

PRACA  
DOKTORSKA

INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ POLSKIEJ AKADEMII NAUK

**„Konformacja a właściwości chiralnoptyczne cisoidowych enonów”**

Aleksandra Butkiewicz

Zespół XIII

A-21-15

A-21-6

K-C-123

K-C-133

K-C-119

*Praca doktorska wykonana pod kierunkiem*

*Prof. dr hab. Jadwigi Frelek*

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

**O-B.389/16**



90000000194122

*Warszawa 2016*



B. Org. 389/16

*Pragnę serdecznie podziękować*

*Pani Profesor Jadwidze Frelek za opiekę merytoryczną, za cenne uwagi i sugestie,  
za zaangażowanie, dzięki któremu możliwe było przeprowadzenie badań i napisanie tej pracy,*

*wszystkim pracownikom zespołu XIII IChO PAN, a w szczególności dr Markowi Masnykowi  
i dr Marcinowi Góreckiemu, za merytoryczną pomoc i przyjacielskie wsparcie,*

*Panu Prof. Wojciechowi Szczepkowi z Instytutu Farmaceutycznego w Warszawie  
za udostępnienie związków do badań,*

*dr Romanowi „Kubie” Luboradzkiemu z IChF PAN za wykonanie większości z zamieszczonych  
w pracy analiz rentgenostrukturalnych*

*oraz*

*Rodzinie - za wsparcie i cierpliwość.*





*Jestem wdzięczna grantowi Narodowego Centrum Nauki – Opus nr **UMO-2011/01/B/ST5/06413** „Badania wpływu efektów konformacyjnych na widma ECD enonów cisoidowych” za wsparcie finansowe oraz grantowi obliczeniowemu ICM nr **G36-12** „Wyznaczanie teoretycznych widm elektronowego dichroizmu kołowego (ECD) dla wybranych enonów steroidowych” za dostęp do centrum superkomputerowego w Warszawie.*



## Spis treści

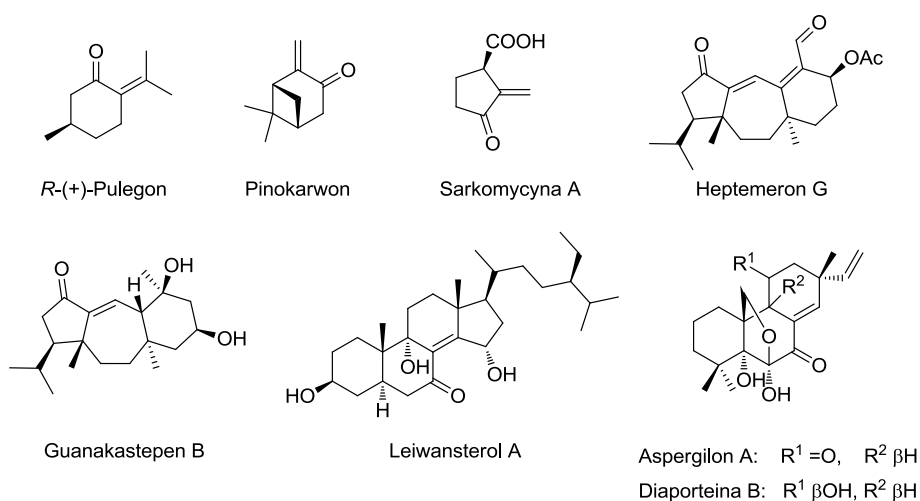
1. Wstęp.....	9
2. Metody określania konfiguracji absolutnej .....	11
2.1. Metody chiraloptyczne.....	12
2.1.1. Dyspersja skręcalności optycznej.....	14
2.1.2. Elektronowy dichroizm kołowy.....	15
2.1.3. Oscylacyjny dichroizm kołowy.....	18
2.1.4. Ramanowska aktywność optyczna.....	19
2.1.5. Obliczenia w spektroskopii dichroizmu kołowego .....	21
3. Dichroizm kołowy związków zawierających chromofor enonowy .....	26
4. Cel i zakres pracy .....	34
5. Badania własne.....	36
5.1. Badania właściwości chiraloptycznych.....	36
5.1.1. Badania właściwości chiraloptycznych <i>cis</i> -enonów zawierających grupę karbonylową w pierścieniu pięcioczłonowym.....	36
5.1.2. Badania właściwości chiraloptycznych <i>cis</i> -enonów zawierających grupę karbonylową w pierścieniu sześcioczłonowym – pochodne steroidowe .....	72
5.1.3. Badania właściwości chiraloptycznych <i>cis</i> -enonów zawierających grupę karbonylową w pierścieniu sześcioczłonowym – pochodne santoniny i kwasu abietynowego .....	96
5.2. Synteza związków modelowych .....	133
6. Podsumowanie .....	155
7. Dorobek naukowy .....	158
8. Część eksperymentalna .....	161
8.1. Metody spektroskopowe .....	161
8.2. Otrzymywanie związków modelowych .....	162
9. Literatura .....	190

## Wykaz skrótów

Ac	grupa acetylowa
AC	konfiguracja absolutna
ACD	anizotropowy dichroizm kołowy
AcOEt	octan etylu
AcOH	kwas octowy
bs	poszerzony singlet
CD	dichroizm kołowy
CE	efekt Cottona
d	dublet
dd	dublet dubletów
DFT	teoria funkcjonału gęstości
DHP	3,4-dihydro-2H-piran
DMAP	4-(dimetyloamino)-pirydyna
DMF	dimetyloformamid
ECD	elektronowy dichroizm kołowy
Et <sub>2</sub> O	eter dietylowy
eq	ekwiwalent molowy
HOMO	najwyższy obsadzony orbital molekularny
LAH	glinowodorek litu
LUMO	najniższy nieobsadzony orbital molekularny
m	multiplet
MCPBA	kwas <i>m</i> -chloronadbenzoesowy
Me	metyl
MO	orbital molekularny
NMO	<i>N</i> -tlenek <i>N</i> -metylomorfoliny
ORD	dyspersja skręcalności optycznej
<i>p</i> -TsOH	kwas <i>p</i> -toluenosulfonowy
ROA	Ramanowska aktywność optyczna
s	singlet
t	tryplet
td	tryplet dubletów
TD-DFT	zależna od czasu teoria funkcjonału gęstości
TFE	2,2,2-trifluoroetanol
THF	tetrahydrofuran
THP	grupa tetrahydro-2H-piranylowa
UV	spektroskopia w zakresie światła nadfioletowego
UV-Vis	spektroskopia w zakresie światła nadfioletowego i widzialnego
q	kwartet
qd	kwartet dubletów
VCD	oscylacyjny dichroizm kołowy

## 1. Wstęp

Chromofor enonowy, obok chromoforu karbonylowego, należy do jednego z najlepiej przebadanych spektroskopowo układów. Zainteresowanie nim wynika z faktu, iż wiele substancji naturalnych posiadających w swej strukturze to ugrupowanie wykazuje interesującą aktywność biologiczną oraz znajduje praktyczne zastosowanie. Chromofor *cis*-enonowy bardzo często występuje w związkach wykorzystywanych w przemyśle perfumeryjnym i chemicznym. I tak, terpeny takie jak pinokarwon<sup>[1]</sup> i pulegon<sup>[2]</sup> należą do grupy substancji używanych w kompozycjach zapachowych perfum oraz w aromatoterapii. Z kolei wśród związków wyizolowanych z grzybów *Omphalia lapidescenes* znaleźć można leiwansterole A i B, wykazujące aktywność przeciwko wirusowi mozaiki tytoniowej, wywołującemu choroby roślin z rodziny psiankowatych (Rys. 1. 1).<sup>[3]</sup> Ponadto wiele *cis*-enonów wykazuje aktywność terapeutyczną. I tak, sarkomycyna A<sup>[4]</sup> wykazuje aktywność przeciwnowotworową a heptemeron G<sup>[5]</sup> posiada właściwości cytostatyczne. Z kolei aktywność antybiotyczną przeciwko szczepom opornym na inne antybiotyki, takim jak *Staphylococcus aureus* i *Enterococcus faecalis*, wykazują związki należące do rodziny guanakastepenów (Rys. 1. 1).<sup>[6]</sup>



**Rys. 1. 1.** Związki zawierające chromofor *cis*-enonowy.

Interesujące *cis*-enonowe diterpeny zostały wyizolowane z grzybów *Apostichopus japonicus*. Aspergilon A oraz diaportheina B wykazują stosunkowo wysoką cytotoksyczność wobec komórek raka jamy nosowo-gardłowej.<sup>[7]</sup> Diaportheina B inhibuje ponadto wzrost bakterii *Staphylococcus aureus* i *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>[8]</sup> Warto zauważyć, że wśród wyizolowanych substancji znajdowały się również związki zawierające w pozycji C(7) szkieletu diterpenowego grupę hydroksylową zamiast karbonylowej. Nie wykazywały one jednak ani



właściwości cytostatycznych, ani antybakteryjnych. Obecność układu *cis*-enonowego jest więc w tym przypadku warunkiem koniecznym wykazywania aktywności biologicznej.

Ze względu na fakt, iż możliwość zastosowania *cis*-enonów w medycynie silnie zależy od ich właściwości biologicznych, często determinowanych przez stereochemię, bardzo istotne jest zrozumienie zależności między strukturą związków a ich właściwościami chiralnymi. Obserwowany w ostatnich latach rozwój metod *ab initio* oraz pojawienie się nowoczesnych, dedykowanych konkretnym technikom dichroizmu kołowego, komercyjnie dostępnych przyrządów sprawiły, że metody chiralne stały się jedną z najintensywniej rozwijających się metod analizy chiralnej. Poprzez wsparcie eksperymentu teoretycznymi symulacjami możliwe jest wiarygodne i szybkie określenie konfiguracji absolutnej.<sup>[9]</sup> W związku z tym rola dichroizmu kołowego znacząco wzrosła w ciągu ostatnich lat i jest on szeroko stosowany w chemii, biochemii, biologii strukturalnej oraz chemii medycznej.

## 2. Metody określania konfiguracji absolutnej

Dynamiczny rozwój metod stereokontrolowanej syntezy organicznej, a także wysokie wymagania stawiane przez przemysł farmaceutyczny dotyczące czystości optycznej związków sprawiają, że jednym z najistotniejszych zadań stojących przed współczesną chemią organiczną jest jednoznaczne, ale też i szybkie przypisanie konfiguracji absolutnej nowo zsyntetyzowanym lub wyizolowanym związkom. Z punktu widzenia przemysłu farmaceutycznego istotne jest otrzymywanie związków enancjomerycznie czystych, gdyż z jednej strony pozwala to na rozszerzenie ochrony patentowej produktu, a z drugiej zwiększa bezpieczeństwo jego stosowania. Podawanie pacjentowi leku w formie racematu wiąże się z tym, że obok wykazującego właściwości lecznicze stereoizomeru (eutomeru) podawany jest pacjentowi tzw. distomer. W najlepszym przypadku wykazuje on mniejszą aktywność lub jest balastem. Problemem jest to, że często distomer wykazuje szkodliwe działanie, jak najbardziej chyba znany przykład w historii – talidomid,<sup>[10]</sup> którego enancjomer o konfiguracji (*R*) ma działanie uspokajające i nasenne podczas gdy (*S*) wykazuje działanie teratogenne.

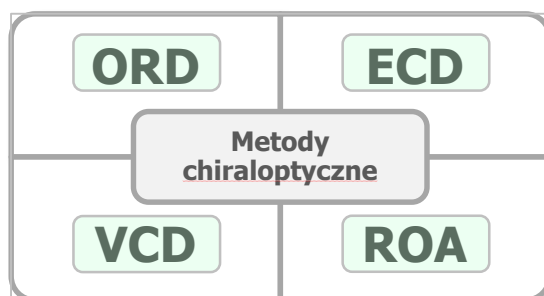
Metody pozwalające na przypisanie konfiguracji absolutnej możemy podzielić na chiralnoptyczne i niechiralnoptyczne. Wśród metod niechiralnoptycznych możemy wyróżnić rentgenowską analizę strukturalną, uważaną wciąż za jedną z najbardziej wiarygodnych metod. Zastosowanie jej jest możliwe jednak tylko w przypadku otrzymania odpowiedniego pojedynczego kryształu. W przeciwnym razie konieczne jest przeprowadzenie związku w krystaliczną pochodną lub też wprowadzenie drugiego centrum stereogenicznego o znanej konfiguracji i określenia stereochemii pierwszego w sposób pośredni. Kolejną metodą pozwalającą na określenie AC jest korelacja chemiczna. Jednak jest to proces żmudny, wymagający często wieloetapowej syntezy pozwalającej na otrzymanie związku o znanej konfiguracji absolutnej. Warto wspomnieć również o metodach opartych o spektroskopię NMR z użyciem pomocników chiralnych, jak np. kwas Moshera. Ograniczają się one jednak do prostych mono- i difunkcyjnych związków jak alkohole, aminy, diole czy aminoalkohole.<sup>[11]</sup>

Trudności związane ze stosowaniem powyższych metod umocniły znaczenie metod chiralnoptycznych w określaniu konfiguracji absolutnej. Niekwestionowaną zaletą tych metod jest możliwość przypisania konfiguracji w roztworze, co umożliwia stosowanie ich do próbek niekrystalicznych. Obserwowany w minionej dekadzie ogromny rozwój metod chiralnoptycznych, zwany często renesansem,<sup>[12]</sup> spowodowały dwa czynniki. Pierwszym z nich było pojawienie się oraz ciągle udoskonalanie komercyjnie dostępnych przyrządów dedykowanych konkretnym

metodom chiraloptrycznym. Drugim jest rozkwit metod *ab initio*, związany zarówno z intensywnym rozwojem chemii teoretycznej, jak i oprogramowania komputerowego.

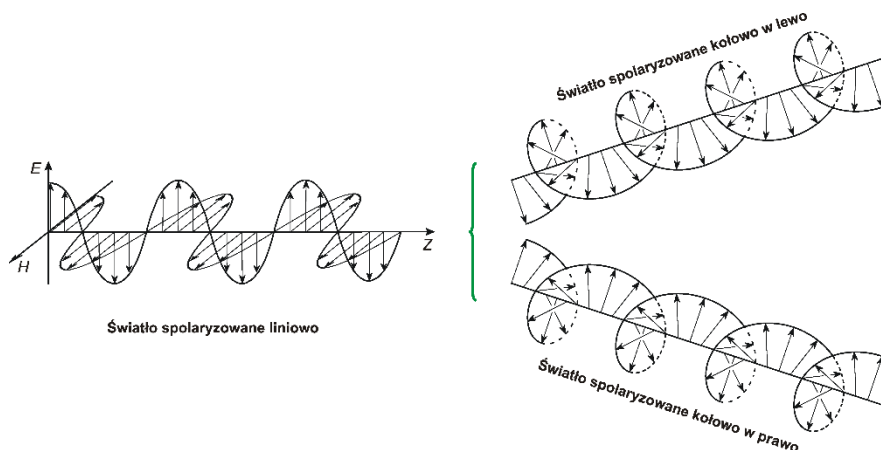
## 2.1. Metody chiraloptryczne

W zaleźności od zakresu promieniowania elektromagnetycznego, w którym rejestrowane jest widmo, metody chiraloptryczne dzielimy na mierzone w zakresie światła nadfioletowego i widzialnego (UV-Vis) oraz w zakresie promieniowania podczerwonego (IR). Do pierwszej grupy należą dyspersja skręcalności optrycznej (ORD) oraz elektronowy dichroizm kołowy (ECD), do drugiej zaś oscylacyjny dichroizm kołowy (VCD) i Ramanowska aktywność optryczna (ROA) (Rys. 2. 1).



**Rys. 2. 1.** Metody chiraloptryczne.

U podstaw metod chiraloptrycznych leży zdolność związkwów chiralnych do skręcania płaszczyzny światła spolaryzowanego liniowo. Światło spolaryzowane liniowo jest falą elektromagnetyczną, na którą składają się z dwie fale: elektryczna  $E$  i magnetyczna  $H$ . Wektory obu składowych oscylują sinusoidalnie i zgodnie w fazie, lecz w płaszczyznach wzajemnie prostopadłych. Zrozumienie podstaw zjawisk chiraloptrycznych ułatwia opracowana przez Fresnela w roku 1823 teoria polaryzacji kołowej i eliptycznej światła, według której światło spolaryzowane liniowo możemy traktować również jako sumę promieni spolaryzowanych kołowo w prawo i w lewo (Rys. 2. 2).<sup>[13]</sup>



**Rys. 2. 2.** Światło spolaryzowane liniowo.

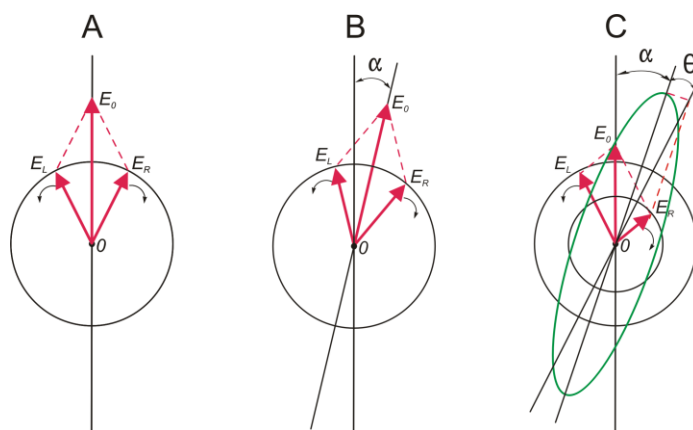
W przypadku gdy światło spolaryzowane liniowo przechodzi przez ośrodek optycznie nieczynny (próbka achiralna lub racemiczna) następuje identyczne oddziaływanie obu składowych spolaryzowanych kołowo w prawo i w lewo, więc w rezultacie nie obserwujemy zmian fali elektromagnetycznej po przejściu przez ośrodek (Rys. 2. 3A). Z kolei w wyniku oddziaływania tejże fali z ośrodkiem chiralnym, zauważamy różnice w szybkości rozchodzenia się składowej lewo i prawoskrętnej. Implikuje to pojawienie się opóźnienia fazowego i w rezultacie prowadzi do zróżnicowania wielkości wektorów pól elektrycznego i magnetycznego. Wypadkowy wektor pola elektromagnetycznego zostaje więc odchylony o kąt  $\alpha$  od pierwotnej płaszczyzny polaryzacji (Rys. 2. 3B).

Kąt  $\alpha$  o który następuje skrócenie płaszczyzny polaryzacji nazywamy skręcalnością. Zjawisko to zostało odkryte przez Arago i Biota na początku XIX wieku.<sup>[9b]</sup> Skręcalność jest stałą fizyczną charakteryzującą optycznie czynną substancją. Ponieważ wartość ta jest zależna m.in. od temperatury  $T$  i długości fali  $\lambda$ , w praktyce używa się do charakteryzacji substancji skręcalności właściwej wyrażanej równaniem:

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{100\alpha}{cl}$$

gdzie:  $c$  – stężenie w  $\text{g}/100\text{cm}^3$ ,  $l$  – długość drogi optycznej w  $\text{dm}$ ,  $\alpha$  – kąt skręcenia płaszczyzny światła liniowo spolaryzowanego. Wartość ta jest zwyczajowo mierzona dla emisyjnej linii D światła sodowego ( $\lambda=589 \text{ nm}$ ).<sup>[14]</sup>





**Rys. 2. 3.** Przejście światła spolaryzowanego kołowo w lewo ( $E_L$ ) i w prawo ( $E_R$ ): A) przez ośrodek optycznie nieczynny ( $E_0$  - wektor wypadkowy); B) przez ośrodek optycznie czynny, w którym składowe  $E_L$  i  $E_R$  rozchodzą się z różną szybkością - skręcenie światła spolaryzowanego o kąt  $\alpha$ ; C) przez ośrodek optycznie czynny, w którym składowa  $E_R$  jest silniej absorbowana od składowej  $E_L$  - utworzenie światła spolaryzowanego eliptycznie.<sup>[15]</sup>

W laboratoriach analitycznych i farmaceutycznych skręcalność właściwa jest używana jako miara czystości enancjomerycznej optycznie czynnych związków. Obecnie, dzięki rozwojowi metod teoretycznych i technologii komputerowych, możliwe jest matematyczne wyznaczenie skręcalności właściwej. Jednak określanie konfiguracji absolutnej na podstawie obliczeń skręcalności właściwej wyznaczanej tylko dla jednej długości fali jest raczej odradzane. Takie wyniki obarczone są dużym błędem szczególnie w przypadku związków charakteryzujących się niskimi wartościami skręcalności.<sup>[16]</sup>

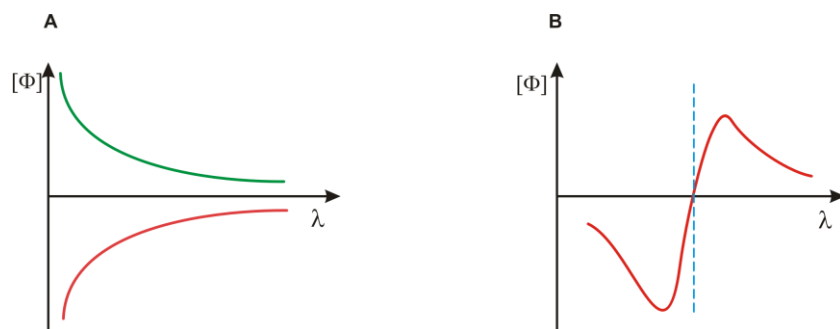
### 2.1.1. Dyspersja skręcalności optycznej

Pomiar skręcalności właściwej w funkcji długości fali nazywamy dyspersją skręcalności optycznej (ORD = ang. *Optical Rotatory Dispersion*). Jest ona przedstawiana graficznie w postaci krzywej zależności skręcalności molowej  $[\phi]$  od długości fali  $\lambda$ :

$$[\phi] = \frac{M [\alpha]_{\lambda}^t}{100}$$

gdzie M – masa molowa w g/mol.<sup>[13a]</sup>

Przebieg krzywej ORD silnie zależy od obecności chromoforu w cząsteczce. W przypadku chiralnej cząsteczki pozbawionej chromoforu absorbującego światło w danym zakresie spektralnym, zmierzone krzywe mają przebieg monotoniczny (Rys. 2. 4A). W przypadku enancjomerów otrzymujemy krzywe będące odbiciem lustrzanym. Jeśli obecne jest ugrupowanie chromoforowe otrzymujemy anomalną krzywą ORD zwaną też krzywą efektu Cottona (Rys. 2. 4B).



**Rys. 2. 4.** A) Monotoniczne krzywe ORD dla enancjomerów tego samego związku: dodatnia (—) i ujemna (—); B) anomalna krzywa ORD.

Określanie konfiguracji absolutnej przy użyciu ORD możliwe jest poprzez porównanie krzywych analogicznych związków lub też poprzez reguły empiryczne.<sup>[17]</sup> Technika ta znalazła również zastosowanie do określania konformacji związków biologicznych, takich jak polipeptydy i białka.<sup>[18]</sup> Rozwój metod mechaniki kwantowej pozwolił w ostatnich latach na określanie konfiguracji absolutnej poprzez korelację teoretycznych widm ORD z eksperymentalnymi. Analizę chiraloptyczną można przeprowadzić również wyznaczając teoretycznie wartości skręcalności właściwej dla kilku wybranych długości fali, a następnie porównać z wynikami eksperymentalnymi.<sup>[16a, b, 19]</sup>

### 2.1.2. Elektronowy dichroizm kołowy

W przypadku przechodzenia wiązki promieniowania elektromagnetycznego przez ośrodek chiralny oprócz zmian szybkości rozchodzenia składowej lewo i prawoskrętnej obserwujemy również różnice w ich współczynnikach absorpcji. Wypadkowy wektor pola elektromagnetycznego nie oscyluje już wzdłuż jednej osi, ale staje się wektorem poruszającym się po elipsie (wirującym) (Rys. 2. 3C). W tym przypadku obserwujemy zjawisko dichroizmu kołowego (CD - ang. *Circular Dichroism*), opisywanego przez eliptyczność  $\psi$ :

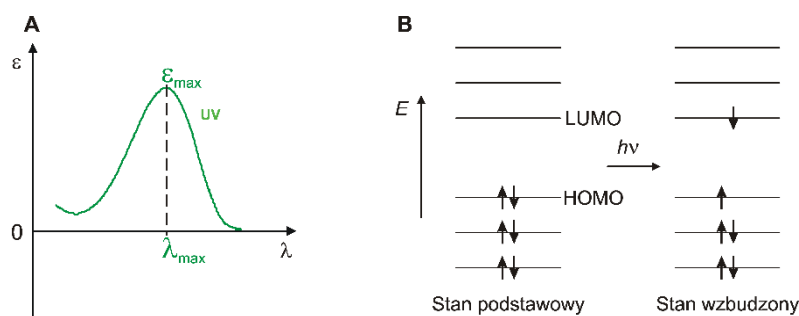
$$\psi = \frac{\pi (k_L - k_R)}{\lambda}$$

gdzie:  $k_L$ ,  $k_R$  – współczynniki absorpcji składowych promieniowania spolaryzowanego odpowiednio w lewo i w prawo.<sup>[13b]</sup>

Dichroizm kołowy, podobnie jak spektroskopia UV-Vis, wiąże się z przejściem elektronu z najwyższego obsadzonego orbitala molekularnego (HOMO) na najniższy nieobsadzony orbital molekularny (LUMO) na skutek wzbudzenia po absorpcji kwantu promieniowania elektromagnetycznego (Rys. 2. 5B). W spektroskopii UV-Vis mierzona jest absorbancja A, którą można również wyrazić przez molowy współczynnik absorpcji  $\epsilon$  (zgodnie z prawem Lamberta-



Beera). W praktyce jest to energia związana z prawdopodobieństwem przejścia molekuly ze stanu podstawowego na stan wzbudzony (Rys. 2. 5A).

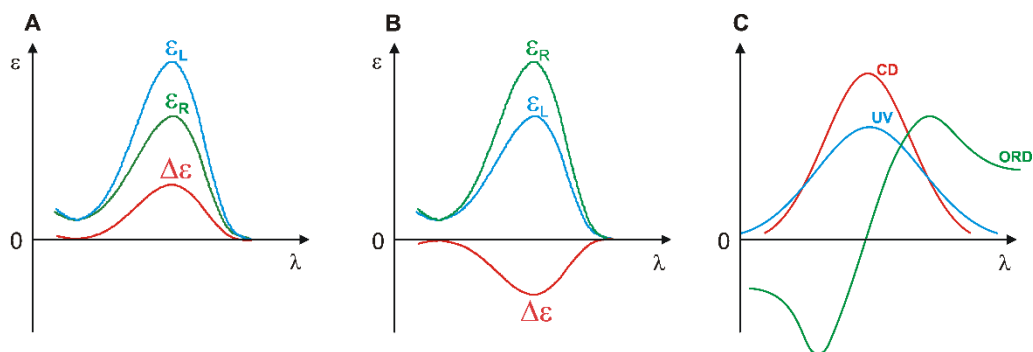


**Rys. 2. 5.** A) Absorpcja światła spolaryzowanego liniowo oraz B) związane z nim przejście molekuly ze stanu podstawowego na stan wzbudzony.<sup>[20]</sup>

Dichroizm kołowy ilościowo definiowany jest jako różnica molowych współczynników absorpcji promieni spolaryzowanych kołowo w lewo i w prawo:

$$\Delta\varepsilon = \varepsilon_L - \varepsilon_R$$

gdzie:  $\varepsilon_L$ ,  $\varepsilon_R$  – molowe współczynniki absorpcji promieni spolaryzowanych kołowo w lewo i w prawo. Ponieważ w przeciwieństwie do widm UV-Vis, widma ECD są widmami różnicowymi, mierzone krzywe absorpcyjne mogą mieć przebieg dodatni lub ujemny. I tak, w przypadku silniejszej absorpcji składowej lewoskrętnej, różnica współczynników absorpcji jest dodatnia, a na widmie obserwujemy dodatni efekt Cottona (CE) (Rys. 2. 6A). Z kolei gdy różnica współczynników absorpcji jest ujemna obserwujemy ujemny efekt Cottona (Rys. 2. 6B).



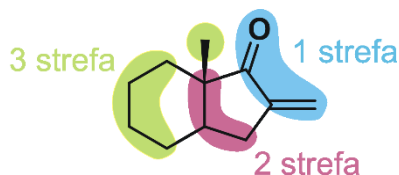
**Rys. 2. 6.** Absorpcja światła spolaryzowanego: A - spolaryzowanego kołowo, gdy  $\varepsilon_L > \varepsilon_R$ ; B - spolaryzowanego kołowo, gdy  $\varepsilon_L < \varepsilon_R$ , C - Współzależność krzywych UV, CD i ORD.<sup>[20]</sup>

Spektroskopia UV-Vis, CD oraz ORD są ściśle związane z tym samym zjawiskiem, tj. przeniesieniem elektronu z orbitalu w stanie podstawowym na orbital w stanie wzbudzonym po absorpcji kwantu promieniowania elektromagnetycznego. Konsekwencją tego jest ich współzależność przedstawiona na rysunku (Rys. 2. 6C).

Warunkiem koniecznym wystąpienia dichroizmu kołowego, poza nieracemicznością próbki, jest obecność chromoforu wywołującego mierzalny efekt Cottona. Na potrzeby

spektroskopii dichroizmu kołowego podzielono chromofory na trzy grupy: genetycznie chiralne, achiralne – chiralnie zaburzone oraz absorbujące na granicy lub poza zakresem pomiarowym. Układy zawierające chromofor genetycznie chiralny wykazują bardzo silne efekty Cottona. Utworzone są one z izolowanych lub sprzężonych układów elektronów  $\pi$ , skręconych w wyniku występowania naprężeń wewnątrzcząsteczkowych (helicy, związki z zahamowaną swobodną rotacją). Do drugiej grupy należą chromofory achiralne – chiralnie zaburzone. Wykazują one o wiele słabsze efekty Cottona i należą do nich m.in. grupa karbonylowa usytuowana w chiralnym sąsiedztwie oraz chromofor amidowy.<sup>[13b]</sup>

Zgodnie z teorią Sznatzkego, cząsteczkę chiralną oddziaływującą ze światłem spolaryzowanym kołowo można podzielić na strefy chiralne (Rys. 2. 7).<sup>[21]</sup> I tak, pierwszą strefę stanowi chromofor, drugą pierścień w który wbudowany jest chromofor. Trzecią tworzą natomiast dyssymetrycznie rozmieszczone podstawniki. Przedstawiona teoria zakłada, że na znak i intensywność efektu Cottona wpływ mają atomy wszystkich stref, ale najistotniejszy i decydujący pochodzi od chiralnego chromoforu, a pozostałych maleje wraz z oddaleniem od niego. Dużą użyteczność tej teorii w kontekście spektroskopii chiralnoptycznej widać w regułach helikalności wiążących znak kąta torsyjnego chromoforu ze znakiem diagnostycznego pasma w widmie ECD takich jak reguły helikalności dla enonów opisane w rozdziale 3.



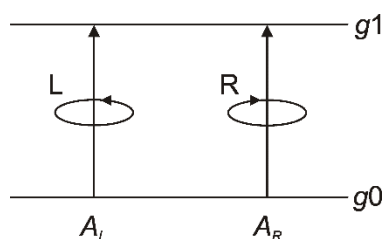
**Rys. 2. 7.** Definicja stref chiralności wg. Sznatzkego na przykładzie *cis*-enonu.

Określanie konfiguracji absolutnej z użyciem spektroskopii dichroizmu kołowego można przeprowadzić poprzez porównanie krzywych analogicznych związków lub też poprzez zastosowanie odpowiedniej reguły empirycznej korelującej znak efektu Cottona z konfiguracją absolutną cząsteczki. W miarę rozwoju spektroskopii dichroizmu kołowego zostało opracowanych wiele takich reguł jak np. reguła oktantów dla związków zawierających grupę karbonylową<sup>[22]</sup> czy reguła helikalności dla antybiotyków  $\beta$ -laktamowych<sup>[23]</sup>. Stosowanie reguł empirycznych niesie ze sobą jednak wiele ograniczeń związanych z tym, że widma ECD dostarczają informacji dotyczących jedynie najbliższego otoczenia chromoforu. Poszczególne pasma mogą być również sumą wkładów od kilku przejść elektronowych zachodzących w cząsteczce (wynik addytywności dichroizmu kołowego). Obecnie zalecane jest korelowanie struktury związków z widmem na podstawie obliczeń *ab initio* (DFT), jednak ze względu na powyższe czynniki niekiedy również

w tym przypadku napotyka się na trudności związane z dopasowaniem modelu teoretycznego do widma eksperymentalnego.<sup>[24]</sup>

### 2.1.3. Oscylacyjny dichroizm kołowy

Oscylacyjny dichroizm kołowy (VCD - ang. *Vibrational Circular Dichroism*) jest definiowany jako różnica absorpcji przez molekułę promieni spolaryzowanych kołowo w lewo i w prawo, która jest przekształcana w energię oscylacyjną.<sup>[25]</sup> Zjawisko jest związane z przejściem pomiędzy oscylacyjnymi stanami  $g_0$  i  $g_1$  podstawowego stanu energetycznego cząsteczki (HOMO) (Rys. 2. 8). Warunkiem wystąpienia VCD jest chiralność próbki. Możliwe jest również otrzymanie widma w przypadku gdy próbka znajduje się w otoczeniu chiralnym, np. związana z chiralną substancją. Nie jest konieczna obecność chromoforu.



**Rys. 2. 8.** Przejście oscylacyjne pomiędzy stanami  $g_0$  i  $g_1$  podstawowego stanu energetycznego cząsteczki (HOMO).

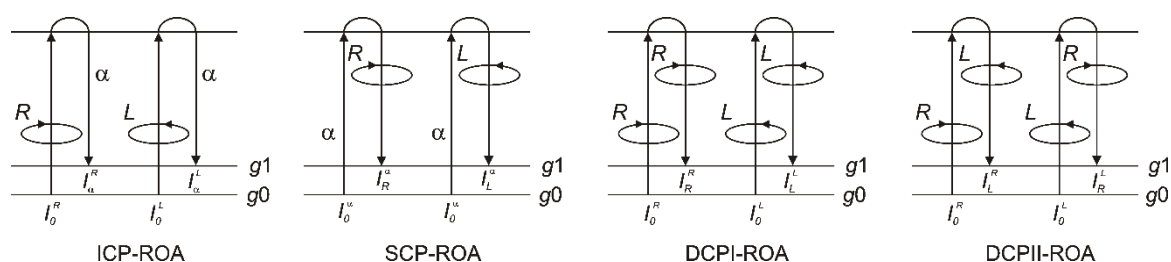
Określanie konfiguracji absolutnej przy użyciu VCD polega na szukaniu korelacji pomiędzy widmem eksperymentalnym a teoretycznym. W odróżnieniu od ECD, gdzie obliczenia stanowią wsparcie eksperymentu, w VCD są one niezbędnym elementem analizy chiralnoptycznej. Oscylacyjny dichroizm kołowy jest szeroko stosowany do określania konfiguracji zarówno syntetyzowanych związków, jak i pochodzenia naturalnego. Znaczenie VCD do oznaczania konfiguracji absolutnej wzrosło znacząco, gdyż w porównaniu z technikami chiralnoptycznymi mierzonymi w zakresie UV-Vis, analiza otrzymanych wyników jest prostsza i bardziej wiarygodna. Wynika to z tego, że przejścia oscylacyjne charakteryzują się dużo mniejszą szerokością połówkową niż przejścia elektronowe i w rezultacie widma VCD mają dużo lepszą rozdzielczość. Ponadto w przypadku VCD prowadzone obliczenia DFT dotyczą jedynie stanu podstawowego cząsteczki, podczas gdy dla ECD wzbudzonego, co sprawia że przypisanie konfiguracji absolutnej staje się dużo prostsze i bardziej precyzyjne. I co najważniejsze, z widm VCD jesteśmy w stanie uzyskać dużo więcej informacji o stereochemii badanej substancji, gdyż dotyczą one całej cząsteczki, a nie tylko najbliższego otoczenia chromoforu. Należy jednak pamiętać, że w przypadku cząsteczek znacznych rozmiarów lub o dużej labilności konformacyjnej

niepraktyczne jest prowadzenie obliczeń DFT, gdyż są zbyt czasochłonne oraz/lub interpretacja jest zbyt skomplikowana.<sup>[26]</sup>

Warto podkreślić, że laboratoria badawcze Mercka intensywnie pracują nad wprowadzeniem spektroskopii VCD do rutynowego określania konfiguracji absolutnej. W 2014 roku Sherer *et al.* opublikowali pracę przedstawiającą platformę technologiczną do sprawnego i częściowo rutynowego przypisywania stereochemii z uproszczonym podejściem m.in. nie wymagającym, w większości przypadków, uwzględniania wpływu rozpuszczalnika czy kompleksowania. System został przetestowany na szeregu związków modelowych, także o znacznej labilności, a wiarygodne wyniki możliwe są do otrzymania w ciągu jednego dnia.<sup>[27]</sup>

#### 2.1.4. Ramanowska aktywność optyczna

Ramanowska aktywność optyczna (ROA - ang. *Raman Optical Activity*) jest definiowana jako różnica intensywności natężenia promieniowania rozproszonego w efekcie Ramana przez próbkę chiralną, w wyniku różnej absorpcji promieni spolaryzowanych kołowo w lewo i w prawo. W zależności od polaryzacji światła padającego lub rozproszonego zjawisko ROA możemy rejestrować w kilku formach. Początkowo eksperymenty ROA były przeprowadzane w wersji dziś zwanej ICP-ROA (ang. *incident circular polarization*), gdzie światło lasera emitującego wiązkę promieniowania padającego na próbkę jest spolaryzowane kołowo, a mierzone światło rozproszone jest spolaryzowane liniowo. W przypadku eksperymentu SCP-ROA (ang. *scattered circular polarization*) na próbkę pada światło liniowo spolaryzowane, a mierzona jest różnica w polaryzacji kołowej światła rozproszonego. Z kolei podczas pomiaru DCP-ROA (ang. *dual circular polarization*) zarówno światło padające, jak i rozproszone są kołowo spolaryzowane, zgodnie w fazie (DCPI) lub przeciwnie (DCPII) (Rys. 2. 9).<sup>[25]</sup>



**Rys. 2. 9.** Metody przeprowadzenia eksperymentu ROA.

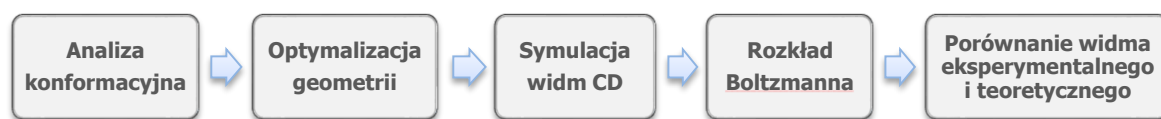
Intensywność mierzonych efektów ROA jest bardzo niska (około 1000 razy mniejsza niż obserwowana w standardowej spektroskopii Ramana). Dlatego też technika ta rozwija się stosunkowo od niedawna, co jest powiązane z pojawieniem się odpowiedniej aparatury, zdolnej do rejestracji małych efektów.<sup>[28]</sup> Pierwszy, i jak dotąd jedyny, komercyjnie dostępny przyrząd

dedykowany tej metodzie został wprowadzony na rynek przez BioTools Inc. na początku XXI wieku. Technika ta jest wykorzystywana głównie do badania struktury wodnych roztworów związków biologicznych takich jak białka, kwasy nukleinowe, wirusy.<sup>[29]</sup>

### 2.1.5. Obliczenia w spektroskopii dichroizmu kołowego<sup>[9a, 30]</sup>

Obliczenia w metodach chiraloptrycznych pełnią istotną rolę, gdyż pozwalają zweryfikować poprawność przypisania konfiguracji absolutnej. Porównanie wyników eksperymentalnych z teoretycznymi pozwala stwierdzić z dużą dozą zaufania czy nasza interpretacja eksperymentu jest prawidłowa. Dlatego też poprawne wykonanie obliczeń jest najistotniejszym etapem prowadzącym do uzyskania rzetelnego wyniku.

Pierwszym, a zarazem kluczowym krokiem jest analiza konformacyjna. Najczęściej ten etap wykonywany jest przy użyciu odpowiednio dostosowanych do tego celu pól siłowych mechaniki molekularnej zaimplementowanych w komercyjnie dostępnych programach. I tak pole siłowe MMFF94s<sup>[31]</sup> zaimplementowane jest w programie Conflex7<sup>[32]</sup>, MMFF<sup>[33]</sup> w programie Spartan14<sup>[34]</sup>, a program HyperChem<sup>[35]</sup> przeprowadza analizę w oparciu o pole siłowe MM2<sup>[36]</sup>. Kolejnym etapem jest optymalizacja geometrii każdego ze znalezionych konformerów. Najczęściej używa się do tego celu metod HF lub DFT co pozwala osiągnąć najlepszy kompromis pomiędzy dokładnością a czasem obliczeń. Do najczęściej wybieranych funkcjonałów należą hybrydowe typu B3LYP<sup>[37]</sup> oraz CAM-B3LYP<sup>[38]</sup> w połączeniu z bazami takimi jak 6-31G<sup>[39]</sup> czy TZVP<sup>[40]</sup>. Na tym etapie konieczne jest również uwzględnienie wpływu rozpuszczalnika. Do tego celu używane są modele PCM<sup>[41]</sup> zaimplementowane w Gaussianie<sup>[42]</sup> oraz COSMO<sup>[43]</sup> w Turbomolu<sup>[44]</sup>. W kolejnym kroku symulowane są widma teoretyczne dla każdego ze znalezionych konformerów, co w celu minimalizacji liczby błędów wykonuje się na tym samym poziomie obliczeń co optymalizację geometrii. Na koniec wyznaczane jest widmo uśrednione uwzględniające wkłady od każdego z konformerów zgodnie z rozkładem Boltzmann, tj. w oparciu o energię swobodną Gibbsa wyznaczony zostaje procentowy udział konformerów w populacji (Rys. 2. 10).<sup>[45]</sup>



**Rys. 2. 10.** Schemat blokowy przedstawiający metodologię prowadzenia obliczeń.

Końcowym etapem jest porównanie widma eksperymentalnego z widmem teoretycznym. W przypadku większości widm ECD można zrobić to wizualnie po dokonaniu korekty UV,<sup>[45]</sup> jednak w przypadku widm VCD i ROA często obserwujemy liczne pasma nierzadko nakładające się. Wtedy najlepiej przeprowadzić porównanie z użyciem metod numerycznych. Taką możliwość daje program CompareVOA<sup>[46]</sup> wprowadzony przez BioTools czy darmowy CDSpecTech.<sup>[47]</sup>



Przewidywanie widm elektronowego dichroizmu kołowego z użyciem mechaniki kwantowej sprowadza się do obliczeń przejść elektronowych ze stanu podstawowego  $\Psi_0$  na wzbudzony  $\Psi_i$ . Z teoretycznego punktu widzenia przejście elektronowe jest definiowane przez siłę rotatora  $R_{0i}$ , wyrażaną równaniem Rosenfelda, stanowiącą urojoną część iloczynu skalarnego wektorów elektrycznego ( $\mu$ ) i magnetycznego ( $m$ ) dipolowego momentu przejścia:

$$R_{0i} = \text{Im}(\langle \Psi_0 | \hat{\mu} | \Psi_i \rangle \langle \Psi_0 | \hat{m} | \Psi_i \rangle)$$

gdzie:  $R_{0i}$  – siła rotatora w  $\text{esu}^2\text{cm}^2$ ,  $\hat{\mu}$  – operator elektrycznego wektora momentu przejścia,  $\hat{m}$  – operator magnetycznego wektora momentu przejścia.<sup>[48]</sup> W praktyce często korzysta się z uproszczonej formy równania:

$$R_{0i} = |\vec{\mu}_{0i}| \cdot |\vec{m}_{0i}| \cdot \cos(\vec{\mu}_{0i}, \vec{m}_{0i})$$

gdzie:  $\vec{\mu}_{0i}$  – moment dipolowy przejścia elektrycznego,  $\vec{m}_{0i}$  – moment dipolowy przejścia magnetycznego. Znak pasma ECD zależy więc od wzajemnego ułożenia wektorów. W przypadku gdy  $\cos(\vec{\mu}_{0i}, \vec{m}_{0i}) = 0$ , nie obserwujemy pasm CD a wektory są ułożone prostopadle. Gdy wektory leżą pod kątem  $90^\circ - 270^\circ$ ,  $\cos(\vec{\mu}_{0i}, \vec{m}_{0i})$  przyjmuje wartości dodatnie, a siła rotatora  $R_{0i}$ , i co za tym idzie efekt Cottona, są dodatnie. W pozostałych przypadkach, tj. dla  $\cos(\vec{\mu}_{0i}, \vec{m}_{0i}) < 0$  siła rotatora i efekty obserwowane na widmie są ujemne.<sup>[48]</sup>

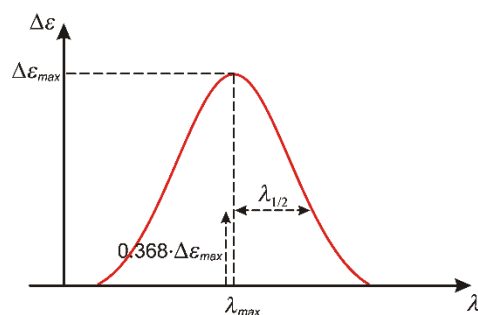
Wyznaczenie siły rotatora możliwe jest poprzez analizę otrzymanego widma eksperymentalnego z użyciem wyrażenia określającego pole powierzchni pod krzywą efektu Cottona:

$$R = 2.297 \cdot 10^{-39} \int_{\lambda_1}^{\lambda_2} \frac{\Delta\varepsilon(\lambda)}{\lambda} d\lambda \approx \frac{2.297 \cdot 10^{-39}}{\lambda_{max}} \int_{\lambda_1}^{\lambda_2} \Delta\varepsilon(\lambda) d\lambda$$

gdzie:  $\Delta\varepsilon(\lambda) = \Delta\varepsilon_L^{max}(\lambda) - \Delta\varepsilon_R^{max}(\lambda)$  – różnica molowych współczynników absorpcji światła spolaryzowanego kołowo w lewo i w prawo w funkcji długości fali  $\lambda$ ,  $\lambda_{max}$  – długość fali na środku pasma.<sup>[12]</sup> Dla krzywych ECD przybierających kształt krzywej Gaussa równanie to przyjmuje postać:

$$R \approx 2.445 \cdot 10^{-39} (\Delta\varepsilon_{max})(\lambda_{1/2})(\lambda_{max})$$

gdzie:  $\Delta\varepsilon_{max}$  – maksimum absorpcji,  $\lambda_{1/2}$  – szerokość połówkowa pasma na wysokości  $\frac{1}{e} \Delta\varepsilon_{max} \approx 0.368 \Delta\varepsilon_{max}$  (Rys. 2. 11).<sup>[20]</sup>



**Rys. 2. 11.** Definicja szerokości połówkowej pasma.

Obliczenia siły rotatora można przeprowadzić z użyciem dwóch formalizmów opisujących zaburzenia pola elektrycznego: długości dipola (ang: *dipole length formalism*) i szybkości dipola (ang: *dipole velocity formalism*). Jak dotąd wybór prawidłowego podejścia wzbudza dyskusję, jednak powszechnie przyjmuje się, że wartości uzyskiwane w obu przypadkach nie powinny znacznie się różnić.<sup>[45, 48]</sup>

Widmo eksperymentalne ECD jest mierzone jako różnica molowych współczynników absorpcji promieni spolaryzowanych kołowo w lewo i w prawo  $\Delta\varepsilon$ , dlatego też obliczone wartości siły rotatora  $R_{0i}$  są przekształcane w teoretyczne widmo ECD z uwzględnieniem rozkładu Gaussa zgodnie z równaniem:

$$\Delta\varepsilon(\lambda) = \frac{16\pi^2\beta N_A\lambda}{6909\hbar c} \cdot \sum_i R_{0i} \frac{e^{-\left(\frac{\lambda-\lambda_{max}}{\lambda_{1/2}}\right)}}{\lambda_{1/2}\sqrt{\pi}}$$

gdzie:  $\beta$  – korekcja Lorentza uwzględniająca zaburzenia zewnętrznego pola przez lokalną obecność chromoforu,  $N_A$  – liczba Avogadro,  $\hbar = h/2$  ( $h$  – stała Plancka),  $c$  – prędkość rozchodzenia się światła w próżni,  $\lambda_{1/2}$  – szerokość połówkowa widma na wysokości  $1/e$ . Wartość  $\lambda_{1/2}$  jest wyznaczana indywidualnie dla każdej molekuly  $i$  z reguły zawiera się w przedziale  $0.05 - 0.2$  eV.<sup>[45]</sup>

Równoległe z symulacją widm ECD wyznaczane są teoretyczne krzywe UV, w praktyce wykorzystywane do korekty obliczonego widma ECD. W przypadku widm w zakresie światła nadfioletowego główną wielkością jest siła dipola elektrycznego  $D_{0i}$ , będąca kwadratem dipolowego elektrycznego momentu przejścia, charakteryzująca intensywność przejścia<sup>[49]</sup>:

$$D_{0i} = |\vec{\mu}_{0i}|^2 = |\langle\Psi_0|\hat{\mu}|\Psi_i\rangle|^2$$

Częściej używaną wielkością jest jednak siła oscylatora  $f_{0i}$ , która jest ściśle związana z siłą dipola elektrycznego  $D_{0i}$ :

$$f_{0i} = \frac{4m_e\pi\nu}{3e^2\hbar} \cdot D_{0i}^2$$

gdzie:  $m_e$  – masa elektronu,  $\nu$  – częstotliwość fali elektromagnetycznej,  $e$  – ładunek elektronu tj.  $-1.602 \cdot 10^{-19}$  C.<sup>[49]</sup> Podobnie jak w przypadku teoretycznych widm ECD wartość ta jest przekształcana we współczynnik molowy absorpcji dając teoretyczną krzywą UV<sup>[45]</sup>:

$$\varepsilon(\lambda) = \frac{4\pi^2 \beta N_A \lambda}{6909 \hbar c} \cdot \sum_i D_{0i} \frac{e^{-\left(\frac{\lambda - \lambda_{max}}{\lambda_{1/2}}\right)}}{\lambda_{1/2} \sqrt{\pi}}$$

W przypadku teoretycznych widm oscylacyjnego dichroizmu kołowego parametrem opisującym zjawisko jest siła rotatora  $R_j$  opisująca przejście pomiędzy oscylacyjnymi stanami  $s_0$  i  $s_j$  podstawowego stanu energetycznego cząsteczki wyrażona równaniem:

$$R_j = \text{Im}(\langle \Psi_{s_0} | \hat{\mu} | \Psi_{s_j} \rangle \langle \Psi_{s_j} | \hat{m} | \Psi_{s_0} \rangle)$$

gdzie:  $\Psi_{s_0}$  – funkcja falowa podstawowego stanu energetycznego i oscylacyjnego cząsteczki,  $\Psi_{s_j}$  – funkcja falowa podstawowego stanu energetycznego drgania normalnego i wzbudzonego poziomu oscylacyjnego cząsteczki,  $\hat{\mu}$  – operator elektrycznego wektora momentu przejścia,  $\hat{m}$  – operator magnetycznego wektora momentu przejścia. Podobnie jak w przypadku ECD, siła rotatora  $R_j$  określa pole powierzchni pod pasmem VCD. W praktyce dla zakresu średniej podczerwieni do opisu widma używa się wyrażenia w funkcji długości fali  $\nu$ :

$$R_j = 2.294 \cdot 10^{-39} \int_{\nu_1}^{\nu_2} \frac{\Delta\varepsilon(\nu)}{\nu} d\nu \approx \frac{2.294 \cdot 10^{-39}}{\nu_{max}} \int_{\nu_1}^{\nu_2} \Delta\varepsilon(\nu) d\nu$$

gdzie  $\nu_{max}$  długość fali na środku pasma.<sup>[12]</sup> Teoretyczną krzywą VCD otrzymujemy przedstawiając intensywność pasma w funkcji Lorentza (gdzie  $\sigma_j$  jest szerokością pasma):

$$\Delta\varepsilon_j(\nu) = \frac{\sigma_j^2}{(\nu - \nu_j)^2 + \sigma_j^2} \Delta\varepsilon_j^0$$

co prowadzi do równania<sup>[50]</sup>:

$$\Delta\varepsilon(\nu) = \frac{32\pi^3 N_A \nu_j}{(2.303)3000 \hbar c} \sum_j R_j \Delta\varepsilon_j(\nu)$$

W praktyce widmo VCD przedstawia się w jednostkach  $\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ . Z kolei intensywność absorpcji w podczerwieni jest wyrażana przez siłę dipola  $D_j$  w jednostkach  $\text{esu}^2 \text{cm}^2$ :

$$D_j = |\langle \Psi_{s_0} | \hat{\mu} | \Psi_{s_j} \rangle|^2 = \frac{91.76 \cdot 10^{-40}}{\nu_j} \int_{\nu_1}^{\nu_2} \varepsilon_j(\nu) d\nu$$

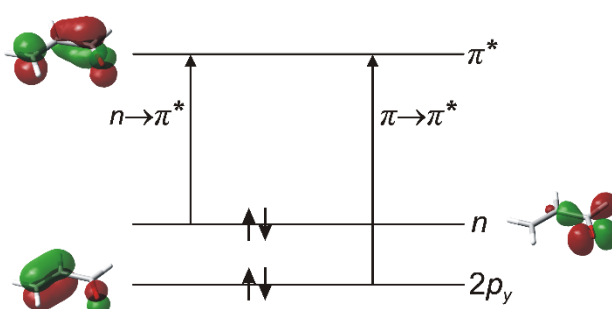
gdzie współczynnik absorpcji  $\varepsilon_j$   $j$ -tego wzbudzonego poziomu oscylacyjnego cząsteczki wyrażony jest w  $\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ .<sup>[12]</sup> Równanie opisujące krzywą IR funkcji Lorentza przyjmuje wtedy postać<sup>[50]</sup>:

$$\varepsilon(\nu) = \frac{8\pi^3 N_A \nu_j}{(2.303)3000hc} \sum_j D_j \Delta\varepsilon_j(\nu)$$

Dobłą praktyką pozwalającą na uzyskanie prawidłowego przypisania konfiguracji absolutnej jest użycie co najmniej dwóch metod chiralopcyjnych. Taka niezależna weryfikacja inną techniką znacząco zwiększa pewność przypisania stereochemii i pozwala wyjaśnić często dwuznaczne wyniki uzyskiwane przy pomocy tylko jednej metody chiralopcyjnej.<sup>[51]</sup>

### 3. Dichroizm kołowy związków zawierających chromofor enonowy

Układ elektronowy  $\alpha,\beta$ -nienasyconych ketonów przedstawiany jest przez trzy poziomy energetyczne (orbitale molekularne  $2p_y$ ,  $n$  i  $\pi^*$ ). W widmie UV obserwujemy dwa pasma absorpcji: pierwsze przy około 330 nm, a drugie przy około 230 nm. Niżej energetyczne pasmo jest wynikiem wzbronionego przejścia elektronowego z niewiążącej, wolnej pary elektronowej tlenu  $n$  na antywiążący orbital  $\pi^*$ . Charakteryzuje się ono niską intensywnością, gdyż jest elektrycznie wzbronione a magnetycznie dozwolone. Wyżej energetyczne pasmo  $\pi-\pi^*$  jest rezultatem wzbudzenia elektronów  $\pi$  na antywiążący orbital  $\pi^*$  (Rys. 3. 1).<sup>[52]</sup>

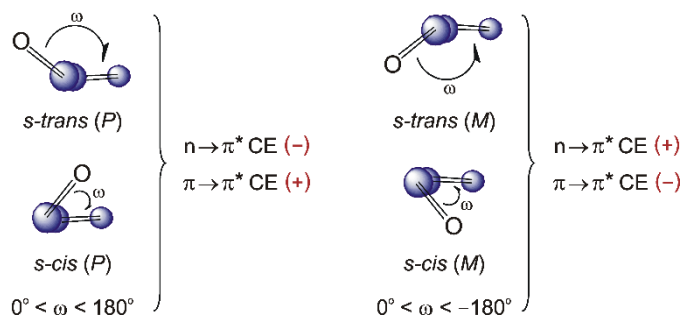


**Rys. 3. 1.** Orbitale molekularne i przejścia elektronowe w chromoforze enonowym. Orbitale molekularne otrzymane z użyciem poziomu teorii B3LYP/TZVP dla *cis*-akroleiny.

