat 3.15

B. L. Feringa wykorzystał otrzymane tą metodą wybrane  $\beta$ -sulfonyloenaminy do reakcji z chalkonem.<sup>33</sup> (schemat 3.16)

B. L. Feringa stwierdza, że  $\beta$ -sulfonyloenamina otrzymana w reakcji redukcji nityrylu (wg schematu 3.15) jest w formie iminowej, która natychmiast izomeryzuje do formy enaminowej. Nie stwierdził on obecności iminy w roztworze natomiast stała sprzężenia na wiązaniu podwójnym, 13 Hz, wskazuje na konfigurację E enaminy.

Autor podkreśla wielofunkcyjny charakter  $\beta$ -sulfonyloenamin, które mogą znaleźć zastosowanie w różnego typu syntezach, jak np. w opisanym przez siebie przykładzie użycia tych związków jako syntonów  $\alpha$ -aza-allilowych anionów stabilizowanych grupą sulfonową.

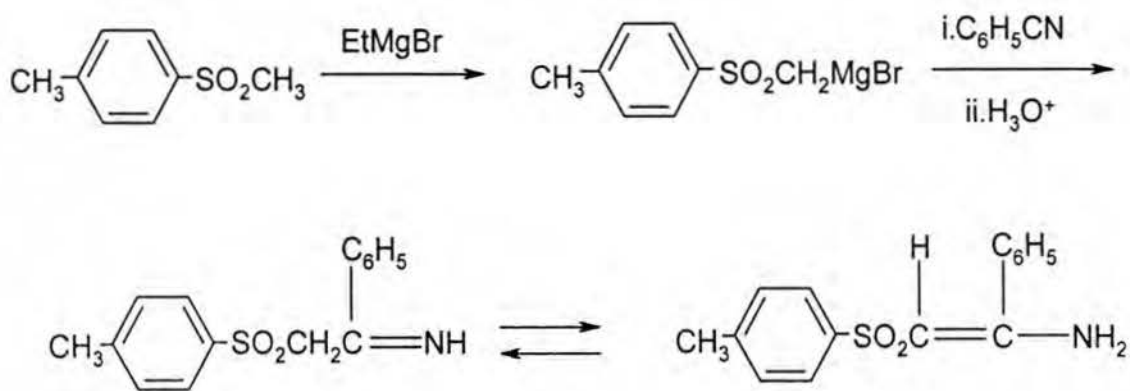


1  $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Ph}$

2  $\text{R}^3 = \text{Ph}, \text{R}^4 = \text{Me}$ .

Schemat 3.16

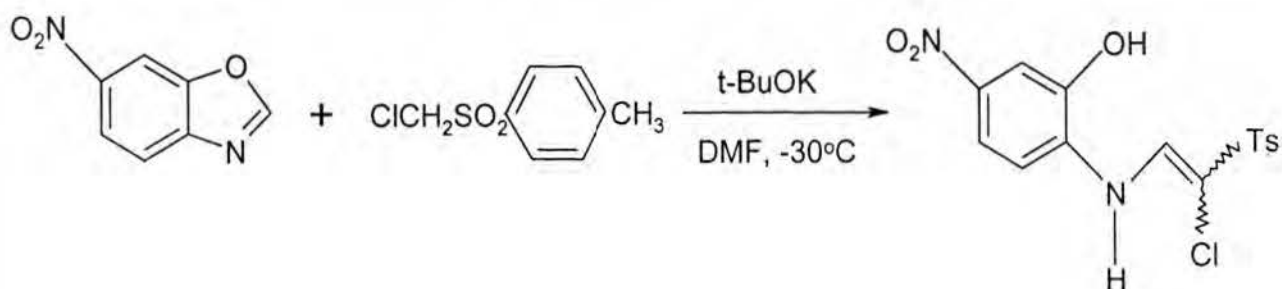
Innym sposobem otrzymywania pierwszorzędowych  $\beta$ -sulfonyloenamin jest synteza z bromku *p*-tolilosulfonylometylomagnezowego i benzonitrylu. Wydajności takiej syntezy są rzędu 80%.<sup>34</sup>



Schemat 3.17

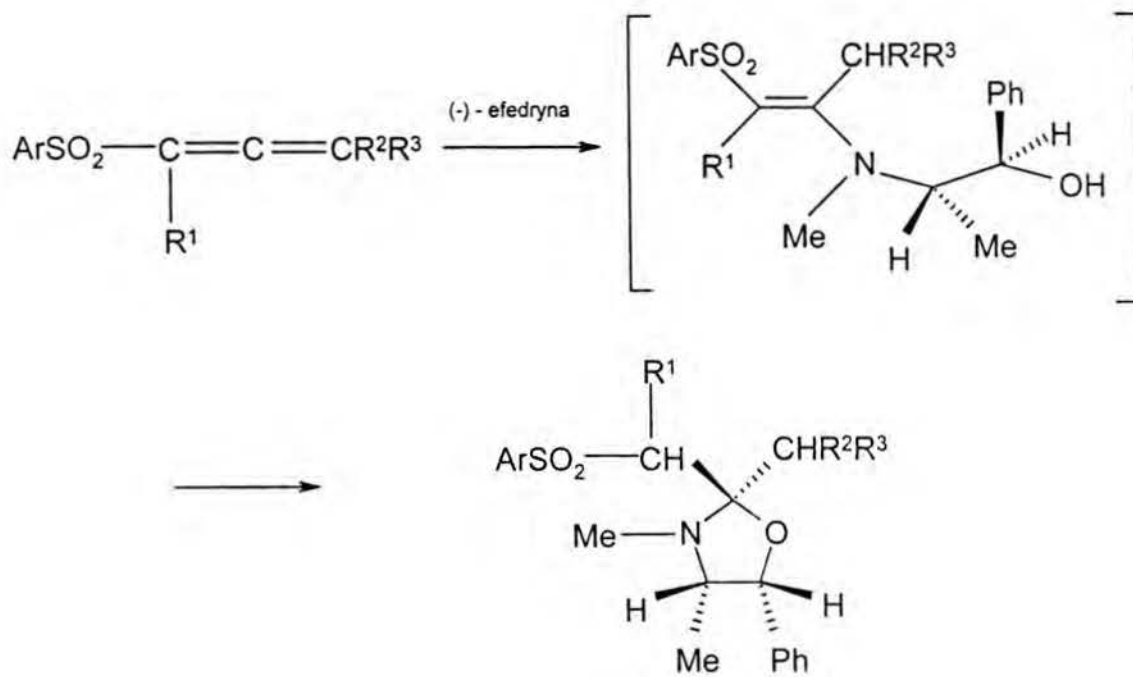
M. Mąkosza i J. Stalewski podają sposób otrzymywania  $\beta$ -sulfonyloenamin.<sup>35</sup>

Powstają one jako produkt addycji CH kwasu do podwójnego wiązania C=N z jednoczesnym rozerwaniem pierścienia oksazolidyny w obecności zasady t-BuOK w DMF. (schemat 3.18)



Schemat 3.18

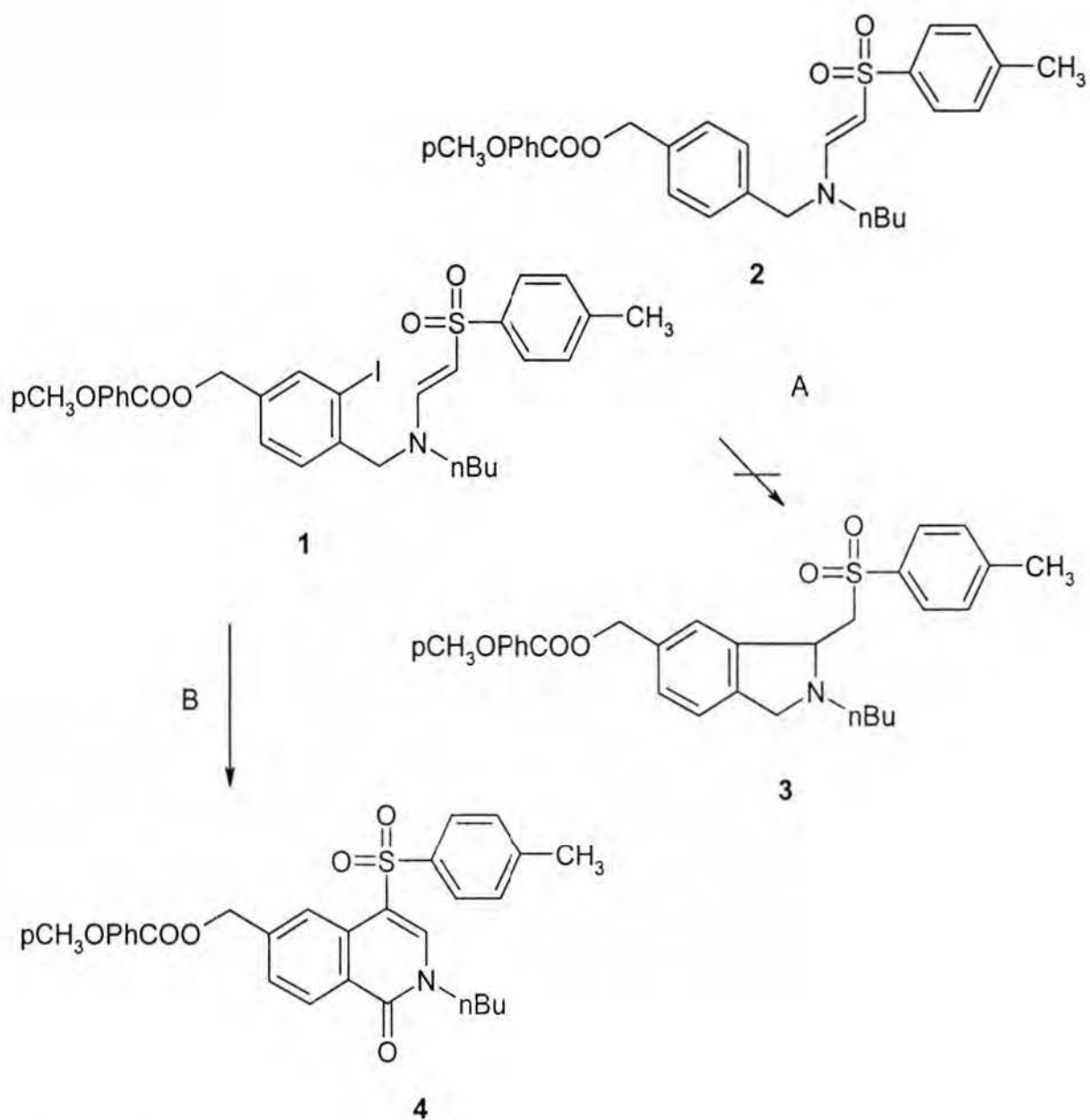
$\beta$ -Sulfonyloenaminy mogą być z dobrymi rezultatami wykorzystywane do syntezy stereoselektywnej. M. Cinquini i współpracownicy w reakcji sulfonyloallenu z (-) efedryną otrzymywali stereospecyficznie 1,3-oksazolidyny. Produktem pośrednim w reakcji cyklizacji jest chiralna  $\beta$ -sulfonyloenamina.<sup>36</sup>



- 1 Ar= Ph, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H
- 2 Ar= *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H
- 3 Ar= *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=Me
- 4 Ar= *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H
- 5 Ar= *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Me, R<sup>3</sup>=Ph.

**Schemat 3.19**

Berteina i De Mesmaker<sup>37</sup> stosowali β-sulfonyloenaminę **3.20.1** w warunkach inicjacji wolnorodnikowej (A) i reakcji katalizowanej przez Pd (B) oczekując uzyskania zredukowanego produktu 5-egzo cyklizacji **3.20.3** w warunkach reakcji wolnorodnikowej (A) i nienasyconego produktu 6-endo cyklizacji **3.20.4** w warunkach katalizy palladem (schemat 3.20). Ponieważ obydwa procesy są realizowane w łagodnych warunkach, tolerowane są w nich różne grupy funkcyjne i możliwe jest prowadzenie reakcji międzycząsteczkowych,



A : 1.1- 1.5 eq. nBuSnH, 0.1 eq. AIBN, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>(0.01M) 24 godz., 80° C.

B : 0.1 eq. Pd(OAc)<sub>2</sub>, 0.2 eq. Ph<sub>3</sub>P, 1eq. Bu<sub>4</sub>NCl, 2 eq. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF(0.05M) 100° C, 15 godz.  
O<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20°, 48 godz.

Schemat 3.20

autorzy podjęli te badania w celu sprawdzenia możliwości zastosowania tych reakcji w syntezie na podłożu stałym do otrzymywania bibliotek związków.

Okazało się, że  $\beta$ -sulfonyloenamina **3.20.1** nie reaguje w reakcji z inicjacją wolnorodnikową w kierunku oczekiwanego produktu **3.20.3** lecz uzyskuje się jedynie produkt redukcji **3.20.2**. Natomiast w warunkach katalizy palladem z wysoką wydajnością 95% otrzymuje się produkt cyklizacji 6-*endo* **3.20.4**..

Brak reakcji cyklizacji w inicjacji wolnorodnikowej autorzy tłumaczą tym, że silna delokalizacja wolnej pary elektronowej na atomie azotu w „push-pull” etylenach jest przzerwana w stanie przejściowym cyklizacji co prowadzi do zmniejszenia szybkości reakcji<sup>38</sup>. Inną przyczyną braku reaktywności  $\beta$ -sulfonyloenaminy **3.20.1** w warunkach inicjacji wolnorodnikowej może być, wg autorów,<sup>37</sup> przyjęcie przez sulfon **3.20.1** niewłaściwej konformacji do zajścia reakcji cyklizacji 5-*egzo*, jednak badanie przestrzeni konformacyjnej tego substratu nie było podjęte przez autorów ani eksperymentalnie ani za pomocą modelowania molekularnego.

Jakkolwiek nie ma doniesień o właściwościach biologicznych macierzystych, alifatycznych  $\beta$ -sulfonyloenamin to ugrupowanie winylogu sulfonamidu można znaleźć wśród związków o znaczeniu farmakologicznym. Tak więc np., analog chinolonu o podanym wzorze na schemacie 3.21



**Schemat 3.21**

jest aktywnym metabolitem leku nasercowego flosechinanu.<sup>39</sup> T. P. Culbertson<sup>40</sup> stwierdził natomiast, że grupa sulfonilowa nie spełnia roli bioizosteru grupy karbonylowej chinolonów w ich działaniu na bakterie gram-dodatnie i gram-ujemne.

### 3.2 Badania strukturalne.

#### *Wiązanie wodorowe*

W badanych przeze mnie  $\beta$ -sulfonyloenaminach, ze względu na występowanie dwóch form tautomerycznych Z i E, można względnie łatwo stwierdzić obecność wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego i ocenić jego siłę poprzez porównanie wartości parametrów spektralnych w obydwu formach. Analiza taka, nie tylko w badanych przeze mnie związkach, ale i w innych aktywowanych enaminach, np. enaminonach, nie była systematycznie zbadana jakkolwiek istnieje obfita literatura dotycząca interpretacji parametrów spektralnych izotopów zaangażowanych w wiązaniu wodorowym. Ponieważ zdecydowałem się taką analizę przeprowadzić, dlatego przedstawiam podstawowe zasady interpretacji tych parametrów, ugruntowane w literaturze NMR

Wiązanie wodorowe w enaminach aktywowanych podstawnikami elektronoakceptorowymi można badać w rezonansie  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$  i  $^{17}\text{O}$ . Można również do tego celu wykorzystać efekt izotopowy, na wartości  $\delta \text{C}^1$  w rezonansie  $^{13}\text{C}$ , w wyniku deuterowania wodoru na atomie azotu.<sup>41, 42, 43</sup>

Bezpośrednimi parametrami spektralnymi monitorującymi istnienie wiązania wodorowego są wartości  $\delta \text{H}$  i  $\delta \text{O}$ . Zwiększenie wartości  $\delta \text{H}$  protonu zaangażowanego w wiązaniu wodorowym jest ugruntowane w literaturze NMR<sup>44, 45</sup> Zwiększenie tych wartości  $\delta \text{H}$  może być bardzo znaczne i zależy od kwasowo – zasadowych właściwości donora i akceptora w wiązaniu wodorowym oraz uwarunkowań sterycznych umożliwiających stworzenie optymalnej geometrii wiązania.

Zmiany wartości  $\delta^{17}\text{O}$  pod wpływem wiązania wodorowego są również dobrze udokumentowane w literaturze.<sup>46, 47, 48, 49, 50</sup> Ich kierunek zależy od hybrydyzacji atomu tlenu oraz charakteru wiązania wodorowego; wewnątrzcząsteczkowego lub międzycząsteczkowego. Dla atomu tlenu o hybrydyzacji  $sp^2$  związanego z jednym ligandem, jak np. w grupie karbonylowej, efekt wiązania wodorowego wewnątrzcząsteczkowego może wynosić kilkadziesiąt ppm i przeważnie charakteryzuje się zmniejszeniem wartości  $\delta^{17}\text{O}$ . Istotny wpływ na te zmiany wywierają takie czynniki jak: kwasowo - zasadowe właściwości donora i akceptora, skręcenie akceptora poza płaszczyznę wiązania wodorowego<sup>51</sup> oraz deformacje kątów płaskich wokół akceptora.<sup>52, 53</sup> Spektroskopia  $^{17}\text{O}$  NMR sulfonów alifatycznych i aromatycznych jest szczegółowo opisana,<sup>54</sup> podobnie jak podatność na tworzenie wiązania wodorowego i kompleksowania z metalami przejściowymi.<sup>55, 56, 57</sup> Znacznie mniej danych można znaleźć na temat aktywowanych enamin.<sup>58, 59, 60</sup> Międzycząsteczkowe wiązanie wodorowe dla prostych sulfonów aryloalkilowych powoduje przesunięcie rezonansu  $^{17}\text{O}$  do niższych częstości rezonansowych. Kobayashi<sup>61</sup> podaje poniższą zależność wartości  $\delta^{17}\text{O}$  od rozpuszczalnika dla sulfonu  $\text{Ph-SO}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$ :  $\text{C}_6\text{H}_6$  136 ppm,  $\text{CHCl}_3$  134 ppm,  $\text{MeOH}$  132 ppm,  $\text{CF}_3\text{COOH}$  124 ppm. Drago<sup>62</sup> sugeruje natomiast, że wiązanie wodorowe tetrametylenosulfonu  $(\text{CH}_2)_4\text{SO}_2$  z fenolem powstaje z udziałem obydwu atomów tlenu sulfolanu.

Również zmiany wartości  $\delta^{15}\text{N}$  pod wpływem wiązania wodorowego są dobrze udokumentowane w literaturze.<sup>63, 64, 65</sup> W interesującej mnie klasie związków, t.j. aktywowanych enaminach zmiany te są miarą siły wiązania wodorowego oraz stłoczenia przestrzennego podstawników przy atomie azotu. Wiązanie wodorowe wewnątrzcząsteczkowe w enaminonach zawierających grupę  $\text{NH}$  powoduje efekt od kilku do kilkunastu ppm w stronę wyższych częstości rezonansowych w porównaniu z formą  $\text{E}$  związaną międzycząsteczkowym wiązaniem wodorowym.<sup>66, 67</sup> Przeciwnie, stłoczenie



steryczne podstawników na atomie azotu powoduje efekt przesunięcia rezonansu w stronę niższych częstości rezonansowych w porównaniu do sytuacji bez sterycznego stłoczenia podstawników.

### *Tautomeria enamina -imina.*

Tautomeria jest jednym z fundamentalnych procesów fizyko-chemicznych w cząsteczkach bioorganicznych i organicznych, który determinuje wiele chemicznych transformacji i dlatego jest częstym obiektem badań teoretycznych i eksperymentalnych, szczególnie w odniesieniu do tautomerii keton - enol.<sup>68, 69</sup> Pomimo równie ważnego znaczenia tautomerii imina-enamina w chemii bioorganicznej i chemii heterocyklicznych związków azotowych jest bardzo niewiele prac dotyczących tego procesu. W przeszłości było to usprawiedliwione niedostatecznym zaawansowaniem metod teoretycznych. W ostatniej dekadzie ogromny postęp w dziedzinie chemii teoretycznej spowodował wzrost zainteresowania tym problemem.<sup>70, 71, 72, 73</sup>

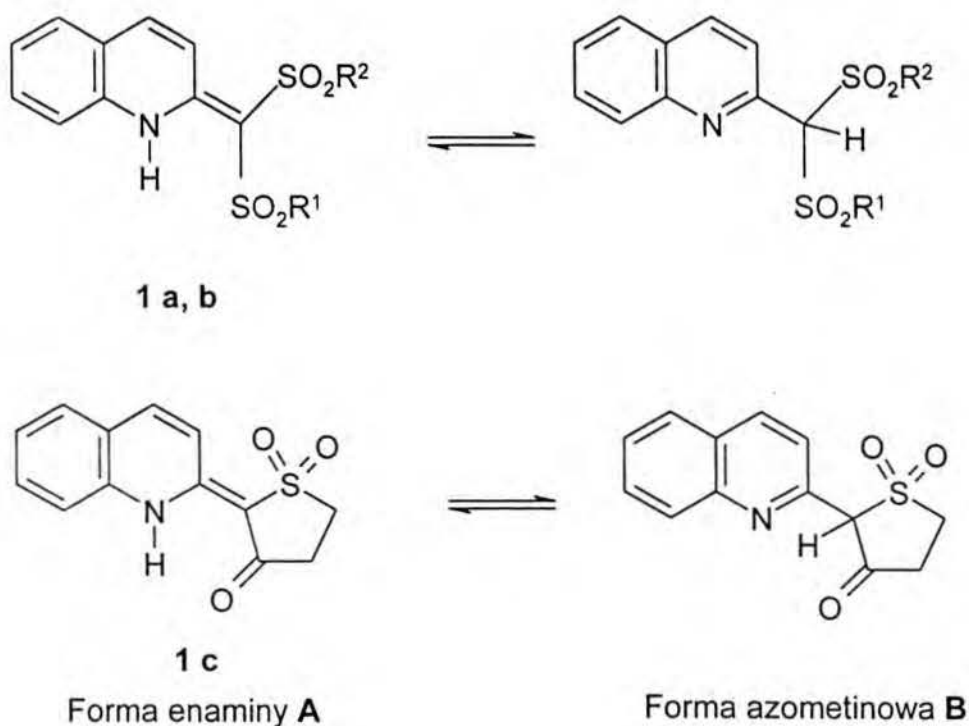
W artykule przeglądowym dotyczącym tautomerii z udziałem atomu tlenu i azotu w związkach heterocyklicznych<sup>74</sup> cytowana jest również praca dotycząca tautomerii w N-aromatycznych  $\beta$ -sulfonyloenaminach.<sup>75</sup>

Autorzy przeglądu<sup>74</sup> wyróżniają dwie formy iminowe, w zależności od rzędowości atomu C <sup>$\beta$</sup> ; a mianowicie formę metyleno iminy i formę azometinową przedstawione na schemacie 3.22 .



Schemat 3.22

Przedstawiona jest w tym przeglądzie równowaga form enaminowej i azometinowej dla związków na schemacie 3.23<sup>75</sup>



Nr	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rozp.	Tautomer	
				A	B
<b>1a</b>	Me	Me	DMSO-d <sub>6</sub>	0	100
<b>1b</b>	Ph	Ph	DMSO-d <sub>6</sub>	0	100
<b>1c</b>	-	-	CDCl <sub>3</sub>	100	0

Schemat 3.23

Interesująca jest obserwacja, że związek 3.23.1c występuje w CDCl<sub>3</sub> wyłącznie w formie enaminy, najprawdopodobniej ze względu na silne wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe.

Należy również w tym miejscu podkreślić, że najdogodniejszą metodą eksperymentalną do badania tautomerii w związkach azotowych jest rezonans  $^{15}\text{N}$  i  $^{14}\text{N}$ . W tej dziedzinie najpoważniejsze osiągnięcia i klasyczne badania zostały opublikowane przez M. Witanowskiego i L. Stefaniaka cytowane w szeregu prac przeglądowych.<sup>64</sup>

### ***Protonowanie***

Ustalenie miejsca protonowania w układach zawierających kilka centrów nukleofilowych jest zagadnieniem szczególnie ważnym ponieważ determinuje niejednokrotnie mechanizm przebiegu reakcji. W związkach siarki, np. sulfotlenkach lub sulfonach zawierających azot, jest to niejednokrotnie problem wyjątkowo skomplikowany ponieważ, poza atomem azotu, w ugrupowaniu sulfotlenku np., można rozważać protonowanie na atomach siarki lub tlenu, jak np. w sulfinamidach badanych ostatnio.<sup>76</sup> Mimo, iż właściwości zasadowe wymienionych centrów są dobrze rozpoznane<sup>77</sup> każda klasa związków jest indywidualnym przypadkiem, ponieważ wyniki spektralne protonowania zależą od struktury, rozpuszczalnika i czynnika użytego do protonowania. W związkach azotowych użycie rezonansu jąder  $^{14}\text{N}$  lub  $^{15}\text{N}$  wydaje się być, w większości przypadków, metodą nie do przecenienia ponieważ efekty spektralne protonowania różnego typu jąder azotu zostały dobrze poznane i opisane przez M. Witanowskiego i L. Stefaniaka.<sup>78</sup> Rozpoznanie spektralne problemu protonowania sulfonyloenamin przy równoczesnej możliwości protonowania atomów N lub O jest tym bardziej utrudnione, że zmiany spektralne wywołane przez protonowanie atomu tlenu na siarce są słabo manifestowane w widmach  $^1\text{H}$  lub  $^{13}\text{C}$ . Metodą z wyboru wydaje się zatem rezonans  $^{15}\text{N}$ , jednak i w tym przypadku efekty spektralne protonowania atomu azotu o hybrydyzacji  $\text{sp}^3$  są niewielkie i w dodatku mogą mieć różny znak w zależności od struktury związku. Odpowiednią ilustracją tego wydaje się być problem protonowania wspomnianych wyżej sulfinamidów,

wszechstronnie zbadanych w IR,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR<sup>1</sup> oraz metodą *ab initio* i czasów relaksacji  $T_1$  jąder  $^{14}\text{N}$ <sup>79</sup>.

Również niewielkie efekty protonowania są obserwowane w najbliższych analogach strukturalnych do badanych przez mnie  $\beta$ -sulfonyloenamin, t.j. w sulfonamidach.<sup>80</sup> Są one przedstawione w tabeli 3.24.

**Tabela 3.24** Protonowanie sulfonamidów.

Związek	Rozpuszczalnik	$\delta^{15}\text{N}$	$\Delta\delta$
Me-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	DMSO	-281.3	-7.6
	TFA	-289.0	
	H <sub>2</sub> O pH 12.3-13.4	-273.5	-10.9
	H <sub>2</sub> O pH 1.0-1.1	-284.4	
Me-SO <sub>2</sub> NHBU <sup>t</sup>	DMSO	-281.7	-7.6
	TFA	-289.3	
Me-SO <sub>2</sub> NHPh	DMSO	-293.2	-4.1
	TFA	-297.3	

#### Podsumowanie

Z przedstawionego przeglądu literatury wynikają następujące wnioski:

- Związki z podstawnikami aromatycznymi na atomie azotu były częstymi obiektami badań ze względu na reakcje cyklizacji prowadzące do syntezy układów heterocyklicznych praktycznych i użytecznych substratów lub produktów w syntezie związków o znaczeniu farmaceutycznym. Natomiast macierzyste związki alifatyczne, były znacznie rzadziej obiektami badań, w szczególności podstawione podstawnikami alkilowymi w położeniu  $\beta$ .
- Zjawisko tautomerii w grupie związków alifatycznych nie było systematycznie zbadane.

- Brak jest systematycznych badań spektroskopowych dotyczących wiązania wodorowego, stereochemii oraz rozpoznania rozkładu elektronów, np. z pomocą protonowania lub kompleksowania kwasami Lewisa.

## Literatura cytowana

- <sup>1</sup> *The Chemistry of Sulphones and Sulphoxides*, wyd. S. Patai, Z. Rappoport, Ch. Stirling, J. Wiley & Sons, Interscience Publications, New York 1988.
- <sup>2</sup> E. Block, *Reactions of Organosulfur Compounds*, w *Organic Chemistry*, t. 37, wyd. A. T. Blomquist, H. H. Wasserman, Academic Press, New York, 1978.
- <sup>3</sup> G. Lombardino, *Nonsteroidal Antinflammatory Drugs*; Wiley Interscience, J. Wiley & Sons, New York, 1985.
- <sup>4</sup> T. D. Penning, J. T. Talley, S.R. Bertenshaw, J. S. Carter, P. W. Collins, S. Docter, M. J. Graneto, L. F. Lee, J. W. Malecha, J. M. Miyashiro, R. S. Rogers, D. J. Rogier, S. S. Yu, G. D. Anderson, E. G. Burton, J. N. Cogburn, S. A. Gregory, C. M. Coboldt, W. E. Perkins, K. Seibert, A. W. Veenhuizen, Y. Y. Zhang, P. C. Isakson, *J. Med. Chem.*, **40**, 1347 (1997).
- <sup>5</sup> P. Lue, J.V. Greenhill, *Enaminones in Heterocyclic Synthesis*, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **67**, 207 (1996).
- <sup>6</sup> S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **99**, 1069 (1999).
- <sup>7</sup> S. E. Denmark, N. Nakajima, O.J.-C. Nicaise, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 8797 (1994).
- <sup>8</sup> S. E. Denmark, O.J.-C. Nicaise, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 996 (1996).
- <sup>9</sup> B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *Comprehensive Organometallic Chemistry*, wyd. G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E.W. Abel, Pergamon, t.8, str.799 (1982).
- <sup>10</sup> J.M. Brown, N.A. Cooley, *Chem. Rev.*, **88**, 1031 (1988).
- <sup>11</sup> W. E. Truce, D.G. Brady, *J. Org. Chem.*, **31**, 3543 (1966).
- <sup>12</sup> C. H. McMullen, C. J. M. Stirling, *J. Chem. Soc. B.*, 1217 (1966).
- <sup>13</sup> G. Pourcelot, P. Cadiot, *Bull. Soc. Chim. France*, **9**, 3024 (1966).
- <sup>14</sup> T. G. Back, K. Nakajima, *Tetrahedron Letters* **38**, 989 (1997).
- <sup>15</sup> N. Iwata, T. Morioka, T. Kobayashi, T. Asada, H. Kinoshita, K. Inomata, *Bull. Chem. Soc. Japan.*, **65**, 1379 (1992).
- <sup>16</sup> P. Carlier, Y. Gelas-Mialhe, R. Vessière, *Can. J. Chem.*, **55**, 3190 (1977).
- <sup>17</sup> S. Stefaniak, *Chemia Stosowana*, **XXI**, 333 (1977).
- <sup>18</sup> M. A. Vasilieva, T. I. Byczkova, A. B. Kalabina, L. M. Dobrunina, *Zh. Org. Khim.*, **17**, 7, 1405(1981).
- <sup>19</sup> T. Agawa, M. Ishikawa, Y. Ohshiro, *Bull. Chem. Soc. Japan.*, **55**, 1205 (1982).
- <sup>20</sup> J. W. Smith " *The Chemistry of the Amino Group.*" Ed. S. Patai, Interscience Publishers, John Wiley & Sons, London, 1968, p. 182.
- <sup>21</sup> S. Fatutta, G. Pitacco, E. Valentin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2111 (1986).
- <sup>22</sup> P. W. Hickmot, *Tetrahedron*, **38**, 3363 (1982).
- <sup>23</sup> S. Fatutta, G. Pitacco, C. Russo, E. Valentin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2045 (1982).
- <sup>24</sup> F. W. Stacey, J. C. Sauer, B. C. McKusick, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 987 (1959).
- <sup>25</sup> W. R. Hertler, *J. Org. Chem.*, **39**, 3219 (1974).
- <sup>26</sup> T. L. Cairns, J. C. Sauer, *J. Org. Chem.*, **20**, 627 (1955).
- <sup>27</sup> M. Z. A. Badr, M. M. Aly, A. M. Fahmy, *J. Org. Chem.*, **46**, 4784(1981).
- <sup>28</sup> Gerasimova, Bushmelev, Koptyuk, *Zh. Org. Khim.*, **1**, 1667 (1965).
- <sup>29</sup> D. Hellwinkel, M. Supp, *Tetrahedron Letters*, **18**, 1499-1502 (1975).
- <sup>30</sup> K. S. Burmistrov, N. B. Toropin, S. I. Burmistrov, S. B. Loban, *Zh. Org. Khim.*, **17**, 2460 (1981).
- <sup>31</sup> J. DeSales, R. Greenhouse, J. M. Muchowski, *J. Org. Chem.*, **47**, 3668-3672 (1982).
- <sup>32</sup> G. Veenstra, B. Zwanenberg, *Synthesis*, 519 (1975).

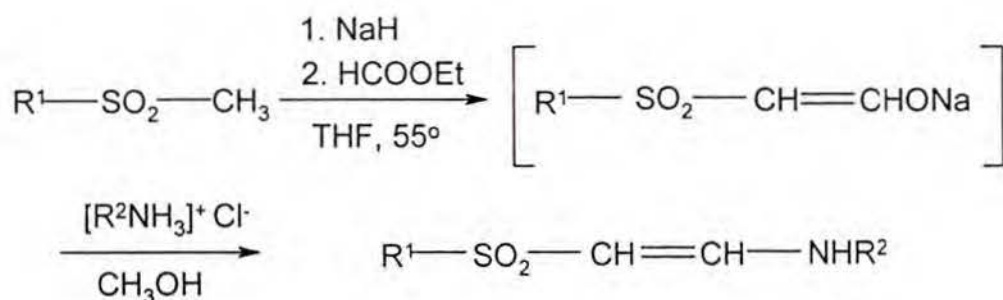
- <sup>33</sup> B. L. Feringa, *J. Chem. Soc. Commun.*, 466 (1985).
- <sup>34</sup> L. Field, J. E. Lawson, J. W. McFarland, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4389 (1956).
- <sup>35</sup> M. Małosza, J. Stalewski, *Tetrahedron*, **51**, 7277 (1995).
- <sup>36</sup> M. Cinquini, F. Cozzi, M. Pelosi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1430 (1979).
- <sup>37</sup> S. Berteina, A. De Mesmeaker, *Synlett*, 1227(1998).
- <sup>38</sup> D.S. Middleton, N. S. Simpkins, N. K. Terrett, *Tetrahedron Lett.* **30**, 3865(1989).
- <sup>39</sup> A. M. Birch, R. V. Davies, L. MacLean K. Robinson, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 387 (1994).
- <sup>40</sup> T. P. Culbertson *J. Heterocyclic Chem.*, **28**, 1701 (1991).
- <sup>41</sup> J. L. Chiara, A. Gomez-Sanchez, *The Chemistry of Enamines*, wyd. Z. Rappoport s.279 J. Wiley, Chichester 1994.
- <sup>42</sup> P. E. Hansen, *J. Mol. Struct.* **321**, 79 (1994).
- <sup>43</sup> L. Kozerski, *J. Mol. Struct.* **321**, 89 (1994).
- <sup>44</sup> E. D. Becker, *High Resolution NMR Theory and Chemical Applications* s. 256. Academic Press 1980.
- <sup>45</sup> J. W. Emsley, J. Feeney, L.H. Sutcliffe, *High Resolution Nuclear Magnetic Spectroscopy* t.1, s. 534. Pergamon Press, 1966.
- <sup>46</sup> A. L. Baumstark, D. W. Boykin, *<sup>17</sup>O NMR Spectroscopy: Hydrogen-Bonding Effects* r. 5 s. 95, *<sup>17</sup>O NMR Spectroscopy in Organic Chemistry*, wyd. D.W. Boykin, CRC Press, Boca Raton, 1991.
- <sup>47</sup> D.W. Boykin, *Natural Product Chemistry*, wyd. Atta-ur-Rahman, t. 17 s.549, Elsevier Amsterdam 1995.
- <sup>48</sup> J. Reuben, *J. Am. Chem. Soc.* **108**, 1735 (1986).
- <sup>49</sup> J. Reuben, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 5721 (1960).
- <sup>50</sup> G. Jaccard, J. Lauterwein, *Helv. Chim. Acta* **69**, 1469 (1986).
- <sup>51</sup> A. L. Baumstark, S.S. Graham, D.W. Boykin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 767 (1989).
- <sup>52</sup> D. W. Boykin, A. Kumar, *J. Mol. Struct.* **298**, 121 (1993).
- <sup>53</sup> A. L. Baumstark, S.S. Graham, D.W. Boykin, *Tetrahedron Lett.* **31**, 957 (1990).
- <sup>54</sup> A. Slayton, S.A. Evans, Jr., *Oxygen-17 Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Spectroscopy of Organosulfur and Organophosphorus Compounds*, r. 10 s. 263, *<sup>17</sup>O NMR Spectroscopy in Organic Chemistry*, wyd. D.W. Boykin, CRC Press, Boca Raton, 1991.
- <sup>55</sup> N. Furukawa, H. Fujihara, *Hydrogen bonding and complexing properties of R<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> and R<sub>2</sub>SO*, w *The Chemistry of Sulphones and Sulphoxides*, wyd. S. Patai, Z. Rappoport, Ch. J. M. Stirling, J. Wiley, New York 1988.
- <sup>56</sup> C. H. Langford, P.O. Langford, *Inorg. Chem.*, **1**, 184 (1962).
- <sup>57</sup> J. K. Hurst, H. Taube, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 1174 (1968).
- <sup>58</sup> J.-C. Zhuo, *Magn. Reson. Chem.* **35**, 311 (1997).
- <sup>59</sup> J.-C. Zhuo, *Magn. Reson. Chem.* **35**, 21 (1997).
- <sup>60</sup> L. Kozerski, R. Kawęcki, P. Krajewski, B. Kwiecień, D. W. Boykin, S. Bolvig, P. E. Hansen, J.-C. Zhuo, *Magn. Reson. Chem.* **36**, 921 (1998).
- <sup>61</sup> K. Kobayashi, T. Sugawara, H. Iwamura, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 479 (1981).
- <sup>62</sup> R.S. Drago, B.B. Wayland, R.L. Carlson, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 3125 (1963).
- <sup>63</sup> M. Witanowski, L. Stefaniak, H. Januszewski, *Nitrogen Chemical Shifts in Organic Compounds*, r. 4 s. 163 *Nitrogen NMR*, wyd. M. Witanowski, G.A. Webb, Plenum Press, London 1973.
- <sup>64</sup> M. Witanowski, L. Stefaniak, G.A. Webb, *Annual Reports NMR Spectroscopy.*, wyd. G.A. Webb, Academic Press, London 1993, t. **25**,
- <sup>65</sup> G.J. Martin, M. L. Martin, J.-P. Gouesnard, *<sup>15</sup>N-NMR Spectroscopy*, Springer-Verlag Heidelberg 1981.
- <sup>66</sup> L. Kozerski, W. Von Philipsborn, *Org. Magn. Reson.*, **17**, 306 (1981).
- <sup>67</sup> L. Kozerski, K. Kamieńska-Trela, L. Kania, W. Von Philipsborn *Helv. Chim. Acta*, **66**, 2113 (1983).
- <sup>68</sup> *The Chemistry of Enols*, wyd. Z. Rappoport, J. Wiley, Chichester 1990.
- <sup>69</sup> J. Toullec, *Adv. Phys. Org. Chem.* **18**, 1 (1982).
- <sup>70</sup> K. Lammertsma, B. V. Prasad, *J. Am. Chem. Soc.* **116**, 642 (1994).
- <sup>71</sup> Ch.-Ch. Su, Ch.-K. Lin, Ch.-Ch. Wu, M.-H. Lien, *J. Phys. Chem., A* **103**, 3289 (1999).
- <sup>72</sup> J.-F. Ling, Ch.-Ch. Wu, M.-H. Lien, *J. Phys. Chem.*, **99**, 16903 (1995).
- <sup>73</sup> R. A. Poirier, D. Majlessi, *J. Comput. Chem.*, **7**, 4464 (1986).
- <sup>74</sup> Y. Kurasawa, A. Takeda, H.S. Kim, *Heterocycles* **41**, 2057 (1995).
- <sup>75</sup> J. E. Douglass, M. A. Gebhart, *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 1433 (1990).
- <sup>76</sup> B. Bujnicki, J. Drabowicz, M. Mikołajczyk, A. Kolbe, L. Stefaniak, *J. Org. Chem.*, **61**, 7593 (1996).
- <sup>77</sup> R. W. Taft, *Prog. Phys. Org. Chem.*, **14**, 247 (1983).
- <sup>78</sup> M. Witanowski, L. Stefaniak, G. A. Webb, *Annual Reports NMR Spectroscopy.*, wyd. G. A. Webb, Academic Press, London 1993, t. **25**, s. 40.
- <sup>79</sup> A. Bagno, S. J. Eustace, L. Johansson, G. Scorrano, *J. Org. Chem.*, **59**, 232 (1994)
- <sup>80</sup> H. R. Kricheldorf, *Angew. Chem.*, **90**, 489 (1978); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **17**, 442 (1978).

## 4. Badania własne

W tej części rozprawy przedstawione są wyniki badań spektroskopowych metodą NMR i modelowania molekularnego, na podstawie których określiłem konfiguracje, stereochemię tautomerów i równowagę tautomeryczną oraz wybrane zagadnienia dotyczące wiązania wodorowego i mechanizmu tautomerii. Ponadto przedstawione są wyniki wstępnych badań nad kilkoma podstawowymi, prostymi transformacjami chemicznymi badanych układów, a mianowicie, protonowania centrów nukleofilowych, redukcji wiązania podwójnego, kompleksowania  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  oraz alkirowania. Miały one umożliwić, w ograniczonym zakresie, rozpoznanie potencjalnych zastosowań tej grupy enamin w syntezie organicznej.

### 4.1 Zastosowane metody syntezy.

Na schematach 4.1 - 4.3 przedstawione są metody otrzymywania  $\beta$ -sulfonyloenamin zsyntetyzowanych przeze mnie w ramach niniejszej pracy. Szczegóły procedur syntez i charakterystyka fizykochemiczna związków są przedstawione w części eksperymentalnej. Związki oznakowane numeracją w wytłuszczonym druku dyskutowane są w dalszym ciągu rozprawy natomiast charakterystyka fizykochemiczna pozostałych przedstawiona jest również w części eksperymentalnej. Były one syntetyzowane do wykorzystania w kontynuacji prac syntetycznych nie ujętych w tej dysertacji.

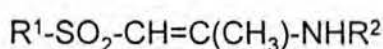
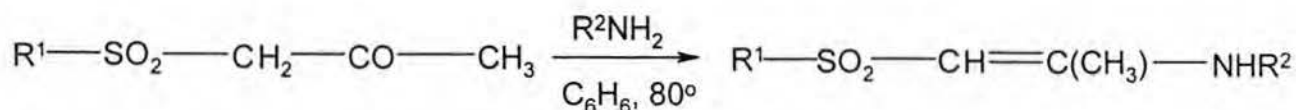


	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
S1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
S2	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
S3	CH <sub>3</sub>	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
S4	CH <sub>3</sub>	<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
S5	CH <sub>3</sub>	a)
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
S6	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>
S7	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

a) NHR<sup>2</sup> = Morfolina

**Schemat 4.1**

Wybrana metoda syntezy tej grupy związków ma tę przewagę nad innymi metodami przedstawionymi w przeglądzie literatury, że nie wymaga skomplikowanych substratów, jest prosta w realizacji, ponieważ nie wymaga specjalnego oczyszczania produktu przejściowego jakim jest sól sodowa enolanu, i daje wydajności porównywalne z innymi metodami.