Z kolei w widmie ECD chromoforu enonowego obserwujemy trzy, a czasem cztery efekty Cottona (CE) w zakresie 185 – 360 nm. Oprócz dwóch pasm pochodzących od przejść  $n-\pi^*$  i  $\pi-\pi^*$ , odpowiadających przejściom obserwowanym w UV, rejestrowany jest efekt Cottona przy około 200 nm. Charakteryzuje się on zwykle wysoką intensywnością/wartością siły rotatora, a jego pochodzenie nie jest jasne. Snatzke sugerował, że może to być drugie wzbronione przejście  $n-\pi^*$ .<sup>[53]</sup> Z kolei Liljefors i Allinger twierdzili, że jest to dodatkowe przejście  $\pi-\pi^*$ , co następnie potwierdzili wstępnie przez pomiary liniowego dichroizmu kołowego.<sup>[54]</sup> Niestety niska zależność od częstości w tym zakresie spektralnym nie pozwala na jednoznaczne określenie tego pasma jako drugiego dozwolonego przejścia  $\pi-\pi^*$ . Także współczynnik asymetrii  $\Delta\epsilon/\epsilon$  jest za wysoki dla takiego przejścia. Ostatni efekt Cottona obserwowany jest dla enonów z aksjalnym podstawnikiem w pozycji  $\alpha'$  lub  $\beta'$  (185 – 195 nm) i przypisywany jest przejściu  $n-\sigma^*$ .<sup>[52]</sup>

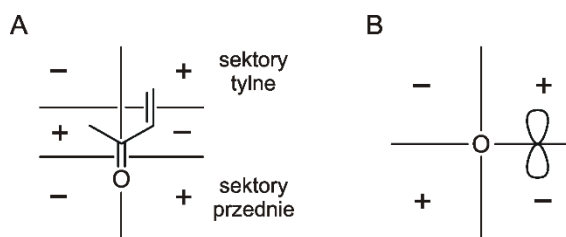
Charakterystyczne dla wielu związków naturalnych ugrupowanie enonowe było przedmiotem intensywnych badań w ciągu minionych 50-ciu lat. Uprzednie badania chiralnoptyczne dotyczyły głównie *trans*-enonów i doprowadziły do sformułowania empirycznej reguły helikalności pozwalającej na skorelowanie znaku kąta torsyjnego nieplanarnego ugrupowania enonowego  $\omega$ , zarówno *cis* jaki *trans*, ze znakami efektów Cottona w ich widmach

ECD (Rys. 3. 2).<sup>[55]</sup> I tak, dodatni kąt wyznaczany przez chromofor koreluje z ujemnym efektem pochodzącym od przejścia  $n\rightarrow\pi^*$  i dodatnim dla przejścia  $\pi\rightarrow\pi^*$ , i odwrotnie. W dalszej części pracy reguła ta nazywana będzie pierwszą enonową regułą helikalności.



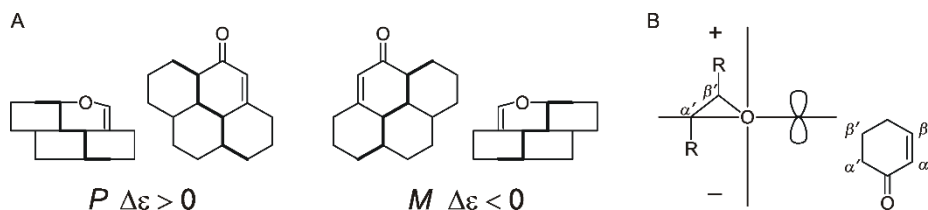
**Rys. 3. 2.** Pierwsza enonowa reguła helikalności.

Dla *trans*-enonów, w których chromofor jest płaski, Sznatzke zaproponował regułę sektorową do określania znaku efektu Cottona pochodzącego od przejścia  $n\rightarrow\pi^*$ . Jest to reguła podobna do reguły oktantów, ale z przeciwnymi znakami w tylnych sektorach (Rys. 3. 3).<sup>[53]</sup>



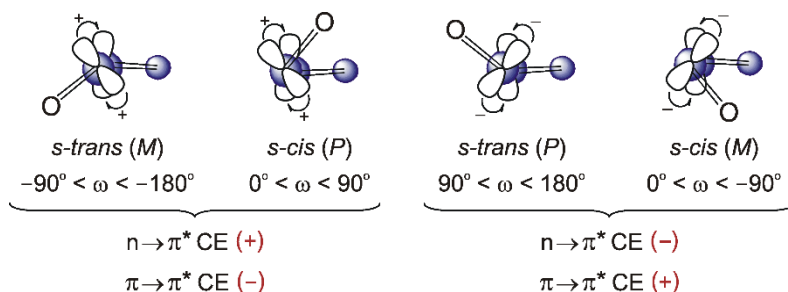
**Rys. 3. 3.** Reguła sektorowa Sznatzkego dla przejścia  $n\rightarrow\pi^*$  dla planarnych *trans*-enonów; A) widok na górne sektory; B) widok wzdłuż wiązania C=O, znaki dla tylnych sektorów.

Dla efektów Cottona występujących poniżej 220 nm również zostały opracowane odpowiednie reguły empiryczne. Pasma absorpcji obserwowane przy 200 – 220 nm charakteryzuje się dużą siłą rotatora i zwykle ma podobną intensywność do pasma pochodzącego od przejścia  $\pi\rightarrow\pi^*$ . Jest ono trudno rejestrowane w spektroskopii UV ze względu na niską wartość siły oscylatora. Gawroński zaobserwował związek znaku pasma z obecnością nasyconego układu wiązań C–C i w rezultacie zaproponował regułę wiążącą znak pasma z helikalnością *P* lub *M* kąta torsyjnego wyznaczanego przez układ wiązań C=C–C–R (Rys. 3. 4A).<sup>[56]</sup> Natomiast znak efektu Cottona przy 185 – 195 nm, obserwowany dla planarnych enonów z aksjalnym podstawnikiem w pozycji  $\alpha'$  lub  $\beta'$  i przypisywany przejściu  $n\rightarrow\sigma^*$ , można przewidzieć analizując położenie podstawników w projekcji typu oktantowego (Rys. 3. 4B).<sup>[56]</sup>



**Rys. 3. 4.** A) Reguła korelująca znak pasma przy 200 – 220 nm; B) Projektcja typu oktantowego do wyznaczania znaku pasma przy 185 – 195 nm dla planarnych enonów z aksjalnym podstawnikiem w pozycji  $\alpha'$  lub  $\beta'$ .

Opublikowane dotychczas rezultaty badań nad rozbieżnością pomiędzy stereostrukturą a właściwościami chiralnoptycznymi skupiały się głównie na *trans*-enonach.<sup>[56-57]</sup> W porównaniu z nimi *cis*-enonami zajmowano się rzadziej.<sup>[56]</sup> W 1986 roku Kirk sformułował ogólną dla obu grup regułę w oparciu o helikalność definiowaną poprzez względne kierunki orbitali  $p$  węgla karbonylowego i węgla w pozycji  $\alpha$ . Znak tej helikalności determinuje znak efektu Cottona dla przejścia  $n-\pi^*$  zarówno dla *trans*-, jak i *cis*-enonów. I tak dodatnia (ujemna) helikalność odpowiada dodatniemu (ujemnemu) znakowi efektu Cottona odpowiadającemu przejściu  $n-\pi^*$  i ujemnemu (dodatniemu) znakowi efektu Cottona dla przejścia  $\pi-\pi^*$  (Rys. 3. 5).<sup>[58]</sup> Empiryczna reguła Kirka została potwierdzona z użyciem teorii orbitali molekularnych Sznatzkego, a obliczenia potwierdziły jej słuszność dla enonów w sześć- i siedmioczłonowych pierścieniach. Z kolei dla cyklopentenonowych enonów zaproponowano regułę odwrotną.<sup>[57]</sup>

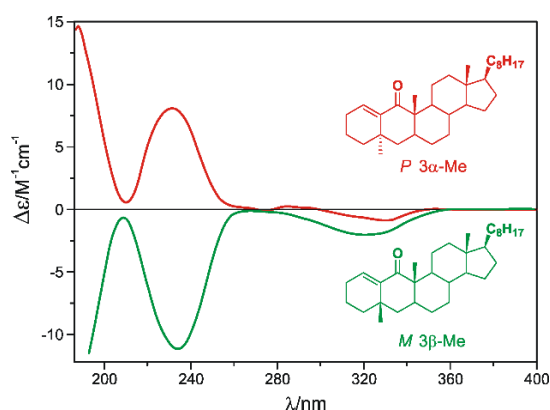


**Rys. 3. 5.** Reguła helikalności opracowana przez Kirka.

Dalsze prace nad badaniami korelacji struktura – widmo ECD *cis*-enonów prowadzone były przez Frelek, Szczepka i Weissa.<sup>[59]</sup> Przebadali oni szereg pochodnych z uwzględnieniem takich, które zawierały podstawniki w otoczeniu chromoforu *cis*-enonowego. Analiza otrzymanych wyników pozwoliła na stwierdzenie, że reguła Kirka pozwala na prawidłowe przewidywanie znaków pasm  $n-\pi^*$  i  $\pi-\pi^*$  jedynie niepodstawionym *cis*-enonom. W przypadku podstawników w pozycji  $\gamma$  ( $\alpha$  do wiązania  $C=C$ , zgodnie z nomenklaturą pozycji wprowadzoną przez Gawrońskiego<sup>[56]</sup>) często następuje odwrócenie znaku efektu Cottona przy około 230 nm, co jest zgodne ze wcześniejszymi obserwacjami poczynionymi przez Beechama dla okso-podstawionych enonów.<sup>[60]</sup> Frelek i współpracownicy zaobserwowali zależność znaku CE pasma

pochodzącego od przejścia  $\pi-\pi^*$  od wartości kąta torsyjnego  $R-C\gamma-C=C$ , gdzie R jest Cl, OH i OAlkil. Ponadto zaobserwowali, że gdy podstawnikiem w pozycji  $\alpha$  do grupy karbonylowej jest Br, znaki efektów Cottona dla przejść  $n-\pi^*$  i  $\pi-\pi^*$  są tożsame i zgodne ze znakiem kąta torsyjnego  $Br-C\alpha-C=O$ .

W kolejnych badaniach Frelek *et al.* zaobserwowali, że nardosinon nieoczekiwanie wykazuje dodatni  $n-\pi^*$  CE chociaż analiza konformacyjna wskazuje na ujemną wartość kąta torsyjnego ugrupowania *cis*-enonowego. Zdecydowali się zsyntetyzować dwa związki modelowe o zdefiniowanej geometrii *M* i *P* (zgodnie z nomenklaturą typów konfiguracyjnych Gawrońskiego<sup>[56-57]</sup>) i porównać otrzymane wyniki CD (Rys. 3. 6).<sup>[61]</sup> Związki różniły się konfiguracją absolutną na C(3). Dla steroidu typu konfiguracyjnego *P*, z grupą metylową w pozycji  $3\alpha$ , analiza konformacyjna wykazała istnienie wyłącznie dwóch konformerów w populacji różniących się energią o 1.46 kcal/mol, charakteryzujących się ujemną wartością kąta torsyjnego ugrupowania enonowego. Dla tego związku znaki efektów Cottona można z powodzeniem określić z użyciem empirycznej reguły Kirka. Dla diastereoizomeru typu konfiguracyjnego *M* z grupą metylową w pozycji  $3\beta$ , znaleziono dwa konformery ( $\Delta E=1.9$  kcal/mol) o dodatnim kącie torsyjnym chromoforu enonowego. W zmierzonym widmie ECD znak efektu Cottona przy około 320 nm jest ujemny, a więc niezgodny z obowiązującą tę klasę związków regułą. Jest to pierwszy znany przypadek odstępstwa od reguły Kirka, potwierdzony zarówno analizą konformacyjną, jak i rentgenowską analizą strukturalną.



**Rys. 3. 6.** Widma CD dla modelowych diastereoizomerów otrzymane w acetonitrylu.

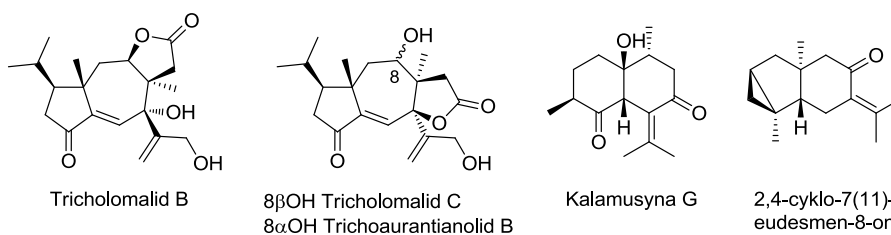
Zaobserwowany wyjątek od reguły wyjaśniony został wpływem konformacji pierścienia cykloheksanonu. W przypadku związku typu konfiguracyjnego *P* pierścień ten przyjmuje symetryczną konformację krzesłową, podczas gdy dla drugiego związku jest to niesymetryczna konformacja łodziowa. Różnice konformacyjne skutkują odmiennymi progresjami wibronowymi, uwidocznionymi w widmach ECD, a potwierdzonymi użyciem anizotropowego dichroizmu



kołowego (ACD).<sup>[62]</sup> Złamanie reguły helikalności przez steroid z grupą metylową w pozycji  $\beta$  jest wynikiem wzmocnienia dozwolonej progresji wibronowej w stosunku do wzbronionej, dominującej dla drugiego diastereoizomeru. Stosunek intensywności obu progresji determinuje przebieg krzywej ECD, podczas gdy reguła helikalności Kirka opiera się wyłącznie na wpływie wzbronionej progresji wibronowej. Badania ACD zostały również wykonane dla *cis*-enonów z podstawnikiem Br w pozycji  $\alpha$  do grupy karbonylowej, dla których również obserwowano odstępstwa od reguły. W tym przypadku przebieg krzywej ECD został wyjaśniony jako konsekwencja sprzężenia efektów wibronowych powodowanych przez obecność podstawnika. Intensywność i znak pasma pochodzącego od przejścia  $n-\pi^*$  są determinowane przez udział co najmniej dwóch progresji wibronowych o różnych znakach. W zależności od tego jaka jest ich wypadkowa, taki jest przebieg krzywej.<sup>[63]</sup>

Od 2002<sup>[63]</sup> roku nie były prowadzone prace związane z wyjaśnieniem źródeł odstępstw od reguł helikalności. Nie szukano również kolejnych wyjątków, w celu potwierdzenia na większej liczbie modeli zależności struktury i konformacji na przebieg widm ECD. Skupiono się na aplikacyjności reguł helikalności, stosując je jako narzędzie do określania stereochemii produktów syntez czy też związków pochodzenia naturalnego. I tak, reguła helikalności Kirka była z sukcesem wykorzystana do określania stereochemii diterpenów wyizolowanych z grzybów *Trichloma sp.* Mianowicie znaleziono trzy *cis*-enony: tricholomalidy B i C oraz trichoaurantianolid B<sup>[64]</sup>, z których dwa pierwsze badane były w kierunku wykorzystania przeciwko chorobom neurodegeneracyjnym takim jak choroba Alzheimera (Rys. 3. 7). Związki te charakteryzuje podobne otoczenie chromoforu, a co za tym idzie wpływ efektów konformacyjnych i pochodzących od podstawników jest taki sam. Dlatego też ich widma ECD mają zbliżony przebieg. Zaobserwowano dodatnie efekty Cottona w zakresie 300–345 nm oraz ujemne przy 230–250 nm. Na tej podstawie określono znak kąta torsyjnego ugrupowania enonowego jako dodatni. Jednoczesne zastosowanie eksperymentu NOE NMR pozwoliło na określenie struktury nowo wyizolowanych związków.

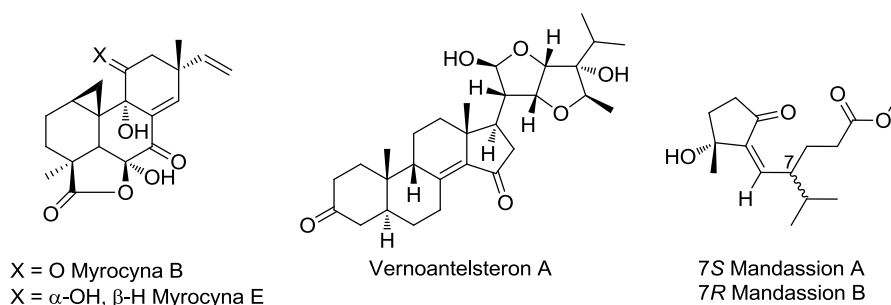
Również w oparciu o regułę Kirka przypisano stereochemię kalamusyny G wyizolowanej z *Acorus calamus*<sup>[65]</sup> i 2,4-cyklo-7(11)-eudesmen-8-onu otrzymanego z drewna *Platycarya strobilacea*<sup>[66]</sup> (Rys. 3. 7). W obu przypadkach na podstawie eksperymentów NMR nie można było jednoznacznie przypisać konfiguracji absolutnej, a zastosowanie spektroskopii elektronowego dichroizmu kołowego pozwoliło na pełne jej określenie.



**Rys. 3. 7.** *Cis*-enony dla których przy określaniu konfiguracji absolutnej korzystano z reguły Kirka.

W 1998 roku Vidari *et al.* wyizolowali z grzybów *Lactarius violascenes* dwa seskwiterpeny zawierające chromofor *cis*-enonowy. Jednak w tym przypadku nie mogli zastosować reguły helikalności Kirka. Na podstawie modelu Dreidinga określili helikalność enonu jako dodatnią, podczas gdy na widmie ECD obserwowali ujemny efekt Cottona przy 332 nm.<sup>[67]</sup> Stwierdzili, że odstępstwo może mieć związek z konformacją pierścieni, w których osadzony jest chromofor.

Ze względu na to, że jak dotąd nie opracowano ogólnej reguły empirycznej, która jednoznacznie pozwalałaby na określanie konfiguracji absolutnej *cis*-enonów z wykorzystaniem spektroskopii dichroizmu kołowego, obserwuje się obecnie w literaturze trend polegający na przypisywaniu konfiguracji absolutnej poprzez porównanie wyników eksperymentalnych z teoretycznymi uzyskanymi dla możliwych diastereoizomerów. Takie podejście zastosowano m.in. do badań strukturalnych terpenów, takich jak myrocyna A i B<sup>[68]</sup>, vernoantelsteron A<sup>[69]</sup> oraz mandassion A i B<sup>[70]</sup> (Rys. 3. 8).



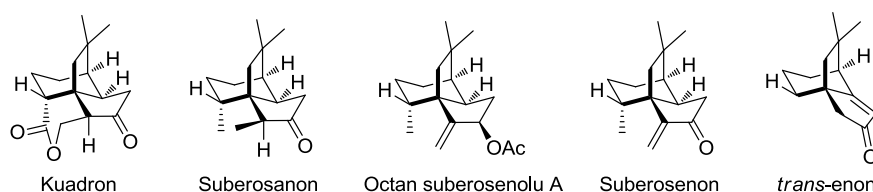
**Rys. 3. 8.** *Cis*-enony dla których konfigurację absolutną określano na podstawie porównania widm eksperymentalnego i teoretycznego.

Wśród metod chiralnoptycznych stosowanych w badaniach strukturalnych chiralnych substancji coraz większe znaczenie ma oscylacyjny dichroizm kołowy. W literaturze niewiele jest jednak informacji na temat możliwości stosowania VCD w badaniach enonów.<sup>[71]</sup> Wydaje się, że metoda ta może być użytecznym narzędziem pozwalającym określić typ skondensowania *cis* i *trans* enonu. W widmach w podczerwieni widać bowiem różnice w położeniu pasm pochodzących od drgań rozciągających C=O i C=C co może przełożyć się na interesujące efekty w widmach VCD. Dla *cis*-enonów pasma pochodzące od drgań C=O obserwowane

są przy wyższych częstościach, przy czym różnica w stosunku do *trans*-enonów zwykle wynosi 20 – 25 cm<sup>-1</sup>. Ponadto, ze względu na większe sprzężenie drgań rozciągających C=O i C=C w *cis*-enonach, pasma te są oddalone od siebie o ponad 70 cm<sup>-1</sup>, a w przypadku *trans*-enonów różnica położenia jest znacznie mniejsza.<sup>[57]</sup>

W 2006 roku Stephens *et al.* przedstawił możliwość zastosowania metod chiraloptrycznych wspartych obliczeniami DFT do określania konfiguracji absolutnej produktów naturalnych z grupy seskwiterpenów (Rys. 3. 9). Wśród nich znajdował się wykazujący właściwości cytotoksyczne suberosenon, wyizolowany z koralowca *Subergorgia suberosa*. Autorom udało się przypisać stereochemię kuadronu na podstawie porównania widm eksperymentalnych i teoretycznych ECD, VCD oraz zmierzonych i obliczonych wartości skręcalności optycznej. Dla suberosanonu, suberosenonu oraz octanu suberosenolu A przypisanie nastąpiło na podstawie porównania obliczonych wartości skręcalności właściwej z wartościami zmierzonymi. Autorzy podkreślają jednak, że dla definitywnego potwierdzenia konfiguracji pożądane jest porównanie również wyników otrzymanych z ECD, a w szczególności VCD.<sup>[72]</sup>

Dalsze prace prowadzone nad grupą związków wyizolowanych z *Subergorgia suberosa* doprowadziły do opracowania przez grupę Dumasa metodologii syntezy suberosenonu i suberosanonu, w której związki te otrzymano z *trans*-enonu przedstawionego na rysunku (Rys. 3. 9). W tym przypadku zastosowanie VCD pozwoliło grupie Stevensa niepodważalnie przypisać konfigurację absolutną produktu pośredniego *trans*, a co za tym idzie pośrednio *cis*-enonu i ketonu.<sup>[50]</sup>



**Rys. 3. 9.** Związki badane przez grupę Stevensa.

Jednym z najlepiej scharakteryzowanych z użyciem VCD *cis*-enonów jest pulegon. Ten prosty, stabilny konformacyjnie oraz łatwo dostępny związek często był wykorzystywany do badań podstawowych nad tą techniką.<sup>[73]</sup> *R*-(+)-pulegon, posłużył także jako związek modelowy do badania efektów rozpuszczalnikowych w widmach VCD.<sup>[74]</sup> Debie *et al.* zaobserwowali w eksperymentalnym widmie VCD ujemny znak pasma pochodzącego od drgania rozciągającego C=O, podczas gdy w widmie teoretycznym otrzymywali dodatni. W celu wyjaśnienia tego zjawiska przeprowadzili szczegółową analizę wpływu rozpuszczalnika na widmo eksperymentalne oraz wpływu modelu zastosowanego do uwzględnienia obecności rozpuszczalnika w obliczeniach. Prawidłową interpretację eksperymentu udało się uzyskać przy

uwzględnieniu w obliczeniach tworzenia się chiralnego kompleksu pulegon –  $\text{CDCl}_3$ . Ponadto zaobserwowali oni pojawienie się dodatkowego pasma przy  $2250\text{ cm}^{-1}$  przypisywanemu właśnie powstającemu kompleksowi.

## 4. Cel i zakres pracy

W swojej pracy doktorskiej postanowiłam określić w jakim kierunku zmierzają badania chiralnoptyczne nad chromoforem *cis*-enonowym. Czy obecnie właściwe jest stosowanie reguł helikalności do określania stereochemii związków zawierających w swej strukturze ten chromofor? Odpowiedź na to pytanie jest istotna ze względu na znane i nie do końca wyjaśnione odstępstwa. Chciałam również sprawdzić czy możliwe jest zdefiniowanie uniwersalnej zależności pomiędzy strukturą enonu a jego właściwościami chiralnoptycznymi. Ze względu na intensywny rozwój metod obliczeniowych starałam się również określić czy stosowanie reguł helikalności nie zostanie zarzucone na rzecz określania konfiguracji poprzez symulację właściwości chiralnoptycznych i porównywanie teoretycznych widm z eksperymentalnymi.

Źródła odstępstw od obowiązujących enonowych reguł helikalności nie zostały jak dotąd wsparte dokładnymi badaniami na szerszej grupie związków modelowych. Wyjaśnienie źródeł odstępstw opierało się głównie na empirycznych spostrzeżeniach dotyczących wpływu efektów konformacyjnych na przebieg widma ECD. Również geneza efektów Cottona obserwowanych w widmie *cis*-enonów nie została wyjaśniona w oparciu o metody teoretyczne. Postanowiłam zatem sprawdzić czy zastosowanie metod eksperymentalnych wspartych analizą teoretyczną pozwoli na wyjaśnienie źródła wspomnianych odstępstw oraz sformułowanie ogólnej reguły helikalności pozwalającą na wiarygodne przewidywanie zależności pomiędzy strukturą *cis*-enonu a jego właściwościami chiralnoptycznymi.

Szczegółowe badania pozwalające na ustalenie zależności pomiędzy strukturą a właściwościami chiralnoptycznymi *cis*-enonów wymagały posiadania szerokiej gamy związków modelowych. Po bliższym przyjrzeniu się zasobom zespołu XIII IChO PAN, w tym niepodstawionym *cis*-enonom steroidowym i sfunkcjonalizowanym *cis*-enonom wywodzącym się z (-)- $\alpha$ -santoniny, stwierdziłam, że konieczne jest uzupełnienie tej grupy o nowe pochodne. Po pierwsze, uznałam za celowe zsyntetyzowanie pochodnych steroidowych z dobudowanym pierścieniem sześciocłonowym do pierścienia A szkieletu steroidowego, gdyż stanowią one dopełnienie badań nad tą grupą związków zapoczątkowaną przez prof. Frelek.<sup>[61]</sup> Po drugie, zdecydowałam się na syntezę  $\alpha$  podstawionych enonów, zarówno w stosunku do grupy karbonylowej, jak i wiązania podwójnego. Uznałam, że związki te powinny też posiadać szkielet steroidowy, gdyż dysponując już niepodstawionymi enonami z tej grupy, poprzez porównanie ich właściwości chiralnoptycznych możliwe będzie zbadanie wpływu podstawnika na widma ECD. Po trzecie, postanowiłam poszerzyć badania o związki o bardziej labilnej strukturze i w tym celu

zsyntetyzować *cis*-enony wychodząc z kwasu abietynowego. Ten niedrogi i łatwo dostępny substrat stanowi ciekawy materiał wyjściowy do wielu syntez.<sup>[75]</sup> W kilku przypadkach, w celu ustalenia konfiguracji absolutnej zsyntetyzowanych przeze mnie pochodnych, będę korzystać ze spektroskopii VCD. Poprzez zastosowanie dwóch metod chiraloptrycznych możliwe jest określenie z wysokim stopniem zaufania konfiguracji absolutnej związków w przypadku niejednoznacznych wyników otrzymanych z jednej techniki.

Przechodząc do badań chiraloptrycznych, w pierwszej części pracy zamierzam sprawdzić możliwość stosowania reguły helikalności Kirka dla *cis*-enonów zawierających grupę karbonylową w pierścieniu pięcioczłonowym. Warto wspomnieć, że właściwości chiraloptryczne tego typu enonów badane były w bardzo ograniczonym zakresie.<sup>[20, 56-57, 76]</sup> W kolejnym kroku rozszerzę badania o związki steroidowe z grupą karbonylową enonu umieszczoną w pierścieniu sześcioczłonowym. Zaletą stosowania w badaniach chiraloptrycznych steroidów jest sztywność konformacyjna ich szkieletu, co pozwala na zniwelowanie wpływów konformacyjnych na widmo ECD. Kolejną dogodnością jest brak dodatkowych chromoforów mogących wpływać znacząco na widmo ze względu na addytywność dichroizmu kołowego. Na koniec zajmę się enonami o bardziej labilnej strukturze będącymi analogami kwasu abietynowego oraz santoniny. W celu zbadania wpływów konformacyjnych na obserwowane widmo ECD przeprowadzę pomiary w różnych rozpuszczalnikach, a także pomiary niskotemperaturowe. Takie podejście pozwala również zbadać efekty solwatacyjne mające istotny wpływ na kształt widm eksperymentalnych.

Ponieważ spektroskopia dichroizmu kołowego jest bardzo czuła na subtelne nawet zmiany geometrii oraz struktury elektronowej badanych molekuł, dla pełnego zrozumienia genezy efektów Cottona obserwowanych w widmie *cis*-enonów konieczne jest zastosowanie metod teoretycznych. Przede wszystkim zależy mi na sprawdzeniu czy efekty Cottona, diagnostyczne z punktu widzenia reguły helikalności, wiążą się z właściwym przejściem elektronowym. Istotne będzie określenie czy interesujące mnie pasma pochodzą od jednego przejścia elektronowego, czy też na jedno pasmo krzywej składa się ich kilka. Również dzięki obliczeniom możliwe będzie uwzględnienie wkładów do widma będących wynikiem efektów konformacyjnych. W trakcie realizacji postawionych celów do wyjaśniania struktury elektronowej, a co za tym idzie efektów chiraloptrycznych obserwowanych w zmierzonych widmach zamierzam wykorzystać obliczenia kwantowo – mechaniczne z zastosowaniem mechaniki molekularnej i TD DFT. Do tego celu posłużą mi programy HyperChem<sup>[35]</sup>, ComputeVOA<sup>[77]</sup>, Conflex<sup>[32]</sup>, Spartan<sup>[34]</sup> oraz pakiet Gaussian 09<sup>[42]</sup>.

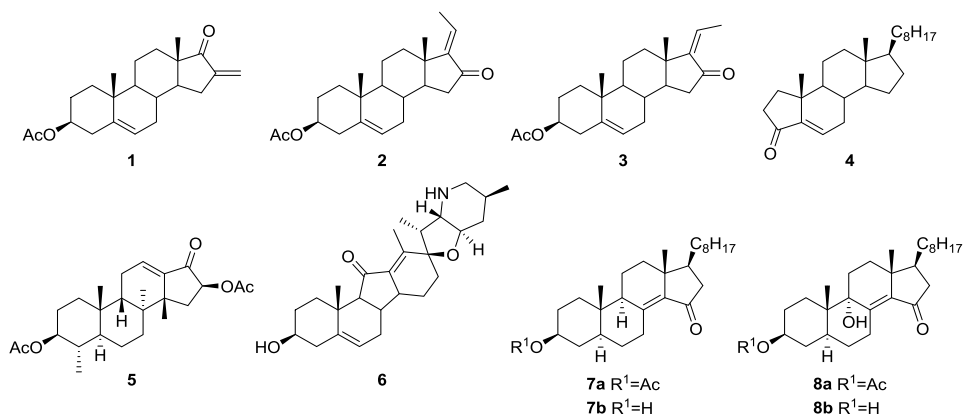
## 5. Badania własne

### 5.1. Badania właściwości chiraloptycznych

#### 5.1.1. Badania właściwości chiraloptycznych *cis*-enonów zawierających grupę karbonylową w pierścieniu pięcioczłonowym

W literaturze znaleźć można niewiele doniesień dotyczących związku pomiędzy strukturą *cis*-enonów a ich właściwościami chiraloptycznymi. Jeśli już takie badania pojawiały się dotyczyły głównie związków zawierających grupę karbonylową w pierścieniu sześcioczłonowym.<sup>[53, 57-58]</sup> Niemniej jednak, dla kilku przebadanych uprzednio *cis*-enonów z pierścieniem cyklopentanonu znak efektu Cottona przy około 330 nm wydaje się być zgodny z odwrotną regułą helikalności Kirka stosowaną dla tej klasy połączeń.<sup>[56]</sup> Z kolei w przypadku *cis*-enonów z chromoforem planarnym, bądź zbliżonym do planarnego znaki poszczególnych pasm określane są z użyciem projekcji typu oktantowego.<sup>[20, 57, 76]</sup>

Ze względu na niewielką ilość przebadanych struktur uznałam za celowe sprawdzenie możliwości stosowania reguły helikalności Kirka dla szerszej grupy *cis*-enonów zawierających grupę karbonylową w pierścieniu pięcioczłonowym. Aby lepiej zrozumieć relację między strukturą związku a właściwościami chiraloptycznymi zdecydowałam się przebadać zestaw modelowych *cis*-enonów **1–8b** (Schemat 5.1.). W tej grupie znalazły się związki niezawierające podstawników w najbliższym sąsiedztwie chromoforu, jak również pochodne  $\beta$ -monopodstawione i  $\beta$ -dipodstawione. Wybrane związki, poza komercyjnie dostępną jerwiną **6**, oparte są o szkielet steroidowy. Ich zaletą jest stabilność konformacyjna, a co za tym idzie brak silnych efektów konformacyjnych w zmierzonym widmie ECD. Ponadto związki te nie zawierają dodatkowych chromoforów mogących wpływać na przebieg rejestrowanych widm. Związki **1**, **3**, **4**, **7a–b** i **8a–b** zostały mi udostępnione przez Profesora Wojciecha J. Szczepka z Instytutu Farmaceutycznego w Warszawie oraz dr Ryszarda K. Wojcieszczyka z Uniwersytetu Technologiczno – Humanistycznego w Radomiu, związek **2** przez Profesora Jacka K. Gawrońskiego z Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, a związek **5** przez dr Andrzeja Zareckiego z Instytutu Chemii Organicznej PAN.



Schemat 5. 1.

Zaplanowany cel zamierzałam osiągnąć poprzez badanie wpływu konformacji przyjmowanej przez pierścień cyklopentanonu na przebieg diagnostycznych efektów Cottona w widmie ECD. Z punktu widzenia reguły Kirka istotniejszy wydaje się efekt przy 335–360 nm pochodzący od enonowego przejścia  $n-\pi^*$ . Zaletą tego pasma jest stosunkowo dobre odseparowanie od pozostałych, wyżej energetycznych efektów. Ponadto, w przypadku *cis*-enonowego przejścia  $\pi-\pi^*$  zwykle obserwujemy nakładanie się kilku efektów Cottona w zakresie 200–250 nm. Nierzadko efekty te, pochodzące także od innych przejść elektronowych zachodzących w cząsteczce, mają różne znaki co znacznie utrudnia ich interpretację. Dlatego też spodziewałam się, że oparcie rozważań o pasmo długofalowe powinno uprościć analizę stereochemiczną.

Widma eksperymentalne UV oraz ECD modelowych *cis*-enonów **1** oraz **3–8b** zmierzyłam w acetonitrylu, a otrzymane wyniki zestawiałam w tabeli 5.1. Dane spektralne związku **2** pochodzą z literatury, a widma rejestrowane były w metanolu.<sup>[78]</sup> Jak widać w zakresie spektralnym 200 – 360 nm w widmie ECD badanych związków występuje do czterech efektów Cottona. Pasma długofalowe przy około 350 nm przypisywane jest enonowemu przejściu  $n-\pi^*$ , podczas gdy pasmo przy 230–270 nm przejściu  $\pi-\pi^*$  tegoż chromoforu. W eksperymentalnym widmie ECD *cis*-enonu **1** obserwujemy charakterystyczne dla chromoforu enonowego dwa efekty Cottona. W przypadku związków **2–6** obserwujemy ten sam – ujemny – znak efektu pochodzącego od przejścia  $n-\pi^*$ . Różnice znaków uwiadcniają się poniżej 300 nm. W przypadku enonów **2, 3** i **4** w widmie mamy dodatnie pasmo pochodzące od przejścia  $\pi-\pi^*$  (odpowiednio przy 238, 260 i 270 nm), podczas gdy dla związków **5** i **6** efekt ten jest ujemny (240 i 252 nm). Ponadto dla związków **2, 3, 4** i **6** obserwujemy trzecie pasmo przy 230–210 nm. Dla enonów **2** i **4** jego znak jest przeciwny do znaku efektu Cottona pochodzącego od przejścia  $\pi-\pi^*$ , a dla związków **3** i **6** zgodny. Z kolei dla struktur **7a, 7b, 8a** i **8b** zauważyć można, że znaki efektów Cottona



pochozących zarówno od przejścia elektronowego  $n-\pi^*$ , jak i  $\pi-\pi^*$  są tożsame i dodatnie. Dodatkowo w widmie ECD **7a** i **7b** obserwujemy jeszcze jedno, dodatnie pasmo przy 227 nm.

Analizując wyniki przedstawione w tabeli (Tabela 5. 1) związki modelowe możemy zaklasyfikować do dwóch grup w zależności od znaków efektów Cottona przejść  $n-\pi^*$  i  $\pi-\pi^*$ . Pierwszą z nich stanowią *cis*-enony **1–4** charakteryzujące się przeciwnym znakiem obu pasm, drugą grupą są związki **5–8b** dla których znaki efektów od obu przejść elektronowych są tożsame.

**Tabela 5. 1.** Dane UV i CD związków modelowych **1–8b**.

enon	UV $\varepsilon$ ( $\lambda_{\max}$ ); [ $M^{-1} \text{ cm}^{-1} (\text{nm})$ ]		CD $\Delta\varepsilon$ ( $\lambda_{\max}$ ); [ $M^{-1} \text{ cm}^{-1} (\text{nm})$ ]		
<b>1</b>	8900 (226)	70 (348)		-11.6 (228)	+1.7 (352)
<b>2</b>	8800 (243)	77 (345)	-1.1 (212)	+1.5 (238)	-3.9 (341)
<b>3</b>	11800 (240)	150 (348)	+0.7 (213)	+0.7 (260)	-3.8 (350)
<b>4<sup>b</sup></b>	10100 (242)	45 (338)	-6.4 (226)	+0.2 (270)	-1.4 (336)
<b>5</b>	8550 (240)	30 (345)	+2.0 (206)	-15.7 (240)	-1.2 (345)
<b>6</b>	12100 (252)	61 (357)	+2.4 (199)	-1.9 (215)	-6.8 (252)
<b>7a</b>	14560 (257)	79 (349)	-1.7 (201)	+3.9 (227)	+3.1 (255)
<b>7b</b>	14050 (258)	80 (349)	-1.2 (201)	+3.8 (227)	+3.8 (256)
<b>8a</b>	8950 (253)	51 (354)	-1.2 (205)	+7.5 (251)	+1.2 (350)
<b>8b</b>	13300 (253)	78 (353)	-1.1 (205)	+12.0 (252)	+1.7 (350)

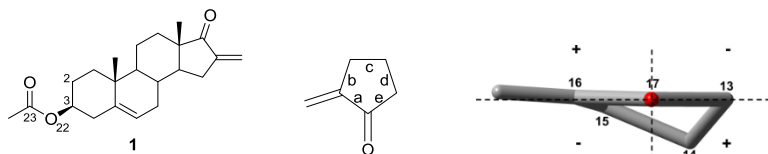
Gawroński w swoich pracach postulował stosowanie odwrotnej reguły helikalności Kirka w przypadku enonów z chromoforem w pierścieniu pięcioczłonowym.<sup>[56-57]</sup> Reguła ta brzmi: dodatnia (ujemna) helikalność ugrupowania chromoforowego odpowiada ujemnemu (dodatniemu) znakowi efektu Cottona odpowiadającemu przejściu  $n-\pi^*$  i dodatniemu (ujemnemu) znakowi efektu Cottona dla przejścia  $\pi-\pi^*$ .<sup>[52]</sup> Ze względu na to, że swój postulat prof. Gawroński wyprowadził na podstawie wyników pomiarów przeprowadzonych dla niewielu *cis*-enonów, postanowiłam sprawdzić stosowalność reguły do określania helikalności szerszej grupy związków.

Aby poprawnie zinterpretować wyniki eksperymentalne konieczne było poznanie geometrii układów modelowych, poprzedzone wnikliwą analizą konformacyjną oraz optymalizacją struktury. Podstawowym zadaniem, które przede mną stało się było znalezienie wszystkich znaczących konformerów w populacji. Do tego celu użyłam programu HyperChem<sup>[38d]</sup> z zaimplementowanym polem siłowym MM2<sup>[36]</sup>. W celu uproszczenia obliczeń dla związków **4**, **7a** i **8a** duży, labilny łańcuch  $C_8H_{17}$  na węglu C(17) zastąpiłam grupą metylową. Obie grupy mają podobne właściwości elektronowe więc zastąpienie jednej grupy drugą nie powoduje istotnych zmian w widmie ECD, a pozwala na znaczne uproszczenie analizy konformacyjnej i zaoszczędzenie czasu obliczeń.

Dla znalezionych konformerów przeprowadziłam optymalizację geometrii oraz wyznaczyłam teoretyczne widma ECD przy użyciu funkcjonu B3LYP<sup>[37]</sup> oraz bazy TZVP zaimplementowanych w pakiecie programu Gaussian<sup>[42]</sup>. Ponieważ przebieg krzywej ECD silnie zależy od efektów solwatacyjnych w obliczeniach uwzględniłam wpływ rozpuszczalnika poprzez zastosowanie modelu PCM<sup>[41]</sup> również zaimplementowanego w Gaussian<sup>[42]</sup>. Optymalizacja geometrii i obliczenia właściwości chiraloptrycznych modelowych *cis*-enonów wykonałam w acetonitrylu. Wyjątek stanowi związek **2** który był mierzony w metanolu, więc liczyłam go też w tym rozpuszczalniku. Wartości siły rotatora i oscylatora wyznaczyłam w formalizmie długości i szybkości. Ponieważ różnice wartości pomiędzy nimi były poniżej 5%, przy wyznaczaniu teoretycznych krzywych wzięłam pod uwagę jedynie wartości otrzymane w formalizmie szybkości. Jeśli zachodziła taka konieczność na obliczone widma nanosiłam korektę UV pozwalającą dopasować wynik teoretyczny do eksperymentalnego.<sup>[45]</sup> Wartość przesunięcia wyznaczałam poprzez porównanie maksimum pasma pochodzącego od przejścia  $n-\pi^*$  w teoretycznym i eksperymentalnym widmie UV.

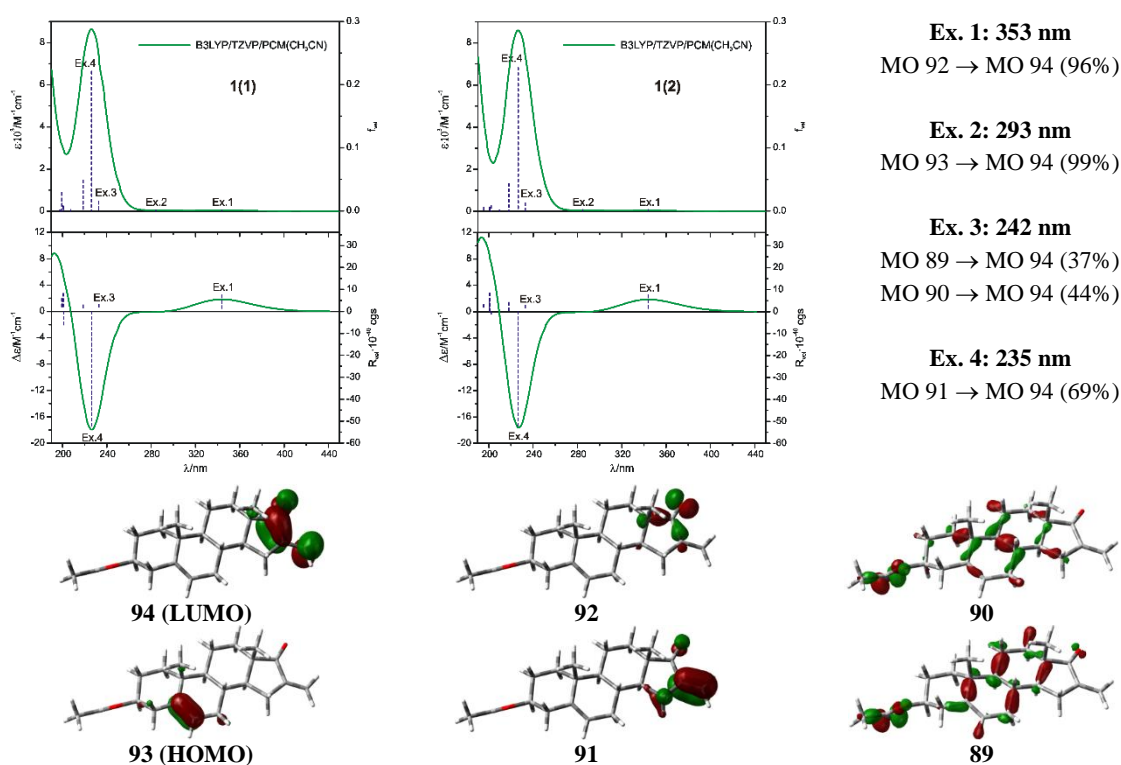
W pierwszej kolejności przeprowadziłam opisaną analizę teoretyczną dla związku modelowego **1**. Ze względu na brak podstawników oraz stosunkowo dużą stabilność konformacyjną układu nie spodziewałam się znalezienia licznej grupy izomerów. Jedyne możliwa jest rotacja grupy acetylowej na C(3). W zakresie 5 kcal/mol znalazłam siedem konformerów, ale dla konformerów **1**(3)–**1**(7) różnica energii Gibbsa w stosunku do najniższej energetycznej struktury wynosi ponad 3.3 kcal/mol. Sprawia to, że stanowią one poniżej 0.4% populacji i z punktu widzenia dalszych rozważań ich udział jest zaniedbywalny. Dwa najniższe energetyczne konformery, stanowiące odpowiednio 50.92% i 48.74% populacji są, zgodnie z oczekiwaniami, rotamerami grupy acetylowej na C(3) i tylko te wzięłam pod uwagę w dalszej analizie (Tabela 5. 2). Grupa acetylowa nie wpływa istotnie na diagnostyczny efekt Cottona w widmie ECD, gdyż absorbuje przy około 220 nm.

**Tabela 5. 2.** Różnice energii Gibbsa ( $\Delta G$ ), zawartość procentowa (%), wybrane kąty torsyjne [ $^\circ$ ] znalezionych konformerów *cis*-enonu **1** (gdzie  $\omega$  – kąt torsyjny ugrupowania enonowego O=C–C=C) oraz rzut pierścienia cyklopentanonu w projekcji typu oktantowego.



Konformer	$\Delta G$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	Populacja [%]	Kąt torsyjny [ $^\circ$ ]						
			$\omega$	a	b	c	d	e	2-3-22-23
<b>1</b> (1)	0.00	50.92	+2.9	+5.8	+19.5	-37.5	+40.8	-28.4	+89.7
<b>1</b> (2)	0.03	48.75	+3.2	+6.0	+19.4	-37.5	+40.9	-28.6	+150.4

W obu najniższej energetycznych konformerach chromofor *cis*-enonowy jest zbliżony do planarnego, a pierścień cyklopentanonu przyjmuje taką samą, zbliżoną do kopertowej E(14 $\alpha$ ) konformację. Duże podobieństwo konformacyjne sprawiło, że zgodnie z przewidywaniami, nie zaobserwowałam różnic pomiędzy widmami symulowanymi dla poszczególnych struktur (Rys 5. 1). Zgodnie z odwrotną regułą helikalności Kirka dla dodatniego kąta torsyjnego ugrupowania enonowego powinnam oczekiwać ujemnego efektu Cottona pochodzącego od przejścia  $n-\pi^*$ . Dla enonu **1** nie zaobserwowałam takiej zależności, jednak z uwagi na to, że kąt torsyjny chromoforu jest zbliżony do planarnego postanowiłam przewidzieć znak diagnostycznego przejścia z projekcji typu oktantowego, tj. ze znakami zgodnymi z regułą oktantów stosowaną dla nasyconych ketonów.<sup>[22]</sup> Przy takim podejściu zauważyłam silny wkład atomu C(14) w dodatni sektor co imputuje dodatni efekt Cottona przy około 350 nm i jest zgodne z widmem eksperymentalnym.

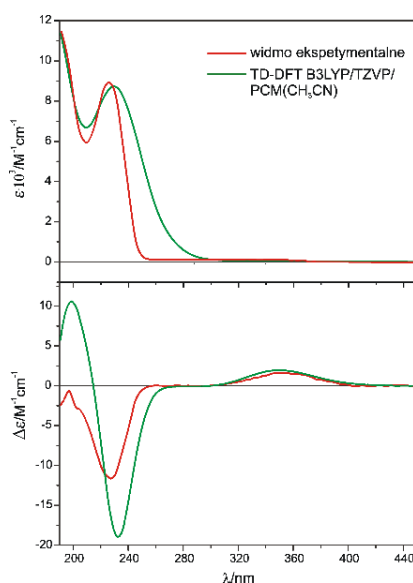


**Rys 5. 1.** Widma teoretyczne UV i ECD dwóch znalezionych w zakresie 3 kcal/mol konformerów oraz udział orbitali molekularnych w przejściach elektronowych wraz z wizualizacją dla najniższej energetycznego konformera **1**(1).

Dzięki wizualizacji orbitali molekularnych enonu **1** mogłam jednoznacznie przypisać przejścia elektronowe konkretnym efektom Cottona (Rys 5. 1). Pasma przy około 350 nm jest wynikiem wzbudzenia elektronów z orbitala  $n$  na orbital  $\pi^*$  (Ex. 1), a pasmo przy 235 nm pochodzi od przejścia  $\pi-\pi^*$  (Ex. 4). W tym samym zakresie spektralnym obserwujemy jeszcze dwa słabe przejścia elektronowe pomiędzy orbitalami  $\pi$  wiązania podwójnego w pierścieniu B, orbitalami  $n$

grupy estrowej i orbitalami  $\sigma$  pierścieni szkieletu steroidowego, a orbitalem  $\pi^*$ . Są to przejścia z przeniesieniem ładunku (ang. *charge transfer*), a obliczone efekty charakteryzują bardzo małe wartości siły rotatora, nie wpływają więc one na przebieg krzywej ECD.

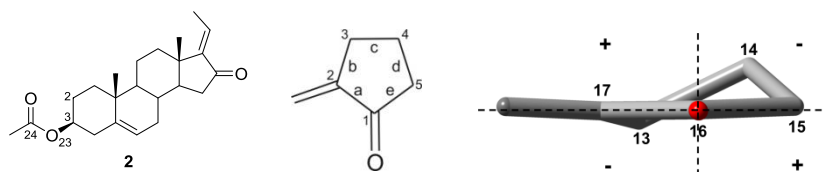
Sumaryczne widmo teoretyczne związku **1** wyznaczyłam uwzględniając udział procentowy dwóch najniższej energetycznych konformerów zgodnie z rozkładem Boltzmana. Porównując wyniki eksperymentalne i teoretyczne zauważyłam bardzo dobrą zgodność (Rys 5. 2). Konieczne było jednak zastosowanie korekty UV, i tak widmo teoretyczne zostało przesunięte o 4 nm w kierunku niższych energii („blue shift”).



**Rys 5. 2.** Porównanie obliczonych widm UV i ECD z widmami eksperymentalnymi *cis*-enonu **1** zmierzonymi w CH<sub>3</sub>CN.

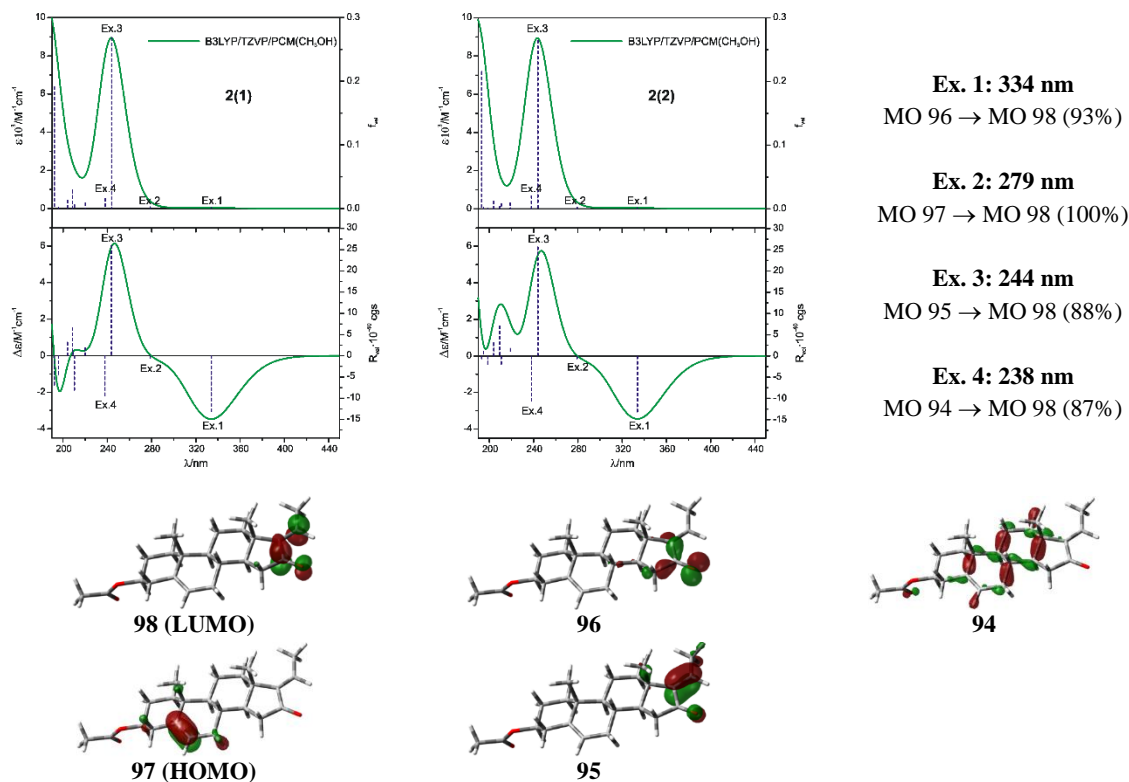
Z kolei dla *cis*-enonu **2** znalazłam pięć konformerów w zakresie 0–5 kcal/mol. Podobnie jak w przypadku związku **1**, najistotniejsze z punktu widzenia populacji są dwa najniższej energetyczne konformery. Pozostałe, z  $\Delta G$  powyżej 3.3 kcal/mol, stanowią jedynie 0.3% populacji, dlatego postanowiłam zaniedbać je w dalszych rozważaniach (Tabela 5. 3). W znalezionych przeze mnie konformerach pierścień cyklopentanonu przyjmuje taką samą konformację – kopertową E(14 $\beta$ ). Także w tym przypadku główne konformery różnią się jedynie ułożeniem grupy estrowej na atomie C(3), dlatego symulowane na poziomie teorii B3LYP/TZVP/PCM(CH<sub>3</sub>OH) widma mają bardzo zbliżony przebieg (Rys 5. 3). Warto zauważyć, że dla związku o dodatniej wartości kąta torsyjnego ugrupowania enonowego obserwujemy pasmo o ujemnym znaku przy około 330 nm. Jest to wynik zgodny z odwrotną regułą helikalności Kirka. Biorąc pod uwagę fakt, iż chromofor jest niemalże planarny ( $\omega$  około +4°) można przewidzieć znak diagnostycznego przejścia również z projekcji typu oktantowego, gdzie widoczny jest silny wkład atomu węgla C(14) w ujemnym sektorze (Tabela 5. 3).