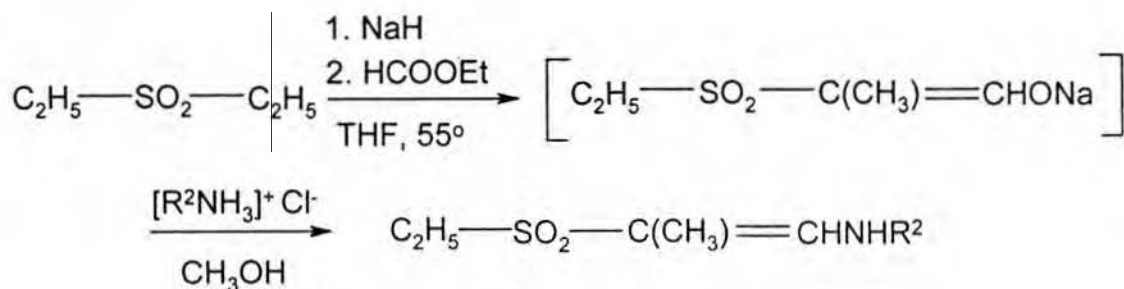
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
S8	CH <sub>3</sub>	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
S9	CH <sub>3</sub>	<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
S10	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
S11	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
S12	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
S13	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
S14	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

**Schemat 4.2**

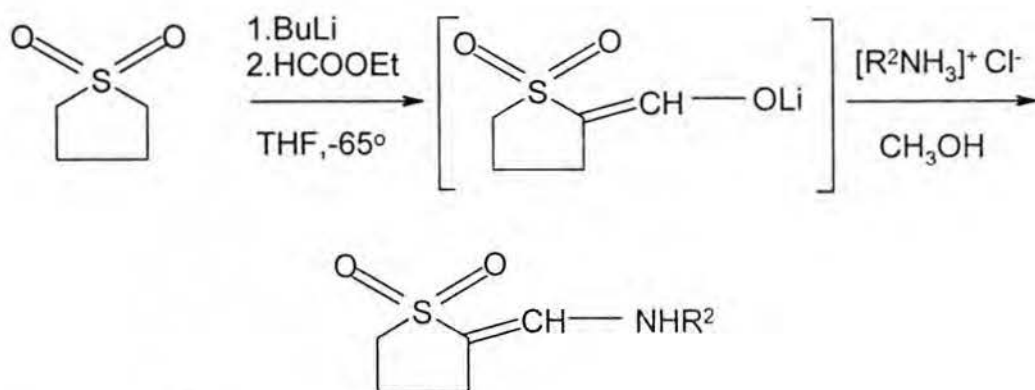
W przypadku tej grupy związków kondensacja ze schematu 4.2 jest metodą z wyboru ponieważ jest najprostsza i, w przypadku związków alifatycznych, daje dobre wydajności produktu surowego. Wymaga jednak wielokrotnych krystalizacji i dlatego wydajności



produktów o czystości analitycznej są niższe w porównaniu do innych metod. Wadą tej metody jest również to iż nie jest efektywna w przypadku amin o niskiej temperaturze wrzenia.



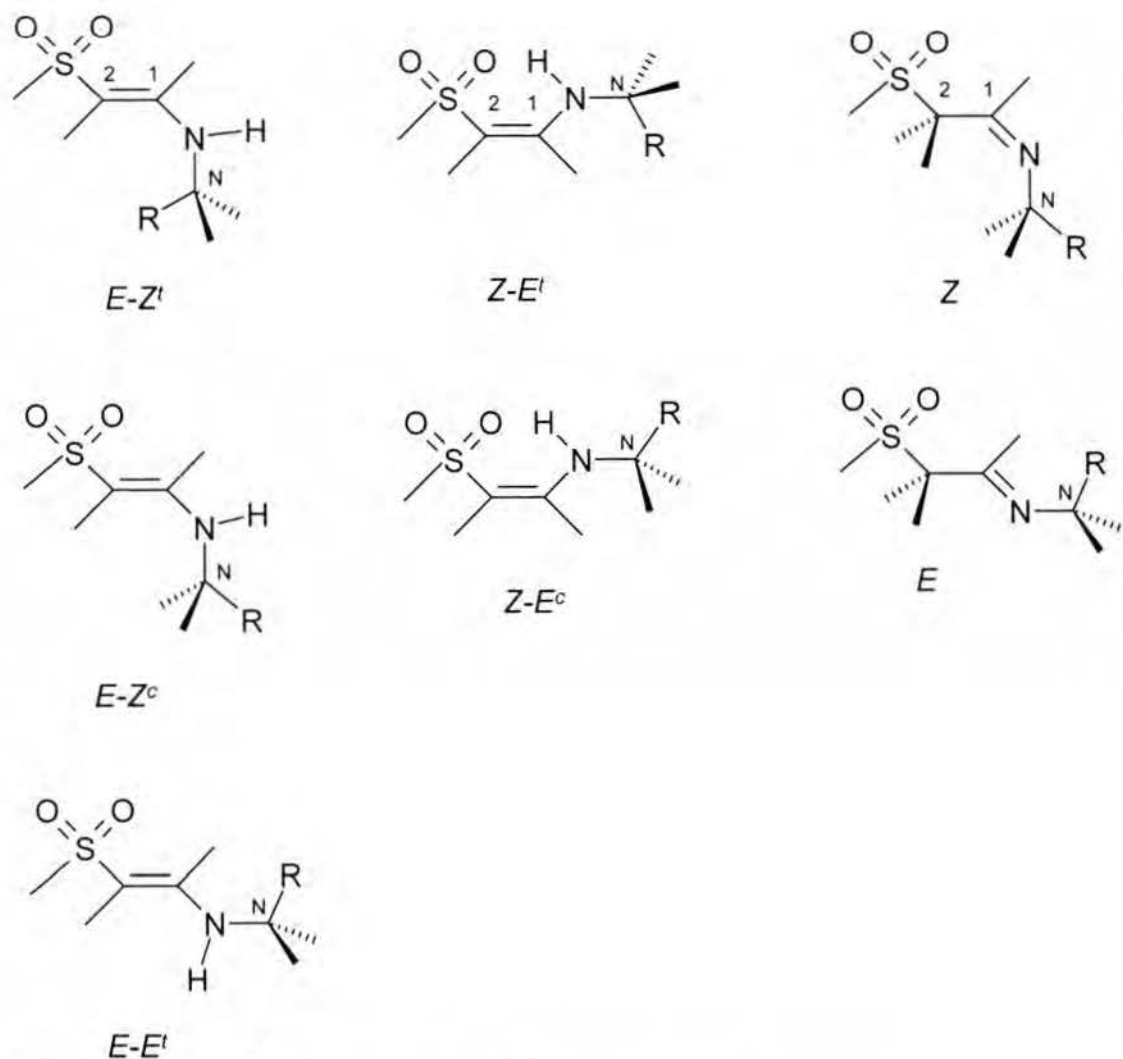
S15       $\text{R}^2$   
            $\text{CH}_3$   
 S16       $t\text{-C}_4\text{H}_9$   
            $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$



S17       $\text{R}^2$   
            $t\text{-C}_4\text{H}_9$   
 S18       $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

Schemat 4.3

W tej grupie związków zastosowane przeze mnie metody nie mają porównania do innych metod opublikowanych ponieważ macierzyste  $\beta$ -alkilo podstawione alifatyczne  $\beta$ -sulfonyloenaminy nie były badane.



Kąty torsyjne są zdefiniowane następująco:

$C-S-C^2=C^1$ ,  $C^2=C^1-N-C^N$ ,  $H-N-C^N-R$  ( $R$  oznacza  $H$  lub  $CH_3$  w płaszczyźnie  $N-H$ )

Deskryptory dotyczą, w kolejności zapisu, konformacji wokół wiązań  $C^2=C^1$ ,  $C^1-N$  i protonów wicynalnych przy wiązaniu  $N-C^N$  (w indeksie górnym). W iminach I tylko konfiguracja wokół wiązania  $C^1-N$  jest zaznaczona.

**Wiązania na schemacie nie oznaczają grup metylowych. Nie zaznaczono również podstawników dla przejrzystości schematu.**

Schemat 4.4

## 4.2 Obliczenia *ab initio*

Przeprowadzono obliczenia geometrii i energii metodą *ab initio* dla wybranych związków z każdej z trzech grup  $\beta$ -sulfonyloenamin w celu uzyskania geometrii i względnej energii form tautomerycznych. Typy występujących konformacji, dyskutowane w dalszej części rozprawy i obliczane metodami *ab initio*, są przedstawione na schemacie 4.4

**Tabela 4.1** Obliczone energie i momenty dipolowe dla konformacji o najniższej energii <sup>a)</sup>

Nr	Izomer	Kąt torsyjny [°]			Energia <sup>b</sup> kcal mol <sup>-1</sup>	Moment dipolowy [D]	Populacja w CDCl <sub>3</sub> (NMR)	Wiązanie wodorowe <sup>c</sup> [Å]
		Me-S-C <sup>2</sup> -C <sup>1</sup>	C <sup>2</sup> -C <sup>1</sup> -N-C <sup>N</sup>	H-N-C <sup>N</sup> -R				
<b>S3</b>	E-E <sup>t</sup>	111.59	-164.38	171.11	+2.5	6.94	0.30	2.80 (1.97)
	E-Z <sup>t</sup>	115.39	4.81	152.03	+2.8	7.35	0.57	
	Z-E <sup>t</sup>	114.75	168.82	-171.02	0	6.04	0.10	
	I-E <sup>d)</sup>	73.95	179.95		0.9	4.60	0.03	
<b>S17</b>	E-E <sup>c</sup>	154.39	-164.90	34.58	+2.1	6.91	} 0.58	2.97 (2.15)
	E-Z <sup>c</sup>	151.39	-24.56	-11.01	+8.0	7.35		
	Z-E <sup>c</sup>	150.26	-163.79	37.18	+0.9	5.51	0.21	
	I-E <sup>d)</sup>	-111.49	-179.81		0	4.59	0.21	
<b>S8</b>	E-E <sup>t</sup>	94.44	-153.14	170.76	+5.4	7.25	} 0.20	2.79 (1.90)
	E-Z <sup>t</sup>	97.74	4.52	151.85	+4.2	7.59		
	Z-E <sup>t</sup>	119.54	-166.36	167.06	-0.04	6.63	0.65	
	I-E <sup>d)</sup>	74.30	-179.88		0	4.69	0.15	
<b>S9</b>	E-E <sup>c</sup>	94.23	-144.79	28.32	+5.5	7.14	} 0.46	2.79 (1.88)
	E-Z <sup>c</sup>	88.33	-4.86	-9.36	+3.4	7.60		
	Z-E <sup>c</sup>	115.29	-160.01	19.67	0	6.63	0.54	
	I-E <sup>d)</sup>	75.14	179.77		+0.8	4.82	0.0	

- a) Energie i momenty dipolowe otrzymane z *ab initio* DFT z użyciem bazy 6-31G\*\*. W definicji kąta H-N-C<sup>N</sup>-R R oznacza H lub CH<sub>3</sub> w płaszczyźnie NH. Populacje z eksperymentu NMR podane są dla **S3** w temperaturze -20 °C a dla pozostałych sulfonów w temperaturze 27 °C. W tej temperaturze populacje form E-Z i E-E podane są łącznie.
- b) Energia względem konformeru o najniższej energii całkowitej SCF.
- c) Odległości pomiędzy atomami **O** i **N** oraz S=O i HN (w nawiasie) w izomerach ZE.
- d) Kąt torsyjny S-C<sup>2</sup>-C<sup>1</sup>-N w związkach **S3**, **S17**, **S8** i **S9** wynosi odpowiednio (-97.75), (114.2), (-90.78) i (-89.47) Kąt torsyjny C<sup>1</sup>-N-C<sup>N</sup>-R ( R oznacza H lub grupę CH<sub>3</sub>)

koplanarną z wiązaniem C<sup>1</sup>-N) w związkach **S3**, **S17**, **S8** i **S9** wynosi odpowiednio 0.66, 1.31, 4.48 i 177.77.

W tabeli 4.1 przedstawione są wyniki obliczeń dla związków z trzech badanych grup . W obliczeniach tego typu nie należy oczekiwać bardzo dobrej zgodności z eksperymentem danych termodynamicznych, np. obliczonych energii z populacjami wyznaczonymi w roztworze CDCl<sub>3</sub> w eksperymencie NMR, chociażby z powodu oczywistego faktu, że obliczenia odzwierciedlają energie obliczone w próżni, bez uwzględnienia oddziaływania z rozpuszczalnikiem. Niemniej możliwe jest porównanie tych danych z wieloma obserwacjami eksperymentalnymi. Iminy o konfiguracji E mają podobną energię jak enaminy o konfiguracji Z na wiązaniu podwójnym. Enaminy E mają w każdej grupie najwyższą energię jednak są dominującymi izomerami w roztworze CDCl<sub>3</sub> . Można sugerować, że duży moment dipolowy, znacznie większy niż dla imin może być, między innymi, przyczyną podwyższenia populacji enaminy E w roztworze. W dalszym ciągu dyskusji wyników spektralnych będę się odwoływać wielokrotnie do wyników obliczeń *ab initio* dla podkreślenia jakościowej zgodności teorii i eksperymentu.

### 4.3 Spektroskopia 1-H, 13-C, 15-N, 17-O NMR.

W przedstawionych dalej tabelach zawarte są dane spektralne dotyczące badanych przeze mnie trzech klas β-sulfonyloenamin na podstawie których przeprowadziłem analizę składu tautomerycznego oraz stereochemii poszczególnych składników równowagi tautomerycznej. Brak niektórych danych w tabelach wynika z ograniczenia możliwości wyznaczenia wartości parametrów spektralnych ze względu na pokrywanie się sygnałów rezonansowych lub zbyt niskie stężenie związku w równowadze tautomerycznej; dotyczy to przeważnie δ (<sup>15</sup>N) i δ (<sup>17</sup>O) dla form Z lub I.

Przypisania sygnałów w rezonansie  $^1\text{H}$  NMR były dokonywane na podstawie integracji sygnałów w widmach z długą przerwą pomiędzy impulsami (4 sek.) oraz przy użyciu charakterystycznych parametrów dla każdego z tautomerów. Były to, na przykład, przesunięcia chemiczne,  $\delta$  (NH) dla tautomerów E i Z, wartości stałych sprzężenia  $^3J$  (H,H) dla protonów na wiązaniu podwójnym lub wartości  $\delta$  ( $^{15}\text{N}$ ) dla imin. W przypadku skomplikowanych widm mieszanin tautomerycznych cyklicznych enamin podstawionych na atomie węgla  $\text{C}^2$  dla jednoznacznego przypisania wartości  $\delta$  ( $^1\text{H}$ ) NMR użyto widm TOCSY (Total Correlation Spectroscopy, patrz par. 4.3.3).

Przypisania sygnałów w widmach  $^{13}\text{C}$ , szczególnie w przypadkach porównywalnych zawartości tautomerów, mogły być jedynie dokonane na podstawie widm GHSQC (Gradient Heteronuclear Single Quantum Coherence) i GHMBC (Gradient Heteronuclear Multiple Bond Correlation) i wyłącznie z wykorzystaniem znanych przypisań w rezonansie  $^1\text{H}$ .

Przypisania w rezonansie  $^{15}\text{N}$  były dokonane na podstawie widm GHSQC dla enamin i GHMBC dla imin z wykorzystaniem znanych przypisań sygnałów w rezonansie protonowym.

Przypisania w rezonansie  $^{17}\text{O}$  były dokonane na podstawie intensywności i szerokości połówkowej sygnałów z założeniem, że szerokość połówkowa  $\nu_{1/2}$  dla form E jest większa. Dla wyznaczenia wartości  $\delta$  ( $^{17}\text{O}$ ) w przypadku nakładających się sygnałów stosowano procedurę dekonwolucji.

Przypisania wartości stałych sprzężenia  $^nJ$  (H,H) w rezonansie  $^1\text{H}$  w niejednoznacznych przypadkach były potwierdzane przez rozprzęganie spinów. W tabelach deskryptory wartości  $^nJ(X,X)$  zawierają etykiety spinów tylko w przypadkach możliwej niejednoznaczności, gdy dany proton ma możliwość sprzężenia wielokrotnego przez tę samą ilość wiązań.

Przypisania wartości stałych sprzężenia  ${}^nJ(C,H)$  w większości przypadków dokonywane były na podstawie analizy widm  ${}^{13}C$  z zachowaną informacją o sprzężeniach z protonami ( widma HR). Jednak dla związków metylo podstawionych na atomie  $C^1$  użyteczne stereospecyficznym stałe sprzężenia, np. z atomem  $C^1$ , nie mogą być jednoznacznie odczytane z widm HR ponieważ sygnały te stanowią w trzech tautomerycznych formach multiplety zawierające sprzężenia z kilkoma różnymi grupami spinów. W tych sytuacjach implementowałem do wyznaczenia stałych sprzężenia  ${}^nJ(C,H)$  technikę wieloimpulsową HECADE.<sup>1,2</sup> Technika ta, w odróżnieniu od techniki GHMBC, umożliwia jednoznaczne odczytanie wartości stałej  ${}^nJ(C^*,H^*)$  na widmie 2D dla wartości przesunięć chemicznych  $C^*$  i  $H^*$ .

Względne populacje trzech form tautomerycznych powinny być przede wszystkim dyskutowane w kategoriach ich stabilności termodynamicznej, w której właściwości elektronowe podstawnika na azocie lub siarce są jednym z elementów, podobnie jak właściwości steryczne tych i innych podstawników. Natomiast względne populacje form Z i E można interpretować jako wynik działania dwóch przeciwstawnych czynników: wiązania wodorowego faworyzującego formę Z i sterycznego słończenia w formie Z wpływającego na obniżenie jej zawartości i wzrost populacji formy E. Opis przestrzeni konformacyjnej wymaga analizy stopni swobody związanych z wiązaniami  $S-C^2$ ,  $C^2=C^1$ ,  $C^1-N$  i ewentualnie  $N-C^N$ . Dyskutowane konformacje zostały przedstawione na schemacie 4.4. W części opisowej parametrów spektralnych w trzech badanych grupach związków wyeksponowane są elementy służące do interpretacji w/w zagadnień, które w formie uogólnionej zostały przedstawione w podrozdziałach dotyczących wiązania wodorowego, stereochemii i tautomerii.

#### 4.3.1 Niepodstawione na wiązaniu podwójnym $\beta$ -sulfonyloenaminy.

Enaminy przedstawione w tabelach 4.2 i 4.5 były syntetyzowane w celu ustalenia wpływu podstawników na atomach azotu i siarki na skład równowagi tautomerycznej. Dane przedstawione w tych tabelach umożliwiają sformułowanie wniosków dotyczących stereochemii i tautomerii w tej grupie  $\beta$ -sulfonyloenamin.

**Tabela 4.2A** Przesunięcia chemiczne  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$  i  $^{17}\text{O}$  NMR (ppm) i stałe sprzężenia spin-spin,  $^n\text{J}$  (Hz) w  $\beta$ -sulfonyloenaminach  $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-C}^2\text{H}=\text{C}^1\text{H-NHR}^2$  w  $\text{CDCl}_3$  w temperaturze  $+27^\circ\text{C}^{\text{a}}$ .

Nr	R <sup>2</sup>	Isomer(x)	R <sup>1</sup> - S <sup>17</sup> O <sub>2</sub>	C <sup>2</sup> H	C <sup>1</sup> H	<sup>15</sup> N- <sup>1</sup> H	R <sup>2</sup>	
S 1	CH <sub>3</sub>	E <sup>b)</sup> (0.97)	2.89;	156.7	4.98; <sup>3</sup> J; 12.8	7.30; <sup>3</sup> J; 12.8; <sup>3</sup> J; 7.4	-305.2; 4.80	2.69; <sup>3</sup> J; 6.0
		Z(0.03)			4.55; <sup>3</sup> J; 8.1	6.5; <sup>3</sup> J; 8.1	6.55	
S 2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	E(0.84)	2.93		5.08; <sup>3</sup> J; 12.8	7.30; <sup>3</sup> J; 12.8 <sup>3</sup> J; 8.0	4.75	1.21(t; 8.0) 3.05(q; 8.0)
		Z(0.13)			4.54; <sup>3</sup> J; 8.4	6.58; <sup>3</sup> J; 8.4; <sup>3</sup> J; 13.8	6.74	
S 3	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	E <sup>c,d)</sup> (0.87)	2.92;	156.6	5.06; <sup>3</sup> J; 12.9	7.22; <sup>3</sup> J; 12.9 <sup>3</sup> J; 9.1	4.77	3.37; 1.18
		Z(0.10) <sup>c)</sup>						
S 4	<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	E <sup>d)</sup> (0.60)	2.94;	155.2	5.17; <sup>3</sup> J; 13.0	7.29; <sup>3</sup> J; 13.0; <sup>3</sup> J; 13.0	-269.6; <sup>1</sup> J; 87.8; 4.69; <sup>3</sup> J; 13.0	1.29
		Z(0.32)	2.95	165.4	4.61; <sup>3</sup> J; 8.5	6.69; <sup>3</sup> J; 8.5; <sup>3</sup> J; 14.5	-266.8; <sup>1</sup> J; 89.7 6.93; <sup>3</sup> J; 14.5	1.26
		I(0.08)	2.89		3.93; <sup>3</sup> J; 5.5	7.73; <sup>3</sup> J; 5.5	-4.7	1.24
S 5	e)	E(1.0)	2.88		4.99; <sup>3</sup> J; 12.8	7.11; <sup>3</sup> J; 12.8	-291.0	3.15(NCH <sub>2</sub> ) 3.65(OCH <sub>2</sub> )

- a) 25 mg związku było rozpuszczone w 0.7 mL rozpuszczalnika i mieszanina równowagowała się w ciągu nocy. Populacja tautomerów jest oznaczona jako x. Wartości  $\delta$  i  $^1\text{J}(\text{N,H})$  dla  $^{15}\text{N}$  podane kursywą.
- b) 0.5 godz. po rozpuszczeniu.
- c) Patrz również tabele 4.3 i 4.4. Tam umieszczono dane spektralne dotyczące innych form w temperaturze pokojowej i obniżonej.
- d) Po kilku dniach.
- e)  $\text{NHR}^2 = \text{Morfolina}$ .

Niepodstawione na wiązaniu podwójnym  $\beta$ -sulfonyloenaminy występują głównie w formie tautomerycznej jako enaminy o konfiguracji E na wiązaniu podwójnym. Wpływ elektronowy podstawnika na atomach azotu lub siarki nie ma decydującego znaczenia dla położenia równowagi tautomerycznej w pochodnych z podstawnikami alkilowymi.

**Tabela 4.2B** Populacje izomerów w sulfonach **S1** - **S4** w roztworach  $\text{CDCl}_3$  w temperaturze  $-50$  i  $+30$  °C<sup>a)</sup>

	$-50^\circ\text{C}$				$+30^\circ\text{C}$		
	E-Z	E-E	Z-E	I	E-Z+E-E	Z-E	I
<b>S1</b>	0.88	0.04	0.08	b)	0.97	0.03	b)
<b>S2</b>	0.80	0.08	0.10	0.02	0.84	0.13	0.03
<b>S3</b> <sup>c)</sup>	0.56	0.30	0.12	0.02	0.87	0.10	0.03
<b>S4</b>	0.06	0.57	0.34	0.03	0.60	0.32	0.08

- a) Badano 10 mg substancji w 0.7 mL  $\text{CDCl}_3$  zaraz po rozpuszczeniu w temperaturze obniżonej i po ustaleniu równowagi, w temperaturze pokojowej.
- b) Nie identyfikowano sygnałów ponieważ były na poziomie szumów.
- c) Widmo badano w temperaturze  $-20^\circ\text{C}$  i  $+27^\circ\text{C}$ . W obydwu przypadkach mieszanina tautomerów była w równowadze.



**Tabela 4.2C** Wicynalne stałe sprzężenia w formach enaminowych sulfonów **S1 - S4** w temperaturze  $-50^{\circ}\text{C}$  w  $\text{CDCl}_3$  <sup>a)</sup>.

	E-Z $^3\text{J}(\text{H}^1, \text{H}^2); ^3\text{J}(\text{H}^1, \text{NH})$	E-E $^3\text{J}(\text{H}^1, \text{H}^2); ^3\text{J}(\text{H}^1, \text{NH})$	Z-E $^3\text{J}(\text{H}^1, \text{H}^2); ^3\text{J}(\text{H}^1, \text{NH})$
<b>S1</b>	12.6; 7.2	13.2; 13.2	8.4; 13.9
<b>S2</b>	12.6; 7.2	13.2; 13.2	8.4; 13.8
<b>S3<sup>b)</sup></b>	13.0; 7.5	13.3; 13.3	<sup>c)</sup>
<b>S4</b>	13.2; 8.3	13.1; 13.1	8.4; 14.3

a)  $-20^{\circ}\text{C}$

b) Nie wyznaczono z powodu nakrywania się sygnałów.

Najwyższa występująca w tej grupie zawartość iminy w roztworze  $\text{CDCl}_3$  nie przekracza 10 %. W pochodnych z podstawnikiem alkilowym na atomie siarki wpływ steryczny podstawnika na atomie azotu na równowagę tautomeryczną i konformacyjną jest wyraźnie widoczny w serii z podstawnikami  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ , *i*- $\text{C}_3\text{H}_7$ , *t*- $\text{C}_4\text{H}_9$ . Widma  $^1\text{H}$  NMR związków **S1 - S4** są widmami dynamicznymi. W temperaturze pokojowej widoczne jest nieznaczne poszerzenie sygnałów formy E wynikające z procesu zahamowanej rotacji dookoła wiązania  $\text{C}^1 - \text{N}$ . Dla sprawdzenia niejednorodności konformacyjnej pochodnych **S1 - S4** przeprowadziłem klasyczny pomiar DNMR ( **D**ynamic **N**MR ) dla każdej z nich. Dane są przedstawione w tabelach 4.2B i 4.2C. Dane spektralne z widm wykonanych w temperaturze  $27$  i  $-20^{\circ}\text{C}$  pochodnej izopropylowej **S3** są przedstawione w tabelach 4.3 i 4.4.

Sygnały E- enaminy są sygnałami uśrednionymi form E-E i E-Z. Tylko w sulfonie **S3** populacja obu form jest porównywalna i dlatego wystarczyło obniżyć temperaturę do  $-20^{\circ}\text{C}$  aby uzyskać wąskie sygnały w zakresie wolnej wymiany. Natomiast w pozostałych przypadkach istnieje duża dysproporcja populacji w związku z czym sygnały konformeru o niższej populacji są bardzo poszerzone i należało obniżyć temperaturę do  $-50^{\circ}\text{C}$  aby uzyskać

ich odpowiednie dla pomiaru stałych sprzężenia zwężenie w zakresie wolnej wymiany. W widmach w obniżonych temperaturach widoczna jest wyraźna zmiana populacji konformacji wokół wiązania C<sup>1</sup>-N.

**Tabela 4.3** Dane spektralne <sup>1</sup>H, <sup>15</sup>N i <sup>17</sup>O NMR izomerów CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-C<sup>2</sup>H=C<sup>1</sup>H-NH-*i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> w CDCl<sub>3</sub><sup>a)</sup>.

Izomer (x)	CH <sub>3</sub> -S <sup>17</sup> O <sub>2</sub>	C <sup>2</sup> H	C <sup>1</sup> H	<sup>15</sup> N- <sup>1</sup> H	C <sup>N</sup> H	C <sup>N</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
			<b>27° C</b>			
Z(0.10)	2.94 ( <i>165.8</i> )	4.56; <sup>3</sup> J; 8.2	6.58; <sup>3</sup> J; 8.2	-274.8; <sup>1</sup> J; 92.0 6.64	3.34	1.18
E(0.87)	2.92 ( <i>156.6</i> )	5.06; <sup>3</sup> J; 13.0	7.22; <sup>3</sup> J; 12.9 <sup>3</sup> J; 9.1	-275.9; <sup>1</sup> J; 94.5 4.77	3.37	1.18
I(0.03)	2.90	3.88; <sup>3</sup> J; 5.3	7.68; <sup>3</sup> J; 5.3	-12.0		1.15
			<b>-20° C</b>			
Z(0.12)		4.52; <sup>3</sup> J; 8.0	6.60	6.60	3.34	1.15
E-Z(0.56)	2.94	4.98; <sup>3</sup> J; 13.5	7.20; <sup>3</sup> J; 13.0 <sup>3</sup> J; 7.5	4.95; <sup>3</sup> J(C <sup>1</sup> H); 7.5	3.34	
E-E(0.30)			7.13; <sup>3</sup> J; 13.5	5.13; <sup>3</sup> J(C <sup>1</sup> H); 13.3		
I(0.02)		4.1	7.78			

a) Wartości δ<sup>17</sup>O i δ<sup>15</sup>N oraz <sup>1</sup>J(N,H) podano kursywą.

Pochodne z podstawnikami N-CH<sub>3</sub> i N-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> występują głównie w konformacji E-Z. Jest to prawdopodobnie wpływ stabilizującego oddziaływania dwóch wiązań C-H podstawnika na atomie azotu z wiązaniem podwójnym<sup>3,4</sup>. W pochodnej **S3** jest już tylko jedno wiązanie C<sup>N</sup>-H i stabilizacja taka występuje w mniejszym stopniu, związek ten występuje jako mieszanina konformacji E-Z / E-E w stosunku 2:1, natomiast forma E związku z podstawnikiem *t*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> występuje głównie w konformacji E-E. Powyższe zmiany można łatwo śledzić w temperaturze pokojowej na podstawie zmian wartości stałej sprzężenia

$^3J(C^1H, NH)$  zaznaczonej wytłuszczonym drukiem w tabeli 4.2A. Równolegle z opisany zmianami konformacyjnymi widoczne jest zwiększenie zawartości form Z i I w tej serii.

**Tabela 4.4** Przesunięcia chemiczne  $^{13}C$  NMR izomerów  $CH_3-SO_2-C^2H=C^1H-NH-i-C_3H_7$  w  $CDCl_3$  w  $-20^\circ C$

Izomer (x)	$CH_3SO_2$	$C^2H$	$C^1H$	$C^NH$	$C^N(CH_3)_2$
Z (0.12)	44.74 $^1J$ ; 137.3	86.43 $^1J$ ; 178.7	146.15 $^1J$ ; 164.5	50.11	23.69 $^1J$ ; 122.9
E-Z(0.56)	45.62 $^1J$ ; 137.0	91.13 $^1J$ ; 172.1	146.35 $^1J$ ; 167.8	44.99 $^1J$ ; 137.1	21.39 $^1J$ ; 126.5
E-E(0.30)	45.55 $^1J$ ; 137.5	91.59 $^1J$ ; 170.5	148.78 $^1J$ ; 164.7	49.94	21.39
I(0.02)	a)				

a) Nie wyznaczone z powodu zbyt niskiej populacji tej formy.

W temperaturze  $-20^\circ C$  w widmach  $^1H$  i  $^{13}C$  (tabele 4.3 i 4.4) obserwuje się zahamowaną rotację wokół wiązania  $C^1-N$  i osobne sygnały dla konformacji E-Z i E-E. Związek ten wybrałem do badań w rezonansie  $^{13}C$  ze względu na porównywalne populacje form E-Z i E-E. Zgodnie z wcześniejszymi rozważaniami konformacja E-Z występuje w przewadze. Populacje konformerów w związku **S3** wyznaczone w temperaturze  $-20^\circ C$  z integracji sygnałów są jakościowo zgodne z wartością uśrednionej stałej sprzężenia w temperaturze  $+27^\circ C$ ,  $^3J(C^1H, NH) = 9.1$  Hz, jeżeli przyjąć za wartości graniczne dla formy *cis* i *trans* wartości 7.5 i 13.3 Hz wyznaczone w temperaturze  $-20^\circ C$  (tabela 4.3, wartości podane wytłuszczonym drukiem). Trzeba również uwzględnić w takich obliczeniach fakt iż wraz z podwyższeniem temperatury zwiększa się populacja formy E-E.

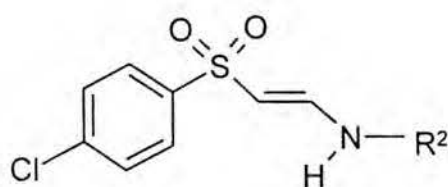
Analiza przesunięć chemicznych  $^{13}C$  NMR w tabeli 4.4 umożliwia stwierdzenie, że nie mają one dużej wartości diagnostycznej dla celów identyfikacji tautomerów. Jedyne atom węgla  $C^2$  różni się w formach Z i E o ok. 5 ppm. Podobnie, atom  $C^N$  ma mniejszą wartość przesunięcia chemicznego o 5 ppm w formie E-Z w porównaniu do formy E-E, co mogłoby

znaleźć wyjaśnienie w zatłoczeniu przestrzennym w formie E-Z, wynikającym z możliwości udziału formy E-Z<sup>c</sup>, chociaż takiego samego efektu nie obserwuje się na atomie C<sup>2</sup>H, który byłby w tego typu konformacji zaangażowany w oddziaływanie z grupami metylowymi na atomie C<sup>N</sup>. Wartości stałych sprzężenia <sup>1</sup>J(C,H) zmieniają się zgodnie z oczekiwaniem, przyjmując wartości większe ze wzrostem elektroujemności podstawnika.<sup>5,6</sup>

*p*-Chlorofenylo podstawione na atomie siarki pochodne ( tabela 4.5 ), sądząc na podstawie porównania związków z podstawnikami *t*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> na atomie azotu, zachowują proporcje tautomerów podobne do związków z podstawnikiem CH<sub>3</sub> na atomie siarki. Można sądzić, że wpływ elektronowy ugrupowania R<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub> na równowagę tautomeryczną jest niewielki.

Wartości przesunięć chemicznych δ <sup>17</sup>O w tej grupie związków występują w zakresie 146 ÷ 156 ppm, charakterystycznym dla grupy sulfonowej<sup>7,8,9</sup> i zmieniają się w zależności od podstawnika na atomie siarki oraz konfiguracji wiązania podwójnego.

**Table 4.5** Przesunięcia chemiczne <sup>1</sup>H, <sup>15</sup>N and <sup>17</sup>O NMR (ppm) i stałe sprzężenia spin-spin (Hz) w β-sulfonyloenaminach <sup>a)</sup>



	R <sup>2</sup>	Izomer(x)	R-S <sup>17</sup> O <sub>2</sub>	C <sup>2</sup> H	C <sup>1</sup> H	<sup>15</sup> N- <sup>1</sup> H	R <sup>2</sup>
S 6	CH <sub>3</sub>	E(0.95)	147.4	4.99, <sup>3</sup> J;12.8		-303.6; 4.85	2.71, <sup>3</sup> J;6.0
		Z(0.05)		4.60, <sup>3</sup> J;8.3	6.50	6.80	2.95, <sup>3</sup> J;6.0
S 7	<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	E(0.60)	147.8	5.07, <sup>3</sup> J;12.5	7.35	-267.5, <sup>1</sup> J;88.8	1.24
		Z(0.37)	156.9	4.57, <sup>3</sup> J;8.5	6.68	4.90, <sup>3</sup> J;14.0	1.23
		I(0.03)		4.01, <sup>3</sup> J;5.0		-264.8, <sup>1</sup> J;91.0	
						7.12, <sup>3</sup> J;14.5	
						-3.9	1.01

a) 10 mg w 0.7 mL  $\text{CDCl}_3$ , 27°C. Sygnały protonów aromatycznych występują jako układ AA'BB'. Dane dla rezonansu  $^{17}\text{O}$  i  $^{15}\text{N}$  podano kursywą.

Przypisanie sygnałów rezonansowych dla obu form enaminowych jest w tym przypadku ułatwione ze względu na fakt, iż związki **S1** i **S6** występują głównie w konfiguracji E i przesunięcia chemiczne atomów tlenu w tych związkach można wykorzystać do przypisania sygnałów form E w związkach **S4** i **S7**, w których obserwowane są dwa izomery, Z i E. Trzeba podkreślić, że w tej grupie związków stosunkowo duże zmiany towarzyszą zmianie konfiguracji Z na E,  $\Delta\delta = +10$  ppm i +9.9 ppm, odpowiednio dla podstawników z grupą metylową i podstawnikiem aromatycznym na atomie siarki. Zmiany te są również związane z obecnością wiązania wodorowego wewnątrzcząsteczkowego lub międzycząsteczkowego. Wyjaśnienie tego wymagało by znajomości różnic w geometrii kątów płaskich i długości wiązań wokół atomu siarki w obydwu przypadkach oraz konformacji podstawników wokół wiązania S-C<sup>2</sup>. Dane takie można uzyskać z pomiarów krystalograficznych. Natomiast posiadane dane NMR nie umożliwiają jednoznacznej interpretacji tych efektów.

Wartości przesunięć chemicznych  $\delta^{15}\text{N}$  występują w zakresie charakterystycznym dla enamin<sup>10,11</sup>, -265 ÷ -310 ppm, w zależności od podstawnika na azocie. Różnice w wartościach  $\delta^{15}\text{N}$  dla form Z i E,  $\Delta\delta$ , ppm mają oczekiwaną wartość i znak, ca. + 2.8 ppm, i można je uznać jako charakteryzujące słabe wiązanie wodorowe wewnątrzcząsteczkowe. Wartości stałych sprzężenia  $^1J(\text{N}, \text{H})$  mają wartości oczekiwane dla enamin<sup>12</sup>, ca. 88 ÷ 92 Hz, w zakresie wolnej wymiany protonu NH w skali czasu NMR. Wartości  $\delta^{15}\text{N}$  dla imin znajdują się w zakresie -5 ÷ -30 ppm, w zależności od podstawnika.

#### 4.3.2 $\alpha$ -Metylo podstawione $\beta$ -sulfonyloenaminy.

Związki z tej grupy wykazują w niepolarnym rozpuszczalniku, np. benzenie, znaczne zmiany wartości populacji form tautomerycznych I i Z. Przypuszczając, że charakter podstawnika może odgrywać w tej grupie związków istotną rolę w modyfikacji składu tautomerycznego, zmieniałem dwa podstawniki na atomie siarki i trzy na atomie azotu aby pokryć największy oczekiwany zakres zmian populacji trzech form tautomerycznych. Przypisania sygnałów  $^1\text{H}$  NMR zamieszczone są w tabeli 4.6.

Z tabeli 4.6 wynika, że najbardziej regularne różnice, w zależności od formy tautomerycznej, wykazuje proton na atomie  $\text{C}^2$ . To przesunięcie chemiczne można traktować jako charakterystyczne dla danej formy tautomerycznej w roztworze  $\text{CDCl}_3$ . W tej grupie  $\beta$ -sulfonyloenamin przesunięcie to wynosi odpowiednio dla form E, Z, i I;  $4.8 \div 5.3$ ;  $4.4 \div 4.7$ ; oraz  $3.8 \div 4$  ppm. Wartości  $\delta$  NH zależą w formie E od stężenia, podobnie jak populacje tautomerów.

**Tabela 4.6** Dane spektralne  $^1\text{H}$  NMR tautomerów  $\beta$ -sulfonyloenamin  $\text{R}^1$ - $\text{SO}_2$ - $\text{C}^2\text{H}=\text{C}^1(\text{CH}_3)\text{-NHR}^2$  w  $\text{CDCl}_3$  w temperaturze  $27^\circ\text{C}^{\text{a}}$ .

	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	Izomer x	$\text{R}^1$	$\text{C}^2\text{H}$	$\text{C}^1(\text{CH}_3)$	NH	$\text{R}^2$
S 8	$\text{CH}_3$	$i\text{-C}_3\text{H}_7$	Z 0.65 E 0.20 I 0.15	2.84 2.90 2.87	4.40 4.84 3.78	1.86 2.14 2.01	6.95 3.98 -	3.65; 1.12 3.45; 1.11 3.74; 1.07
S 12	$p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$	$i\text{-C}_3\text{H}_7$	Z 0.61 E 0.29 I 0.10	2.40 2.40 2.45	4.50 5.05 4.00	1.89 2.10 2.05	7.20 4.14	3.63; 1.20 3.45; 1.14 3.54; 0.90
S 10	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	Z 0.63 E 0.22 I 0.15	2.94 2.95 2.91	4.62 5.00 3.95	1.91 2.28 2.20	7.55 4.55	4.35(d, 6.2 Hz, $\text{CH}_2$ ) 4.12(d, $\text{CH}_2$ ) 4.60(s, $\text{CH}_2$ )
S 14	$p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	Z 0.73 E 0.27	2.41 2.40	4.66 5.13	1.86(d, 0.6 Hz) 2.17	7.70 4.45	4.37(d, 6.2 Hz, $\text{CH}_2$ ) 4.12(d, 5.4 Hz, $\text{CH}_2$ )
S11	$\text{CH}_3$	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$	Z 0.66 <sup>b)</sup> E 0.19 I 0.15	2.97 2.82 2.89	4.58 4.77 3.92	1.79 2.29 2.15	7.70 4.72	4.59; 1.5 4.36; 1.5 4.72; 1.48
S 9	$\text{CH}_3$	$t\text{-C}_4\text{H}_9$	Z 0.54 E 0.46	2.90 2.96	4.44 5.07	2.03 2.18	7.30 4.10	1.35 1.33
S 13	$p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$	$t\text{-C}_4\text{H}_9$	Z 0.50 E 0.50	2.41 2.41	4.51 5.25	2.00 2.04	7.50 4.20	1.35 1.32

- a) Stężenie próbek wynosiło 25 mg w 0.7 mL rozpuszczalnika i próbki były badane po upływie 24 godz. Sygnały protonów aromatycznych nie były przypisywane. Stanowią one układ AA'BB' dla podstawnika  $p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4^-$  przy wartościach 7.3 ppm lub multiplet przy wartościach ok. 7.7 ppm dla podstawnika benzyłowego. Populacja izomerów oznaczona jest jako x.
- b) Stężenie 45 mg w 0.7 mL  $\text{CDCl}_3$ .

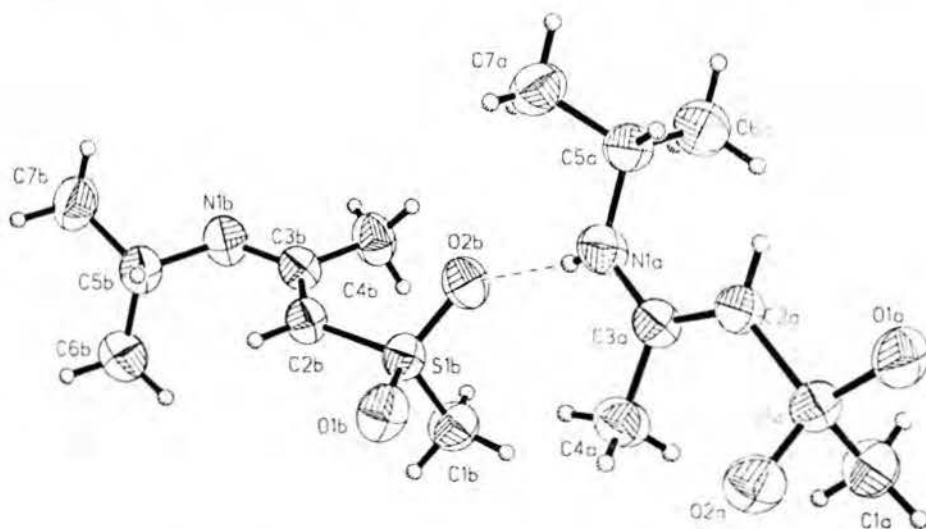
Charakterystyczną cechą  $\beta$ -sulfonyloenamin  $\alpha$ -metylo podstawionych jest dominacja formy Z w roztworach  $\text{CDCl}_3$ . Jeżeli uznać za jedno z kryteriów siły wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego różnicę wartości przesunięć chemicznych  $\Delta\delta$  NH w formach Z i E, to ta różnica jest największa w tej grupie związków i wynosi  $3 \pm 3.3$  ppm. Względnie silne wiązanie wodorowe preferujące formę Z może być wynikiem sterycznych oddziaływań związanych z oddziaływaniem podstawników na atomach  $\text{C}^1$  i N, a w szczególności efektem „przypery” pomiędzy podstawnikami  $\text{C}^1\text{-CH}_3$  i  $\text{N-R}^2$  prowadzącym do skrócenia odległości atomów w wiązaniu wodorowym. Efekt ten jest szczególnie wyraźnie widoczny w obliczeniach *ab initio* (tabela 4.1). Stabilizujący termodynamiczny efekt wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego w tej grupie związków jest najprawdopodobniej najistotniejszym czynnikiem determinującym równowagę tautomeryczną ponieważ zmiana podstawnika na atomie siarki z alifatycznego na aromatyczny nie wpływa w znaczący sposób na tę równowagę podobnie jak zmiana aminy typowo alifatycznej na benzyloaminę. Należy również zwrócić uwagę na fakt, że w związkach z podstawnikiem *t*-butylowym na atomie azotu występują tylko śladowe ilości imin. Równolegle, zmniejsza się ilość enaminy Z w porównaniu do pochodnej z podstawnikiem *i*-propylowym lub benzyłowym.