**Tabela 5. 3.** Różnice energii Gibbsa ( $\Delta G$ ), zawartość procentowa (%), wybrane kąty torsyjne [ $^\circ$ ] znalezionych konformerów *cis*-enonu **2** (gdzie  $\omega$  – kąt torsyjny ugrupowania enonowego O=C–C=C) oraz rzut pierścienia cyklopentanonu w projekcji typu oktantowego.



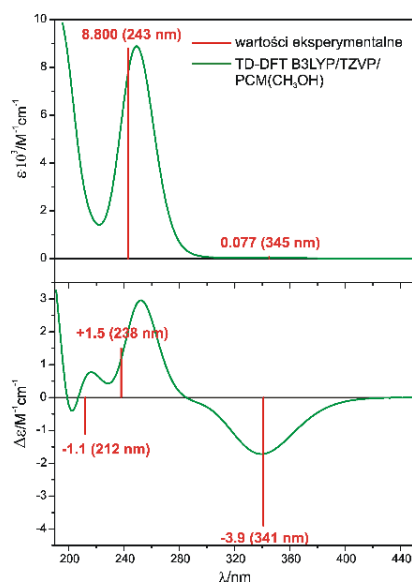
Konformer	$\Delta G$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	Populacja [%]	Kąt torsyjny [ $^\circ$ ]						2-3-23-24
			$\omega$	a	b	c	d	e	
<b>2(1)</b>	0.00	50.41	+4.1	+6.1	-28.1	+40.2	-36.8	+19.1	+89.1
<b>2(2)</b>	0.01	49.33	+4.3	+6.3	-28.2	+40.3	-36.7	+18.9	+151.1

Analizując wyniki wizualizacji orbitali molekularnych dla najniższej energetycznego konformera stwierdziłam, że efekt Cottona przy około 330 nm pochodzi od przejścia  $n-\pi^*$  (Rys 5. 3). Z kolei na pasmo przy około 240 nm składają się trzy przejścia elektronowe. Dominującym jest przejście  $\pi-\pi^*$  charakteryzowane przez dodatnią wartość siły rotatora (Ex. 3). Ponadto obserwujemy dwa ujemne przejścia przy około 279 nm i 238 nm. Pochodzą one odpowiednio od przejść elektronowych pomiędzy orbitalami  $\pi$  podwójnego wiązania (Ex. 2) i orbitalami  $\sigma$  szkieletu steroidowego (Ex. 3) a orbitalem  $\pi^*$  enonu. Pierwsze z nich jest słabe, co odzwierciedla niska wartość siły rotatora, z kolei drugie ma znacznie większą intensywność, co skutkuje lokalnym minimum na symulowanych krzywych ECD dla obu konformerów.



**Rys 5. 3.** Widma teoretyczne UV i ECD dwóch znalezionych w zakresie 3 kcal/mol konformerów oraz udział orbitali molekularnych w przejściach elektronowych wraz z wizualizacją dla najniższej energetycznego konformera 2(1).

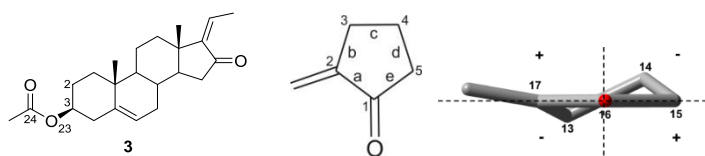
Porównując literaturowe dane eksperymentalne związku **2** z teoretycznym widmem ECD uśrednionym zgodnie z rozkładem Boltzmana z dwóch najniższej energetycznych konforerów i uwzględniając korektę na widmo UV, zauważyłam bardzo dobrą zgodność (Rys 5. 4).



**Rys 5. 4.** Porównanie obliczonych widm UV i ECD z eksperymentalnymi danymi literaturowymi widm zmierzonych w CH<sub>3</sub>OH dla *cis*-enonu **2** (korekta UV - 11 nm w kierunku wyższych energii “red shift”).

Podobnie jak w przypadku związku **2**, dla *cis*-enonu **3** znalazłam pięć konformerów w zakresie 0–5 kcal/mol (Tabela 5. 4). Również dla tego steroidu zdecydowaną przewagę w populacji stanowią dwa najniższe energetyczne konformery. W związku z tym, że różnica energii Gibbsa dla konformerów **3(3)**–**3(5)** wynosi ponad 3.4 kcal/mol i stanowią one poniżej 0.3% populacji, uznałam ich udział za zaniedbywalny. Podobnie jak w przypadku poprzednich związków modelowych, dwa najniższe energetyczne konformery są w zasadzie rotamerami grupy acetylowej na węglu C(3). Pierścień cyklopentanonu w obu konformerach przyjmuje tę samą konformację półkrzesłową HC(13 $\alpha$ ,14 $\beta$ ). Ponadto jest to pierwszy ze związków modelowych charakteryzujący się nieplanarnym systemem chromoforowym. Kąt torsyjny enonu wynosi +12.4° dla każdego z konformerów.

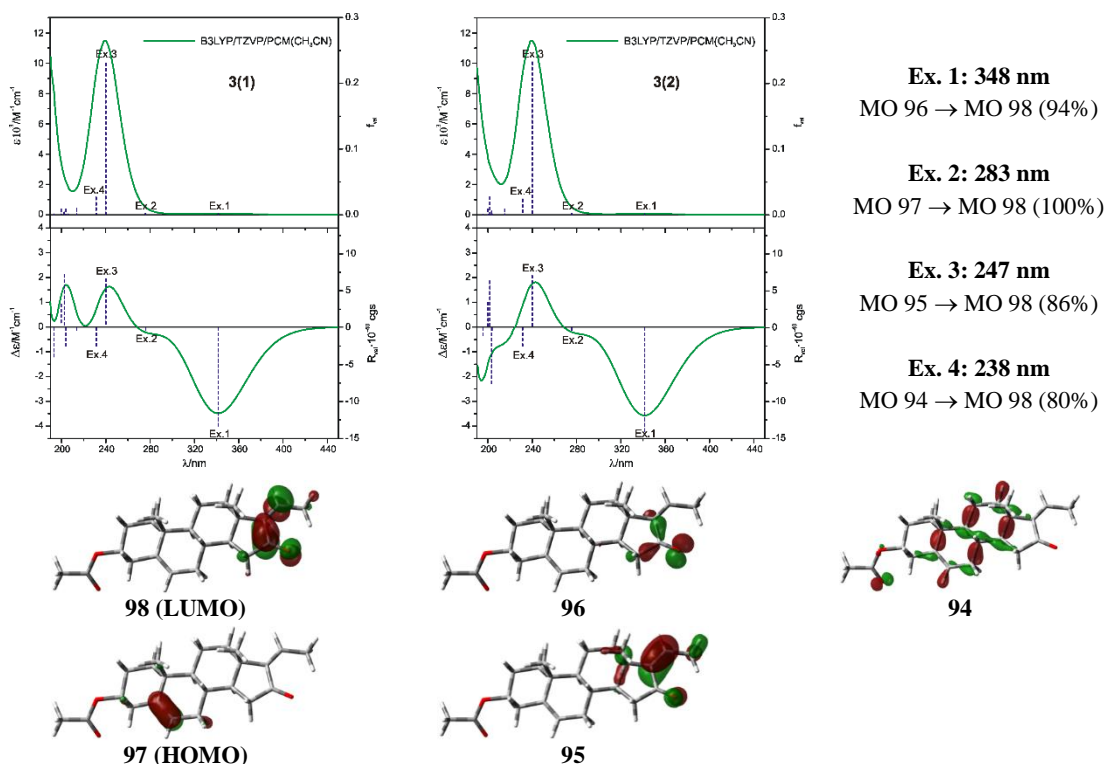
**Tabela 5. 4.** Różnice energii Gibbsa ( $\Delta G$ ), zawartość procentowa (%), wybrane kąty torsyjne [°] znalezionych konformerów *cis*-enonu **3** (gdzie  $\omega$  – kąt torsyjny ugrupowania enonowego O=C–C=C) oraz rzut pierścienia cyklopentanonu w projekcji typu oktantowego.



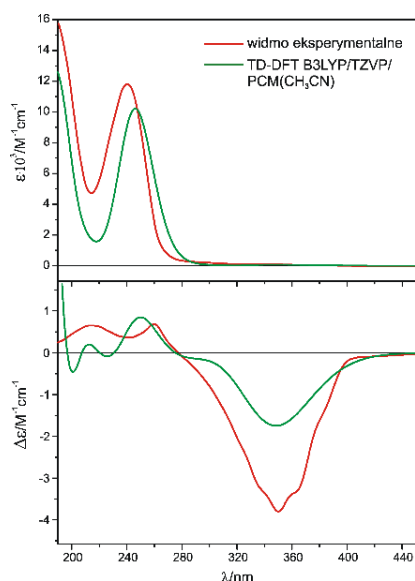
Konformer	$\Delta G$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	Populacja [%]	Kąt torsyjny [°]						
			$\omega$	a	b	c	d	e	2-3-23-24
<b>3(1)</b>	0.00	50.84	+12.4	+10.6	-31.7	+41.5	-35.4	+15.6	+151.1
<b>3(2)</b>	0.02	48.92	+12.4	+10.5	-31.7	+41.5	-35.5	+15.6	+89.0

Zgodnie z odwróconą regułą helikalności Kirka powinniśmy oczekiwać ujemnego efektu Cottona dla przejścia  $n-\pi^*$  i dodatniego dla  $\pi-\pi^*$ . Obliczone znaki siły rotatora są zgodne z przewidywanymi przez regułę, a przypisanie pasm przejściom elektronowym potwierdza wizualizacja orbitali molekularnych (Rys 5. 5). Ponadto obliczone widma ECD i UV, uśrednione zgodnie z rozkładem Boltzmanna konformerów **3(1)** i **3(2)**, charakteryzuje bardzo dobra zgodność z wynikami eksperymentalnymi (Rys 5. 6). Znak pasma  $n-\pi^*$  w widmie ECD związku **3** możemy także określić z projekcji typu oktantowego pierścienia cyklopentanonu. Na rysunku przedstawionym w tabeli (Tabela 5. 4) widać silne wkłady atomów węgla C(13) i C(14) w ujemne sektory.





**Rys 5. 5.** Widma teoretyczne UV i ECD dwóch znalezionych w zakresie 3 kcal/mol konformerów oraz udział orbitali molekularnych w przejściach elektronowych wraz z wizualizacją dla najniższej energetycznego konformera **3(1)**.



**Rys 5. 6.** Porównanie obliczonych widm ECD i UV z widmami eksperymentalnymi *cis*-enonu **3** zmierzonymi w CH<sub>3</sub>CN (bez korekty na UV).

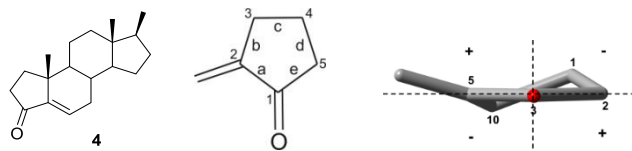
Kolejny związek modelowy **4** charakteryzuje się małą labilnością konformacyjną. Dlatego też, zgodnie z oczekiwaniami, znalazłam dla niego tylko jeden konformer w zakresie energii 5 kcal/mol (Tabela 5. 5). Optymalizacja geometrii wykazała konformację półkrzesłową pierścienia cyklopentanonu HC(10 $\alpha$ ,1 $\beta$ ) oraz skrócenie chromoforu enonowego (+18.5°). Zgodnie z odwrotną regułą helikalności Kirka oczekiwałabym ujemnego pasma przy około 330 nm



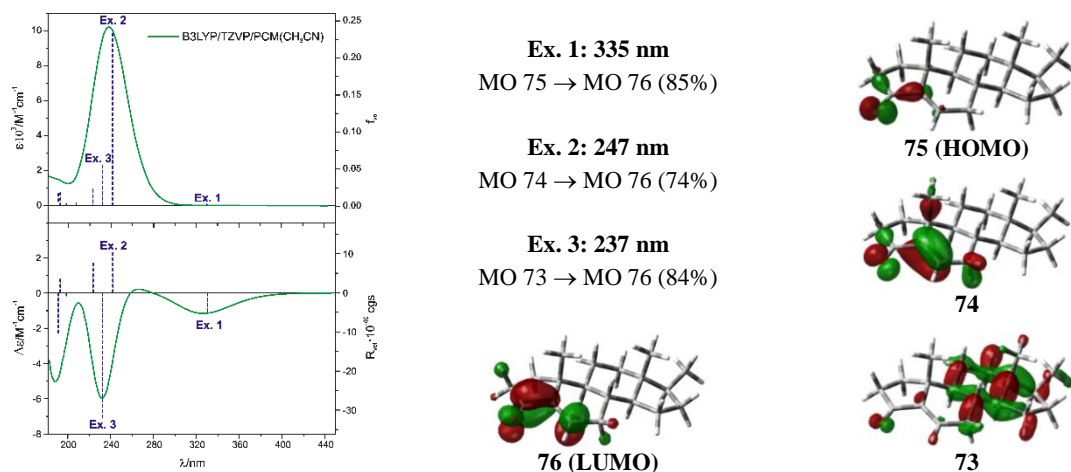
i dodatniego przy 240 nm. Analizując widmo eksperymentalne zauważam ujemne efekty zarówno przy 336 nm, jak i 226 nm, oraz słaby dodatni efekt przy 270 nm, oznaczający dwuznakowy efekt Cottona w zakresie przejścia  $\pi-\pi^*$ . Porównując wyniki eksperymentalne z teoretycznymi zauważam bardzo dobrą zgodność widm. Również w widmie symulowanym widoczna jest wspomniana dwuznakowość krzywej w zakresie  $\pi-\pi^*$  (Rys 5. 8). Z analizy przejść elektronowych wynika, że w obrębie przejścia  $\pi-\pi^*$  istnieją dwa przejścia elektronowe reprezentowane przez siły rotatora o przeciwnych znakach (Rys 5. 7). Dodatnie przy 247 nm odpowiada przejściu z orbitala molekularnego  $\pi$  na  $\pi^*$ , z kolei ujemne przy 237 nm jest znacznie bardziej intensywne i odpowiada przejściu z orbitali molekularnych szkieletu steroidowego  $\sigma$  na orbital  $\pi^*$ , co tłumaczy otrzymaną krzywą dwuznakową.

Warto zauważyć że w przypadku enonu **4**, podobnie jak we wcześniej opisywanych związkach modelowych, do przewidywania znaku efektu  $n-\pi^*$  może z powodzeniem posłużyć projekcja typu oktantowego pierścienia cyklopentanonu. W tym przypadku atomy węgla C(1) i C(10) znajdują się w ujemnych sektorach, co determinuje ujemny znak diagnostycznego efektu Cottona (Tabela 5. 5).

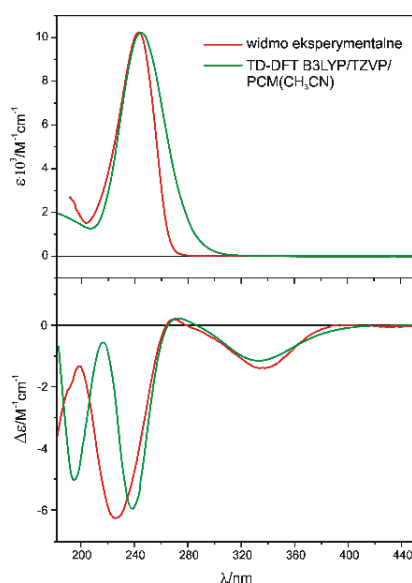
**Tabela 5. 5.** Struktura, numeracja atomów węgla oraz wybrane kąty torsyjne [°] najniższej energetycznego konformeru *cis*-enonu **4**, gdzie  $\omega$  – kąt torsyjny ugrupowania enonowego O=C-C=C,  $\Delta G$  – różnica energii Gibbsa oraz rzut pierścienia cyklopentanonu w projekcji typu oktantowego.



Konformer	$\Delta G$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	Populacja [%]	Kąt torsyjny [°]					
			$\omega$	a	b	c	d	e
<b>4(1)</b>	0.00	100.00	+18.5	+10.0	-26.6	+33.0	-27.9	+11.4



**Rys 5. 7.** Widmo teoretyczne UV i ECD, udział orbitali molekularnych w przejściach elektronowych wraz z wizualizacją dla najniższej energetycznego konformeru związku **4**.

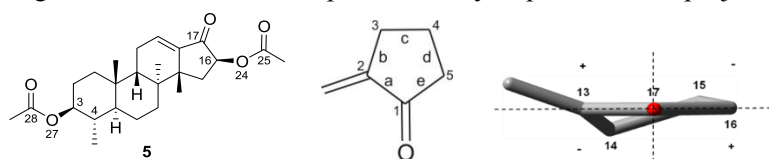


**Rys 5. 8.** Porównanie obliczonych widm UV i ECD z widmami eksperymentalnymi *cis*-enonu **4** zmierzonymi w CH<sub>3</sub>CN (korekta na UV – 3 nm „red shift”).

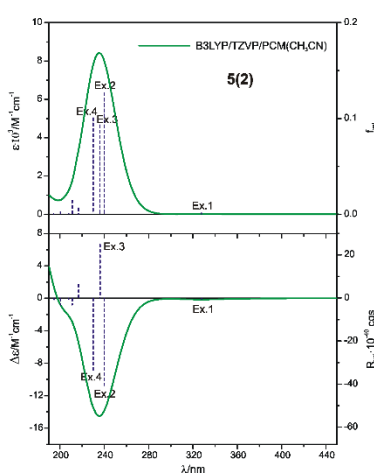
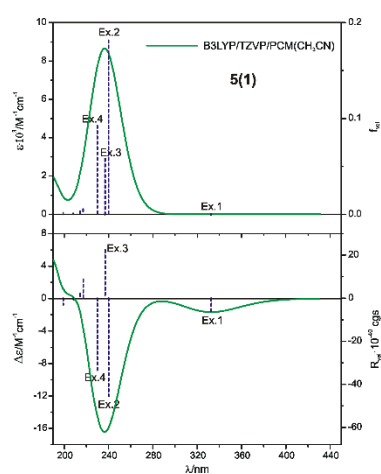
Dla *cis*-enonu **5** w zakresie 0–5 kcal/mol znalazłam tylko dwa konformery, będące rotamerami grupy acetylowej na atomie C(16) (Tabela 5. 6). W obu pierścien ketonu przyjmuje konformację zbliżoną do kopertowej E(14 $\alpha$ ), a ugrupowanie chromoforowe jest silnie skręcone (kąt torsyjny odpowiednio +23.4° i +24.4°). Uśrednione zgodnie z rozkładem Boltzmana teoretyczne widmo ECD wykazuje bardzo dobrą zgodność z widmem eksperymentalnym (Rys 5. 10). Dla tego związku także zaobserwowałam zgodność z odwrotną regułą helikalności Kirka, gdyż znak kąta torsyjnego enonu jest przeciwny do znaku efektu Cottona przy około 330 nm. Ponadto w widmie eksperymentalnym obserwujemy dwa zgodne co do znaku, ujemne efekty Cottona przypisywane diagnostycznym z punktu widzenia reguły przejściom elektronowym n– $\pi^*$  i  $\pi$ – $\pi^*$ . Potwierdzają to obliczone wartości siły rotatora odpowiednio przy 353 nm oraz 260 nm (Rys 5. 9). Podobnie jak we wcześniejszych związkach modelowych pasmo przy około 350 nm

jest pasmem czystym, podczas gdy pasmo przy około 260 nm jest wypadkową kilku przejść elektronowych. Oprócz przejścia  $\pi-\pi^*$  zachodzącego w obrębie chromoforu obliczenia wykazują obecność przejść z przeniesieniem ładunku pomiędzy orbitalami  $\sigma$  szkieletu steroidowego a orbitalem  $\pi^*$  ugrupowania enonowego, co odzwierciedlają wartości siły rotatora przy około 257 oraz 250 nm. W przypadku związku modelowego **5** znak efektu Cottona przy około 350 nm można określić również z projekcji typu oktantowego, gdzie atomy węgla C(14) i C(15) dają wkłady w ujemne sektory, co implikuje ujemny znak pasma (Tabela 5. 6).

**Tabela 5. 6.** Struktura, numeracja atomów węgla oraz wyniki analizy konformacyjnej, w tym wybrane kąty torsyjne [°] znalezionych konformerów *cis*-enonu **5** (gdzie  $\Delta G$  – różnica energii Gibbs’a,  $\omega$  – kąt torsyjny ugrupowania enonowego O=C–C=C) oraz rzut pierścienia cyklopentanonu w projekcji typu oktantowego.



Konformer	$\Delta G$ [kcal·mol <sup>-1</sup> ]	Populacja [%]	Kąt torsyjny [°]							17-16- 24-25	4-3- 27-28
			$\omega$	a	b	c	d	e			
<b>5(1)</b>	0.00	60.12	+24.4	+15.7	-27.6	+29.0	-20.6	+3.4	-112.4	+147.8	
<b>5(2)</b>	0.41	39.88	+23.4	+15.4	-27.5	+29.2	-21.0	+3.9	-152.6	+147.2	

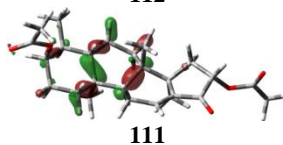
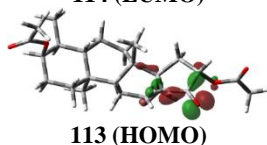
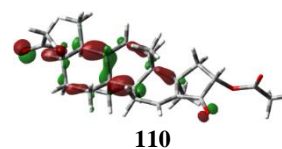
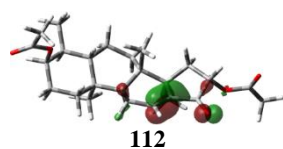
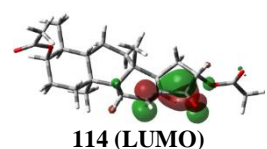


**Ex. 1: 353 nm**  
MO 113 → MO 114 (82%)

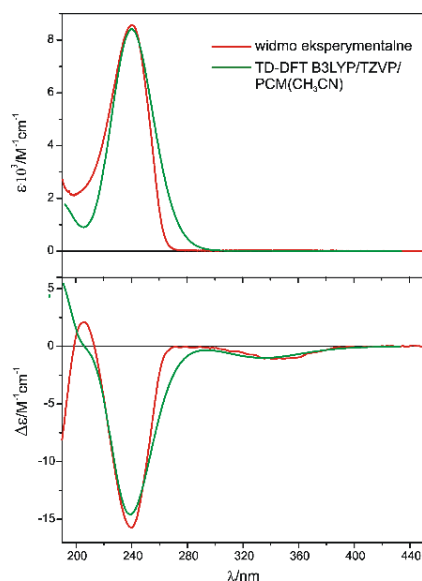
**Ex. 2: 260 nm**  
MO 112 → MO 114 (62%)

**Ex. 3: 257 nm**  
MO 111 → MO 114 (80%)

**Ex. 4: 250 nm**  
MO 110 → MO 114 (72%)



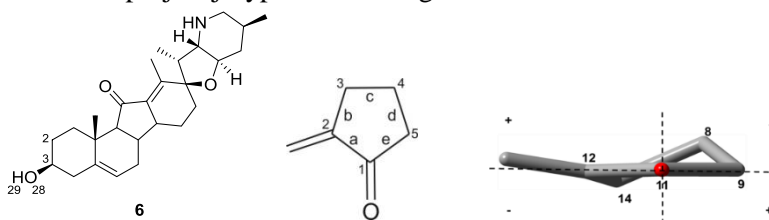
**Rys 5. 9.** Widma teoretyczne UV i ECD konformerów enonu **5**. Udział orbitali molekularnych w przejściach elektronowych wraz z wizualizacją dla najniższej energetycznego konformeru **5(1)**.



**Rys 5. 10.** Porównanie obliczonych, uśrednionych zgodnie z rozkładem Boltzmana widm UV i ECD z widmami eksperymentalnymi *cis*-enonu **5** zmierzonymi w CH<sub>3</sub>CN (korekta UV – 7 nm „blue shift”).

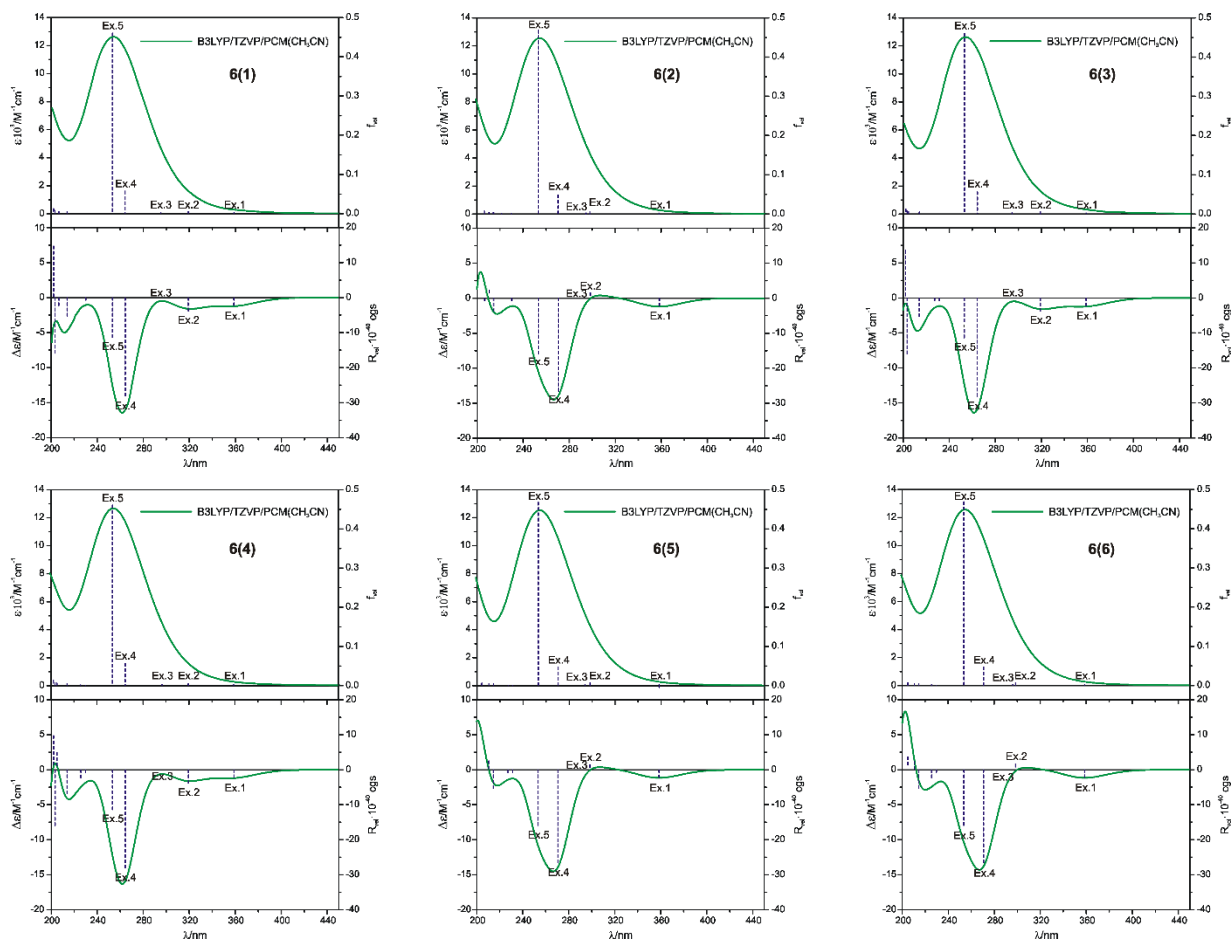
Analiza konformacyjna komercyjnie dostępnej jerwiny **6** wykonana w zakresie energii 0 – 5 kcal/mol wykazała istnienie sześciu konformerów (Tabela 5. 7). Różnią się one nieznacznie energią Gibbsa co sprawia, że mają podobny udział procentowy w populacji. Pierścień cyklopentanonu w tym przypadku przyjmuje konformację bliską kopertowej E(8β). Na podstawie projekcji typu oktantowego spodziewałam się ujemnego pasma związanego z przejściem n–π\*, co wynikało z silnych wkładów do ujemnych sektorów pochodzących od atomów węgla C(8) i C(14). Przewidywany tą drogą znak efektu Cottona jest zgodny z eksperymentem. Chcąc określić helikalność chromoforu w oparciu o odwrotną regułę Kirka stwierdziłam również i w tym przypadku, że znak kąta torsyjnego (dla znalezionych konformerów wynosi on około +14.5°) jest przeciwny do znaku diagnostycznego efektu przy 360 nm (ujemny). Z kolei pasmo przy około 250 nm również charakteryzuje się znakiem ujemnym, co już w zgodzie z regułą nie jest.

**Tabela 5. 7.** Struktura, numeracja wybranych atomów węgla oraz wyniki analizy konformacyjnej, w tym wybrane kąty torsyjne [°] znalezionych konformerów *cis*-enonu **6** (gdzie  $\Delta G$  – różnica energii Gibbs’a,  $\omega$  – kąt torsyjny ugrupowania enonowego O=C–C=C, CA – konfiguracja absolutna atomu azotu) oraz rzut pierścienia cyklopentanonu w projekcji typu oktantowego.



Konformer	$\Delta G$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	Populacja [%]	CA	Kąt torsyjny [°]						
				$\omega$	a	b	c	d	e	2-3- 28-29
<b>6</b> (1)	0.00	18.26	<i>R</i>	+14.2	+5.0	-27.1	+38.6	-35.9	+19.3	+176.7
<b>6</b> (2)	0.04	17.07	<i>S</i>	+14.7	+5.3	-27.4	+38.8	-35.8	+19.1	+176.7
<b>6</b> (3)	0.05	16.78	<i>R</i>	+14.2	+5.0	-27.1	+38.6	-35.9	+19.3	+60.3
<b>6</b> (4)	0.06	16.50	<i>R</i>	+14.0	+4.8	-27.0	+38.7	-36.0	+19.5	-60.7
<b>6</b> (5)	0.08	15.96	<i>S</i>	+14.7	+5.3	-27.4	+38.8	-35.9	+19.1	+60.4
<b>6</b> (6)	0.10	15.43	<i>S</i>	+14.5	+5.2	-27.3	+38.8	-36.0	+19.2	-60.6

Analizując przejścia elektronowe w oparciu o wizualizację orbitali molekularnych zauważyłam, że w obrębie pasma przypisywanego przejściu  $n-\pi^*$  (Ex. 1), oprócz niego obecne jest jeszcze jedno przejście elektronowe o podobnej intensywności (319 nm) (Rys 5. 11). Jest to przejście z przeniesieniem ładunku (ang. „*charge transfer*”) zachodzące głównie pomiędzy orbitalem  $n(N)$  azotu a orbitalem  $\pi^*$  ugrupowania enonowego (Ex. 2). Podczas gdy znak siły rotatora dla enonowego przejścia  $n-\pi^*$  dla każdego z konformerów jest ujemny. Z kolei obliczone wartości siły rotatora przejścia  $n(N)-\pi^*$  są ujemne dla konformerów **6**(1), **6**(3), **6**(4). Dla pozostałych są one dodatnie i wtedy obserwujemy dwuznakową teoretyczną krzywą ECD. Widmo uśrednione dla sześciu konformerów nie wykazuje już tej dwuznakowości, co również nie jest obserwowane na widmie eksperymentalnym (Rys 5. 12). Kolejnymi silnie wpływającymi na przebieg widma ECD przejściami są wzbudzenia elektronów z orbitala  $n(O)$  tlenu w pierścieniu dihydrofuranu na orbital  $\pi^*$  chromoforu enonowego przy 264 nm (Ex. 4) oraz przejście elektronowe  $\pi-\pi^*$  przy 253 nm (Ex. 5). Dla każdego z konformerów przejścia te charakteryzują ujemne wartości siły rotatora, jednak dużo większą intensywność ma pierwsze z opisywanych przejść elektronowych. Sumaryczny efekt jest taki, że diagnostyczne z punktu reguły helikalności Kirka pasmo przypisywane przejściu  $\pi-\pi^*$  jest wynikiem dwóch wzbudzeń elektronowych dających jeden ujemny efekt Cottona.



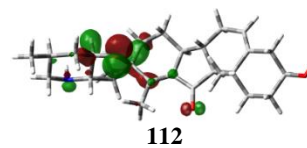
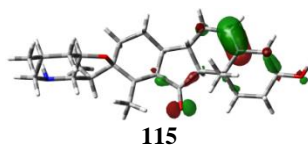
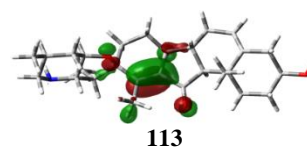
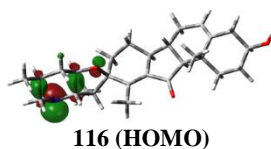
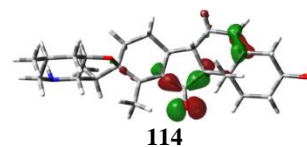
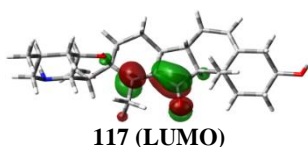
**Ex. 1: 359 nm**  
MO 114 → MO 117 (68%)

**Ex. 2: 319 nm**  
MO 116 → MO 117 (99%)

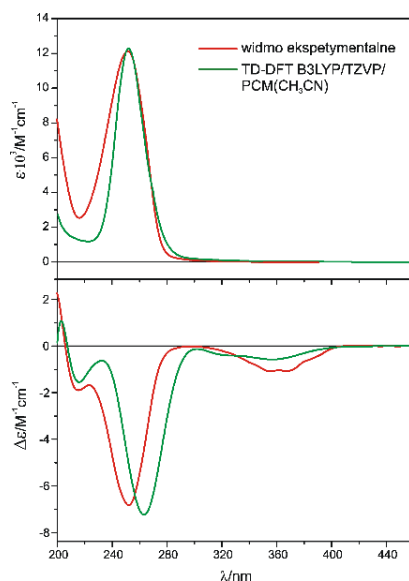
**Ex. 3: 295 nm**  
MO 115 → MO 117 (72%)

**Ex. 4: 264 nm**  
MO 112 → MO 117 (72%)

**Ex. 5: 253 nm**  
MO 113 → MO 117 (70%)

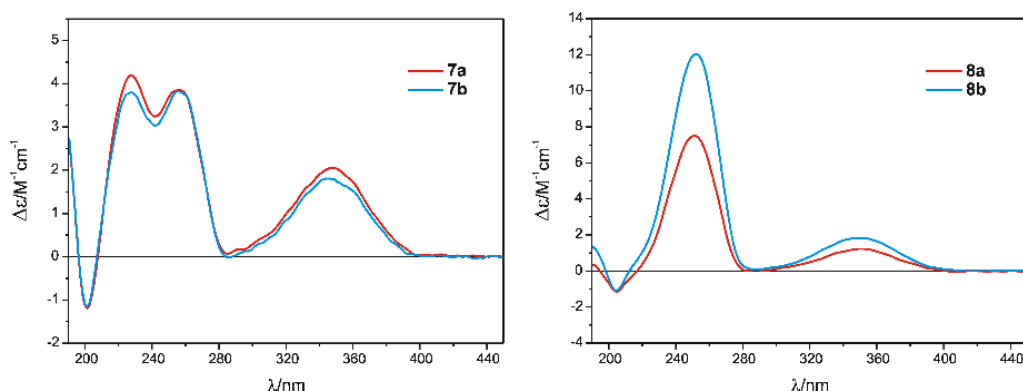


**Rys 5. 11.** Widma teoretyczne UV i ECD konformerów enonu **6**. Udział orbitali molekularnych w przejściach elektronowych wraz z wizualizacją dla najniższej energetycznego konformeru **6(1)**.

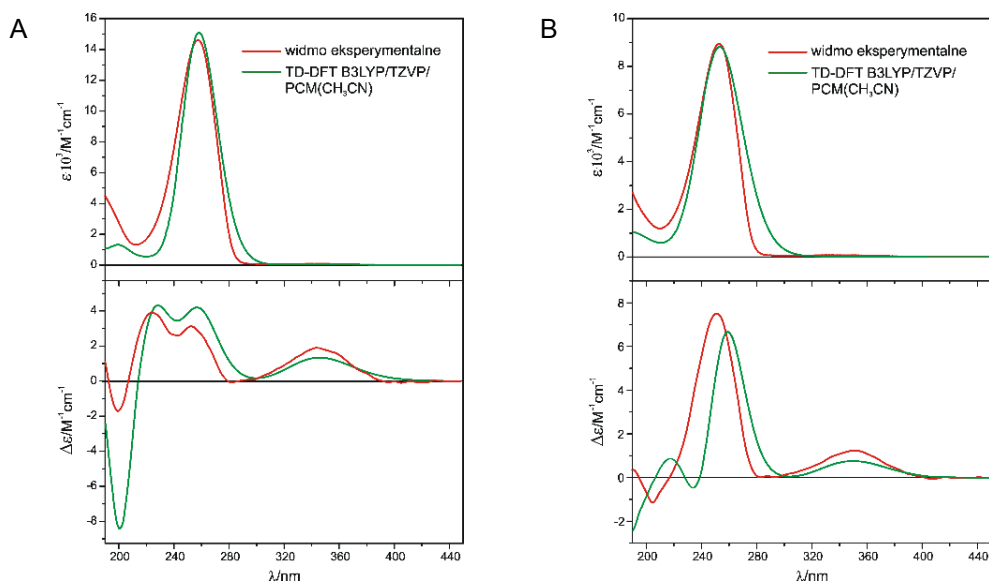


**Rys 5. 12.** Porównanie obliczonych, uśrednionych zgodnie z rozkładem Boltzmanna widm UV i ECD z widmami eksperymentalnymi *cis*-enonu **6** zmierzonymi w CH<sub>3</sub>CN (korekta UV – 2 nm „blue shift”).

Ostatnią grupą badanych przeze mnie związków modelowych są enony **7a–b** i **8a–b** posiadające ten sam szkielet steroidowy z chromoforem w pozycji  $\Delta^{8(14)}$ -15-keto. Różnią się one podstawnikiem w pozycji C(9), którym jest 9 $\alpha$ -H w związkach **7a–b**, a 9 $\alpha$ -OH w **8a–b**. Ponadto w związkach **7a** i **8a** węgiel C(3) podstawiony jest grupą acetylową, a w enonach **7b** i **8b** grupą hydroksylową. Tak jak się spodziewałam zamiana grupy acetylowej na hydroksylową nie powoduje znaczących zmian w widmach eksperymentalnych (Rys 5. 13), dlatego też obliczenia były prowadzone jedynie dla związków **7a** i **8a**. W obu przypadkach obliczenia prowadziłam dla analogów zawierających w pozycji C(17) grupę metylową w położeniu  $\beta$ , otrzymując w obu przypadkach bardzo dobrą zgodność widma eksperymentalnego z uśrednionym zgodnie z rozkładem Boltzmanna widmem teoretycznym (Rys 5. 14).



**Rys 5. 13.** Porównanie widm eksperymentalnych ECD enonów różniących się podstawnikiem na atomie C(3). (**7a** i **8a** – grupa acetylowa, **7b** i **8b** – hydroksylowa).



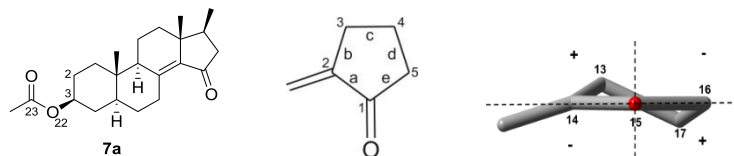
**Rys 5. 14.** Porównanie obliczonych, uśrednionych zgodnie z rozkładem Boltzmana widm ECD i UV z widmami eksperymentalnymi *cis*-enonów **7a** (A) i **8a** (B) zmierzonymi w CH<sub>3</sub>CN (bez korekty na UV w obu przypadkach).

Analiza konformacyjna i optymalizacja geometrii konformerów przeprowadzona dla analogu *cis*-enonu **7a** z grupą metylową w pozycji C(17), wykazała obecność pięciu konformerów w zakresie energii 0–5 kcal/mol (Tabela 5. 8). Dwa z nich, **7a**(1) i **7a**(2) stanowią ponad 99.7% populacji. Wyżej energetyczne konformery, z  $\Delta G$  powyżej 3.3 kcal/mol, ze względu na nieznaczący wkład zostały pominięte w dalszych rozważaniach. Najniżej energetyczne konformery są rotamerami grupy estrowej na atomie węgla C(3) i w obu przypadkach pierścień cyklopentanonu przyjmuje konformację półkrzesłową HC(13 $\beta$ ,17 $\alpha$ ). Chromofor jest nieplanarny, a kąt torsyjny wynosi około  $-21^\circ$ . Dla takiej geometrii cząsteczki odwrotna reguła helikalności Kirka przewiduje dodatni efekt przy około 350 nm, co jest zgodne z eksperymentem. Również przewidując znak efektu Cottona dla przejścia  $n-\pi^*$  z projekcji typu oktantowego zauważyłam największe wkłady atomów węgla C(13) i C(17) w dodatnie sektory, co odpowiada dodatniemu pasmu w widmie ECD.

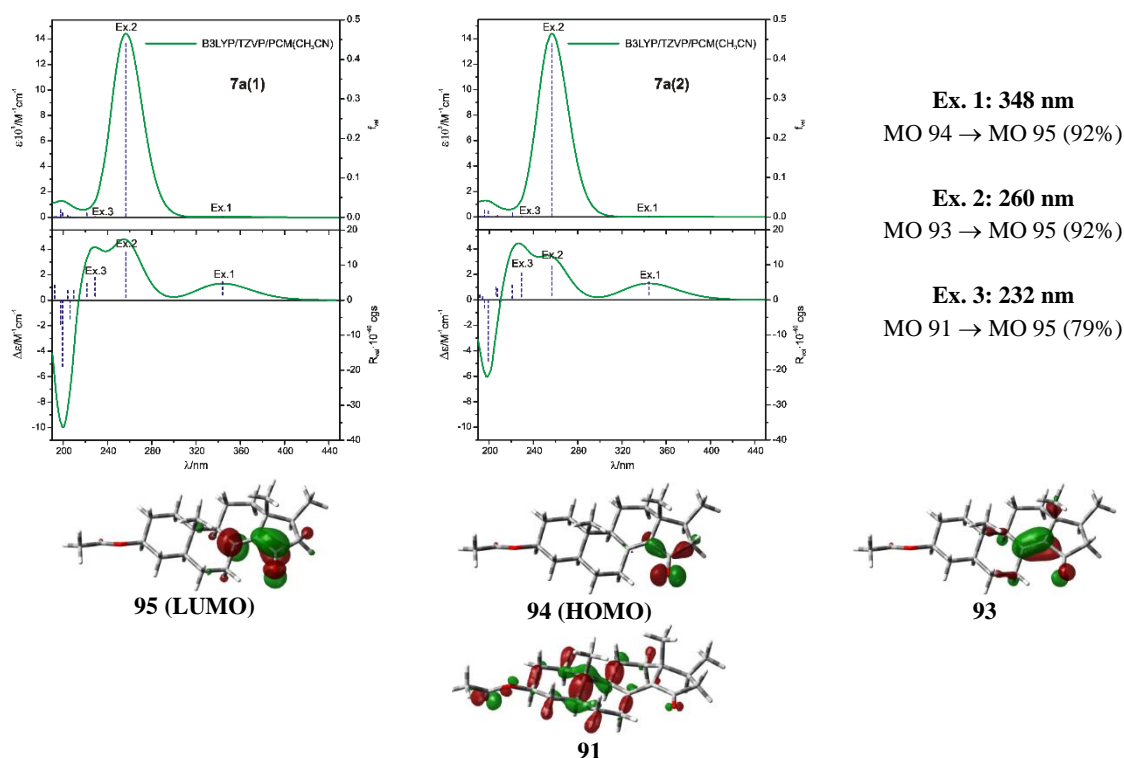
Analiza przejść elektronowych oraz wizualizacja orbitali molekularnych dała mi możliwość jednoznacznego przypisania wzbudzeń elektronowych konkretnym efektem Cottona w widmie związku **7a** (Rys 5. 15). I tak, zgodnie z przewidywaniami, pasmu przy około 348 nm odpowiada przejście  $n-\pi^*$ , przy około 260 nm przejście  $\pi-\pi^*$  a efekt przy 232 nm jest wynikiem wzbudzenia elektronów z orbitali  $\sigma$  szkieletu steroidowego na orbital  $\pi^*$ .



**Tabela 5. 8.** Różnice energii Gibbsa ( $\Delta G$ ), zawartość procentowa (%), rzut pierścienia cyklopentanonu w projekcji typu oktantowego oraz wybrane kąty torsyjne [ $^\circ$ ] znalezionych konformerów *cis*-enonu **7a** (gdzie  $\omega$  – kąt torsyjny ugrupowania enonowego O=C–C=C).



Konformer	$\Delta G$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	Populacja [%]	Kąt torsyjny [ $^\circ$ ]						
			$\omega$	a	b	c	d	e	2-3-22-23
<b>7a(1)</b>	0.00	53.49	-21.3	-11.6	+29.9	-36.7	+30.5	-12.1	+90.5
<b>7a(2)</b>	0.09	46.25	-20.9	-11.5	+29.8	-36.6	+30.5	-12.2	+149.1

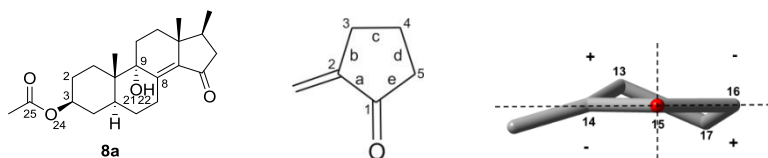


**Rys 5. 15.** Widma teoretyczne UV i ECD dwóch konformerów znalezionych w zakresie 3 kcal/mol oraz udział orbitali molekularnych w przejściach elektronowych wraz z wizualizacją dla najniższej energetycznego konformera **7a(1)**.

W przypadku związku **8a**, różniącego się od związku **7a** podstawnikiem w pozycji 9 $\alpha$ , obliczenia także prowadzone były dla 17 $\beta$ -metylowego analogu. Dla tego *cis*-enonu znalazłam dziewięć konformerów w zakresie 0–5 kcal/mol (Tabela 5. 9). Największy udział w populacji (powyżej 97%) ma sześć najniższej energetycznych konformerów **8a(1)** – **8a(6)**. Pozostałe, różniące się od najniższej energetycznego o ponad 3.2 kcal/mol, zostały pominięte w rozważaniach. Uwzględnione konformery charakteryzują się skrzywionym chromoforem *cis*-enonowym, a kąt torsyjny ugrupowania wynosi od  $-22.4^\circ$  do  $-24.3^\circ$ . Zgadza się to z wynikiem uzyskanym z rentgenowskiej analizy strukturalnej wskazującej, że w kryształach kąt ten wynosi  $-23.1^\circ$ . Zgodnie

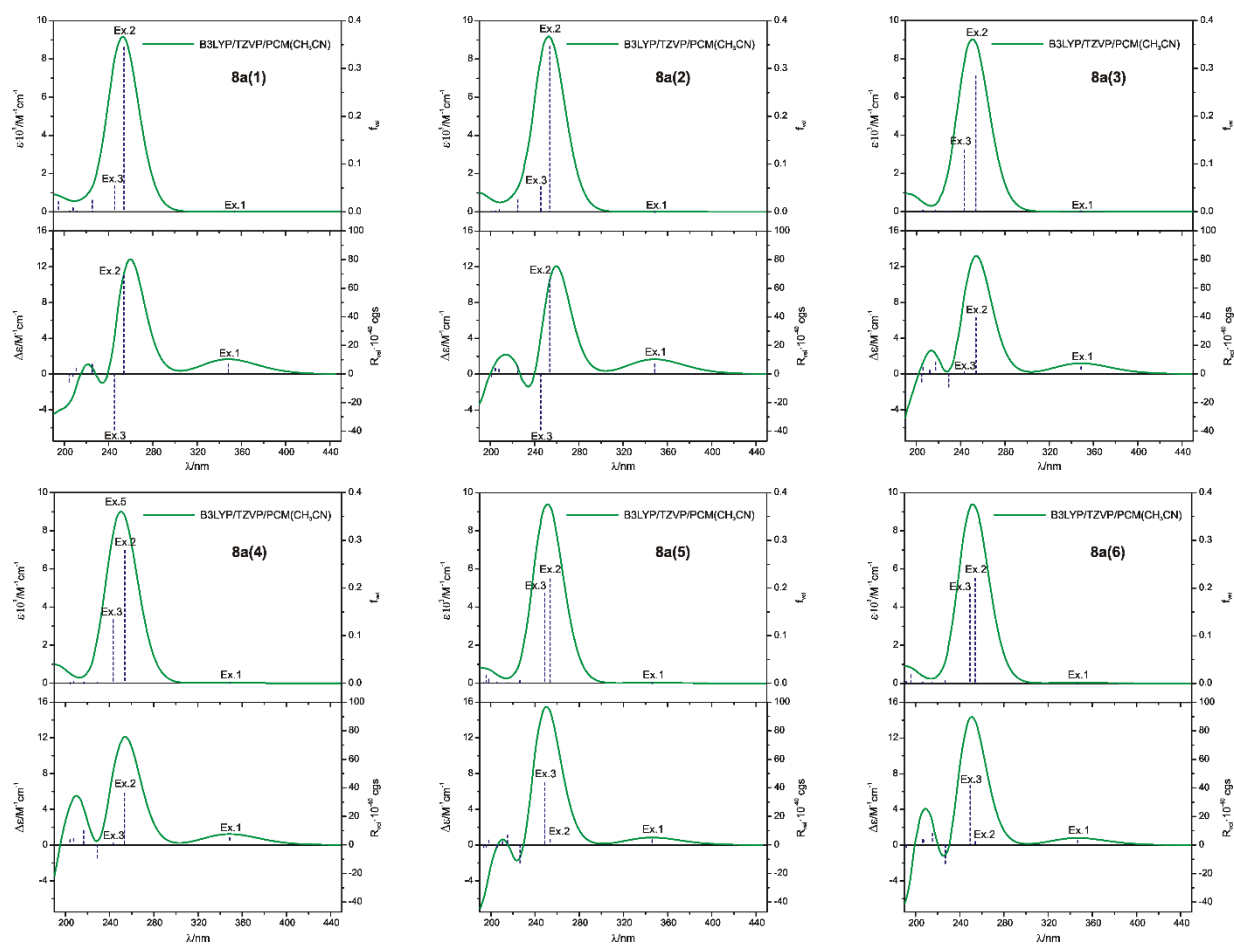
z odwrotną regułą Kirka dla enonu o takiej helikalności spodziewałam się dodatniego efektu Cottona przy około 350 nm i dla wszystkich znalezionych konformerów pasmo to ma zgodny znak (Rys 5. 16). Ponadto, analogicznie do związków **5**, **6** i **7a**, efekty Cottona obu diagnostycznych przejść elektronowych  $n-\pi^*$  i  $\pi-\pi^*$  są tych samych znaków, co nie jest zgodne z regułą. Dla *cis*-enonu **8a** pasma są dodatnie zarówno w widmie eksperymentalnym, jak i teoretycznym. Prawidłowe przewidywanie znaku efektu przy około 350 nm możliwe jest po raz kolejny na podstawie projekcji typu oktantowego pierścienia cyklopentanonu. W tym przypadku pierścień ten przyjmuje konformację półkrzesłową HC(13 $\beta$ ,17 $\alpha$ ) a atomy węgla C(13) i C(17) wnoszą wkłady w dodatnie sektory.

**Tabela 5. 9.** Różnice energii Gibbsa ( $\Delta G$ ), zawartość procentowa (%), rzut pierścienia cyklopentanonu w projekcji typu oktantowego oraz wybrane kąty torsyjne [°] znalezionych konformerów *cis*-enonu **8a** (gdzie  $\omega$  – kąt torsyjny ugrupowania enonowego O=C-C=C, SCXRD – dane z rentgenowskiej analizy strukturalnej).



Konformer	$\Delta G$ [kcal·mol <sup>-1</sup> ]	Populacja [%]	Kąt torsyjny [°]							22-21- 9-8	2-3- 24-25
			$\omega$	a	b	c	d	e			
SCXRD <b>8a</b>	–	–	-23.1	-13.5	+28.9	-33.1	+25.7	-8.1	-76.9	+82.7	
<b>8a</b> (1)	0.00	36.57	-22.8	-13.6	+31.5	-37.4	+30.0	-10.6	-62.9	+90.7	
<b>8a</b> (2)	0.03	34.66	-22.4	-13.5	+31.3	-37.2	+29.8	-10.6	-63.2	+148.8	
<b>8a</b> (3)	0.73	10.78	-23.0	-13.6	+31.5	-37.4	+30.0	-10.6	+51.1	+91.1	
<b>8a</b> (4)	0.73	10.74	-22.8	-13.6	+31.4	-37.3	+29.9	-10.5	+50.3	+149.1	
<b>8a</b> (5)	1.38	3.61	-24.3	-14.2	+31.9	-37.6	+29.8	-10.1	-168.9	+90.6	
<b>8a</b> (6)	1.41	3.42	-23.9	-14.1	+31.7	-37.4	+29.7	-10.2	-169.0	+148.4	

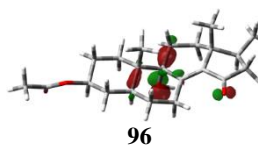
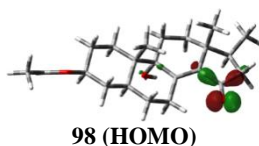
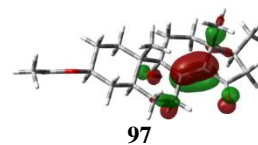
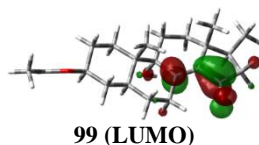
Sześć najniższej energetycznych konformerów wykazuje różnice konformacyjne związane z rotacją grupy acetylowej na atomie węgla C(3) oraz grupy hydroksylowej na atomie C(9). Różnice w położeniu podstawnika hydroksylowego w pozycji 9 $\alpha$  powodują zróżnicowanie teoretycznych widm ECD symulowanych dla poszczególnych konformerów (Rys 5. 16). Nie mają one dużego wpływu na kształt i intensywność pasma przy około 350 nm, jednak można zauważyć silną zależność obliczonej wartości siły rotatora charakteryzującej przejście  $\pi-\pi^*$  od położenia podstawnika.



**Ex. 1: 353 nm**  
MO 98 → MO 99 (96%)

**Ex. 2: 259 nm**  
MO 97 → MO 99 (89%)

**Ex. 3: 251 nm**  
MO 96 → MO 99 (86%)



**Rys 5. 16.** Widma teoretyczne sześciu konformerów znalezionych w zakresie 3 kcal/mol oraz udział orbitali molekularnych w przejściach elektronowych wraz z wizualizacją dla najniższej energetycznego konformera **8a(1)**.

**Tabela 5. 10.** Fragmenty konformerów *cis*-enu **8a** i **7a**. Wartość siły rotatora  $R_{vel}$  dla przejścia  $\pi-\pi^*$  podana w jednostkach  $10^{40}$  cgs.