#### 4.3.2. N-*i*-Propylo-(1-metylosulfonylo-1-propenylo-2)-amina

Tytułowy związek wybrałem do szczegółowych badań stereochemicznych i strukturalnych ze względu na dobrą separację sygnałów (ma to bardzo istotne znaczenie w eksperymentach  $^1\text{H}$  NOE) i porównywalne stężenia form enaminy E i iminy I.

### *Struktura krystalograficzna*

Rysunek 4.1 przedstawia wynik analizy rentgenostrukturalnej dla kryształu badanego związku otrzymanego z krystalizacji w metanolu. Struktura krystalograficzna reprezentuje konfigurację E wiązania olefinowego. W stosowanej przeze mnie konwencji jest to struktura typu E-Z<sup>1</sup>; kąty torsyjne określające przestrzeń konformacyjną cząsteczki są dyskutowane w części dotyczącej modelowania molekularnego ( patrz niżej). Więcej informacji o geometrii cząsteczki znajduje się w części eksperymentalnej. Pod pojęciem przestrzeni konformacyjnej rozumiem zbiór kątów torsyjnych wszystkich stopni swobody rotacyjnej w cząsteczce zarówno w pojedynczej konformacji jak również w zbiorze rodzin konformacyjnych zbliżonych energetycznie (0 - 3 kcal/mol) do minimum globalnego dla danej cząsteczki.



**Rys. 4. 1** Struktura krystalograficzna N-*i*-propylo-(1-metylosulfonylo-1-propenylo-2)-aminy, S8. Numeracja atomów z obliczeń krystalograficznych. Na rysunku przedstawiona jest zawartość komórki elementarnej z uwidocznionym międzycząsteczkowym wiązaniem wodorowym pomiędzy grupą NH i tlenem grupy sulfonowej.



### Równowaga tautomeryczna

W tabeli 4.7 przedstawiona jest zależność populacji tautomerów od stałej dielektrycznej  $\mu$  rozpuszczalnika dla związku **S8** oraz **S12** i **S14**. W najmniej polarnym benzenie zawartość iminy wzrasta do 26 %. Ogólnie, obserwowane zmiany są zgodne z oczekiwaniem. Ze wzrostem stałej dielektrycznej rozpuszczalnika wzrasta populacja formy E, a maleje łączna populacja form Z i I. Szczególnym przypadkiem jest pirydyna, w której międzycząsteczkowe wiązanie wodorowe z grupą NH jest przyczyną występowania wyłącznie formy E pomimo znacznie mniejszej wartości stałej dielektrycznej niż dla CD<sub>3</sub>CN. Niewątpliwym jest fakt, że benzen wpływa na podwyższenie zawartości iminy, jak to widać dla związku **S8** oraz umieszczonych, dla porównania, w tabeli 4.7 związków **S12** i **S14**. O ile jednak formy E i I wykazują oczekiwane zmiany ze wzrostem polarności rozpuszczalnika, wzrost zawartości formy E i zmniejszenie zawartości formy I, to populacja formy Z w związku **S8** nie wykazuje takiej regularności.

**Tabela 4.7** Zależność populacji tautomerów od polarności rozpuszczalnika w  $\alpha$ -metylo podstawionych  $\beta$ -sulfonyloenaminach R<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)-NH-R<sup>2</sup> **S8**, **S12** i **S14**<sup>a)</sup>

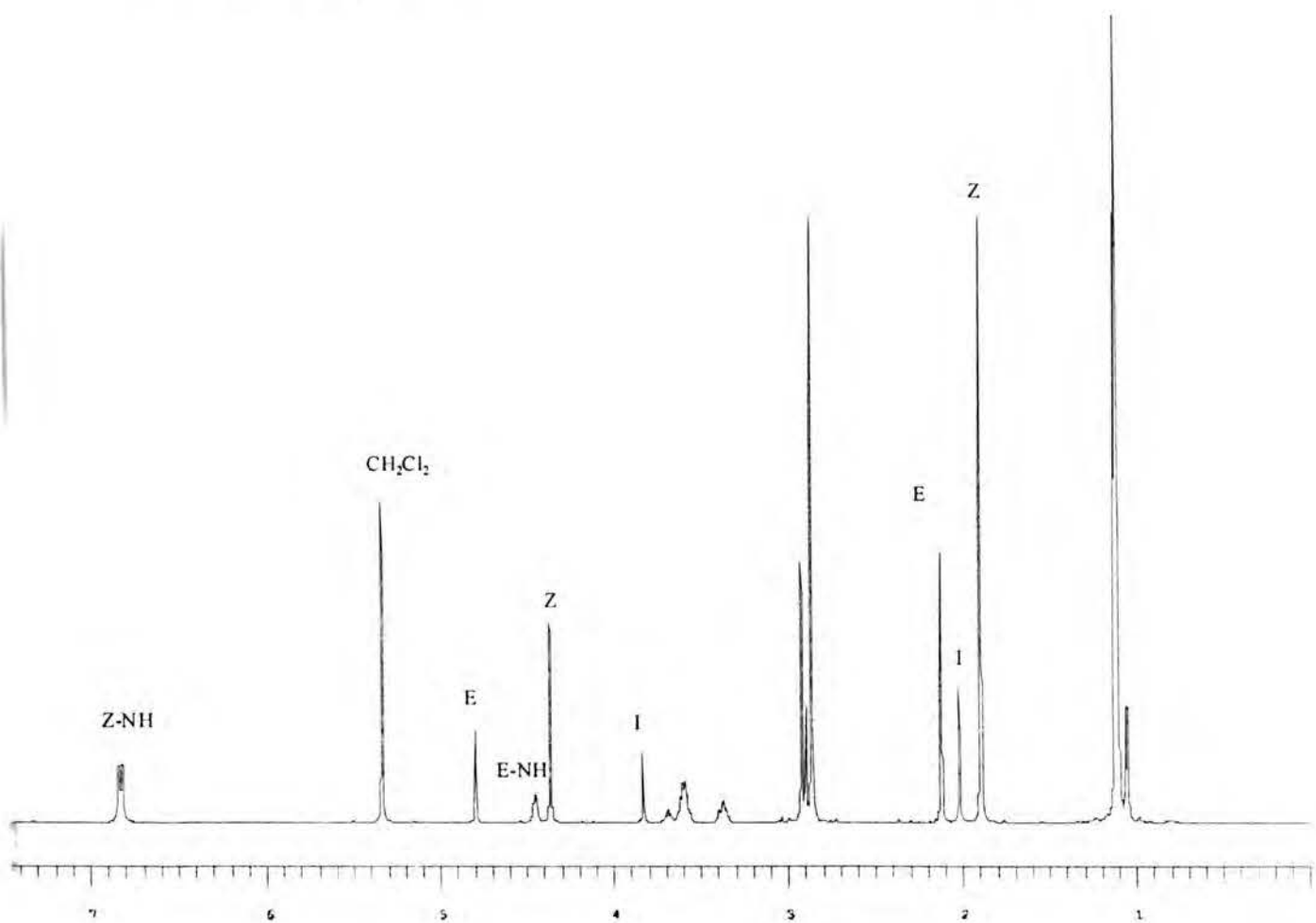
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rozpuszczalnik ( $\mu$ )	Izomer (x)	R <sup>1</sup>	C <sup>2</sup> H	C <sup>1</sup> (CH <sub>3</sub> )	NH	R <sup>2</sup>
		C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> (2.8)	Z 0.56	2.48	4.39	1.25	7.4	2.90; 0.69
			E 0.18	2.56	4.89	1.90	3.3	2.80 ; 0.62
			I 0.26	2.35	3.32	1.53	-	3.26 ; 0.92
		CDCl <sub>3</sub> (4.8)	Z 0.65	2.84	4.40	1.86	6.95	3.62 ; 1.12
			E 0.20	2.90	4.84	2.14	3.98	3.45; 1.11
			I 0.15	2.87	3.78	2.01	-	3.73 ; 1.07
CH <sub>3</sub>	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N (12.4)	E(>0.95)	3.12	5.20	2.40	7.15	3.35;1.06
		CD <sub>3</sub> CN (37.5)	Z 0.34	2.88	4.52	1.99	6.89	3.75 ; 1.21
			E 0.55	2.92	4.85	2.18	3.75	3.49; 1.18
			I 0.11	2.95	3.90	2.06	-	3.80 ; 1.14
		DMSO-d <sub>6</sub>	E(>0.95)	2.87	4.68	2.07	6.65	3.35;1.06
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> (2.8) <sup>b)</sup>	Z 0.65	a)	4.57	1.19	7.43	2.90 ; 0.73
			E 0.25		5.14	1.39	3.17	2.78; 0.57
			I 0.10		3.72	1.70	-	3.22 ; 0.80
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> (2.8)	Z 0.66	a)	4.67	1.16	7.10	3.63
			E 0.25		5.20		3.36	3.39
			I 0.09		4.05			3.75

a) Stężenie badanych próbek wynosiło 25 mg w 0.7 mL rozpuszczalnika. Próbki były równowagowane w ciągu nocy. Przesunięcia chemiczne mierzone względem wewnętrznego wzorca TMS,  $\mu$  oznacza stałą dielektryczną rozpuszczalnika, a  $x$  oznacza ułamek molowy danej formy. Sygnały protonów aromatycznych nie są umieszczone w tabeli. Przedstawiają one układ AA' BB' i występują w zakresie 7.0 - 7.3 ppm.

b) 0.5 godz. po rozpuszczeniu.

### *Widmo $^1\text{H}$ DNMR*

Widmo protonowe tytułowego związku w  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  w temperaturze  $-60^\circ\text{C}$  przedstawione jest na rys. 4.2.



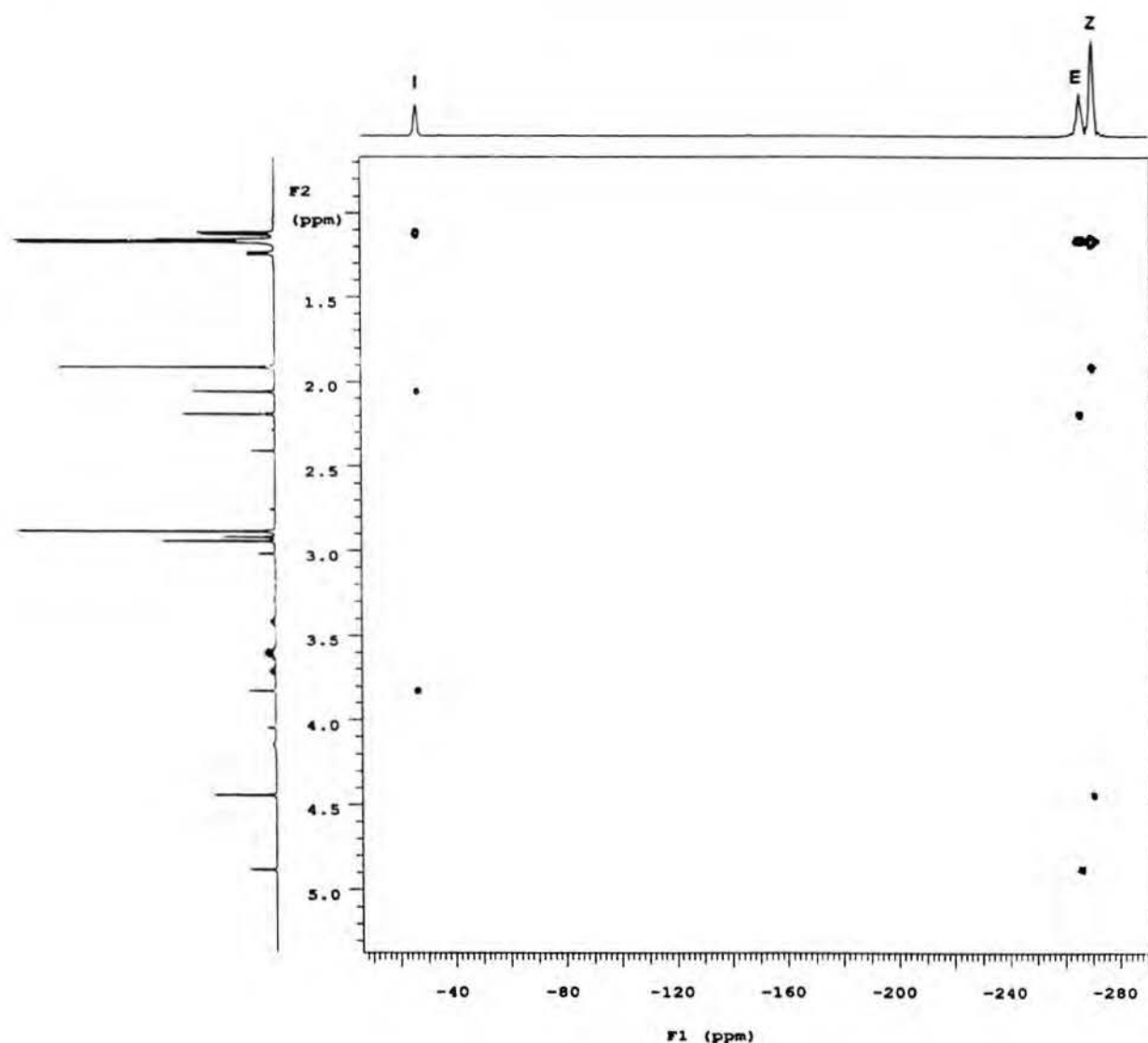
**Rys. 4.2** Widmo  $^1\text{H}$  NMR N-*i*-propylo-(1-metylosulfonylo-1-propenylo-2)-aminy, **S8** w  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  w temperaturze  $-60^\circ\text{C}$ , 0.5 godz. po rozpuszczeniu. Przedstawione są przypisania form izomerycznych. Nie jest widoczna woda molekularna, której sygnał występuje w próbkach mierzonych w temperaturze pokojowej przy wartości 1.4 - 1.8 ppm.

Oprócz sygnałów  $\text{C}^{\text{N}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$  widmo składa się z samych singletów co uniemożliwia analizę stereochemiczną ponieważ niewielkie różnice przesunięć chemicznych odpowiednich sygnałów w różnych formach tautomerycznych nie upoważniają do wyciągania wniosków. Ponadto, w tej temperaturze rotacja dookoła wiązania  $\text{C}^1 - \text{N}$  jest w zakresie szybkiej wymiany ponieważ nie obserwuje się procesu spektralnego poszerzenia lub rozdzielania sygnałów jak to ma miejsce już w temperaturze  $-20^\circ\text{C}$  dla związku **S3**. W tym przypadku, najprawdopodobniej, bariera rotacji jest obniżona ze względu na obecność grupy metylowej  $\text{C}^1 - \text{CH}_3$  wpływającej na obniżenie energii stanu przejściowego rotacji. Nie jest również wykluczone, że populacja jednego z rotamerów, t.j. E-E, jest bardzo niska. Należy również zwrócić uwagę na fakt, że wartość stałej sprzężenia  $^3\text{J}(\text{NH}, \text{C}^{\text{N}}\text{H})$  w obydwu izomerach Z i E nie wykazuje żadnej zależności temperaturowej w zakresie zbadanych temperatur  $-60^\circ - +30^\circ\text{C}$ . Jest oczywiste, że bariera rotacji dookoła wiązania  $\text{N} - \text{C}^{\text{N}}$  jest dostatecznie niska aby założyć, że znajduje się ono w zakresie szybkiej wymiany możliwych konformerów (patrz niżej). Natomiast brak zależności temperaturowej tej stałej sprzężenia może być wskazówką, że w układzie tym może istnieć preferencja jednej konformacji.

#### ***Parametry spektralne $^1\text{H}$ , $^{15}\text{N}$ , $^{17}\text{O}$ NMR***

Podobnie jak parametr  $\Delta\delta\text{NH}$ , obydwa parametry spektralne w otoczeniu wiązania wodorowego,  $\delta^{17}\text{O}$  i  $\delta^{15}\text{N}$  wykazują oczekiwane zmiany przy tworzeniu wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego (tabela 4.8). W rezonansie  $^{17}\text{O}$  wiązanie wodorowe manifestuje się przeważnie przesunięciem do niższych częstości rezonansowych.

Obserwowany efekt różnicy wartości  $\delta^{17}\text{O}$  pomiędzy formami Z i E ( $\Delta\delta^{17}\text{O}$  w tabeli 4.19) jest więc zgodny z sugestią, że w tej grupie związków wiązanie wodorowe jest silniejsze w porównaniu z innymi badanymi przez mnie  $\beta$ -sulfonyloenaminami. Przypisanie spektralne w tym przypadku opiera się na wykorzystaniu różnej szerokości połówkowej linii rezonansowych dla form E i Z oraz znacznej różnicy populacji obydwu form. Niemniej, należy wyraźnie stwierdzić, że ponieważ wartości parametru  $\Delta\delta^{17}\text{O}$  są w tej grupie  $\beta$ -sulfonyloenamin niewielkie, rzędu 0- 2 ppm, ( więcej wartości podane jest w rozdziale dotyczącym wiązania wodorowego, p. 4.4 ) mogą one podlegać zamianie ze zmianą stężenia lub temperatury pomiaru.



**Rys. 4.3** Widmo  $^{15}\text{N}$  NMR N-*i*-propylo-(1-metylosulfonylo-1-propenylo-2)-aminy, **S8** wykonane techniką odwrotnej detekcji  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ -GHMBC z wykorzystaniem transferu polaryzacji protonów do atomu azotu.

Przypisania sygnałów  $^{15}\text{N}$  w widmie GHMBC dla związku **S8** przedstawione są na rys. 4.3 (tabela 4.8)

W rezonansie  $^{15}\text{N}$  silne wiązanie wodorowe manifestuje się natomiast przesunięciem sygnałów do wyższych częstości. Jednak w przypadku enaminy **S8** należy również wziąć pod uwagę efekt sterycznego stłoczenia podstawników N-R<sup>2</sup> i C<sup>1</sup>-CH<sub>3</sub>. W rezonansie  $^{15}\text{N}$  oddziaływanie takie manifestuje się natomiast przesunięciem sygnałów w kierunku niższych częstości rezonansowych. W przypadku związku **S8** działanie tych przeciwstawnych efektów daje w efekcie efekt przesunięcia rezonansu formy Z w kierunku mniejszych częstości.

**Tabela 4.8** Przesunięcia chemiczne  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$  i  $^{17}\text{O}$  NMR,  $\delta$ , (ppm) i stałe sprzężenia,  $^n\text{J}$  (Hz), w tautomerach  $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-C}^2\text{H}=\text{C}^1(\text{CH}_3)\text{-NH-C}^{\text{N}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$ , **S8**, w temperaturze 27°C. <sup>a)</sup>

Izomer (x)	$\text{CH}_3\text{S}^{17}\text{O}_2^{\text{b)}}$	$\text{C}^2\text{H}$	$\text{C}^1(\text{CH}_3)$	$^{15}\text{N}\text{-}^1\text{H}^{\text{c)}}$	$\text{C}^{\text{N}}\text{H}$	$\text{C}^{\text{N}}(\text{CH}_3)_2$
Z 0.65(0.58)0.48	2.88 164.7 <sup>d)</sup> 165.1	4.43	1.91	-271.8, $^1\text{J}(\text{NH})$ ; 89.5 6.94	3.60 $^3\text{J}(\text{CH}_3)$ ; 6.5 $^3\text{J}(\text{NH})$ ; 9.0	1.16
E 0.20(0.27)0.34	2.94 166.1 <sup>d)</sup> 167.6	4.86	2.19	-267.8, $^1\text{J}(\text{NH})$ ; 92.3 4.20	3.40 $^3\text{J}(\text{CH}_3)$ ; 6.6 $^3\text{J}(\text{NH})$ ; 7.3	1.15
I-E 0.15(0.15)0.18	2.92 160.3 <sup>e)</sup>	3.83	2.05	-27.5	3.70	1.11

a) Z wyjątkiem zaznaczonych przypadków, rozpuszczone próbki po 24 godz. były mierzone w stężeniu 45 mg w 0.7 mL  $\text{CDCl}_3$  z wewnętrznym wzorcem TMS. Populacja izomerów jest zaznaczona jako x. Zależność populacji form od stężenia całkowitego próbki jest

pokazana w pierwszej kolumnie i odnosi się do stężenia 25 , 45 ( w nawiasie) i 50 mg w 0.7 mL rozpuszczalnika.

- b) Przesunięcia chemiczne  $^{17}\text{O}$  ( zaznaczone kursywą) były mierzone względem zewnętrznego wzorca  $\text{H}_2\text{O}$  w 10 mm próbówce. Rozpuszczono 200 mg substancji w 3 mL rozpuszczalnika.
- c) Przesunięcia chemiczne  $^{15}\text{N}$  NMR ( zaznaczone kursywą) mierzono z próbki 25 mg w 0.7 mL rozpuszczalnika względem standardu zewnętrznego  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  .
- d) Próbka 150 mg w 2 mL  $\text{CD}_3\text{CN}$  była mierzona w temperaturze 297 K; stosunek izomerów Z/E/I wynosił 0.48/0.34/0.18 a wartości przesunięć chemicznych protonu NH wynosiły NH(Z); 7.5 ppm i NH(E); 6.2 ppm; założono, że przypisania spektralne są zgodne z tymi w roztworze  $\text{CDCl}_3$ .
- e) Obserwowano tylko jedną formę iminy o konfiguracji E wiązania  $\text{C}^1=\text{N}$  (patrz niżej).

Z tabeli 4.6 wynika również wniosek, że ze wzrostem stężenia rośnie zawartość formy E a maleje formy Z, natomiast ilość iminy nie zmienia się w istotny sposób.

### ***Stereochemia***

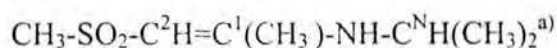
Stereochemia tej grupy związków jest szczególnie trudna do określenia ze względu na brak stałych sprzężenia w rezonansie  $^1\text{H}$  o charakterze stereochemicznym. Jedyne dostępne dane to wartość stałej sprzężenia  $^3\text{J}(\text{C}^{\text{N}}\text{H},\text{NH})$  w formach E i Z ( Tabela 4.8) wynoszące odpowiednio 7.3 i 9.0 Hz. W formie Z świadczy ona o transoidalnym ułożeniu protonów (konformacja Z- $\text{E}^{\text{t}}$  ) jakkolwiek należałoby oczekiwać wartości wyższej, ca. 13÷14 Hz. Metodą z wyboru w tym przypadku, do wyznaczenia stereochemii, jest technika NOE lub TOE $^{13}$  i ewentualnie stałe sprzężenia  $^3\text{J}(\text{C}^2,\text{NH})$  i  $^3\text{J}(\text{C}^1,\text{C}^{\text{N}}\text{H})$  jeżeli mogłyby być wyznaczone z widm  $^{13}\text{C}$ . $^{14}$  Należy tu zaznaczyć, że obydwie techniki są komplementarne. Technika NOE,

rejestrująca uśrednione pole relaksacji protonów, umożliwia ocenę wszystkich stopni swobody rotacji wokół wiązań jednocześnie, natomiast stałe sprzężenia dalekiego zasięgu  $^3J(C,H)$  są sondami specyficznymi dla określonego kąta torsyjnego. Dlatego dla związku **S8** użyłem obydwu metod. W tej grupie związków brak jest dowodów bezpośrednich istnienia konformacji E-E, w której proton NH ma możliwość wewnątrzcząsteczkowego transferu do atomu C<sup>2</sup> w procesie tautomerizacji. Natomiast badania teoretyczne tego mechanizmu zakładają często istnienie takiej konformacji.

### *NOE równowagowe; modelowanie molekularne*

W tabeli 4.9 przedstawione są czasy relaksacji podłużnej T<sub>1</sub> sygnałów <sup>1</sup>H NMR w trzech tautomerach. Wyznaczono je w celu właściwego doboru czasu naświetlania grup protonów w eksperymencie równowagowego NOE oraz stwierdzenia ewentualnych różnic tego parametru dla różnych tautomerów.

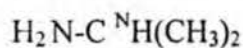
**Tabela 4.9** Czasy relaksacji podłużnej <sup>1</sup>H -T<sub>1</sub> (s ± 0.02 ) w tautomerach



Izomer	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	C <sup>2</sup> H	C <sup>1</sup> CH <sub>3</sub>	NH	C <sup>N</sup> H	C <sup>N</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Z	1.79	4.79	2.37	3.33	3.25	1.85
E	1.66	3.04	2.91		2.51	1.85
b)	3.21	1.49	4.64		0.49	0.73
I-E	2.36	2.17	3.11		3.25	1.85

a) Próbkę odgazowaną; 10 mg w 0.7mL CDCl<sub>3</sub>, 27°C.

b) Dane dla odpowiednich sygnałów w  $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-C}^2\text{H}_2\text{-C}^1=\text{O}(\text{CH}_3)$  i aminie



Widać wyraźnie z danych z tabeli 4.9, że czasy relaksacji podłużnej są bardzo zbliżone dla odpowiednich sygnałów we wszystkich trzech formach tautomerycznych. Biorąc pod uwagę te czasy relaksacji zaplanowano eksperymenty równowagowe NOE w temperaturze  $-10 \div -15^\circ$  aby uniknąć wpływu wymiany chemicznej na wewnątrzcząsteczkowe efekty NOE.

Wzajemne resztkowe takie zaburzenie uwzględnione jest w parametrze relaksacji wewnętrznej  $\rho^*$  w procesie kalibrowania efektów teoretycznych i eksperymentalnych NOE.

Modelowanie molekularne przestrzeni konformacyjnej form Z i E w enamianie **S8**

przeprowadzono z wykorzystaniem programu PCMODEL<sup>15</sup> umożliwiającego w opcji MULT ROT (multiple rotation) badanie przestrzeni konformacyjnej kilku stopni swobody w cząsteczkach acyklicznych. Protokół postępowania z wykorzystaniem NOE równowagowego i modelowania molekularnego do badania stereochemii cząsteczek został opracowany, między innymi<sup>16,17</sup>, w zespole prof. L. Kozerskiego<sup>18,19</sup>. Postępując według tej procedury wyznaczone zostały rodziny konformacji o najniższej energii w przedziale energetycznym 10 kcal i obliczone dla nich wartości teoretyczne NOE były porównywane z wartościami eksperymentalnymi używając parametru RMS<sup>20</sup> jako współczynnika dopasowania.

W tabelach 4.10 i 4.11 przedstawione są eksperymentalne wartości NOE dla formy Z oraz konformacje o najniższej energii z procesu modelowania molekularnego oraz współczynniki RMS ich dopasowania do wartości eksperymentalnych.

Wprawdzie wartości RMS nie są niskie jednak konformacja nr 27 z tabeli 4.11 wykazuje najlepszą zgodność z eksperymentem i jest to konformacja typu Z-E<sup>1</sup> na schemacie 4.4 z wiązaniem wodorowym (kąt torsyjny Me-S-C<sup>2</sup>-C<sup>1</sup>;  $124^\circ$ ). Uśrednianie 20 % konformacji nr



10 (Z-E<sup>c</sup>) z konformacją 27 obniża RMS do wartości 0.299, jednak nie jest to zmiana istotna statystycznie.

**Tabela 4.10** Eksperymentalne wartości równowagowego NOEs dla tautomeru **Z-S8** zmierzone w CDCl<sub>3</sub> w temperaturze -15°C. W nawiasie podane są wartości NOE obliczone dla konformeru o najniższej energii z obliczeń *ab initio* DFT. Szacowany błąd pomiaru wynosi ±1%. Gwiazdką zaznaczono możliwy błąd eksperymentu.<sup>a)</sup>

Nasypany Proton	Obserwowany proton				
	NOE (%)				
	Z-NH	Z-C <sup>2</sup> H	Z-C <sup>N</sup> H	Z-Sme	Z-C <sup>1</sup> Me
Z-NH		1.6 (0.9)	3.1 (2.2)	0.2 (0.1)	0.2 (0.1)
Z-C <sup>2</sup> H	0.8 (0.7)		0.2 (-0.1)	0.1 (0.4)	3.0 (1.2)
Z-C <sup>N</sup> H	3.8 (2.4)	2.4 (-0.2)		2.2 (0.0)	5.9* (1.7)
Z-SMe	3.3 (0.8)	5.5 (5.3)	0.5 (0.0)		-0.2 (0.0)
Z-C <sup>1</sup> Me	0.4 (0.9)	21.0 (18.0)	12.1 (19.1)	-0.6 (0.0)	

a) Rozbieżność pomiędzy wartościami teoretyczną i eksperymentalną jest prawdopodobnie związana z innym czasem korelacji rotacji grupy metylowej w stosunku do czasu korelacji dla całej cząsteczki, co nie jest formalnie ujęte w programie NOE.

Oznacza to, że jest preferowany model monokonformacyjny typu Z-E<sup>t</sup> na podstawie wyników NOE o takiej precyzji. Wyklucza to raczej sugestię, że możliwa jest w tym przypadku mieszanina konformacji z niewielkim udziałem formy Z-E<sup>c</sup>. Przemawiać za modelem dwukonformacyjnym mógłby natomiast fakt iż stała sprzężenia <sup>3</sup>J(C<sup>N</sup>H,NH), 9.0 Hz, jest obniżona w stosunku do oczekiwanej wartości rzędu 13 Hz dla konformacji Z-E<sup>t</sup>.

**Tabela 4.11** Parametry konformacji o najniższej energii dla **Z-S8**. Konformacje najlepiej dopasowane do eksperymentalnych wartości NOE są zaznaczone wytłuszczonym drukiem. Wartość  $RMS_{NOE}$  obliczano używając parametru relaksacji zewnętrznej 2.1 Å

Nr	Energia kcal mol <sup>-1</sup>	Kąt torsyjny			Typ konformacji	$RMS_{NOE}$
		Me-S-C <sup>2</sup> -C <sup>1</sup>	C <sup>2</sup> -C <sup>1</sup> -N-C <sup>N</sup>	C <sup>1</sup> -N-C <sup>N</sup> -H		
<b>1</b>	<b>3.21</b>	<b>76.1</b>	<b>-171.7</b>	<b>-33.0</b>	<b>Z-E<sup>t</sup></b>	<b>0.375</b>
<b>17</b>	<b>3.57</b>	<b>163.6</b>	<b>-174.4</b>	<b>-31.1</b>	<b>Z-E<sup>t</sup></b>	<b>0.380</b>
<b>27</b>	<b>3.72</b>	<b>124.0</b>	<b>170.4</b>	<b>33.8</b>	<b>Z-E<sup>t</sup></b>	<b>0.359</b>
<b>35</b>	<b>3.85</b>	<b>111.0</b>	<b>166.8</b>	<b>27.8</b>	<b>Z-E<sup>t</sup></b>	<b>0.382</b>
7	6.41	-73.6	170.9	-160.0	Z-E <sup>c</sup>	0.800
10	6.58	-57.7	143.3	-146.4	Z-E <sup>c</sup>	0.745
5	8.39	50.8	122.7	-158.6	Z-E <sup>c</sup>	0.829
<b><i>ab initio</i></b>		<b>108.3</b>	<b>-171.9</b>	<b>-28.7</b>	<b>Z-E<sup>t</sup></b>	<b>0.369</b>
<i>ab initio</i>		101.4	162.0	-179.9	Z-E <sup>c</sup>	0.835
<b><i>ab initio</i><sup>a</sup></b>		<b>119.5</b>	<b>-166.4</b>	<b>-30.6</b>	<b>Z-E<sup>t</sup></b>	<b>0.374</b>

<sup>a</sup> Dane z obliczeń DFT *ab initio*, pozostałe dotyczą metody HF.

**Tabela 4.12** Eksperymentalne wartości NOE dla **E-S8** zmierzone w CDCl<sub>3</sub> w -15°C. W nawiasie podano wartości dla konformacji o najniższej energii z obliczeń *ab initio* DFT. Szacowana dokładność pomiaru NOE wynosi ±1%. Gwiazdką zaznaczono możliwy błąd pomiaru.

Naświetlany proton	Obserwowany proton				
	NOE (%)				
	E -C <sup>2</sup> H	E -NH	E -C <sup>N</sup> H	E -Sme	E -C <sup>1</sup> Me
E -C <sup>2</sup> H		1.0 (0.1)	19.1 (18.9)	0.8 (0.3)	0.5 (0.1)
E -NH	1.5 (0.2)		1.9 (2.8)	0.8 (0.0)	5.3* (1.4)
E -C <sup>N</sup> H	22.9 (21.9)	3.6 (2.1)		1.2 (0.0)	1.2 (0.0)
E -SMe	5.6 (3.6)	2.3 (0.1)	0.7 (-0.5)		2.5 (0.3)
E -C <sup>1</sup> Me	4.2 (1.4)	11.7 (13.1)	1.9 (-0.1)	2.4 (0.3)	

W tabelach 4.12 i 4.13 podane są wartości NOE oraz teoretyczne, wygenerowane w polu siłowym MMX oraz z obliczeń *ab initio*, konformacje dla formy E.

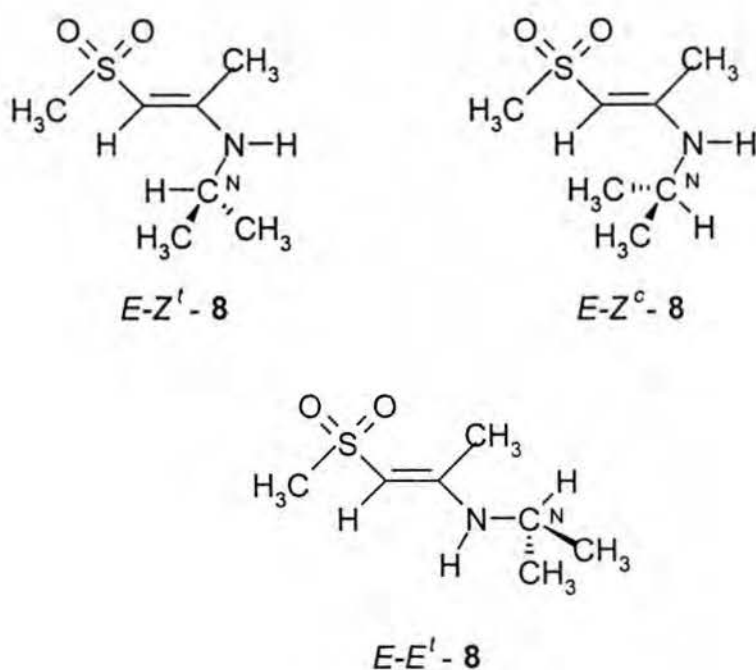
**Tabela 4.13** Parametry konformacji o najniższej energii związku E-S8 w polu siłowym MMX. Konformacje najlepiej dopasowane do wartości NOE równowagowego podane są wytłuszczonym drukiem.  $RMS_{NOE}$  obliczono używając parametru relaksacji zewnętrznej 2.2 Å. Podane są również odpowiednie kąty torsyjne konformacji z obliczeń *ab initio* oraz dla struktury krystalograficznej.

Nr	Energia kcal mol <sup>-1</sup>	Kąt torsyjny			Typ konformacji	RMS <sub>NOE</sub>
		Me-S-C <sup>2</sup> -C <sup>1</sup>	C <sup>2</sup> -C <sup>1</sup> -N-C <sup>N</sup>	C <sup>1</sup> -N-C <sup>N</sup> -H		
2	3.93	-71.2	167.2	-14.25	E-E <sup>t</sup>	1.310
<b>9</b>	<b>4.02</b>	<b>-55.3</b>	<b>-11.1</b>	<b>-26.2</b>	<b>E-Z<sup>t</sup></b>	<b>0.253</b>
17	4.09	77.0	12.8	25.3	E-Z <sup>t</sup>	0.240
6	4.17	-175.6	12.5	25.2	E-Z <sup>t</sup>	0.250
5	4.17	175.3	-15.2	-21.9	E-Z <sup>t</sup>	0.248
13	4.19	-176.6	-10.7	-26.8	E-Z <sup>t</sup>	0.252
3	7.68	-165.4	-146.3	140.7	E-E <sup>c</sup>	1.218
<i>Rtg</i>		<b>-67.4(2)</b>	<b>-9.7(2)</b>	<b>41.5</b>	<b>E-Z<sup>t</sup></b>	<b>0.251</b>
<i>Ab initio</i>		<b>92.8</b>	<b>-0.2</b>	<b>-38.1</b>	<b>E-Z<sup>t</sup></b>	<b>0.235</b>
<i>Ab initio</i> <sup>a</sup>		94.4	-153.1	-42.0	E-E <sup>t</sup>	1.218
<i>Ab initio</i> <sup>a</sup>		<b>97.7</b>	<b>4.52</b>	<b>-40.8</b>	<b>E-Z<sup>t</sup></b>	<b>0.226</b>

<sup>a</sup> Dane z obliczeń DFT *ab initio*, inne dotyczą metody HF.

Wybrane planarne konformacje związku E-S8 są przedstawione na schemacie 4.5.

Z wartości NOE, pomiędzy protonami C<sup>2</sup>H i C<sup>N</sup>H, wyraźnie wynika, że konformacja typu E-Z<sup>t</sup> jest konformacją dominującą. Zarówno w obliczeniach *ab initio* jak i MMX generowane są konformacje typu E-Z<sup>t</sup> nieplanarne (kąt torsyjny C<sup>1</sup>-N-C<sup>N</sup>-H ca. 30°). Również konformacja typu E-E<sup>t</sup> w polu MMX lub *ab initio* ma kąt torsyjny tego samego rzędu. Uśrednienie 5% konformacji typu E-E<sup>t</sup> (nr 2) z 95% konformacji E-Z<sup>t</sup> (nr 17) obniża RMS do wartości 0.233. Wynik ten statystycznie nie jest istotny. Dla konformacji o najlepszym



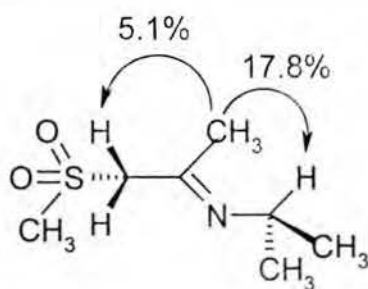
**Schemat 4.5**

współczynnika dopasowania,  $RMS = 0.240$ , przedział wartości  $RMS$  pomiędzy  $0.191$  i  $0.329$  stanowi przedział w obrębie którego nie można rozróżnić konformacji, dla pomiarów NOE o takiej dokładności jak przedstawiono w tabelach. Oznacza to, że przedstawione w tabeli 4.13 konformacje zaznaczone wytłuszczonym drukiem w taki sam sposób definiują model monokonformacyjny. Statystycznie istotne uznanie modelu dwukonformacyjnego miałyby miejsce wtedy gdyby wartość współczynnika  $RMS$  w wyniku uśredniania konformacji spadła poniżej dolnej wartości przedziału  $0.19 - 0.329$ . Jakkolwiek eksperyment NOE jest w tym przypadku znacznie precyzyjniejszy niż w przypadku tautomeru Z (niższe wartości  $RMS$ ) to jednak nie potwierdza wprost informacji płynącej z wartości  $^3J(C^N H, NH)$ ,  $7.3$  Hz. Świadczy ona, generalnie, o niepłaskości konformacji w modelu o dominacji jednej konformacji lub mieszaninie konformacyjnej planarnych i/lub skręconych konformacji.

Z eksperymentu DNMR w temperaturze  $-60^\circ C$  nie udało się również uzyskać bezpośredniego dowodu na obecność konformacji typu  $E-E^t$  (widmo na rys. 4.2) ponieważ w

związku tym nie obserwuje się procesu spektralnego tak jak w związku S3, związanego z zahamowaniem rotacji wokół wiązania C<sup>1</sup>-N. W konkluzji tych eksperymentów można zatem stwierdzić, że równowagowe efekty NOE sugerują model preferencji jednej konformacji w obydwu przypadkach tautomerów enaminowych w badanym związku wokół wiązań C<sup>1</sup>-N i N-C<sup>N</sup>. W polu siłowym MMX i *ab initio* generowane są nieplanarne konformacje wokół wiązania N-C<sup>N</sup>. Skręcenie wiązania C<sup>1</sup>-N jest minimalne, ca. 10°, co jest związane z koniecznością utrzymania stabilizacji termodynamicznej wynikającej z delokalizacji wolnej pary elektronowej atomu azotu, natomiast skręcenie wiązania N-C<sup>N</sup> wynosi ok. 30°. Informacji o ewentualnym skręceniu wokół wiązań C<sup>1</sup>-N i N-C<sup>N</sup> nie można szukać w eksperymencie NOE natomiast pewne przesłanki dotyczące charakteru konformacji wokół tych wiązań uzyskać można właśnie z wartości <sup>3</sup>J(C,H) ( patrz dalej). Warto w tym miejscu zwrócić uwagę, że obydwa kąty torsyjne wygenerowane w polu MMX lub *ab initio* znajdują potwierdzenie w wartościach wyznaczonych w strukturze krystalicznej związku.

Konformacja i konfiguracja iminy w S8 przedstawiona jest na schemacie 4.6



E-8-1

Schemat 4.6

Konfigurację E iminy potwierdzają wartości NOE pokazane na Schemacie 4.6 uzyskane w

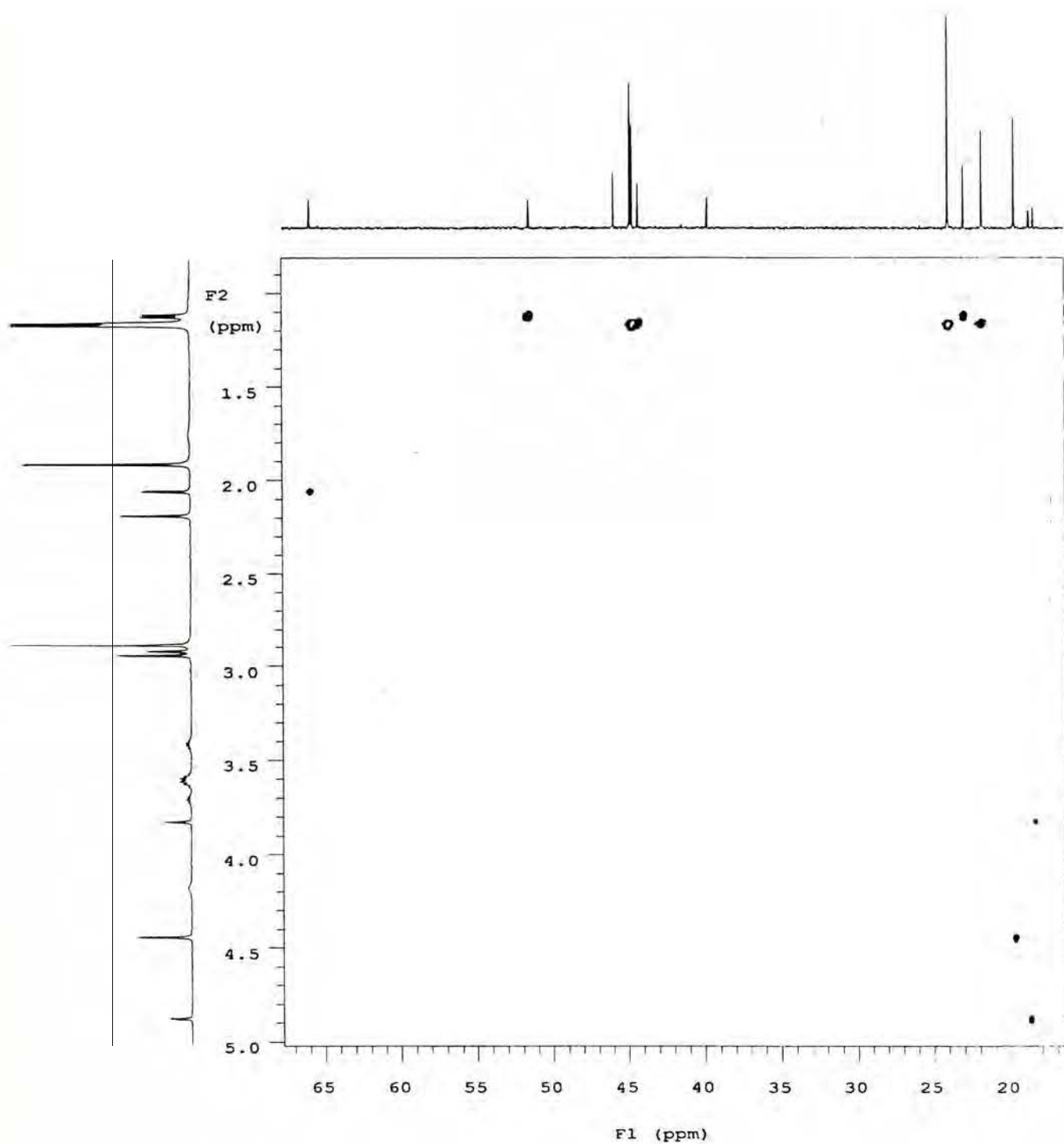
roztworze  $\text{CDCl}_3$  w temperaturze  $-10$  i  $-15^\circ \text{C}$ . Kąt torsyjny  $\text{S-C}^2\text{-C}^1\text{-N}$  obliczony metodą *ab initio* (tabela 4.1) wynosi dla większości acyklicznych związków ok.  $90^\circ$ , co ma bardzo istotne znaczenie dla rozważań nad mechanizmem tautomerizacji trzech form (patrz p. 4.5).