 <b>8a</b>				
kąt torsyjny: H(22)-O(21)-C(9)-C(8) C(2)-C(3)-O(24)-C(25)	<b>8a(1);</b> $R_{vel}$ +66.2 -62.9° +90.7°	<b>8a(3);</b> $R_{vel}$ +37.8 +51.1° +91.1°	<b>8a(5);</b> $R_{vel}$ +3.1 -168.9° +90.6°	<b>7a(1);</b> $R_{vel}$ +12.1 ---- +90.5°
H(22)-O(21)-C(9)-C(8) C(2)-C(3)-O(24)-C(25)	<b>8a(2);</b> $R_{vel}$ +63.9 -63.2° +148.8°	<b>8a(4);</b> $R_{vel}$ +34.8 +50.3° +149.1°	<b>8a(6);</b> $R_{vel}$ +1.8 -169.0° +148.4°	<b>7a(2);</b> $R_{vel}$ +8.1 ---- +149.1°

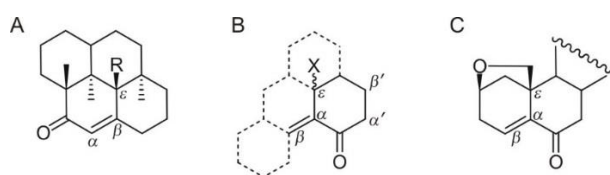
Konformery związku **8a**, w których kąt torsyjny H(22)-O(21)-C(9)-C(8) wynosi około  $-63^\circ$  (**8a(1)** i **8a(2)**), charakteryzują się najwyższą wartością siły rotatora wyznaczoną w formalizmie szybkości i wynoszącą około  $+65 \cdot 10^{-40}$  cgs (Tabela 5. 10). Z kolei gdy ten kąt torsyjny wynosi około  $+51^\circ$  (konformery **8a(3)** i **8a(4)**) siła rotatora zmniejsza się do  $+36 \cdot 10^{-40}$  cgs. Najniższe wartości przyjmuje w przypadku gdy kąt ten jest równy  $-169^\circ$  i wynosi wtedy zaledwie  $+2 \cdot 10^{-40}$  cgs (**8a(5)** i **8a(6)**). Z danych przedstawionych w tabeli wynika, że wkład grupy hydroksylowej w pozycji  $\gamma$  chromoforu może być dodatni zgodnie z postulatem Beechama<sup>[60]</sup> (konformery **8a(1)** i **8a(4)**) lub też negatywny (konformery **8a(5)** i **8a(6)**) pomimo tego samego dodatniego kąta torsyjnego ugrupowania *cis*-enonowego. Różnice są prawdopodobnie wynikiem ułożenia w przestrzeni wolnych par elektronowych atomu tlenu O(21). Zgodnie z moją wiedzą jest to pierwsza obserwacja takiego dualistycznego wpływu podstawnika na widmo ECD.

Podsumowując analizę danych otrzymanych dla  $\alpha,\beta$ -nienasyconych ketonów zawierających grupę karbonylową w pierścieniu pięcioczłonowym stwierdziłam, że zarówno dla niemalże planarnych enonów **1** i **2**, jak i posiadających skręcony chromofor **3–8b**, znak efektu Cottona pochodzącego od przejścia  $n-\pi^*$  z powodzeniem można określać z projekcji typu oktantowego pierścienia cyklopentanonu, jak również na podstawie obowiązującej odwrotnej reguły helikalności Kirka. Przeprowadzona analiza chiraloptyczna pozwoliła ponadto na stwierdzenie, że znaku kąta torsyjnego *cis*-enonu nie można korelować ze znakiem siły rotatora dla przejścia  $\pi-\pi^*$ . W przypadku *cis*-enonów zawierających skręcony chromofor **3–8b** znak pasma pochodzącego do przejścia  $n-\pi^*$  można określić również z pierwszej enonowej reguły helikalności, w której to znak efektu Cottona jest przeciwny do znaku kąta torsyjnego chromoforu (Tabela 5. 11).

**Tabela 5. 11.** Podsumowanie prób korelacji znaku efektu Cottona pochodzącego od przejścia  $n-\pi^*$  ze znakiem kąta torsyjnego modelowych *cis*-enonów na podstawie reguł helikalności (EHR – pierwsza enonowa reguła helikalności, EOHR – *cis*-enonowa odwrotna reguła helikalności Kirka); ze znakiem przewidywanym na podstawie projekcji typu oktantowego oraz określanym poprzez typ konfiguracyjny ct.

Enon	Znak CE przejścia $n-\pi^*$ (eksperymentalny i teoretyczny)	Kąt torsyjny <i>cis</i> -enonu $\omega$	Znak CE przejścia $n-\pi^*$ z EHR	Znak CE przejścia $n-\pi^*$ z EOHR	Znak CE przejścia $n-\pi^*$ na podstawie projekcji typu oktantowego	ct	Znak CE przejścia $n-\pi^*$ z ct
<b>1</b>	+	$\sim 0$	nie dotyczy	nie dotyczy	+	<i>P</i>	+
<b>2</b>	-	$\sim 0$	nie dotyczy	nie dotyczy	-	<i>M</i>	-
<b>3</b>	-	+	-	-	-	<i>M</i>	-
<b>4</b>	-	+	-	-	-	<i>M</i>	-
<b>5</b>	-	+	-	-	-	<i>M</i>	-
<b>6</b>	-	+	-	-	-	<i>M</i>	-
<b>7a,b</b>	+	-	+	+	+	<i>P</i>	+
<b>8a,b</b>	+	-	+	+	+	<i>P</i>	+

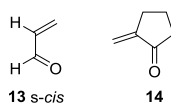
W kolejnym kroku postanowiłam sprawdzić czy istnieje zależność pomiędzy znakiem efektu Cottona przy około 350 nm, a typem konfiguracyjnym *P* i *M* wprowadzonym przez Gawrońskiego w odniesieniu do policyklicznych *trans*- i *cis*-enonów (Rys 5. 17).<sup>[20, 52, 56-57]</sup> Nomenklatura ta pozwala na jednoznaczne określenie helikalności modelowych enonów, gdyż uwzględnia obecność podstawnika na węglu  $\epsilon$ , a helikalność określana jest wartością kąta torsyjnego wyznaczanego przez układ wiązań  $C_\alpha=C_\beta-C_\epsilon-R$  (Rys 5. 17A). Przy analizie stereochemii modelowych *cis*-enonów używać będę terminu typ konfiguracyjny *P/M*, gdzie typ *P* określa helikalność prawoskrętną, a kąt torsyjny ugrupowania  $C_\beta=C_\alpha-C_\epsilon-X$  jest dodatni (Rys 5. 17B). Zakładam również, że wiązanie  $C_\epsilon-X$  jest ułożone aksjalnie lub kwasi-aksjalnie, a podstawnikami X mogą być grupy H, F, Cl, Br, OR, grupa alkilowa, atom dodatkowego pierścienia itp. (Rys 5. 17C). Poprzez analogię z dodatnią *P* oraz ujemną *M* helikalnością ugrupowania enonowego definiowaną dodatnią bądź ujemną wartością kąta  $\omega$ , wprowadziłam do opisu typu konfiguracyjnego *P* i *M* kąt  $\sigma$ , oznaczający wartość kąta torsyjnego wyznaczanego poprzez system wiązań  $C_\beta=C_\alpha-C_\epsilon-X$ .



**Rys 5. 17.** Metoda określania typu konfiguracyjnego modelowych enonów wg Gawrońskiego.

Zgodnie z wprowadzoną konwencją do typu konfiguracyjnego *P* zaliczyć można związki **1**, **7a–b** i **8a–b**, a z kolei pozostałe **2–6** zaszeregować można do typu konfiguracyjnego *M*. Na podstawie danych zamieszczonych w tabeli zauważyłam, że dla typu konfiguracyjnego *P* otrzymałam dodatni efekt Cottona pochodzący od przejścia  $n-\pi^*$ , a dla związków o typie konfiguracyjnym *M* ujemny.

W oparciu o otrzymane wyniki trudno jest jednoznacznie stwierdzić jaki czynnik tak naprawdę odpowiada za przebieg krzywej ECD cisoidowych enonów z grupą karbonylową w pierścieniu pięcioczłonowym. Aby wyjaśnić związek geometrii cząsteczki z właściwościami chiralopiecznymi postanowiłam poszerzyć badania o kolejne, najprostsze teoretyczne związki modelowe (Schemat 5. 2).



**Schemat 5. 2.**

Na przykładzie *s-cis* akroleiny **13** oraz 2-metylenocyklopentanonu **14**, sprawdziłam jak znak i wielkość kątów torsyjnych  $\omega$  oraz  $\tau$ , definiowanego jako kąt C/H–C=C(=O) gdzie C/H jest w położeniu *syn* do wiązania C–C(=O), wiążą się ze znakiem i intensywnością obliczonej siły rotatora dla przejścia elektronowego  $n-\pi^*$ . Tego typu badania były jak dotąd prowadzone jedynie dla *trans*-enonów.<sup>[52, 79]</sup> W kolejnym kroku starałam się stwierdzić, który z czynników strukturalnych, takich jak nieplanarność chromoforu czy konformacja pierścienia cyklopentanonu, ma decydujący wpływ na znak siły rotatora najniższej energetycznego pasma.

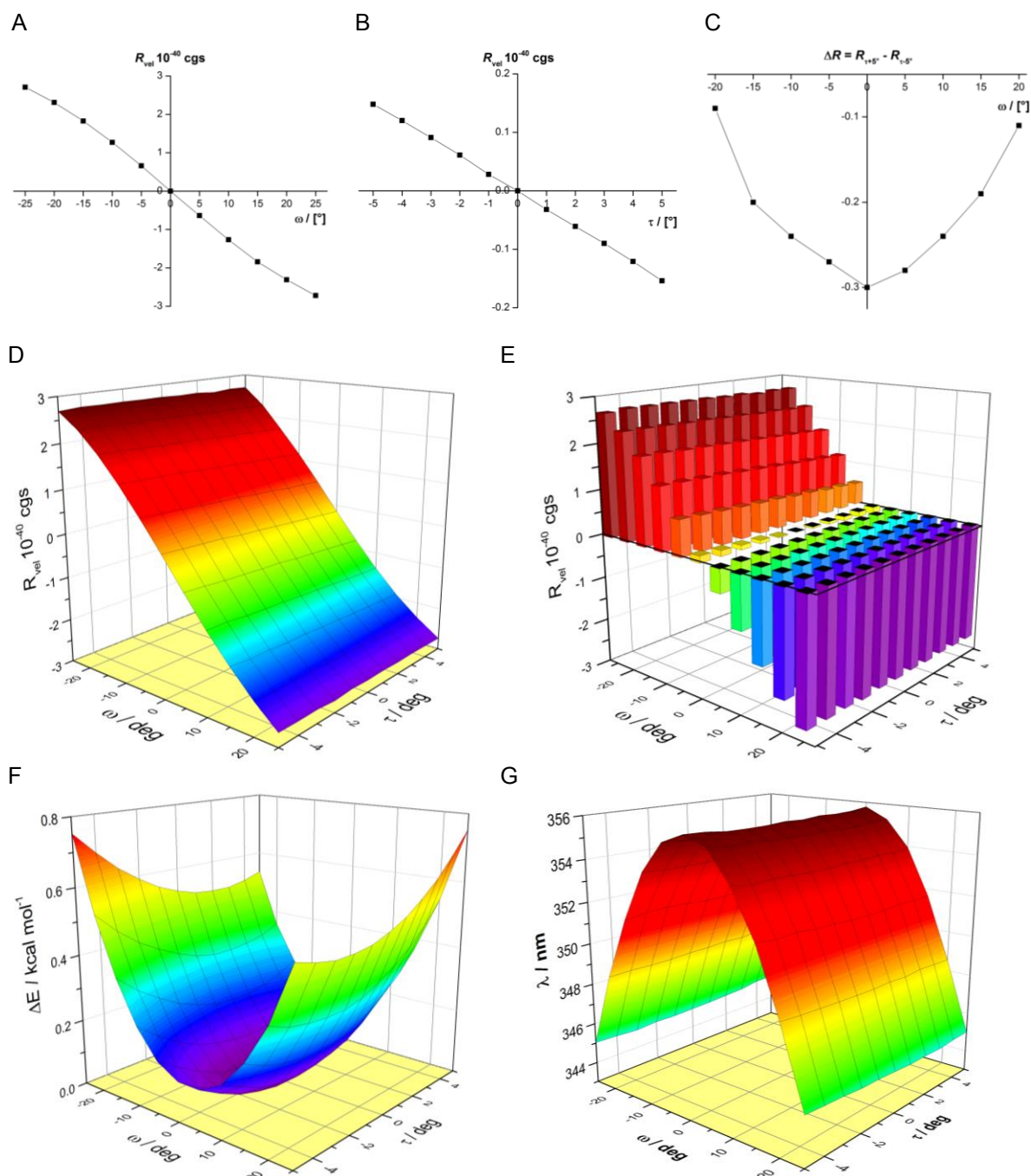
Najprostszym modelem *cis*-enonu jest *s-cis* akroleina **13**, której cząsteczka jest chiralna dla wszystkich nieplanarnych konformacji. Dla celów analizy policzone zostały wartości siły rotatora dla przejścia  $n-\pi^*$  na poziomie B3LYP/aug-cc-pVDZ/PCM(CH<sub>3</sub>CN) dla szeregu konformerów, w których kąt torsyjny  $\omega$  zmieniał się w zakresie  $-25^\circ$  do  $+25^\circ$  co  $5^\circ$ , z kolei torsja  $\tau$  w zakresie  $-5^\circ$  do  $+5^\circ$  co  $1^\circ$ . Wyniki zostały przedstawione w tabeli (Tabela 5. 12) oraz zwizualizowane na rysunku (Rys 5. 18).

**Tabela 5. 12.** Zależność obliczonej siły rotatora  $R_{\text{vel}}$  [ $10^{-40}$  cgs] od wartości kątów torsyjnych  $\omega$  i  $\tau$ , oraz obliczona wartość  $\Delta R=R_{\tau+5^\circ}-R_{\tau-5^\circ}$  dla danego kąta torsyjnego  $\omega$  dla *s-cis* akroleiny **13**.

		$\omega$ [°]										
		-25	-20	-15	-10	-5	0	+5	+10	+15	+20	+25
$\tau$ [°]	-5	2.688	2.359	1.914	1.384	0.788	0.148	-0.511	-1.148	-1.728	-2.251	-2.692
	-4	2.723	2.355	1.904	1.365	0.760	0.123	-0.541	-1.149	-1.768	-2.266	-2.704
	-3	2.713	2.346	1.878	1.343	0.733	0.096	-0.578	-1.193	-1.767	-2.276	-2.696
	-2	2.715	2.330	1.864	1.331	0.705	0.071	-0.599	-1.219	-1.807	-2.288	-2.739
	-1	2.706	2.334	1.846	1.296	0.677	0.024	-0.626	-1.243	-1.808	-2.298	-2.705
	0	2.707	2.311	1.827	1.271	0.660	0.000	-0.638	-1.267	-1.843	-2.308	-2.720
	+1	2.691	2.310	1.806	1.246	0.620	-0.037	-0.686	-1.296	-1.847	-2.321	-2.709
	+2	2.696	2.279	1.786	1.213	0.602	-0.061	-0.705	-1.316	-1.873	-2.332	-2.725
	+3	2.657	2.289	1.769	1.191	0.555	-0.099	-0.733	-1.350	-1.885	-2.348	-2.713
	+4	2.692	2.265	1.748	1.169	0.543	-0.121	-0.763	-1.366	-1.911	-2.354	-2.725
	+5	2.684	2.271	1.716	1.141	0.516	-0.154	-0.792	-1.386	-1.917	-2.360	-2.738
$\Delta R$			-0.088	-0.198	-0.243	-0.272	-0.302	-0.281	-0.238	-0.189	-0.109	

Na podstawie danych przedstawionych na rysunku (Rys 5. 18A) zauważyłam, że dla konformerów charakteryzujących się planarnym wiązaniem C=C (kąt torsyjny  $\tau$  równy  $0^\circ$ ) dodatni kąt torsyjny ugrupowania enonowego  $\omega$  skutkuje ujemną wartością siły rotatora obliczoną dla przejścia  $n-\pi^*$  i odwrotnie. Wynik ten jest zgodny z pierwszą enonową regułą helikalności, jak również z odwrotną regułą helikalności Kirka. Warto zauważyć jednak, że obliczona wartość siły rotatora  $R_{\text{vel}}$  dla tego przejścia nie jest prostą funkcją zależną jedynie od kąta torsyjnego  $\omega$ . Istotny wpływ ma również kąt  $\tau$ , opisujący zmiany planarności wiązania C=C. I tak, dla wszystkich konformerów z planarnym enonem ( $\omega = 0^\circ$ ) oraz z kątem  $\tau$  przyjmującym wartości ujemne

otrzymałam dodatnią wartość siły rotatora  $R_{\text{vel}}$  i odwrotnie, gdy kąt  $\tau$  jest dodatni siła rotatora jest ujemna (Rys 5. 18B). Wynika z tego, że zależność intensywności i znaku siły rotatora od wartości kątów torsyjnych  $\tau$  i  $\omega$  jest taka sama. Najwyższa wartość siły rotatora związana ze skręceniem wiązania C=C (kąt  $\tau$ ) ma mniejszą intensywność niż ta sama dla skręconego enonu (kąt  $\omega$ ).



**Rys 5. 18.** Wartość siły rotatora  $R_{\text{vel}}$  dla najniższej energetycznego przejścia elektronowego *cis*-akroleiny **13** w funkcji A) kąta torsyjnego  $\omega$ , dla  $\tau=0^\circ$ ; B) kąta torsyjnego  $\tau$ , dla  $\omega=0^\circ$ . C) Wykres wkładu siły rotatora  $\Delta R=R_{\tau+5^\circ}-R_{\tau-5^\circ}$  w funkcji kąta torsyjnego  $\omega$ . Wykresy 3D zależności obliczonej siły rotatora  $R_{\text{vel}}$  (D i E), zmian energii (F) oraz długości fali (G) w funkcji kątów torsyjnych  $\omega$  i  $\tau$ . Obliczenia wykonane na poziomie teorii B3LYP/aug-cc-pVDZ/PCM(CH $_3$ CN).



Wzajemny wpływ kątów  $\omega$  i  $\tau$  na wartość siły rotatora dla przejścia  $n-\pi^*$  przedstawiłam na rysunku (Rys 5. 18D i E). Wynika z nich, że dużo większy wpływ na znak i intensywność  $R$  ma kąt  $\omega$ , jednak w przypadku słabo skręconego chromoforu (zakres  $\omega$  od  $-2^\circ$  do  $+2^\circ$ ) wpływ kąta  $\tau$  staje się istotniejszy. Udział nieplanarności wiązania C=C (kąta  $\tau$ ) do wartości siły rotatora definiowany jako  $\Delta R = R_{\tau+5^\circ} - R_{\tau-5^\circ}$ , jest największy właśnie dla kąta  $\omega = 0^\circ$  (ok  $-0.30 \times 10^{-40}$  jednostek cgs), a staje się bliski 0 dla kątów  $\omega \pm 25^\circ$  (Rys 5. 18C). Podsumowując, bardziej dodatni kąt  $\tau$  generuje bardziej ujemną wartość siły rotatora i odwrotnie, bardziej ujemny kąt  $\tau$  sprawia, że wartość siły rotatora jest bardziej dodatnia.

Podobna analiza została przeprowadzona dla 2-metylenocyklopentanonu **14**. Na podstawie analizy konformacyjnej stwierdziłam obecność dwóch enancjomerycznych konformerów o przeciwnej helikalności  $P$  i  $M$ , dla których wartość kąta torsyjnego  $\omega$  wynosi odpowiednio  $+5.2^\circ$  i  $-5.2^\circ$ . Z kolei wartość kąta  $\tau$  równa jest dla konformeru o helikalności  $P$   $-1.5^\circ$ , a dla drugiego  $+1.5^\circ$ . Podobnie jak w przypadku *cis*-akroleiny policzyłam wartości siły rotatora dla szerokiego spektrum konformerów  $P$  i  $M$  zmieniając kąt torsyjny ugrupowania enonowego  $\omega$  w zakresie od  $-25^\circ$  do  $+25^\circ$  co  $5^\circ$ . Z kolei kąt charakteryzujący skręcenie enu  $\tau$  zmieniany był w zakresie od  $-5^\circ$  do  $+5^\circ$  co  $1^\circ$ . Obliczenia wykonałam na poziomie teorii B3LYP/aug-cc-pVDZ/PCM(CH<sub>3</sub>CN). Wyniki obliczeń zebrałam w tabelach (Tabela 5. 13 i Tabela 5. 14), a zależności pomiędzy poszczególnymi parametrami przedstawiłam, podobnie jak w przypadku *cis*-akroleiny na wykresach (Rys 5. 19 i Rys 5. 20).

Zależność intensywności siły rotatora od wartości kątów  $\omega$  i  $\tau$  dla obu enancjomerycznych konformerów 2-metylenocyklopentanonu **14** mają podobny przebieg do tego jaki obserwowaliśmy dla *cis*-akroleiny **13**. Wartość siły rotatora maleje wraz ze wzrostem wartości tychże kątów (Rys 5. 19A i B, Rys 5. 20A i B). Dla konformeru o helikalności  $P$  niemal w całym badanym zakresie siła rotatora przyjmowała wartości dodatnie zmieniając znak na ujemny przy kącie  $\omega$  wynoszącym około  $22^\circ$ . Dla 2-metylenocyklopentanonu **14** o helikalności  $M$  wartości dodatnie siły rotatora obserwowałam jedynie dla konformerów o kącie  $\omega$  mniejszym od  $-22^\circ$ . W pozostałych przypadkach były to wartości ujemne. Zależność intensywności siły rotatora  $R_{\text{vel}}$  od skręcenia wiązania C=C definiowanego poprzez  $\tau$  dla obu enancjomerycznych konformerów również ma charakter malejący wraz ze wzrostem wartości wspomnianego kąta. W przypadku konformeru o helikalności  $P$ ,  $R_{\text{vel}}$  przyjmuje wartości dodatnie w całym badanym zakresie, podczas gdy dla konformeru  $M$  ujemne. Zależność odchylenia od planarności wiązania C=C (kąta  $\tau$ ) do wartości siły rotatora ( $\Delta R$ ) dla enancjomeru  $P$  jest największa dla kąta  $\omega = +5^\circ$  (ok  $-0.33 \times 10^{-40}$  jednostek



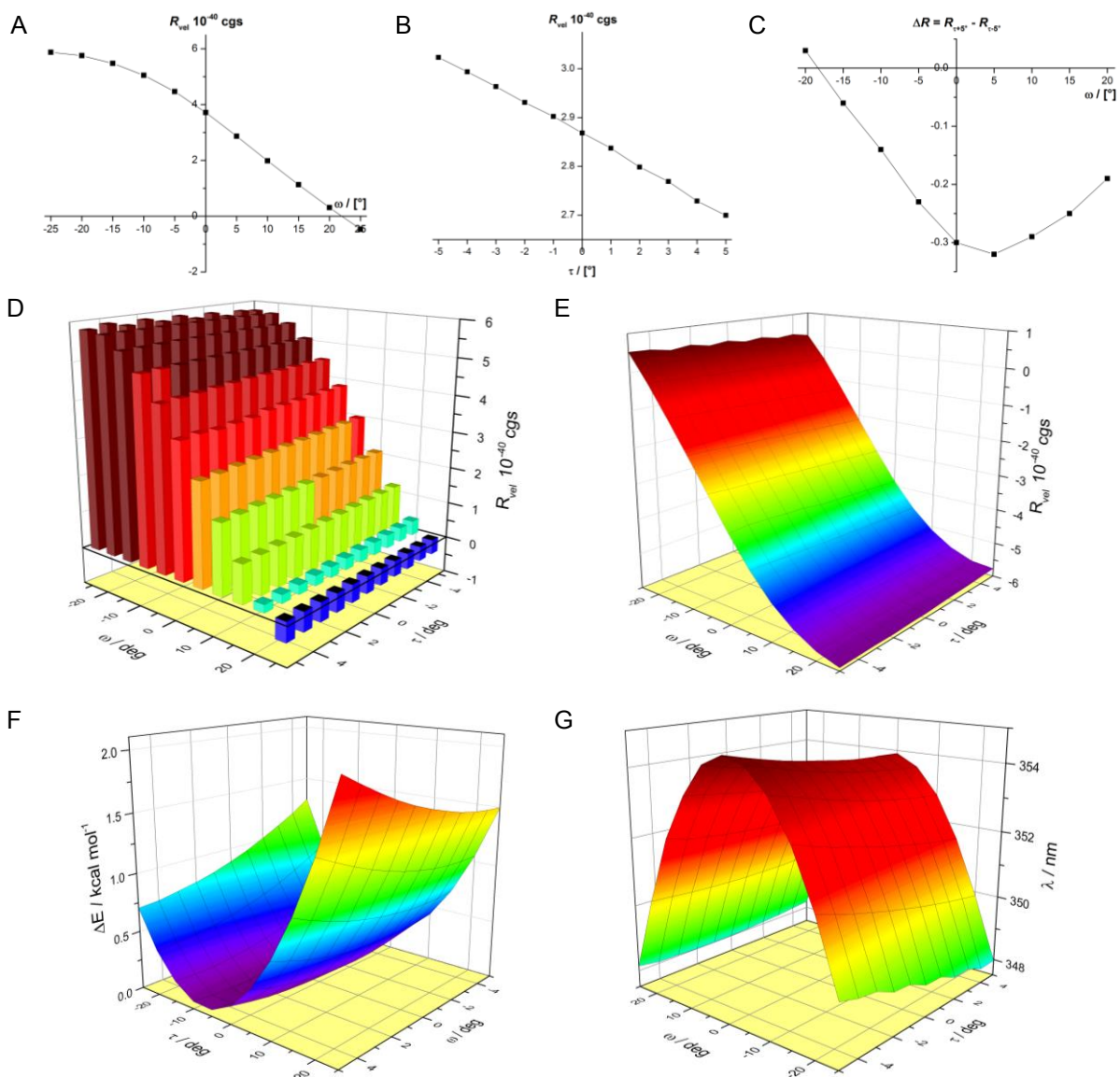
cgs), a staje się bliska 0 dla kąta  $\omega = -18^\circ$  (Rys 5. 19C). W przypadku enancjomeru (*M*),  $\Delta R$  największą wartość przyjmuje dla  $\omega = -5^\circ$  (ok  $-0.33 \times 10^{-40}$  jednostek cgs), a zerowa jest dla  $\omega = +18^\circ$  (Rys 5. 20C). Z powyższych rozważań wynika, że wpływ kąta  $\tau$  na znak i intensywność siły rotatora obliczonego dla przejścia  $n-\pi^*$  jest zdecydowanie mniejszy niż kąta  $\omega$ .

**Tabela 5. 13.** Zależność obliczonej siły rotatora  $R_{vel}$  [ $10^{-40}$  cgs] od wartości kątów torsyjnych  $\omega$  i  $\tau$ , oraz obliczona wartość  $\Delta R = R_{\tau+5^\circ} - R_{\tau-5^\circ}$  dla danego kąta torsyjnego  $\omega$  dla konformerów 2-metylenocyklopentanonu **14** o helikalności *P*.

		$\omega$ [°]										
		-25	-20	-15	-10	-5	0	+5	+10	+15	+20	+25
$\tau$ [°]	-5	5.765	5.721	5.487	5.101	4.553	3.856	3.023	2.131	1.251	0.392	-0.403
	-4	5.803	5.736	5.490	5.091	4.546	3.833	2.994	2.105	1.221	0.379	-0.397
	-3	5.712	5.741	5.487	5.084	4.528	3.804	2.963	2.075	1.199	0.361	-0.428
	-2	5.843	5.748	5.493	5.077	4.513	3.770	2.931	2.046	1.175	0.346	-0.433
	-1	5.755	5.754	5.484	5.063	4.489	3.751	2.902	2.016	1.149	0.326	-0.458
	0	5.877	5.756	5.476	5.051	4.470	3.718	2.869	1.986	1.127	0.306	-0.469
	+1	5.786	5.756	5.468	5.036	4.443	3.631	2.837	1.956	1.105	0.281	-0.482
	+2	5.894	5.762	5.463	5.019	4.413	3.599	2.799	1.926	1.077	0.264	-0.499
	+3	5.802	5.758	5.451	5.000	4.385	3.561	2.769	1.899	1.053	0.242	-0.509
	+4	5.905	5.760	5.437	4.984	4.354	3.589	2.729	1.867	1.028	0.221	-0.516
+5	5.816	5.752	5.424	4.960	4.325	3.553	2.700	1.839	1.002	0.203	-0.529	
$\Delta R^a$			+0.031	-0.063	-0.141	-0.228	-0.303	-0.323	-0.292	-0.249	-0.189	

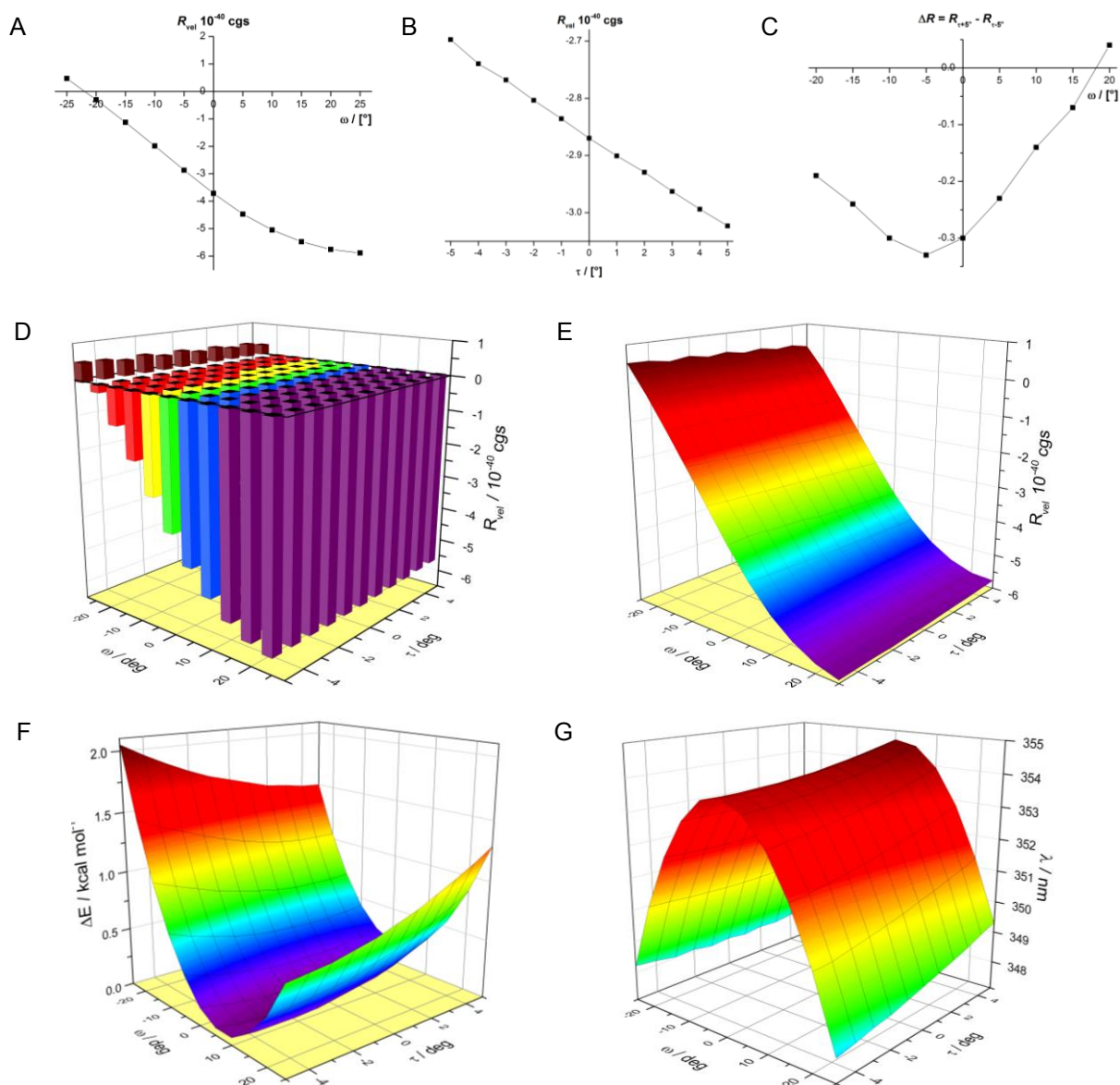
**Tabela 5. 14.** Zależność obliczonej siły rotatora  $R_{vel}$  [ $10^{-40}$  cgs] od wartości kątów torsyjnych  $\omega$  i  $\tau$ , oraz obliczona wartość  $\Delta R = R_{\tau+5^\circ} - R_{\tau-5^\circ}$  dla danego kąta torsyjnego  $\omega$  dla konformerów 2-metylenocyklopentanonu **14** o helikalności *M*.

		$\omega$ [°]										
		-25	-20	-15	-10	-5	0	+5	+10	+15	+20	+25
$\tau$ [°]	-5	0.531	-0.198	-1.002	-1.837	-2.697	-3.554	-4.326	-4.961	-5.425	-5.755	-5.918
	-4	0.514	-0.215	-1.031	-1.862	-2.740	-3.526	-4.354	-4.982	-5.436	-5.757	-5.911
	-3	0.429	-0.244	-1.052	-1.899	-2.768	-3.561	-4.386	-5.002	-5.452	-5.762	-5.897
	-2	0.500	-0.265	-1.079	-1.927	-2.804	-3.596	-4.415	-5.017	-5.461	-5.762	-5.911
	-1	0.405	-0.284	-1.105	-1.957	-2.836	-3.633	-4.443	-5.037	-5.470	-5.758	-5.888
	0	0.469	-0.302	-1.128	-1.985	-2.870	-3.717	-4.470	-5.047	-5.475	-5.757	-5.886
	+1	0.377	-0.326	-1.148	-2.017	-2.901	-3.751	-4.489	-5.066	-5.487	-5.754	-5.860
	+2	0.433	-0.345	-1.176	-2.047	-2.929	-3.771	-4.511	-5.075	-5.489	-5.749	-5.837
	+3	0.350	-0.363	-1.198	-2.076	-2.963	-3.805	-4.528	-5.085	-5.490	-5.741	-5.820
	+4	0.395	-0.376	-1.224	-2.105	-2.994	-3.830	-4.547	-5.090	-5.489	-5.733	-5.791
+5	0.303	-0.392	-1.246	-2.134	-3.023	-3.856	-4.558	-5.102	-5.490	-5.719	-5.768	
$\Delta R$			-0.194	-0.244	-0.297	-0.326	-0.302	-0.232	-0.141	-0.065	+0.036	



**Rys 5. 19.** Wartość siły rotatora  $R_{\text{vel}}$  dla najniższej energetycznego przejścia elektronowego 2-metylenocyklopentanonu **14** o helikalności  $P$  w funkcji A) kąta torsyjnego  $\omega$ , dla  $\tau=0^\circ$ ; B) kąta torsyjnego  $\tau$ , dla  $\omega=0^\circ$ . C) Wykres wkładu siły rotatora  $\Delta R=R_{\tau+5^\circ}-R_{\tau-5^\circ}$  w funkcji kąta torsyjnego  $\omega$ . Wykresy 3D zależności obliczonej siły rotatora  $R_{\text{vel}}$  (D i E), zmian energii (F) oraz długości fali (G) w funkcji kątów torsyjnych  $\omega$  i  $\tau$ . Obliczenia wykonane na poziomie teorii B3LYP/aug-cc-pVDZ/PCM(CH<sub>3</sub>CN).

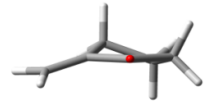
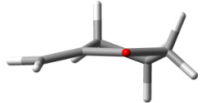

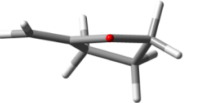




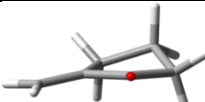
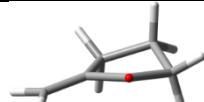
Najistotniejszym wnioskiem z powyższej analizy jest to, że w przeciwieństwie do *cis*-akroleiny, dla obu enancjomerycznych form 2-metylenocyklopentanonu nie obserwujemy zgodności ani z odwrotną regułą helikalności Kirka, ani z pierwszą enonową regułą helikalności. Dla  $P$ -konformeru niemalże w całym badanym zakresie, zarówno dla ujemnych, jak i dodatnich kątów torsyjnych  $\omega$ , wyliczone wartości siły rotatora dla przejścia  $n-\pi^*$  są dodatnie. Analogiczna sytuacja ma miejsce w przypadku cząsteczki o helikalności  $M$ , z tym że obliczone wartości  $R_{\text{vel}}$  są ujemne.



**Rys 5. 20.** Wartość siły rotatora  $R_{vel}$  dla najniższej energetycznego przejścia elektronowego 2-metylenocyklopentanonu **14** o helikalności  $M$  w funkcji A) kąta torsyjnego  $\omega$ , dla  $\tau=0^\circ$ ; B) kąta torsyjnego  $\tau$ , dla  $\omega=0^\circ$ . C) Wykres wkładu siły rotatora  $\Delta R=R_{\tau+5^\circ}-R_{\tau-5^\circ}$  w funkcji kąta torsyjnego  $\omega$ . Wykresy 3D zależności obliczonej siły rotatora  $R_{vel}$  (D i E), zmian energii (F) oraz długości fali (G) w funkcji kątów torsyjnych  $\omega$  i  $\tau$ . Obliczenia wykonane na poziomie teorii B3LYP/aug-cc-pVDZ/PCM(CH<sub>3</sub>CN).

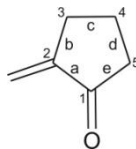
Na podstawie przeprowadzonej dla 2-metylenocyklopentanonu **14** analizy zauważyłam możliwość występowania innych konformacji pierścienia cyklopentanonu, niż obserwowane w zsyntetyzowanych związkach **1–8b**. Na przykład konformacje E(5 $\beta$ ) i E(5 $\alpha$ ) pierścienia pięcioczłonowego przyjmowane przy dostatecznie dużych wartościach kąta  $\omega$  (Tabela 5. 15).

**Tabela 5. 15.** Główne konformery 2-metylenocyklopentanonu **14**.

konformery o helikalności <i>P</i>				
$\omega -25^\circ, \tau 0^\circ; R+$ E(3 $\beta$ )	$\omega -15^\circ, \tau 0^\circ; R+$ HC(3 $\beta, 4\alpha$ )	$\omega 0^\circ, \tau 0^\circ; R+$ E(4 $\alpha$ )	$\omega +15^\circ, \tau 0^\circ; R+$ E(4 $\alpha$ )	$\omega +25^\circ, \tau 0^\circ; R-$ E(5 $\beta$ )
				
konformery o helikalności <i>M</i>				
$\omega +25^\circ, \tau 0^\circ; R-$ E(3 $\alpha$ )	$\omega +15^\circ, \tau 0^\circ; R-$ HC(3 $\alpha, 4\beta$ )	$\omega 0^\circ, \tau 0^\circ; R-$ E(4 $\beta$ )	$\omega -15^\circ, 0^\circ; R-$ E(4 $\beta$ )	$\omega -25^\circ, \tau 0^\circ; R+$ E(5 $\alpha$ )
				

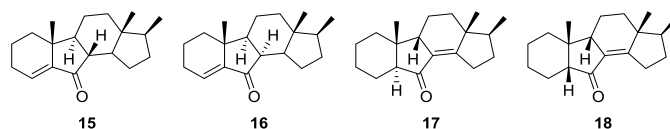
Poniżej, w tabeli przedstawiłam porównanie wybranych parametrów najważniejszych enancjomerycznych konformerów związku **14** (Tabela 5. 16). Dla struktur o helikalności *P* o kącie  $\omega$  ujemnym i równym zero zauważyłam, że wartości kątów a–e opisujących konformację pierścienia 2-metylenocyklopentanonu, układają się w sekwencję znaków  $[-,+,-,+,-]$ . Dla konformerów o kącie  $\omega$  z zakresu od  $+5^\circ$  do  $+15^\circ$  sekwencja wspomnianych znaków zmienia się na  $[+,+,-,+,-]$ . Ponadto określenie typu konfiguracyjnego enonu (ct) staje się niemożliwe dla struktur o kącie  $\omega$  wynoszącym powyżej  $15^\circ$ . Jak już wcześniej wspominałam dla kątów  $\omega$  powyżej  $+22^\circ$  następuje także zmiana znaku siły rotatora  $R_{vel}$ . Analogicznie zachowuje się seria konformerów o helikalności *M*, z tym że zmiany obserwujemy dla struktur o odwrotnych znakach kątów a–e i  $\omega$ .

**Tabela 5. 16.** Porównanie wybranych parametrów konformerów 2-metylenocyklopentanonu **14**: typu konfiguracyjnego enonu (ct), wartości kąta torsyjnego definiującego tenże typ ( $\sigma$ ), kątów torsyjnych wyznaczanych przez chromofor enonowy ( $\omega$ ), znaków kątów torsyjnych charakteryzujących konformację pierścienia 2-metylenocyklopentanonu (a–e) oraz obliczonych wartości siły rotatora ( $R_{vel}$  w jednostkach  $10^{-40}$  cgs).



konformery o helikalności <i>P</i>										konformery o helikalności <i>M</i>									
$n-\pi^*$ $R_{vel}$	ct	Kąt torsyjny [°]								ct	Kąt torsyjny [°]								$n-\pi^*$ $R_{vel}$
		$\sigma$	$\omega$	$\tau$	a	b	c	d	e		$\sigma$	$\omega$	$\tau$	a	b	c	d	e	
+5.9	<i>P</i>	+99.9	-25	0	-	+	-	+	-	<i>M</i>	-99.9	+25	0	+	-	+	-	+	-5.9
+5.5	<i>P</i>	+93.1	-15	0	-	+	-	+	-	<i>M</i>	-93.1	+15	0	+	-	+	-	+	-5.5
+3.7	<i>P</i>	+82.5	0	0	-	+	-	+	-	<i>M</i>	-82.5	0	0	+	-	+	-	+	-3.7
Zmiana znaku kąta torsyjnego "a"																			
+2.9	<i>P</i>	+78.8	+5	0	+	+	-	+	-	<i>M</i>	-78.8	-5	0	-	-	+	-	+	-2.9
+2.0	<i>P</i>	+74.9	+10	0	+	+	-	+	-	<i>M</i>	-74.9	-10	0	-	-	+	-	+	-2.0
+1.1	<i>P</i>	+71.1	+15	0	+	+	-	+	-	<i>M</i>	-71.1	-15	0	-	-	+	-	+	-1.1
Brak możliwości określenia typu konfiguracyjnego (ct)																			
+0.3	?	+67.2 lub -51.7	+20	0	+	+	-	+	-	?	-67.2 lub +51.7	-20	0	-	-	+	-	+	-0.3
Zmiana znaku siły rotatora ( <i>R</i> )																			
-0.5	?	+63.3 lub -55.6	+25	0	+	+	-	+	-	?	-63.3 lub +55.6	-25	0	-	-	+	-	+	+0.5

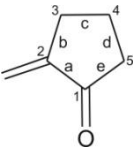
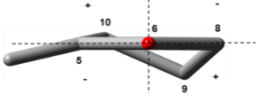
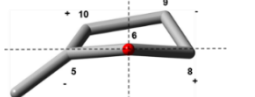
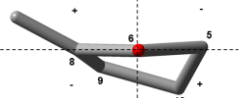
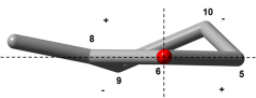
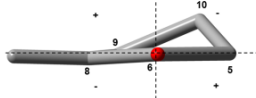
Jak dotąd wszystkie związki modelowe posiadały kondensację *trans* pierścieni szkieletu steroidowego, co wiązało się z tym że pierścień cyclopentanonu przyjmował konformację bliską kopertowej lub półkrzesłową. W kolejnym kroku postanowiłam poszerzyć badania o związki teoretyczne **15–18** z pierścieniem cyclopentanonu zlokalizowanym wewnątrz szkieletu steroidowego, o większej ilości kondensacji *cis* pierścieni (Schemat 5. 3). Ich struktura została tak zaplanowana, aby pierścień cyclopentanonu przyjmował inną konformację niż te, które obserwowaliśmy w otrzymanych eksperymentalnie enonach **1-8b**.



**Schemat 5. 3.**

Zaprojektowane związki teoretyczne charakteryzują się bardzo małą labilnością, co znalazło odzwierciedlenie w wynikach analizy konformacyjnej, gdzie tylko dla związku **18** podczas analizy konformacyjnej znaleziono drugi konformer stanowiący powyżej 10% populacji (Tabela 5. 17).

**Tabela 5. 17.** Różnice energii Gibbsa ( $\Delta G$ ), zawartość procentowa (%), wybrane kąty torsyjne [ $^\circ$ ] (gdzie  $\omega$  – kąt torsyjny ugrupowania enonowego O=C–C=C), obliczone wartości siły rotatora  $R_{\text{vel}}$  dla przejść  $n-\pi^*$  i  $\pi-\pi^*$  oraz rzuty pierścienia cyklopentanonu w projekcji typu oktantowego znalezionych konformerów *cis*-enonów **15–18** (obliczenia wykonane na poziomie B3LYP/TZVP/PCM(CH<sub>3</sub>CN)).

Konformer	$\Delta G$ [kcal·mol <sup>-1</sup> ]	Populacja [%]	Kąt torsyjny [ $^\circ$ ]						$R_{\text{vel}}(\lambda_{\text{max}})$ [10 <sup>-39</sup> cgs (nm)]		
			$\omega$	a	b	c	d	e	$n-\pi^*$	$\pi-\pi^*$	
<b>15(1)</b>	0.00	100.0	-15.6	-4.1	+26.9	-39.3	+38.0	-20.8	+6.6 (342)	-35.1 (244)	
<b>16(1)</b>	0.00	98.7	-37.6	-24.7	+5.6	+15.3	-30.3	+33.5	+2.0 (331)	+5.4 (245)	
<b>17(1)</b>	0.00	100.0	+32.2	+16.3	+7.9	-28.3	+38.6	-34.2	+1.7 (329)	+9.7 (252)	
<b>18(1)</b>	0.00	84.7	+12.0	+4.7	-26.8	+37.5	-34.8	+19.5	-3.7 (340)	+14.7 (259)	
<b>18(2)</b>	1.71	15.3	+5.8	-2.8	-19.8	+33.7	-35.4	+24.4	-10.3 (343)	-32.6 (259)	
			<b>15(1)</b> E(4 $\alpha$ )			<b>16(1)</b> E(9 $\alpha$ )					
											
<b>17(1)</b> E(9 $\alpha$ )			<b>18(1)</b> HC(3 $\alpha$ ,4 $\beta$ )			<b>18(2)</b> E(4 $\beta$ )					
											

Optymalizacja geometrii oraz symulacje krzywych ECD dla wspomnianych teoretycznych związków modelowych wykonałam na poziomie B3LYP/TZVP/PCM(CH<sub>3</sub>CN). Dla związku **15** stwierdziłam dodatni efekt Cottona dla przejścia  $n-\pi^*$ , a ujemny dla przejścia  $\pi-\pi^*$  przy ujemnym diagnostycznym kącie torsyjnym ugrupowania *cis*-enonowego. Pierścień cyklopentanonu przyjmuje konformację zbliżoną do kopertowej E(4 $\alpha$ ), a wkład w dodatnie sektory atomów węgla C(9) i C(10) pozostaje w zgodzie z obliczonym dodatnim znakiem efektu pochodzącego od przejścia  $n-\pi^*$ . Znak tegoż pasma można prawidłowo określić również na podstawie typu konfiguracyjnego enonu (typ *P* dla kąta  $\sigma$  +100.8 $^\circ$ ) oraz na podstawie pierwszej enonowej reguły helikalności oraz odwrotnej reguły helikalności Kirka.

W przypadku związku modelowego **16** dla dominującego konformeru o silnie skręconym chromoforze (-37.6 $^\circ$ ) obliczone wartości sił rotatora dla przejść  $n-\pi^*$  i  $\pi-\pi^*$  są tego samego znaku i dodatnie. Odwrotna *cis*-enonowa reguła helikalności Kirka oraz pierwsza enonowa reguła helikalności pozwala zatem na poprawne określenie znaku tylko efektu przy około 330 nm. Pierścień cyklopentanonu przyjmuje konformację zbliżoną do kopertowej E(5 $\alpha$ ) nie obserwowaną we wcześniej badanych enonach. Z kolei na podstawie projekcji typu oktantowego nie jestem w stanie określić znaku efektu Cottona dla przejścia  $n-\pi^*$ , gdyż atomy węgla C(9) i C(10) leżą w sektorach o przeciwnych znakach. Takie ułożenie powoduje niwelowanie się tych wkładów. Możliwe było jednak określenie znaku diagnostycznego pasma poprzez typ konfiguracyjny (typ *P* dla  $\sigma$  +83.1 $^\circ$ ).

Jedyny znaleziony konformer dla związku teoretycznego **17(1)** charakteryzuje silnie dodatni kąt  $\omega$  (+32.2°) oraz silnie ujemny kąt  $\tau$  (-10.3°). Przeprowadzone dla niego obliczenia wykazały dodatnie efekty Cottona zarówno dla przejścia  $n-\pi^*$ , jak i  $\pi-\pi^*$ . W tym przypadku po raz pierwszy nie znajdują zastosowania ani odwrotna reguła helikalności Kirka ani pierwsza enonowa reguła helikalności. Pierścień cyklopentanonu enonu **17** przyjmuje również konformację zbliżoną do kopertowej. W jego projekcji oktantowej widzimy, że atomy węgla C(9) i C(10) leżą w sektorach o przeciwnych znakach. Pomimo to, że w dużej mierze wkłady te się znoszą, wydaje się, że udział w dodatnim sektorze węgla C(10) jest większy i na takiej podstawie możemy spodziewać się słabego dodatniego efektu Cottona dla przejścia  $n-\pi^*$ . Dla tego enonu niemożliwe jest prawidłowe określenie znaku diagnostycznego pasma na podstawie typu konfiguracyjnego ( $M$  dla  $\sigma$  -75.7°).

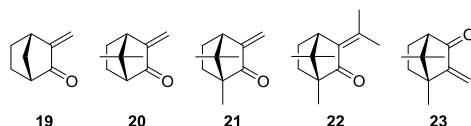
Dla modelowego *cis*-enonu **18** analiza konformacyjna wykazała istnienie dwóch konformerów, charakteryzujących się dodatnim kątem torsyjnym  $\omega$  (+12.0° i +5.8°). Różnią się one znakiem kąta charakteryzującego skręcenie enu, który dla pierwszego z nich wynosi -4.0°, a dla drugiego +9.6°. Obliczone widma ECD także się różnią. Efekty Cottona dla przejść  $n-\pi^*$  i  $\pi-\pi^*$  dla konformeru **18(1)** są przeciwnych znaków i są odpowiednio ujemne i dodatnie. Z kolei dla konformeru **18(2)** siły rotatora dla obu wspomnianych przejść elektronowych są tożsame i ujemne. Konformacja pierścienia cyklopentanonu jest w obu konformerach podobna, dla **18(1)** półkrzesłowa HC(3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ), a dla **18(2)** zbliżona do kopertowej E(4 $\beta$ ). Na podstawie projekcji oktantowej w obu przypadkach prawidłowo można przewidzieć znak diagnostycznego efektu przy około 340 nm. Także zastosowanie pierwszej enonowej reguły helikalności i odwrotnej reguły helikalności Kirka oraz określenie znaku na podstawie typu konfiguracyjnego (dla obu konformerów  $M$ ) prowadzi do poprawnego wyniku. Zmiany strukturalne związane z różnicami w wartościach kątów  $\omega$  i  $\tau$  w obu konformerach, generują duże zmiany w obliczonych intensywnościach oraz znakach sił rotatora dla przejść  $n-\pi^*$  i  $\pi-\pi^*$ . We wcześniej badanych enonach nie obserwowaliśmy takiego zjawiska ze względu na małe zmiany kątów  $\omega$  i  $\tau$  dla znalezionych konformerów.

Podsumowując możliwość zastosowania obowiązujących reguł do określania konfiguracji absolutnej *cis*-enonów z grupą karbonylową w pierścieniu pięcioczłonowym, w oparciu o przeprowadzoną analizę stwierdziłam, że żadna ze stosowanych metod nie może być stosowana z pełnym zaufaniem. Zarówno w przypadku stosowania pierwszej enonowej reguły helikalności, reguły helikalności Kirka, typu konfiguracyjnego „ct”, jak i projekcji typu oktantowego do określania znaku diagnostycznego efektu Cottona wśród badanych związków modelowych

możliwe jest uzyskanie błędnego przypisania. Co istotne, wielkości i intensywność kątów torsyjnych  $\omega$  i  $\tau$  *cis*-enonu nie znajdują odzwierciedlenia w wartościach, czy też intensywności siły rotatora obliczonej dla przejść elektronowych  $n-\pi^*$  i  $\pi-\pi^*$ .

W celu zobrazowania wpływu geometrii badanych *cis*-enonów **1–8b** oraz **15–18** na przebieg widma ECD przedstawiłam w tabeli (Tabela 5. 18) zależność pomiędzy kątami torsyjnymi charakteryzującymi pierścień 2-metylenocyklopentanonu, a obliczonymi wartościami sił rotatora dla przejść elektronowych  $n-\pi^*$  i  $\pi-\pi^*$ . W tabeli konformery zostały uszeregowane zgodnie ze znakiem efektu Cottona diagnostycznego pasma przy około 330 nm. Analizując zebrane wyniki zauważyłam, że znak wspomnianego efektu można powiązać ze znakiem kąta torsyjnego „b”, określającego również helikalność konformeru (*P* lub *M*). I tak, dodatni znak kąta „b” wskazuje na dodatni znak efektu Cottona dla przejścia  $n-\pi^*$ , i odwrotnie. A zatem, także helikalność pierścienia 2-metylenocyklopentanonu determinuje znak diagnostycznego pasma. Innymi słowy, dla konformerów o helikalności *P* obliczone wartości siły rotatora dla przejścia  $n-\pi^*$  są dodatnie, a dla tych o helikalności *M* ujemne. Prezentowane wyniki wyraźnie wskazują na dużo większy wpływ na kształt widm ECD konformacji pierścienia cyklopentanonu niż skręcenia enonu i enu w badanym chromoforze.

Przeprowadzone rozważania pozwoliły mi na sformułowanie reguły korelującej znak kąta torsyjnego „b” ze znakiem efektu Cottona dla przejścia  $n-\pi^*$ . Zaproponowane rozwiązanie może być z powodzeniem stosowane do wszystkich *cis*-enonów zawierających fragment 2-metylenocyklopentanonowy, a więc reguła powinna też być użyteczna dla *cis*-enonów z praktycznie planarnym chromoforem, obserwowanym w pochodnych bicyklo[2.2.1]heptan-2-onu **19–23** (Schemat 5. 4).<sup>[76]</sup> Po optymalizacji geometrii oraz obliczeniach widm ECD tychże układów potwierdziło się to przypuszczenie, gdyż również w tym przypadku znak kąta torsyjnego „b” koreluje prawidłowo ze znakiem zmierzonego efektu Cottona (Tabela 5. 18). Wydaje się jednak, że nowa reguła nie znajduje zastosowania dla *cis*-enonów z rozszerzonym systemem wiązań podwójnych oraz takich, w których węgiel  $\gamma$  chromoforu uczestniczy w innym systemie wiązań  $\pi$ .



**Schemat 5. 4.**

Podsumowując, najistotniejszym wynikiem tej części dysertacji jest sformułowana nowa reguła helikalności wiążąca znak kąta torsyjnego „b” ze znakiem efektu Cottona dla przejścia



$n-\pi^*$  znajdująca zastosowanie dla *cis*-enonowych pochodnych zawierających grupę karbonylową w pierścieniu cyklopentanonowym. Wykazałam również, że stosowanie do tej pory obowiązujących korelacji jest obarczone ryzykiem błędnego przypisania konfiguracji absolutnej.

Warto zauważyć, że w przeciwieństwie do wcześniej stosowanych enonowych reguł helikalności, które opierały się na chiralności chromoforu, a więc pierwszej strefy wg Sznatzkego, w nowo sformułowanej regule diagnostyczny znak efektu Cottona opiera się na korelacji z chiralnością pierścienia, a zatem drugiej strefy.