Alternatywnie można stereochemię iminy określić przy pomocy wartości stałych sprzężenia  $^1\text{J}(\text{C},\text{C})^{21,22}$ , które są bardzo diagnostycznym źródłem informacji o położeniu wiązania C-C w stosunku do wolnej pary elektronowej. W badanym przypadku iminy E należałoby oczekiwać wartości  $^1\text{J}(\text{C}^1, \text{C}^2)$  większej o ok. 8-10 Hz od wartości  $^1\text{J}(\text{C}^1, \text{C}^1\text{-CH}_3)$ . Niestety, stężenie iminy jest zbyt niskie dla przeprowadzenia eksperymentu INADEQUATE w tym przypadku. Powodzenie takiego przypisania zależy również od faktu, czy, formalnie identyczne atomy  $\text{C}^2$  i  $\text{C}^1\text{-CH}_3$  o hybrydyzacji  $\text{sp}^3$ , będą miały identyczne stałe sprzężenia z atomem  $\text{C}^1$ . Różnych wartości należy oczekiwać w związku z podstawieniem atomu węgla  $\text{C}^2$  silnie elektronoakceptorowym podstawnikiem  $\text{CH}_3\text{SO}_2$ .

### *Spektroskopia $^{13}\text{C}$*

Spektroskopia  $^{13}\text{C}$  jest metodą z wyboru, podobnie jak NOE, dla określenia przestrzeni konformacyjnej w tej grupie związków. Przypisania spektralne w widmie NBD (odsprzęgniętym od protonów - *Noise Band Decoupled*) mogą być jednoznacznie dokonane z pomocą widma korelacyjnego  $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}\text{-GHMB}$  (rys. 4.4) oraz znajomości przypisań spektralnych w  $^1\text{H}$  NMR.

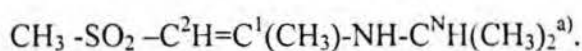
W tabeli 4.14 zebrane są przesunięcia chemiczne  $^{13}\text{C}$  dla trzech form tautomerycznych w związku S8.



Rys. 4.4. Widmo  $^{13}\text{C}$  NMR N-*i*-propylo-(1-metylosulfonylo-1-propenylo-2)-aminy, S8 (24 mg/0.7 mL  $\text{CDCl}_3$ ) wykonane techniką odwrotnej detekcji  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -GHMBC z

wykorzystaniem transferu polaryzacji protonów sprzężonych stałymi sprzężenia dalekiego zasięgu.

**Tabela 4.14** Przesunięcia chemiczne  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (ppm) i stałe sprzężenia  $^n\text{J}$  ( Hz) w tautomerach



Isomer	$\text{CH}_3-\text{SO}_2$	$\text{C}^2$	$\text{C}^{1, \text{b)}$	$\text{C}^1-\text{CH}_3$	$\text{C}^{\text{N}}\text{H}$	$\text{C}^{\text{N}}-\text{CH}_3$
Z	44.29 $^1\text{J}; 144.5$	87.07 $^1\text{J}; 176.5$ $^3\text{J}(\text{NH}); 2.5$ $^3\text{J}(\text{C}^1-\text{CH}_3); 5.2$	156.13	19.65 $^1\text{J}; 128.9$ $^3\text{J}(\text{H}^2); 5.2$ $^3\text{J}(\text{NH}); 6.2$	44.8	24.0
E	45.92 $^1\text{J}; 144.5$	91.48 $^1\text{J}; 167.0$ $^3\text{J}(\text{NH}); 6.5$ $^3\text{J}(\text{C}^1-\text{CH}_3); 3.3$	154.93	18.64	44.69	21.84
I-E	39.72 $^1\text{J}; 138.7$	65.84 $^1\text{J}; 138.1$	157.31	18.42 $^1\text{J}; 128.4$	51.54	23.01

- a) Przesunięcia chemiczne i stałe sprzężenia były wyznaczone z roztworu  $\text{CDCl}_3$  zawierającego 25 mg substancji w 0.7 mL rozpuszczalnika. Widma wykonano w eksperymencie monoimpulsowym w detekcji wprost bez rozprzęgnięcia od protonów w czasie akwizycji ( widma HR ). Przypisania sygnałów były oparte na widmie GHMBC wykonanym dla tego samego roztworu.
- b) Ze względu na skomplikowany kształt multipletów spinowych stałe sprzężenia dalekiego zasięgu były wyznaczone w eksperymencie HECADE ( tabela 4. 15)

Charakterystyczny jest fakt, że przesunięcia chemiczne dla odpowiednich atomów węgla w tautomerach ( z wyjątkiem atomów  $\text{C}^2$  i  $\text{C}^{\text{N}}$  w iminie) różnią się niewiele. Można to przyjąć jako wskazówkę, że trzy izomery w równowadze mają podobną ilość efektów sterycznych wpływających na wartości  $\delta^{13}\text{C}$ , jak np. efektów stłoczenia przestrzennego.



Komplementarne do NOE i modelowania molekularnego informacje można otrzymać z widm  $^{13}\text{C}$  z zachowaną informacją o sprzężeniach spinowych  $^n\text{J}(\text{C},\text{H})$ <sup>23,24</sup> (widma HR). Stereochemicznie istotne są stałe sprzężenia przez trzy wiązania w stosunku do atomów węgla  $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^1$  i  $\text{C}^1\text{-CH}_3$ . Niektóre z nich można otrzymać wprost z widm typu HR (są to np. wartości przedstawione w tabeli 4.14). Natomiast sygnały atomów węgla  $\text{C}^1$  w trzech formach tautomerycznych są zbyt skomplikowane aby odczytać prawidłowo stałe sprzężenia z trzema różnymi grupami protonów z widm HR. W tym celu zastosowana była wspomniana wcześniej technika HECADÉ.<sup>25</sup> Niżej przedstawiona jest analiza stereochemiczna w tej grupie związków przeprowadzona na podstawie interpretacji wartości stałych sprzężenia dalekiego zasięgu  $^n\text{J}(\text{C},\text{H})$ .

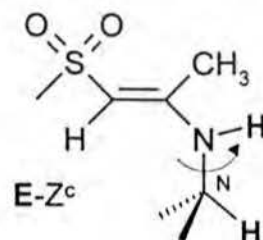
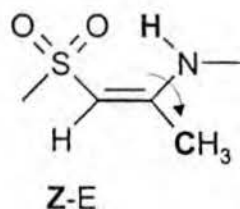
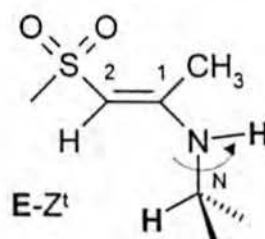
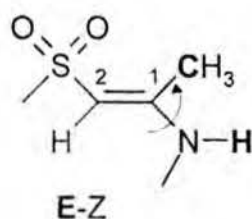
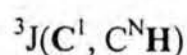
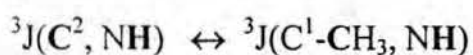
Problem stereochemiczny dotyczący wiązań  $\text{C}^1\text{-N}$  i  $\text{N-C}^{\text{N}}$  jest przedstawiony na schemacie 4.7.

Wspomniałem uprzednio, że eksperymenty NOE stanowią sondę stereochemiczną łącznie opisującą obydwa stopnie swobody. Natomiast przedstawione na schemacie 4.7 stałe sprzężenia pozwalają na selektywne analizowanie konformacji dla obydwu kątów torsyjnych. Widma  $^1\text{H}$  NMR składające się niemal wyłącznie z singletów nie umożliwiają prostej ewaluacji stereochemii wokół wiązań  $\text{S-C}^2$ ,  $\text{C}^2=\text{C}^1$ ,  $\text{C}^1\text{-N}$  i  $\text{N-C}^{\text{N}}$ .

Na rys. 4.5 przedstawione są trzy sytuacje w badanej grupie związków, w których technika HECADÉ jest szczególnie użyteczna:

- Stałe sprzężenia do trzech różnych grup protonów mają bardzo zbliżone wartości lecz żadna z nich nie może być precyzyjnie odczytana z koincydentalnie ukształtowanego regularnego multipletu. Przypadek taki ma miejsce dla rezonansu atomu  $\text{C}^1$  formy iminowej w **S8** (rys. 4.5a).

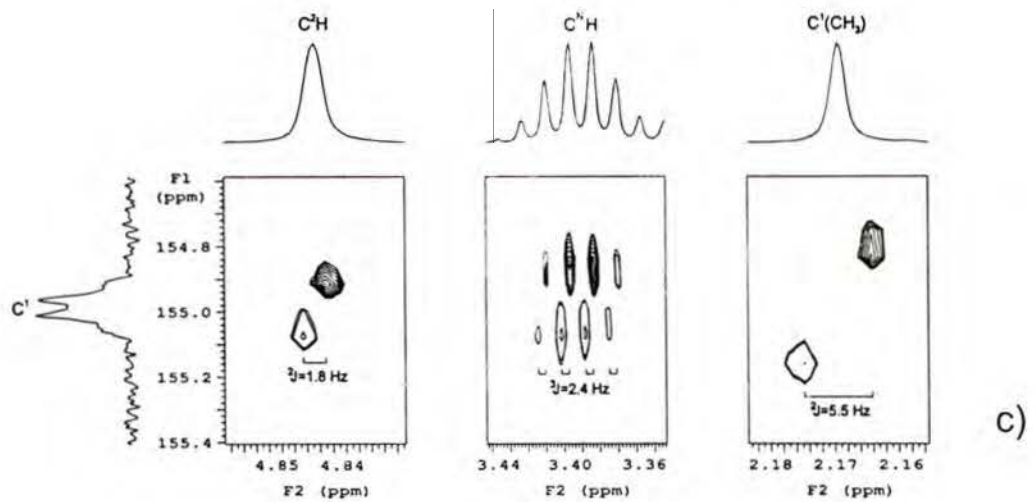
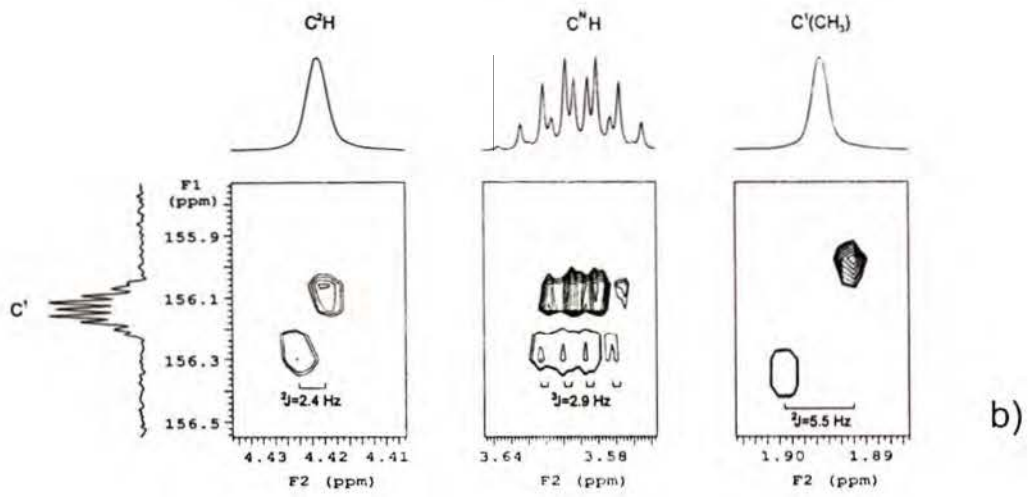
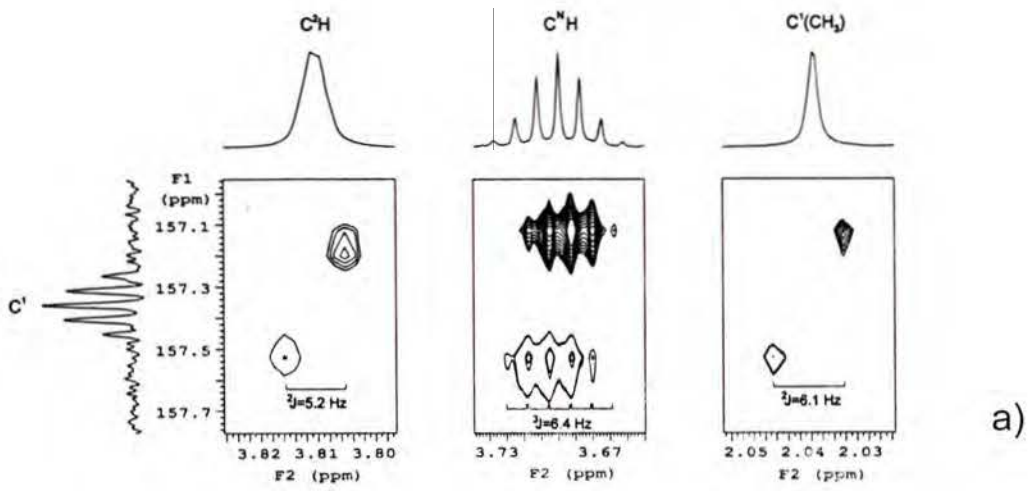
- Stałe sprzężenia do trzech różnych grup protonów mają bardzo różne wartości tworząc nieregularny multiplet nie podlegający prostej analizie. Przypadek taki ma miejsce dla rezonansu C<sup>1</sup> formy Z w S8 (rys. 4.5 b).



Schemat 4.7

Oznaczenia stereochemiczne użyte na schemacie 4.7, podobnie jak na schemacie 4.4, opisują konfigurację na wiązaniu podwójnym (wytłuszczonym drukiem), konformację wokół wiązania C<sup>1</sup>-N i konformację wokół wiązania N-C<sup>N</sup> zaznaczoną w indeksie górnym dla transoidalnego (t) i cisoidalnego (c) ułożenia protonów.

- Multiplet w widmie HR może mieć poszerzone linie w związku z podobnymi wartościami stałych sprzężenia i/lub sprzężenia z protonem, który ma charakter dynamiczny (np. NH). Przypadek taki ma miejsce dla rezonansu C<sup>1</sup> formy E w S8 (rys. 4.5c).



**Rys 4.5** Ilustracja zastosowania techniki HECADe do wyznaczania wartości stałych sprzężenia dalekiego zasięgu  ${}^nJ(C,H)$  z widm korelacyjnych 2D. Kształt protonowych multipletów spinowych podany jest na osi F2 a na osi F1 kształt multipletów spinowych atomów węgla w widmie 1D HR.

W tabeli 4.15 przedstawione są stałe sprzężenia dalekiego zasięgu dla wybranych związków uzyskane z widm 2D takich jak przedstawione na rys. 4.5 i analizowanych dla rezonansu atomów węgla  $C^1$ ,  $C^2$  i  $C^1-CH_3$  dla związków **S8**, **S10**, **S11**, **S13**. Poza tym dla związków **S3**, **S9** przedstawione są niektóre dane dostępne z widm HR. Niektóre z przedstawionych danych mają bezpośrednie znaczenie sond stereochemicznych (przedstawione na schemacie 4.7) natomiast inne były użyte jako pomocnicze dane do symulacji multipletów spinowych w widmach HR jeżeli bezpośrednio nie można było uzyskać danych z widm 2D (jak np. w przypadku trzecim dla rezonansu NH). Symulacje były prowadzone z wykorzystaniem standardowego oprogramowania firmy Varian VNMR.

Przedstawiona poniżej analiza stałych sprzężenia wicynalnych  ${}^3J(C,H)$  powinna zostać oparta na znajomości teoretycznych zależności wartości  ${}^3J$  w funkcji kąta torsyjnego  $\varphi$  typu równania Karplusa dla rozpatrywanych ścieżek sprzężenia. Zależności takich dla badanych sprzężeń nie ma. Wiadomo natomiast, że zależności takie bardzo silnie zależą od obecności i położenia heteroatomu w ścieżce sprzężenia. Dlatego posłużyłem się modelowym układem najbardziej zbliżonym do badanych ścieżek sprzężenia, zawierającym motyw  $Csp^2-N-C-H$  dla którego przybliżone wartości  ${}^3J(C, H)$  dla kątów torsyjnych  $\varphi = 0$  i  $180^\circ$  wynoszą odpowiednio 3 i 7 Hz.<sup>26</sup>

Na podstawie danych z tabeli 4. 15 można wyciągnąć wniosek, że konformacje wokół wiązania  $C^1-N$  w przedstawionych w tabeli związkach są typu Z-E w enaminach Z i typu E-Z w enaminach E. Związki **S3** i **S4** dostarczają wartościowych informacji, ponieważ

dominujące konformacje są, odpowiednio, E-Z i E-E co jest widoczne na podstawie przedstawionych tu danych i potwierdza informacje uzyskane wcześniej z widm  $^1\text{H}$  DNMR. Sugerują to stałe sprzężenia pomiędzy  $\text{C}^2$ , NH odpowiednio dla form E-E( w mieszaninie z 10 % formy E-Z) 2.8 Hz w S4 i 7.0 Hz dla formy E-Z, w S3.

**Tabela 4.15** Stałe sprzężenia  $^n\text{J}$  (C,H) ( $\pm 0.2$  Hz) w wybranych  $\beta$ -sulfonyloenaminach.

	Izomer	$^2\text{J}$		$^3\text{J}$								
		$\text{C}^1, \text{C}^2\text{H}$	$\text{C}^1, \text{CH}_3$	$\text{C}^1, \text{C}^{\text{NH}^{\text{a}}}$	$\text{C}^2, \text{C}^1\text{CH}_3$	$\text{C}^2, \text{SCH}_3$ <small>d)</small>	$\text{C}^1\text{CH}_3, \text{NH}$ symul.	$\text{C}^1\text{CH}_3, \text{C}^2\text{H}$ exp.	$\text{C}^2, \text{NH}$ sym.	exp	sym.	
S3	Z										3.6	
	E-Z <sup>e)</sup>										7.0	
S4	Z										3.4	
	E <sup>f)</sup>										2.8	
S8	Z	2.4	5.5	2.9 (9.0)	5.2	1.2	6.2	5.0	5.0			2.8
	E	1.8	5.5	2.4 (7.3)	3.3	1.7	<sup>b)</sup>	6.4	<sup>b)</sup>			6.1
	I	5.2	6.1	6.4	2.9	1.9		2.6				
S9	Z				5.5		7.4	5.2			3.5	
	E				3.5		3.7	6.7			6.5	
S10	Z	1.9	5.5	3.9 (6.2)	5.3	1.0	6.1	5.0	5.0			2.4
	E	1.7	5.6	2.7 (5.1)	3.3	1.2	3.2	6.3	6.4			6.0
	I	5.3	6.1	7.0	3.0	1.3		2.5				
S11	Z	2.3	5.6	2.3(7.1)	5.4	1.5	6.1	5.0	5.0			2.6
	E	2.0		2.2 (6.7)	3.3	1.4	3.2	6.4	6.6			6.3
	I	5.2	6.1	6.7	3.1	1.7		2.1				
S13	Z	2.3	5.6		5.8		<sup>e)</sup>	5.2	<sup>e)</sup>			3.3
	E	1.4	5.4		3.1		3.7	6.9	6.8		8.2	7.6
S16	E-E										2.8 <sup>g)</sup>	

- Komplementarna stała sprzężenia  $^3\text{J}(\text{C}^{\text{NH}}, \text{NH})$  podana jest w nawiasie.
- Nie można symulować kształtu sygnału ponieważ w widmie HR sygnał grupy  $\text{CH}_3$  pokrywa się z sygnałem tej grupy w formie Z.
- Nie można symulować kształtu sygnału grupy Z- $\text{CH}_3$  ponieważ nakładają się sygnały *p*-tolilowych grup metylowych z sygnałem grupy Z- $\text{C}^1\text{CH}_3$ .
- Wartości  $^3\text{J}(\text{SCH}_3, \text{C}^2\text{H})$  są we wszystkich zbadanych przypadkach równe zero.

- e) Widmo wykonane w temperaturze  $-20^{\circ}\text{C}$ . Sygnał formy E-E jest zbyt poszerzony aby można wyznaczyć stałe sprzężenia rzędu 2- 3 Hz.
- f) Mieszanina form E-Z/E-E ( 1:9), widmo wykonane w temperaturze  $27^{\circ}\text{C}$  (tabela 4.2B).
- g) Stała ta może być również przypisana jako  ${}^2\text{J}(\text{C}^2, \text{C}^1\text{H})$ , analogiczną wartość takiej stałej obserwowano dla związku S4, w którym sygnał atomu węgla  $\text{C}^2$  ma kształt trypletu. W tym przypadku z dwu możliwych stałych sprzężenia obserwuje się tylko jedną.

W związku S13 ostatnia wartość jest większa, 7.6 - 8.2 Hz, o ok. 2 Hz od wartości w innych związkach. Ponieważ wartość ta jest najbliższa wartości modelowej (patrz wyjaśnienie wyżej) dla kąta  $\varphi = 180^{\circ}$ , dlatego można uznać ją za wartość graniczną dla rozpatrywanego typu ścieżki sprzężenia. Komplementarna stała sprzężenia  ${}^3\text{J}(\text{C}^1-\text{CH}_3, \text{NH})$  potwierdza konformacje E-Z w badanych E enaminach przedstawionych w tabeli.

Sonda stereochemiczną dla wiązania N- $\text{C}^{\text{N}}$  jest stała sprzężenia  ${}^3\text{J}(\text{C}^1, \text{C}^{\text{N}}\text{H})$  i komplementarna stała  ${}^3\text{J}(\text{NH}, \text{C}^{\text{N}}\text{H})$ . Pierwsza z tych stałych jest w zakresie 2.2 - 3.9 Hz w Z i E enaminach. To sugeruje, że dominująca konformacja wokół badanego wiązania w obydwu izomerach typu enaminy są konformacje Z- $\text{Z}^{\dagger}$  i E- $\text{Z}^{\dagger}$ . Komplementarna wicynalna stała sprzężenia  ${}^3\text{J}(\text{NH}, \text{C}^{\text{N}}\text{H})$  ma wartość oczekiwaną dla transoidalnego ułożenia protonów ok. 13 Hz. Taką wartość teoretyczną dla podobnego typu wiązania otrzymuje się stosując zmodyfikowane równanie Karplusa.<sup>27, 28</sup> Natomiast w obydwu izomerach E i Z w zbadanych przypadkach, umieszczonych w tabeli, ( w nawiasach) wartości te są mniejsze, co również może służyć do poparcia sugestii, że w obydwu izomerach wiązanie badane jest skrzyżowane w niejednakowym stopniu.

Inne stałe sprzężenia umieszczone w tabeli 4.15 mają również znaczenie stereochemiczne w badanych związkach dla innych stopni swobody. Tak więc stała sprzężenia  ${}^3\text{J}(\text{C}^2, \text{CH}_3)$  może być traktowana jako sonda konfiguracji na wiązaniu podwójnym

ponieważ jej wartości dla izomeru Z są o 40% większe niż w izomerze E a obserwowane zmiany wykraczają zdecydowanie poza błąd pomiaru. Stała ta może być zatem użyta w zastępstwie stałej  ${}^3J(C^1CH_3, C^2H)$ , używanej jako równoważnej do stałej  ${}^3J(H,H)$ . W badanych sulfonach wartości  ${}^3J(C^1CH_3, C^2H)$ , nie różnią się natomiast dostatecznie w izomerach Z i E. Podobny trend, jakkolwiek znacznie słabiej wyrażony w zmianach wartości  ${}^2J$ , niż w przypadku  ${}^3J(C^2, CH_3)$ , obserwuje się dla stałych  ${}^2J(C^1, C^2H)$ . Jako jedyna stała sprzężenia nie wykazująca zależności od stereochemii układu jest stała sprzężenia węgla olefinowego do protonów w łańcuchu bocznym,  ${}^2J(C^1, CH_3)$ . W końcu, stała sprzężenia  ${}^3J(S-CH_3, C^2H)$ , ok. 0 Hz w obydwu izomerach, może wskazywać na preferencję kąta torsyjnego  $CH_3-S-C^2=C^1$  rzędu  $80 - 100^\circ$  jakkolwiek rotacja dookoła wiązania S-C<sup>2</sup> jest z pewnością swobodna. Informacja ta jest szczególnie istotna w przypadku izomerów Z ponieważ sugeruje ona, że jeden z atomów tlenu grupy sulfonowej znajduje się w płaszczyźnie wiązania podwójnego co umożliwia tworzenie wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego.

Przedstawione wyżej dane potwierdzają wnioski uzyskane z modelowania molekularnego *ab initio* ( patrz niżej) i MMX oraz NOE dla związku **S8** i umożliwiają ponadto porównanie stereochemii w trzech grupach badanych β-sulfonyloenamin. Stałe sprzężenia  ${}^3J(SCH_3, C^2H)$  równe zero potwierdzają konformacje dogodne dla wiązania wodorowego w formie Z wokół wiązania S-C<sup>2</sup> ( ca.  $90 \div 110^\circ$ ). Jedynie w związku cyklicznym, **S17**, kąt ten jest zdecydowanie większy, ( tabela 4.1) co jest prawdopodobnie związane z odkształceniami pierścienia pięciocłonowego. Podobnie kąt torsyjny wokół wiązania C<sup>1</sup>-N z modelowania molekularnego jest zgodny z wartościami stałej sprzężenia  ${}^3J(C^2, NH)$  wynoszącymi  $2.5 \div 3.6$  Hz dla izomeru Z-E i około  $6.5 \div 7.6$  Hz dla izomeru E-Z. Obniżenie tej wartości w związku **S8** do 6.1 Hz może sugerować mieszaninę **dwóch planarnych** konformacji typu E-Z i E-E lub **jedną skręconą** konformację typu E-Z.

Podobna argumentacja dotyczy kąta torsyjnego wokół wiązania centralnego N-C<sup>N</sup> opisanego stałymi sprzężenia  ${}^3J(\text{C}^1, \text{C}^{\text{N}}\text{H})$  oraz  ${}^3J(\text{C}^{\text{N}}\text{H}, \text{NH})$ . W obydwu tych przypadkach eksperyment NOE przeprowadzony dla związku **S8** ilustruje komplementarność obydwu metod. O ile bowiem wartości stałych sprzężenia można, teoretycznie, interpretować jako wskazanie na model mono lub dwukonformacyjny, to eksperyment NOE wskazuje jednak na model dominacji jednej konformacji ponieważ mieszanie konformacji typu E-Z<sup>1</sup> i E-E<sup>1</sup> nie poprawiało współczynnika RMS w sposób statystycznie znaczący. Wartości stałych sprzężenia dalekiego zasięgu  ${}^nJ(\text{C}, \text{H})$  potwierdzają natomiast hipotezę, że rozpatrywane konformacje mogą być skrócone, co nie wynikało wprost z eksperymentów NOE.

Jest oczywiste, że ani eksperyment NOE ani zmierzone stałe sprzężenia dalekiego zasięgu  ${}^3J(\text{C}, \text{H})$  nie są dostatecznie precyzyjne aby móc na ich podstawie wykluczyć możliwość równowagi konformacyjnej z udziałem niewielkiej populacji innych niż opisane dominujące konformacje. Tym bardziej, że nie możemy przelożyć bezpośrednio zmierzonych stałych sprzężenia na kąty dwuosienne przy pomocy równań typu Karplusa ponieważ nie są one znane dla badanego typu wiązań. Zatem wnioski jakie są wyciągane na podstawie tych parametrów mogą być jedynie traktowane jako wskazanie na **preferowane konformacje** w równowadze konformacyjnej nie zaś jako ilościowe oszacowanie składu równowagi konformacyjnej.

Na rys. 4.6 przedstawione są profile energetyczne rotacji wokół zaznaczonych wiązań obliczone metodą *ab initio* dla izomeru E-S8. Eksperyment DNMR wskazuje na szybką rotację w skali czasu NMR w zakresie temperatur -60°C ~ +30°C. Bariery energetyczne widoczne na rys. 4.6 potwierdzają te obserwacje eksperymentalne ponieważ zahamowanie rotacji dla energii swobodnej aktywacji rzędu 10 ~ 12 kcal/mol można uzyskać w eksperymencie <sup>1</sup>H NMR w temperaturach poniżej -100°C w polu magnetycznym 11.7 T.

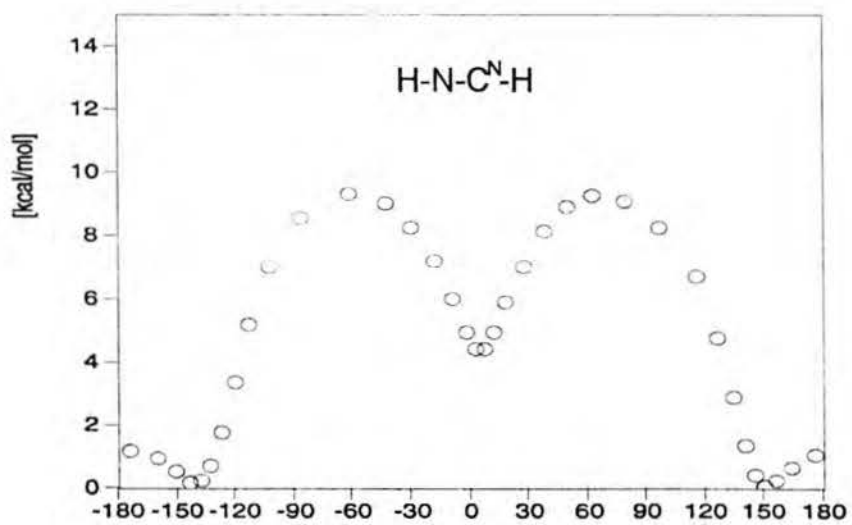
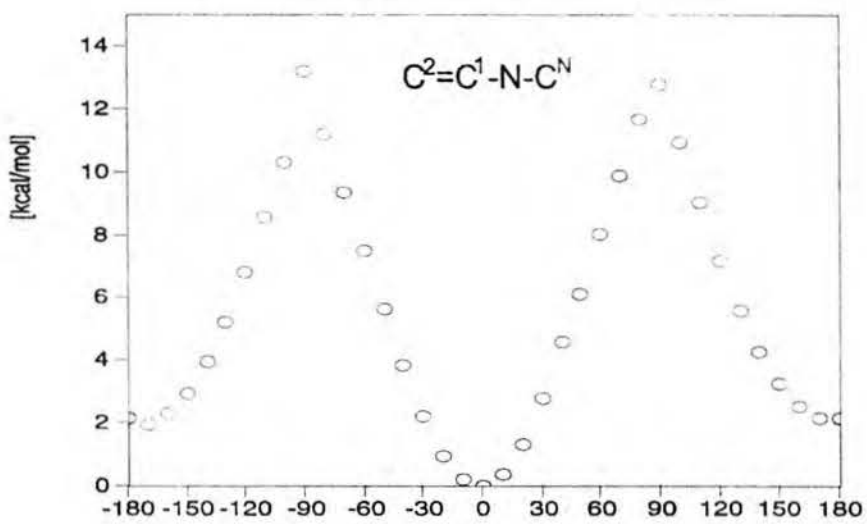
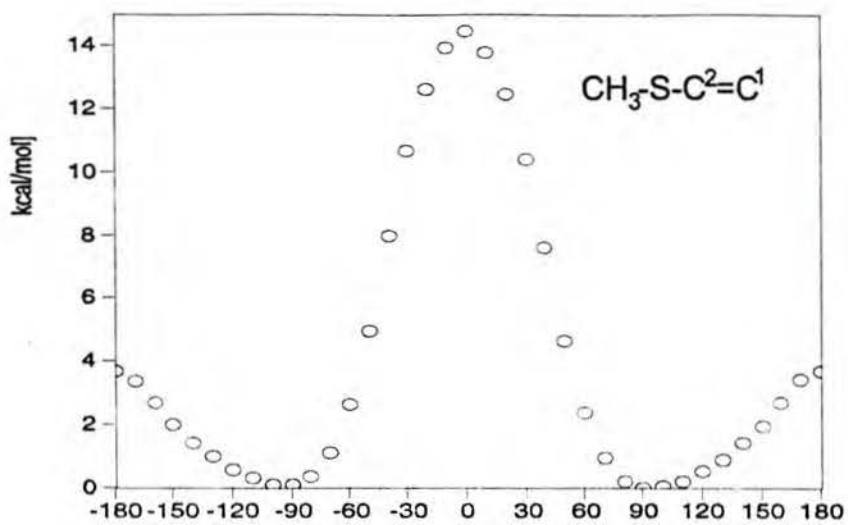


Profil energetyczny wiązania C-S-C<sup>2</sup>=C<sup>1</sup> wskazuje na uprzywilejowanie dwóch konformacji równocennych energetycznie oddzielonych barierą 14 kcal, o kątach torsyjnych - 90 i + 90°, dla których można oczekiwać wartości stałej sprzężenia <sup>3</sup>J( CH<sub>3</sub>S, C<sup>2</sup>H) ok. 0 Hz, będącej w zgodności z eksperymentem. Zazaczyłem już wcześniej, że nie jest znany teoretyczny potencjał typu równania Karplusa dla takiej ścieżki sprzężenia C,H jednak w większości znanych zależności Karplusa dla tego typu sprzężeń wicynalnych C,H przewiduje się wartości bliskie zera dla kątów torsyjnych w granicach 90 ~ 100°.

Profil energetyczny rotacji dookoła wiązania C<sup>1</sup>-N wskazuje również na dwie uprzywilejowane konformacje różniące się o 2 kcal/mol. Obliczenia te pokazują, że dominującą konformacją jest konformacja E-Z zgodnie z tym co obserwuje się w strukturze krystalograficznej tego związku oraz w roztworze na podstawie badań <sup>1</sup>H NOE i stałych sprzężenia charakteryzujących kąt torsyjny C<sup>2</sup>=C<sup>1</sup>-N-C<sup>N</sup>.

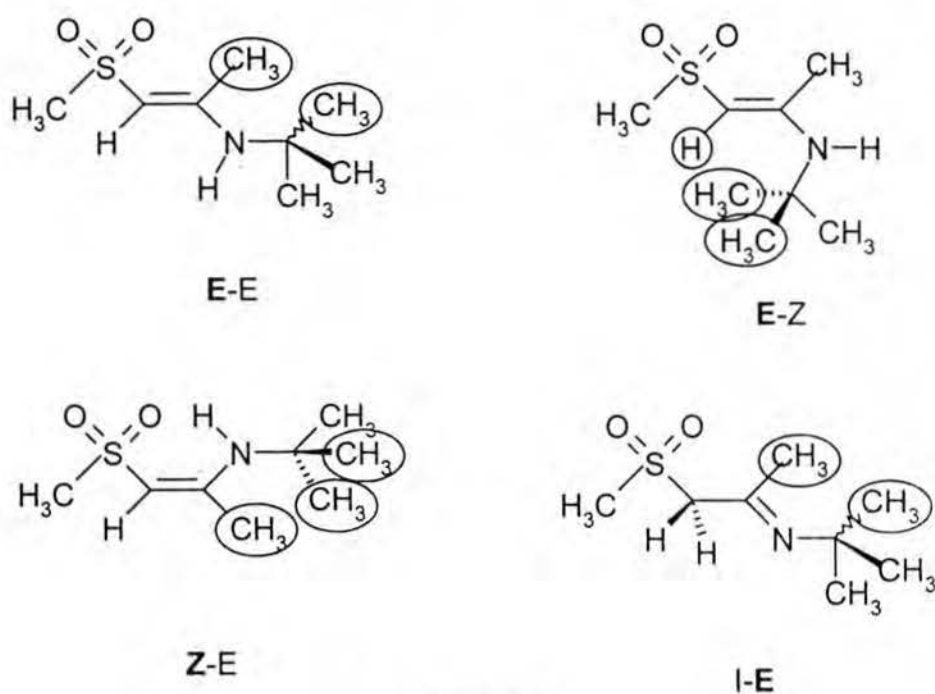
Profil energetyczny wiązania H-N-C<sup>N</sup>-H wskazuje również na dwie konformacje odległe o ponad 3 kcal/mol. W zgodności z rozkładem Boltzmana należy oczekiwać, że dominującą konformacją jest E-Z<sup>1</sup>. Kąt torsyjny, 150° dla tej konformacji wskazuje, że jest to konformacja skręcona.

Obliczenia teoretyczne potwierdzają więc eksperymentalnie zebrane obserwacje dotyczące tego kąta torsyjnego. Stała sprzężenia <sup>3</sup>J(NH,C<sup>N</sup>H) 7 Hz nie ulegająca zmianie w zakresie temperatur +30° ~ - 60° C wskazuje na preferencję jednej konformacji. typu transoidalnego, jednak nieznacznie skręconej. Mieszanie konformacji typu E-Z<sup>1</sup> i E-Z<sup>c</sup> nie powoduje istotnej statystycznie poprawy współczynnika RMS w eksperymencie <sup>1</sup>H NOE. Stała sprzężenia <sup>3</sup>J(C<sup>1</sup>, C<sup>N</sup>H) 2. 4 Hz również wskazuje na preferencję konformacji E-Z<sup>1</sup>.



**Rys. 4.6** Profile energetyczne obliczone metodą *ab initio* dla izomeru E- **S8** wokół zaznaczonych wiązań. Na osi rzędnych podana jest energia obliczona a na osi odciętych badany kąt torsyjny

Dodatkowego komentarza wymaga zdecydowanie bardziej skomplikowana ocena konformacji w związku **S9**, w którym nie ma żadnych wicynalnych stałych sprzężenia proton, proton. Na schemacie 4.8 przedstawione są możliwe do występowania składniki równowagi



**Schemat 4.8**

tautomerycznej dla tego związku z uwzględnieniem konformacji.

Jeżeli zastosować argumentację dotyczącą oddziaływań typu *peri* w pozycjach 1,8 w naftalenie dla zaznaczonych grup to w konformacji E-Z oddziaływania steryczne są słabsze (typu CH<sub>3</sub>, CH) aniżeli w formie Z i iminie I-E (typu CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>). Można na tej podstawie sugerować, że to jest przyczyną zwiększonej zawartości formy E w tym związku w porównaniu do związku **S8** i obniżenia populacji iminy I-E.

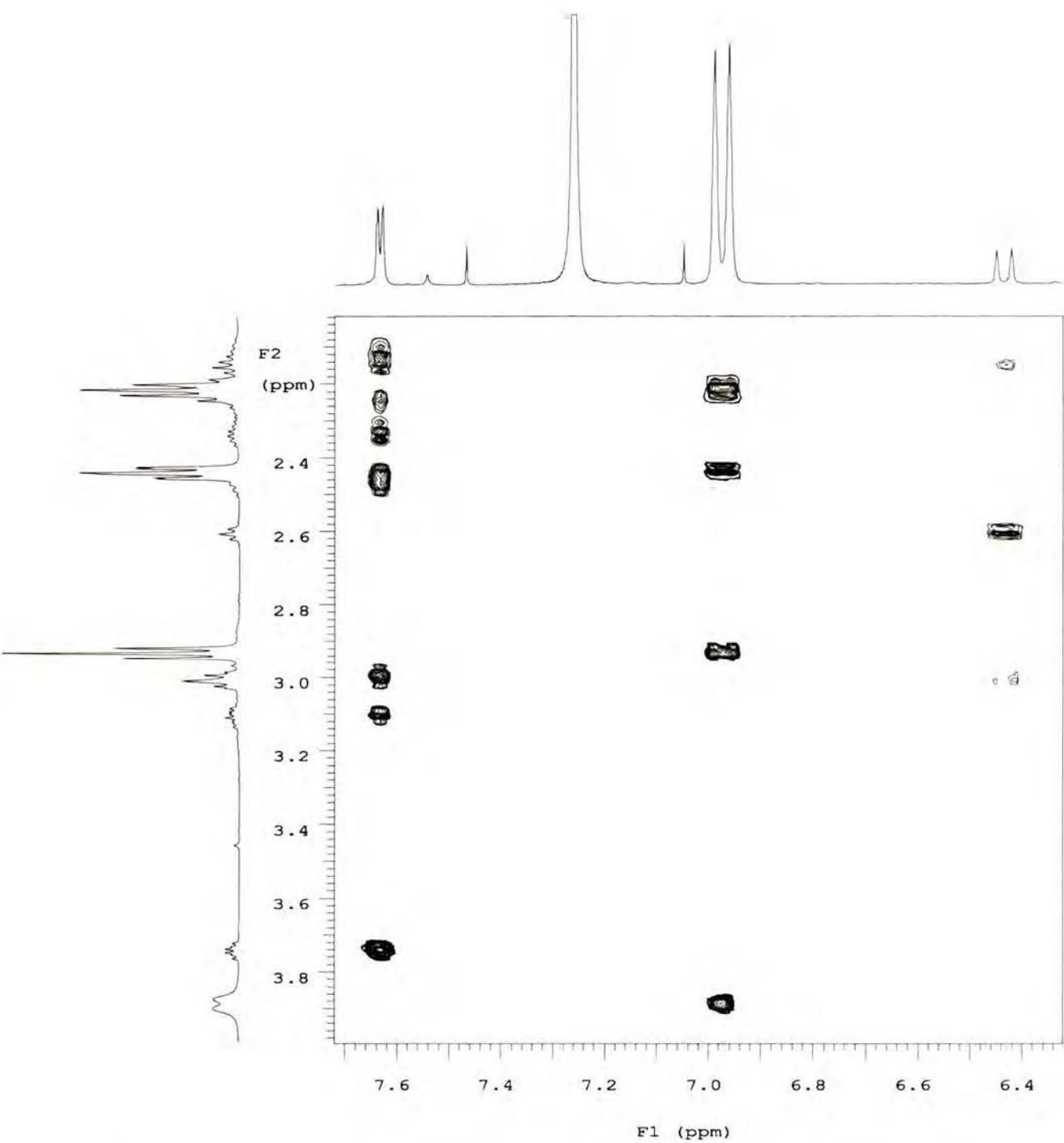
Taka dociekliwa analiza konformacyjna w tej grupie badanych  $\beta$ -sulfonyloenamin była podyktowana koniecznością stwierdzenia czy w tej grupie związków istnieje konformacja typu E-E. Konformacja ta jest obserwowana wprost w dwu pozostałych grupach badanych związków w temperaturze pokojowej lub obniżonej do  $-20^{\circ}\text{C}$ . Stwierdzenie występowania tej konformacji jest natomiast istotne dla dyskusji mechanizmu tautomerii enamina - imina ponieważ w badaniach teoretycznych konformacja ta jest rozpatrywana w mechanizmie wewnątrzcząsteczkowego transferu protonu NH.

### 4.3.3 $\beta$ -Metylopodstawione $\beta$ -sulfonyloenaminy

#### *Przypisania spektralne*

Widma związków acyklicznych w tej grupie nie mają charakteru widm dynamicznych. Konformacja wokół wiązania C1 - N jest ustalona. Dominującą formą w roztworze jest forma E-E w tautomerze E a forma Z-E w tautomerze Z. Związki cykliczne w formie iminowej mają natomiast centrum stereogenne na atomie C<sup>2</sup> co jest przyczyną wystąpienia nierównocенności geminalnych protonów w pierścieniu pięcioczłonowym. Przypisanie diastereotopowych protonów w formie iminowej oraz równocennych w formach E, Z jest możliwe z wykorzystaniem techniki TOCSY. Na rys. 4.7 przedstawiona jest część widma TOCSY ilustrująca ścieżki przeniesienia polaryzacji w obrębie trzech form tautomerycznych poczynając od znanych przypisań sygnałów C<sup>1</sup>H.

W widmie tym piki korelacyjne dla sygnału C<sup>1</sup>H iminy (7.63 ppm na osi F1) określają 7 wartości przesunięć chemicznych dla sygnałów alifatycznych iminy odczytanych na osi F2. Podobnie identyfikowane są wartości  $\delta$  protonów alifatycznych na osi F2 dla sygnału C<sup>1</sup>H enaminy E ( $\delta = 6.98$  na osi F1) i dla sygnału C<sup>1</sup>H enaminy Z ( $\delta = 6.43$  na osi F1).