**Tabela 5. 18.** Wybrane kąty torsyjne charakteryzujące pierścień 2-metylenocyklopentanonu oraz obliczone wartości siły rotatora ( $R_{vel}$  w jednostkach  $10^{-39}$  cgs) głównych konformerów modelowych *cis*-enonów **1-8b** i **15-23**. Na niebiesko ujemne wartości kątów, na czerwono – dodatnie. Pogrubione wartości kąta „b” i obliczona wartość  $R_{vel}$ .

Kąty torsyjne:

$\sigma = 9_{ax}-C3-C2-C6$

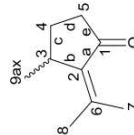
$\omega = O=C1-C2-C6$

$\tau = C1-C2-C6-7$

trans1 = C1-C2-C6-C8

cis2 = C3-C2-C6-C8

trans2 = C3-C2-C6-C7



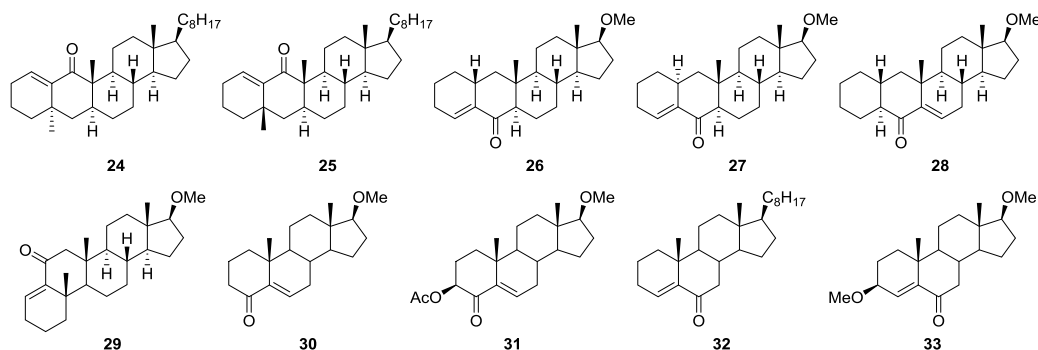
Konformer	Kąt torsyjny [°]											$R_{vel}$	
	$\sigma$	$\omega$	$\tau$	a	b	c	d	e	trans1	cis2	trans2	n- $\pi^*$	$\pi-\pi^*$
<b>konformery o helikalności P</b>													
16(1)	+83.1	-37.6	+16.1	-24.7	+5.6	+15.3	-30.3	+33.5	-156.5	+1.6	+174.2	+2.0	+5.4
8a(6)	+102.7	-23.9	+1.4	-14.1	+31.7	-37.4	+29.7	-10.2	-172.5	-2.3	+172.5	+3.9	+1.8
8a(4)	+101.9	-22.8	+2.4	-13.6	+31.4	-37.3	+29.9	-10.5	-172.5	-2.3	+171.6	+5.5	+34.8
8a(1)	+101.9	-22.8	+1.4	-13.6	+31.5	-37.4	+30.0	-10.6	-173.5	-4.0	+170.9	+7.2	+66.2
7a(1)	+100.4	-21.3	+0.6	-11.6	+29.9	-36.7	+30.5	-12.1	-173.5	-3.7	+170.4	+6.1	+12.1
15(1)	+100.8	-15.6	+7.3	-4.1	+26.9	-39.3	+38.0	-20.8	-167.8	-1.5	+173.6	+6.6	-35.1
1(1)	+83.3	+2.9	+1.1	+5.8	+19.5	-37.5	+40.8	-28.4	-178.9	-1.5	+178.4	+8.5	-51.3
17(1)	-75.7	+32.2	-10.3	+16.3	+7.9	-28.3	+38.6	-34.2	+160.3	+2.8	-167.8	+1.7	+9.7
<b>konformery o helikalności M</b>													
5(1)	-104.5	+24.4	-5.5	+15.7	-27.6	+29.0	-20.6	+3.4	+170.6	+1.2	-174.9	-6.8	-45.6
5(2)	-104.6	+23.4	-5.6	+15.4	-27.5	+29.2	-21.0	+3.9	+170.6	+1.4	-174.7	-0.5	-40.4
4b(1)	-101.0	+18.5	-6.4	+10.0	-26.6	+33.0	-27.9	+11.4	+168.9	0.0	-175.3	-6.2	+8.1
6(1)	-100.1	+14.2	-0.6	+5.0	-27.1	+38.6	-35.9	+19.3	+176.2	+4.4	-172.4	-4.3	-27.7
3(1)	-94.8	+12.4	-1.0	+10.6	-31.7	+41.5	-35.4	+15.6	+178.3	+0.4	-178.9	-15.2	+5.6
18(1)	-103.4	+12.0	-4.0	+4.7	-26.8	+37.5	-34.8	+19.5	+169.2	-2.4	-175.5	-3.7	+14.7
18(2)	-91.9	+5.8	+9.6	-2.8	-19.8	+33.7	-35.4	+24.4	-179.2	+7.9	-163.3	-10.3	-32.6
2(1)	-87.6	+4.1	+1.8	+6.1	-28.1	+40.2	-36.8	+19.1	-177.6	+0.3	+179.7	-14.3	+21.8
<b>konformery o helikalności P</b>													
19 <sup>a</sup>	+111.2	-3.0	+0.2	-0.8	+35.1	-54.2	+53.6	-33.8	CE n- $\pi^*$				
21 <sup>a</sup>	+108.2	-1.1	+0.4	-0.1	+35.0	-53.9	+52.9	-34.3	+1.05 <sup>b</sup>				
20 <sup>a</sup>	+108.2	-1.1	+0.2	0.0	+34.9	-54.0	+53.8	-35.1	+0.81 <sup>b</sup>				
22 <sup>a</sup>	+106.0	+0.3	-1.7	+0.3	+34.7	-54.0	+53.0	-34.8	+1.14 <sup>b</sup>				
<b>konformery o helikalności M</b>													
23 <sup>a</sup>	-109.3	+0.9	-0.4	-0.2	-34.1	+53.2	-53.8	+35.2	-1.04 <sup>b</sup>				

<sup>a</sup> – znaleziono tylko jeden konformer; <sup>b</sup> – pomiar ECD w metylocykloheksanie

### 5.1.2. Badania właściwości chiralnoptycznych *cis*-enonów zawierających grupę karbonylową w pierścieniu sześciocznowym – pochodne steroidowe

Po *cis*-enonach zawierających grupę karbonylową w pierścieniu pięciocznowym postanowiłam poszerzyć badania o związki z tym ugrupowaniem w pierścieniu sześciocznowym. Jest to najlepiej poznana pod względem chiralnoptycznym grupa *cis*-enonów, a moje rozważania stanowią niejako uzupełnienie badań uprzednio prowadzonych przez prof. Jadwigę Frelek. Wcześniejsze badania chiralnoptyczne w ograniczonym zakresie wsparte były dogłębnymi obliczeniami teoretycznymi. Dlatego też pochylenie się po raz kolejny nad tą grupą związków mając w posiadaniu narzędzia jakie zaoferował rozwój metod obliczeniowych powinno dać nowe informacje na temat genezy efektów Cottona.

Jako związki modelowe posłużyły zsyntetyzowane przeze mnie enony **26**, **28**, **30**, **31** i **33**, oraz związki **27** i **29**, które otrzymałam od dr Marka Masnyka i dr Pawła Jankowskiego z IChO PAN (Schemat 5. 5). Ponadto postanowiłam włączyć do analizy związki literaturowo znane **24–25**<sup>[61]</sup> i **32**<sup>[59]</sup>, dla których nie prowadzono obliczeń właściwości chiralnoptycznych. Wśród badanych *cis*-enonów znalazły się zarówno związki z izolowanym chromoforem, jak i podstawionym w pozycji  $\alpha$  do grupy karbonylowej oraz  $\alpha$  do wiązania podwójnego.



Schemat 5. 5.

Wyniki pomiarów widm UV i ECD związków modelowych zebrałam w tabeli (Tabela 5. 19). Enony **24–33** charakteryzują się typowym przebiegiem krzywej ECD z trzema charakterystycznymi dla tej klasy związków efektami Cottona przy około 325, 230 i 200 nm. W większości przypadków efekty pochodzące od przejść  $n-\pi^*$  i  $\pi-\pi^*$  są przeciwnych znaków, co wydaje się być zgodne z obowiązującymi *cis*-enony regułami empirycznymi. Aby dokładnie zbadać właściwości chiralnoptyczne omawianych związków zdecydowałam się przeprowadzić analizę teoretyczną właściwości chiralnoptycznych. Postanowiłam również sprawdzić czy w przypadku tej klasy związków możliwe jest zastosowanie zależności wiążącej znak kąta

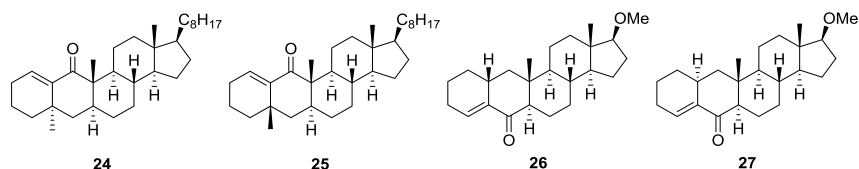
torsyjnego „b” ze znakiem efektu Cottona dla przejścia  $n-\pi^*$ , tak jak miało to miejsce dla pochodnych z grupą karbonylową w pierścieniu pięcioczłonowym.

**Tabela 5. 19.** Dane UV i CD związków modelowych **24–33** zarejestrowane w  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

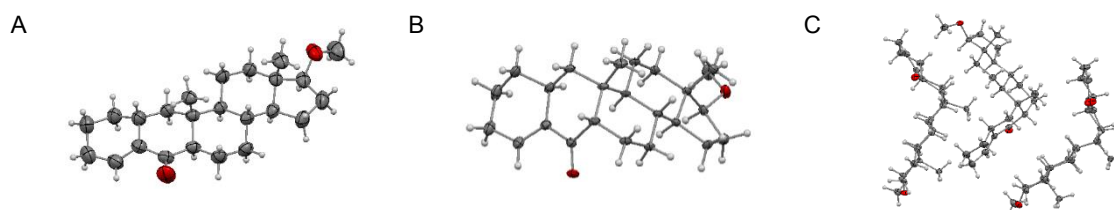
Enon	UV $\varepsilon(\lambda_{\text{max}})$ [ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}(\text{nm})$ ]		CD $\Delta\varepsilon(\lambda_{\text{max}})$ [ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}(\text{nm})$ ]				
	<b>24</b> <sup>[61]</sup>	5700 (232)	84 (317)		+14.6 (188)	+8.07 (231)	+0.16 (286)
<b>25</b> <sup>[61]</sup>	5900 (237)	142 (333)			-11.10 (234)		-2.08 (321)
<b>26</b>	6670 (240.4)	33 (316.8)		+3.76 (195.4)	+7.24 (238.8)		-1.60 (326.4)
<b>27</b>	7800 (243.4)	52 (326.0)	+3.11 (185.4)	+2.46 (206.6)	-7.97 (240.6)	-0.07 (294.8)	+0.66 (338.0)
<b>28</b>	6480 (236.6)	56 (316.4)		-8.85 (197.0)	-7.82 (232.6)		-0.83 (325.5)
<b>29</b>	6070 (237.4)	201 (302.7)		-8.29 (198.5)	-4.94 (233.5)		+2.45 (322.0)
<b>30</b>	6900 (238.6)	71 (320.3)		-8.29 (214.6)	-8.41 (230.6)		+1.41 (327.6)
<b>31</b>	4660 (240.1)	55 (315.0)		-5.23 (218.0)	-6.90 (236.5)		+1.03 (322.0)
<b>32</b> <sup>[59]</sup>	8400 (240)	140 (308)		+10.5 (198)	+2.23 (232)	-0.30 (261)	-2.37 (325)
<b>33</b>	6270 (237.7)	54 (323.2)	+13.44 (191.0)	+13.08 (199.6)	-1.99 (250.4)		-2.06 (326.2)

Ponieważ po raz pierwszy odstępstwa od reguły helikalności Kirka zaobserwowane zostały przez J. Frelek *et al* dla *cis*-enonów **24** i **25**<sup>[61]</sup>, zaplanowałam syntezę związków modelowych **26** i **27** o analogicznej geometrii, oczekując podobnych efektów w widmach ECD (Rys 5. 21). Liczyłam, że również dla jednego enonu z otrzymanej pary zaobserwuję odstępstwa od znaku kąta torsyjnego enonu i znaku diagnostycznego efektu Cottona. Postanowiłam przeprowadzić analizę teoretyczną również dla opublikowanych już enonów **24** i **25**, gdyż obecnie dzięki rozwojowi technik obliczeniowych możliwe jest wykonanie ich na wysokim poziomie.

Na podstawie analizy rentgenostrukturalnej nowo zsyntetyzowanych *cis*-enonów **26** i **27** zauważyłam, że faktycznie udało się uzyskać parę związków o przeciwnym skręceniu kąta torsyjnego chromoforu, analogicznie do pochodnych opisanych już w literaturze. W ich widmach ECD zaobserwowałam jednak zgodność znaków kąta torsyjnego enonu ze znakami efektów Cottona pochodzących od przejścia  $n-\pi^*$ . Postanowiłam zatem przyjrzeć się szczegółowo geometrii znalezionych konformerów związków **24–27** oraz wynikom obliczeń ich właściwości chiralnoptycznych.

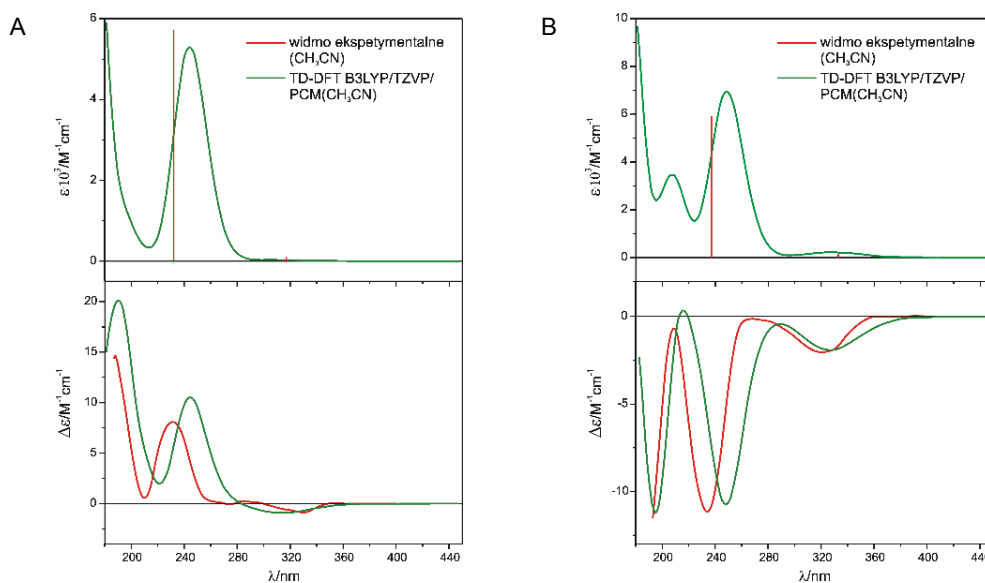


	24	25	26	27
Kąt torsyjny $\omega$ [°] na podstawie X-Ray	-45.9	+56.5	-22.7	+23.8 +19.0 +17.5



**Rys 5. 21.** Struktura modelowych enonów **24–27**. Wartości kąta torsyjnego  $\omega$  na podstawie rentgenowskiej analizy strukturalnej. Struktura rentgenowska związku **26** (A) oraz **27** (B) wraz z upakowaniem cząsteczek związku **27** w komórce elementarnej (C). Wszystkie atomy poza atomami wodoru przedstawione zostały jako elipsy z zastosowaniem domyślnego poziomu prawdopodobieństwa wynoszącego 50%.

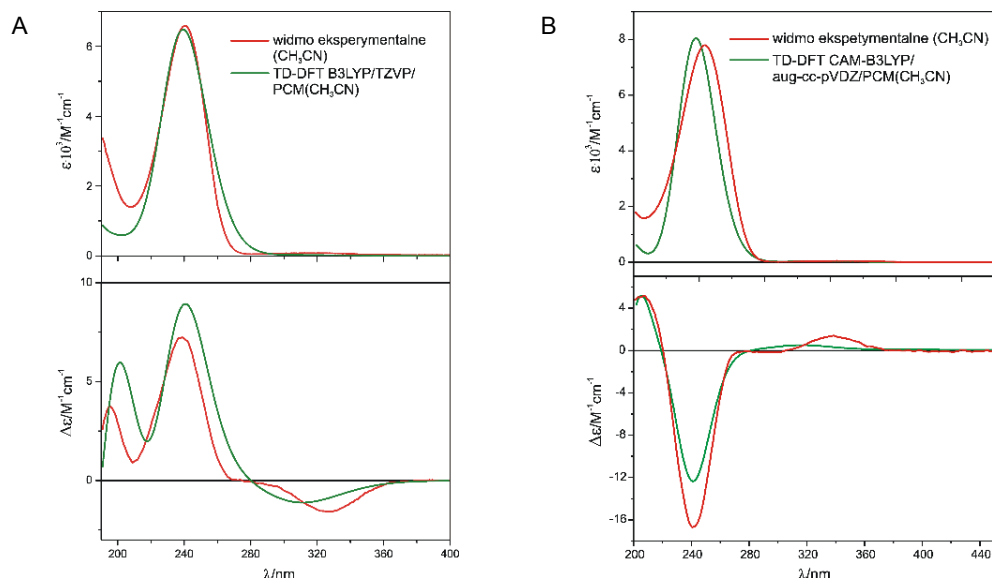
Obliczenia właściwości chiralnych literaturowych enonów **24** i **25** rozpoczęłam od wnikliwej analizy konformacyjnej prowadzonej równoległe w programach Spartan<sup>[34]</sup>, Conflex<sup>[32]</sup> i HyperChem<sup>[35]</sup>. Aby uniknąć dużej liczby konformerów związanych z obecnością labilnego łańcucha na atomie węgla C(17), jak również skrócić czas obliczeń, zamieniłam podstawnik C<sub>8</sub>H<sub>17</sub> na grupę metylową. W wyniku analizy konformacyjnej związku **24** i następnie optymalizacji znalezionych konformerów na poziomie teorii B3LYP/TZVP/PCM(CH<sub>3</sub>CN), otrzymałam w zakresie energii 10 kcal/mol dwa konformery różniące się o 4.4 kcal/mol. Ze względu na mały udział w populacji drugiego z konformerów, postanowiłam w rozważaniach uwzględnić jedynie najniższy energetyczny. W przypadku enonu **25** w zakresie energii 10 kcal/mol znalazłam tylko jeden konformer. Obliczone na tym samym poziomie teorii widma ECD i UV obu *cis*-enonów charakteryzuje bardzo dobra zgodność z widmami eksperymentalnymi (Rys 5. 22).



**Rys 5. 22.** Porównanie obliczonych widm UV i ECD z widmami eksperymentalnymi *cis*-enonów **24** (A) i **25** (B) zmierzonymi w CH<sub>3</sub>CN (bez korekty UV).

W przypadku enonu **26** analiza konformacyjna prowadzona była w programach ComputeVOA<sup>[77]</sup> i Conflex<sup>[32]</sup>. W obu przypadkach otrzymałam dwa konformery w zakresie 10 kcal/mol. Po optymalizacji ich geometrii na poziomie B3LYP/TZVP/PCM(CH<sub>3</sub>CN) okazało się, że różnią się one energią o 0.38 kcal/mol i są rotamerami grupy metoksyłowej na atomie C(17). Następnie obliczyłam widma ECD i UV dla każdego z konformerów z użyciem tego samego poziomu teorii co w poprzednim etapie. Otrzymane widma uśredniłam zgodnie z rozkładem Boltzmana otrzymując sumaryczne widmo teoretyczne o bardzo dobrej zgodności z widmem eksperymentalnym (Rys 5. 23A). Z kolei dla *cis*-enonu **27** analizę konformacyjną przeprowadziłam w programach Conflex<sup>[32]</sup> i HyperChem<sup>[35]</sup>. Po optymalizacji geometrii znalezionych konformerów i wyznaczenia ich energii na poziomie teorii B3LYP/TZVP/PCM(CH<sub>3</sub>CN), okazało się, że w obu programach otrzymałam zbieżne wyniki. Spośród znalezionych w zakresie energii 5 kcal/mol czterech konformerów do szczegółowej analizy wybrałam dwa różniące się energią o 0.46 kcal/mol i znów będące rotamerami grupy metoksyłowej. Pozostałe dwa stanowiące poniżej 1% populacji, z uwagi na nieistotny wkład, pominęłam. W kolejnym etapie wyznaczyłam krzywe teoretyczne UV i ECD z użyciem tego samego poziomu teorii co do optymalizacji. Niestety, na tak dobrze sprawdzającym się do tej pory dla *cis*-enonów poziomie teorii otrzymałam dla obu konformerów widmo z ujemnym efektem Cottona odpowiadającym przejściu  $n-\pi^*$ , podczas gdy w widmie eksperymentalnym efekt ten jest dodatni. W kolejnym kroku obliczyłam widma z wykorzystaniem poziomów teorii B3LYP/aug-cc-pVDZ/PCM(CH<sub>3</sub>CN) oraz CAM-B3LYP/aug-cc-pVDZ/PCM(CH<sub>3</sub>CN). W powyższych przypadkach znaki obliczonych sił rotatora dla przejścia  $n-\pi^*$  były dodatnie i co za tym idzie,

zgodne z efektem Cottona obserwowanym w eksperymentalnym widmie ECD. Dużo lepszą zgodność pomiędzy teoretycznymi, uśrednionymi zgodnie z rozkładem Boltzmanna widmami UV i ECD, a widmami eksperymentalnymi otrzymałam dla poziomu teorii CAM-B3LYP/aug-cc-pVDZ/PCM(CH<sub>3</sub>CN) i te zostały zaprezentowane w pracy na Rys 5. 23B.



**Rys 5. 23.** Porównanie obliczonych, uśrednionych widm UV i ECD z widmami eksperymentalnymi *cis*-enonów **26** (A) i **27** (B) zmierzonych w CH<sub>3</sub>CN (korekta na UV: **26** – 10 nm „blue-shift”).

Porównując geometrię rozważanych związków modelowych stwierdziłam, że dla *cis*-enonów z grupą karbonylową w pierścieniu sześciocząłowym nie ma związku pomiędzy znakiem kąta torsyjnego „b” a znakiem efektu Cottona pochodzącego od przejścia  $n-\pi^*$  (Tabela 5. 20). Nie może być więc stosowana reguła opisana w poprzednim rozdziale, użyteczna dla pochodnych z grupą karbonylową w pierścieniu pięciocząłowym. Zauważyłam natomiast, że z badanej grupy związków jedynie dla enonu **25** nie znajduje zastosowania reguła helikalności Kirka.

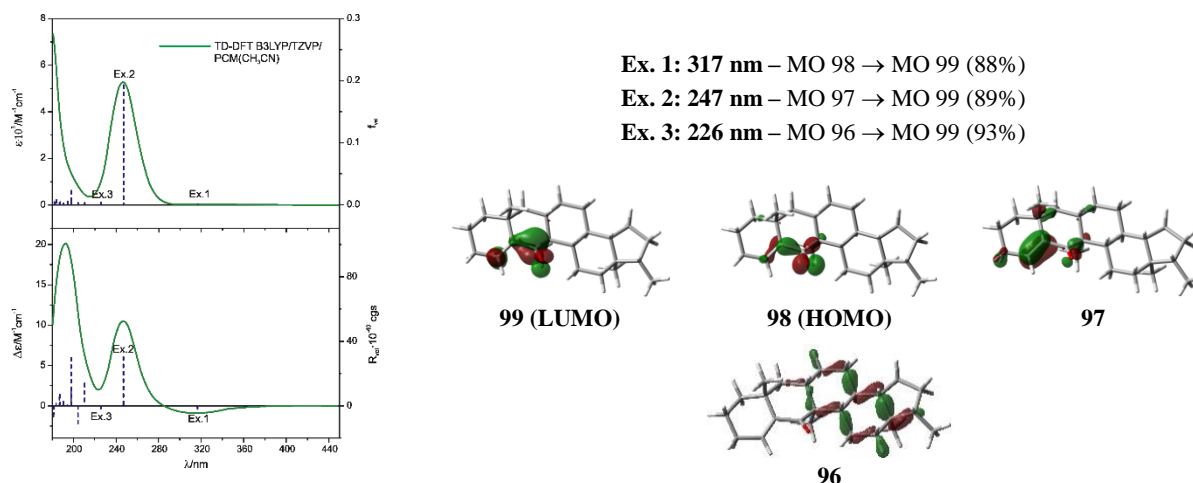
**Tabela 5. 20.** Wybrane kąty torsyjne [°] znalezionych konformerów *cis*-enonów **24–27** (gdzie  $\omega$  – kąt torsyjny ugrupowania enonowego O=C–C=C) oraz rzuty ich pierścieni cykloheksanonu.



Konformer	Kąt torsyjny [°]							$R_{vel}$ [ $10^{-40}$ cgs]	
	$\omega$	a	b	c	d	e	f	$n-\pi^*$	$\pi-\pi^*$
<b>24</b> (1)	-47.8	-47.7	+39.7	-44.9	+58.5	-58.6	+53.3	-4.4	+30.1
<b>25</b> (1)	+50.0	+46.9	-32.6	-21.5	+65.7	-50.8	-2.7	-6.2	-26.3
<b>26</b> (1)	-30.9	-32.1	+33.2	-48.7	+60.0	-56.2	+44.1	-4.5	+29.6
<b>26</b> (2)	-30.9	-32.2	+33.3	-48.7	+59.9	-56.0	+44.0	-4.5	+17.7
<b>27</b> (1)	+24.5	+25.8	-34.2	+53.4	-61.1	+48.6	-33.2	+1.5	-28.6
<b>27</b> (2)	+24.1	+25.5	-33.9	+53.3	-61.2	+48.5	-32.9	+1.4	-26.7

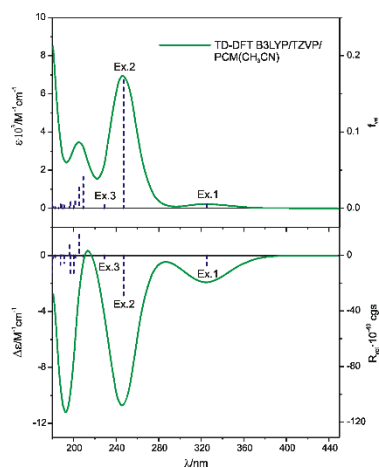
W publikacji J. Frelek *et al.* wyjątek od reguły Kirka wytłumaczony został wpływem konformacji pierścienia cykloheksanowego. Stwierdzono, że obserwowana dla **25** niesymetryczna konformacja łodziowa może mieć związek z zaistniałymi niezgodnościami. Pozostałe modelowe enony charakteryzują się symetrycznymi konformacjami pierścienia. W przypadku **24** jest to konformacja krzesłowa, a dla **26** i **27** półkrzesłowa. Planując syntezę zakładałam, że jeden enon z pary **26** i **27** również będzie miał niesymetryczną konformację pierścienia cykloheksanowego, ale niestety nie udało się tego osiągnąć.

W kolejnym kroku postanowiłam przyjrzeć się strukturze elektronicznej badanych *cis*-enonów. W przypadku czterech omawianych związków efekt Cottona przy około 320 nm z całą pewnością można przypisać przejściu  $n-\pi^*$ , a efekt przy około 240 nm przejściu  $\pi-\pi^*$  (Rys 5. 24 – Rys 5. 27). Dla tych związków, nie zawierających podstawników, nie następuje nakładanie się pasm, więc geneza efektów jest jednoznaczna. Znaki efektów Cottona pochodzących od przejść  $n-\pi^*$  i  $\pi-\pi^*$  są przeciwne dla wszystkich enonów poza **25**, co jest zgodne z oczekiwaniami i teorią.

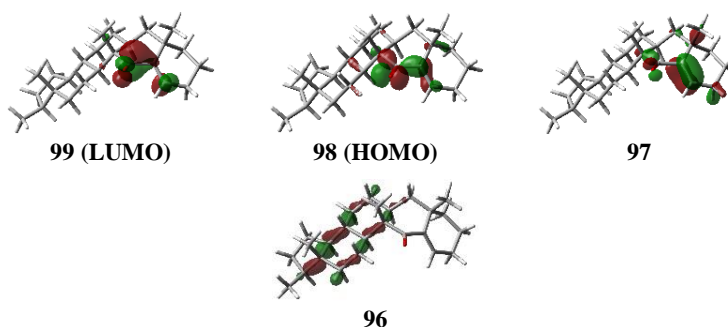


**Rys 5. 24.** Widma teoretyczne oraz udział orbitali molekularnych w przejściach elektronicznych wraz z wizualizacją dla najniższej energetycznego konformeru **24(1)**.

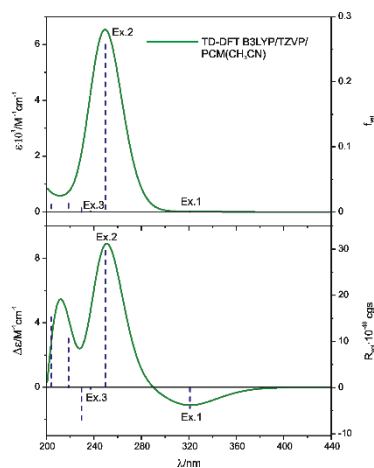




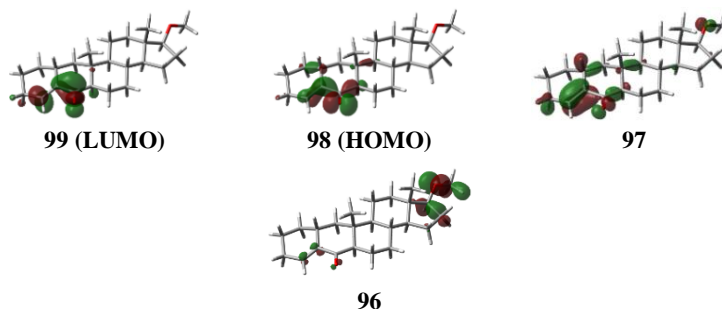
**Ex. 1: 326 nm – MO 98 → MO 99 (90%)**  
**Ex. 2: 247 nm – MO 97 → MO 99 (89%)**  
**Ex. 3: 229 nm – MO 96 → MO 99 (93%)**



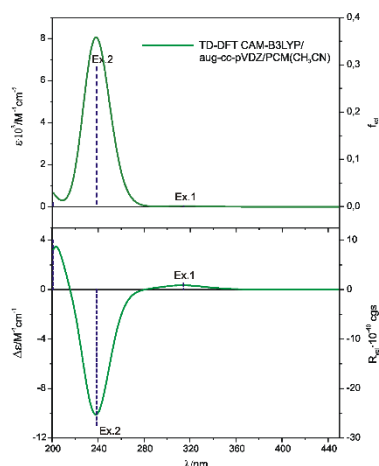
**Rys 5. 25.** Widma teoretyczne oraz udział orbitali molekularnych w przejściach elektronowych wraz z wizualizacją dla najniższej energetycznego konformeru **25(1)**.



**Ex. 1: 326 nm – MO 98 → MO 99 (81%)**  
**Ex. 2: 256 nm – MO 96 → MO 99 (80%)**  
**Ex. 3: 245 nm – MO 96 → MO 99 (93%)**



**Rys 5. 26.** Widma teoretyczne oraz udział orbitali molekularnych w przejściach elektronowych wraz z wizualizacją dla najniższej energetycznego konformeru **26(1)**.

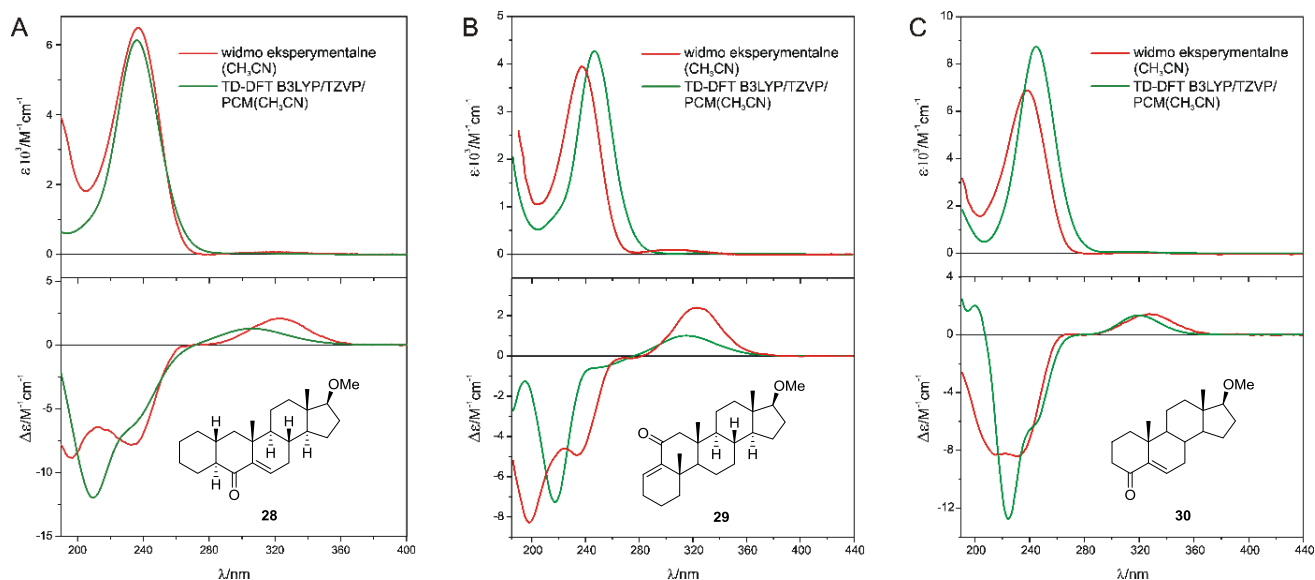


**Ex. 1: 314 nm – MO 98 → MO 99 (81%)**  
**Ex. 2: 239 nm – MO 97 → MO 99 (67%)**



**Rys 5. 27.** Widma teoretyczne oraz udział orbitali molekularnych w przejściach elektronowych wraz z wizualizacją dla najniższej energetycznego konformeru **27(1)**.

Spośród otrzymanych przez mnie enonów, do grupy nie zawierających podstawników w bezpośrednim sąsiedztwie chromoforu, zaliczyć można jeszcze związki modelowe **28**, **29** i **30**. Dla dwóch pierwszych, w wyniku analizy konformacyjnej, znalazłam po dwa konformery w zakresie energii 5 kcal/mol, będące rotamerami grupy metoksyłowej na atomie węgla C(17). W przypadku **30** w tym samym zakresie energii znalazłam trzy konformery (Tabela 5. 21). Analiza konformacyjna za każdym razem prowadzona była w dwóch programach i prowadziła do zbieżnych wyników. W przypadku **28** wykorzystałam programy Conflex<sup>[32]</sup> i ComputeVOA<sup>[77]</sup>, a dla pozostałych Conflex<sup>[32]</sup> i HyperChem<sup>[35]</sup>. Znalezione konformery poddawane były optymalizacji geometrii oraz obliczeniom właściwości chiralnoptycznych na tym samym poziomie energii B3LYP/TZVP/PCM(CH<sub>3</sub>CN). Widma teoretyczne, uśrednione zgodnie z rozkładem Boltzmanna z widm poszczególnych konformerów, porównałam z wynikami eksperymentalnymi otrzymując w każdym przypadku dobrą zgodność (Rys 5. 28).



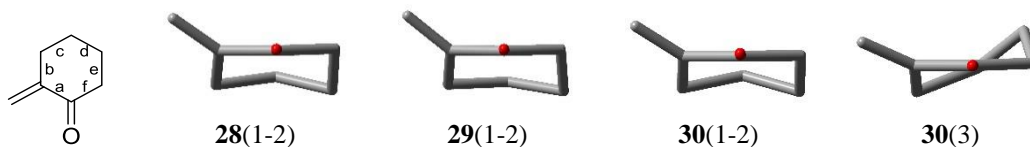
**Rys 5. 28.** Porównanie obliczonych, uśrednionych widm UV i ECD z widmami eksperymentalnymi *cis*-enonów **28** (A), **29** (B) i **30** (C) zmierzonymi w CH<sub>3</sub>CN (korekta na UV: **28** i **29** 10 nm „blue-shift”, **30** bez korekty).

Po bliższym przyjrzeniu się geometrii poszczególnych konformerów oraz obliczonym dla nich widmom stwierdziłam, że znak siły rotatora dla przejścia  $n-\pi^*$  jest zgodny ze znakiem kąta torsyjnego ugrupowania enonowego prawie dla wszystkich konformerów, poza **30**(3), omawianych związków modelowych (Rys 5. 29 – Rys 5. 31). Także siły rotatora związane z przejściami  $n-\pi^*$  i  $\pi-\pi^*$  są różnych znaków. Dla tej grupy konformerów omawianych *cis*-enonów spełnione są wszystkie postulaty reguły helikalności Kirka. W tych przypadkach konformacja pierścienia cykloheksanonu jest symetryczna, krzesłowa (**28** i **29**) bądź półkrzesłową

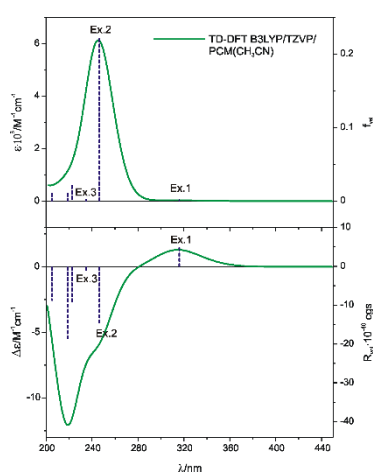
(30). Struktura elektronowa tej grupy związków jest analogiczna do obserwowanej w omawianej uprzednio grupie niepodstawionych enonów.

W przypadku konformeru **30(3)**, dla którego zaobserwowałam odstępstwo od reguły helikalności Kirka, pierścień cykloheksanonu przyjmuje konformację skręconej łodzi (Tabela 5. 21 i Rys 5. 31). Podobnie jak w przypadku enonu **25** pierścień nie ma płaszczyzny symetrii i może wiązać się to z odstępstwem od reguły helikalności. Ze względu na to, że nie jest to dominujący konformer (stanowi niecałe 1% populacji), niemożliwe jest badanie źródeł odstępstw od reguły innymi metodami eksperymentalnymi jak na przykład stosowane już wcześniej w tym celu ACD.<sup>[61, 63]</sup>

**Tabela 5. 21.** Wybrane kąty torsyjne [°] znalezionych konformerów *cis*-enonów **28** – **30** (gdzie  $\omega$  – kąt torsyjny ugrupowania enonowego O=C–C=C) oraz rzuty ich pierścieni cykloheksanonu.



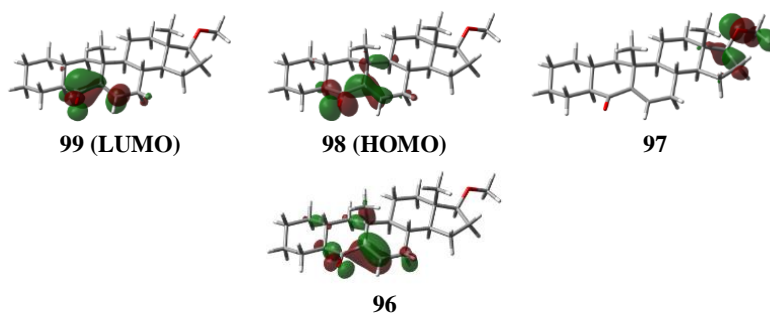
Konf.	$\Delta G$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	Populacja [%]	Kąt torsyjny [°]							$R_{vel}$ [10 <sup>-40</sup> cgs]	
			$\omega$	a	b	c	d	e	f	n- $\pi^*$	$\pi$ - $\pi^*$
<b>28(1)</b>	0.00	72.8	+35.0	+36.9	-39.0	+50.2	-59.0	+52.0	-41.7	+4.7	-14.4
<b>28(2)</b>	0.58	27.2	+35.1	+37.0	-39.1	+50.3	-58.9	+51.9	-41.7	+4.6	-14.7
<b>29(1)</b>	0.00	62.4	+38.2	+38.7	-36.1	+44.1	-51.7	+50.6	-46.0	+7.2	-4.5
<b>29(2)</b>	0.30	37.6	+38.4	+38.9	-36.2	+44.0	-51.6	+50.6	-46.1	+7.3	-4.2
<b>30(1)</b>	0.00	70.3	+30.0	+32.1	-39.4	+52.6	-58.4	+47.4	-34.8	+3.5	-12.1
<b>30(2)</b>	0.53	28.9	+30.0	+32.1	-39.4	+52.6	-58.5	+47.4	-34.7	+3.4	-21.6
<b>30(3)</b>	2.69	0.8	+24.6	+26.6	-43.2	+6.4	+44.5	-61.9	+26.5	-4.8	+3.8



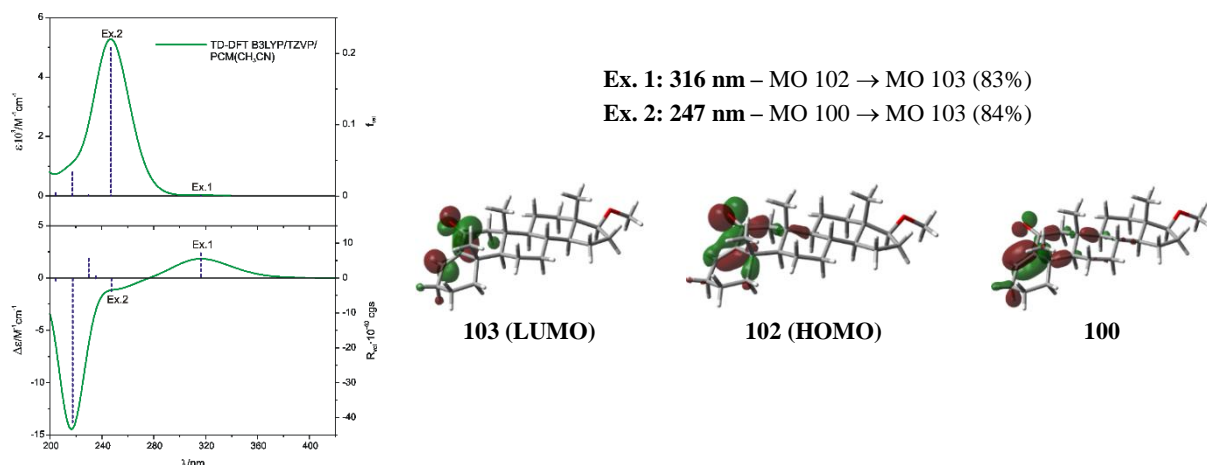
**Ex. 1:** 316 nm – MO 98 → MO 99 (81%)

**Ex. 2:** 246 nm – MO 96 → MO 99 (80%)

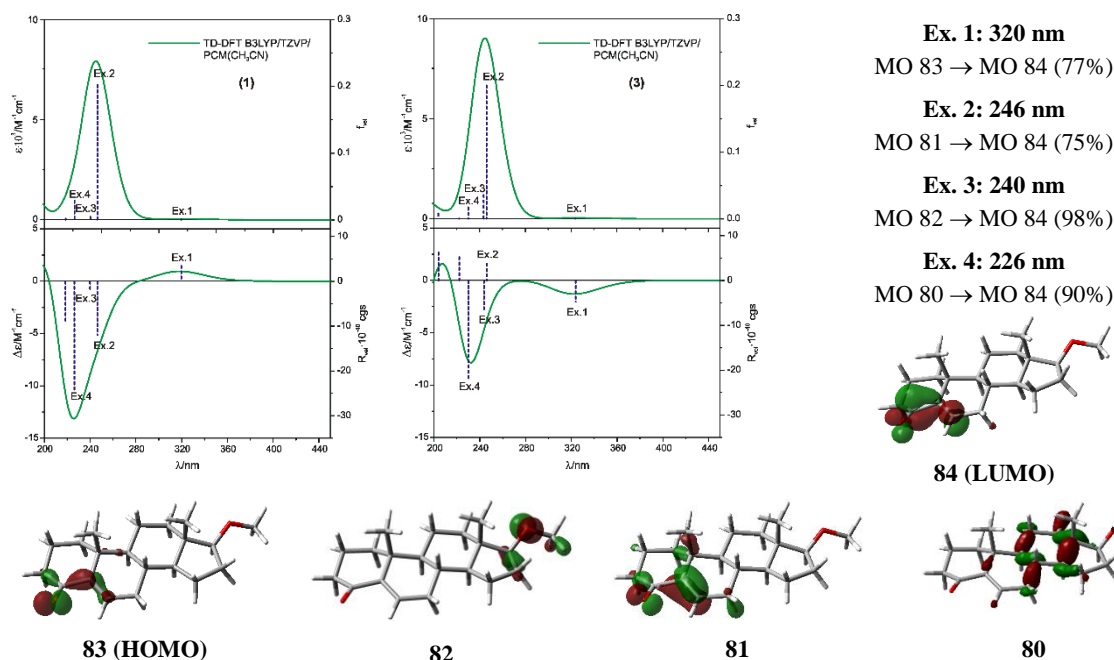
**Ex. 3:** 235 nm – MO 97 → MO 99 (98%)



**Rys 5. 29.** Widma teoretyczne oraz udział orbitali molekularnych w przejściach elektronowych wraz z wizualizacją dla najniżej energetycznego konformeru **28(1)**.

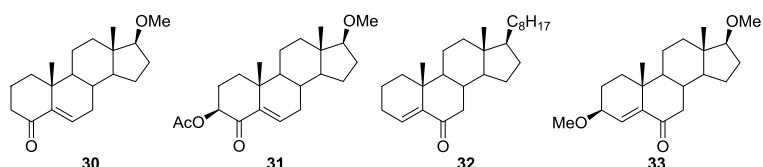


**Rys 5. 30.** Widma teoretyczne oraz udział orbitali molekularnych w przejściach elektronowych wraz z wizualizacją dla najniżej energetycznego konformeru **29(1)**.



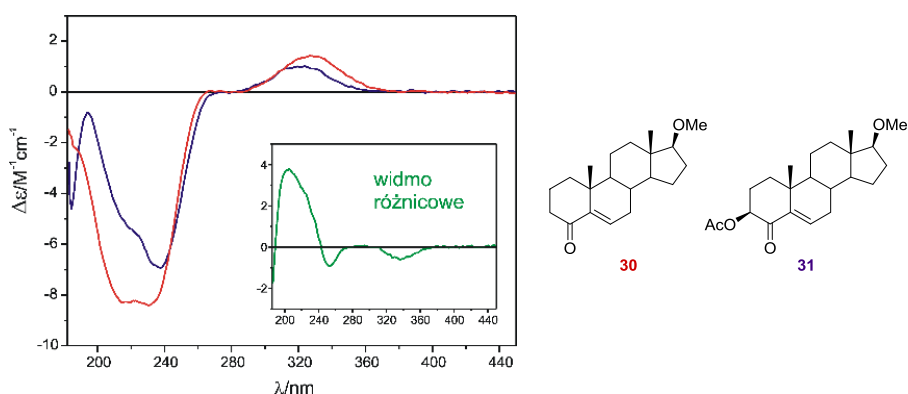
**Rys 5. 31.** Widma teoretyczne konformerów **30(1)** i **30(3)** oraz udział orbitali molekularnych w przejściach elektronowych wraz z wizualizacją dla najniżej energetycznego konformeru **30(1)**.

Ostatnie dwa zsyntetyzowane przeze mnie *cis*-enony steroidowe zawierają podstawniki w pozycji  $\alpha$  do grupy karbonylowej chromoforu (**31**) oraz w pozycji allilowej (**33**). Wpływ podstawników znajdujących się w bezpośrednim sąsiedztwie chromoforu *cis*-enonowego na przebieg krzywych ECD zamierzałam określić poprzez porównanie widm par enonów: **30** i **31** oraz opisanego w literaturze **32**<sup>[59]</sup> i otrzymanego przeze mnie **33** (Schemat 5. 6.). Poprzez analizę teoretyczną właściwości chiraloptrycznych związków o tym samym szkielecie i jednakowym umiejscowieniu w nim chromoforu, a różniących się tylko obecnością podstawnika, planowałam określić charakter zmian, które on wywołuje na eksperymentalne widmo ECD.



Schemat 5. 6.

Związek modelowy **31** różni się od enonu **30** obecnością grupy acetylowej w pozycji  $\alpha$  do grupy karbonylowej. Dla enonu z tak umiejscowionym podstawnikiem spodziewałam się, że jego wpływ na kształt widma ECD będzie wynikiem addytywności dichroizmu kołowego, polegającego na sumowaniu się wkładów od poszczególnych układów chromoforowych. Przy tym założeniu w widmie różnicowym otrzymanym w wyniku odjęcia od krzywej zarejestrowanej dla związku **31** widma enonu **30**, widoczne są wkłady od grupy octanowej (Rys 5. 32). Największy wpływ zaobserwowałam przy około 220 nm, w typowym dla estrów zakresie absorpcji.

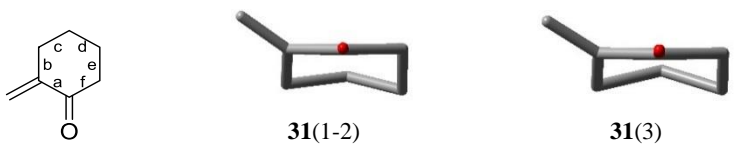


Rys 5. 32. Porównanie widm eksperymentalnych *cis*-enonów **30** i **31**.

Postanowiłam przyjrzeć się szczegółowo wynikom obliczeń przeprowadzonych dla związku **31** i porównać je z tymi, które otrzymałam dla niepodstawionego enonu. W wyniku analizy konformacyjnej prowadzonej w Conflex<sup>[32]</sup> i HyperChem<sup>[35]</sup>, a następnie optymalizacji geometrii na poziomie B3LYP/TZVP/PCM(CH<sub>3</sub>CN), dla *cis*-enonu **31**, podobnie jak dla **30**, znalazłam trzy konformery w zakresie 0–5 kcal/mol. Dominujące konformery są rotamerami grupy metoksyowej na C(17) o tej samej (krzesłowej) konformacji pierścienia cykloheksanonu (Tabela 5. 22). Zaobserwowałam dla nich zgodność znaków kąta torsyjnego chromoforu i obliczonych wartości siły rotatora. Trzeci z konformerów różni się nieznacznie geometrią pierścienia cykloheksanonu (konformacja półkrzesłowa), a pomimo to zaobserwowałam zmianę znaków diagnostycznych efektów Cottona. W odróżnieniu do najwyższej energetycznego konformeru związku **30** (Tabela 5. 21), nie ma tu niesymetrycznej konformacji pierścienia cykloheksanonowego. Sumaryczne widma teoretyczne ECD i UV, uśrednione zgodnie z rozkładem Boltzmanna z krzywych obliczonych dla poszczególnych konformerów na poziomie

teorii B3LYP/TZVP/PCM(CH<sub>3</sub>CN), charakteryzuje bardzo dobra zgodność z widmami eksperymentalnymi (Rys 5. 33).

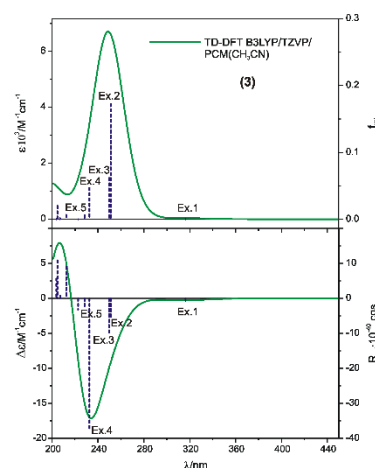
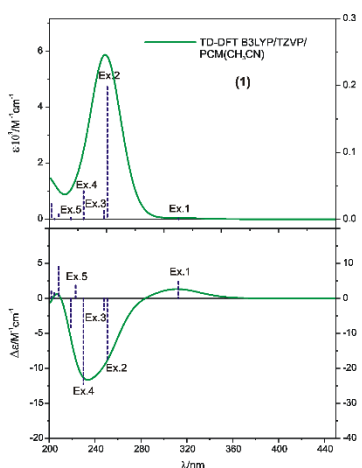
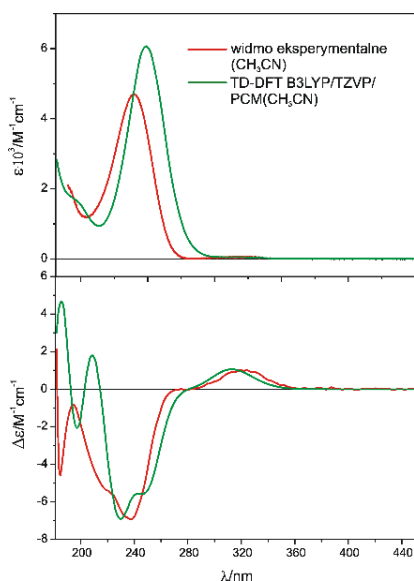
**Tabela 5. 22.** Wybrane kąty torsyjne [°] konformerów *cis*-enonu **31** (gdzie  $\omega$  – kąt torsyjny ugrupowania enonowego O=C–C=C) oraz rzuty ich pierścieni cykloheksanonu.



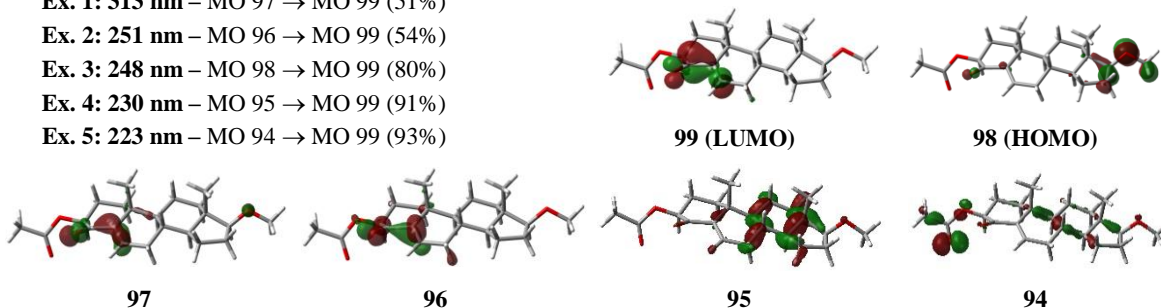
Konf.	$\Delta G$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	Populacja [%]	Kąt torsyjny [°]							$R_{vel}$ [10 <sup>-40</sup> cgs]	
			$\omega$	a	b	c	d	e	f	n- $\pi^*$	$\pi$ - $\pi^*$
<b>31(1)</b>	0.00	65.5	+34.6	+36.9	-39.8	+50.9	-59.3	+52.5	-42.0	+4.8	-17.5
<b>31(2)</b>	0.40	33.3	+34.3	+36.6	-39.7	+51.1	-59.5	+52.5	-41.7	+4.5	+2.4
<b>31(3)</b>	2.34	1.2	+27.4	+32.2	-41.0	+54.7	-59.5	+47.3	-34.3	-1.0	-5.3

Porównując przejścia elektronowe w konformerach **31(1)** i **31(3)** zauważyłam, że wraz ze zmianą geometrii skutkującą przede wszystkim zmianą znaku siły rotatora związanej z przejściem n- $\pi^*$  (Ex. 1), maleje również intensywność siły rotatora odpowiadająca przejściu  $\pi$ - $\pi^*$  (Ex. 2) (Rys 5. 33). W przypadku **31(3)** jej intensywność jest nawet mniejsza od siły rotatora związanej z przejściem z przeniesieniem ładunku pomiędzy orbitalami n(O) grupy metoksyłowej na C17, a orbitalem  $\pi^*$  enonu. Dla obu konformerów najwyższą intensywność siły rotatora w przedstawianym zakresie otrzymałam dla przejścia elektronowego z orbitali  $\sigma$  szkieletu steroidowego na orbital  $\pi^*$  (Ex. 4). Ten efekt Cottona widoczny jest również w widmie eksperymentalnym, jako punkt przegięcia przy około 220 nm. Z kolei efekty związane ze wzbudzeniem elektronów z grupy acetylowej mają dużo mniejszą intensywność, znajdują się około 223 nm (Ex. 5) i nie mają istotnego wpływu na przebieg krzywej ECD.