Rys. 4.7 Widmo  $^1\text{H}$  TOCSY 1,1-ditlenku-2-(tert-butyloaminometylideno)-tetrahydrotiofenu S17.

### Równowaga tautomeryczna

W tej grupie  $\beta$ -sulfonyloenamin obserwuje się największe dysproporcje izomerów w równowadze tautomerycznej. W tabelach 4.16 i 4.17 przedstawione są wybrane, dostępne parametry spektralne z widm  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$  i  $^{17}\text{O}$  NMR. W związkach acyklicznych w rezonansie  $^{17}\text{O}$  rejestruje się tylko jeden izomer, E, ponieważ populacje innych są zbyt niskie. Natomiast w związkach cyklicznych, skład tautomeryczny bardzo silnie zależy od podstawnika na azocie i rozpuszczalnika; również można jednoznacznie przypisać tylko sygnały alifatyczne formy E, bez wykonywania widm TOCSY.

**Tabela 4.16** Wybrane wartości przesunięć chemicznych  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$  and  $^{17}\text{O}$  NMR w  $\beta$ -sulfonyloenaminach typu  $\text{C}_2\text{H}_5\text{-SO}_2\text{-C}^2(\text{CH}_3)=\text{C}^1\text{H-NHR}^2$  w  $\text{CDCl}_3$  w temperaturze  $27^\circ\text{C}$ .<sup>a)</sup>

Nr	R <sup>2</sup>	Izomer(x)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -S <sup>17</sup> O <sub>2</sub>	C <sup>2</sup> CH <sub>3</sub>	C <sup>1</sup> H	<sup>15</sup> N- <sup>1</sup> H	R <sup>2</sup>
<b>S 15</b>	CH <sub>3</sub>	E (0.84)	1.19, <sup>3</sup> J;7.4 2.90; 136.0	1.73, <sup>4</sup> J;0.8	6.97, <sup>3</sup> J;13.6 <sup>4</sup> J;0.8	-314.0; 4.05 <sup>b)</sup>	2.93, <sup>3</sup> J;4.8
		Z(0.10) <sup>c)</sup>	1.30(CH <sub>3</sub> ) <sup>e)</sup>	1.83	6.40, <sup>3</sup> J;13.1	-313.0; 6.3 <sup>b)</sup>	2.84, <sup>3</sup> J; 4.6
		I(0.06) <sup>c)</sup>	1.39(CH <sub>3</sub> ) <sup>c)</sup>	1.59, <sup>3</sup> J;7.0 3.82 <sup>d)</sup> , <sup>3</sup> J;7.0 <sup>3</sup> J;7.0	7.68, <sup>3</sup> J; 7.0, <sup>4</sup> J;1.5		3.40, <sup>4</sup> J; 1.5
<b>S 16</b>	<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	E (0.91)	1.21, <sup>3</sup> J;7.5 2.89; 135.6	1.71, <sup>4</sup> J;0.9	7.23, <sup>3</sup> J;14.2 <sup>4</sup> J;0.9	-273.8; 4.11, <sup>3</sup> J;14.1	1.27
		Z (0.07)	1.39, 2.98	1.83	6.58, <sup>3</sup> J;13.5 <sup>4</sup> J;0.5	-273.8; 6.7, <sup>3</sup> J;13.5	1.27
		I (0.02)		1.56, <sup>3</sup> J;7.0, 3.9 <sup>d)</sup> <sup>3</sup> J; 7.0, <sup>3</sup> J; 6.4	7.55, <sup>3</sup> J;6.4		

a) Próbki 10 mg w 0.7 mL rozpuszczalnika. Pomiar  $^1\text{H}$  NMR związku **S15** wykonany zaraz po rozpuszczeniu. Przesunięcia chemiczne  $^{17}\text{O}$  i  $^{15}\text{N}$  kursywą.

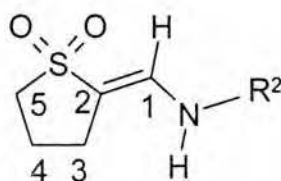
b) Szeroki dublet

c) Większość sygnałów pokrywa się z sygnałami formy E.

d) Proton na atomie C<sup>2</sup> w iminie.

e) Przypisania mogą być zamienione.

**Tabela 4.17** Przesunięcia chemiczne  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$  NMR (w ppm) w  $\beta$ -sulfonyloenaminach w roztworze  $\text{CDCl}_3^{\text{a, b, c)}$ .



Nr	R <sup>2</sup>	Izomer (x)	C <sup>5</sup> H <sub>2</sub>	C <sup>4</sup> H <sub>2</sub>	C <sup>3</sup> H <sub>2</sub>	C <sup>2</sup> H	C <sup>1</sup> H	<sup>15</sup> N- <sup>1</sup> H	R <sup>2</sup>
S17	<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	E(0.58)	2.93 <sup>3</sup> J; 7.5	2.21 <sup>3</sup> J; 7.5	2.44 <sup>3</sup> J; 7.0, <sup>4</sup> J; 1.5		6.98 <sup>3</sup> J; 14.0	-276.1, <sup>1</sup> J; 87.1 3.88, <sup>3</sup> J; 13.0	1.24
		Z(0.21)	3.01	2.16	2.61 <sup>3</sup> J; 6.8		6.43 <sup>3</sup> J; 13.5	-277.6, <sup>1</sup> J; 87.9 5.36, <sup>3</sup> J; 12.5	1.21
		I(0.21)	3.11 3.00	2.24 2.13	2.46 2.35	3.76 <sup>3</sup> J; 5.0 <sup>3</sup> J; 8.0	7.63 <sup>3</sup> J; 5.0	-12.9	1.19
S18	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	E(0.66)	2.88	2.15	2.43		6.85 <sup>3</sup> J; 12.5	-301.5; 4.15	4.26 <sup>3</sup> J; 5.5
		Z(<0.02) <sup>a)</sup>					6.25		
		I(0.32) <sup>a)</sup>				3.78	7.78	-37.6	4.65

- a) Nie wyznaczono wartości parametrów spektralnych dla sygnałów ukrytych pod innymi sygnałami.
- b) Sygnały protonów aromatycznych stanowią multiplet przy  $\delta$  7.1 - 7.4 ppm.
- c) Próbką S18, 10 mg/ 0.7 mL C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, wykazuje obecność dwóch izomerów, E:I, 30:70. Występuje również niewielka ilość izomeru Z.

W związkach acyklicznych ponad 80% stanowi izomer E, a ok. 7 - 10% stanowi izomer Z i śladowe ilości iminy, której stereochemii nie udaje się dlatego określić. W związkach cyklicznych natomiast, w roztworze  $\text{CDCl}_3$ , zawartość iminy jest największa z obserwowanych w badanych związkach, a w związku z podstawnikiem benzylovym na atomie azotu sięga ponad 50% w równowadze z formą E. Obliczenia *ab initio* dla związku S17 pokazują, że różnica energii pomiędzy formami Z i E jest niewielka, co może świadczyć

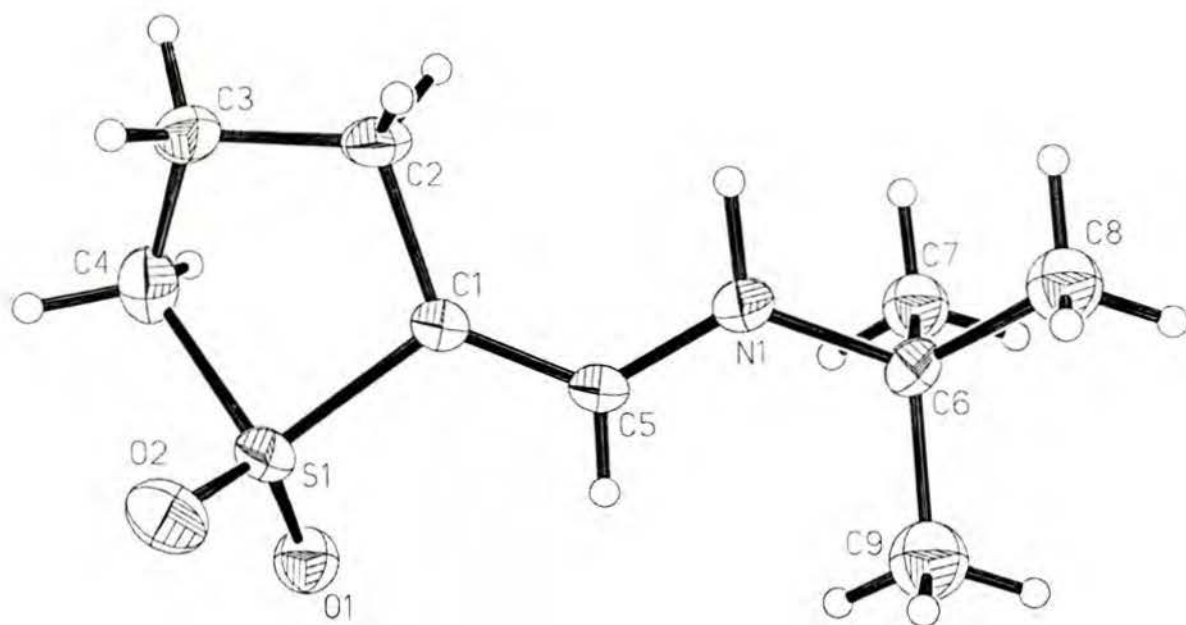
o słabości wiązania wodorowego w izomerze Z oraz, że różnica energii pomiędzy iminą I i formami E/Z jest rzędu  $1 \div 2$  kcal/mol. Taka niewielka różnica energii pomiędzy tautomerami może więc wyjaśniać silną zależność równowagi tautomerycznej od polarności rozpuszczalnika.

### *Struktura krystalograficzna sulfonu S17*

Na rys. 4.8 przedstawiony jest wynik analizy rentgenostrukturalnej związku S17. Jest to struktura typu E-E według przyjętej przeze mnie konwencji. Szczegółowe dane dotyczące geometrii przedstawione są w części eksperymentalnej.

### *Stereochemia*

Izomer E dominujący w równowadze tautomerycznej w tej grupie  $\beta$ -sulfonyloenamin występuje w konformacji E-E scharakteryzowanej stałą sprzężenia  $^3J(\text{C}^1\text{H}, \text{NH})$  ok. 14 Hz. Jest to konformacja obserwowana również w strukturze krystalograficznej sulfonu S17. Konformacja E-Z jest w tym przypadku silnie sterycznie zatłoczona. Jak wskazują obliczenia *ab initio* dla związku S17, konformacja ta ma energię o ok. 8 kcal/mol większą niż izomer E-E.





**Rys. 4.8** Struktura krystalograficzna sulfonu **S17**. Szczegółowe dane dotyczące geometrii cząsteczki podane są w części eksperymentalnej. Numeracja atomów zachowana z analizy rentgenostrukturalnej.

Obliczony metodą *ab initio* Izomer *Z* w konformacji *Z-E* ma kąt torsyjny wokół wiązania C<sup>1</sup>-N ( tabela 4.1)  $-163.8^\circ$ , podobny dla takich konformacji w innych związkach i zgodny ze stałą sprzężenia  $^3J(C^1H, NH)$   $13.5 \div 14.2$  Hz, którą rejestruje się dla wszystkich zbadanych związków w tej grupie. Natomiast kąt torsyjny wokół wiązania C-S-C<sup>2</sup>=C<sup>1</sup>, ca.  $150^\circ$ , w **S17** różni się znacznie od innych związków i w tym przypadku może być wynikiem naprężeń i deformacji kątów płaskich w układzie cyklicznym z egzocyklicznym wiązaniem podwójnym.

Stereochemia iminy może najprościej być określona za pomocą eksperymentu NOE. W tabeli 4.18 przedstawione są wartości NOE oraz przeniesienia nasycenia dla związku **S17** w temperaturze  $30^\circ$  C. Obserwowane wartości NOE mogą być zaniżone ze względu na proces wymiany, niemniej wartość NOE,  $\eta$ , I-C<sup>1</sup>H{I-*t*-Bu} 18% świadczy o geometrii *E* iminy. W tabeli umieszczone są również wartości przeniesienia nasycenia pomiędzy formami *E* i *I* [E-C<sup>1</sup>H] i [I-C<sup>1</sup>H]. W przypadku naświetlania sygnału wody nie obserwuje się efektów najprawdopodobniej ze względu na szeroki sygnał wody molekularnej przesunięty w stronę wyższych częstości w porównaniu z innymi badanymi związkami.

**Tabela 4.18** Eksperymentalne wartości NOE oraz przeniesienia nasycenia w związku **S 17** w  $\text{CDCl}_3$  w temperaturze  $30^\circ \text{C}^{\text{a)}$ .

Proton nasycany	Proton obserwowany (%)					
	I-C <sup>1</sup> H	Z-C <sup>1</sup> H	E-C <sup>1</sup> H	E-NH	Z-NH	I-C <sup>2</sup> H
I- <i>t</i> -Bu	+18.0					
Z- <i>t</i> -Bu		+7.0				
E- <i>t</i> -Bu			+25.0			
I-C <sup>2</sup> H	+6.0			-11.8	b)	
E-C <sup>1</sup> H	-16.8					
H <sub>2</sub> O				b)	b)	b)
E-NH			+4.5		b)	-14.0
Z-NH				b)		b)
Z-C <sup>1</sup> H	b)					

- a) 10 mg/0.7 mL  $\text{CDCl}_3$ , próbka odgazowana, stosunek izomerów E:Z:I; 0.66:0.14:0.20, stosunek enamina /H<sub>2</sub>O, 4:1
- b) Brak efektu, informację tę zamieszczono w tych pozycjach, które są istotne dla porównania z takimi samymi efektami przeniesienia nasycenia dla innych związków diskutowanych w p. 4.5

#### 4.4 Wiązanie wodorowe w $\beta$ -sulfonyloenaminach; $^1\text{H}$ , $^{15}\text{N}$ i $^{17}\text{O}$ NMR

##### *Parametr różnicowy $\Delta\delta$ ( $^1\text{H}$ , $^{15}\text{N}$ , $^{17}\text{O}$ )*

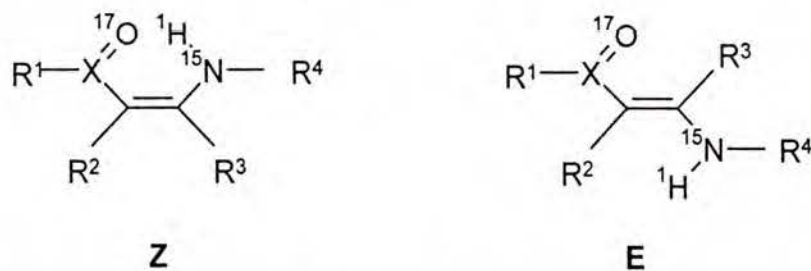
W badanych przeze mnie  $\beta$ -sulfonyloenaminach, ze względu na występowanie dwóch form tautomerycznych, Z i E, można względnie łatwo stwierdzić obecność wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego i ocenić jego siłę przez porównanie wartości parametrów spektralnych w obydwu formach. W tym przypadku wartości parametrów spektralnych w izomerze E są odnośnikiem dla uwzględnienia wpływu elektronowego podstawnika na atomie azotu lub siarki.

Wiązanie wodorowe można w badanych przeze mnie związkach, podobnie jak w innych aktywowanych enaminach, badać w rezonansie  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$  i  $^{17}\text{O}$ <sup>29,30</sup> ale również za pomocą efektu izotopowego deuterowania protonu na atomie azotu na wartości  $\delta \text{C}^1$  w rezonansie  $^{13}\text{C}$ .<sup>31,32</sup> Na podstawie badań obszernych zbiorów związków wykryto regularności, które mogą być zastosowane do interpretacji w pokrewnych klasach związków.

Wykorzystując te znane zależności ( patrz p. 3.2) podjąłem próbę oszacowania siły wiązania wodorowego w badanych enaminach w porównaniu do innych enamin tego typu i wyjaśnienia obserwowanych różnic w wartościach przesunięć chemicznych  $\delta \text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$  i  $^{17}\text{O}$ . Analizowane dane zebrane są w tabeli 4.19, również w formie parametru różnicowego  $\Delta\delta$  oznaczającego różnicę  $\delta \text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$  lub  $^{17}\text{O}$  w formach Z i E.

Bezpośrednimi sondami istnienia wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego są wartości  $\delta \text{H}$  i  $^{17}\text{O}$ . Enaminy są stabelaryzowane według malejących wartości  $\Delta\delta(\text{NH})$ . Różnica ta wydaje się być najprostszym wskaźnikiem siły wiązania wodorowego. Można na tej podstawie sugerować najsilniejsze wiązanie wodorowe dla enaminonów na początku tabeli i najsłabsze dla  $\beta$ -sulfonyloenaminy w pozycji 16 tabeli, dla której różnica  $\Delta\delta(\text{NH})$  wynosi jedynie 1.3 ppm.

Tabela 4.19 Porównanie parametrów NMR zaangażowanych w wiązaniu wodorowym w E/Z enaminach<sup>a, b)</sup>



Nr	X	E/Z	R <sup>1</sup> / +R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	δ <sup>17</sup> O	Δδ( <sup>17</sup> O)	δ <sup>15</sup> N	Δδ( <sup>15</sup> N)	<sup>1</sup> J(N,H)	δ(NH)	Δδ(NH)	δ(I)
1	C	E	CH <sub>3</sub> ; CH <sub>3</sub> CO	H	H	491	-34	-273		92.7	6.4	3.9	
		Z				457					10.3		
2	C	E	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	446	-25	-303.1	+11.6	91.6	4.3	5.2	-
		Z				421		-291.5			92.4		
3	C	E	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	CH <sub>3</sub>	397	+17				5.2	3.3	-
		Z				414					8.5		
4	C	E	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	CH <sub>3</sub>	265	+23				4.9	3.3	-
		Z				288					8.2		
5	SO	E	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ; H	CH <sub>3</sub>	<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>			-259.5	-5.4	89.9	4.2	3.3	-12.3
		Z						-264.9		86.3	7.5		
6	SO	E	CH <sub>3</sub> ; H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	165.6 <sup>(1)</sup>		-283.2	-8.1	91.3	4.8	2.8	-43.9
		Z				-291.3		91.6		7.6			
7	SO	E	CH <sub>3</sub> ; H	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	164.7 <sup>(2)</sup>		-272.0	-5.3		4.7	3.0	-30.3
		Z				-277.3		7.7					
8	SO	E	CH <sub>3</sub> ; H	CH <sub>3</sub>	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	167.6	-2.5	-267.8	-4.0	92.5	4.2	2.8	-27.5
		Z				165.1		-271.8		90.0	7.0		
9	SO	E	CH <sub>3</sub> ; H	H	<i>i</i> -CH <sub>3</sub>	156.6	+9.2	-275.9	+1.1		4.8	1.8	-12.0
		Z				165.8		-274.8			6.6		
10	SO	E	CH <sub>3</sub> ; H	H	<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	155.2	+10.0	-269.6	+2.8	87.8	4.7	2.2	-4.7
		Z				165.4		-266.8		89.7	6.9		
11	SO	E	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ; H	H	<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	147.4	+9.9	-267.5	+2.7	88.8	4.9	2.2	-3.9
		Z				157.3		-264.8		91.0	7.1		
12	S	E	<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ; H	H	<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	20.0		-272.3	-4.3	90.1	4.5	1.7	
		Z				-276.6		89.0		6.2			
13	SO	E	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	135.6		-314	+1.0		4.1	2.2	
		Z				-313		6.3					
14	SO	E	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; CH <sub>3</sub>	H	<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	136.0		-273.8	0		4.1	2.0	-11.3
		Z				-273.8		6.1					
15	SO	E	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	154.5		-276.0	-1.6	87.1	3.9	1.5	-12.9
		Z				-277.6		87.9		5.4			
16	SO	E	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	154.7		-301.5			4.2	1.3	-37.6
		Z				5.5							

a) Wartości przesunięć chemicznych <sup>17</sup>O w pozycjach tabeli 1-4 i 12 zaczerpnięte z pracy własnej autora, poz. lit.<sup>9</sup>, wartości przesunięć chemicznych <sup>15</sup>N w pozycjach tabeli 1-2

zaczepnięte z pracy, poz. lit.<sup>12</sup>, wartości <sup>15</sup>N w pozycji 12 tabeli zaczerpnięte z pracy.<sup>33</sup>

W ostatniej kolumnie podane są przesunięcia chemiczne <sup>15</sup>N imin.

- b) Brak wartości  $\Delta\delta^{17}\text{O}$  wynika z niemożności rejestracji sygnału drugiego izomeru o zbyt niskiej populacji lub małej separacji szerokich sygnałów.
- c) Niesymetryczny sygnał wykazujący przegięcie od strony wyższych częstotliwości rezonansowych po dekonwolucji daje dwa sygnały o separacji ok. 2 ppm.

Bezpośredni partner w wiązaniu wodorowym, atom tlenu grupy sulfonowej, wykazuje znacznie większe zróżnicowanie wartości parametru  $\Delta\delta(^{17}\text{O})$ . Silne wiązanie wodorowe dla enaminonów daje charakterystyczną dla grupy karbonylowej wartość ujemną  $\Delta\delta(^{17}\text{O})$ , -34 ppm i mniejszą dla acyklicznego ketonu; -25 ppm. Dla enaminonu cyklicznego, z pierścieniem pięcioczołowym oraz laktonu, również z pierścieniem pięcioczołowym, o podobnej sile wiązania wodorowego w skali wartości  $\Delta\delta(\text{NH})$  obserwuje się odwrócenie znaku efektu wiązania wodorowego w skali  $\Delta\delta(^{17}\text{O})$ ; t.j. przesunięcie sygnału rezonansowego formy Z do większych wartości  $\delta(^{17}\text{O})$ . Efekt ten można najogólniej powiązać ze zmianami geometrii kątów płaskich cyklicznego sulfonu z egzocyklicznym wiązaniem podwójnym. Badane sulfony mają wyraźne zróżnicowanie parametru  $\Delta\delta(\text{NH})$ , od ok. 3 ppm dla  $\alpha$ -podstawionych, ok. 2 ppm dla nie podstawionych na wiązaniu podwójnym i ok. 1.5 ppm dla  $\beta$ -podstawionych związków. Te wartości klasyfikują w przedstawionym szeregu siłę wiązania wodorowego w badanych przede mnie  $\beta$ -sulfonyloenaminach. Jest ono znacznie słabsze niż w enaminonach. Wartość  $\Delta\delta(^{17}\text{O})$  w badanych  $\alpha$ -podstawionych sulfonach należy uznać za bliską zeru. Wartość -2.5 ppm dla sulfonu **S8** charakteryzuje najsilniejsze wiązanie wodorowe w tej grupie związków. Trudniej jest natomiast wyjaśnić wartość +10 ppm, +9.2 ppm i 9.9 ppm dla sulfonów nie podstawionych na wiązaniu podwójnym, z podstawnikami alkilowym lub aromatycznym na atomie siarki. Szczególnie, że sulfony **S3** ( nr 9 w tabeli) i

**S8** ( nr 8 w tabeli) różnią się tak znacznie, pomimo identycznego podstawnika na atomie tlenu. Sytuację komplikuje tu również fakt, że w obu w/w związkach rezonans formy Z ma tę samą wartość natomiast zmienia się wartość  $\delta$  formy E. Sądząc po wartościach  $\Delta\delta(\text{NH})$  wiązanie wodorowe w związkach niepodstawionych na wiązaniu podwójnym jest słabsze niż w związkach  $\alpha$ -podstawionych, jednak wydaje się oczywiste, że więcej czynników wewnątrzcząsteczkowych niż wymienione przeze mnie odgrywa tu rolę, jak np. międzycząsteczkowe wiązanie wodorowe dla formy E i oczywiście konformacja form E w obu związkach. Wiadomo z wcześniej przedstawionej analizy konformacyjnej, że tautomer E sulfonu **S3** występuje jako mieszanina form E-Z i E-E natomiast sulfonu **S8** jako forma E-Z. Istotne dla rozpatrywanego problemu może być również różnica oddziaływania typu  $\text{S}=\text{O} \dots \text{H}-\text{C}^1$  w E-**S3** w porównaniu z oddziaływaniem  $\text{S}=\text{O} \dots \text{H}_3\text{C}-\text{C}^1$  w E-**S8**. Jak wspomniałem uprzednio ( p. 4.3) należałoby w tych przypadkach rozpatrzyć również szczegółowo różnice geometrii wokół atomu siarki, do takich danych jednak nie ma aktualnie dostępu.

Dyskusja wartości  $\Delta\delta^{15}\text{N}$  prowadzi do identycznych wniosków dotyczących siły wiązania wodorowego jaki można wyciągnąć z interpretacji parametru  $\Delta\delta^1\text{H}$ . W tym przypadku należy uwzględnić wkład do tej wartości dwóch przeciwstawnych efektów ( p. 3.2); dużego przesunięcia w kierunku wyższych częstości rezonansowych sygnałów form Z, jako wpływu wiązania wodorowego, i przesunięcia w stronę mniejszych częstości rezonansowych w sytuacjach stłoczenia przestrzennego wokół atomu azotu; np. podstawników na atomach azotu i  $\text{C}^1$ . Ugrupowania  $\text{R}^1-\text{X}=\text{O}$  i  $\text{HN}-\text{R}^4$  będące w formie Z w położeniu sterycznie zatłoczonym generują ten efekt samoistnie natomiast stabilizujący efekt wiązania wodorowego powoduje jego zmniejszenie.

Silne wiązanie wodorowe w enaminonach charakteryzuje się zatem dużymi wartościami  $\Delta\delta^{15}\text{N}$ , ca. +10 ppm. Można również sugerować, że ujemna wartość tego

parametru dla  $\alpha$ -podstawionych sulfonów, rzędu  $-4 \div -8$  ppm wynika z dominacji efektu „przypery” podstawników  $C^1-CH_3$  i  $N-R^4$  nad względnie słabym efektem wiązania wodorowego. Wartości ok.  $+1 \div +2.8$  ppm charakteryzują słabe wiązanie wodorowe, podobnie jak w  $\alpha$ -podstawionych sulfonach, jednak bez dodatkowego stłoczenia sterycznego typu efektu „przypery”. Ta sytuacja ma miejsce w nie podstawionych na wiązaniu podwójnym sulfonach. Nawiązując w tym miejscu do trudnych do wyjaśnienia ilościowego wyników jakie obserwuje się dla tej grupy sulfonów przy pomocy sondy  $^{17}O$  można stwierdzić, że sonda  $^{15}N$  daje wyniki komplementarne. W najsłabszych badanych wiązaniach wodorowych, tak jak w sulfotlenku i cyklicznym sulfonie, dominuje efekt sterycznego stłoczenia w formie Z co przejawia się w rejestrowaniu małych wartości  $\Delta\delta^{15}N$  w zakresie  $-1.5 \div +1$  ppm.

Nie bez znaczenia dla wiarygodności powyższej dyskusji jest fakt, że wnioski te znajdują niezależne potwierdzenie w obliczeniach *ab initio*. Obliczone teoretyczne odległości O ...H w izomerach Z-E sulfonów **S8**, **S3** i **S17** wynoszą odpowiednio 1.95 Å, 2.10 Å i 2.21 Å, co dobrze koreluje z wartościami  $\Delta\delta(NH)$  dla tych związków wynoszącymi 3.0 ppm, 2.2 ppm i 1.5 ppm.

### ***Efekt izotopowy $^2H$ w widmach $^{13}C$***

Jak wcześniej wspomniałem efektywność wiązania wodorowego można precyzyjnie śledzić również za pomocą drugorzędowego efektu izotopowego podstawienia  $NH \rightarrow ND$ , na atomie węgla związanym z atomem azotu zaangażowanym w wiązaniu wodorowym jeżeli ten atom węgla znajduje się w układzie cyklicznym zamkniętym przez wiązanie wodorowe. Taka sytuacja ma miejsce w badanych enaminach dla atomu  $C^1$  w formach Z tworzących sześcioczłonowy układ zamknięty wiązaniem wodorowym. Wartością porównawczą w tym przypadku jest również efekt izotopowy na tym samym atomie węgla w formie E.

Porównanie takie przedstawione jest w tabeli 4.20 dla enaminonu acyklicznego ( nr 2) oraz sulfotlenku ( nr 12) i dwóch badanych sulfonów ( nr 6 i 8).

**Tabela 4. 20** Porównanie wartości efektu izotopowego deuteru ( NH→ ND) na atomie węgla C<sup>1</sup>, <sup>2</sup>Δδ C<sup>1</sup>, w różnych enaminach.

Nr <sup>a)</sup>	Rozp.	δNH <sup>Z</sup>	δNH <sup>E</sup>	<sup>2</sup> Δδ C <sup>1</sup> (ppm)	
				Z	E
2	CDCl <sub>3</sub>	9.5	4.3	0.280	0.100
12	CDCl <sub>3</sub>	6.2	4.5	0.111	0.091
6	CDCl <sub>3</sub>	7.7	5.7	0.110	0.090
8	CD <sub>3</sub> CN	7.7	5.2	0.100	0.070

a) Numery odpowiadają numeracji pozycji w tabeli 4.19.

Dane zamieszczone w tabeli 4.20 w identyczny sposób jak dyskutowane wyżej parametry różnicowe określają siłę wiązania wodorowego w badanych układach. W enaminonach bardzo silne wiązanie wodorowe wewnątrzcząsteczkowe daje największy efekt izotopowy, który jest prawie trzykrotnie większy niż w formie E. W sulfonach wiązanie wodorowe ma porównywalną siłę z tym występującym w sulfotlenkach, a efekt izotopowy jest tego samego rzędu co w formie E nie związanej wiązaniem wodorowym.

#### 4.5 Tautomeria enamino - iminowa w β-sulfonyloenaminach; <sup>1</sup>H, <sup>15</sup>N NMR.

##### *Energia tautomerów*

Równowagowe wartości populacji tautomerów przedstawione zostały w opisie poszczególnych grup sulfonów. Zdecydowanie najmniejsze ilości imin tworzą się w grupie nie podstawionych na wiązaniu podwójnym β-sulfonyloenaminach. W związkach



podstawionych grupą metylową na wiązaniu podwójnym w pozycji  $\alpha$  lub  $\beta$  ilość imin może w  $\text{CDCl}_3$  osiągać wartość 25%, a w roztworze benzenowym jeszcze więcej .

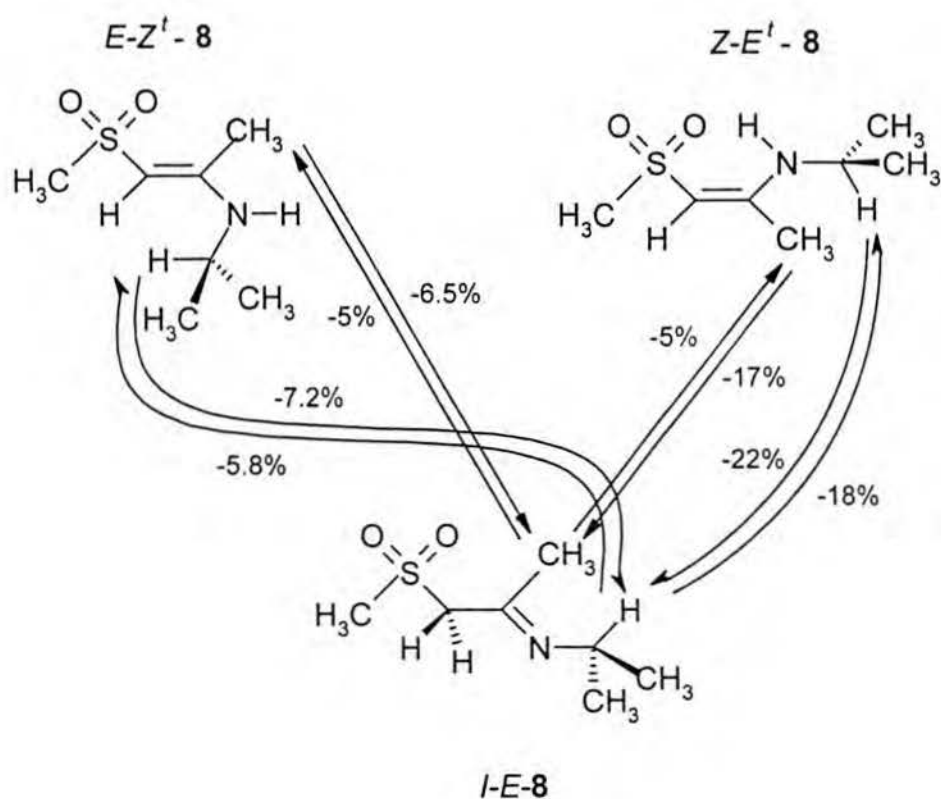
Względną trwałość imin można oceniać z danych termodynamicznych np. obliczeń *ab initio*. Te obliczenia sugerują, że iminy mają energie porównywalne z energią tautomerów Z, z wyjątkiem sulfonu cyklicznego, w którym podwyższona energia formy Z może wynikać z naprężeń pierścienia pięciocząłowego i egzocyklicznego wiązania podwójnego.

### ***Wpływ rozpuszczalnika na równowagę tautomeryczną***

Mniejsza zawartość imin, aniżeli należałoby się spodziewać na podstawie danych z obliczeń *ab initio* , może wynikać, między innymi, ze znacznie mniejszego momentu dipolowego iminy w porównaniu do form Z i E. Bardziej spolaryzowana forma E, nawet w rozpuszczalniku o względnie małej stałej dielektrycznej  $\text{CDCl}_3$ , silniej oddziałuje aniżeli formy Z lub I. Zgodnie z tym, przejście do rozpuszczalnika o małej stałej dielektrycznej, jak  $\text{C}_6\text{D}_6$ , powoduje zwiększenie łącznie populacji Z i I kosztem populacji formy E. Odwrotnie, przejście do rozpuszczalnika o większej stałej dielektrycznej, np.  $\text{CD}_3\text{CN}$ , powoduje zwiększenie zawartości formy E, kosztem populacji form Z i I. Wyjątkowe zmniejszenie energii iminy I w związkach cyklicznych, z pierścieniem pięciocząłowym, wynika najprawdopodobniej z relaksacji naprężeń w formie Z i/lub słabości wiązania wodorowego w tej formie ( p.4.4). Dlatego w przypadku tych pochodnych przejście do rozpuszczalnika aromatycznego powoduje zwiększenie populacji formy I lecz nie Z, sterycznie zatłoczonej bardziej niż forma E lecz nie stabilizowanej silnym wiązaniem wodorowym.

### ***Dynamika wymiany tautomerycznej***

Wymiana form tautomerycznych jest wolna w skali czasu NMR określonej różnicami wartości przesunięć chemicznych przy częstotliwości 200 MHz. Linie rezonansowe są wąskie ( $\nu_{1/2} < 1$  Hz).



Schemat 4.9

Wymianę tę można natomiast śledzić w skali czasu relaksacji podłużnej  $T_1$  w eksperymentach 1D przeniesienia nasycenia i widmach 2D ROESY.<sup>34, 35, 36,37</sup> Do badań wybrałem związek **S8** ze względu na dobrą separację sygnałów, proste widmo i dużą zawartość iminy w  $\text{CDCl}_3$ . Na schemacie 4.9 przedstawiona jest wymiana tautomeryczna na przykładzie grup protonów  $\text{C}^1\text{CH}^3$  oraz  $\text{C}^{\text{N}}\text{H}$  w sulfonie **S8**.

**Tabela 4.21** Przeniesienie nasycenia w sulfonie **S 8** w 30°C.

Nasytany proton	Obserwowany proton					
	E-CH <sub>3</sub>	Z-CH <sub>3</sub>	I-CH <sub>3</sub>	E-C <sup>N</sup> H	Z-C <sup>N</sup> H	I-C <sup>N</sup> H
E-CH <sub>3</sub>	*		-6.5 <sup>a</sup> (-8.5) <sup>b)</sup> -7.7 <sup>c)</sup>			
Z-CH <sub>3</sub>		*	-17.0 <sup>a</sup> (-25.0) <sup>b)</sup> -36.0 <sup>c)</sup>			
I-CH <sub>3</sub>	-5.0 <sup>a</sup> (-8.7) <sup>b)</sup> -6.5 <sup>c)</sup>	-5.0 <sup>a</sup> (-8.0) <sup>b)</sup> -12.0 <sup>c)</sup>	*			
E-C <sup>N</sup> H				*		-7.2 <sup>a</sup> (-10.0) <sup>b)</sup> -7.2 <sup>c)</sup>
Z-C <sup>N</sup> H					*	-22.0 <sup>a</sup> (-26.0) <sup>b)</sup> -40.0 <sup>c)</sup>
I-C <sup>N</sup> H				-5.8 <sup>a</sup> (-9.7) <sup>b)</sup> -8.2 <sup>c)</sup>	-18.0 <sup>a</sup> (-16.0) <sup>b)</sup> -20.0 <sup>c)</sup>	*

a) 10 mg/ 0.7 mL CDCl<sub>3</sub>. Stosunek molowy enamina /H<sub>2</sub>O = 2.5 : 1.

b) ) 10 mg/ 0.7 mL CDCl<sub>3</sub>. Stosunek molowy enamina /H<sub>2</sub>O = 1 : 1.

c) ) 2 mg/ 0.7 mL CDCl<sub>3</sub>. Stosunek molowy enamina /H<sub>2</sub>O = 1 : 2.

Wartości przeniesienia nasycenia ( w % równowagowych wartości intensywności sygnałów)

pokazane na schemacie 4. 9 zostały wyznaczone w eksperymencie 1D, w warunkach

równowagowego nasycenia sygnałów ( 15 s). W tabeli 4.21 zebrane są wartości przeniesienia

nasycenia z widm 1D dla trzech różnych warunków stężenia próbki i ilości wody

molekularnej ( sygnały 1.4 ÷ 1.8 ppm w CDCl<sub>3</sub>).

Na podstawie tych wyników można sądzić, że wymiana Z ⇌ E nie zachodzi

bezpośrednio, lub jest bardzo wolna w tej temperaturze, natomiast efektywnie przebiega przez

formę iminy. Równowaga E ⇌ I nie zależy od stężenia początkowego enaminy natomiast

równowaga I ⇌ Z zależy od stężenia enaminy i/lub wody.

### *Mechanizm wymiany tautomerycznej*

W celu uzyskania informacji dotyczących mechanizmu wymiany tautomerów wykonałem również eksperymenty przeniesienia nasycenia pomiędzy protonami ulegającymi wymianie chemicznej i wodą molekularną w roztworach  $\text{CDCl}_3$ , przedstawione w tabelach 4.22 i 4.23.

W tabelach tych przedstawione są wartości eksperymentów przeniesienia nasycenia pomiędzy sygnałami dynamicznymi i wodą molekularną w roztworach chloroformowych sulfonów **S8** i **S4**. Jest to możliwe dzięki temu, że woda molekularna w tych związkach ma względnie wąski sygnał przy wartościach 1.4 - 1.8 ppm. Eksperyment taki nie był możliwy do przeprowadzenia dla związków cyklicznych **S17** lub **S18** ponieważ obecna w roztworze woda molekularna (ca. 1.9 - 2.0 ppm) ma bardzo szeroki sygnał i nie jest możliwe jego nasycenie, natomiast w związkach acyklicznych **S15** i **S16** zawartość iminy, I, i formy Z są bardzo niskie i nie ma zatem możliwości zmierzenia niewielkich efektów.

**Tabela 4.22** Przeniesienie nasycenia pomiędzy protonami dynamicznymi w 30 °C w sulfonie **S8**<sup>a)</sup>

Nasycony proton	Obserwowany proton					
	Z-NH	E-C <sup>2</sup> H	Z-C <sup>2</sup> H	E-NH	I-C <sup>2</sup> H <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O
Z-NH	*					-3.2
E-C <sup>2</sup> H		*			-2.7 (-3.4) <sup>b)</sup>	0
Z-C <sup>2</sup> H	0.7		*		-8.6 (-7.1)	0
E-NH				*	-1.8	-2.9
I-C <sup>2</sup> H <sub>2</sub>	-0.3	-7.3 (-6.3)	-13.4 (-10.3)	-3.5	*	-4.6
H <sub>2</sub> O	-8.3 (-3.1)	0	0	-11.3	-12.0 (-7.8)	*

a) 10 mg w 0.7 ml CDCl<sub>3</sub> w 30 °C, próbka odgazowana; stosunek izomerów E:Z:I ; 0.58 : 0.24 : 0.18; stosunek molowy enamina/H<sub>2</sub>O ; 2.5 : 1

b) Próbka zawiera dodatkowo 0.5 μL H<sub>2</sub>O.

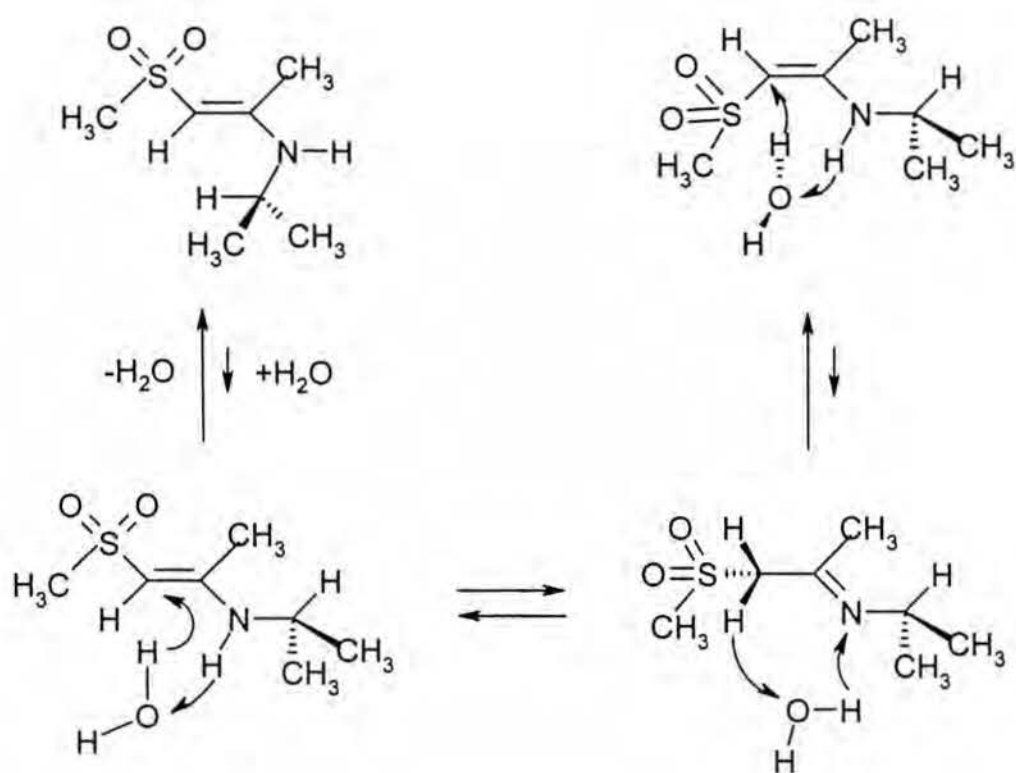
**Tabela 4.23** Przeniesienie nasycenia pomiędzy protonami dynamicznymi oraz niektóre wartości NOE w sulfonie S4<sup>a)</sup>.

Nasycony proton	Proton obserwowany					
	Z-NH	E-C <sup>2</sup> H	Z-C <sup>2</sup> H	E-NH	I-C <sup>2</sup> H <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O
Z-NH	*		3.1			
E-C <sup>2</sup> H		*		11.3	-8.9	
Z-C <sup>2</sup> H	5.0		*			
E-NH		9.3		*		
I-C <sup>2</sup> H <sub>2</sub>		-9.4	-1.8		*	-1.5
H <sub>2</sub> O				-4.5	-4.9	*

a) 10 mg w 0.7 ml CDCl<sub>3</sub> w 30 °C, próbka odgazowana; stosunek izomerów E:Z:I ; 0.57 : 0.37 : 0.06; stosunek molowy enamina / H<sub>2</sub>O ; 4 : 1; NOE dla Z-C<sup>1</sup>H {Z-C<sup>2</sup>H} = 7.7.

Przedstawione w tabelach wyniki są spójne dla obydwu zbadanych związków pochodzących z różnych grup β-sulfonyloenamin. W szczególności należy zwrócić uwagę na istotny dla rozważań nad mechanizmem fakt iż następuje przeniesienie nasycenia od grupy I-C<sup>2</sup>H<sub>2</sub> do wody, i odwrotnie, natomiast nie ma przeniesienia nasycenia pomiędzy protonami C<sup>2</sup>H Z/E i wodą i odwrotnie.

Przedstawione eksperymenty sugerują udział wody w mechanizmie wymiany zaproponowanym na schemacie 4.10. Kierunek strzałek przedstawia kierunek transferu protonów.



Schemat 4.10

Nasycenie rezonansu wody generuje ujemny efekt w pozycji  $C^2H_2$  iminy lecz nie generuje efektu dla rezonansu  $C^2H$  w formach Z i E ponieważ obydwie formy ulegają w trakcie procesu wymiany przemianie w formę iminy I. Ponieważ ani forma Z ani E nie transferują protonu z położenia  $C^2H$  do wody, więc nasycenie protonu  $C^2H$  w tych formach nie generuje efektu ujemnego na sygnale wody. Jeżeli natomiast nasycana jest grupa I- $C^2H_2$  obserwuje się ujemny efekt na sygnale wody ponieważ jeden proton z iminy, z grupy  $C^2H_2$ , jest przenoszony do wody zgodnie z kierunkami transferu protonów zaznaczonymi strzałkami na schemacie 4.10. W eksperymencie przeniesienia nasycenia obserwujemy jednak również efekt odwrotny, przeniesienie nasycenia od wody do położenia  $C^2H_2$  iminy. Ponieważ nie można protonować iminy w położenie  $C^2H_2$ , można wobec tego przyjąć, że transfer protonu z wody do  $C^2H_2$  iminy może przebiegać z udziałem form E-E' lub Z-E'. To wyjaśnienie

implikuje udział wody w mechanizmie tautomerizacji, jakkolwiek przedstawione w tabelach 4.22 i 4.23 eksperymenty przeniesienia nasycenia mogłyby, formalnie, opisywać jedynie procesy wymiany protonów z wody z protonami wymiennymi we wszystkich trzech tautomerach ( $\text{NH}^Z$ ,  $\text{NH}^E$ ,  $\text{C}^2\text{H}_2$ ).

Jeżeli przyjąć, że tylko jedna cząsteczka wody bierze udział w wymianie wówczas tautomer E powinien mieć konformację  $E-E^t$ , jak to wynika ze schematu 4.10. Ta konformacja nie jest jednak obserwowana wprost w związkach  $\alpha$ -metylo podstawionych, np. **S8** lub **S9**, natomiast jest obserwowana w związkach nie podstawionych na wiązaniu podwójnym, np. **S3**, lub  $\beta$ -alkilo podstawionych, np. **S15**. Prawdopodobnie niewielka ilość konformacji  $E-E^t$  jest potrzebna do przebiegu wymiany, w stężeniu nie rejestrowanym przez eksperyment NMR. W tym wypadku jednak równowaga  $E \rightleftharpoons I$  zależy od czynników wewnątrzcząsteczkowych, jak np., profil energetyczny rotacji dookoła wiązania  $\text{C}^1\text{-N}$ , determinujących wartość populacji formy  $E-E^t$ . W zgodzie z tym założeniem są fakty eksperymentalne świadczące o tym, że równowaga  $E \rightleftharpoons I$  nie zależy od stężenia wody i substancji badanej. Natomiast równowaga  $I \rightleftharpoons Z$  zależy od tych czynników.

Mechanizm wymiany poprzez dimeryzację form E typu "głowa do ogona" i równoczesne przeniesienie protonu  $\text{NH}$  do położenia  $\text{C}^2\text{H}$  z wytworzeniem dwóch imin jest mało prawdopodobny. Wskazują na to dane z tabeli 4.21 sugerujące iż równowaga  $E \rightleftharpoons I$  nie zależy od stężenia początkowego enaminy E, co niewątpliwie nie wskazuje na tworzenie się dimeru.

Aktualne badania teoretyczne<sup>38, 39, 40, 41</sup> koncentrują się wokół mechanizmu 1,3-sigmatropowego przeniesienia protonu  $\text{NH}$  lub dysocjacji z wytworzeniem anionu. Mechanizm poprzez wewnątrzcząsteczkowe przeniesienie protonu  $\text{NH}$ , szczególnie dla równowagi  $E \rightleftharpoons I$ , nie może być wykluczony na podstawie przedstawionych wyników, tym bardziej, że wskazują one iż równowaga  $E \rightleftharpoons I$  nie zależy od stężenia substratu. Mechanizm

poprzez tworzenie anionu ma natomiast prawdopodobnie wysoką energię aktywacji ponieważ nie obserwuje się przeniesienia nasycenia wprost pomiędzy formami  $E \rightleftharpoons Z$  w temperaturze  $30^{\circ} \text{C}$  w przeprowadzonych eksperymentach.

Podobnie nie można wykluczyć mechanizmu wymiany poprzez katalizę obecnymi w rozpuszczalnikach śladami kwasu, który promuje hydrolizę tych związków obserwowaną w próbkach w nie odkwaszonym  $\text{CDCl}_3$  ze śladami wody.

Bardziej szczegółowe eksperymentalne zbadanie mechanizmu wymiany nie jest możliwe ze względu na trudność rygorystycznego usunięcia wody molekularnej z próbki w badanych sulfonach.

Na podstawie powyższych rozważań można sugerować, że obydwie równowagi w mechanizmie wymiany tautomerycznej,  $E \rightleftharpoons I$  i  $I \rightleftharpoons Z$ , mają inny charakter i że obecność wody jest istotnym czynnikiem przynajmniej w jednym z tych etapów.

#### 4.6 Protonowanie wybranych $\beta$ -sulfonyloenamin

$\beta$ -Sulfonyloenaminy mają potencjalnie trzy nukleofilowe centra, t.j. atomy O,  $\text{C}^2$  i N podatne na przyjęcie protonu. Można przypuszczać, że protonowanie atomu tlenu na siarce nie będzie odgrywało istotnego znaczenia, podobnie jak w sulfonamidach przedstawionych w przeglądzie literatury (tabela 3.24). W przypadku drugorzędowych  $\beta$ -sulfonyloenamin należy więc rozważyć możliwość protonowania enaminy na węglu  $\text{C}^2$  lub atomie azotu oraz protonowanie iminy. Protonowanie enaminy na atomie węgla i protonowanie atomu azotu iminy prowadzi do takiego samego produktu końcowego, t.j. formy protonowanej iminy na schemacie 4.11. Protonowanie enaminy na atomie azotu prowadzi natomiast do soli amoniowej jako produktu końcowego na schemacie 4.11.



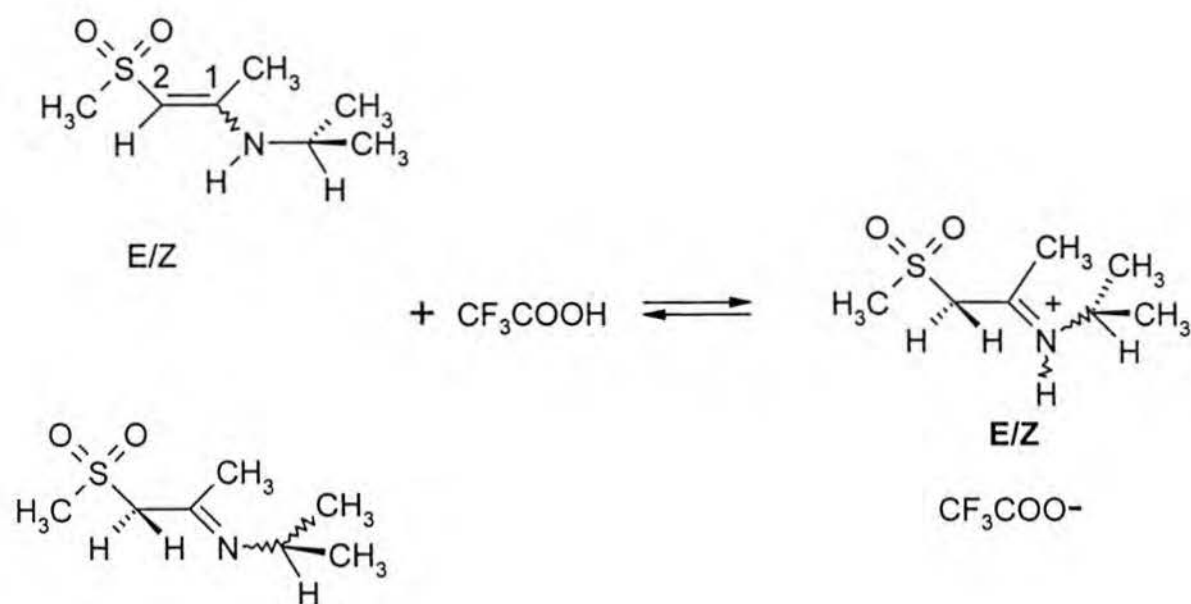


Schemat 4.11

Przeprowadziłem protonowanie trzech różnych sulfonyloenamin, z trzech badanych grup, w  $\text{CDCl}_3$  lub  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  używając czystego TFA jako donora protonu. Ponieważ drugorzędowe  $\beta$ -sulfonyloenaminy występują w roztworze chloroformowym w równowadze tautomerycznej zawierającej dwie formy enaminy i iminę interesujący byłoby rozstrzygnięcie czy w roztworze ulega protonowaniu forma enaminy czy też forma iminowa, czy też istnieje tautomeria protonu pomiędzy nimi oboma. Miałem nadzieję na uzyskanie informacji protonując  $\beta$ -sulfonyloenaminę trzeciorzędową, w której nie obserwuje się formy iminowej lecz tylko jedną formę enaminy w konfiguracji E.

W przypadku pochodnej  $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-CH=CH-NH-}i\text{-C}_3\text{H}_7$ , **S8**,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR dostarczają dowodów na istnienie równowagi przedstawionej poniżej.

Schemat 4.12 przedstawia protonowanie atomu  $\text{C}^2$  w formach Z i E enaminy lub protonowanie iny na atomie azotu. Obydwie możliwości znajdują potwierdzenie w wartościach przesunięć chemicznych  $\delta$   $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  przedstawionych w tabeli 4.24.



Schemat 4.12

**Tabela 4.24** Wartości  $\delta$   $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  and  $^{15}\text{N}$  NMR w reakcji protonowania  $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{C}_2\text{H}=\text{C}^1(\text{CH}_3)\text{-NH-C}^{\text{N}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$  nadmiarem TFA, w  $\text{CDCl}_3$ , w temperaturze  $30^\circ\text{C}^{\text{a)}$ .

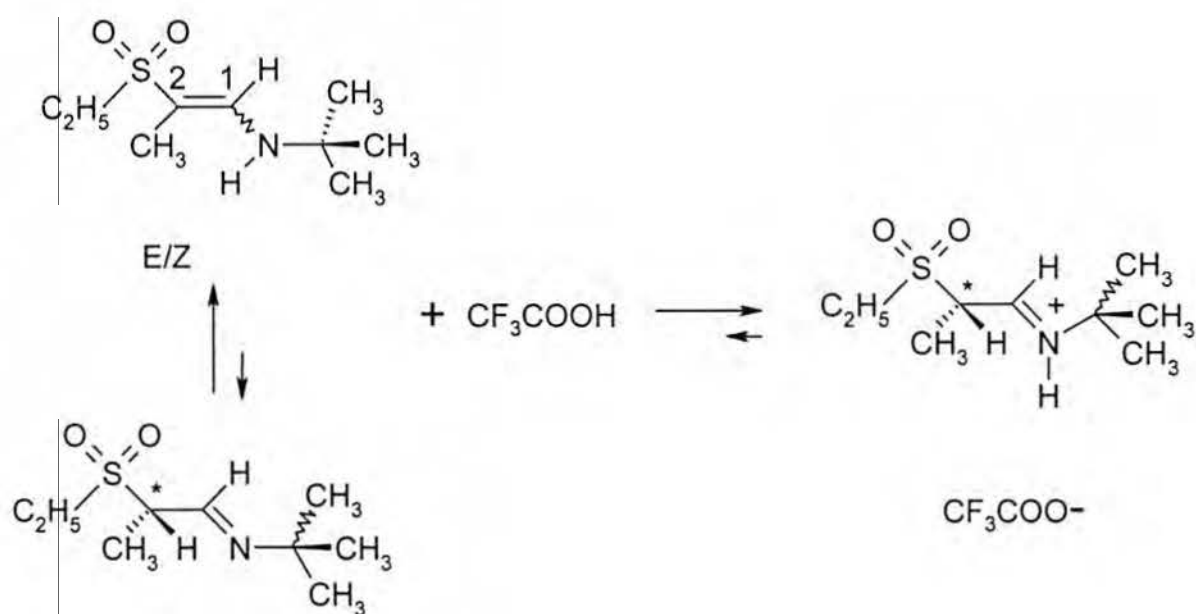
	$\text{CH}_3\text{SO}_2$	$\text{C}^2\text{H}_2$	$\text{C}^1\text{-CH}_3$	$^{15}\text{N-}^1\text{H}$	$\text{C}^{\text{N}}\text{H}$	$\text{C}^{\text{N}}(\text{CH}_3)_2$
$^1\text{H}$	3.17	4.62	2.66	$-152.3^{\text{b)}$ ; $12.5^{\text{c)}$	4.27	1.41
	3.24	4.58		$-154.2^{\text{b)}$ ; $12.5^{\text{c)}$	4.40	1.37
$^{13}\text{C}^{\text{d)}$		61.9	177.25			20.41

- a) Obserwuje się dwie formy w populacjach 85:15. Wartości w pierwszym wierszu w widmie  $^1\text{H}$  odnoszą się do formy o większej populacji.
- b) Przesunięcia chemiczne  $^{15}\text{N}$  NMR były zmierzone w roztworze  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  z nadmiarem TFA w  $30^\circ\text{C}$ . W widmie GHMQC te wartości mają piki korelacyjne w widmie  $^1\text{H}$  przy wartościach 1.47, 1.43; 2.71, 2.72 i 4.65, 4.58 ppm.
- c) Dwa nakładające się szerokie sygnały o strukturze trypletowej związanej ze sprzężeniem z kwadrupolem atomu azotu  $^{14}\text{N}$ .

d) Forma dominująca.

W widmie  $^{15}\text{N}$  GHMQC wykonanym w  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  sygnały  $^{15}\text{N}$  przy wartościach  $-152.3$  i  $-154.2$  ppm mają sygnały korelacyjne w widmie  $^1\text{H}$  przy wartościach  $1.47, 1.43; 2.71, 2.72$  i  $4.65, 4.58$  ppm odpowiadających odpowiednio sygnałom  $\text{C}^{\text{N}}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}^1(\text{CH}_3)$  i  $\text{C}^2\text{H}_2$  w formach o większej i mniejszej populacji. Ponieważ obydwie formy mają wartości przesunięcia chemicznego  $^{15}\text{N}$  charakterystyczne dla iminy protonowanej, można sugerować, że są to dwie formy iminy o konfiguracji E i Z. Przypisań stereochemicznych w tym przypadku nie prowadzono.

Podobny rezultat spektralny uzyskuje się w eksperymencie protonowania  $\beta$ -sulfonyloenaminy  $\text{C}_2\text{H}_5\text{-SO}_2\text{-C}^2(\text{CH}_3)=\text{C}^1\text{H-NH-}t\text{-C}_4\text{H}_9$  przebiegający najprawdopodobniej wg schematu 4.13.



Schemat 4.13

W tabeli 4. 25 przedstawione są parametry spektralne protonowania tej  $\beta$ -sulfonyloenaminy w roztworze  $\text{CDCl}_3$  z nadmiarem TFA.

Podobnie jak w przypadku protonowania  $\alpha$ -metylo podstawionej  $\beta$ -sulfonyloenaminy wartość przesunięcia chemicznego  $^{15}\text{N}$  jednoznacznie określa charakter związku protonowanego jako protonowanej iminy.

**Tabela 4.25** Przesunięcia chemiczne  $^1\text{H}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR  $\text{C}_2\text{H}_5\text{-SO}_2\text{-C}^2(\text{CH}_3)=\text{C}^1\text{H-NH-}t\text{-C}_4\text{H}_9$  z nadmiarem TFA w  $\text{CDCl}_3$  w temperaturze  $27^\circ\text{C}$  <sup>a)</sup>.

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_2$	$\text{C}^2\text{H}(\text{CH}_3)$	$\text{C}^1\text{H}$	$^{15}\text{N-}^1\text{H}$	$i\text{-C}_4\text{H}_9$
1.34(t);3.18 <sup>b)</sup>	1.66;4.68 <sup>c)</sup>	8.14	-134.3; <sup>d)</sup>	1.36

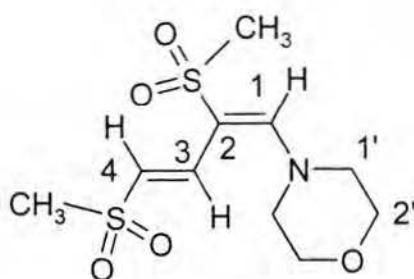
- Obserwowana jest tylko jedna forma.
- Rezonans grupy  $\text{CH}_3$  jest trypletem natomiast protony grupy  $\text{CH}_2$  stanowią układ AB.
- Obserwowne jest poszerzenie sygnału protonu  $\text{C}^2\text{H}$ .
- NH proton nie jest obserwowany w związku z wymianą z nadmiarem TFA przy 11.5 ppm.

Jednocześnie, nierównocенność protonów w grupie metylenowej sugeruje obecność centrum chiralności utworzonego na atomie  $\text{C}^2$  przez przyłączenie protonu o przesunięciu chemicznym 4.68 ppm. W przypadku tej sulfonyloenaminy nie obserwuje się w widmie z nadmiarem TFA dwóch imin, najprawdopodobniej dlatego, że  $t$ -butylo amina stwarza zbyt dużą zawadę przestrzenną w iminie o konfiguracji Z. Warto zwrócić uwagę, że podobne

wartości przesunięć chemicznych, z uwzględnieniem różnic wynikających z podstawnika na atomie azotu, obserwowali L. Kozerski i W. von Philipsborn<sup>42</sup> w trzeciorzędowych enamionach protonowanych na atomie C<sup>2</sup> w roztworach TFA.

W widmie <sup>1</sup>H obserwuje się równolegle drugi zestaw sygnałów o narastającej intensywności w czasie w miarę wzrostu zawartości wody w próbce. Ustalono, na podstawie widm <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C oraz <sup>15</sup>N, że są to produkty hydrolizy, t.j. aldehyd oraz trójfluorooctan aminy.

Przeprowadziłem również protonowanie z nadmiarem TFA w temperaturze pokojowej β-sulfonyloenaminy **S5** z zamiarem rozstrzygnięcia problemu czy protonowaniu ulega atom węgla C<sup>2</sup> czy atom azotu enaminy. Rozstrzygnięcia takiego nie można jednak uzyskać wprost z pomiarów NMR ponieważ trzeciorzędowa enamina **S5** ulega natychmiast reakcji tworząc przedstawiony butadien o strukturze **S19** na schemacie 4.14



**S19**

**Schemat 4.14**

Oprócz butadienu w roztworze CDCl<sub>3</sub> znajduje się również trójfluorooctan morfoliny scharakteryzowany przez przesunięcie chemiczne <sup>15</sup>N, -344.9 ppm podobne do wartości przesunięcia chemicznego wolnej morfoliny w CDCl<sub>3</sub> z nadmiarem TFA. Struktura i stereochemia tego związku zostały ustalone w roztworze CDCl<sub>3</sub> z widm <sup>1</sup>H-1D oraz widm <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C GHSQC, GHMQC i <sup>15</sup>N GHMQC. W tabeli 4.26 podane są wartości przesunięć chemicznych związku **S19**.

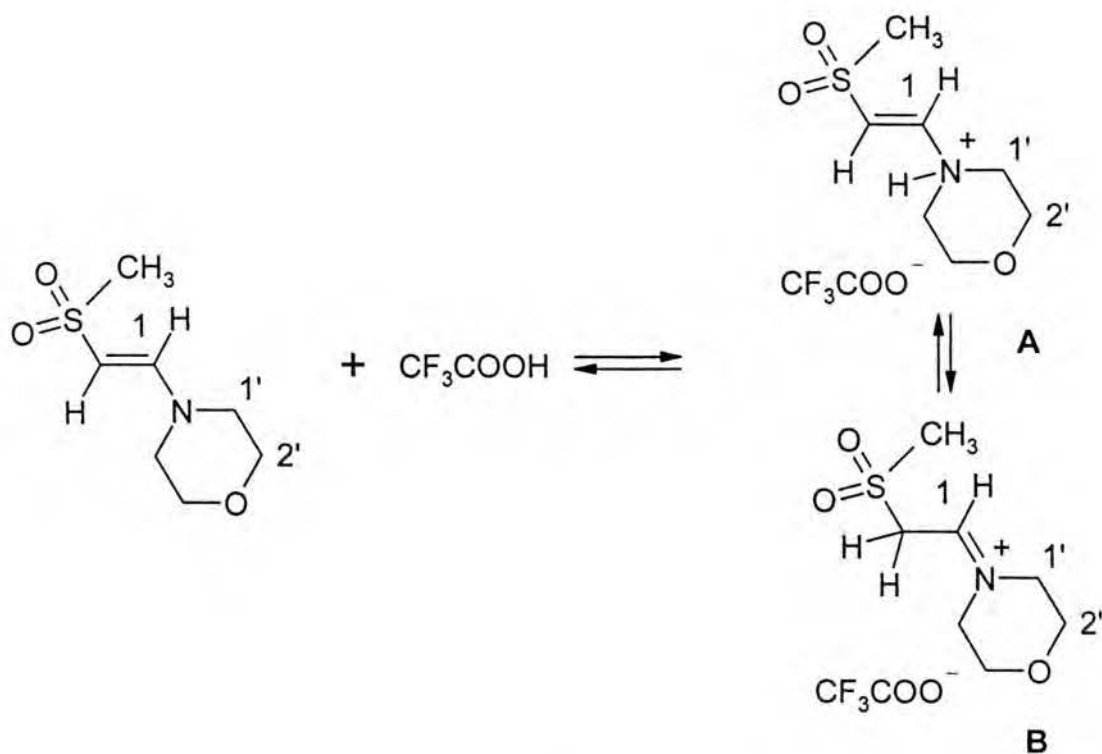
**Tabela 4. 26** Parametry spektralne  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  disulfonu **S19**.

	$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{-C}^2$	$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{-C}^4$	$\text{C}^1\text{H}_2$	$\text{C}^{2'}\text{H}_2$	$^{15}\text{N}$	$\text{C}^1\text{H}$	$\text{C}^2$	$\text{C}^3\text{H}^{\text{a}}$	$\text{C}^4\text{H}$
$^1\text{H}$	2.94	2.98	3.61	3.78	-269.2	7.46		7.54	6.78
$^{13}\text{C}$	41.6	43.2	51.9	66.2		151.2	101.7	132.8	121.5

a)  $^3\text{J}(\text{H}3, \text{H}4) = 15.0 \text{ Hz}$ ,  $^3\text{J}(\text{C}^3, \text{H}1) = 7.6 \text{ Hz}$

Wiązanie podwójne  $\text{C}^3=\text{C}^4$  ma konfigurację E określoną stałą sprzężenia  $^3\text{J}(\text{H}3, \text{H}4)$  natomiast stała sprzężenia  $^3\text{J}(\text{C}^3, \text{H}1)$  określa konfigurację E wiązania  $\text{C}^1=\text{C}^2$ . Przypisania grup metylowych dokonano na podstawie ich sprzężenia z atomami  $\text{C}^2$  i  $\text{C}^4$ , odpowiednio,  $^3\text{J}(\text{C}^2, \text{CH}_3)$  i  $^3\text{J}(\text{C}^4, \text{CH}_3)$ .

Taki sam rezultat spektralny uzyskano przy zastosowaniu eteratu  $\text{BF}_3$  zamiast TFA w przypadku sulfonu **S5**. Identyczne parametry spektralne otrzymano dla produktu reakcji **S5** w chloroformie i wydzieleniu disulfonu **S19** w obojętnej formie. Przesunięcie chemiczne  $^{15}\text{N}$ , -273.9 różni się o ok. 4 ppm od wartości wyznaczonej w widmie w obecności TFA, co może być spowodowane oddziaływaniem disulfonu **S19** z TFA.



### Schemat 4.15

Mechanizm powstawania disulfonu zawiera prawdopodobnie informację dotyczącą centrum protonowania  $\beta$ -sulfonyloenaminy. Można na przykład przypuszczać, że protonowanie atomu azotu prowadzi do utworzenia kationu amoniowego A na schemacie 4. 15, który posiada silne właściwości elektrofilowe na atomie węgla C<sup>1</sup> dzięki efektowi indukcyjnemu protonowanego azotu i grupy metylosulfonowej. Elektrofilowy atak tego kationu na atom C<sup>2</sup> obojętnej enaminy prowadzi do powstania przejściowego adduktu, który stabilizuje się przez eliminację kationu morfoliniowego. Alternatywnie, protonowanie na atomie węgla C<sup>2</sup> prowadzi do powstania bardzo reaktywnej soli iminiowej B, która dalej reaguje z enaminą dając w wyniku ten sam produkt **S19**.

Otrzymany disulfon **S19** może być potencjalnie interesującym substratem w syntezach typu [4+2] cykloaddycji. Aktualnie, chemia 1,3-bis(arylosulfonylo) 1,3-dienów jest intensywnie badana, właśnie ze względu na ich przydatność w reakcjach cykloaddycji<sup>43</sup>.

Otrzymany disulfon nie jest wyjątkowym przypadkiem w reaktywności badanych przeze mnie  $\beta$ -sulfonyloenamin. Identycznej przemianie ulega w próbówce rezonansowej trzeciorzędowa  $\beta$ -sulfonyloenamina z podstawnikiem *p*-chlorofenyłowym na atomie siarki, jednak nie wyodrębniłem i nie charakteryzowałem innych ( charakterystyka fizykochemiczna disulfonu **S19** podana jest w części eksperymentalnej) pochodnych w reakcjach tego typu ponieważ moim celem było jedynie rozpoznanie spektroskopowe możliwych potencjalnie kierunków zastosowania badanej grupy związków.

#### 4.7 Oddziaływanie z metalami przejściowymi

Jak wspomniałem we wstępie badane przeze mnie związki mogą potencjalnie oddziaływać ze związkami metaloorganicznymi w trzech kierunkach:

- 1,2 addycji do wiązania podwójnego przez utworzenie kompleksu  $\pi$  (reakcja Heck'a<sup>44, 45, 46</sup>),
- aktywacji allilowej<sup>47</sup>  $\alpha$ -sulfonyloenaminy stanowiącej formalnie układ heteroallilowy,
- enancjoselektywnej 1,2 addycji do iminy w obecności pomocnika chiralnego.<sup>48</sup>

W każdym przypadku mogą to być interesujące reakcje tworzenia wiązania C-C. Istnieje natomiast niewiele prac, w porównaniu z innymi pokrewnymi klasami związków, na przykład enaminonami i enamidami<sup>49, 50, 51</sup>, dotyczących zastosowania aktywowanych enamin badanego typu w syntezie z zastosowaniem związków metaloorganicznych. Dlatego wykorzystując wielojądrowy rezonans magnetyczny, w ograniczonym zakresie podjąłem próbę scharakteryzowania potencjalnych kierunków ich reaktywności, w wyżej wymienionych aspektach, przez spektroskopowe badanie oddziaływań z wybranymi związkami metaloorganicznymi. Sądzę, że ten kierunek badań w syntezie jest szczególnie ważny ze względu na niewiele danych dotyczących mechanizmów reakcji tego typu i, generalnie, fenomenologiczne traktowanie reakcji z udziałem metali bez wnikięcia w etapy ich mechanizmu. Niewątpliwą przyczyną tego jest przeważnie wielość konkurencyjnych mechanizmów reakcji i ich skomplikowany przebieg. Jest to opinia autora przeglądu "*1,2-Additions to Heteroatom-Substituted Olefins by Organopalladium Reagents*"<sup>46</sup> wyrażona w cytacie: "*There is an inherent difficulty in discussing reaction on the basis of a unifying mechanistic concept when, often, little mechanistic information is available and, even in the best-studied cases, important detail is lacking.*"

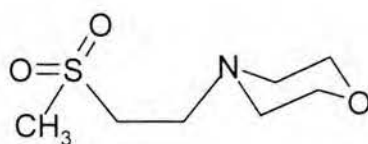
Biorąc pod uwagę doniesienia literaturowe opisane w przeglądzie literatury, dotyczące pozytywnych rezultatów wewnątrzcząsteczkowej reakcji Heck'a uważałem, że powinno się obserwować w trzeciorzędowych  $\beta$ -sulfonyloenaminach oddziaływanie pomiędzy octanem palladu, Pd(OAc)<sub>2</sub>, a wiązaniem podwójnym. Oddziaływanie takie powinno mieć wyraźny



wpływ na wartości przesunięć chemicznych protonów i olefinowych atomów węgla oraz atomu azotu. Wybrałem sulfon **S5**, w którym widoczne jest w temperaturze pokojowej zahamowanie rotacji dookoła wiązania C<sup>1</sup>-N przejawiające się w poszerzeniu sygnałów N-CH<sub>2</sub> morfoliny. Ewentualne oddziaływanie z palladem powinno mieć wyraźny wpływ również na ten proces spektralny.

W widmie wykonanym w CDCl<sub>3</sub> równomolowej mieszaniny sulfonu **S5** i Pd(OAc)<sub>2</sub> nie zaobserwowałem jednak istotnych zmian wartości przesunięć chemicznych <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C lub <sup>15</sup>N w porównaniu do tych wartości bez obecności soli palladu. Zmian w wartościach przesunięć chemicznych atomów tlenu nie badałem ze względu na zbyt niskie stężenie badanego związku i możliwość znacznego poszerzenia linii rezonansowych w obecności octanu palladu. Można jednak również sądzić, że kompleksowanie poprzez atom tlenu morfoliny również nie następuje ponieważ nie zaobserwowałem zmian wartości przesunięć chemicznych lub kształtu sygnałów rezonansowych w otoczeniu tego atomu tlenu.

Z eksperymentu tego można wyciągnąć wniosek, że w układzie C<sup>2</sup>=C<sup>1</sup>-N β-sulfonyloenaminy nie ma dostatecznie dużej zlokalizowanej gęstości elektronowej na atomie azotu lub wiązaniu podwójnym aby utworzyć centrum kompleksowania. W dodatku, mogąca wspomagać kompleksowanie grupa sulfonowa jest w położeniu trans do atomu azotu i nie można oczekiwać jej kooperatywnego wpływu, jakkolwiek istnieją doniesienia literaturowe stwierdzające, iż grupa sulfonowa ma również właściwości kompleksotwórcze w oddziaływaniu z metalami przejściowymi.<sup>52, 53</sup> Oczywistym krokiem do sprawdzenia tych konkluzji wydawało się użycie badanej enaminy występującej w konfiguracji Z lub zredukowanie wiązania podwójnego do układu β-sulfonyloaminy **S20** na schemacie 4. 16



**S20**

**Schemat 4.16**

Atom azotu ma w tym związku hybrydyzację  $sp^3$  ze zlokalizowaną wolną parą elektronową a ponadto swobodna rotacja dookoła wiązania pojedynczego  $C^1-C^2$  może umożliwiać wspomaganie kompleksowania poprzez udział atomów tlenu grupy sulfonowej. W tabeli 4.27 przedstawione są wyniki eksperymentu kompleksowania.

**Tabela 4.27** Kompleksowanie  $\beta$ -sulfonyloaminy **S20** z  $Pd(OAc)_2$ <sup>a)</sup>.

	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	C <sup>2</sup> H <sub>2</sub>	C <sup>1</sup> H <sub>2</sub>	N	N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O
<sup>1</sup> H						
<b>S20</b>	3.05	3.25	2.8		2.55	3.65
$\Delta\delta$	+0.25	+1.55	+0.10		+0.35; -0.65	+1.15; +0.25
<b>S20</b> + Pd(OAc) <sub>2</sub>	3.30	4.80	2.90		2.9; 1.9 <sup>b)</sup>	4.8; 3.9 <sup>b)</sup>
<sup>13</sup> C, <sup>15</sup> N						
<b>S20</b>	42.4	51.8	52.1	-340	53.4	66.5
$\Delta\delta$	-0.6	-0.2	+4.2	-25	+3.3	+0.2
<b>S20</b> + Pd(OAc) <sub>2</sub>	41.8	51.6	56.3	-365	56.7	65.7

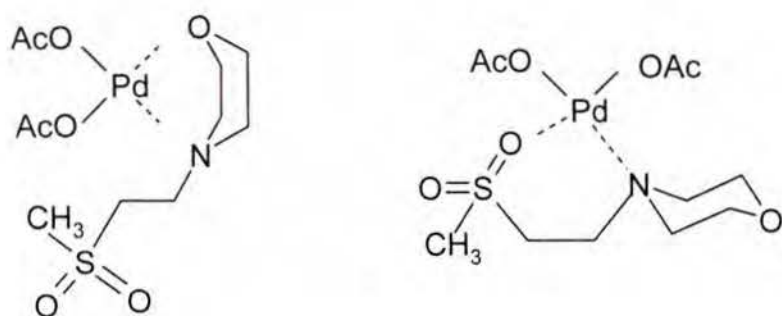
a) 10 mg sulfonu w 0.7 mL CDCl<sub>3</sub>; stosunek molowy sulfonu i Pd(OAc)<sub>2</sub> 1:1. Wartości  $\delta$  podane w ( ppm),  $\Delta\delta$  ( ppm) - różnica wartości przesunięć chemicznych w kompleksie i

wolnym ligandzie. Przypisanie sygnałów  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  oparte na podstawie analizy widma GHSQC.

b) Wartości przesunięć chemicznych dla protonów aksjalnych i ekwatorialnych.

Przede wszystkim obserwuje się przesunięcie rezonansu atomu azotu o 25 ppm w stronę niższych częstości rezonansowych. Jest to charakterystyczne, ze względu na wielkość i kierunek, przesunięcie rezonansu atomu azotu pod wpływem kompleksowania z metalami przejściowymi<sup>54</sup> i fenomenologicznie podobne do zjawiska protonowania atomu azotu.

Kompleksowanie takie było oczekiwane ponieważ wiadomo, że metale przejściowe bardzo dobrze kompleksują atom azotu typu iminy lub aminy. Obydwa te zjawiska są ostatnio intensywnie badane ze względu na wyjątkowe przeciwnowotworowe znaczenie kompleksów platyny z aminami w oddziaływaniach z iminowymi atomami azotu (N7) guanozyn w DNA.<sup>55, 56</sup> Przesłanianiu atomu azotu towarzyszy przeciwny efekt odsłaniania obserwowany na atomach węgla w położeniu  $\alpha$  do azotu i wynosi ok. 3 ppm. Efekty na innych atomach węgla są minimalne. Natomiast wyjątkowo duże efekty odsłaniania są widoczne na protonach w położeniu  $\beta$  do azotu; 1.15 i 1.55 ppm i znacznie mniejszy efekt na grupie metylowej, 0.25 ppm. Stechiometria kompleksu nie jest określona, obserwuje się jednocześnie sygnały sulfonu wolnego i skompleksowanego. Niemniej wydaje się, że można zaproponować kompleksowanie poprzez atom azotu (schemat 4.17) natomiast chelatowanie palladu przez inne heteroatomy w sulfonie nie jest przekonująco udowodnione na podstawie tych eksperymentów.



Schemat 4.17

Najbardziej interesującą właściwością badanych przeze mnie związków jest występowanie iminy, która jest potencjalnym prekursorem w syntezie stereoselektywnej amin. W większości badanych przeze mnie związków zawartość iminy w równowadze tautomerycznej jest niewielka. Dlatego poszukiwałem metody, która pozwoliłaby zwiększyć zawartość iminy poprzez przesunięcie równowagi. Naturalnym wydawało się kompleksowanie z metalami przejściowymi, ponieważ azot iminowy jest bardzo dobrym ligandem.

Zgodnie z oczekiwaniem, sulfon **S15** rozpuszczony w  $\text{CDCl}_3$ , wykazuje pod wpływem dodania do roztworu 1 ekwiwalenta  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  zmiany w widmie  $^1\text{H}$ , które jednoznacznie charakteryzują kompleksowanie w roztworze prowadzące do spontanicznego przesunięcia równowagi tautomerycznej w kierunku iminy. Poniżej przedstawione są wartości  $\delta(^1\text{H})$  charakteryzujące widmo  $^1\text{H}$  NMR **S15** w obecności  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ . Dla porównania w tabeli tej przedstawione są również wartości przesunięć chemicznych sulfonu **S15**. Wartości dla iminy wolnej i skompleksowanej zostały wyróżnione wytłuszczonym drukiem.

**Tabela 4.28** Wartości przesunięć chemicznych  $^1\text{H}$  NMR w  $\beta$ -sulfonyloenaminie  $\text{C}_2\text{H}_5\text{-SO}_2\text{-C}^2(\text{CH}_3)=\text{C}^1\text{H-NHCH}_3$  w  $\text{CDCl}_3$  w obecności  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  oraz bez  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  <sup>a)</sup>

Nr	Izomer(x)	$\text{C}_2\text{H}_5\text{-S}^{17}\text{O}_2$	$\text{C}^2(\text{H})\text{CH}_3$	$\text{C}^1\text{H}$	$^{15}\text{N-}^1\text{H}$	N- $\text{CH}_3$
<b>S15</b> + $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	<b>I(1.0)</b>	<b>1.47 (CH<sub>3</sub>) 3.15; 3.35<sup>b)</sup></b>	<b>1.6(CH<sub>3</sub>), <sup>3</sup>J;7.8 5.5(C<sup>2</sup>H), <sup>3</sup>J;7.8, 7.8</b>	<b>7.27, <sup>3</sup>J;7.8, <sup>4</sup>J;1.5</b>	<b>-139.5<sup>e)</sup></b>	<b>3.63, <sup>4</sup>J;1.5</b>
<b>S 15</b>	E (0.84) Z(0.10) <sup>d)</sup> <b>I(0.06)<sup>d)</sup></b>	1.19, <sup>3</sup> J;7.4 2.90; 1.30(CH <sub>3</sub> ) <b>1.39(CH<sub>3</sub>)</b>	1.73, <sup>4</sup> J;0.8 1.83 <b>1.59,<sup>3</sup>J;7.0 3.82<sup>e)</sup>,<sup>3</sup>J;7.0 <sup>3</sup>J;7.0</b>	6.97, <sup>3</sup> J;13.6 <sup>4</sup> J;0.8 6.40, <sup>3</sup> J;13.1 <b>7.68,<sup>3</sup>J; 7.0, <sup>4</sup>J;1.5</b>	-314.0; 4.05 <sup>c)</sup> -313.0; 6.3 <sup>c)</sup> <b>-49.0<sup>f)</sup></b>	2.93, <sup>3</sup> J;4.8 2.84, <sup>3</sup> J; 4.6 <b>3.40, <sup>4</sup>J;1.5</b>

a) Próbką 10 mg w 0.7 mL rozpuszczalnika.  $^1\text{H}$  NMR próbki **S15** w obecności  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  oraz bez  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  wykonany zaraz po rozpuszczeniu.

b) Część AB układu  $\text{ABX}_3$  grupy  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_2$ .

c) Szeroki dublet.

d) Większość sygnałów pokrywa się z sygnałami formy E.

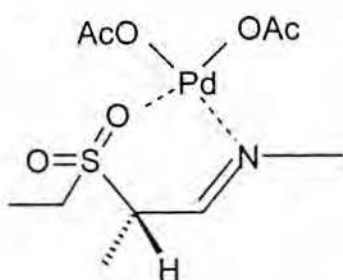
e) Proton  $\text{C}^2\text{H}$  w iminie.

f) Wartość wyznaczona dla iminy **S22** powstałej przez  $\text{C}^2$ -alkilowanie **S15** jodkiem metylu (patrz p. 4.9 oraz część eksperymentalna -analiza  $^{15}\text{N}$  iminy **S22**).

g) Wartość wyznaczona w reakcji kompleksowania przeprowadzonej w  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ .

Porównanie wartości przesunięć chemicznych dla formy iminowej czystego związku **S15** z wartościami w obecności  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  wykazuje podobieństwo obydwu widm. W szczególności, należy zwrócić uwagę na tworzenie się centrum stereogenicznego na atomie  $\text{C}^2$  w powstałej iminie co prowadzi do obserwowania układu  $\text{ABX}_3$  grupy  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_2$ . Obserwuje się również zmiany wartości przesunięć chemicznych. Największa zmiana jest obserwowana na atomie  $\text{C}^2\text{H}$ , 1.8 ppm w kierunku większych częstości. Mniejsze zmiany w

tym samym kierunku obserwuje się dla sygnałów N-CH<sub>3</sub> i CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>, natomiast sygnał C<sup>1</sup>H przesuwa się w kierunku niższych wartości δ, o ok. 0.4 ppm. Ważne jest stwierdzenie zmian w grupie etylosulfonowej ponieważ ich obecność sugeruje oddziaływanie tlenu grupy sulfonowej z palladem. Można na tej podstawie zaproponować oddziaływanie z Pd (OAc)<sub>2</sub> w roztworze według schematu 4.18

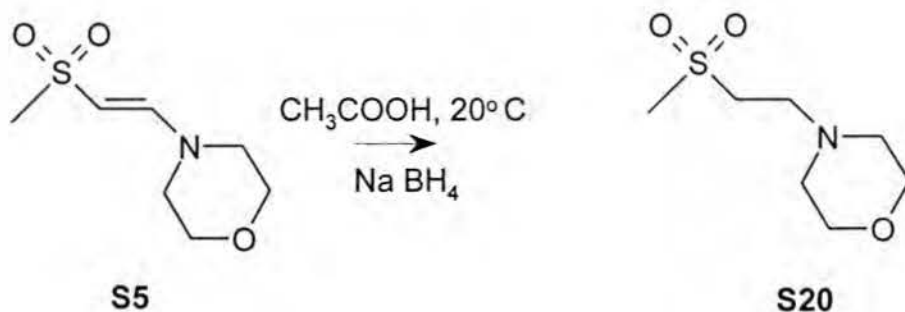


**Schemat 4.18**

Roztwór nie jest dostatecznie trwały aby móc uzyskać potwierdzenie tego rodzaju kompleksowania w rezonansie <sup>13</sup>C i <sup>15</sup>N z uwagi na rozkład próbki. Znacznie bardziej trwały jest roztwór w CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, w którym wyznaczono wartość przesunięcia chemicznego <sup>15</sup>N iminy. Jest to wartość charakterystyczna dla kompleksowania atomu azotu typu iminy przez metale przejściowe.

#### 4.8 Redukcja β-sulfonyloenamin

Jako związek modelowy do badania kompleksujących właściwości grupy sulfonowej w badanych związkach potrzebny był sulfon labilny konformacyjnie na wiązaniach N-C<sup>1</sup>-C<sup>2</sup>-S, a więc jeden z badanych sulfonów zredukowany na wiązaniu podwójnym. Wybrałem najprostszy sulfon S5. Redukcja przebiega wg schematu 4.19 z dobrą wydajnością według opisanych procedur.<sup>57</sup>

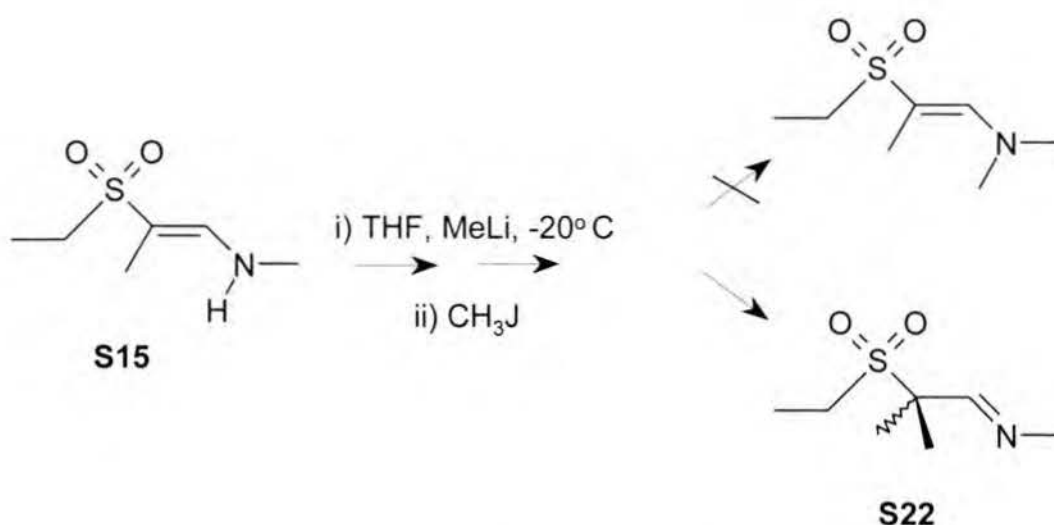


**Schemat 4.19**

Sulfon **S10** redukowałem natomiast używając metanolu jako rozpuszczalnika ponieważ substrat jest bardziej podatny na hydrolizę w środowisku kwasu octowego ( patrz część eksperymentalna).