Podsumowując, struktura elektronowa niepodstawionego enonu **30** i podstawionego **31** jest zbliżona. W tym przypadku obecność podstawnika nie wpływa w sposób istotny na znak, położenie oraz intensywność sił rotatora obliczonych dla poszczególnych efektów Cottona. Jego obecność ma jednak wpływ na czystość diagnostycznych z punktu widzenia reguł helikalności przejść elektronowych. Świadczą o tym niższe wartości procentowego udziału danego przejścia molekularnego dla związku z podstawionym chromoforem (Rys 5. 33).



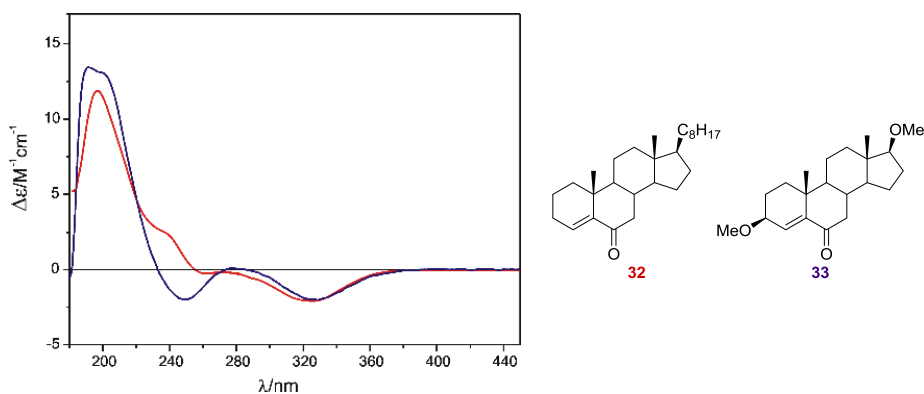
- Ex. 1: 313 nm** – MO 97 → MO 99 (51%)  
**Ex. 2: 251 nm** – MO 96 → MO 99 (54%)  
**Ex. 3: 248 nm** – MO 98 → MO 99 (80%)  
**Ex. 4: 230 nm** – MO 95 → MO 99 (91%)  
**Ex. 5: 223 nm** – MO 94 → MO 99 (93%)



**Rys 5. 33.** Porównanie obliczonych, uśrednionych widm UV i ECD z widmami eksperymentalnymi *cis*-enonu **31** (bez korekty UV). Widma teoretyczne konformerów **31(1)** i **31(3)** oraz udział orbitali molekularnych w przejściach elektronowych wraz z wizualizacją dla najniższej energetycznego konformeru **31(1)**.

W przypadku drugiej pary *cis*-enonów, **32** oraz **33**, badać będę wpływ podstawnika w pozycji allilowej. Dla tego typu podstawienia powinna obowiązywać reguła Beechama<sup>[60]</sup>, postulująca zgodność znaków efektu Cottona pochodzącego od przejścia  $\pi-\pi^*$  ze znakiem kąta torsyjnego ugrupowania (Me)O–C–C=C. Porównując eksperymentalne krzywe ECD obu enonów stwierdziłam, że następuje odwrócenie znaku diagnostycznego efektu Cottona przy około 240 nm (Rys 5. 34). Aby określić podłoże tego zjawiska postanowiłam po raz kolejny podejść się metodami obliczeniowymi.

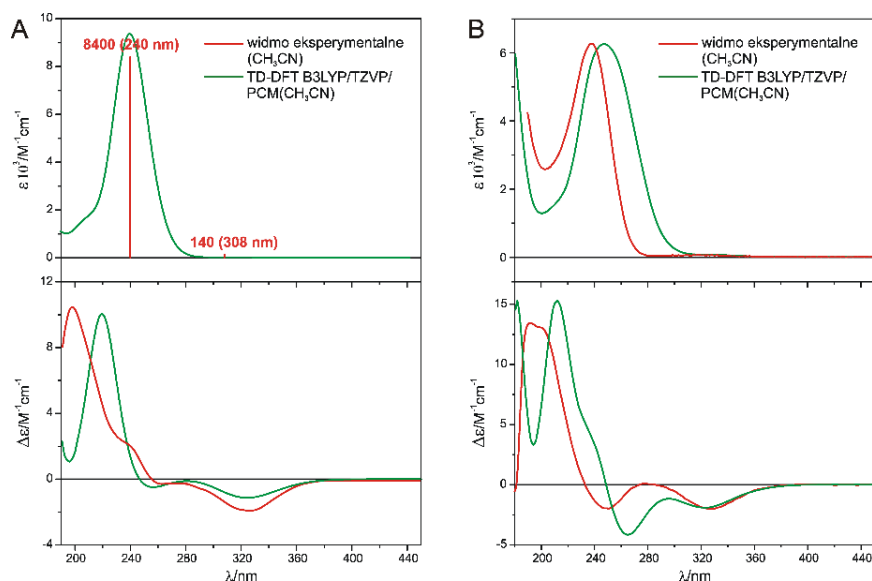




**Rys 5. 34.** Porównanie widm eksperymentalnych *cis*-enonów **32** i **33**.

Na potrzeby obliczeń grupę  $C_8H_{17}$  na atomie C(17) związku **32** zamieniłam na grupę metoksyłową. Analiza konformacyjna przeprowadzona dla takiego analogu wykazała istnienie w populacji dwóch konformerów w zakresie 5 kcal/mol, różniących się konformacją pierścienia A. Dominujący konformer charakteryzuje konformacja krzesłowa pierścienia B oraz półkrzesłowa pierścienia A. Z kolei dla związku **33** znalazłam w tym samym zakresie energii 7 konformerów będących rotamerami grup metoksyłowych na C(3) i C(17) pierścienia steroidowego, z czego 2 najwyższe energetyczne pominęłam z rozważań, gdyż stanowią one poniżej 0,5% populacji. Pierścień B również i tu przyjmuje konformację krzesłową, a pierścień A półkrzesłową. Analiza konformacyjna obu związków prowadzona była w programach Conflex<sup>[32]</sup> i HyperChem<sup>[35]</sup>. Znalezione konformery poddawane były reoptymalizacji na poziomie B3LYP/TZVP/PCM(CH<sub>3</sub>CN), po których otrzymywałam takie same geometrie układów. Widma ECD i UV liczone na tym samym poziomie teorii posłużyły do wyznaczenia uśrednionych na podstawie rozkładu Boltzmana widm teoretycznych. Kontrolnie zastosowałam również poziom teorii CAM-B3LYP/aug-cc-pVDZ/PCM(CH<sub>3</sub>CN) otrzymując niemalże pokrywające się krzywe. Zarówno dla związku **32**, jak i **33** otrzymałam dobrą zgodność wyników eksperymentalnych i teoretycznych (Rys 5. 35).

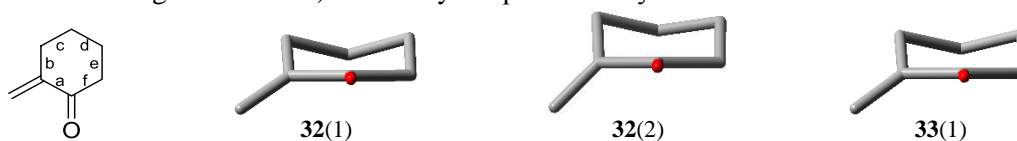




**Rys 5. 35.** Porównanie obliczonych, uśrednionych widm UV i ECD z widmami eksperymentalnymi *cis*-enonów **32** (A) i **33** (B) zmierzonych w CH<sub>3</sub>CN (bez korekty UV).

Przyglądając się geometrii badanych enonów zauważyłam zgodność znaków kąta torsyjnego ze znakiem obliczonej siły rotatora dla przejścia  $n-\pi^*$ , co pozostaje w zgodzie z regułą helikalności Kirka (Tabela 5. 23). Jednak zarówno dla przejścia  $n-\pi^*$ , jak i  $\pi-\pi^*$  wartości siły rotatora są tożsamy znaków, co jest w opozycji do reguły Kirka<sup>[58]</sup>. Ponadto efekt Cottona przy około 240 nm widoczny w widmie eksperymentalnym **32**, który wiązałam początkowo z przejściem  $\pi-\pi^*$  ma inną genezę. W tym przypadku wspomnianemu wzbudzeniu odpowiada słaby ujemny efekt przy około 250 nm.

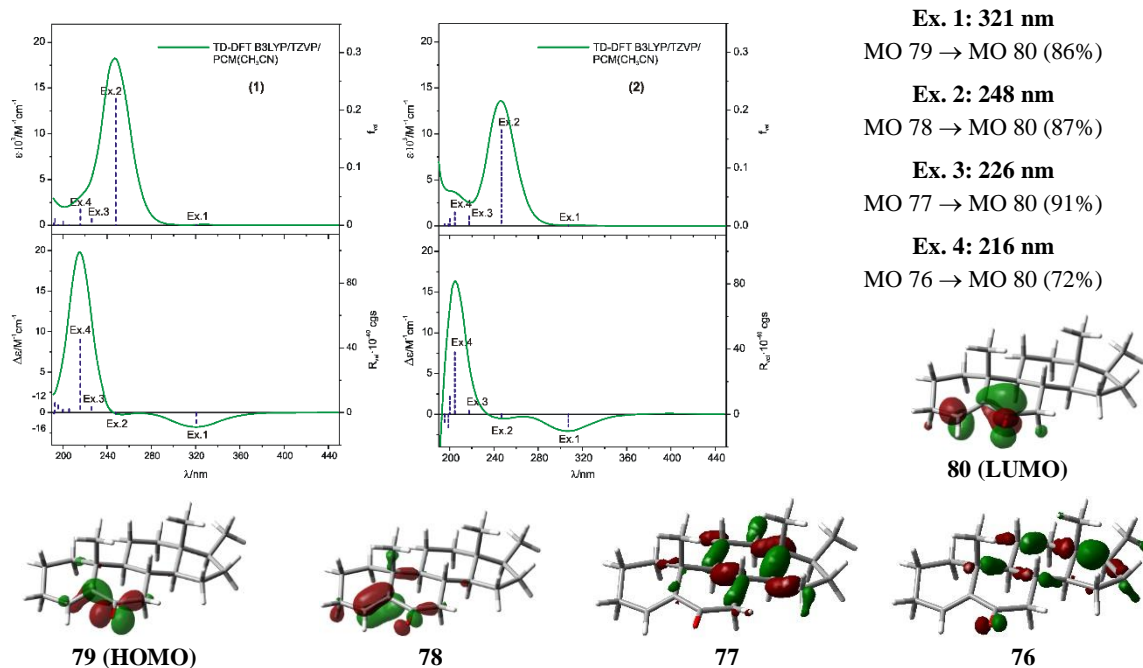
**Tabela 5. 23.** Wybrane kąty torsyjne [°] konformerów *cis*-enonów **32** i **33** (gdzie  $\omega$  – kąt torsyjny ugrupowania enonowego O=C–C=C) oraz rzuty ich pierścieni cykloheksanonu.



Konf.	$\Delta G$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	Populacja [%]	Kąt torsyjny [°]							$R_{vel}$ [10 <sup>-40</sup> cgs]	
			$\omega$	a	b	c	d	e	f	$n-\pi^*$	$\pi-\pi^*$
<b>32</b> (1)	0.00	99.0	-31.5	-33.6	+43.2	-55.5	+58.2	-46.2	+34.1	-6.8	-0.8
<b>32</b> (2)	2.71	1.0	-45.5	-44.7	+53.7	-57.6	+54.4	-43.8	+38.2	-7.4	-1.7
<b>33</b> (1)	0.00	44.6	-34.1	-36.4	+45.1	-55.6	+57.4	-46.3	+36.0	-8.0	-12.7
<b>33</b> (2)	0.30	27.0	-34.0	-36.3	+45.3	-55.8	+57.5	-46.3	+35.8	-4.5	-22.1
<b>33</b> (3)	0.72	13.2	-34.1	-36.5	+45.0	-55.4	+57.3	-46.4	+36.1	-10.0	-18.3
<b>33</b> (4)	0.75	12.6	-34.0	-36.5	+45.3	-55.6	+57.3	-46.1	+35.9	-6.5	-19.6
<b>33</b> (5)	1.67	2.6	-33.4	-35.4	+44.5	-55.7	+58.0	-46.5	+35.4	-6.4	-32.0

Dla znalezionych konformerów niepodstawionego enonu **32** symulowane widma ECD i UV mają zbliżony przebieg, co wiąże się z niewielkimi zmianami w geometrii badanych układów (Rys 5. 36). Przypisując obliczonym siłom rotatora i oscylatora przejścia elektronowe

stwierdziłam, że podobnie jak w poprzednich przypadkach efekt Cottona przy około 320 nm jest związany z przejściem  $n-\pi^*$  (Ex. 1). Zaskakujący był wynik uzyskany dla efektu związanego z przejściem  $\pi-\pi^*$  (Ex. 2). Pomimo obliczonej dużej wartości siły oscylatora, odpowiadająca mu siła rotatora charakteryzuje się bardzo małą intensywnością. Kolejne dwa przejścia elektronowe (Ex. 3 i Ex. 4) związane są z przejściami z przeniesieniem ładunku z orbitali  $\sigma$  na orbital  $\pi^*$ .

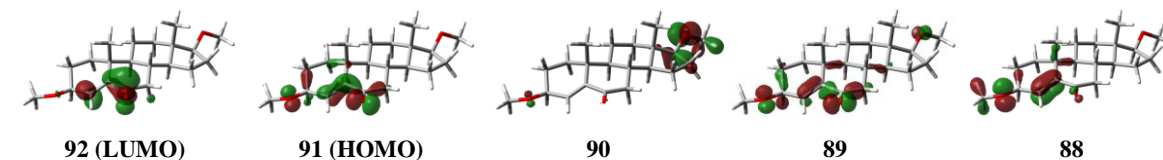
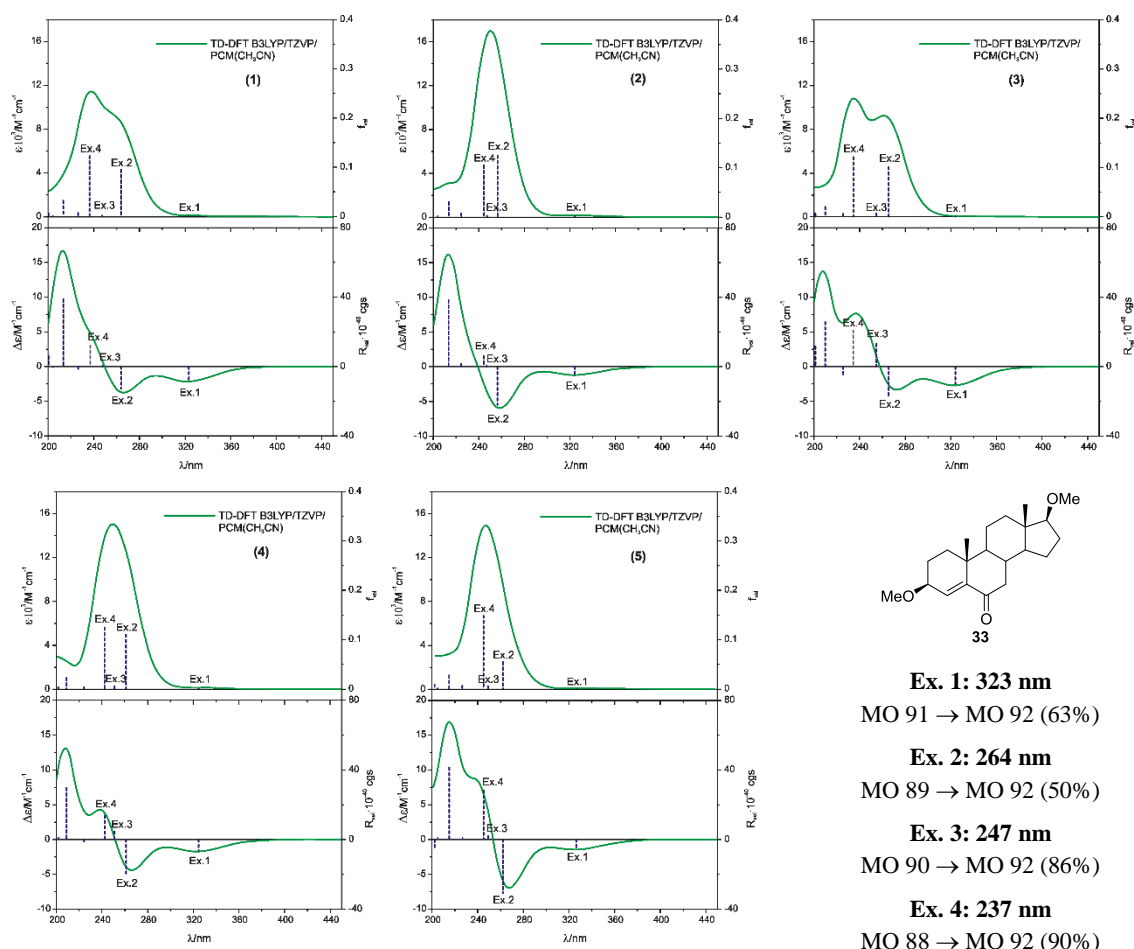


**Rys 5. 36.** Widma teoretyczne konformerów **32(1)** i **32(2)** oraz udział orbitali molekularnych w przejściach elektronowych wraz z wizualizacją dla najniższej energetycznego konformeru **32(1)**.

Zgodnie z regułą Beechama<sup>[60]</sup> obecność podstawnika OR, Cl<sup>[59]</sup> w pozycji  $\alpha$  do podwójnego wiązania sprawia, że znak efektu Cottona odpowiadającego przejściu  $\pi-\pi^*$  jest zgodny ze znakiem kąta torsyjnego wyznaczanego przez atomy C=C-C-OR(Cl), gdzie C=C jest to wiązanie podwójne enonu. Wartość diagnostycznego kąta dla konformerów enonu **33** wynosi od  $-138.0^\circ$  do  $-142.8^\circ$ . Obecność podstawnika OMe w związku **33** indukuje wzrost intensywności siły rotatora związanej z przejściem  $\pi-\pi^*$  w stosunku do tej jaką dla tego przejścia obserwowałam dla pochodnej **32** (Tabela 5. 23). Dla omawianej pary enonów znaki sił rotatora dla obu diagnostycznych z punktu widzenia reguły helikalności Kirka przejść elektronowych są tożsame.

Ponadto, analizując orbitale molekularne otrzymane dla najniższej energetycznego konformeru enonu **33** zauważyłam, że w przypadku obecności podstawnika typu Beechama<sup>[60]</sup> nie obserwuję czystych orbitali  $n$  i  $\pi$  *cis*-enonu (Rys 5. 37). Następuje sprzężenie orbitala  $n(O)$  podstawnika z ugrupowaniem enonowym z utworzeniem wspólnego orbitala. Stąd dość spore rozbieżności w obliczonych intensywnościach siły rotatora zarówno dla przejścia  $n-\pi^*$ ,

jak i  $\pi-\pi^*$ , związane ze zmianami w trzeciej sferze Snatzkego.<sup>[21]</sup> Także pomimo niewielkich zmian w geometrii pierścienia cykloheksanonu i zbliżonym skruceniu chromoforu dość duże zmiany w przebiegu obliczonych widm dla poszczególnych konformerów zaobserwowałam w zakresie 230 – 255 nm. Mianowicie obecne są dwa przejścia elektronowe związane z przeniesieniem ładunku. Oba wiążą się ze wzbudzeniem elektronów z orbitalu n(O) grupy metoksylowej na orbital  $\pi^*$  enonu. W przypadku przejścia Ex. 3 następowało to z udziałem grupy metoksylowej na atomie C(17) a Ex. 4 podstawnika na atomie C(3). Również w widmie eksperymentalnym *cis*-enonu **AB023** widoczne są dwa nakładające się efekty Cottona przy około 191 i 199 nm, które można powiązać ze wspomnianymi przejściami elektronowymi.

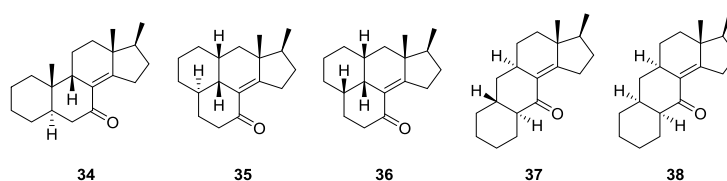


**Rys 5.37.** Widma teoretyczne UV i ECD oraz udział orbitali molekularnych w przejściach elektronowych wraz z wizualizacją dla najniższej energetycznego konformeru **33(1)**.

Podsumowując obecność podstawników w pozycji  $\alpha$  zarówno do podwójnego wiązania, jak i grupy karbonylowej *cis*-enonu wpływa na charakter orbitali molekularnych co utrudnia

jednoznaczną interpretację przejść elektronowych w zakresie diagnostycznym z punktu widzenia reguły helikalności.

Praktycznie wszystkie otrzymane na drodze syntezy związki modelowe posiadały kondensację *trans* pierścieni szkieletu steroidowego. Dla tego typu geometrii otrzymywałam zwykle symetryczne konformacje pierścienia cykloheksanonu, krzesłową bądź półkrzesłową. W kolejnym etapie postanowiłam dołączyć do rozważań związki teoretyczne **34–38** oczekując, że dla części z nich konformacja pierścienia cykloheksanonu będzie zbliżona do obserwowanej dla **25**. Znalezienie związku o takiej geometrii pozwoliłoby stwierdzić na ile powtarzalna jest zależność właściwości chiraloptrycznych od geometrii cząsteczki.



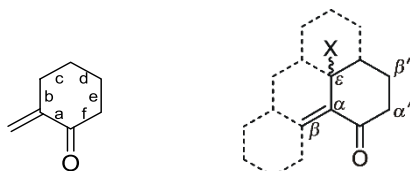
Schemat 5. 7.

Zaprojektowane związki teoretyczne charakteryzują się bardzo małą labilnością, co potwierdziła analiza konformacyjna, w której dla każdego z nich znajdowałam maksymalnie trzy konformery. Dla tej serii związków analiza konformacyjna prowadzona była z użyciem oprogramowania Spartan<sup>[34]</sup> oraz Conflex<sup>[32]</sup> i prowadziła do zbieżnych wyników. Reoptymalizację geometrii, obliczenia energii oraz właściwości chiraloptrycznych prowadziłam na poziomie teorii B3LYP/TZVP/PCM(CH<sub>3</sub>CN). Otrzymane wyniki zebrałam w tabeli (Tabela 5. 24). Dla większości konformerów nie ma zgodności pomiędzy znakiem kąta torsyjnego chromoforu a znakiem obliczonej siły rotatora dla przejścia  $n-\pi^*$ . Po bliższym przyjrzeniu się geometrii pierścienia cykloheksanowego zauważyłam, że dla tej grupy związków teoretycznych otrzymałam różne konformacje pierścienia, zarówno symetryczne, jak i niesymetryczne. Niestety analizując wyniki nie zauważyłam prostej zależności pozwalającej mi na powiązanie jakiegoś elementu geometrii ze znakami obliczonych sił rotatora dla diagnostycznych z punktu widzenia reguły helikalności Kirka przejść elektronowych. Zarówno dla związków z symetryczną, jak i niesymetryczną konformacją pierścienia cykloheksanonowego otrzymywałam siły rotatora o znakach niezgodnych z obowiązującą regułą.

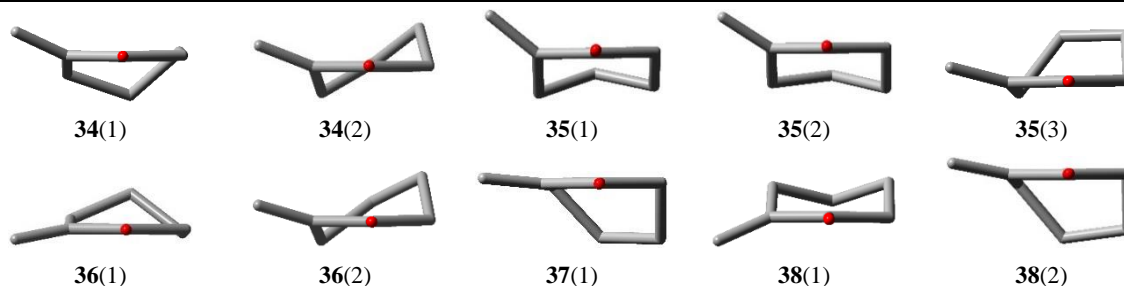
Ponieważ analiza związków teoretycznych nie dała odpowiedzi na stawiane pytania, postanowiłam sprawdzić czy istnieje związek pomiędzy typem konfiguracyjnym wprowadzonym przez Gawrońskiego<sup>[20, 52, 56-57]</sup>, a znakiem efektu Cottona pochodzącego od przejścia  $n-\pi^*$ . I tak, na podstawie wartości diagnostycznego kąta  $C_{\beta}=C_{\alpha}-C_{\epsilon}-X$  przyporządkowałam enony **24**, **26**, **32** i **33** do szeregu *P*. Dla tej grupy związków pasmo przy około 330 nm miało ujemny znak, a więc

przeciwny do znaku kąta torsyjnego wspomnianego ugrupowania. Pozostałe enony charakteryzowały się ujemnym kątem torsyjnym  $C_{\beta}=C_{\alpha}-C_{\varepsilon}-X$  i zostały zaszeregowane do typu konfiguracyjnego  $M$ . Dla przeważającej części tych związków znak efektu Cottona pochodzącego od przejścia  $n-\pi^*$  był dodatni, a więc znów przeciwny. Jednak dla związku **25** oraz konformerów **30(3)** i **31(3)** zaobserwowałam zgodność pomiędzy znakiem wspomnianego pasma a helikalnością kąta torsyjnego na podstawie którego określany jest typ konfiguracyjny. Są to te same cząsteczki, dla których obserwowane są również odstępstwa od reguły helikalności Kirka. Z kolei dla związków teoretycznych **34–38** również nie zaobserwowałam prostej zależności pomiędzy typem konfiguracyjnym  $P$  lub  $M$ , a znakiem efektu Cottona pochodzącego od przejścia  $n-\pi^*$  (Tabela 5. 24). Dla większości z nich typ  $M$  odpowiada ujemnemu efektowi Cottona a typ  $P$  dodatniemu, więc odwrotnie niż w przypadku enonów otrzymanych na drodze syntezy.

**Tabela 5. 24.** Wybrane kąty torsyjne [°] konformerów *cis*-enonów **34–38** (gdzie  $\omega$  – kąt torsyjny ugrupowania enonowego  $O=C-C=C$ , ct – typ konfiguracyjny wg Gawrońskiego<sup>[56-57]</sup> określany przez znak kąta torsyjnego  $C_{\beta}=C_{\alpha}-C_{\varepsilon}-X$ ) oraz rzuty ich pierścieni cykloheksanonu.



Konf.	$\Delta G$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	Populacja [%]	ct	Kąt torsyjny [°]						$R_{vel}$ [10 <sup>-40</sup> cgs]		
				$\omega$	a	b	c	d	e	f	$n-\pi^*$	$\pi-\pi^*$
<b>34(1)</b>	0.00	95.51	<i>M</i>	+25.4	+19.1	+2.8	-43.0	+63.4	-42.9	+1.8	-4.8	+26.8
<b>34(2)</b>	1.81	4.49	<i>M</i>	+22.3	+24.7	-53.5	+18.5	+40.5	-69.7	+34.1	-9.4	+13.8
<b>35(1)</b>	0.00	90.6	<i>M</i>	+41.4	+38.7	-53.5	+62.0	-57.7	+42.8	-32.5	-3.0	-12.8
<b>35(2)</b>	1.44	8.0	<i>M</i>	+17.2	+8.3	-59.0	+58.4	-10.0	-40.6	+42.3	-10.1	+11.1
<b>35(3)</b>	2.48	1.4	<i>M</i>	+32.6	+34.9	-39.7	+50.1	-57.2	+51.7	-40.1	-1.2	+4.1
<b>36(1)</b>	0.00	98.6	<i>M</i>	-11.0	-8.6	-16.1	+51.3	-63.6	+39.6	-3.4	-1.2	+18.0
<b>36(2)</b>	2.05	1.4	<i>M</i>	+17.7	+18.7	-52.8	+26.5	+29.5	-63.8	+38.2	-9.4	+15.5
<b>37(1)</b>	0.00	100.00	<i>P</i>	+7.6	+1.5	+48.1	-45.1	-5.7	+54.0	-52.9	+2.1	-14.3
<b>38(1)</b>	0.00	55.8	<i>P</i>	-22.3	-29.6	+39.9	-55.0	+59.2	-47.9	+33.6	-3.2	-7.5
<b>38(2)</b>	0.14	44.2	<i>P</i>	+11.2	+8.4	+45.9	-55.5	+10.5	+43.4	-54.5	+1.0	-9.0



Ze względu na dość zawiłą relację pomiędzy geometrią chromoforu oraz jego najbliższego otoczenia a właściwościami chiralnymi postanowiłam przeprowadzić analogiczną analizę do tej jaką prowadziłam dla związków z pierścieniem pięcioczłonowym. Na przykładzie najprostszego związku modelowego, 2-metylenocykloheksanonu **39**, zbadałam zależność siły

rotatora  $R_{vel}$  dla przejścia  $n-\pi^*$  od takich parametrów jak  $\omega$  i  $\tau$ . Wartości siły rotatora odpowiadające przejściu  $n-\pi^*$  policzyłam na poziomie teorii B3LYP/aug-cc-pVDZ/PCM(CH<sub>3</sub>CN) dla enancjomerycznych konformerów o helikalności  $P$  i  $M$ , w których kąt torsyjny  $\omega$  zmieniał się w zakresie  $-50^\circ$  do  $+50^\circ$  co  $5^\circ$ , z kolei  $\tau$  w zakresie  $-6^\circ$  do  $+6^\circ$  co  $1^\circ$ . Wyniki przedstawiłam w tabelach (Tabela 5. 25 i Tabela 5. 26), a wizualizację zależności pomiędzy badanymi parametrami na wykresach (Rys 5. 38 i Rys 5. 39).

W przypadku *cis*-enonów z sześcioczłonowym pierścieniem obserwujemy analogiczną zależność wartości  $R_{vel}$  od  $\omega$  i  $\tau$ , jaką miałam dla omawianych wcześniej pochodnych z chromoforem w pierścieniu pięcioczłonowym. Zależność intensywności siły rotatora obu enancjomerycznych konformerów  $P$  i  $M$  2-metylenocykloheksanonu **39** od kąta  $\omega$  mają analogiczny przebieg. W badanym zakresie w obu przypadkach krzywa ma wygląd zbliżony do sinusoidy. Dla wszystkich konformerów związku **39** o helikalności  $M$  wartość siły rotatora dla przejścia  $n-\pi^*$  przyjmuje wartości dodatnie, osiągając minimum przy kącie  $\omega$  wynoszącym około  $10^\circ$  i maksimum przy  $-30^\circ$  (Rys 5. 38A). Z kolei dla konformerów należących do typu konfiguracyjnego  $P$  siła rotatora w całym badanym zakresie jest ujemna, z maksimum przy  $\omega$  wynoszącym  $-10^\circ$  i minimum dla  $30^\circ$  (Rys 5. 39A). Powyższe obliczenia wskazują również na to, że nie może być stosowana tak prosta korelacja jaką jest reguła Kirka, wiążąca znak kąta torsyjnego  $\omega$  ze znakiem efektu Cottona pochodzącego od przejścia  $n-\pi^*$ , gdyż nawet dla tak prostego związku modelowego jak **39** zależność ta nie jest spełniona.

Z kolei zależność wartości siły rotatora od skrzywienia wiązania C=C, definiowanego przez kąt  $\tau$ , ma dla obu typów konfiguracyjnych charakter malejący przy  $\omega=0$  (Rys 5. 38B i Rys 5. 39B). Zmiana wartości siły rotatora  $\Delta R$  związana z odchyleniem od planarności kąta  $\tau$ , dla obu rozważanych grup konformerów ma podobny, paraboliczny przebieg z minimum przy  $\omega$  równym  $-5^\circ$  dla szeregu  $M$ , a  $\omega = +5^\circ$  dla szeregu  $P$ .

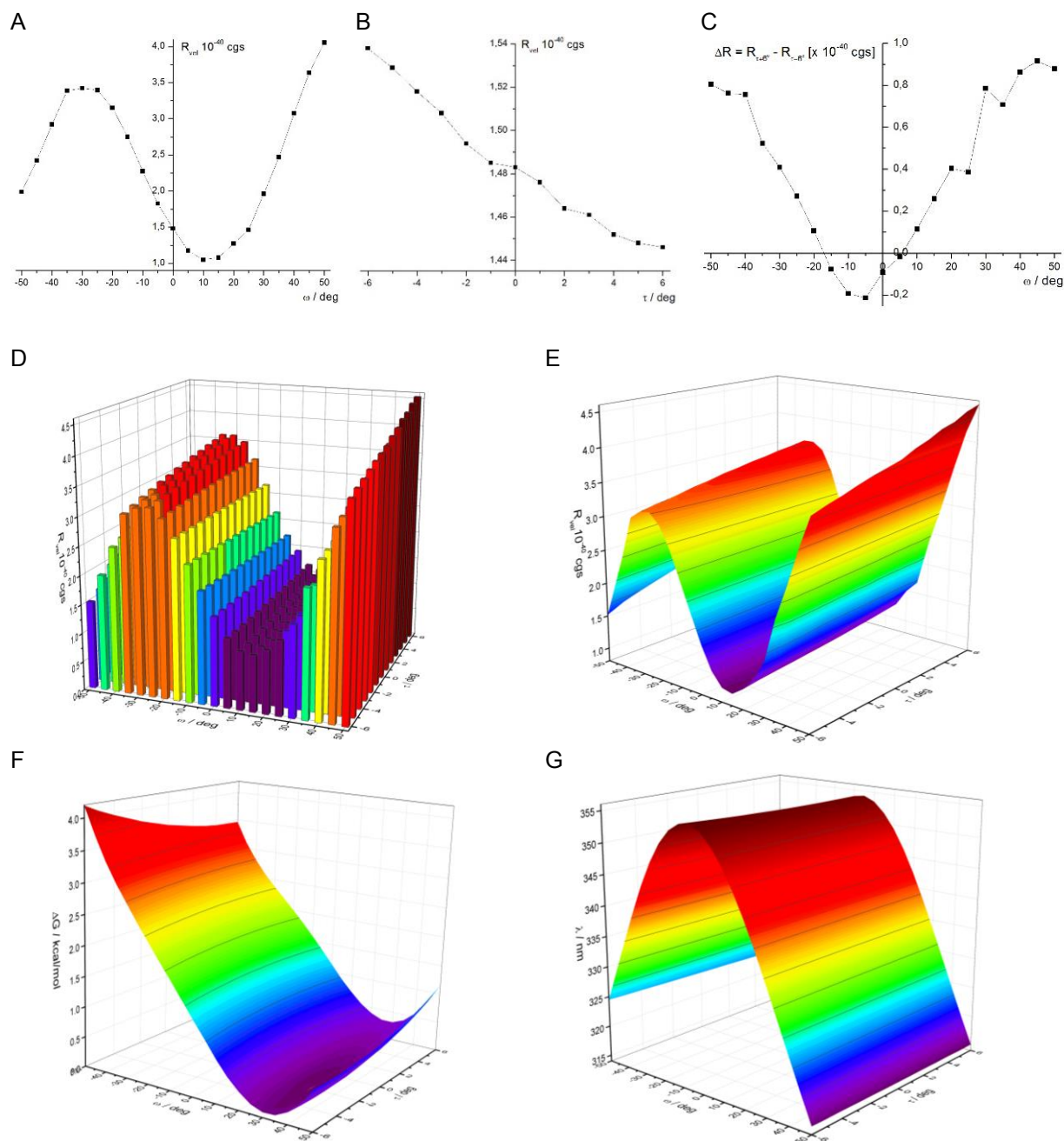
**Tabela 5. 25.** Zależność obliczonej siły rotatora  $R_{vel}$  [ $10^{-40}$  cgs] od wartości kątów torsyjnych  $\omega$  i  $\tau$ , oraz obliczona wartość  $\Delta R = R_{\tau+6^\circ} - R_{\tau-6^\circ}$  dla danego kąta torsyjnego  $\omega$  dla konformerów 2-metylenocykloheksanonu **39** o helikalności  $M$ .

		$\tau$ [°]													$\Delta R$
		-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	
$\omega$ [°]	-50	1.52	1.63	1.71	1.79	1.86	1.93	1.99	2.05	2.10	2.17	2.21	2.27	2.32	0.81
	-45	2.01	2.09	2.15	2.23	2.30	2.37	2.42	2.49	2.55	2.61	2.67	2.72	2.77	0.76
	-40	2.51	2.58	2.66	2.72	2.79	2.85	2.92	2.98	3.04	3.10	3.15	3.21	3.26	0.76
	-35	3.09	3.14	3.20	3.24	3.30	3.34	3.39	3.42	3.47	3.50	3.54	3.57	3.61	0.52
	-30	3.20	3.25	3.26	3.34	3.35	3.42	3.43	3.49	3.49	3.56	3.55	3.61	3.61	0.41
	-25	3.23	3.26	3.29	3.32	3.35	3.37	3.40	3.42	3.44	3.46	3.47	3.49	3.50	0.27
	-20	3.07	3.09	3.11	3.12	3.13	3.14	3.15	3.16	3.16	3.16	3.17	3.17	3.18	0.11
	-15	2.77	2.77	2.77	2.76	2.76	2.76	2.75	2.74	2.73	2.72	2.72	2.70	2.69	-0.08
	-10	2.36	2.35	2.34	2.32	2.31	2.28	2.27	2.26	2.24	2.22	2.20	2.18	2.17	-0.19
	-5	1.94	1.92	1.90	1.88	1.87	1.85	1.83	1.81	1.79	1.78	1.76	1.74	1.73	-0.21
	0	1.54	1.53	1.52	1.51	1.49	1.49	1.48	1.48	1.46	1.46	1.45	1.45	1.45	-0.09
	+5	1.20	1.19	1.19	1.18	1.18	1.18	1.18	1.18	1.18	1.18	1.18	1.19	1.19	-0.02
	+10	1.01	1.01	1.02	1.02	1.03	1.04	1.05	1.06	1.07	1.08	1.09	1.11	1.12	0.11
	+15	0.97	0.99	1.01	1.03	1.04	1.06	1.08	1.10	1.12	1.15	1.18	1.21	1.23	0.26
	+20	1.09	1.12	1.15	1.18	1.21	1.25	1.27	1.32	1.35	1.39	1.42	1.46	1.50	0.40
	+25	1.29	1.32	1.34	1.37	1.40	1.43	1.46	1.50	1.53	1.57	1.61	1.66	1.67	0.39
	+30	1.58	1.60	1.69	1.75	1.84	1.90	1.97	1.99	2.09	2.16	2.23	2.26	2.37	0.79
	+35	2.21	2.14	2.21	2.27	2.34	2.40	2.47	2.54	2.61	2.69	2.76	2.84	2.92	0.71
	+40	2.69	2.73	2.79	2.86	2.93	3.00	3.08	3.16	3.23	3.31	3.39	3.48	3.55	0.86
	+45	3.21	3.29	3.35	3.43	3.49	3.58	3.64	3.72	3.79	3.88	3.95	4.05	4.13	0.92
+50	3.67	3.75	3.81	3.88	3.95	4.00	4.06	4.16	4.23	4.33	4.38	4.49	4.55	0.88	

**Tabela 5. 26.** Zależność obliczonej siły rotatora  $R_{vel}$  [ $10^{-39}$  cgs] od wartości kątów torsyjnych  $\omega$  i  $\tau$ , oraz obliczona wartość  $\Delta R = R_{\tau+6^\circ} - R_{\tau-6^\circ}$  dla danego kąta torsyjnego  $\omega$  dla konformerów 2-metylenocykloheksanonu **39** o helikalności  $P$ .

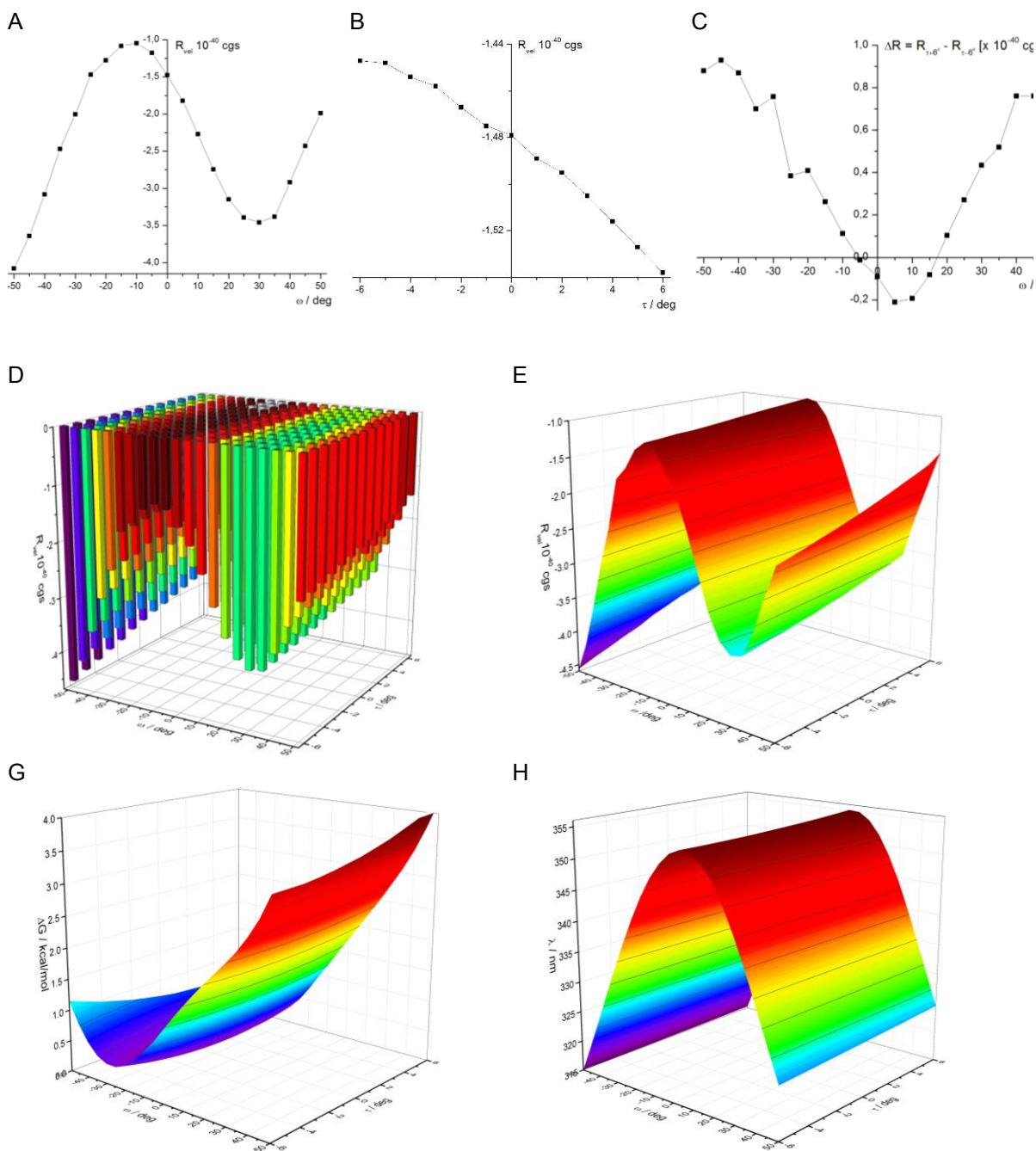
		$\tau$ [°]													$\Delta R$
		-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	
$\omega$ [°]	-50	-4.57	-4.48	-4.41	-4.32	-4.25	-4.15	-4.08	-4.01	-3.95	-3.88	-3.81	-3.74	-3.68	0.88
	-45	-4.15	-4.03	-3.95	-3.87	-3.79	-3.71	-3.64	-3.56	-3.49	-3.42	-3.35	-3.28	-3.22	0.93
	-40	-3.56	-3.47	-3.39	-3.31	-3.24	-3.15	-3.08	-3.01	-2.94	-2.86	-2.80	-2.73	-2.69	0.87
	-35	-2.92	-2.84	-2.76	-2.69	-2.61	-2.54	-2.47	-2.40	-2.34	-2.27	-2.20	-2.28	-2.21	0.70
	-30	-2.37	-2.30	-2.27	-2.16	-2.13	-2.03	-2.00	-1.90	-1.85	-1.79	-1.72	-1.63	-1.62	0.76
	-25	-1.67	-1.65	-1.61	-1.57	-1.54	-1.50	-1.47	-1.44	-1.40	-1.37	-1.35	-1.31	-1.29	0.38
	-20	-1.50	-1.46	-1.42	-1.38	-1.35	-1.31	-1.28	-1.24	-1.21	-1.18	-1.15	-1.12	-1.09	0.41
	-15	-1.24	-1.21	-1.18	-1.15	-1.13	-1.10	-1.08	-1.06	-1.04	-1.02	-1.01	-0.99	-0.97	0.26
	-10	-1.12	-1.11	-1.09	-1.08	-1.07	-1.06	-1.05	-1.04	-1.03	-1.02	-1.02	-1.02	-1.01	0.11
	-5	-1.19	-1.19	-1.19	-1.18	-1.18	-1.18	-1.18	-1.18	-1.18	-1.18	-1.19	-1.20	-1.20	-0.01
	0	-1.45	-1.45	-1.45	-1.46	-1.47	-1.48	-1.48	-1.49	-1.50	-1.51	-1.52	-1.53	-1.54	-0.09
	+5	-1.73	-1.75	-1.76	-1.78	-1.79	-1.81	-1.82	-1.85	-1.87	-1.88	-1.91	-1.92	-1.94	-0.21
	+10	-2.17	-2.19	-2.20	-2.22	-2.24	-2.26	-2.27	-2.29	-2.31	-2.32	-2.33	-2.35	-2.36	-0.19
	+15	-2.69	-2.70	-2.72	-2.72	-2.73	-2.74	-2.74	-2.75	-2.75	-2.76	-2.76	-2.77	-2.77	-0.08
	+20	-3.17	-3.18	-3.17	-3.17	-3.16	-3.16	-3.15	-3.15	-3.13	-3.12	-3.11	-3.09	-3.07	0.10
	+25	-3.50	-3.49	-3.47	-3.46	-3.44	-3.42	-3.39	-3.37	-3.35	-3.32	-3.29	-3.26	-3.23	0.27
	+30	-3.64	-3.64	-3.59	-3.59	-3.53	-3.53	-3.46	-3.46	-3.38	-3.38	-3.30	-3.29	-3.20	0.44
	+35	-3.60	-3.57	-3.53	-3.51	-3.46	-3.43	-3.38	-3.35	-3.29	-3.25	-3.19	-3.15	-3.08	0.52
	+40	-3.27	-3.21	-3.15	-3.10	-3.04	-2.98	-2.92	-2.86	-2.79	-2.72	-2.65	-2.58	-2.50	0.76
	+45	-2.77	-2.72	-2.66	-2.61	-2.55	-2.49	-2.43	-2.37	-2.30	-2.24	-2.16	-2.09	-2.01	0.76
+50	-2.32	-2.27	-2.22	-2.17	-2.11	-2.05	-1.99	-1.93	-1.86	-1.78	-1.71	-1.64	-1.51	0.81	





**Rys 5. 38.** Wartość siły rotatora  $R_{vel}$  dla najniższej energetycznego przejścia elektronowego 2-metylenocykloheksanonu **39** o helikalności  $M$  w funkcji A) kąta torsyjnego  $\omega$  dla  $\tau=0^\circ$ ; B) kąta torsyjnego  $\tau$  dla  $\omega=0^\circ$ . C) Wykres wkładu siły rotatora  $\Delta R=R_{\tau+6^\circ}-R_{\tau-6^\circ}$  w funkcji kąta torsyjnego  $\omega$ . Wykresy 3D zależności obliczonej siły rotatora  $R_{vel}$  (D i E), zmian energii (F) oraz długości fali (G) w funkcji kątów torsyjnych  $\omega$  i  $\tau$ . Obliczenia wykonane na poziomie teorii B3LYP/aug-cc-pVDZ/PCM(CH<sub>3</sub>CN).





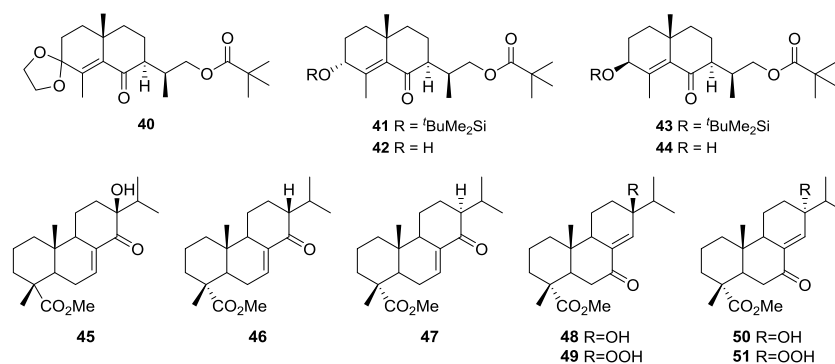
**Rys 5. 39.** Wartość siły rotatora  $R_{vel}$  dla najniżej energetycznego przejścia elektronowego 2-metylenocykloheksanonu **39** o helikalności  $P$  w funkcji A) kąta torsyjnego  $\omega$  dla  $\tau=0^\circ$ ; B) kąta torsyjnego  $\tau$  dla  $\omega=0^\circ$ . C) Wykres wkładu siły rotatora  $\Delta R=R_{\tau+6^\circ}-R_{\tau-6^\circ}$  w funkcji kąta torsyjnego  $\omega$ . Wykresy 3D zależności obliczonej siły rotatora  $R_{vel}$  (D i E), zmian energii (F) oraz długości fali (G) w funkcji kątów torsyjnych  $\omega$  i  $\tau$ . Obliczenia wykonane na poziomie teorii B3LYP/aug-cc-pVDZ/PCM(CH<sub>3</sub>CN).

Z powyższych danych wynika, że wpływ kąta  $\tau$  na wartość  $R_{vel}$  przejścia  $n-\pi^*$  jest bezspornie mniejszy niż kąta  $\omega$ . Jednocześnie zauważyłam, że wpływ kąta  $\tau$  na  $R_{vel}$  jest nieznacznie większy dla enonów z chromoforem w pierścieniu sześcioczołowym, niż pięcioczołowym. Najistotniejszym wnioskiem z powyższej analizy jest jednak to, że dla obu

enancjomerycznych form 2-metylenocykloheksanonu nie obserwujemy zgodności z regułą helikalności Kirka. Wydaje się, że dla tej grupy związków obserwujemy prostą zależność znaku efektu Cottona przy około 330 nm od wprowadzonego przez Gawrońskiego typu konfiguracyjnego *P* lub *M*. Jednak próbując sprawdzić czy zależność ta jest spełniona dla zsyntetyzowanych związków modelowych **24–33** oraz modeli teoretycznych **34–38** zauważyłam w kilku przypadkach odstępstwa. Świadczyć to może o tym, że na przebieg krzywej ECD nie ma wpływu jedynie geometria chromoforu i jego najbliższego otoczenia. Istotne mogą być wpływy spoza wspomnianych sfer Snatzkego, jak również progresje wibronowe odpowiedzialne za nietypowy przebieg widm. Niestety obliczenia teoretyczne umożliwiające badanie tego typu efektów dopiero się rozwijają<sup>[80]</sup> i na chwilę obecną nie mam możliwości i narzędzi umożliwiających mi kontynuowanie tego wątku. Odpowiedź na nurtujące pytania mogłabym uzyskać również na podstawie pomiarów ACD, gdyż nawet jeżeli obliczenia wkładów rotacyjnych się rozwiną to dopiero porównanie z eksperymentem daje realistyczny wynik. Niestety obecnie na świecie nie ma odpowiedniej aparatury do przeprowadzenia eksperymentów ACD.

### 5.1.3. Badania właściwości chiraloptycznych *cis*-enonów zawierających grupę karbonylową w pierścieniu sześcioczlonowym – pochodne santoniny i kwasu abietynowego

W ostatniej części mojej rozprawy doktorskiej obejmującej badania chiraloptyczne zajęłam się *cis*-enonami o bardziej labilnej strukturze, będącymi analogami santoniny oraz kwasu abietynowego (Schemat 5. 8). Sprawdzenie możliwości stosowania reguł korelujących znak kąta torsyjnego systemu chromoforowego ze znakami efektów Cottona w zmierzonych widmach ECD dla tej grupy związków stanowiło dopełnienie wiedzy nad zależnością pomiędzy strukturą a właściwościami chiraloptycznymi *cis*-enonów. Wybór jako związków modelowych pochodnych dihydrosantoniny **40–44** oraz kwasu abietynowego **45–51** podyktowany był większą labilnością konformacyjną układów w porównaniu do wcześniej badanych pochodnych steroidowych (Schemat 5. 8). W przypadku tychże enonów interesujące wydało mi się również zbadanie wpływu podstawników na ich właściwości chiraloptyczne. Oczekiwałam, że uzyskane wyniki dostarczą bardziej kompleksowej odpowiedzi odnośnie możliwości aplikacyjnych reguł enonowych, uwzględniając nie tylko geometrię chromoforu, ale również obecność podstawników w bezpośrednim jego sąsiedztwie i zmiany konformacyjne cząsteczki. Moje badania skupiły się głównie na analizie czynników wpływających na intensywność i znak pasma odpowiadającego przejściu  $n-\pi^*$ , ze względu na odseparowanie go od ulegającego silnym wpływom związanym z addytywnością dichroizmu kołowego efektowi Cottona dla przejścia  $\pi-\pi^*$ .

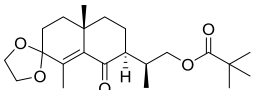


Schemat 5. 8.

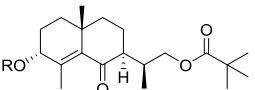
### 5.1.3a Badania właściwości chiralnoptycznych pochodnych santoniny

Aby zrealizować przedstawione powyżej cele, przeprowadziłam analizę eksperymentalną udostępnionych mi przez dr Marka Masnyka z zespołu XIII IChO PAN analogów dihydrosantoniny **40–44**. Pierwszym krokiem był pomiar widm eksperymentalnych UV oraz ECD. Wszystkie zarejestrowałam w acetonitrylu a otrzymane wyniki zestawiałam w tabeli (Tabela 5. 27).

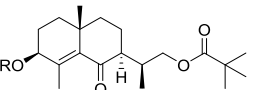
**Tabela 5. 27.** Dane UV i CD związków modelowych **40–44** zarejestrowane w CH<sub>3</sub>CN.