#### 4.9 Reakcje alkilowania

Tworzenie wiązania C- C jest jednym z fundamentalnych procesów chemicznych określających przydatność badanej klasy związków w syntezie chemicznej. W badanych przeze mnie drugorzędowych enaminach istnieje możliwość C-alkilowania lub N-alkilowania powstałego po deprotonowaniu β-sulfonyloenamin. Wydawało się zatem interesujące sprawdzenie przebiegu reakcji alkilowania w aspekcie regioselektywności. Do reakcji wybrałem sulfon **S15**. Reakcję prowadziłem w bezwodnym THF lub toluenie z nadmiarem MeLi w pierwszym kroku reakcyjnym a następnie z nadmiarem bromku benzylu ( reakcja w toluenie) lub CH<sub>3</sub>J ( reakcja w THF) w temperaturze od -70 do + 25 °C monitorując postęp reakcji deprotonowania poprzez pobranie części roztworu i jego przeróbkę oraz analizę widma NMR. Okazało się, że deprotonowanie przebiega całkowicie dopiero w temperaturze -20°C w THF i w tej temperaturze przeprowadziłem alkilowanie anionu. Wyniki reakcji przedstawione są na schemacie 4.20.



**Schemat 4.20**

Pomimo tego, że substrat nie jest optymalnie dobrany do tego rodzaju testu, ponieważ nie ma dużego objętościowo podstawnika na atomie azotu utrudniającego N-alkilowanie, a pozycja C<sup>2</sup> jest sterycznie zatłoczona ze względu na podstawienie grupą metylową, w reakcji obserwuje się bardzo dobrą regioselektywność C- metylowania ponieważ w reakcji w THF nie zaobserwowano produktu N - alkilowania ani w widmie NMR <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C i <sup>15</sup>N ani analizie metodą GC MS. We wszystkich wymienionych widmach produktu stwierdziłem 80% iminy ( <sup>15</sup>N NMR ; -49 ppm oraz resztę nieprzereagowanego substratu; <sup>15</sup>N NMR -314 ppm).

Wykonany eksperyment NOE na odgazowanym roztworze wykazał efekt NOE η (C<sup>1</sup>H) przy naświetlaniu grupy (=N-CH<sub>3</sub>) 16.3 %. Świadczy to o konfiguracji E powstałej iminy.

Zdecydowanie gorszy wynik uzyskuje się w reakcji sulfonu **S15** z bromkiem benzyłowym przeprowadzonej w toluenie. Konwersja chemiczna substratu jest w tym przypadku znacznie mniejsza ( ca. 30%) ze względu na duży objętościowo reagent alkilujący i mniejszą jego reaktywność w porównaniu z jodkiem metylowym. W tym przypadku widmo GC MS wykazuje obecność dwóch pików masowych o tej samej masie ( M<sup>+</sup> =253) lecz różnej retencji w GC oraz różnej intensywności pików fragmentacyjnych. Widmo <sup>1</sup>H NMR wskazuje na mieszaninę 4:1 C:N produktów alkilowania.



#### 4.10 Podsumowanie i wnioski

1. Opracowałem proste metody syntezy alifatycznych  $\beta$ -sulfonyloenamin niepodstawionych na wiązaniu podwójnym lub podstawionych grupą metylową na wiązaniu podwójnym w położeniu  $\alpha$ - lub  $\beta$ -.
2. Scharakteryzowałem metodami fizykochemicznymi otrzymane związki. Zinterpretowałem widma  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  i  $^{17}\text{O}$  otrzymanych przeze mnie związków, nieopisanych w literaturze, oraz opisałem równowagi tautomeryczne w trzech grupach badanych enamin z pomocą w/w sond molekularnych w NMR.
3. Używając metod modelowania molekularnego MMX i *ab initio* oraz na podstawie eksperymentów  $^1\text{H}$  NOE i wartości stałych sprzężenia dalekiego zasięgu proton, węgiel,  $^n\text{J}(\text{C,H})$ , opisałem stereochemię wszystkich trzech grup  $\beta$ -sulfonyloenamin.
4. Na podstawie eksperymentów przeniesienia nasycenia w NMR zaproponowałem mechanizm wymiany tautomerycznej z udziałem wody w badanych związkach.
5. Na podstawie interpretacji parametrów różnicowych typu  $\Delta\delta(X)$  w rezonansie  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  i  $^{17}\text{O}$  oszacowałem siłę wiązania wodorowego w badanych związkach i zaproponowałem spójną interpretację tych parametrów w klasie aktywowanych enamin w aspekcie oceny siły wiązania wodorowego.
6. Opisałem wyniki protonowania w trzech grupach badanych enamin za pomocą TFA w roztworze. W wyniku tych badań opracowałem nową wydajną metodę otrzymywania disulfonów typu 1-amino-2,4-bis(metylosulfonyl)-1,3-butadienów .
7. Opisałem wyniki kompleksowania wybranych  $\beta$ -sulfonyloenamin octanem palladu  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  w roztworach chloroformowych oraz metodę przesuwania równowagi tautomerycznej w kierunku imin.

8. Przedstawiłem metodę wydajnego regioselektywnego C-alkilowania wybranej  $\beta$ -sulfonyloenaminy.
9. Przedstawiłem warunki wydajnej metody redukcji  $\beta$ -sulfonyloenamin.

Przeprowadzone przeze mnie badania wskazują kilka możliwości dalszych studiów w tej grupie związków istotnych z punktu widzenia ich zastosowania w syntezie regio i stereoselektywnej oraz wyjaśnienia tautomerii w tej klasie związków.

1. Zależność kompozycji tautomerycznej w związkach podstawionych podstawnikami aromatycznymi na atomie azotu jest racjonalnie przewidywana, np. na podstawie wartości  $pK_a$  zasad aromatycznych. Gęstość elektronów  $\pi$  a atomie azotu wydaje się być w tym przypadku jednym z dominujących czynników wpływających na ilość iminy. Dalsze badania są natomiast niezbędne w pochodnych alifatycznych
2. Wyjaśnienie mechanizmu tautomerii enamina - imina, który stał się obiektem badań teoretycznych, wymaga powiększenia ilości danych dotyczących czynników elektronowych, stereochemicznych i oddziaływań międzycząsteczkowych z rozpuszczalnikiem.
3. Bardziej szczegółowe i wszechstronne zbadanie oddziaływań  $\beta$ -sulfonyloenamin z metalami d-elektronowymi Pd, Pt stwarza perspektywę wykorzystania kompleksów imin w syntezie stereoselektywnej.

## Literatura cytowana

- 
- <sup>1</sup> W. Koźmiński, D. Nanz, *J. Magn. Reson.*, **124**, 383 (1996).
  - <sup>2</sup> E. Kupče, J. Boyd, I. D. Campbell, *J. Magn. Reson.*, **B 106**, 300 (1995).
  - <sup>3</sup> N. J. Koole, M. J. A. de Bie, P. E. Hansen, *Org. Magn. Reson.* **22**, 146 (1984).
  - <sup>4</sup> F. Bernardi, N. D. Epiotis, R. L. Yates, H. B. Schlegel, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 2385 (1976).
  - <sup>5</sup> G. C. Levy, R. L. Lichter, G. L. Nelson, *Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, r. 2 J. Wiley Interscience Publications, New York 1980.

- <sup>6</sup> A. Ejchart, L. Kozerski, *Spektrometria magnetycznego rezonansu jądrowego <sup>13</sup>C*, r. 8. PWN Warszawa 1988.
- <sup>7</sup> J.-P. Kintzinger, *NMR Basic Principles and Progress*, **17**, 1 (1981).
- <sup>8</sup> D. W. Boykin, *<sup>17</sup>O NMR Spectroscopy in Organic Chemistry*, CRC Press, Boca Raton, FL (1991).
- <sup>9</sup> L. Kozerski, R. Kawęcki, P. Krajewski, B. Kwiecień, D. W. Boykin, S. Bolvig, P. E. Hansen, *Magn. Reson. Chem.*, **36**, 921 (1998).
- <sup>10</sup> M. Witanowski, L. Stefaniak, G. A. Webb, *Ann. Rep. NMR Spectrosc.*, **18**, 1 (1986).
- <sup>11</sup> G. J. Martin, M. L. Martin, J.-P. Gouesnard, *<sup>15</sup>N-NMR Spectroscopy*, w *NMR Basic Principles and Progress*, wyd. P. Diehl, E. Fluck, R. Kosfeld, Springer, 1981.
- <sup>12</sup> L. Kozerski, K. Kamińska-Trela, L. Kania, W. Von Philipsborn, *Helv. Chim. Acta*, **66**, 2113 (1983).
- <sup>13</sup> D. Neuhaus, M. P. Williamson, *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*, VCH, New York 1989.
- <sup>14</sup> P. E. Hansen, *Progress NMR Spectroscopy* **14**, 175 (1981).
- <sup>15</sup> *PCMODEL Molecular Modelling Software*. Serena Software; P.O. Box 3076 Bloomington, IN 47402-3076.
- <sup>16</sup> C. R. Landis, L. L. Luck, J. M. Wright, *J. Magn. Reson., Ser. B.* **109** 44 (1995)
- <sup>17</sup> C. R. Landis, V. S. Allured, *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 9493 (1991).
- <sup>18</sup> L. Kozerski, P. Krajewski, K. Pupek, P.G. Blackwell, M. P. Williamson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1811 (1997).
- <sup>19</sup> L. Kozerski, R. Kawęcki, P. Krajewski, P. Gluziński, K. Pupek, P. E. Hansen, M. P. Williamson, *J. Org. Chem.* **60**, 3533 (1995).
- <sup>20</sup> W. C. Hamilton, *Acta Cryst.*, **18**, 502 (1965).
- <sup>21</sup> L. B. Krivdin, G. A. Kalabin, *Prog. NMR Spectrosc.* **21**, 293 (1989).
- <sup>22</sup> K. Kamińska-Trela, *Ann. Rep. NMR Spectrosc.* **30**, 131 (1995).
- <sup>23</sup> W. A. Thomas, *Prog. NMR Spectrosc.* **30**, 183 (1997).
- <sup>24</sup> M. Eberstadt, G. Gemmecker, D. F. Mierke, H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **34**, 1671 (1995).
- <sup>25</sup> W. Koźmiński, B. Kwiecień, E. Bednarek, W. Bocian, J. Sitkowski, L. Kozerski, *Magn. Reson. Chem.*, zaakceptowane.
- <sup>26</sup> F. W. Wehrli, T. Wirthlin, *Interpretacja widm w spektroskopii <sup>13</sup>C NMR*, PWN Warszawa, 1985
- <sup>27</sup> E. Osawa, T. Ouchi, N. Saito, M. Yamato, O. S. Lee M.-K. Seo, *Magn. Reson. Chem.* **30**, 1104 (1992).
- <sup>28</sup> K. Imai, E. Osawa, *Magn. Reson. Chem.* **28**, 668 (1990).
- <sup>29</sup> J.-C. Zhuo, *Magn. Reson. Chem.* **35**, 311 (1997).
- <sup>30</sup> J.-C. Zhuo, *Magn. Reson. Chem.* **35**, 21 (1997)
- <sup>31</sup> P. E. Hansen, R. Kawęcki, A. Krówczyński, L. Kozerski, *Acta Chem. Scand.* **44**, 826 (1990).
- <sup>32</sup> L. Kozerski, *J. Mol. Struct.* **321**, 89 (1994).
- <sup>33</sup> L. Kozerski, R. Kawęcki, P. E. Hansen, *Magn. Reson. Chem.* **32**, 517 (1994).
- <sup>34</sup> J. R. Alger, R. G., Shulman, *Quart. Rev. Biophys.*, **17**, 83 (1984).
- <sup>35</sup> J. K. M. Sanders, J. D. Mersh, *Progress NMR Spectroscopy*, **15**, 353 (1982).
- <sup>36</sup> J. Boyd, K. M. Brindle., I. D. Campbell, G. K. Radda, *J. Magn. Reson.*, **60**, 149 (1984).
- <sup>37</sup> R. Brüschweiler, B. Roux, M. Blackledge, C. Griesinger, M. Karplus, R. R. Ernst, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 2289 (1992).
- <sup>38</sup> K. Lammertsma, B. V. Prasad, *J. Am. Chem. Soc.* **116**, 642 (1994).
- <sup>39</sup> Ch.-Ch. Su, Ch.-K. Lin, Ch.-Ch. Wu, M.-H. Lien, *J. Phys. Chem., A* **103**, 3289 (1999).
- <sup>40</sup> J.-F. Ling, Ch.-Ch. Wu, M.-H. Lien, *J. Phys. Chem.*, **99**, 16903 (1995).
- <sup>41</sup> R. A. Poirier, D. Majlessi, *J. Comput. Chem.*, **7**, 4464 (1986).
- <sup>42</sup> L. Kozerski, W. von Philipsborn, *Helv. Chim. Acta*, **65**, 2077 (1982).
- <sup>43</sup> J.-E. Bäckvall, R. Chinchilla, C. Nájera, M. Yus, *Chem. Rev.*, **98**, 2291 (1998).
- <sup>44</sup> R.E. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 6707 (1969).
- <sup>45</sup> R. E. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, Nowy Jork, 1985
- <sup>46</sup> G. D. Daves, Jr., A. Hallberg, *Chem. Rev.* **89**, 1433 (1989).
- <sup>47</sup> B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.*, **13**, 385 (1980).
- <sup>48</sup> S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.*, **99**, 1069 (1999).
- <sup>49</sup> H. Iida, Y. Yussa, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.*, **45**, 2938 (1980).
- <sup>50</sup> A. Kasahara, T. Izumi, T. Kikuchi, L. Xiao-Ping, *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 1555 (1987).
- <sup>51</sup> R. Grigg, V. Sridharan, P. Stevenson, T. Worakun, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1697 (1986).
- <sup>52</sup> C. H. Langford, P. O. Langford, *Inorg. Chem.*, **1**, 184 (1962).
- <sup>53</sup> J. K. Hurst, H. Taube, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 1174 (1968).
- <sup>54</sup> M. Witanowski, L. Stefaniak, G. A. Webb, *Ann. Rep. NMR Spectrosc.*, **25**, 1 (1993).
- <sup>55</sup> P. M. Pil, S. J. Lippard, *Science*, **256**, 234 (1992).
- <sup>56</sup> S. E. Sherman, S. J. Lippard, *Chem. Rev.* **87**, 1153 (1987).
- <sup>57</sup> G. W. Gribble, *Chem. Soc. Rev.*, **27**, 395 (1998).

## 5. Część eksperymentalna

### 5.1 Pomiary fizykochemiczne i modelowanie molekularne

*Analizy elementarne* były oznaczane w IChO PAN na aparacie "Perkin-Elmer 240 Elemental Analyzer".

*Widma IR* wykonywano w IChO PAN na aparacie "Perkin-Elmer Spektrum 2000".

*Widma MS* wykonywano w IChO PAN na aparatach "Spektrometr AMD 604" i "GC/MS HP 5972A MSD".

*Analizy rentgenostrukturalne.* Pomiar struktury **S8** był wykonany w IChO PAN przez dr hab. Z. Urbańczyk-Lipkowską na dyfraktometrze "Enraf-Nonius B.V. MACH 3". Struktura była rozwiązana przy użyciu programów SHELXS86<sup>1</sup> i SHELXL93<sup>2</sup> oraz pomocniczych programów lokalnych.

Poniżej przedstawione są podstawowe parametry struktury krystalograficznej i geometrii związku **S8**.

Struktura	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> S
Ciężar cząsteczkowy	177.26
Typ kryształu	Jednoskośny
Grupa przestrzenna	P2 <sub>1</sub> /c
Parametry komórki (Å, °)	
a:	5.386(1)
b:	13.391(3)
c:	13.483(3)
β:	96.43(3)

Wyselekcjonowane długości wiązań [Å] i kąty [°] dla związku **S8** <sup>a)</sup>

S(1)-O(1) 1.441(2)	S(1)-O(2) 1.446(2)
S(1)-C(2) 1.708(2)	S(1)-C(1) 1.761(3)
<b>C(2)-C(3) 1.368(3)</b>	C(3)-N(1) 1.345(3)
C(3)-C(4) 1.510(3)	<b>N(1)-C(5) 1.460(3)</b>
C(5)-C(7) 1.521(4)	C(5)-C(6) 1.526(4)

O(1)-S(1)-O(2) 116.48(12)	O(1)-S(1)-C(2) 106.39(11)
O(2)-S(1)-C(2) 111.92(12)	O(1)-S(1)-C(1) 107.03(13)
O(2)-S(1)-C(1) 106.30(12)	C(2)-S(1)-C(1) 108.40(13)
C(3)-C(2)-S(1) 125.3(2)	N(1)-C(3)-C(2) 122.4(2)
N(1)-C(3)-C(4) 114.2(2)	C(2)-C(3)-C(4) 123.4(2)
C(3)-N(1)-C(5) 125.2(2)	N(1)-C(5)-C(7) 108.4(2)
N(1)-C(5)-C(6) 110.3(2)	C(7)-C(5)-C(6) 112.0(2)

<b>O(1)-S(1)-C(2)-C(3)</b>	<b>177.8(2)</b>	O(2)-S(1)-C(2)-C(3)	49.5(2)
C(1)-S(1)-C(2)-C(3)	-67.4(2)	<b>S(1)-C(2)-C(3)-N(1)</b>	<b>-176.4(2)</b>
S(1)-C(2)-C(3)-C(4)	3.8(4)	<b>C(2)-C(3)-N(1)-C(5)</b>	<b>-9.7(4)</b>
C(4)-C(3)-N(1)-C(5)	170.1(3)	C(3)-N(1)-C(5)-C(7)	159.5(3)
C(3)-N(1)-C(5)-C(6)	-77.6(3)		

a) Numeracja atomów z rys. 4.1

Pomiar struktury **S17** był wykonany w Instytucie Energii Atomowej w Świerku przez dr J. Maurin.

Typ kryształu                      Jednoskośny

Grupa przestrzenna              P2(1)

Parametry komórki:              a = 5.764(5) Å α = 90°.

b = 16.888(12) Å β = 115.20(7)°.

c = 6.447(4) Å γ = 90°.

Wyselekcjonowane długości wiązań [Å] i kąty [°] dla związku **S17** <sup>a)</sup>

S(1)-O(2) 1.454(5)    **S(1)-O(1A) 1.455(6)**    **S(1)-O(1B) 1.464(5)**    S(1)-C(1) 1.733(6)  
 S(1)-C(4) 1.777(9)    **N(1)-C(5) 1.307(9)**    N(1)-C(6) 1.499(9)    **C(1)-C(5) 1.341(9)**  
 C(1)-C(2) 1.497(9)    C(2)-C(3) 1.502(11)    C(3)-C(4) 1.525(12)    C(6)-C(7A) 1.517(7)  
 C(6)-C(8B) 1.517(7)    C(6)-C(9A) 1.521(7)    C(6)-C(9B) 1.522(7)    C(6)-C(8A) 1.523(7)  
 C(6)-C(7B) 1.524(7)

**O(2)-S(1)-O(1A) 101.4(11)**    **O(2)-S(1)-O(1B) 123.6(6)**    O(2)-S(1)-C(1) 112.6(4)  
 O(1A)-S(1)-C(1) 110.7(6)    O(1B)-S(1)-C(1) 109.6(4)    O(2)-S(1)-C(4) 107.0(4)  
 O(1A)-S(1)-C(4) 131.3(12)    O(1B)-S(1)-C(4) 105.8(8)    C(1)-S(1)-C(4) 93.8(3)  
 C(5)-N(1)-C(6) 125.7(5)    C(5)-C(1)-C(2) 130.7(6)    C(5)-C(1)-S(1) 121.1(5)  
 C(2)-C(1)-S(1) 107.9(5)    C(1)-C(2)-C(3) 109.3(5)    C(2)-C(3)-C(4) 109.3(6)  
 C(3)-C(4)-S(1) 100.6(5)    N(1)-C(5)-C(1) 126.6(6)    N(1)-C(6)-C(7A) 111.1(9)  
 N(1)-C(6)-C(8B) 109.0(8)    N(1)-C(6)-C(9A) 108.4(8)    C(7A)-C(6)-C(9A) 110.4(4)  
 N(1)-C(6)-C(9B) 112.0(8)    C(8B)-C(6)-C(9B) 110.3(5)    N(1)-C(6)-C(8A) 106.7(8)  
 C(7A)-C(6)-C(8A) 110.2(4)    C(9A)-C(6)-C(8A) 109.9(4)    N(1)-C(6)-C(7B) 105.7(7)  
 C(8B)-C(6)-C(7B) 110.1(4)    C(9B)-C(6)-C(7B) 109.7(5)

Wyselekcjonowane kąty torsyjne [°] w S17<sup>a)</sup>

O(2)-S(1)-C(1)-C(5) 104.7(7)    **O(1A)-S(1)-C(1)-C(5) -8.0(14)**  
**O(1B)-S(1)-C(1)-C(5) -36.9(10)**    C(4)-S(1)-C(1)-C(5) -145.1(7)  
 O(2)-S(1)-C(1)-C(2) -81.2(6)    O(1A)-S(1)-C(1)-C(2) 166.0(14)  
 O(1B)-S(1)-C(1)-C(2) 137.2(9)    C(4)-S(1)-C(1)-C(2) 28.9(6)  
 C(5)-C(1)-C(2)-C(3) 165.7(7)    S(1)-C(1)-C(2)-C(3) -7.6(8)  
 C(1)-C(2)-C(3)-C(4) -22.7(9)    C(2)-C(3)-C(4)-S(1) 41.1(7)  
 O(2)-S(1)-C(4)-C(3) 75.0(6)    O(1A)-S(1)-C(4)-C(3) -162.0(10)  
 O(1B)-S(1)-C(4)-C(3) -151.5(6)    C(1)-S(1)-C(4)-C(3) -40.0(5)  
 C(6)-N(1)-C(5)-C(1) -170.1(7)    C(2)-C(1)-C(5)-N(1) 9.9(13)  
 S(1)-C(1)-C(5)-N(1) -177.6(7)

a) Numeracja atomów w strukturze krystalograficznej z rys. 4.8 .

Pojawienie się dwóch kątów torsyjnych dla atomu O(1A) i O(1B) jest wynikiem nie

uporządkowania atomu tlenu grupy sulfonowej w strukturze komórki krystalicznej ( podobny efekt obserwuje się dla grupy *t*-butylowej). Istotne dla badanego problemu wiązania wodorowego w **S17** ( por. p. 4.4) jest to, iż jeden z atomów tlenu leży w płaszczyźnie O(1A)-S(1)-C(1)-C(5). Można zatem przypuszczać, że jeżeli w strukturze typu Z konformacja pierścienia pięciocząłowego nie ulegnie zmianie wówczas tlen O(1) , siarka S(1) oraz grupa NH mogą znajdować się we wspólnej płaszczyźnie wiązania podwójnego, co ułatwia tworzenie wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego.

### *Widma NMR*

Widma  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR wykonywane były na aparacie Varian 200 MHz Gemini oraz Varian INOVA 500 MHz. Widma  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$  były wykonywane na aparacie Varian INOVA 500 MHz. TMS jako wzorzec wewnętrzny był stosowany w rezonansie  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ . Przesunięcia chemiczne  $\delta^{15}\text{N}$  były kalibrowane względem wzorca zewnętrznego  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ ; zgodnie z konwencją dla rezonansu azotowego ( frequency scale vs. screening constant scale) zaproponowaną przez Witanowskiego.<sup>3</sup> Przesunięcia chemiczne w kierunku mniejszych częstości rezonansowych mają wartości ujemne. Widma w rezonansie azotowym były wykonywane metodą monoimpulsową, w detekcji wprost, w probówkach 10 mm i metodą odwrotnej detekcji w probówkach 5 mm. Dokładność wyznaczenia wartości przesunięć chemicznych była rzędu 0.1 ppm niezależnie od metody rejestracji widma. Przesunięcia chemiczne w rezonansie  $\delta^{17}\text{O}$  były kalibrowane względem wzorca zewnętrznego  $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>4</sup>

Roztwory do pomiarów NMR były przygotowywane w specjalnie osuszonym  $\text{CDCl}_3$  przechowywanym nad  $\text{Al}_2\text{O}_3$ . Zawartość molekularnej wody przy 1.4 ppm w rezonansie  $^1\text{H}$  była zwykle niewielka i nie przekraczała 0.5 mola w stosunku do substratu badanego. W większości przypadków stężenia próbek do pomiarów  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR wynosiły 25 mg na 0.7 mL rozpuszczalnika natomiast próbki do pomiarów w rezonansie  $^{17}\text{O}$  miały stężenia rzędu 40 mg w 0.7 mL rozpuszczalnika. Próbki do pomiaru NOE był zazwyczaj mniej stężone,

najwyżej do 10 mg substancji w 0.7 mL rozpuszczalnika. Próbki te poddawano procedurze odgazowywania metodą 'mrozić - ssać' ('freeze- thaw') przynajmniej trzykrotnie i przechowywano pod argonem.

Widma do wyznaczania wartości NOE były standardowo wykonywane w następujących warunkach: 15 s naświetlania multipletu, 4 s akwizycja sygnałów, 5000 Hz okno spektralne oraz 64 k punktów pamięci. Przeważnie akumulowano, w blokach po 8, 32 sygnały FID bez naprzemiennego naświetlania multipletów. W obróbce FID używano funkcji ważącej poszerzającej sygnał i wzmacniającej stosunek sygnału do szumów ( $lb = 1$  Hz). Przy obróbce FID dla różnych multipletów używano tych samych inkrementów korekcji fazowej. Intensywności poszczególnych widm były kalibrowane względem intensywności sygnału, który nie ulegał zmianom przy naświetlaniu. Najczęściej jest to sygnał rozpuszczalnika. Moc generatora użytego do naświetlania była optymalizowana z uwzględnieniem uniknięcia bezpośredniego nasycenia sygnałów innych, blisko siebie leżących multipletów. Eksperymentalne wartości NOE były liczone przy pomocy programu NOE opracowanego w grupie prof. L. Kozerskiego, który uwzględnia wspomnianą kalibrację widm oraz współczynniki nasycenia dla poszczególnych multipletów. Szacowana precyzja poszczególnych wartości NOE jest  $\pm 1$  %.

Widma  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  TOCSY<sup>5,6,7</sup> były wykonane w systemie detekcji fazoczułej używając okna spektralnego 5000 x 5000 Hz w obu domenach, 1024 punktów pamięci (dopełnianych zerami do wartości 2048), 16 spójnych rejestracji dla 256 inkrementów (aproxymowanych liniowo do 1024 i uzupełnianych zerami do 2048 punktów pamięci w domenie  $F_1$ ). Czas mieszania był w zakresie 0.01 do 0.12 s a stała czasowa sekwencji (spin-lock duration) wynosiła 0.15 s.

Widma 1D  $^{13}\text{C}$  z odsprzęgnięciem protonów (widma BB) wykonywano na aparatach Varian 200 lub 500 MHz (odpowiednio 50 i 125.67 MHz dla rezonansu  $^{13}\text{C}$ ). W tym ostatnim



przypadku używano roztworów 25 mg substancji w 0.7 mL rozpuszczalnika w probówkach 5 mm. Z tego samego roztworu rejestrowano widma z naprzemiennym odsprzęgnięciem protonów (widma HR). Typowe parametry akwizycji wynosiły: 30 000 Hz zakres spektralny, 64 k punktów pamięci, 1 s czas akwizycji, 2 s przerwy między impulsami  $45^\circ$ . Zwykle akumulacja 2000 sygnałów FID wystarczała do uzyskania odpowiedniego stosunku sygnału do szumów. W przypadku widm z zachowaną strukturą multipletów spinowych stosowano technikę naprzemiennego włączania generatora odsprzęgającego protony dla uzyskania efektu wzmocnienia NOE. W tych przypadkach zbierano 10 -20 000 sygnałów FID.

Widma w odwrotnej detekcji typu  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  GHMBC<sup>8,9</sup> z wykorzystaniem techniki gradientowej były rejestrowane na aparacie INOVA 500 Varian pracującym przy częstotliwości 499.806 MHz dla rezonansu  $^1\text{H}$ . Dane były zbierane jako macierz 2048 x 1024 w systemie absolutnej wartości w domenie  $F_1$  używając 64 spójnych rejestracji dla każdego inkrementu  $t_1$ . Przerwy czasowe w sekwencji były optymalizowane dla wartości  $^n\text{J}(\text{C,H}) = 8 \text{ Hz}$  i  $^1\text{J}(\text{C,H}) = 140 \text{ Hz}$ . Zebrane dane były aproksymowane liniowo do 2048 punktów, wypełnione zerami do 4096 w domenie  $F_1$  przed transformacją FT.

Widma w odwrotnej detekcji typu  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ - GHMQC, GHSQC<sup>10</sup> z wykorzystaniem techniki gradientowej były wykonywane na aparacie INOVA 500 Varian używając zakresu 5000 Hz i 2048 punktów pamięci w domenie  $^1\text{H}$  oraz 19226 Hz w domenie  $^{15}\text{N}$ . Zbierano 96 akumulacji dla 256 inkrementowanych widm z przerwą czasową w sekwencji odpowiadającą  $^n\text{J}(\text{N,H}) = 4.5 \text{ Hz}$  i odstępem relaksacyjnym 1 s. W widmach GHSQC używano wartości odstępu czasowego w sekwencji odpowiadającego  $^1\text{J}(\text{N,H}) = 90 \text{ Hz}$  oraz 4096 punktów w domenie  $^1\text{H}$  dla uzyskania lepszej rozdzielczości przy wyznaczaniu stałych sprzężenia.

Widma  $^{17}\text{O}$  techniką detekcji wprost były zwykle otrzymywane z roztworów 45 mg substancji w 0.7 mL rozpuszczalnika ( $\text{CDCl}_3$ ) w probówce 5 mm lub z roztworów 100 - 200 mg substancji w 3 mL rozpuszczalnika w probówkach 10 mm przy częstotliwości rezonansowej

67.7 MHz na aparacie Varian INOVA. Zakres spektralny wynosił zwykle 27100 Hz, stosowano 4k punktów pamięci i 0.076 s jako czas akwizycji FID z opóźnieniem 40  $\mu$ s. Rejestrowano zwykle 30 - 100 000 FID, w blokach po 1024 i przetwarzano z użyciem funkcji ważącej  $lb=10-20$  Hz. Sygnały rezonansowe miały szerokość połówkową 200- 500 Hz. W przypadkach porównywalnych stężeń izomerów Z i E stosowano dekonwolucję sygnału dla rozdzielenia blisko położonych sygnałów.

### *Modelowanie molekularne przestrzeni konformacyjnej sulfonu S8 w polu MMX i ab initio*

Program PCMODEL<sup>11</sup> był używany do wygenerowania niskoenergetycznych konformacji używając pola MM3. Realizuje się to poprzez poszukiwanie globalnego minimum dla wszystkich stopni swobody konformacyjnej. W przypadku sulfonu S8 są to wiązania S-C<sup>2</sup>, C<sup>1</sup>-N oraz N-C<sup>N</sup>. Otrzymane w ten sposób konformacje były analizowane używając programu MMXCOMP<sup>12</sup> aby wyselekcjonować zestaw konformacji różniących się energią od konformacji o najniższej energii najwyżej 10 kcal mol<sup>-1</sup>. Program ten selekcjonuje również konformacje według wartości energii używając zadanej wartości kąta dwuściennego (30°) dla rozróżnienia rodzin konformacyjnych. Praktycznie, program wyróżnia konformację o najniższej energii jako reprezentanta pierwszej rodziny. Konformacja o najniższej energii z pozostałych w zbiorze jest dodawana do wyróżnionego już zbioru jeżeli każdy z badanych kątów dwuściennych nie różni się więcej niż 30°. Jeżeli odchylenie jest większe program klasyfikuje tę konformację jako reprezentanta drugiej rodziny konformacyjnej. Każda następna struktura jest przypisywana do rodziny konformacyjnej w ten sam sposób lub klasyfikowana jako reprezentant następnej rodziny.

Obliczenia *ab initio* były prowadzone na komputerze Silicon Graphics w środowisku UNIX używając standardowego oprogramowania w licencji krajowej pakietu MSI Insight II, wersja 1998.

## 5.2 Procedury syntezy substratów i produktów.

Wydajności podawane są dla produktów czystych po wielokrotnej krystalizacji. W zależności od ilości i rodzaju zanieczyszczeń krystalizowano produkt kilka razy. Próby oczyszczania  $\beta$ -sulfonyloenamin za pomocą chromatografii kolumnowej nie powiodły się z powodu ich stosunkowo dużej podatności na hydrolizę.

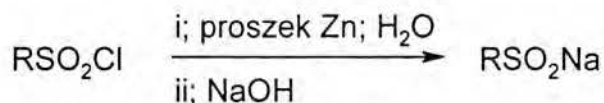
Temperatury topnienia nie są korygowane i wyznaczane były za pomocą aparatu firmy "Boetius HMK".

### 5.2.1 Otrzymywanie chlorowodorków amin.

W przypadku braku możliwości zamówienia wybranego chlorowodorku aminy wykonywano procedurę syntezy soli amin stosowanych następnie jako substraty do dalszych syntez. Reakcja była prowadzona na chłodzącej łaźni wodnej. Do roztworu zawierającego równą objętościowo ilość wody w stosunku do wolnej aminy wkraplano stechiometryczną ilość stężonego kwasu solnego. Otrzymane chlorowodorki amin krystalizowano z metanolu. Tą metodą otrzymano chlorowodorki morfoliny, *t*-butyloaminy oraz izopropylaminy.

### 5.2.2 Otrzymywanie $\beta$ -okso sulfonów

Odpowiednie  $\beta$ -okso sulfony otrzymywano z  $\alpha$ -chloroketonów i soli sodowych kwasów sulfinowych wytworzonych w reakcji redukcji chlorku *p*-tolilosulfonowego lub chlorku metylosulfonowego wg. opisanej procedury.<sup>13</sup>



*Przykład. Procedura redukcji chlorków sulfonylowych.*

Sól sodową otrzymywano w kolbie 1 l z mieszadłem i termometrem oraz chłodnicą zwrotną. Do 150 ml wody podgrzanej do ok. 70°C wprowadzano (0.305 mola, 20 g) pyłu cynkowego

(90-100% czystości Zn). Mieszając mechanicznie dodawano porcjami w ciągu 10 min. (0.26 mola, 15 g) chlorku metylosulfonowego; temperatura reakcji podnosi się do 80°C.

Mieszaninę mieszano jeszcze przez 10 min. i sączono pod zmniejszonym ciśnieniem.

Przesącz zateżano i ochłodzono w lodówce, a następnie po raz drugi sączono pod zmniejszonym ciśnieniem i uzyskany osad dołączono do pierwotnej ilości soli. Wydajność soli metylosulfonianu sodowego wyniosła 53% .

*Przykład. Procedura otrzymywania  $\beta$ -okso-sulfonów .*

Wysuszoną na pompie próżniowej sól sodową kwasu sulfinowego (w ilości 0.05 mola, 5.1 g metylosulfonianu sodowego lub 0.05 mola, 10.6 g *p*-toluenosulfonianu sodowego) oraz stechiometryczną ilość chloroacetonu (4 cm<sup>3</sup> , 0.05 mola) mieszano przez ok. 3 godz. w metanolu w temp. wrzenia. Stopień przereagowania sprawdzano okresowo na płycie TLC. Następnie z roztworu odparowano na wyparce rozpuszczalnik i pozostałość ekstrahowano w układzie CHCl<sub>3</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) i H<sub>2</sub>O w stosunku objętościowym 1:1. Ekstrakt suszono nad bezw. MgSO<sub>4</sub>. Po trzech godzinach odparowano rozpuszczalnik z ekstraktu na wyparce i keton krystalizowano z toluenu otrzymując dla *p*-toliliosulfonyloacetonu wydajność 64%, a dla metylosulfonyloacetonu 57%.

*5.2.3 Otrzymywanie  $\alpha$ -metylo- $\beta$ -(*p*-toliliosulfonylo)enamin oraz  $\alpha$ -metylo- $\beta$ -(metylosulfonylo)enamin.*

$\alpha$ -Metylo podstawione  $\beta$ -sulfonyloenaminy otrzymywano w wyniku reakcji kondensacji odpowiednich  $\beta$ -okso-sulfonów z wolnymi aminami w benzenie w temperaturze wrzenia lub w temperaturze pokojowej w zależności od temperatury wrzenia użytej aminy . W przypadku niskowrzących amin (izopropylamina i *t*-butylamina), stosowano ich duży nadmiar w temperaturze pokojowej w obecności bezw. MgSO<sub>4</sub>. Kondensacja z

wysokowrzącymi aminami (benzyloamina,  $\alpha$ -fenyloetyloamina i morfolina) była prowadzona w temperaturze wrzenia w benzenie.

*Przykład. Procedura otrzymywania S8.*

W 25 cm<sup>3</sup> benzenu rozpuszczono 1 g ( 7.35 mmola ) metylosulfonyloacetonu i dodano 3.1 cm<sup>3</sup> ( 36.4 mmol ) izopropyloaminy oraz 200 mg bezw. MgSO<sub>4</sub> jako środka odwadniającego i mieszano przez 4 dni. Przebieg reakcji kontrolowano badając stopień przereagowania na płycie TLC (w układzie rozwijającym: chloroform, heksan, izopropanol w stosunku obj. 33: 66: 8 ) .

Następnie zawartość przesączono pod zmniejszonym ciśnieniem i odparowano na wyparce. Produkt krystalizowano z metanolu lub z mieszaniny metanol-toluen. Wydajność czystego produktu po krystalizacji wynosi 22%.

**5.3 Procedury otrzymywania niepodstawionych na wiązaniu podwójnym  $\beta$ -sulfonyloenamin,  $\beta$ -metylo- $\beta$ -sulfonyloenamin oraz  $\beta$ -(p-chlorofenylosulfonylo)enamin .**

Wymienione wyżej pochodne otrzymano w analogicznych warunkach w reakcji soli sodowych lub litowych C-H kwasów sulfonowych w środowisku zasadowym z mrówczanem etylowym w bezwodnym THF wg. schematu 4.1 i 4.3.

Podstawowymi substratami do otrzymania pochodnych były odpowiednie symetryczne sulfony otrzymane bądź przez utlenienie siarczków lub sulfotlenków metodą podaną w literaturze<sup>14</sup>. Otrzymane sulfony poddawano deprotonowaniu NaH lub *n*-BuLi w bezwodnym THF i formylowano przy użyciu mrówczanu etylu. Próby zastosowania zamiast mrówczanu etylowego innych odczynników formylujących jak mrówczan amylu czy DMF, nie miały większego wpływu na zwiększenie wydajności soli enolanów .

### 5.3.1 Otrzymywanie enolanu przy zastosowaniu NaH z użyciem sulfonu i mrówczanu etylowego.

Do 8 g ( 0.2 mola ) świeżego NaH ( 60% NaH w oleju mineralnym ) w 200 ml bezwodnego THF i dodawano porcjami 9.4 g ( 0.1 mola ) sulfonu dimetylowego wysuszonego pod pompą próżniową. Mieszaninę ogrzewano mieszając przez jedną godzinę w temp. wrzenia pod argonem. Następnie przerwano ogrzewanie i po ochłodzeniu zawartości do ok. 40-50°C dozowano z wkraplacza po kropli mrówczan etylu w ilości 16.1 cm<sup>3</sup>, 0.2 mola . Przez cały okres dozowania estru wydziela się intensywnie wodór, a po ustaniu reakcji ogrzewa się mieszaninę reakcyjną jeszcze przez pół godziny. Następnie sączy się zawartość i przemywa parokrotnie otrzymaną sól suchym THF w celu wymycia nie przereagowanego sulfonu, a rozpuszczalnik odparowuje się na wyparce w temperaturze pokojowej. Wydajność surowej soli waha się od 40-60% w zależności od zastosowanego sulfonu.

### 5.3.2 Procedura otrzymywania enolanów z wykorzystaniem *n*-BuLi.

Sulfolan ( 9.5 cm<sup>3</sup>, 0.1 mola ,przedestylowany pod zmniejszonym ciśnieniem lub przekryształizowany przez wymrażanie) rozpuszczono w 200 ml bezwodnego, świeżo destylowanego THF pod atmosferą argonu. Ochłodzono roztwór do temp. ok. -60°C i dodawano *n*-BuLi ( 0.2 mola; 125 cm<sup>3</sup> *n*-BuLi jako 1.6 M roztwór w heksanie ) kroplami tak, aby temperatura nie podniosła się powyżej -30°C. Po wkropleniu całej zasady mieszano zawartość jeszcze przez jedną godzinę i następnie dodawano kroplami 16.1 cm<sup>3</sup> ( 0.2 mola ) mrówczanu etylu. Dalsze mieszanie w temperaturze -30°C trwało trzy godziny. Następnie pozostawiono roztwór na łaźni chłodzącej tak, żeby jego temperatura powoli podnosiła się do około 0°C. Następnie całą zawartość odparowano do konsystencji syropu.

Otrzymano surowy produkt z wydajnością 68%, który był stosowany do dalszej syntezy bez

wcześniejszego oczyszczania.

### 5.3.3 Procedura otrzymywania drugo i trzeciorzędowych *N*-alkiloaminowych $\beta$ -sulfonyloenamin.

#### Przykład. Otrzymywanie S4.

Odważono (2.9 g, 0.02 mola ) 2-mesyloetenolanu sodowego i umieszczono w kolbie zawierającej 25 cm<sup>3</sup> alkoholu metylowego. Następnie dodawano stechiometryczną ilość chlorowodoru *tert*-butyloaminy 2.2 g ( 0.02 mola) wysuszonego pod pompą próżniową i mieszano przez 4 do 6 godzin w temp. pokojowej bez dostępu powietrza. Postęp reakcji badano na płycie TLC ( CHCl<sub>3</sub>; CH<sub>3</sub>OH, 90:10 ). Zawartość kolby sączono pod zmniejszonym ciśnieniem, a przesącz odparowano na wyparce. Po wstępnej krystalizacji w metanolu kontrolowano czystość produktu na podstawie widma NMR i w przypadku obecności chlorowodoru *tert*-butyloaminy przemywano kryształki niewielką ilością acetonu, w którym tylko enamina jest dobrze rozpuszczalna.

Wydajność produktu po krystalizacji wynosiła 40%.

### 5.4. Otrzymywanie dienu *N*-(2,4-bis-metylosulfonylo-buta-1,3-dienylo)-morfoliny S 19.

W kolbie o objętości 25 cm<sup>3</sup> rozpuszczono 0.191 g, ( 0.1 mmola )  $\beta$ -sulfonyloenaminy S5 w 15 cm<sup>3</sup> chloroformu do której wkroplono kwas trifluorooctowy w ilości 0.02 cm<sup>3</sup>, (0.025 mmola ). Całość była energicznie mieszana w atmosferze argonu przez około 3 do 4 godzin. Postęp reakcji kontrolowano na płycie TLC, a jako rozpuszczalnika rozwijającego użyto chloroformu. Następnie w temperaturze pokojowej odparowano z mieszaniny reakcyjnej przy użyciu wyparki rozpuszczalnik do objętości ok. 5 cm<sup>3</sup> i wstawiono kolbkę do lodówki. Po ok. 48 godz. odsączono zawartość od kryształów trifluorooctanu morfoliny i przesącz odparowano na wyparce do sucha również w temperaturze pokojowej. Otrzymane

kryształy dienu **S19** dodatkowo suszono pod pompą próżniową. Otrzymano 0.16 g surowego produktu z wydajnością ok. 55%.

### **5.5. Redukcja wiązania podwójnego drugo i trzeciorzędowych $\beta$ -sulfonyloenamin za pomocą $\text{NaBH}_4$ w rozpuszczalnikach protycznych.**

Zastosowano dwa różne rozpuszczalniki protonowe do redukcji związków **S5** i **S10** należących do dwóch grup  $\beta$ -sulfonyloenamin z powodu ich nieco odmiennej wrażliwości na hydrolizę. Dodatkowo należy wspomnieć, że rozpuszczalność zredukowanych amin w wodzie nawet silnie wysolonej jest znaczna i wpływa na obniżenie końcowej wydajności produktu. Dlatego zastosowanie kwasu octowego jako rozpuszczalnika i reagenta podczas redukcji związku **S5** jest uzasadnione w tej grupie związków jednakże użycie go do redukcji związku **S10** daje prawie wyłącznie alkohol jako produkt redukcji metylosulfonyloacetonu powstałego z hydrolizy substratu.

#### *Przykład. Procedura otrzymywania N-(2-metylosulfonylo-etylo)-morfoliny **S20**.*

W 3.5 cm<sup>3</sup> lodowatego kwasu octowego rozpuszczono **S5** ( 0.191g, 1 mmol ) i natychmiast dodawano porcjami przy nieustannym mieszaniu  $\text{NaBH}_4$  ( 0.2 g, 5 mmol ). Po dwóch godzinach ostrożnie wkrapłano roztwór 2.5 g  $\text{NaOH}$  w 6 cm<sup>3</sup> wody destylowanej kontrolując wkrapaniem jej burzliwy przebieg. Mieszanie kontynuowano jeszcze przez 10 min., a następnie roztwór zneutralizowano stęż.  $\text{HCl}$  tak aby osiągnął odczyn słabo kwaśny. Następnie dodawano stopniowo stały  $\text{NaHCO}_3$  do momentu kiedy roztwór znowu przyjmie słabo zasadowy odczyn. Całość przesączono i przesącz ekstrahowano trzykrotnie 10 cm<sup>3</sup> chloroformu. Połączone ekstrakty suszono bezw.  $\text{MgSO}_4$ . Roztwór chloroformowy następnie przesączono i odparowano na wyparce. Otrzymano surowy produkt z wydajnością 46%.



*Przykład. Procedura otrzymywania N-benzyl-(3-metylosulfonylopropylo-2)-aminy S21.*

W 3.5 cm<sup>3</sup> metanolu rozpuszczono **S10**, 0.225 g, 1 mmol i powoli dodawano porcjami przy stałym mieszaniu NaBH<sub>4</sub> w ilości 0.2 g, 5 mmola. Po dwóch godzinach wkraplano powoli 1 cm<sup>3</sup> wody destylowanej i mieszano mieszaninę reakcyjną jeszcze przez 10 min. Następnie odparowano metanol z fazy wodno-metanolowej. Pozostałość wysolono stałym NaCl i ekstrahowano trzema porcjami chloroformu po 10 cm<sup>3</sup>. Ekstrakty połączono i osuszono bezw. MgSO<sub>4</sub>. Po przesączeniu roztworów odparowano rozpuszczalnik na wyparce otrzymując oleistą, brązową pozostałość. Wydajność surowego produktu wynosiła 53%.

#### **5.6. Alkilowanie β-sulfonyloenaminy S15.**

Wkraplano w atmosferze argonu β-sulfonyloenaminę **S15** w ilości ( 0.082 g, 0.5 mmola ) rozpuszczoną w 3 cm<sup>3</sup> suchego THF do 0.67 ml 1 M roztworu MeLi rozpuszczonego w mieszaninie THF i kumenu (w stosunku 10/90) w temperaturze ok. -65<sup>o</sup> C. Mieszanie w tej temperaturze trwało przez 1 godz. Przez następne pół godziny, kiedy temperatura podniosła się do -20<sup>o</sup>C, wkraplano powoli 0.08 cm<sup>3</sup>, 1.25 mmola CH<sub>3</sub>I i kontynuowano mieszanie jeszcze przez 24 h pozwalając jej stopniowo ogrzać się do temp. pokojowej. Następnie dodawano 1 cm<sup>3</sup> metanolu i odsączono części nierozpuszczalne. Osad przemyto chloroformem i przesącz po dodaniu 0.5 ml wody destylowanej ekstrahowano trzema porcjami chloroformu po 5 cm<sup>3</sup> każda. Połączone z przesączem THF/MeOH ekstrakty chloroformowe osuszono nad bezw. MgSO<sub>4</sub> i odparowano rozpuszczalnik na wyparce pod zmniejszonym ciśnieniem. Produktu nie krystalizowano. Wydajność surowego produktu **S22** wynosiła 68 %.

### *Dane analityczne*

***N-Metylo-(2-metylosulfonyloetenilo)-amina S1.*** Wyd. 44 %. Kremowo-białe kryształy o t. top. 93-96°C. Oczyszczone przez krystalizację w metanolu. Analiza elementarna : obl. dla zw.  $C_4H_9NSO_2$  ; C, 35.54 %; H, 6.71 %; N, 10.36 %; S, 23.72 %. Znaleziono: C, 35.03 %; H, 6.60 %; N, 10.28 %; S, 23.60 %. MS (EI): m/z, 135.1 (58 %). IR (KBr) 3364, 3077, 3008, 2928, 2905, 1631, 1314, 1260, 1108  $cm^{-1}$ .  $^{13}C$  NMR (20 mg /0.7 mL  $CDCl_3$ , 27°C), Enamina E,  $\delta$  (ppm),  $^nJ(C,H)$  (Hz); 29.98 ( N- $CH_3$ ), 45.63 (  $CH_3SO_2$ ,  $^1J = 135.9$ ), 91.63 ( $C^2$ ,  $^1J = 171.6$ ,  $^3J$  ( $C^2$ , NH = 6.4)), 148.77 ( $C^1$ ,  $^1J = 168.9$ ).

***N-Etylo-(2-metylosulfonyloetenilo)-amina S2.*** Wyd. 47 %. Białe kryształy o t. top. 85-89 °C. Oczyszczane przez krystalizację w metanolu. Analiza elementarna : obl. dla zw.  $C_5H_{11}NSO_2$ ; C, 40.42 %; H, 7.41 %; N, 9.36 %; S, 21.38 %. Znaleziono: C, 40.13 %; H, 7.55 %; N, 9.42 %; S, 21.28 %. MS (EI): m/z 149.1 (67 %). IR (KBr) 3348, 3075, 3017, 2982, 2931, 2900, 1623, 1324, 1260, 1105  $cm^{-1}$ .  $^{13}C$  NMR (20 mg /0.7 mL  $CDCl_3$ , 27° C), Enamina E,  $\delta$  (ppm); 13.23 (N-C- $CH_3$ ), 38.22 (N- $CH_2$ ), 45.51 (  $CH_3SO_2$ ), 91.17 ( $C^2$ ), 147.36 ( $C^1$ ).

***N-Izopropyllo-(2-metylosulfonyloetenilo)-amina S3.*** Wyd. 52 %. Żółte kryształy o t. top. 60-63°C. Oczyszczone przez krystalizację w metanolu. Analiza elem. : obl. dla zw.  $C_6H_{13}NO_2S$ ; C, 44.15 %; H, 8.03 %; N, 8.58 %; S, 19.64 %. Znaleziono: C, 44.26 %; H, 7.95 %; N, 8.52 %; S, 19.77 %. MS (EI): m/z 163.0 (37 %) . IR (KBr) 3339, 3045, 2971, 2927, 2874, 1619, 1323, 1112  $cm^{-1}$ .

***N-tert-Butylo-(2-metylosulfonyloetenilo)-amina S4.*** Wyd. 40 %. Beżowe kryształy o t. top. 128-129°C. Oczyszczane przez krystalizację w metanolu. Analiza elem. : obl. dla zw.

$C_7H_{15}NO_2S$ ; C, 47.43 %; H, 8.53 %; N, 7.90 %; S, 18.09 %. Znaleziono: C, 47.21 %; H, 8.33 %; N, 7.67 %; S, 18.16 %. HRMS : m/z obl. dla  $C_7H_{15}NO_2S$  ; ( $M^+$ ) ; 177.0824. Znaleziono 177.08221 (26 %) . IR (KBr) 3325, 3066, 2968, 1638, 1488, 1371, 1257, 1109, 973, 858, 779, 745, 533, 513  $cm^{-1}$ .  $^{13}C$  NMR (20 mg /0.7 mL , $CDCl_3$ , 27°C), Enamina E/Z,  $\delta$  (ppm); 29.72/29.85 [N-C-( $CH_3$ )<sub>3</sub>], 45.56/44.79 (S- $CH_3$ ), 52.21/51.7 (N-C), 93.47/87.77 ( $C^2$ ), 145.89/143.36 ( $C^1$ ).

***N*-(2-Metylosulfonyloetenilo)-morfolina S5**. Wyd. 38 %. Jasne-przezroczyste kryształy o t. top. 95-97°C. Oczyszczane przez krystalizację w metanolu. Analiza elem. obl. dla zw.  $C_7H_{13}NO_3S$ ; C, 43.96 %; H, 6.85 %; N, 7.32 %; S, 16.76 %;. Znaleziono C, 43.95 %; H, 7.05 %; N, 7.39 %; S, 16.63 %.

MS (EI) : m/z. 191.2 (67 %). IR (KBr) 3074, 3010, 2986, 2925, 2863, 1625, 1319, 1265, 1118  $cm^{-1}$ .  $^{13}C$  NMR (20 mg /0.7 mL , $CDCl_3$ , -40°C); 45.45 (S- $CH_3$ ), 44.83, 51.69 (N- $CH_2$ ), 65.23, 66.56 (O- $CH_2$ ), 91.96 ( $C^2$ ), 150.17 ( $C^1$ ).

***N*-Benzylo-(2-metylosulfonyloetenilo)-amina**. Wyd. 63 %. Białe kryształy o t. top. 109-111°C. Oczyszczane przez krystalizację w metanolu. Analiza elementarna obl. dla zw.  $C_{11}H_{13}NO_2S$ ; C, 56.86%; H, 6.20%; N, 6.63%; S, 15.18%. Znaleziono C, 56.81 %; H, 6.35 %; N, 6.53 %; S, 15.33 %. HRMS : m/z obl. dla  $C_{11}H_{13}NO_2S$ ; ( $M^+$ ) ; 211.0667. Znaleziono 211.0669 (100 %). IR (KBr) 3378, 3065, 3035, 2884, 1614, 1299, 1256, 1121  $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR (10 mg/0.7 mL DMSO- $d_6$ ); Enamina E; 2.83 (s, 3H,  $CH_3S$ ), 4.15 (d, 2H, J = 4.9 Hz,  $CH_2Ph$ ), 5.13(d, 1H, J = 12.9 Hz,  $SCH=$ ), 7.05-7.26 (dd, 1H, J = 12.9 Hz, J = 8.0 Hz,  $NCH=$ ), 7.25-7.26 (m, 5H, Ph), 7.42 (br, 1H,  $NH$ ).  $^{13}C$  NMR (20 mg /0.7 mL , $CDCl_3$ , 27°C); 45.6 ( $CH_3S$ ), 46.2 ( $CH_2Ph$ ), 92.9 ( $SC^2H=$ ), 127.2, 127.5, 128.5, 137.1 (*Ph*), 146.9 ( $NC^1H=$ ).

(±)-*N-Fenylotetylo-1-(2-metylosulfonylotetylo)-amina*. Wyd. 68 %. Białe kryształy o t. top. 128-129°C. Oczyszczane przez krystalizację w metanolu. HRMS : m/z obl. dla  $C_{11}H_{15}NO_2S$  ; ( $M^+$ ) ; 225.0824. Znaleziono 225.0825 (100 %) . IR (KBr) 3351, 3081, 2979, 1625, 1283, 1259, 1107  $cm^{-1}$ .  $^{13}C$  NMR (25 mg/ 0.7 mL,  $CDCl_3$ , 20°C); Enamina E; 23.3 ( $CH_3CH$ ), 45.5 ( $CH_3S$ ), 54.7 ( $CHPh$ ), 95.2 ( $SC^2H=$ ), 125.7, 127.7, 128.9, 141.9 ( $Ph$ ), 146.4 ( $NC^1H=$ ).  $^1H$  NMR (10 mg/ 0.7 mL ,  $DMSO-d_6$ ), Enamina E; 1.35 (d, 3H,  $J = 7.8$  Hz,  $C^N-CH_3$ ), 2.77 (s, 3H,  $CH_3S$ ), 4.36 (quint, 1H,  $J = 7.8$  Hz,  $CHPh$ ), 4.81 (d, 1H,  $J = 13.0$  Hz,  $SCH=$ ), 7.12 (dd, 1H,  $J = 7.9$  Hz,  $J = 13$  Hz,  $NCH=$ ), 7.17-7.4 (m, 5H,  $Ph$ ), 7.53 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz,  $NH$ ).

*N-Fenyl-(2-metylosulfonylotetylo)-amina*. Wyd. 52 %. Szare kryształy o t. top. 126-128 °C. Oczyszczone przez krystalizację w mieszaninie toluenu z metanolem. HRSIMS: m/z obl. dla  $C_9H_{11}NO_2S$ ; ( $M^+$ ) ; 197.0511. Znaleziono 197.0523 (42 %) . IR (KBr) 3333, 3278, 3004, 2924, 1648, 1323, 1270, 1113  $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR (10 mg/0.7 mL  $DMSO-d_6$ ), Enamina E; 2.97 (s, 3H,  $CH_3S$ ), 5.68 (d, 1H,  $J = 12.8$  Hz,  $SC^2H=$ ), 6.9-7.4 (m, 3H,  $Ph$ ), 7.2-7.3 (m, 2H,  $Ph$ ), 7.56 (t, 1H,  $J = 12.8$  Hz,  $NC^1H=$ ), 9.57 (d, 1H,  $J = 12.8$  Hz,  $NH$ ).  $^{13}C$  NMR (10 mg/0.7mL  $DMSO-d_6$ , 20°C); 45.0 ( $CH_3S$ ), 99.8 ( $SC^2H=$ ), 115.4, 122.0, 129.6, 140.9 ( $Ph$ ), 141.6 ( $NC^1H=$ ).

*N-Metylo-[2-(p-chlorofenyl)sulfonylotetylo]-amina S6*. Wyd. 70 %. Jasne kryształy o t. top. 111-115°C. Oczyszczone przez krystalizację w metanolu lub metanolu i toluenie. Analiza elementarna obl. dla zw.  $C_9H_{10}ClNO_2S$ ; C, 46.65 %; H, 4.35 %; N, 6.05 %; S, 13.84 %; Cl, 15.30 %. Znaleziono C, 46.35 %; H, 4.43 %; N, 5.88 %; S, 13.46 %; Cl, 15.51 %. HRMS : m/z obl. dla  $C_9H_{10}ClNO_2S$ ; ( $M^+$ ) ; 233.0091. Znaleziono 233.0097 (3%). IR (KBr) 3358, 3074, 2933, 2818, 1637, 1313, 1266, 1131, 632  $cm^{-1}$ .  $^{13}C$  NMR (20 mg /0.7 mL,  $CDCl_3$ , 27°C); Enamina E,  $\delta$  (ppm); 29.6 ( $N-CH_3$ ), 92.2 ( $C^2$ ), 127.6, 129.2, 137.9, 143.1 ( $C_{ar}$ ), 148.8 ( $C^1$ ).

*N-tert-Butylo-[2-(p-chlorofenylo)sulfonyloetylo]-amina S7.* Wyd. 64 %. Przezroczyste duże kryształy o t. top. 113-114°C. Oczyszczone przez krystalizację w metanolu lub metanolu i toluenie. Analiza elementarna obl. dla zw.  $C_{12}H_{16}ClNO_2S$ ; C, 52.64 %; H, 5.90 %; N, 5.11 %; S, 11.71 %; Cl, 12.95 %. Znaleziono C, 52.43 %; H, 6.00 %; N, 5.13 %; S, 11.83 %; Cl, 13.19 %. MS (EI) : m/z 273.0 (13 %). IR (KBr) 3311, 3242, 2976, 1634, 1293, 1262, 1130, 619  $cm^{-1}$ .  $^{13}C$  NMR (20mg /0.7 mL,  $CDCl_3$ , 27°C); Enamina E/Z,  $\delta$ (ppm); 29.9 [N-C- $CH_3$ ]<sub>3</sub>, 52.48/52.13(N-C), 93.2/87.7(C<sup>2</sup>), 126.4, 127.6, 129.2, 137.9/138.3, 143.3/143.1(C<sub>ar</sub>), 146.0/143.5(C<sup>1</sup>).

*N-Benzyl-[2-(p-chlorofenylo)sulfonyloetylo]-amina.* Wyd. 72 %. Jasne kryształy o t. top. 105-107°C. Oczyszczone przez krystalizację w metanolu lub metanolu i toluenie. Analiza elementarna obl. dla zw.  $C_{15}H_{14}ClNO_2S$ ; C, 58.53 %; H, 4.58 %; N, 4.55 %; S, 32.07 %; Cl, 11.52 %. Znaleziono C, 58.47 %; H, 4.49 %; N, 4.61 %; S, 10.63 %; Cl, 11.63 %. MS (EI) : m/z 307.1 (20 %) . IR (KBr) 3413, 3082, 2919, 2862, 1613, 1313, 1130, 627  $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR (10 mg/0.7 mL DMSO- $d_6$ ); Enamina E; 4.15 (d, 2H, J = 5.1 Hz,  $CH_2Ph$ ), 5.18 (d, 1H, J = 12.7 Hz, SCH=), 7.2-7.4 (m, 5H,  $Ph^{Bn}$ ), 7.5-7.8 (6H,  $p-ClPhS$ , C<sup>1</sup>H=, NH).

*(±)-N-Fenyletylo-1-[2-(p-chlorofenylo)sulfonyloetylo]-amina.* Wyd. 76 %. Jasno-szare kryształy o t. top. 119-121°C. Oczyszczane przez krystalizację w metanolu lub metanolu i toluenie. Analiza elem. obl. dla zw.  $C_{16}H_{16}ClNO_2S$ ; C, 59.71 %; H, 5.01 %; N, 4.35 %; S, 9.97 %; Cl, 11.06 %. Znaleziono C, 59.60 %; H, 5.02 %; N, 4.10 %; S, 10.12 %; Cl, 11.06 %. MS (EI) : m/z 321.2 (19%) . IR (KBr) 3346, 3078, 2976, 1616, 1295, 1271, 1133, 630.  $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR (10 mg/0.7mL DMSO- $d_6$ ); Enamina E; 1.35 (d, 3H, J = 6.8 Hz,  $CH_3CHPh$ ), 4.35 (br, 1H,  $CHPh$ ), 4.9 (d, 1H, J = 12.4 Hz,  $SC^2H=$ ), 7.15-7.40 (m, 5H,  $PhCH$ ), 7.5-7.7 (5H,

*p*-Cl-PhS C<sup>1</sup>H=), 7.82 (t, 1H, J = 12 Hz, NH).

***N*-Izopropyl-(1-metylosulfonylo-1-propenylo)-2-amina S8.** Wyd. 22 %. Beżowe kryształy o t. top. 55-58°C. Oczyszczone przez krystalizację w metanolu i toluenie (1:1). HRMS : m/z obl. dla C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S ; (M<sup>+</sup>) ; 177.0823. Znaleziono 177.0810 (3 %) . IR (KBr) 3316, 3074, 2975, 2934, 1586, 1316, 1251, 1098 cm<sup>-1</sup>.

***N*-t-Butyl-(1-metylosulfonylo-1-propenylo)-2-amina S9.** Wyd. 18 %. Kremowe kryształy o t. top. 50-54°C . Oczyszczone przez krystalizację w metanolu i toluenie. HRMS: m/z obl. dla C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S; (M<sup>+</sup>) ; 191.0980. Znaleziono 191.0976 (30 %) . IR (KBr) 3415, 2998, 2942, 1308, 1105 cm<sup>-1</sup>. <sup>13</sup>C NMR (120 mg /0.7 mL CDCl<sub>3</sub>), Enamina E/Z, δ (ppm), J (Hz); 18.75/20.69 (C<sup>1</sup>-CH<sub>3</sub>), 27.81/30.50 [N-C<sup>N</sup>-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 45.42/44.20 (S-CH<sub>3</sub>), 51.13/51.83 (N-C<sup>N</sup>), 92.27/88.27 (C<sup>2</sup>), 153.92/157.19 (C<sup>1</sup>).

***N*-Benzylo-(1-metylosulfonylo-1-propenylo)-2-amina S10.** Wyd. 42 %. Białe kryształy o t. top. 96-98°C. Oczyszczone przez krystalizację w metanolu lub toluenie. HRMS: m/z obl. dla C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S; (M<sup>+</sup>) ; 225.0824. Znaleziono 225.0822 (58 %) . IR (KBr) 3324, 3065, 3016, 2922, 1595, 1539, 1298, 1264, 1102 cm<sup>-1</sup>. <sup>13</sup>C NMR (50 mg /0.7 mL , CDCl<sub>3</sub>, 30°C); Enamina E/Enamina Z/Imina, E/Z/I, δ (ppm); 18.25/19.75/19.45 (C<sup>1</sup>-CH<sub>3</sub>), 45.8/44.8/40.20 (S-CH<sub>3</sub>), 47.72/46.77/56.10 (N-CH<sub>2</sub>), 93.02/88.72/65.74 (C<sup>2</sup>), 126.46, 126.97, 127.49, 127.67, 127.70, 127.92, 128.53, 128.81, 128.83 (C<sub>ar</sub> o, m, p), 136.20/136.14/138.87 (C<sub>ar</sub>, i), 155.82/157.17/161.03 (C<sup>1</sup>).

**(±)-*N*-Fenyletylo-1-(1-metylosulfonylo-1-propenylo)-2-amina S11.** Wyd. 48%. Białe

kryształy o t. top. 107-108°C. Oczyszczane przez krystalizację w metanolu i toluenie. HRMS: m/z, obl. dla C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S; (M<sup>+</sup>); 239.0980. Znaleziono 239.0980 (11 %). IR (KBr) 3302, 3066, 3008, 2969., 1596, 1539, 1293, 1260, 1109 cm<sup>-1</sup>. <sup>13</sup>C NMR (20 mg /0.7 mL, CDCl<sub>3</sub>, 30°C); Tautomery E/Z/I, δ (ppm); 18.45/20.17/19.02 (C<sup>1</sup>-CH<sub>3</sub>), 23.59/24.79/23.85 (C<sup>N</sup>-CH<sub>3</sub>), 45.73/45.00/39.99 (S-CH<sub>3</sub>), 53.21/52.98/60.32 (N-C<sup>N</sup>), 94.33/88.79/66.02 (C<sup>2</sup>), 125.21, 125.56, 126.51, 127.05, 127.31, 127.54, 128.54, 128.86, 128.91 (C<sub>ar</sub>, o, m, p), 142.222/144.46/144.27 (C<sub>ar</sub>, i), 154.62/156.83/158.53 (C<sup>1</sup>).

***N*-Izopropyl-(1-*p*-tolilosulfonylo-1-propenylo)-2-amina S12.** Wyd. 16%. Beżowe kryształy o t. top. 120-123°C. Oczyszczone przez krystalizację w metanolu lub toluenie. HRMS: m/z obl. dla C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>NS; (M<sup>+</sup>); 253.1137. Znaleziono 253.1145 (100 %) . IR (KBr) 3346, 3061, 2974, 2930, 1582, 1539, 1299, 1262, 1128 cm<sup>-1</sup>. <sup>13</sup>C NMR (10 mg /0.5 mL CDCl<sub>3</sub>), Enamina E/Z, δ (ppm); 19.18, 19.87, 21.47, 21.90, 24.04 [C<sup>1</sup>-CH<sub>3</sub>, C<sub>ar</sub>-CH<sub>3</sub>, C<sup>N</sup>-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 44.37/44.81 (N-C<sup>N</sup>), 92.56/88.39 (C<sup>2</sup>), 125.65, 126.22, 129.41, 129.59 (C<sub>ar</sub>, o, m), 142.02, 142.45, 142.55, 143.12 (C<sub>i</sub>-CH<sub>3</sub>, S-C<sub>i</sub>), 154.69/155.59 (C<sup>1</sup>).

***N*-tert-Butylo-(1-*p*-tolilosulfonylo-1-propenylo)-2-amina S13.** Wyd. 20 %. Kremowe kryształy o t. top. 88-92°C. Oczyszczone przez krystalizację w metanolu lub toluenie. HRMS: m/z obl. dla C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>S; (M<sup>+</sup>); 267.1293. Znaleziono 267.1320 (18 %). IR (KBr) 3338, 3101, 2978, 2931, 1595, 1540, 1322, 1262, 1132 cm<sup>-1</sup>. <sup>13</sup>C NMR (20 mg /0.7 mL, CDCl<sub>3</sub>, 27°C); Enamina E/Z, δ (ppm); 20.23, 21.38, 21.42, 21.44 (C<sup>1</sup>-CH<sub>3</sub>), C<sub>ar</sub>-CH<sub>3</sub>, 28.56/31.18 [-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 51.89/52.49 (N-C), 94.20/90.13 (C<sup>2</sup>), 125.64, 126.10, 129.28, 129.36 (C<sub>ar</sub>, o, m), 141.90, 142.37, 142.44, 143.12 (C<sub>i</sub>-CH<sub>3</sub>, S-C<sub>i</sub>), 153.67/157.06 (C<sup>1</sup>).

***N*-Benzylo-(1-*p*-tolilosulfonylo-1-propenylo)-2-amina S14.** Wyd. 28 %. Beżowo-żółte

kryształy o t. top. 108-111°C. Oczyszczone przez krystalizację w metanolu lub toluenie.

HRMS: m/z obl. dla  $C_{17}H_{19}NO_2S$ ; ( $M^+$ ); 301.1137. Znaleziona 301.1121 (41 %). IR (KBr) 3371, 3062, 3042, 2911, 1592, 1538, 1279, 1132  $cm^{-1}$ .  $^{13}C$  NMR (11 mg /0.7 mL  $CDCl_3$ ), Enamina E/Z,  $\delta$  (ppm); 16.64, 19.92, 21.41, 21.46 ( $C^1-CH_3$ ,  $C_{ar}-CH_3$ ), 47.89/46.88 (N- $CH_2$ ), 94.06/90.08 ( $C^2$ ), 15 sygnałów w zakresie aromatycznych atomów węgla w pierścieniach aromatycznych mono i dipodstawionym 125.83, 129.68 ( $C_{ar, o, m, p}$ ,  $C_{ar, o, m}$ ), 136.2/138.33 ( $CH_2-C_{ar, i}$ ), 142.15, 142.21, 142.69, 142.81 ( $C_i-CH_3$ ,  $C_i-S$ ), 155.45/156.41 ( $C^1$ ).

***N-Metylo-(2-etylosulfonylo-1-propenylo)-amina S15.*** Wyd. 40 %. Jasno-żółte kryształy o t. top. 62-65°C. Oczyszczone przez krystalizację w metanolu. HRMS : m/z obl. dla  $C_6H_{13}NO_2S$ ; ( $M^+$ ); 163.0667. Znaleziono 163.0670 (71%). MS (EI) m/z; 163 [ $M^+$ ], 134 [ $M-C_2H_5$ ] $^+$ , 70 [ $M-C_2H_5SO_2$ ] $^+$ . IR (KBr) 3359, 2980, 2964, 2937, 1646, 1258, 1092  $cm^{-1}$ .  $^{13}C$  NMR (20 mg /0.7 mL  $CDCl_3$ ), Enamina E,  $\delta$  (ppm), J (Hz); 7.68 ( $CH_3-C-S$ ), 9.50 ( $C^2-CH_3$ ), 34.63 (N- $CH_3$ ), 48.52 (S- $CH_2$ ), 96.73 ( $C^2$ ), 146.2 ( $C^1$ ).

***N-tert-Butylo-(2-etylosulfonylo-1-propenylo)-amina S16.*** Wyd. 43 %. Beżowo-żółte kryształy o t. top. 115-116°C. Oczyszczone przez krystalizację w metanolu. HRMS : m/z obl. dla  $C_9H_{19}NO_2S$ ; ( $M^+$ ); 205.1137. Znaleziono 205.1132 (59 %). IR (KBr) 3352, 2966, 2932, 1644, 1287, 1259, 1096  $cm^{-1}$ .  $^{13}C$  NMR (45 mg /0.7 mL  $CDCl_3$ ), Enamina E,  $\delta$  (ppm), J (Hz); 7.58 ( $CH_3-C-S$ ,  $^1J = 129.8$ ,  $^3J(CH_2) = 5.5$ ), 9.42 ( $C^2-CH_3$ ,  $^1J = 128.4$ ,  $^3J(C^1H) = 5.5$ ), 30.17 (N- $C-(CH_3)_3$ ,  $^1J = 125.6$ ,  $^3J(NH) = 2.0$ ), 47.46 (S- $CH_2$ ,  $^1J = 135.9$ ,  $^3J = 4.5$ ), 51.95 (N- $C^V$ ), 97.05 ( $C^2$ ,  $^2J(CH_3) = 6.2$ , J = 2.7 (nie przypisane, może pochodzić od NH lub  $C^1H$ )), 141.82 ( $C^1$ ,  $^1J = 167.0$ ,  $^3J(CH_3) = 3.8$ ).



*(±)-N-1-Fenyletylo-(2-etylosulfonylo-1-propenylo)-amina*. Wyd. 56 %. Szare kryształy o t. top. 101-105°C. Oczyszczane przez krystalizację w metanolu. HRMS : m/z obl. dla  $C_{13}H_{19}NO_2S$  ; ( $M^+$ ) ; 253.1137. Znaleziono 253.1138 (100 %) . IR (KBr) 3372, 3053, 2979, 1648, 1256, 1094  $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR (10 mg/0.7 mL DMSO- $d_6$ ); 0.96 (t, 3H, J = 7.3 Hz,  $CH_3CH_2$ ), 1.42 (d, 3H,  $CH_3CHPh$ ), 1.74 (s, 3H,  $CH_3C=$ ), 2.78 (quart, 2H, J = 7.3 Hz,  $CH_2S$ ), 4.47 (quint, 1H, J = 6.9 Hz,  $CHPh$ ), 6.62-6.9 (2H,  $NCH=$ ,  $NH$ ), 7.15-7.45 (m, 5H,  $Ph$ ).

*1,1-Ditlenek-2-(tert-butyloaminometylideno)-tetrahydrotiofenu*. S17. Wyd. 22 %.

Przezroczyste kryształy o t. top. 133-136°C. Oczyszczone przez krystalizację w metanolu.

Analiza elem. obl. dla  $C_9H_{16}NO_2S$  C, 53.17 %; H, 8.43 %; N, 6.89 %; S, 15.77 %.

Znaleziono C, 53.30 %; H, 8.62 %; N, 7.05 %; S, 5.65 %. HRMS : m/z obl. dla  $C_9H_{16}NO_2S$  ; ( $M^+$ ) ; 203.0980. Znaleziono 203.0986 (17 %) . IR (KBr) 3334, 2966, 1659, 1259, 1316, 1124  $cm^{-1}$ .  $^{13}C$  NMR (45 mg /0.7 mL  $CDCl_3$ ), Tautomery E/Z/I,  $\delta$  (ppm); 18.47/20.60/20.15 ( $C^4$ ), 21.89/25.92/25.92 ( $C^3$ ), 30.31/30.01/29.31 [ $N-C-(CH_3)_3$ ], 50.35/52.16/51.09 ( $C^5$ ), 52.31, 52.06, 51.17 (N-C), 103.17/99.50/64.6 ( $C^2$ ), 134.33/135.32/149.93 ( $C^1$ ).

*1,1-Ditlenek-2-(benzyloaminometylideno)-tetrahydrotiofenu*. S18. Wyd. 27 %. Beżowe

kryształy o t. top. 139-141°C. Oczyszczone przez krystalizację w metanolu. HRMS : m/z obl.

dla  $C_{12}H_{14}NO_2S$  ; ( $M^+$ ) ; 237.0823 . Znaleziono 237.0814 (31 %) . IR (KBr) 3325, 2936, 1662, 1342, 1245, 1120  $cm^{-1}$ .

*N-(2,4-Bis-metylosulfonylo-buta-1,3-dienylo)-morfolina* S19. Wyd. 84 %. Jasno-żółte

kryształy o t. top. 60-65°C. HRMS : m/z obl. dla  $C_{10}H_{17}NO_5S_2$  ; ( $M^+$ ) ; 295.0548 . Znaleziono

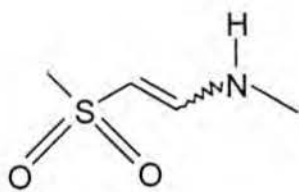
295.0534 (100 %) . IR (KBr) 3006, 2927, 2870, 1680, 1308, 1205, 1138  $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR (10 mg/0.7 mL DMSO- $d_6$ ); 2.92, 2.96 (s, s, 2x3H,  $CH_3S$ ), 3.54-3.62 (m, 4H,  $NCH_2$ ), 3.72-3.8 (m, 4H,  $OCH_2$ ), 6.75 (d, 1H, J = 15.1 Hz), 7.44 (s, 1H,  $C^1H=$ ), 7.52 (d, 1H, J = 15.1 Hz).

*N*-(2-Metylosulfonylo-etylo)-morfolina S20 Wyd. 46%. Jasno-żółte kryształy o temp. top. 72-75°C. HRMS : m/z obl. dla C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S; (M<sup>+</sup>); 193.0773 . Znalezione 193.0753 (5%). IR (KBr) 3010, 2926, 2859, 2822, 1266, 1316, 1114 cm<sup>-1</sup>.

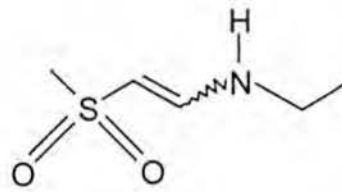
*N*-Benzyllo-(3-metylosulfonylopropylo-2)-amina S21. Wyd. 53 %. Brązowa oleista ciecz. HRMS :m/z obl. dla C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S; (M<sup>+</sup>); 226.0902 . Znalezione 226.0904 (63 %) . IR (KBr) 3324, 3026, 2970, 2927, 1295, 1130 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR ( 20 mg / 0.7 mL CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.20 (d, 3H, J= 6.4 Hz, C<sup>1</sup> CH<sub>3</sub>), 1.77 (br, 1H, NH), 2.80 (s, 3H, S-CH<sub>3</sub>), 2.90-3.15 (m, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 3.20-3.38 (m, 1H, N-CH), 3.67 i 3.80 (AB, J= 13.0 Hz, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 7.12-7.32 (m, 5H, Ph).

*N*-Metylo-(2-etylosulfonylo-2-metylopropylideno)-amina S22. Wyd. 68%. Brązowo-żółty olej. GC MS EI m/z; 177 [M<sup>+</sup>], 148[M- C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 84 [M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR ( 20 mg / 0.7 mL CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm); 1.32 (t, 3H (S-C-CH<sub>3</sub>)), 1.52 [(s, 6H (C<sup>2</sup>-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 2.9 (quart, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 3.37 (d, 3H, <sup>4</sup>J = 1.75 Hz, =N-CH<sub>3</sub>)), 7.73 (quart, 1H, <sup>4</sup>J = 1.75 Hz, (C<sup>1</sup>-H)). <sup>13</sup>C NMR (20 mg /0.7 mL CDCl<sub>3</sub>), 200 MHz Varian Gemini , δ (ppm); 5.25 (S-C-CH<sub>3</sub>), 18.66 [(C<sup>2</sup>-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 41.76 (=N-CH<sub>3</sub>), 48.95 ( S-CH<sub>2</sub>), 65.98 (C<sup>2</sup>), 163.85 (C<sup>1</sup>). <sup>15</sup>N NMR , (20 mg /0.7 mL CDCl<sub>3</sub>), widmo GHMBC, δ (ppm); -49.1 ppm .

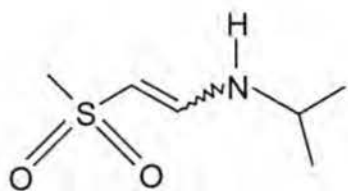
"Klucz" do związków.



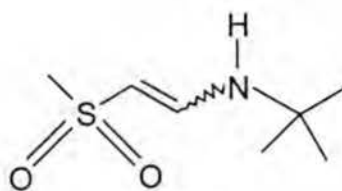
S1



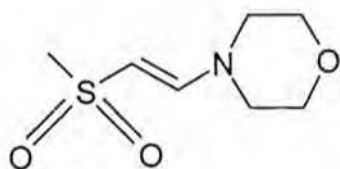
S2



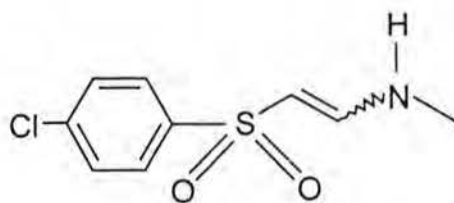
S3



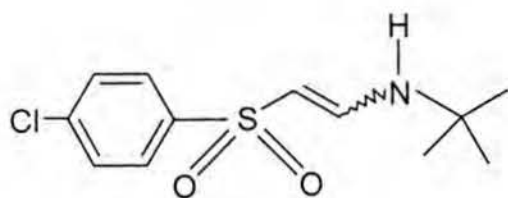
S4



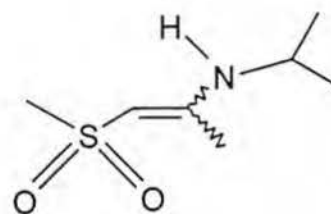
S5



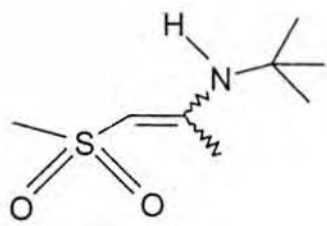
S6



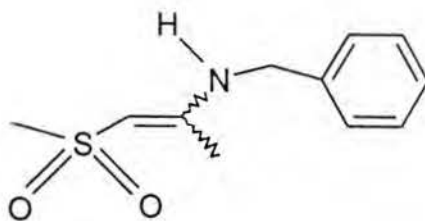
S7



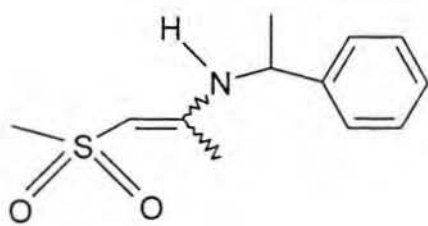
S8



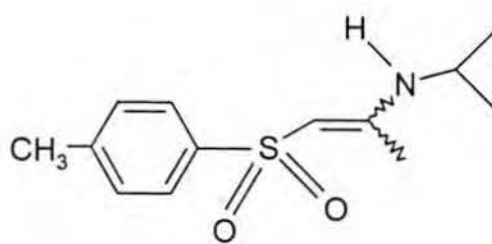
**S9**



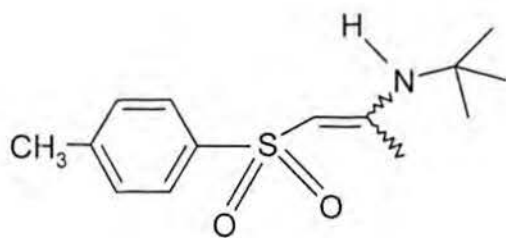
**S10**



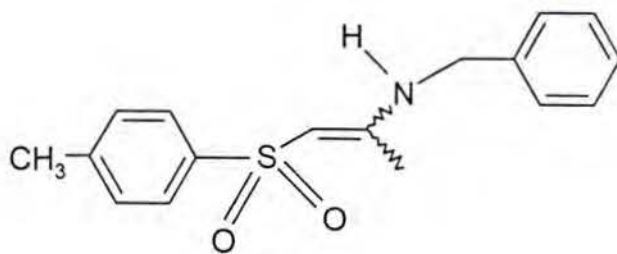
**S11**



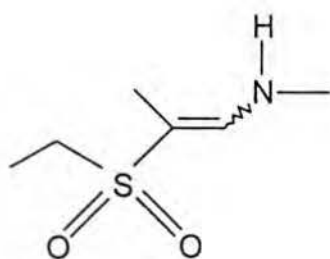
**S12**



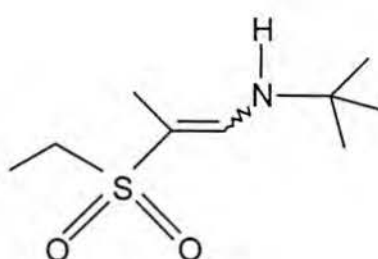
**S13**



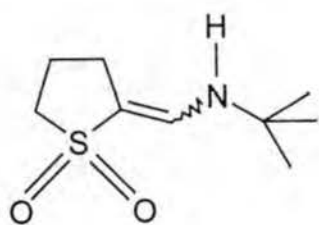
**S14**



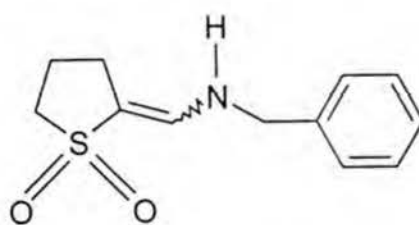
**S15**



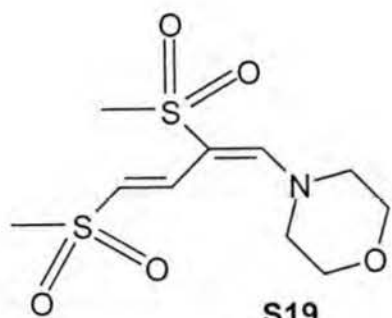
**S16**



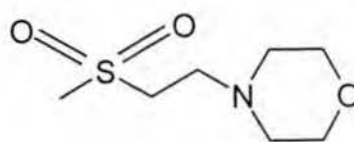
S17



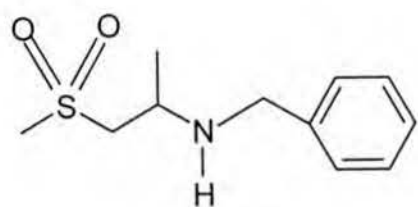
S18



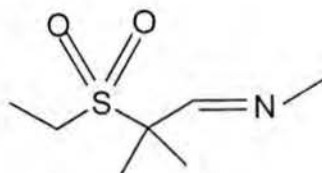
S19



S20



S21



S22

## Literatura cytowana

- <sup>1</sup> G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A*, 1990, **46**, 467.
- <sup>2</sup> G. M. Sheldrick, SHELXL-93, University of Goettingen, 1993.
- <sup>3</sup> M. Witanowski, L. Stefaniak, H. Januszewski, *Nitrogen Chemical Shifts in Organic Compounds*, w *Nitrogen NMR*, wyd. M. Witanowski, G. A. Webb, Plenum Press, Londyn, Nowy Jork, 1973 r. 4, s. 163.
- <sup>4</sup> *17-O NMR Spectroscopy in Organic Chemistry*, wyd. D. W. Boykin, CRC Press, Boca Raton, 1991.
- <sup>5</sup> L. Braunschweiler, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.*, **53**, 521 (1983).
- <sup>6</sup> D. G. Davis, A. Bax, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 2821 (1985).
- <sup>7</sup> C. Griesinger, G. Otting, K. Wüthrich, R. R. Ernst, *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 7870 (1988).
- <sup>8</sup> T. J. Norwood, J. Boyd, J. E. Heritage, N. Soffe, I. D. Campbell, *J. Magn. Reson.*, **87**, 488 (1990).
- <sup>9</sup> A. Bax, M. F. Summers, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2093 (1986).
- <sup>10</sup> A. Bax, M. Ikura, L. E. Kay, D. A. Torchia, R. Tschudin, *J. Magn. Reson.*, **86**, 304 (1990).
- <sup>11</sup> *PCMODEL, Molecular modelling software*, Serena Software; PO Box 3076, Bloomington, IN 47402-3076.
- <sup>12</sup> L. Kozerski, R. Kawęcki, P. E. Hansen, *Magn. Reson. Chem.*, **32**, 517 (1994).
- <sup>13</sup> Arthur I. Vogel "Preparatyka organiczna". Wyd. II, Warszawa 1984. WNT.
- <sup>14</sup> Jerzy T. Wróbel, "Preparatyka i elementy syntezy organicznej". Warszawa 1983. PWN.



B Org. 243/2000

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.243/2000



70000000015348