**40**



**41** R = <sup>t</sup>BuMe<sub>2</sub>Si  
**42** R = H



**43** R = <sup>t</sup>BuMe<sub>2</sub>Si  
**44** R = H

Enon	UV $\varepsilon$ ( $\lambda_{\max}$ ) [M <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> (nm)]		CD $\Delta\varepsilon$ ( $\lambda_{\max}$ ) [M <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> (nm)]			
<b>40</b>	5020 (240.0)	55 (318.0)	+1.50 (187.0)	-2.17 (202.5)	+11.93 (238.5)	-1.12 (325.5)
<b>41</b>	5880 (242.5)	63 (314.0)	+9.18 (191.0)	-2.99 (210.0)	+18.09 (241.0)	-1.76 (323.5)
<b>42</b>	4570 (243.0)	54 (314.0)	+7.00 (193.0)	-2.51 (209.0)	+13.12 (241.5)	-0.95 (326.0)
<b>43</b>	5530 (246.0)	70 (317.5)	+6.50 (185.0)	-6.23 (206.0)	+9.74 (244.5)	-0.83 (325.5)
<b>44</b>	9870 (242.5)	60 (315.0)	+9.20 (186.5)	-5.80 (208.5)	+8.91 (245.0)	-0.61 (328.0)

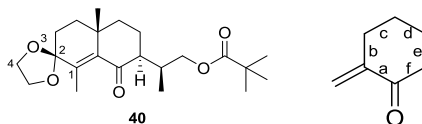
Widma UV enonów **40–41** charakteryzują się dwoma, dobrze odseparowanymi od siebie pasmami położonymi przy około 315 i 240 nm. Z kolei w widmach ECD obserwujemy cztery efekty Cottona. Długofalowe pasmo leżące w granicach 323–328 nm związane jest z *cis*-enonowym przejściem n- $\pi^*$ . Kolejny efekt Cottona pochodzi od przejścia elektronowego z orbitala  $\pi$  na  $\pi^*$  i położony jest przy około 240 nm. W widmach obserwowalny jest także efekt przy 202–210 nm o małej sile oscylatora i niejasnym pochodzeniu.<sup>[20, 52, 56]</sup> Ostatni efekt Cottona, obserwowany przy około 190 nm, jest związany z enonowym przejściem n $\rightarrow\sigma^*$ .<sup>[20, 56-58]</sup>

Wszystkie pochodne santoninowe **40–44** charakteryzują się bardzo zbliżonym przebiegiem krzywych ECD. Diagnostyczne efekty pochodzące od przejść n- $\pi^*$  i  $\pi$ - $\pi^*$  są przeciwnych znaków. Zgodnie z regułą helikalności Kirka dla ujemnego efektu Cottona odpowiadającego przejściu n- $\pi^*$  spodziewałabym się ujemnego kąta torsyjnego ugrupowania enonowego. Postanowiłam sprawdzić jak dla tych związków sprawdza się wspomniana reguła łącząca geometrię chromoforu i właściwości chiralnoptyczne modelowych enonów. W pierwszym kroku wykonałam analizę konformacyjną z wykorzystaniem programu Conflex<sup>[32]</sup> z zaimplementowanym polem siłowym MMFF94s<sup>[31]</sup>. Następnie wykonałam optymalizację geometrii oraz obliczyłam widma ECD i UV z wykorzystaniem programu Gaussian<sup>[42]</sup> na poziomie teorii B3LYP/TZVP z uwzględnieniem wpływu rozpuszczalnika poprzez model PCM<sup>[41]</sup>. Dla tej grupy związków, w wyniku analizy konformacyjnej, otrzymywałam bardzo dużą

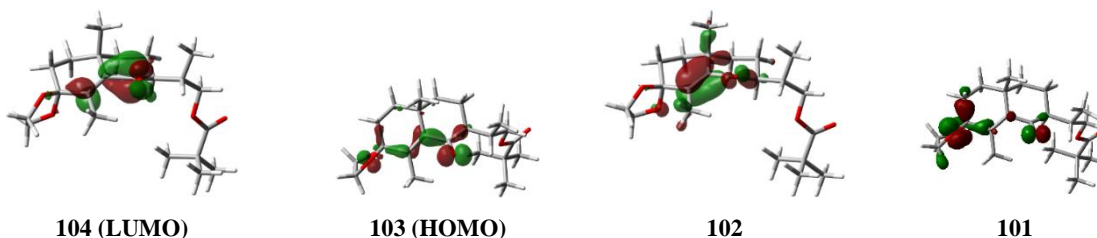
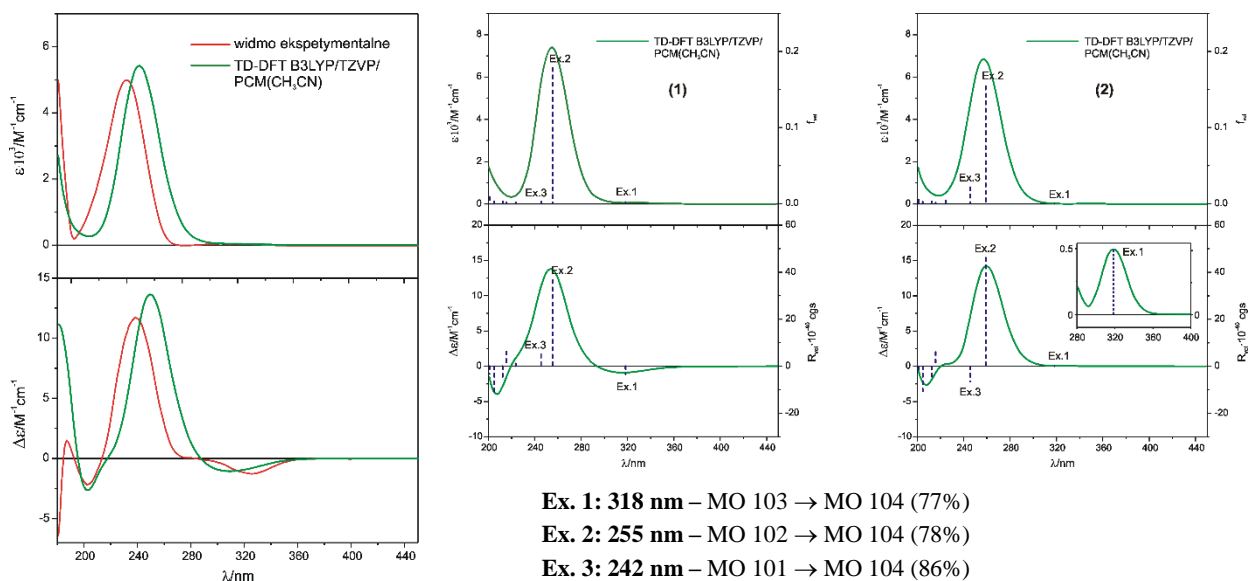
liczbę konformerów, co jest związane z obecnością labilnego podstawnika w pozycji  $\alpha$  do grupy karbonylowej. Dlatego też w rozważaniach teoretycznych uwzględniłam tylko te, których populacja wynosiła powyżej 1% i dla tyłu wyznaczałam uśrednione widmo teoretyczne na podstawie rozkładu Boltzmann. Natomiast w pracy szczegółowo zostały omówione konformery, których udział wynosił ponad 9%.

Dla związku modelowego **40** w zakresie energii 0–5 kcal/mol znalazłam 93 konformery. Po optymalizacji geometrii wybrałam 21 najniżej energetycznych, dla których obliczyłam widma teoretyczne ECD i UV-Vis. Dla nich wyznaczyłam też widmo uśrednione zgodnie z rozkładem Boltzmann i porównałam je z widmem eksperymentalnym, uzyskując bardzo dobre dopasowanie obu krzywych (Rys 5. 40). Dwa najniżej energetyczne konformery różnią się konformacją pierścienia dioksolanowego (Tabela 5. 28). Oba charakteryzują się silnie skręconym chromoforem *cis*-enonowym, a kąt torsyjny  $\omega$  wynosi około  $-47^\circ$ . Dla takiej geometrii, na podstawie reguły helikalności Kirka, oczekiwałam ujemnego znaku efektu Cottona przy około 320 nm. Podczas gdy obliczona wartość siły rotatora dla najniżej energetycznego konformera jest zgodnie z oczekiwaniami ujemna, dla drugiego z nich przyjmuje dodatnią wartość, ale o bardzo niskiej intensywności. Dla obu konformerów geometria chromoforu, jak i najbliższego jego otoczenia jest niemalże tożsama, dlatego też rozbieżności mogą wynikać z wkładów wibronowych związanych ze zmianami geometrii w niebezpośrednim sąsiedztwie chromoforu. Niestety na tym etapie badań nie jestem w stanie określić przyczyny takiego przebiegu krzywej ECD.

**Tabela 5. 28.** Różnice energii Gibbsa ( $\Delta G$ ), zawartość procentowa (%), wybrane kąty torsyjne [ $^\circ$ ] znalezionych konformerów *cis*-enonu **40** (gdzie  $\omega$  – kąt torsyjny ugrupowania enonowego O=C–C=C).

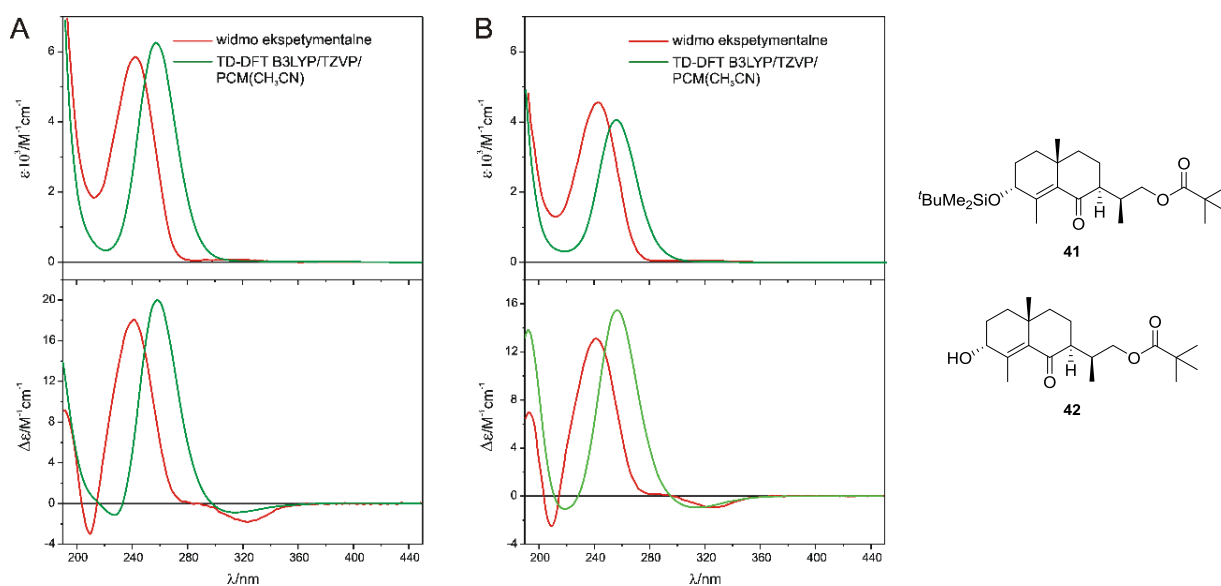


Konf.	$\Delta G$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	Populacja [%]	Kąt torsyjny [ $^\circ$ ]								$R_{\text{vel}}$ [ $10^{-40}$ cgs]	
			$\omega$	a	b	C	d	e	f	1-2-3-4	$n-\pi^*$	$\pi-\pi^*$
<b>40</b> (1)	0.00	21.15	-47.7	-48.5	+48.5	-53.9	+57.0	-51.4	+48.4	-116.7	-3.4	+36.7
<b>40</b> (2)	0.73	10.23	-47.0	-47.9	+48.1	-53.8	+57.2	-51.4	+48.1	-143.9	+0.2	+46.1



**Rys 5. 40.** Porównanie obliczonych, uśrednionych zgodnie z rozkładem Boltzmana widm UV i ECD z widmami eksperymentalnymi *cis*-enonu **40**. Widma teoretyczne dwóch najniższych energetycznych konformerów oraz udział orbitali molekularnych w przejściach elektronowych wraz z wizualizacją dla najniższej energetycznego konformeru **40**(1).

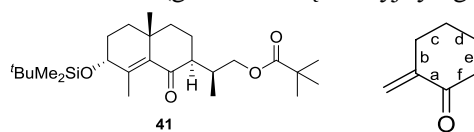
Kolejne dwa *cis*-enony **41** i **42** różnią się rodzajem podstawnika w pozycji  $\alpha$  do wiązania podwójnego C=C chromoforu enonowego. W **41** jest nim grupa OSiMe<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu, a w **42** grupa hydroksylowa i w obu przypadkach znajdują się one w pozycji aksjalnej. W wyniku analizy konformacyjnej dla związku **41** znalazłam 55 konformerów w zakresie energii 5 kcal/mol i te poddałam dalej optymalizacji geometrii. Dla 10 najniższych energetycznych konformerów, których udział w populacji wynosił ponad 1%, obliczyłam teoretyczne widma ECD. Wyznaczone z nich widmo teoretyczne, uśrednione zgodnie z rozkładem Boltzmana, posłużyło do porównania z widmem eksperymentalnym. Podobnie wyglądają wyniki analizy konformacyjnej związku **42**. W tym przypadku znalazłam 120 konformerów w zakresie energii 0–5 kcal/mol. Po optymalizacji geometrii, do wyznaczenia widma uśrednionego, wybrałam 25 najniższych energetycznych. Wyznaczone krzywe teoretyczne ECD i UV związków **41** i **42** wykazują bardzo dobrą zgodność z widmami eksperymentalnymi (Rys 5. 41). Ponadto zauważyłam, że obecność grupy *tert*-butylodimetylosililowej nie wywiera istotnego wpływu na przebieg widm. Jest to zgodne z moimi oczekiwaniami, gdyż podstawnik ten nie stanowi układu chromoforowego absorbującego w zakresie enonowym.



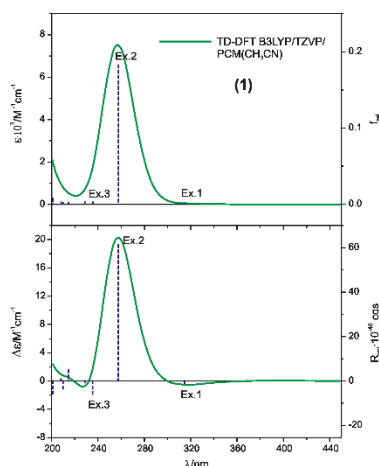
**Rys 5. 41.** Porównanie obliczonych, uśrednionych zgodnie z rozkładem Boltzmana widm UV i ECD z widmami eksperymentalnymi *cis*-enonów **41** (A) i **42** (B) zmierzonymi w CH<sub>3</sub>CN (bez korekty UV).

Najniżej energetyczny konformer *cis*-enonu **41** stanowi aż 62% populacji i charakteryzuje się ujemnym kątem torsyjnym chromoforu (Tabela 5. 29). Dla takiej geometrii reguła helikalności Kirka przewiduje ujemny znak efektu Cottona dla przejścia  $n-\pi^*$  i taki też obserwujemy zarówno w eksperymentalnym, jak i teoretycznym widmie ECD. Również wizualizacja orbitali molekularnych potwierdza źródło tegoż efektu (Rys 5. 42). Efekt Cottona przy około 260 nm jest wynikiem wzbudzenia elektronów z orbitala  $\pi$  na  $\pi^*$  i obliczona dla niego siła rotatora charakteryzuje się dużą intensywnością (Ex. 2). Wpływ na kształt krzywej ECD wywiera również efekt przy 235 nm związany z przejściem elektronowym z orbitala  $n$  tlenu grupy OSiMe<sub>2</sub>tBu na orbital  $\pi^*$ . Obliczona wartość siły rotatora jest mała co wiąże się ze słabym ujemnym efektem Cottona widocznym zarówno w teoretycznym, jak i eksperymentalnym widmie ECD. Na przykładzie omawianego związku modelowego **41** postanowiłam sprawdzić wpływ polarnego podstawnika na atomie węgla C(3) na przebieg krzywej ECD. Zgodnie z postulatem Beechama<sup>[60]</sup> oczekiwałam zgodności znaków kąta torsyjnego ugrupowania allilowego O–C=C, gdzie C=C jest to wiązanie podwójne enonu, ze znakiem efektu Cottona pochodzącego od  $\pi-\pi^*$ . Diagnostyczny kąt torsyjny wynosi +106.7° dla najniżej energetycznego konformeru i zgodnie z regułą Beechama<sup>[60]</sup> w widmie eksperymentalnym ECD obserwujemy dodatnie pasmo przy 260 nm. Obliczona wartość siły rotatora dla tego przejścia także jest dodatnia.

**Tabela 5. 29.** Różnice energii Gibbisa ( $\Delta G$ ), zawartość procentowa (%), wybrane kąty torsyjne [ $^\circ$ ] najniższej energetycznego konformeru *cis*-enonu **41** (gdzie  $\omega$  – kąt torsyjny ugrupowania enonowego O=C–C=C).



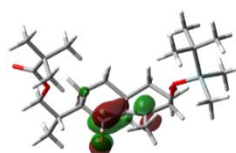
Konf.	$\Delta G$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	Populacja [%]	Kąt torsyjny [ $^\circ$ ]						$R_{vel}$ [10 <sup>-40</sup> cgs]		
			$\omega$	a	b	c	d	e	f	n- $\pi^*$	$\pi$ - $\pi^*$
<b>41(1)</b>	0.00	62.12	-47.4	-48.3	+49.1	-54.4	+56.9	-50.6	+47.4	-2.0	+61.3



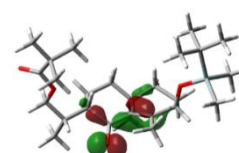
**Ex. 1: 315 nm** – MO 124 → MO 125 (75%)

**Ex. 2: 258 nm** – MO 123 → MO 125 (77%)

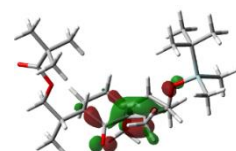
**Ex. 3: 235 nm** – MO 121 → MO 125 (81%)



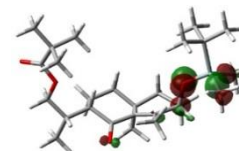
**125 (LUMO)**



**124 (HOMO)**



**123**



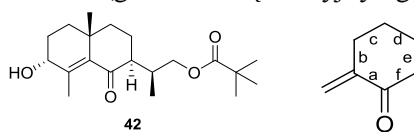
**121**

**Rys 5. 42.** Widma teoretyczne UV i ECD oraz udział orbitali molekularnych w przejściach elektronowych wraz z wizualizacją dla najniższej energetycznego konformeru **41(1)**.

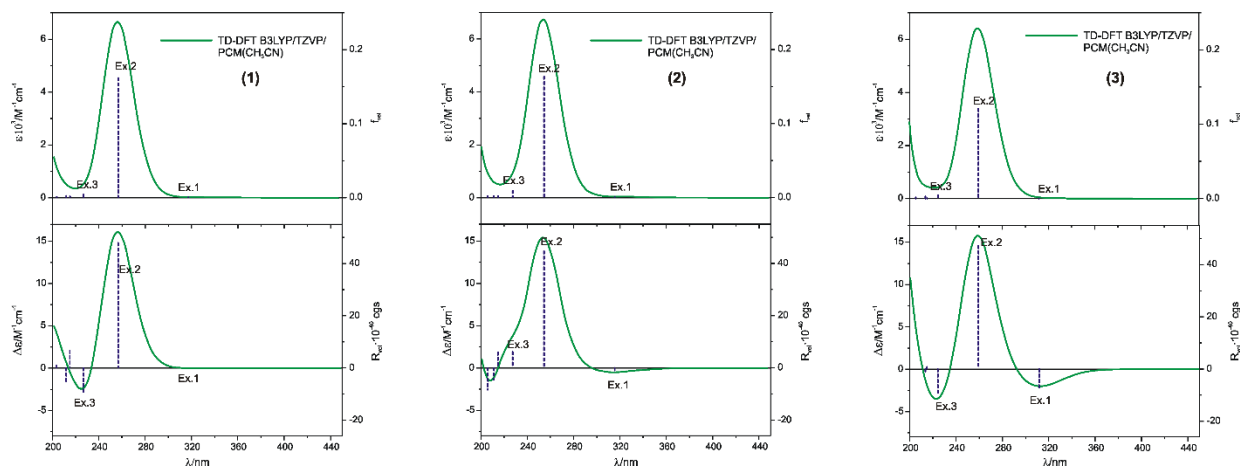
Podobnie wyglądają wyniki rozważań teoretycznych dla **42**. Znalezione konformery to rotamery podstawników na węglach C(3) i C(7) (Tabela 5. 30). Na przebieg krzywej ECD wpływ mają te same trzy przejścia elektronowe co dla **41**. Również w tym przypadku znajduje zastosowanie reguła helikalności Kirka, tj. zaobserwowałam zgodność znaku efektu Cottona dla przejścia n- $\pi^*$  (Ex. 1) ze znakiem kąta torsyjnego wyznaczanego przez chromofor (Rys 5. 43). Dla tego związku spełniona jest także reguła Beechama<sup>[60]</sup>, gdyż kąt ugrupowania allilowego w znalezionych konformerach wynosi od +108 $^\circ$  do +110 $^\circ$ , a obliczona siła rotatora dla przejścia  $\pi$ - $\pi^*$  ma również znak dodatni (Ex. 2). Siła rotatora obliczona dla przejścia elektronowego z orbitala n(O) grupy hydroksylowej na orbital  $\pi^*$  przyjmuje zarówno dodatnie, jak i ujemne wartości (Ex. 3). W sumarycznym, teoretycznym widmie udział konformerów z ujemną siłą rotatora jest większy i dlatego też obserwujemy słaby ujemny efekt Cottona przy około 230 nm, co pokrywa się z wynikami eksperymentalnymi.



**Tabela 5. 30.** Różnice energii Gibbsa ( $\Delta G$ ), zawartość procentowa (%), wybrane kąty torsyjne [ $^\circ$ ] znalezionych konformerów *cis*-enonu **42** (gdzie  $\omega$  – kąt torsyjny ugrupowania enonowego O=C–C=C).



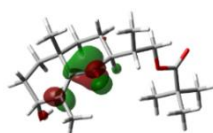
Konf.	$\Delta G$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	Populacja [%]	Kąt torsyjny [ $^\circ$ ]							$R_{vel}$ [10 <sup>-40</sup> cgs]	
			$\omega$	a	B	c	d	e	f	n– $\pi^*$	$\pi$ – $\pi^*$
<b>42(1)</b>	0.00	10.06	-45.6	-47.2	+48.1	-54.0	+57.1	-50.8	+47.0	-0.03	+47.8
<b>42(2)</b>	0.01	9.96	-46.4	-47.6	+48.5	-54.1	+57.0	-50.7	+47.1	-1.7	+44.7
<b>42(3)</b>	0.02	9.71	-54.0	-52.6	+47.7	-51.2	+57.0	-54.5	+53.8	-7.4	+47.2



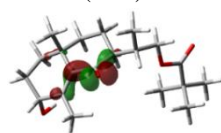
**Ex. 1:** 317 nm – MO 92 → MO 93 (83%)

**Ex. 2:** 257 nm – MO 91 → MO 93 (84%)

**Ex. 3:** 227 nm – MO 89 → MO 93 (93%)



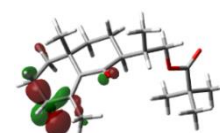
**93 (LUMO)**



**92 (HOMO)**



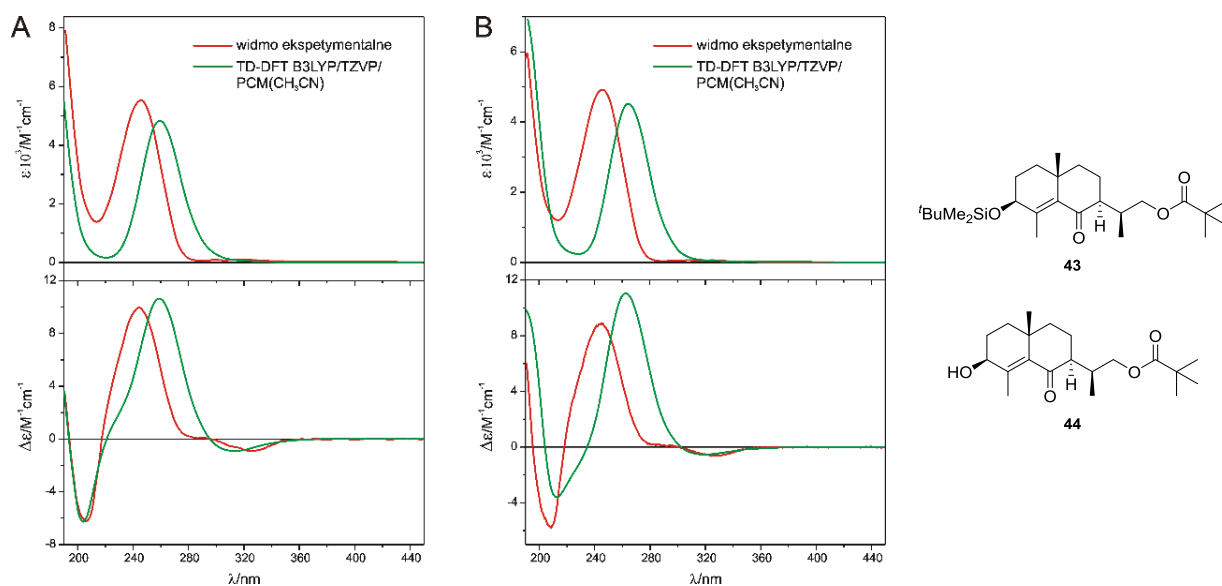
**91**



**89**

**Rys 5. 43.** Widma teoretyczne dwóch najniżej energetycznych konformerów oraz udział orbitali molekularnych w przejściach elektronowych wraz z wizualizacją dla najniżej energetycznego konformera **42(1)**.

W kolejnym kroku przeanalizowałam przebieg krzywych UV i ECD pary enonów **43** i **44**, różniących się od **41** i **42** konfiguracją na węglu  $\alpha$  do wiązania podwójnego. Nieoczekiwanie ta zmiana geometrii cząsteczki nie pociągała za sobą zmian w przebiegu widm ECD. W związku z tym, że nie zaobserwowałam zmian konformacyjnych w pierścieniu cykloheksanowym nie spodziewałam się zmian znaku efektu Cottona pochodzącego od przejścia n– $\pi^*$ . Oczekiwałam jednak, że wspomniana wyżej zmiana położenia podstawnika, pociągająca za sobą zmianę znaku kąta torsyjnego ugrupowania allilowego, przełoży się na zmianę znaku pasma związanego z przejściem  $\pi$ – $\pi^*$ , co byłoby zgodne z regułą Beechama<sup>[60]</sup>. Aby wyjaśnić wspomnianą rozbieżność postanowiłam przyrzeć się wynikom obliczeń właściwości chiralnoptycznych.

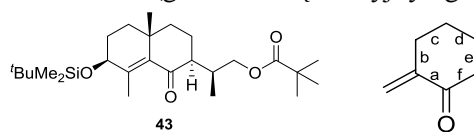


**Rys 5. 44.** Porównanie obliczonych, uśrednionych zgodnie z rozkładem Boltzmanna widm UV i ECD z widmami eksperymentalnymi *cis*-enonów **43** (A) i **44** (B) zmierzonymi w CH<sub>3</sub>CN (korekta na UV: **43** 4 nm „blue shift”, **44** 2 nm „red shift”).

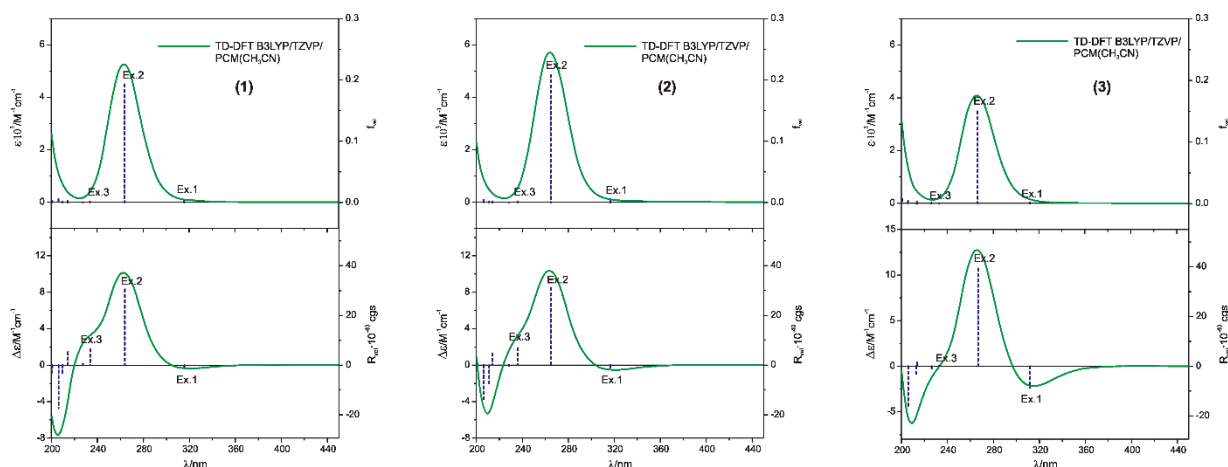
W wyniku analizy konformacyjnej związku modelowego **43** znalazłam 129 konformerów w zakresie energii 5 kcal/mol i te poddałam dalej optymalizacji geometrii. Dla 14 najniższej energetycznych konformerów, których udział w populacji wynosił ponad 1%, obliczyłam teoretyczne widma ECD. Wyznaczone z nich widmo teoretyczne, uśrednione zgodnie z rozkładem Boltzmanna, posłużyło do porównania z widmem eksperymentalnym (Rys 5. 44A). Podobnie wyglądają wyniki analizy konformacyjnej związku **44**. Również w tym przypadku znalazłam ponad 100 konformerów w zakresie energii 0–5 kcal/mol. Z tych 112 znalezionych, po optymalizacji geometrii, do wyznaczenia widma uśrednionego wybrałam 20 najniższej energetycznych, kierując się tym samym kryterium co poprzednio. Również dla enonu **44** otrzymałam dobrą zgodność teorii z eksperymentem (Rys 5. 44B).

Trzy najniższej energetyczne konformery związku **43** to rotamery labilnego podstawnika na węglu  $\alpha$  do grupy karbonylowej (Tabela 5. 31). We wszystkich konformerach pierścień cykloheksanonu przyjmuje tę samą konformację krzesłową. Ze względu na zbliżoną geometrię widma trzech najniższej energetycznych konformerów mają podobny przebieg (Rys 5. 45).

**Tabela 5. 31.** Różnice energii Gibbsa ( $\Delta G$ ), zawartość procentowa (%), wybrane kąty torsyjne [ $^\circ$ ] dla znalezionych konformerów *cis*-enonu **43** (gdzie  $\omega$  – kąt torsyjny ugrupowania enonowego O=C–C=C).



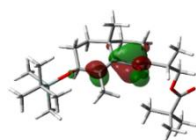
Konf.	$\Delta G$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	Populacja [%]	Kąt torsyjny [ $^\circ$ ]							$R_{vel}$ [10 <sup>-40</sup> cgs]	
			$\omega$	a	B	c	d	e	f	n- $\pi^*$	$\pi$ - $\pi^*$
<b>43</b> (1)	0.00	25.26	-46.2	-47.0	+48.2	-54.4	+57.3	-50.6	+46.8	-1.4	+30.5
<b>43</b> (2)	0.18	18.79	-45.2	-46.3	+48.5	-55.0	+57.2	-49.6	+45.4	-2.2	+31.1
<b>43</b> (3)	0.25	16.60	-53.5	-51.5	+47.5	-51.9	+57.5	-54.1	+52.7	-8.8	+39.3



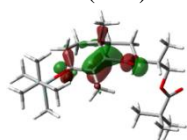
**Ex. 1:** 316 nm – MO 123 → MO 125 (57%)

**Ex. 2:** 264 nm – MO 124 → MO 125 (58%)

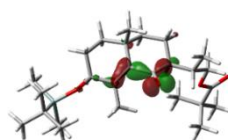
**Ex. 3:** 234 nm – MO 121 → MO 125 (87%)



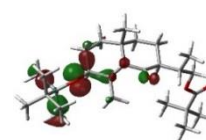
**125 (LUMO)**



**124 (HOMO)**



**123**



**121**

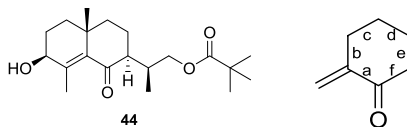
**Rys 5. 45.** Widma teoretyczne dwóch najniżej energetycznych konformerów oraz udział orbitali molekularnych w przejściach elektronowych wraz z wizualizacją dla najniżej energetycznego konformera **43**(1).

W oparciu o wizualizację orbitali molekularnych dla cząsteczki **43** stwierdziłam, że efekt Cottona przy około 316 nm pochodzi od przejścia n- $\pi^*$  (Ex. 1). Z kolei na kształt pasma przy około 260 nm wpływ mają dwa przejścia elektronowe. Pierwsze reprezentowane przez siłę rotatora o dużej intensywności związane jest z przejściem  $\pi$ - $\pi^*$  (264 nm). Drugie o mniejszej intensywności, występuje przy około 235 nm i jest związane ze wzbudzeniem elektronów z orbitala n tlenu grupy OSiMe<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu na orbital  $\pi^*$ .

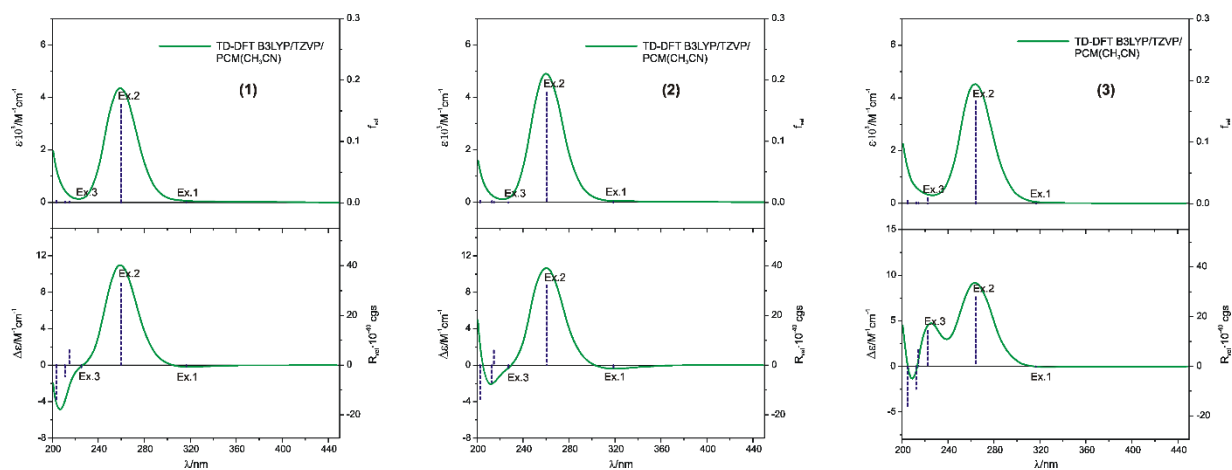
Podobnie wyglądają przejścia elektronowe dla najniżej energetycznych konformerów związku **44**, będącego analogiem **43**. Siły rotatora obliczone dla przejścia n- $\pi^*$  przyjmują wartości ujemne, podczas gdy ich wartości dla przejścia  $\pi$ - $\pi^*$  są dodatnie i charakteryzują się dużą

intensywnością (Tabela 5. 32 i Rys 5. 46). Również i tu na przebieg krzywej ECD ma wpływ przejście elektronowe występujące przy około 225 nm, jednak w większości przypadków obliczona wartość siły rotatora jest niska. Pochodzi ono od wzbudzenia elektronów z orbitala n(O) grupy hydroksylowej na orbital  $\pi^*$  enonu.

**Tabela 5. 32.** Różnice energii Gibbsa ( $\Delta G$ ), zawartość procentowa (%), wybrane kąty torsyjne [ $^\circ$ ] znalezionych konformerów *cis*-enonu **44** (gdzie  $\omega$  – kąt torsyjny ugrupowania enonowego O=C–C=C).



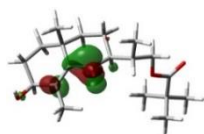
Konf.	$\Delta G$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	Populacja [%]	Kąt torsyjny [ $^\circ$ ]								$R_{vel}$ [ $10^{-40}$ cgs]	
			$\omega$	a	b	c	d	e	f	n- $\pi^*$	$\pi$ - $\pi^*$	
<b>44(1)</b>	0.00	16.35	-46.6	-47.2	+48.0	-54.1	+57.4	-51.0	+47.2	-0.7	+32.8	
<b>44(2)</b>	0.08	14.38	-44.6	-45.8	+48.1	-54.8	+57.3	-49.6	+45.1	-1.4	+32.2	
<b>44(3)</b>	0.14	12.91	-44.7	-46.0	+48.0	-54.6	+57.2	-49.9	+45.5	-0.3	+27.8	



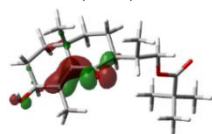
**Ex. 1: 317 nm** – MO 92 → MO 93 (63%)

**Ex. 2: 260 nm** – MO 91 → MO 93 (63%)

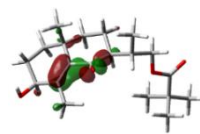
**Ex. 3: 225 nm** – MO 89 → MO 93 (91%)



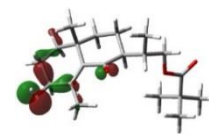
**93 (LUMO)**



**92 (HOMO)**



**91**



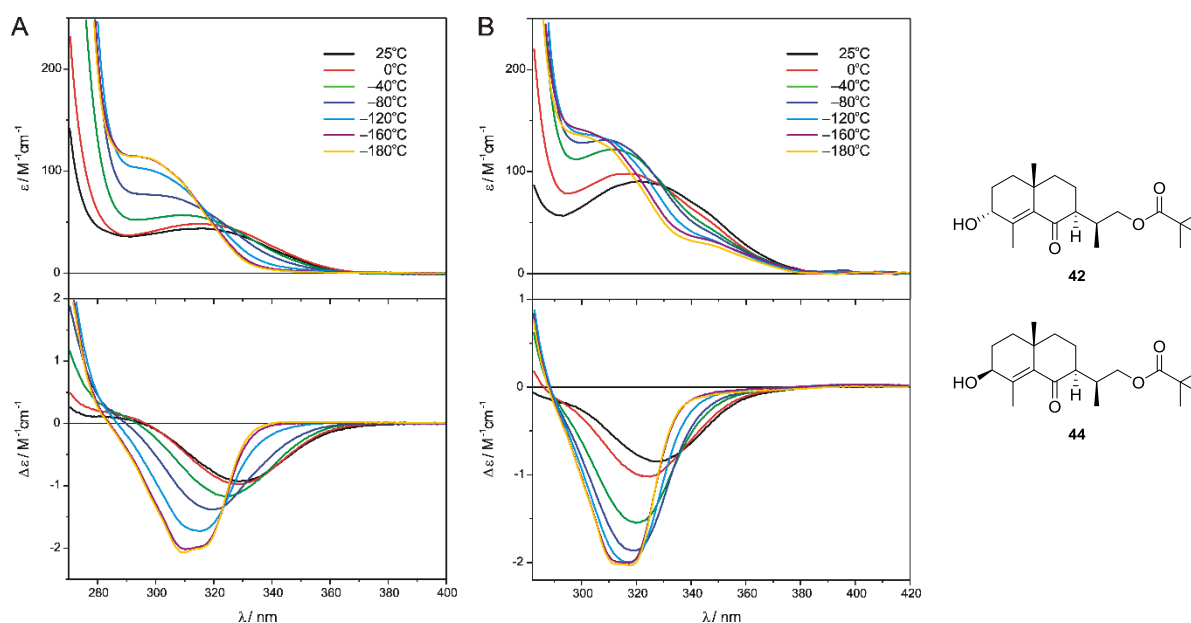
**89**

**Rys 5. 46.** Widma teoretyczne dwóch najniższych energetycznych konformerów oraz udział orbitali molekularnych w przejściach elektronowych wraz z wizualizacją dla najniższego energetycznego konformera **44(1)**.

W kontekście weryfikacji możliwości stosowania obowiązujących reguł helikalności do określania konfiguracji enonów warto również sprawdzić aplikacyjność postulatu Beechama<sup>[60]</sup> dla enonów **43** i **44**. W tym przypadku kąt torsyjny ugrupowania allilowego wynosi około  $-140^\circ$ , tak więc nie znajduje to odzwierciedlenia w znaku efektu Cottona przy około 240 nm. Dla tej grupy związków modelowych postulat Beechama<sup>[60]</sup> nie jest spełniony.

Badając aplikacyjność reguł helikalności korelujących określony element geometrii ze znakiem diagnostycznego pasma pochodzącego od przejścia  $n-\pi^*$ , postanowiłam sprawdzić jak dla pochodnych santoninowych wygląda zależność znaku efektu Cottona od typu konfiguracyjnego wprowadzonego przez Gawrońskiego. W związkach **40–44** kąt torsyjny  $C_\beta=C_\alpha-C_\epsilon-X$  wynosi około  $+109^\circ$ , a więc przyporządkowałam je do szeregu *P*. Wszystkie zmierzone widma ECD charakteryzują się ujemnym efektem Cottona przy około 320 nm, co jest wynikiem zgodnym z otrzymanym dla modelowego 2-metylenocykloheksanonu **39**.

Potwierdzenie labilności konformacyjnej łańcucha bocznego badanych układów uzyskałam poprzez pomiary niskotemperaturowe. Spośród dostępnych pochodnych santoninowych do pomiarów wybrałam związki **42** i **44** różniące się konfiguracją na atomie C(6).

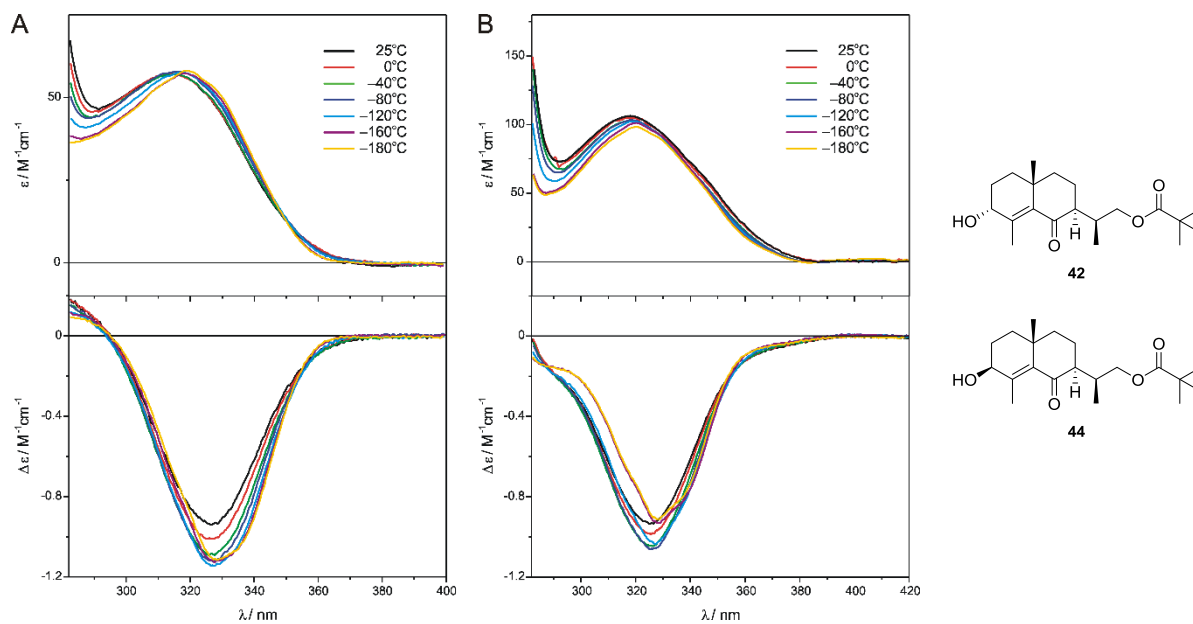


**Rys 5. 47.** Pomiary niskotemperaturowe *cis*-enonów **42** (A) i **44** (B) w MI13.

W widmach **42** i **44** zarejestrowanych w niepolarnym rozpuszczalniku MI13 (metylocykloheksan/izopentan. 1:3. v/v), w miarę obniżania temperatury zauważyłam niemal dwukrotny wzrost intensywności efektu Cottona związanego z enonowym przejściem  $n-\pi^*$  (Rys 5. 47). Zaobserwowałam także przesuwanie się maksimum pasma w kierunku wyższych energii o odpowiednio 19 i 15 nm dla **42** i **44**. W trakcie schładzania próbki następuje więc przesuwanie równowagi w kierunku najniżej energetycznego rotameru.

Z kolei w trakcie pomiarów w polarnym rozpuszczalniku EPA (eter dietylowy/izopentan/etanol. 5:5:2. v/v) nie zaobserwowałam praktycznie żadnych zmian w przebiegu widm UV i ECD (Rys 5. 48). Wynik ten wskazuje na homogeniczność konformacyjną pierścieni zawierających chromofor, gdyż w środowisku polarnym, w związku z solwatacją cząsteczek rozpuszczalnika, zerwane zostają oddziaływania międzycząsteczkowe, takie jak

wiązania wodorowe stabilizujące poszczególne rotamery. W rezultacie obserwowany brak zmian w przebiegu krzywych związanych jest z brakiem zmian konformacyjnych szkieletu santoninowego.

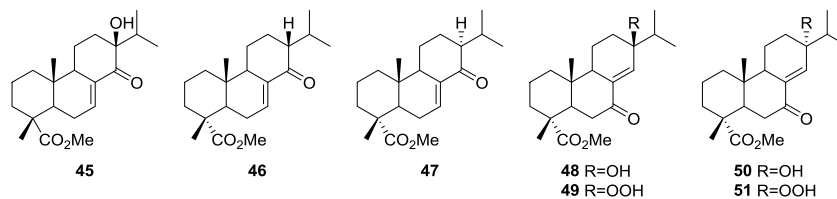


Rys 5. 48. Pomiary niskotemperaturowe *cis*-enonów **42** (A) i **44** (B) w EPA.

### 5.1.3b Badania właściwości chiraloptycznych pochodnych kwasu abietynowego

Przechodząc do kolejnej klasy związków modelowych, mianowicie pochodnych abietynowych **45–51**, oczekiwałam że na ich przykładzie poza efektami związanymi z rotacją podstawników możliwe będzie zbadanie wpływów na widmo ECD labilności pierścieni zawierających chromofor *cis*-enonowy. Badania rozpocząłam od pomiaru widm eksperymentalnych UV oraz ECD otrzymanych przeze mnie pochodnych. Otrzymane wyniki zestawiałam w tabeli (Tabela 5. 33).

**Tabela 5. 33.** Dane UV i CD związków modelowych **45–51** zarejestrowane w CH<sub>3</sub>CN.



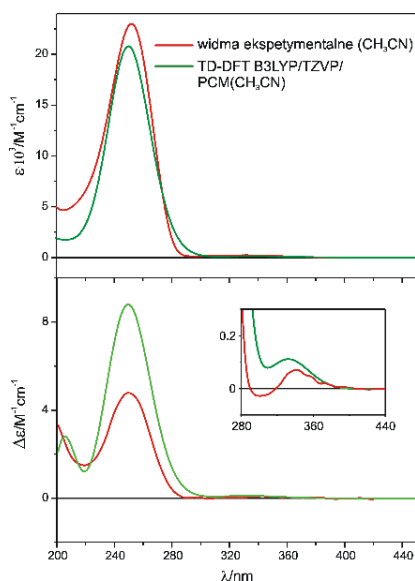
Enon	UV $\varepsilon$ ( $\lambda_{\max}$ ) [ $M^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (nm)]		CD $\Delta\varepsilon$ ( $\lambda_{\max}$ ) [ $M^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (nm)]				
<b>45</b>	6580 (252.0)	73 (329.4)	+4.15 (192.8)		+4.78 (249.6)	-0.03 (302.0)	+0.07 (340.0)
<b>46</b>	6750 (248.4)	37 (332.6)	+1.33 (198.6)	-1.03 (220.4)	-1.08 (231.6)	+0.72 (263.0)	+0.39 (337.0)
<b>47</b>	6970 (244.3)	80 (331.5)		-1.95 (220.2)	-3.15 (241.6)	+0.02 (273.2)	-0.86 (326.8)
<b>48</b>	8760 (244.7)	82 (323.5)		+4.25 (204.4)	+4.15 (239.2)		-0.64 (348.6)
<b>49</b>	8430 (242.5)	43 (325.8)		+5.96 (205.4)	+5.57 (241.4)		-0.77 (346.2)
<b>50</b>	7190 (246.8)	55 (326.2)		+7.37 (203.8)	-2.51 (255.4)		-1.02 (335.2)
<b>51</b>	7510 (245.2)	50 (325.0)	+5.15 (190.8)	+7.57 (208.6)	-6.01 (252.4)		-0.81 (339.0)

Widma UV charakteryzują się typowym dla enonów przebiegiem z dwoma pasmami przy około 325 i 245 nm. Z kolei w widmach ECD zaobserwowałam do czterech efektów Cottona. Długofalowe pasmo przy 327–349 nm, związane z *cis*-enonowym przejściem  $n-\pi^*$ , w przypadku enonów **45**, **46** i **47** ma charakter krzywej dwuznakowej. Kolejny efekt Cottona przy 231–255 nm pochodzi od przejścia elektronowego z orbitala  $\pi$  na  $\pi^*$  chromoforu. Dla pochodnych **48–51** obserwowalny jest efekt przy około 200 nm o niejasnym pochodzeniu.<sup>[20, 52, 56]</sup> Niepodstawione enony **46** i **47** charakteryzują się ponadto dobrze wykształconym pasmem przy około 220 nm związanym z przejściem elektronowym z orbitala  $n(O)$  grupy estrowej na orbital  $\pi^*$ . Ten efekt Cottona nie jest obserwowany w widmach pozostałych związków modelowych, gdyż jest maskowany przez inne nakładające się pasma. Ostatni efekt Cottona, obserwowany przy 191–198 nm, jest związany z enonowym przejściem  $n \rightarrow \sigma^*$ .<sup>[20, 56–58]</sup>

Podobnie jak w poprzednich przypadkach przeprowadziłam wnikliwą analizę teoretyczną właściwości chiraloptycznych otrzymanych związków. Dla hydroksyenonu **45** rozpoczęłam ją od analizy konformacyjnej wykonanej równoległe w dwóch programach ComputeVOA<sup>[77]</sup> wykorzystującego pole siłowe MMFF94<sup>[31a-e]</sup> oraz Conflex<sup>[32]</sup> z polem siłowym MMFF94s<sup>[31]</sup>.



Znalezione struktury z zakresu energii 0–10 kcal/mol poddałam optymalizacji geometrii na poziomie teorii B3LYP/TZVP/PCM(CH<sub>3</sub>CN) otrzymując z obu programów konformery o tej samej geometrii. Uzyskane 13 konformerów różni się energią Gibbsa od najniżej energetycznego o najwyżej 4 kcal/mol. Dla nich wyznaczyłam teoretyczne widma UV i ECD, a następnie, zgodnie z rozkładem Boltzmana, widma uśrednione użyte do porównania z krzywymi eksperymentalnymi (Rys 5. 49). Otrzymałam bardzo dobrą zgodność w zakresie efektu Cottona pochodzącego od przejścia  $\pi$ – $\pi^*$ . Jednak kształt efektu Cottona związanego z przejściem  $n$ – $\pi^*$  nie jest odwzorowany idealnie. Obliczenia nie uwzględniają dwuznakowości krzywej obserwowanej w tym zakresie w widmie eksperymentalnym.



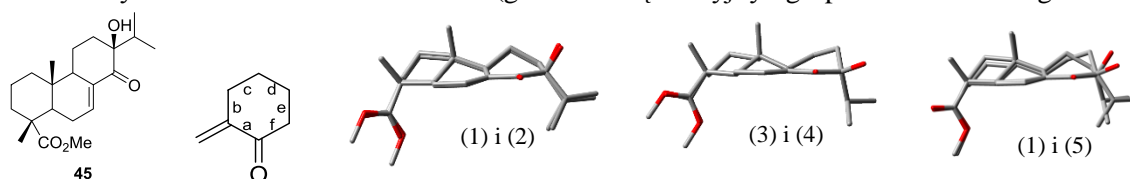
**Rys 5. 49.** Porównanie obliczonych, uśrednionych zgodnie z rozkładem Boltzmana widm UV i ECD z widmami eksperymentalnymi *cis*-enonu **45** zmierzonymi w CH<sub>3</sub>CN (korekta UV: 10 nm „blue shift”).

W szczegółowym opisie obliczonych właściwości chiraloptycznych związku **45** przedstawiłam pięć najniżej energetycznych konformerów, ponieważ wywierają one najistotniejszy wpływ na przebieg krzywych UV i ECD (Tabela 5. 34). Największy wkład do sumarycznych widm wnoszą dwa najniżej energetyczne konformery **45**(1) i **45**(2) będące rotamerami grupy estrowej. Dlatego też obliczone dla nich krzywe teoretyczne są bardzo podobne (Rys 5. 50). Konformery **45**(3) i **45**(4) mają już inny, niesymetryczny układ chromoforowy i różnią się położeniem grupy estrowej. W tym przypadku zaobserwowałam zmianę zarówno znaku, jak i intensywności oraz położenia siły rotatora odpowiadającej przejściu  $\pi$ – $\pi^*$ . Ponadto dla ostatniego z konformerów **45**(5) obserwujemy zmianę znaku siły rotatora pochodzącego od przejścia  $n$ – $\pi^*$ , co również wiąże się ze zmianą geometrii chromoforu i pierścienia cykloheksanonu. Wspomniana wcześniej dwuznakowość eksperymentalnej krzywej ECD w zakresie pasma  $n$ – $\pi^*$  jest wynikiem tworzącej się w roztworze równowagi pomiędzy

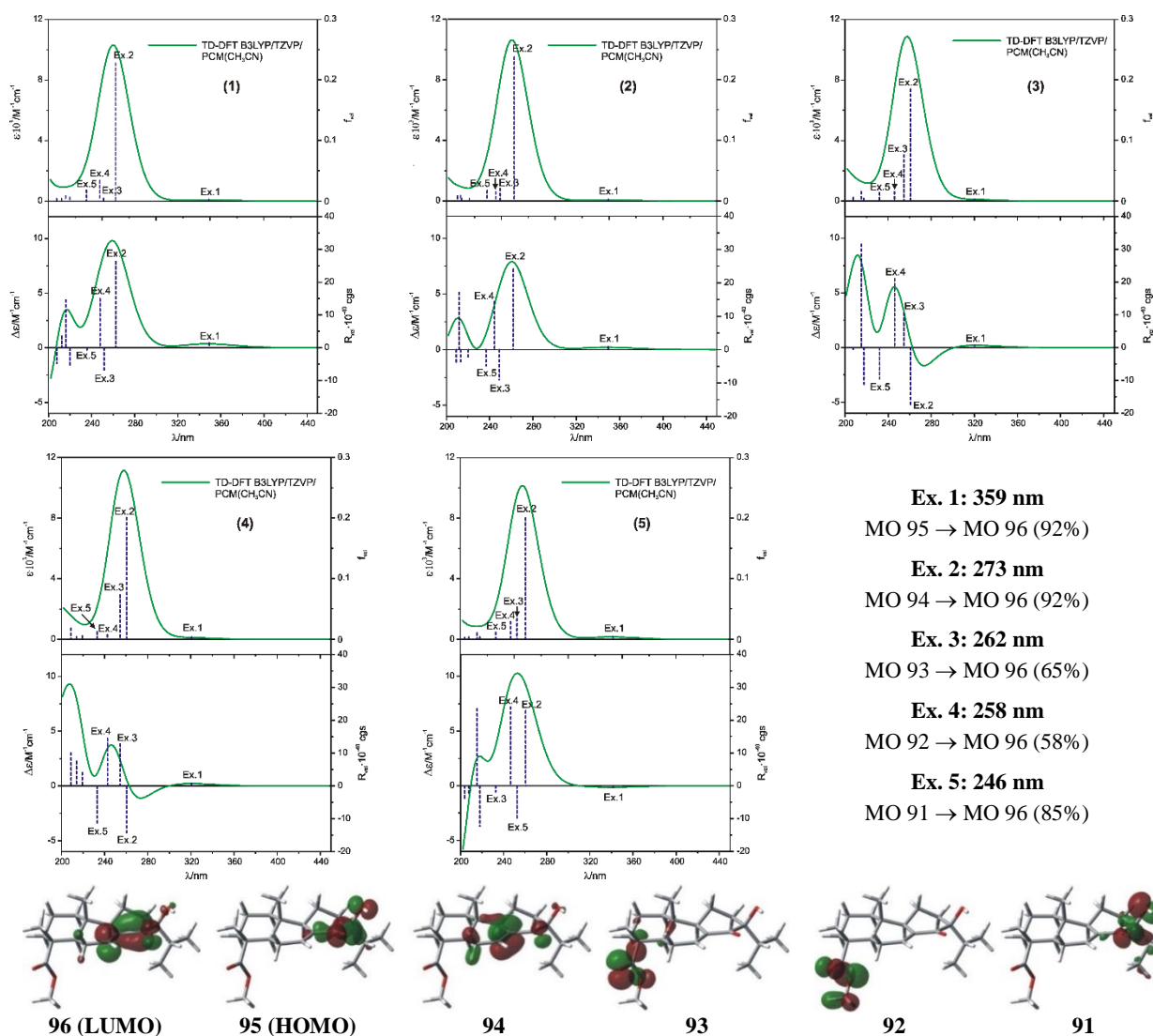


konformerami i znajduje wyjaśnienie w wynikach analizy konformacyjnej. W populacji znajdujemy bowiem konformer o ujemnym znaku siły rotatora dla tego przejścia elektronowego, a także dla konformerów **45(3)** i **45(4)** obserwujemy dwuznakowość krzywej ECD w diagnostycznym rejonie. Dla wszystkich powyższych konformerów istnieje zgodność znaku kąta torsyjnego *cis*-enonu ze znakiem efektu Cottona dla przejścia  $n-\pi^*$  i jest to w zgodzie z regułą helikalności Kirka. Reguła ta zakłada również przeciwność znaków efektów Cottona pochodzących od przejść  $n-\pi^*$  i  $\pi-\pi^*$ . Eksperymentalne widmo ECD, podobnie jak sumaryczne widmo teoretyczne, charakteryzują się jednak zgodnymi znakami diagnostycznych efektów. W przypadku widm teoretycznych obliczonych dla poszczególnych konformerów przeciwne wartości sił rotatora dla przejścia  $n-\pi^*$  (Ex. 1) i  $\pi-\pi^*$  (Ex. 2) obserwujemy dla konformerów **45(3)–45(5)**. Dla dominujących w populacji konformerów **45(1)** i **45(2)** znaki te są tożsame. Przykład ten ilustruje ograniczenia empirycznych reguł helikalności oraz to jak bardzo metody obliczeniowe wspomagają prawidłową interpretację wyników.

**Tabela 5. 34.** Różnice energii Gibbsa ( $\Delta G$ ), zawartość procentowa (%), wybrane kąty torsyjne [ $^\circ$ ] znalezionych konformerów *cis*-enonu **45** (gdzie  $\omega$  – kąt torsyjny ugrupowania enonowego O=C–C=C).



Konf.	$\Delta G$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	Populacja [%]	Kąt torsyjny [ $^\circ$ ]							$R_{vel}$ [10 <sup>-40</sup> cgs]	
			$\omega$	A	B	c	d	e	f	$n-\pi^*$	$\pi-\pi^*$
<b>45(1)</b>	0.00	41.59	-11.4	-11.3	-24.9	+61.3	-63.5	+25.8	+11.2	+1.5	+26.3
<b>45(2)</b>	0.19	30.23	-8.0	-7.3	-26.0	+61.0	-64.3	+29.0	+6.0	+0.9	+24.1
<b>45(3)</b>	0.57	15.75	-6.8	-1.8	-25.6	+5.7	+40.6	-65.4	+45.7	+0.8	-17.8
<b>45(4)</b>	1.04	7.15	-6.7	-1.6	-25.6	+5.7	+40.6	-65.3	+45.5	+0.8	-14.3
<b>45(5)</b>	1.22	5.29	-18.0	-19.5	-24.1	+62.7	-59.5	+15.4	+24.0	-0.6	+22.9

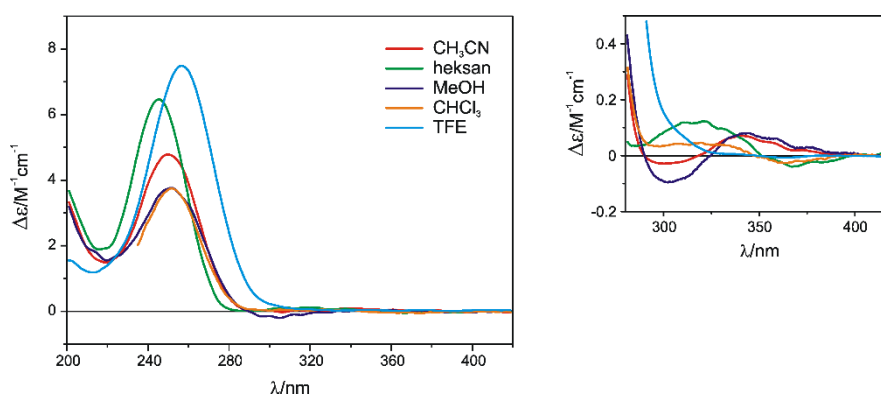


- Ex. 1: 359 nm**  
MO 95 → MO 96 (92%)
- Ex. 2: 273 nm**  
MO 94 → MO 96 (92%)
- Ex. 3: 262 nm**  
MO 93 → MO 96 (65%)
- Ex. 4: 258 nm**  
MO 92 → MO 96 (58%)
- Ex. 5: 246 nm**  
MO 91 → MO 96 (85%)

**Rys 5. 50.** Widma teoretyczne poszczególnych konformerów oraz udział orbitali molekularnych w przejściach elektronowych wraz z wizualizacją dla najniższej energetycznego konformeru **45(1)**.

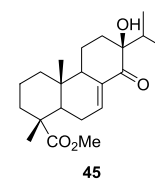
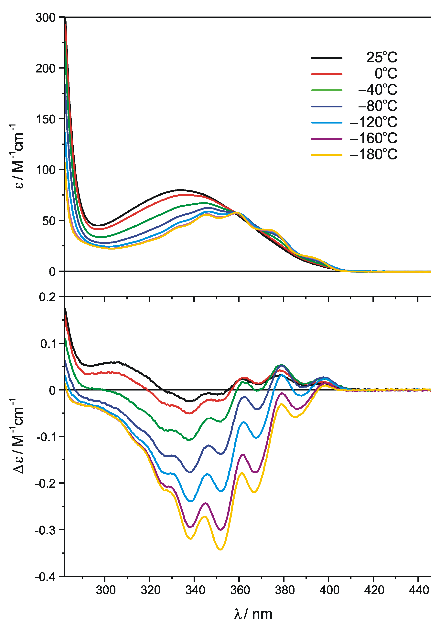
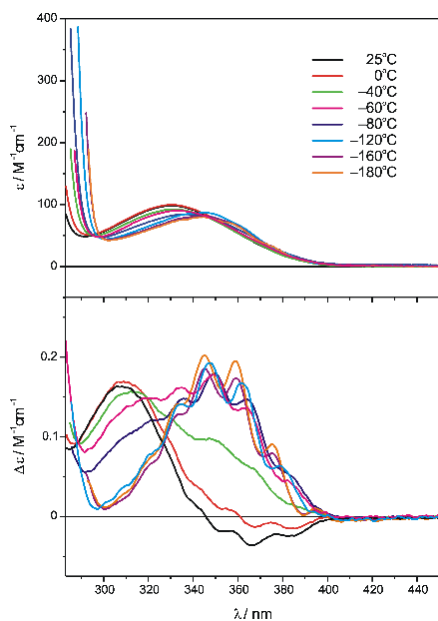
Analizując przejścia elektronowe najniższej energetycznego konformeru związku **45** zauważyłam, że o ile pasmo przypisywane przejściu  $n-\pi^*$  (Ex. 1) mogą traktować jako czyste, tj. wiążące się wyłącznie z wzbudzeniem elektronowym z orbitala  $n$  na orbital  $\pi^*$  enonu, to efekt Cottona przypisywany przejściu  $\pi-\pi^*$  ma bardziej złożoną genezę. Na kształt i intensywność tego pasma składa się kilka przejść elektronowych, także spoza ugrupowania enonowego. Oprócz enonowego przejścia  $\pi-\pi^*$  (Ex. 2) obecne są również silne wkłady od przejść z orbitali grupy estrowej (Ex. 3 i Ex. 4). Ponadto obserwujemy również wkłady od przejścia elektronowego z orbitali  $n$  grupy hydroksylowej na orbital  $\pi^*$  enonu (Ex. 5). Efekt Cottona przy około 260 nm jest więc wypadkową czterech różnych przejść elektronowych o różnych znakach i intensywnościach. Pokazuje to, że nie można stosować empirycznych reguł helikalności z pełnym zaufaniem, szczególnie odnośnie przejścia  $\pi-\pi^*$ .

W celu zbadania wpływu efektów konformacyjnych i rozpuszczalnikowych na obserwowane widmo ECD dla enonu **45** przeprowadziłam pomiary w różnych rozpuszczalnikach (Rys 5. 51). W zakresie przejścia  $\pi-\pi^*$  nie zaobserwowałam znaczących różnic w położeniu efektu Cottona w widmach wykonanych w acetonitrylu, metanolu, 2,2,2-trifluoroetanolu (TFE), chloroformie i heksanie. Widoczne są jednak znaczne różnice w intensywności tego pasma. Po bliższym przyjrzeniu się widmom w zakresie przejścia  $n-\pi^*$  zauważyłam także duże zmiany w przebiegu poszczególnych krzywych. Widma wykonane w rozpuszczalnikach polarnych (acetonitrylu i metanolu) mają zbliżony przebieg i charakteryzują się krzywą dwuznakową o sekwencji znaków  $+ -$ . Tymczasem widma zmierzone w chloroformie i heksanie, a więc w rozpuszczalniku o mniejszej polarności bądź niepolarnym, stanowią niemalże odbicie lustrzane krzywych otrzymanych w acetonitrylu i metanolu z sekwencją znaków krzywej dwuznakowej  $- +$ . Na tak różny przebieg krzywych wpływ może mieć stabilizacja różnych konformerów przez użyte rozpuszczalniki, ale również efekty solwatacyjne występujące w rozpuszczalnikach polarnych.



**Rys 5. 51.** Zależność rozpuszczalnikowa widm ECD *cis*-enonu **45**.

Interesujący jest fakt, że w widmie wykonanym w 2,2,2-trifluoroetanolu efekt Cottona w zakresie przejścia  $n-\pi^*$  ma tak małą intensywność, że niewielkie pasma widoczne są dopiero przy zastosowaniu maksymalnego możliwego stężenia  $0.6 \cdot 10^{-2} \text{ mol/dm}^3$ . Krzywa w tym przypadku również ma przebieg dwuznakowy o sekwencji znaków  $- +$ , a widoczne efekty mają intensywność zaledwie  $0.007 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ .

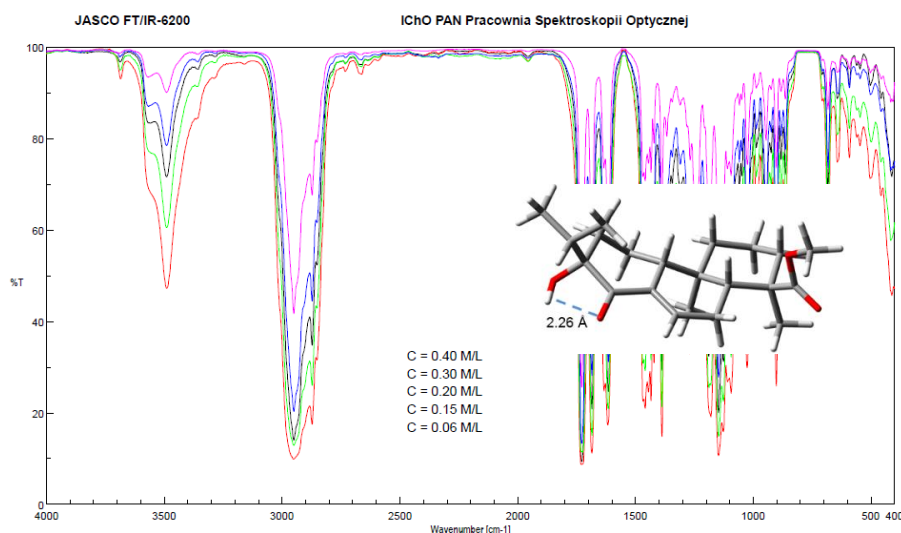


MI13 (metylocykloheksan-izopentan, 1:3, v/v)

EPA (etanol/izopentan/eter dietylowy, 2:5:5, v/v)

**Rys 5. 52.** Pomiary niskotemperaturowe *cis*-enonu **45**.

Równowagi konformacyjne możemy również badać przeprowadzając pomiary niskotemperaturowe w niepolarnych i polarnych mieszaninach rozpuszczalników. W widmie ECD *cis*-enonu **45** w niepolarnym MI13 w temperaturze pokojowej zaobserwowałam przebieg zgodny z tym jaki obserwowałam w heksanie i będący niemalże odbiciem lustrzanym widma wykonanego w acetonitrylu (Rys 5. 52). W miarę obniżania temperatury obserwowałam przesuwanie się równowagi w kierunku najniższej energetycznego konformeru, aż kształt efektu Cottona stał się podobny do obserwowanego w acetonitrylu. Konformer ten jest prawdopodobnie stabilizowany słabym wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym (długość 2.26 Å), z utworzeniem dodatkowego pierścienia pięciocłonowego. Obecność wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego potwierdziłam widmami w podczerwieni (Rys 5. 53). W miarę rozcieńczania próbki rozpuszczonej w niepolarnym rozpuszczalniku (CCl<sub>4</sub>) obserwowałam zmniejszanie intensywności szerokiego pasma przy około 3500 cm<sup>-1</sup>, pochodzącego od drgań rozciągających grup O–H zaangażowanych w tworzenie wiązania wodorowego. Wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe, w rozpuszczalniku niepolarnym, jest niezależne od stężenia tj. w miarę rozcieńczania brak jest zmian kształtu poszerzonego pasma. Taki też przebieg miał przeprowadzony przeze mnie eksperyment. Gdyby obecne były oddziaływania międzycząsteczkowe, w stężonym roztworze diagnostyczne pasmo byłoby bardzo szerokie, a w miarę rozcieńczania obserwowałabym jego zanik oraz pojawienie się ostrego pasma przy około 3600 pochodzącego od drgań rozciągających wolnych grup O–H.<sup>[81]</sup>

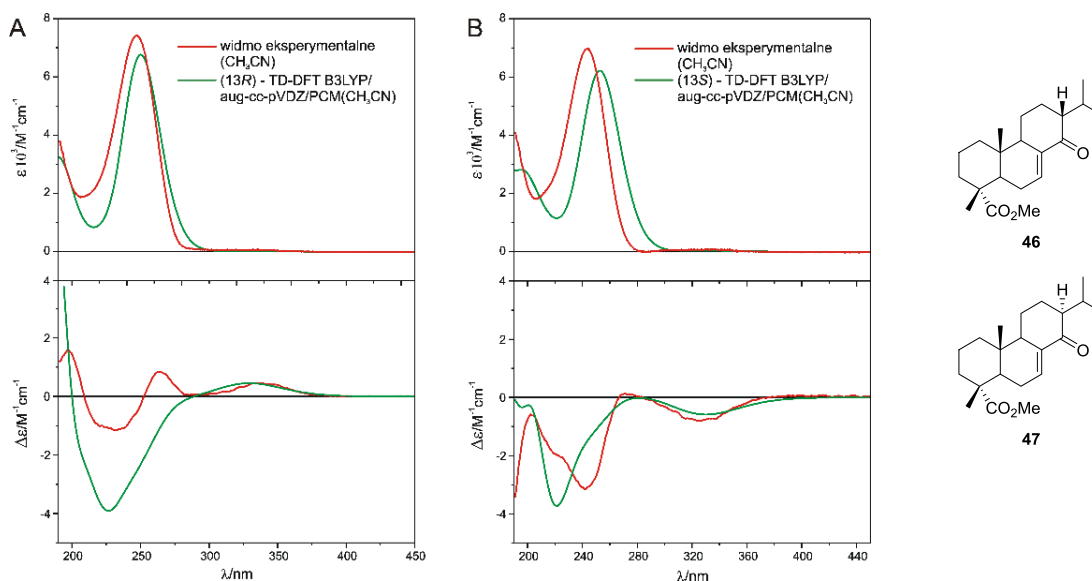


**Rys 5. 53.** Badania rozcieńczalnikowe w podczerwieni związku **45** w  $\text{CCl}_4$ .

Dla enonu **45** wykonałam również widma niskotemperaturowe w polarnej mieszaninie rozpuszczalników (EPA) (Rys 5. 52). W temperaturze pokojowej w zakresie odpowiadającym przejściu  $n-\pi^*$  obserwowałam słaby efekt Cottona mający charakter krzywej dwuznakowej. W trakcie obniżania temperatury rosła intensywność pasma, aż do wykształcenia w temperaturze  $-180^\circ\text{C}$  dość intensywnego, ujemnego efektu Cottona. Taki wynik pomiaru jest związany z zaburzeniem struktury elektronowej *cis*-enonu poprzez koordynację polarnych cząsteczek rozpuszczalnika, powodującą także zerwanie wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego.

Aby potwierdzić, że obserwowane dla hydroksyenonu **45** zmiany konformacyjne są następstwem tworzenia wiązania wodorowego postanowiłam zredukować grupę hydroksylową na węglu C(13) w celu uzyskania enonu z uproszczonym układem chromoforowym (synteza rozdział 5.2.2). W reakcji uzyskałam kolejne dwa *cis*-enony **46** i **47** do badań chiraloptrycznych.

Podobnie jak w poprzednich przypadkach, analizę chiraloptryczną rozpoczęłam od pomiarów widm UV i ECD, a następnie obliczyłam te widma. Po przeprowadzeniu analizy konformacyjnej, równoległe w programach Conflex<sup>[32]</sup> i Spartan<sup>[34]</sup>, znalezione konformery poddałam optymalizacji geometrii z uwzględnieniem wpływu rozpuszczalnika w modelu PCM<sup>[41]</sup> dla acetonitrylu. Dla związku **46** otrzymywałam tożsame konformery stosując oba wspomniane programy. Tak samo było dla enonu **47**. W kolejnym kroku wyznaczyłam teoretyczne widma UV i ECD. Napotkałam jednak na duże trudności z dopasowaniem poziomu teorii obliczeń do eksperymentu. Spośród testowanych przeze mnie kombinacji funkcjonałów i baz (B3LYP/CAM-B3LYP oraz TZVP/aug-cc-pVDZ) najlepsze wyniki otrzymałam przy zastosowaniu poziomu B3LYP/aug-cc-pVDZ/PCM( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) zarówno dla związku **46**, jak i **47** (Rys 5. 54).

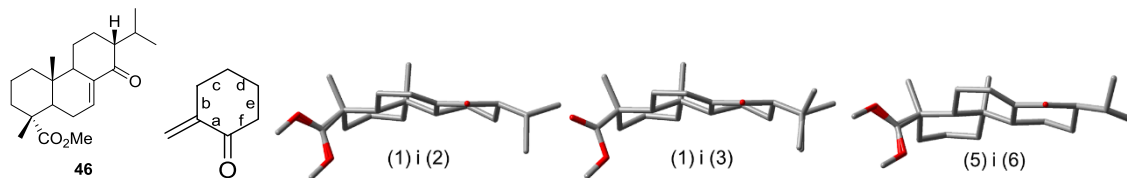


**Rys 5. 54.** Porównanie obliczonych, uśrednionych zgodnie z rozkładem Boltzmanna widm UV i ECD z widmami eksperymentalnymi *cis*-enonów **46** (A) i **47** (B) zmierzonymi w CH<sub>3</sub>CN (korekta UV: **46** – 7 nm „blue shift”, **47** – 4 nm „blue shift”).

Dla związku **46**, o konfiguracji *R* na atomie węgla C(13), nie udało mi się otrzymać krzywej teoretycznej wiernie odzwierciedlającej przebieg widma eksperymentalnego. Najlepsze dopasowanie krzywych przedstawiłam na rysunku (Rys 5. 54A). Dla tego związku znalazłam 6 konformerów w zakresie 5 kcal/mol (Tabela 5. 35). Wszystkie znalezione konformery charakteryzuje dodatnia wartość kąta torsyjnego *cis*-enonu, a obserwowane efekty Cottona dla przejść  $n-\pi^*$  i  $\pi-\pi^*$  są odpowiednio dodatnie i ujemne, co pozostaje w zgodzie z regułą helikalności Kirka. Na podstawie wartości kąta torsyjnego ugrupowania enonowego możemy je podzielić na dwie grupy konformacyjne. Cztery najniżej energetyczne konformery **46**(1)–**46**(4), o kącie  $\omega$  wynoszącym od  $+16.6^\circ$  do  $+18.1^\circ$ , nie różnią się znacząco geometrią chromoforu i pierścienia cykloheksanonu (konformacja półkrzesłowa). Różnice wynikają z rotacji grup izopropylowej i estrowej. Krzywe ECD tej grupy konformerów mają zgodnie z oczekiwaniami podobny przebieg, charakteryzujący się dodatnim efektem Cottona dla przejścia  $n-\pi^*$  i ujemnym związanym z przejściem  $\pi-\pi^*$  (Rys 5. 55). Z kolei w pozostałych dwóch konformerach **46**(5)–**46**(6), z kątem  $\omega$  wynoszącym ponad  $+30^\circ$ , pierścień cykloheksanonu przyjmuje konformację krzesłową. Zmiana geometrii pociąga za sobą zmianę intensywności zarówno siły rotatora pochodzącej od przejścia  $n-\pi^*$ , jak i  $\pi-\pi^*$ . Ponadto dla znalezionych konformerów zauważyłam tendencję wzrostu intensywności siły rotatora obliczonej dla przejścia  $n-\pi^*$  (Ex. 1) wraz ze wzrostem wartości kąta torsyjnego chromoforu enonowego. Z kolei obserwowaną powtarzalność wartości siły rotatora przejścia  $\pi-\pi^*$  (Ex. 2) dla par konformerów **46**(1)–**46**(2) i **46**(3)–**46**(4) powiązałam z rotacją grupy estrowej. Świadczy to o tym, że mimo to iż decydujący

wpływ na intensywność siły rotatora ma przejście z orbitala  $\pi$  na  $\pi^*$  *cis*-enonu, to znaczące są również wkłady pochodzące od przejść z orbitali grupy estrowej.

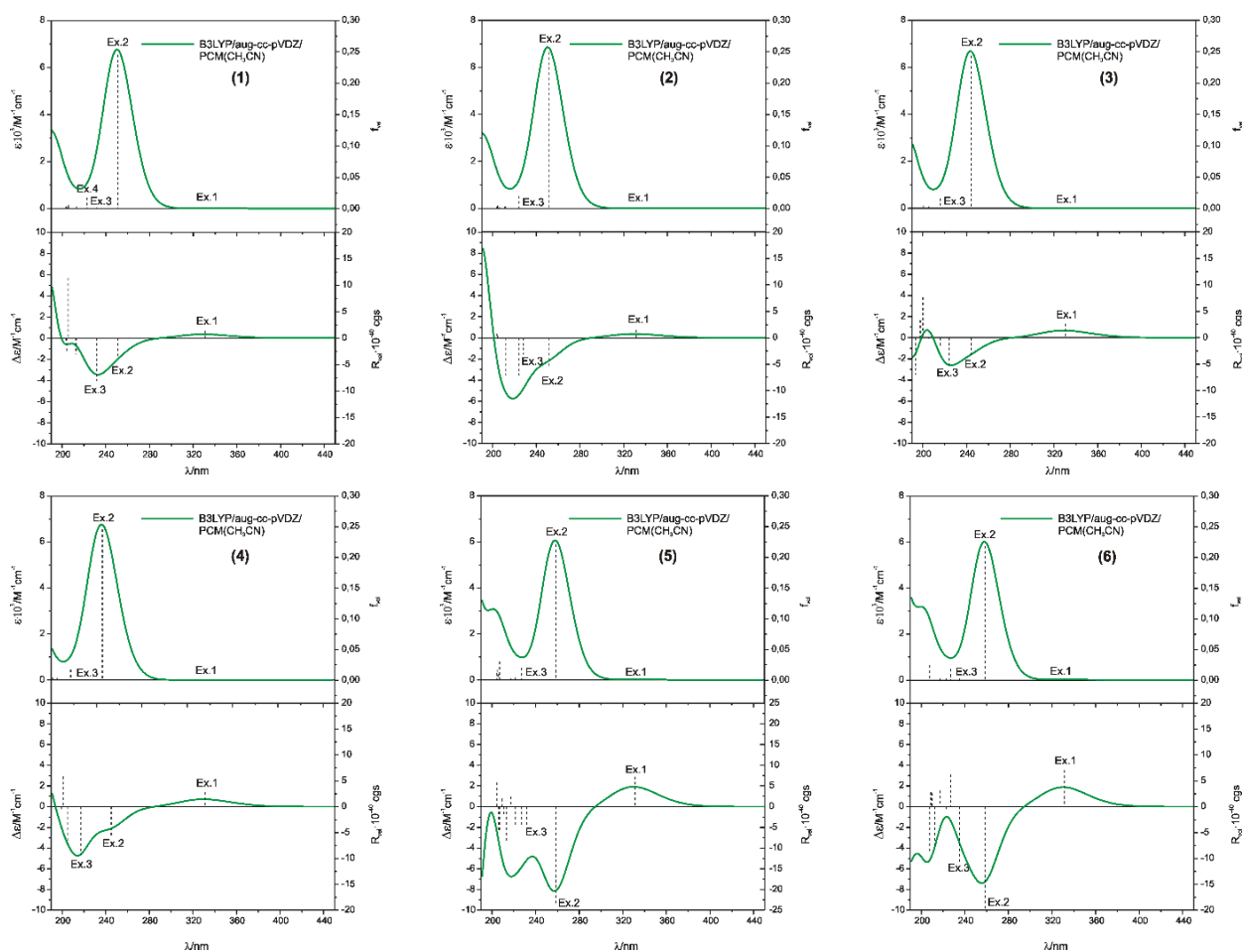
**Tabela 5. 35.** Różnice energii Gibbsa ( $\Delta G$ ), zawartość procentowa (%), wybrane kąty torsyjne [ $^\circ$ ] znalezionych konformerów *cis*-enonu **46** (gdzie  $\omega$  – kąt torsyjny ugrupowania enonowego O=C–C=C).



Konf.	$\Delta G$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	Populacja [%]	Kąt torsyjny [ $^\circ$ ]							$R_{vel}$ [10 <sup>-40</sup> cgs]	
			$\omega$	A	b	c	d	e	f	n- $\pi^*$	$\pi$ - $\pi^*$
<b>46</b> (1)	0.00	43.83	+16.7	+20.0	-30.8	+52.4	-65.2	+51.6	-29.2	+1.4	-3.6
<b>46</b> (2)	0.05	40.48	+16.6	+19.8	-30.7	+52.4	-65.2	+51.6	-29.1	+1.4	-5.4
<b>46</b> (3)	1.04	7.59	+17.4	+20.5	-31.3	+52.2	-64.8	+51.3	-29.1	+2.7	-3.3
<b>46</b> (4)	1.36	4.40	+18.1	+21.1	-31.6	+52.2	-64.7	+51.5	-29.7	+2.8	-5.6
<b>46</b> (5)	1.84	1.94	+30.9	+32.2	-32.6	+47.5	-63.5	+58.6	-43.1	+7.2	-23.3
<b>46</b> (6)	1.90	1.76	+30.5	+31.7	-32.5	+47.6	-63.6	+58.4	-42.6	+7.1	-19.8

Analizując przejścia elektronowe dla najniżej energetycznego konformera **46**(1) mogę stwierdzić, że podobnie jak w przypadku wcześniej opisywanych przeze mnie enonów, w obrębie pasma odpowiadającego przejściu n- $\pi^*$  obserwuję jedno przejście elektronowe z orbitala n na  $\pi^*$  chromoforu (Ex. 1) (Rys 5. 55). Z kolei na pasmo przypisywane przejściu  $\pi$ - $\pi^*$  składa się kilka przejść elektronowych. Oprócz siły rotatora obliczonej dla przejścia  $\pi$ - $\pi^*$  (Ex. 2) zaobserwowałam również silne wkłady pochodzące od przejścia elektronowego pomiędzy orbitalami n grupy karbonylowej estru, a orbitalem  $\pi^*$  enonu (Ex. 3).

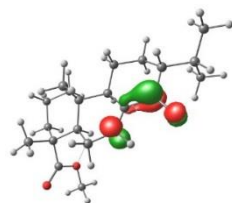




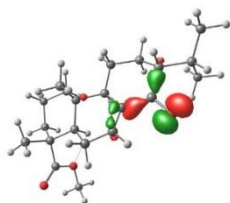
**Ex. 1: 331 nm** – MO 91 → MO 92 (83%)

**Ex. 2: 251 nm** – MO 90 → MO 92 (83%)

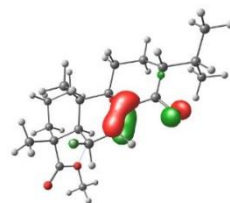
**Ex. 3: 232 nm** – MO 89 → MO 92 (92%)



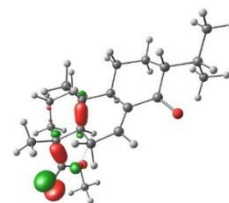
**92 (LUMO)**



**91 (HOMO)**



**90**



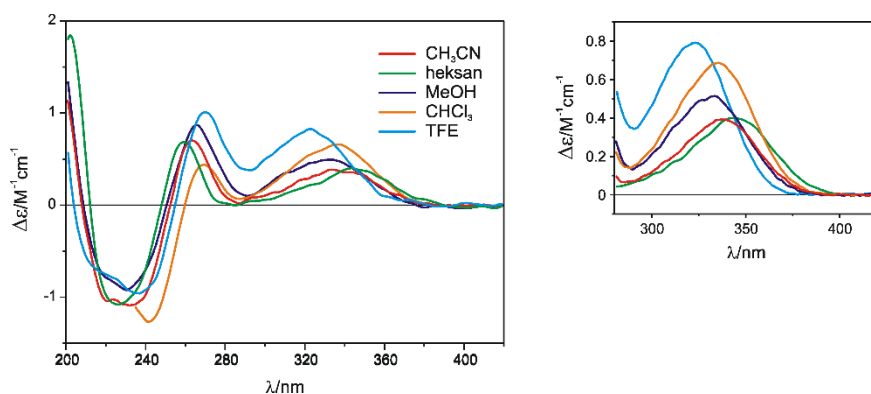
**89**

**Rys 5. 55.** Widma teoretyczne poszczególnych konformerów oraz udział orbitali molekularnych w przejściach elektronowych wraz z wizualizacją dla najniższej energetycznego konformeru **46(1)**.

W kolejnym kroku postanowiłam sprawdzić jak wygląda zależność rozpuszczalnikowa widm ECD *cis*-enonu **46**. W widmach zmierzonych w acetonitrylu, metanolu, 2,2,2-trifluoroetanolu, chloroformie i heksanie zauważyłam niewielkie różnice w położeniu efektów Cottona oraz subtelne zmiany ich intensywności (Rys 5. 56). W zakresie związanym z przejściem  $n-\pi^*$  nie następuje zmiana znaku pasma, jak to miało miejsce w przypadku związku **45**, co świadczy o mniejszych efektach rozpuszczalnikowych. Zmiany intensywności i położenia maksimum efektów Cottona obserwowane dla enonu **46** mają typowy, związany z polarnością użytego do pomiaru rozpuszczalnika przebieg. Wraz ze wzrostem polarności zaobserwowałam



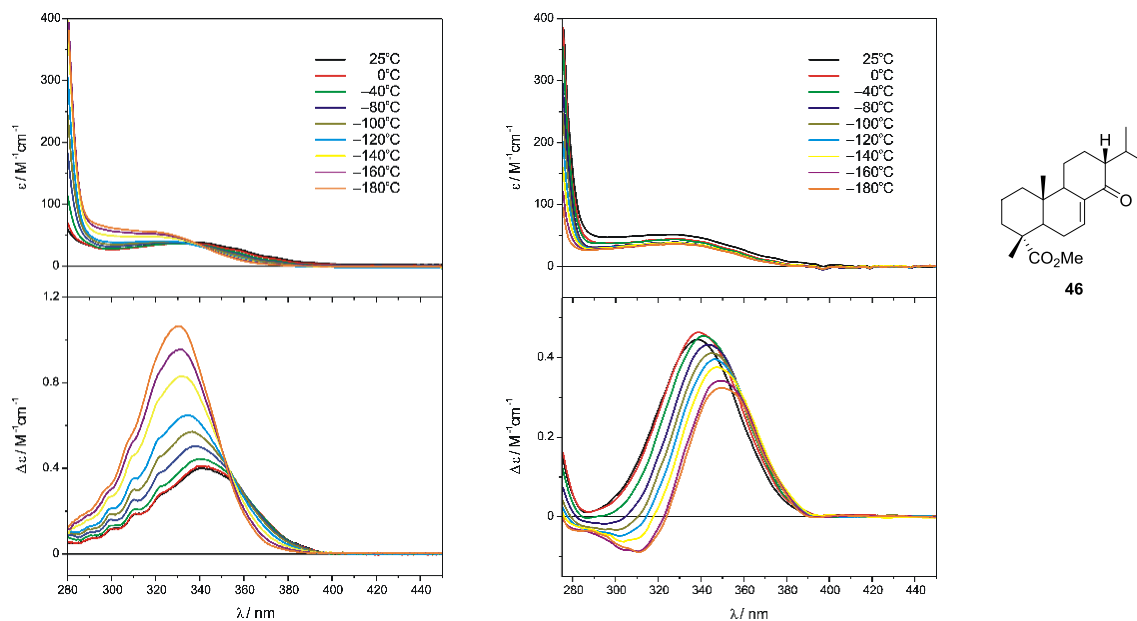
przesuwanie się maksimum efektu pochodzącego od przejścia  $n-\pi^*$  w kierunku wyższych energii, tzw. efekt hipsochromowy. Polarność rozpuszczalnika ma odwrotny wpływ na położenie efektu Cottona związanego z przejściem  $\pi-\pi^*$ . W tym przypadku zaobserwowałam efekt batochromowy, czyli przesuwanie się maksimum w kierunku fal dłuższych wraz ze wzrostem polarności użytego do pomiaru rozpuszczalnika.<sup>[81]</sup> Największe efekty obserwowane są dla TFE, gdyż rozpuszczalnik ten ma największą zdolność do wiązania wolnej pary elektronowej za pomocą wiązań wodorowych co jest wynikiem dużej polaryzacji cząsteczki, dużego jej momentu dipolowego.



**Rys 5. 56.** Zależność rozpuszczalnikowa widm ECD *cis*-enonu **46**.

Na podstawie wyników pomiarów niskotemperaturowych w EPA i MI13 jestem w stanie stwierdzić, że usunięcie grupy hydroksylowej sprawiło, że układ stał się dużo bardziej stabilny konformacyjnie. Zmiany w przebiegu krzywych związane z obniżaniem temperatury nie są tak duże jak w przypadku hydroksyenonu **45**, gdzie następowała zmiana znaku pasma (Rys 5. 57).

W widmach UV i ECD wykonanych w MI13 zaobserwowałam punkt pseudo-izobestyczny świadczący o istnieniu dwóch konformerów w równowadze. Podczas rozważań dotyczących wyników analizy konformacyjnej podzieliłam znalezione konformery na dwie grupy w oparciu o geometrię chromoforu co znajduje potwierdzenie w omawianych widmach niskotemperaturowych. Z kolei w EPA, a więc polarnej mieszaninie rozpuszczalników, istnieje zupełnie inny układ molekularny. W miarę obniżania temperatury następuje przesuwanie równowagi w kierunku niżej energetycznych konformerów, co jest zgodne z wynikami otrzymanymi z analizy konformacyjnej przeprowadzonej w acetonitrylu.



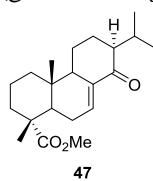
MI13 (metylocykloheksan-izopentan, 1:3, v/v)

EPA (etanol/izopentan/eter dietylowy, 2:5:5, v/v)

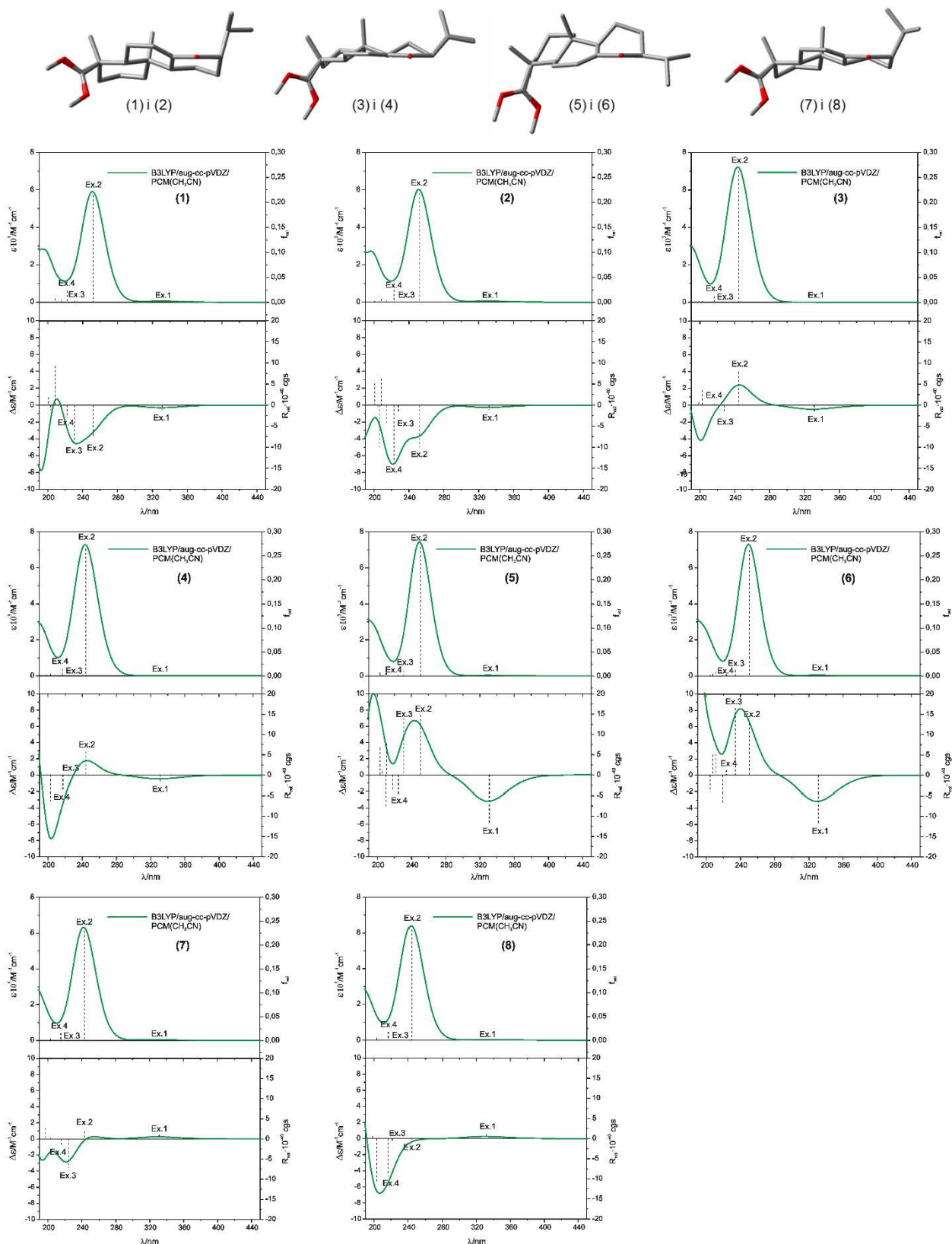
**Rys 5. 57.** Pomiaru niskotemperaturowe *cis*-enonu **46**.

Dla drugiego z diastereoizomerów otrzymanych w wyniku redukcji grupy hydroksylowej w enonie **45**, tj. związku **47** o konfiguracji *S* na atomie węgla C(13), otrzymałam bardzo dobrą zgodność widm teoretycznych z eksperymentalnymi (Rys 5. 54B). W wyniku analizy konformacyjnej i optymalizacji geometrii znalazłam w zakresie 5 kcal/mol osiem konformerów i te zostały użyte do wyznaczenia uśrednionego widma teoretycznego (Tabela 5. 36). Wynik ten oznacza, że związek **47** jest bardziej labilny konformacyjnie niż wcześniej badane enony. Patrząc na wartości kątów torsyjnych ugrupowania enonowego mogłam podzielić znalezione konformery na cztery pary stanowiące rotamery grupy estrowej.

**Tabela 5. 36.** Różnice energii Gibbsa ( $\Delta G$ ), zawartość procentowa (%), wybrane kąty torsyjne [ $^\circ$ ] znalezionych konformerów *cis*-enonu **47** (gdzie  $\omega$  – kąt torsyjny ugrupowania enonowego O=C–C=C).



Konf.	$\Delta G$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	Populacja [%]	Kąt torsyjny [ $^\circ$ ]						$R_{vel}$ [10 <sup>-40</sup> cgs]		
			$\omega$	a	b	c	d	e	F	n- $\pi^*$	$\pi$ - $\pi^*$
<b>47</b> (1)	0.00	29.8	+28.5	+30.3	-30.9	+45.8	-62.4	+58.4	-41.8	-1.2	-7.6
<b>47</b> (2)	0.04	27.9	+28.1	+29.9	-30.9	+46.0	-62.6	+58.2	-41.4	-1.1	-10.0
<b>47</b> (3)	0.23	20.2	+4.1	+2.3	-30.9	+59.3	-61.1	+30.6	-1.1	-1.9	+7.9
<b>47</b> (4)	0.75	8.4	+5.4	+3.8	-31.5	+58.9	-60.9	+31.4	-3.1	-1.9	+5.8
<b>47</b> (5)	1.03	5.3	-25.5	-24.3	-35.8	+62.4	-27.9	-31.4	+59.2	-12.0	+14.8
<b>47</b> (6)	1.09	4.7	-25.6	-24.3	-35.9	+62.4	-27.8	-31.4	+59.1	-12.0	+12.8
<b>47</b> (7)	1.58	2.1	+17.6	+19.5	-32.5	+51.6	-60.8	+45.6	-24.6	+1.0	+1.9
<b>47</b> (8)	1.72	1.6	+17.8	+19.7	-32.1	+51.3	-61.1	+46.5	-25.4	+1.1	-0.3



**Rys 5. 58.** Widma teoretyczne oraz struktury poszczególnych konformerów enonu **47**.

Każda z tych par charakteryzuje się taką samą geometrią chromoforu oraz konformacją pierścienia cykloheksanowego (Rys 5. 58). Wspomniane zmiany strukturalne pociągają za sobą

zmiany wartości siły rotatora. Przejawiają się one nie tylko różną intensywnością efektów Cottona, ale także zmianą ich znaków. Dla większości znalezionych konformerów kąt torsyjny *cis*-enonu jest dodatni **47**(1)–(4) i **47**(7)–(8), a obliczona wartość siły rotatora dla przejścia  $n-\pi^*$  jest ujemna, co jest niezgodne z regułą helikalności Kirka. Odstępstwo nie ma w tym przypadku związku z niesymetrycznym pierścieniem cykloheksanonu, jak to miało miejsce we wcześniej opisanym wyjątku.<sup>[61]</sup> Jedynie dla najwyższej energetycznych konformerów **47**(5)–(6) znaki kąta torsyjnego chromoforu i obliczonej siły rotatora dla przejścia  $n-\pi^*$  są zgodne, więc zostaje spełniona reguła Kirka.<sup>[58]</sup> Również postulat o przeciwnych znakach efektów Cottona pochodzących od przejść  $n-\pi^*$  i  $\pi-\pi^*$  nie jest spełniony dla wszystkich konformerów związku **47**.

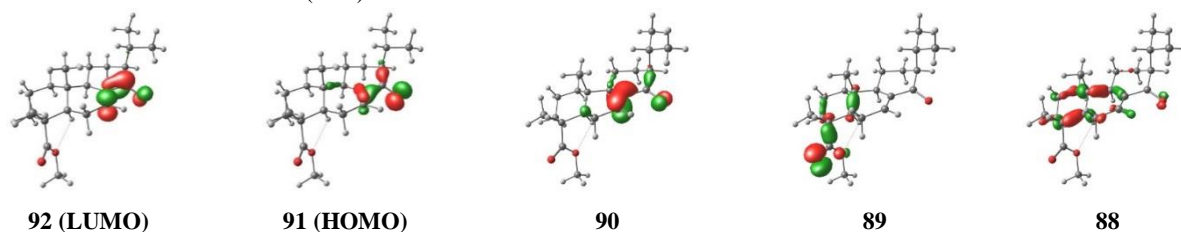
Analogicznie do wcześniej badanych enonowych pochodnych kwasu abietynowego efekty Cottona obserwowane w widmie ECD enonu **47** mają tożsamy charakter (Rys 5. 59). Znow pasmo przy około 330 nm pochodzi od przejścia  $n-\pi^*$  (Ex. 1), podczas gdy na przebieg krzywej w zakresie odpowiadającym przejściu  $\pi-\pi^*$  wpływ mają również inne przejścia elektronowe zachodzące w cząsteczce. I tak, oprócz siły rotatora odpowiadającej przejściu  $\pi-\pi^*$  (Ex. 2) w obrębie efektu Cottona zauważalny jest silny wkład pochodzący od przejścia elektronowego z orbitala  $n(O)$  grupy karbonylowej estru na orbital  $\pi^*$  enonu (Ex. 3) oraz zwykle mniej intensywny wkład od przejść z orbitali  $\sigma$  pierścieni również na orbital  $\pi^*$  enonu (Ex. 4).

Ex. 1: 331 nm – MO 91 → MO 92 (81%)

Ex. 2: 252 nm – MO 90 → MO 92 (81%)

Ex. 3: 231 nm – MO 89 → MO 92 (92%)

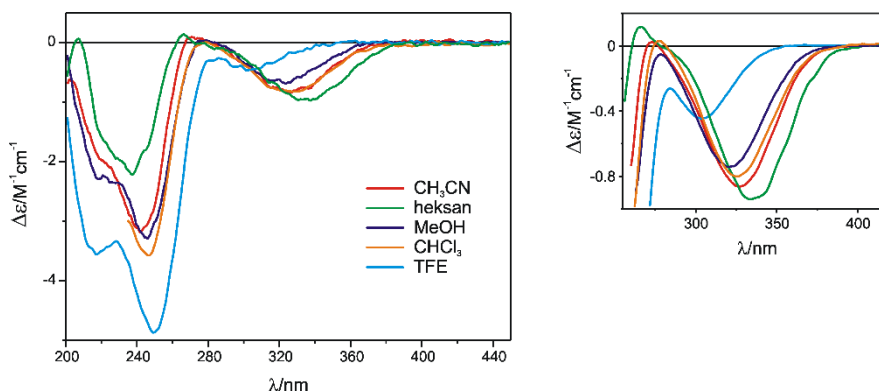
Ex. 4: 222 nm – MO 88 → MO 92 (94%)



**Rys 5. 59.** Udział orbitali molekularnych w przejściach elektronowych wraz z wizualizacją dla najniższej energetycznego konformeru **47**(1).

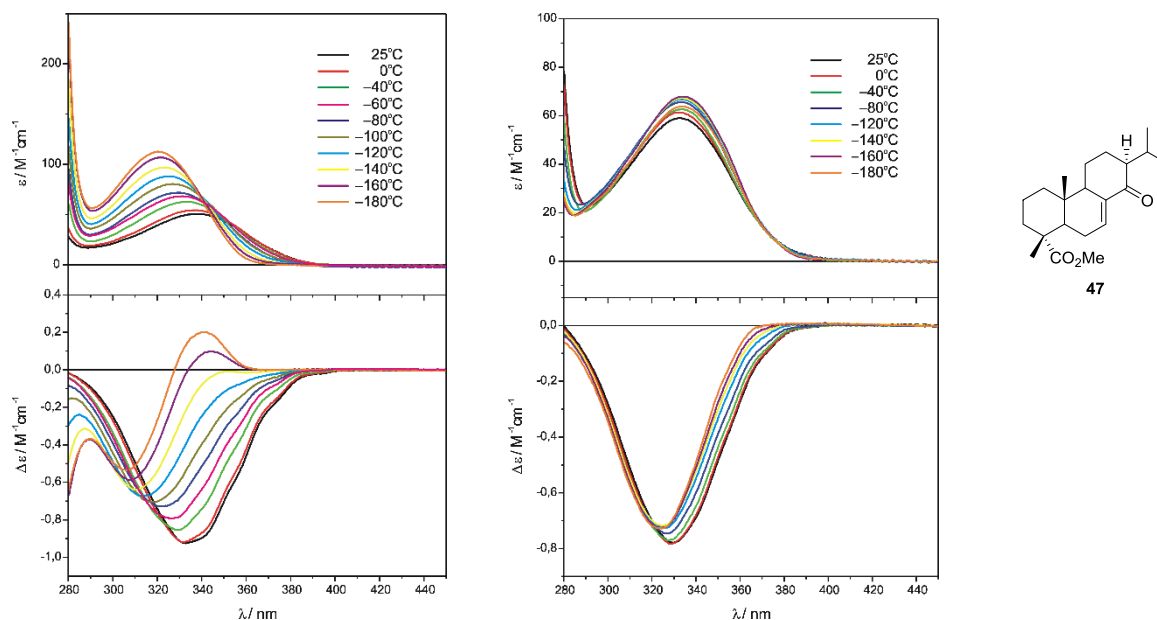
Analizując widma *cis*-enonu **47** w różnych rozpuszczalnikach zauważyłam podobną zależność do obserwowanej dla jego diastereoizomeru **46** (Rys 5. 60). Również w tym przypadku położenie i intensywność poszczególnych efektów Cottona wiąże się z polarnością wybranych do pomiaru rozpuszczalników. W tym przypadku zmiany obserwowane są w całym badanym zakresie. Intensywność pasma związanego z przejściem  $n-\pi^*$  maleje wraz ze wzrostem polarności, a więc odwrotnie niż w przypadku enonu **46**. Zachowana zostaje jednak zależność położenia maksimum CE od polarności rozpuszczalnika i także w tym przypadku największe

przesunięcie w kierunku wyższych energii zaobserwowałam dla TFE. Odwrotne zmiany położenia efektów Cottona pochodzących od przejść  $n-\pi^*$  i  $\pi-\pi^*$  mają typowy przebieg i potwierdzają tym samym pochodzenie tychże pasm.



Rys 5. 60. Zależność rozpuszczalnikowa widm ECD *cis*-enu 47.

Przeprowadzona analiza teoretyczna *cis*-enu 47 wskazuje na dużą labilność konformacyjną, dlatego też spodziewałam się dość dużych zmian w przebiegu krzywych ECD w trakcie pomiarów niskotemperaturowych (Rys 5. 61). W miarę obniżania temperatury roztworu związku 47 w MI13 następuje zmniejszanie intensywności pasma przy około 340 nm. W rezultacie poniżej temperatury  $-160^{\circ}\text{C}$  obserwowałam już krzywą dwuznakową. Z kolei w EPA zmiany konformacyjne nie są aż tak widoczne i równowaga przesuwana się nieznacznie w kierunku niższych energetycznych konformerów, co jest zgodne z danymi otrzymanymi z analizy konformacyjnej.



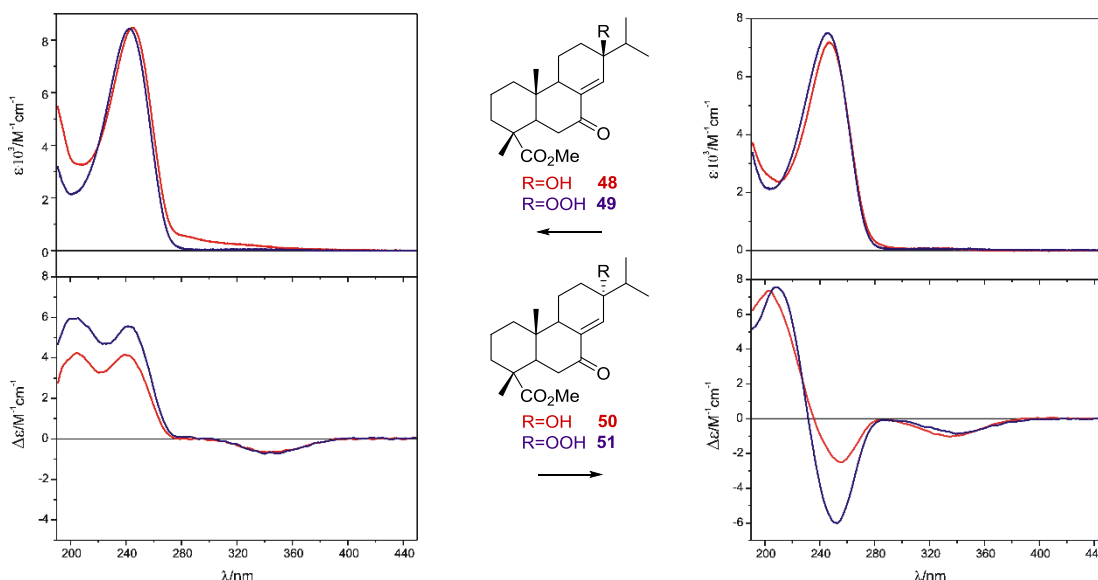
MI13 (metylocykloheksan-izopentan. 1:3. v/v)

EPA (etanol/izopentan/eter dietylowy. 2.5:5. v/v)

Rys 5. 61. Pomiary niskotemperaturowe *cis*-enu 47.

Dla omawianych pochodnych **45–47** postanowiłam również sprawdzić czy spełniona jest zależność pomiędzy helikalnością opartą o definicję Gawrońskiego, a znakiem efektu Cottona dla przejścia  $n-\pi^*$ . Dla tych trzech enonów diagnostyczny kąt torsyjny jest ujemny, wynosi od  $-87^\circ$  do  $-100^\circ$ , co pozwala je zakwalifikować do szeregu *M*. Oczekiwałam więc ujemnego efektu Cottona przy około 330 nm. Jednak tylko dla związku **47** pasmo to jest ujemne, dla pozostałych dwóch **45–46** obserwowałam dodatni CE. Tym samym po raz kolejny stwierdziłam, że zależność ta nie ma uniwersalnego charakteru.

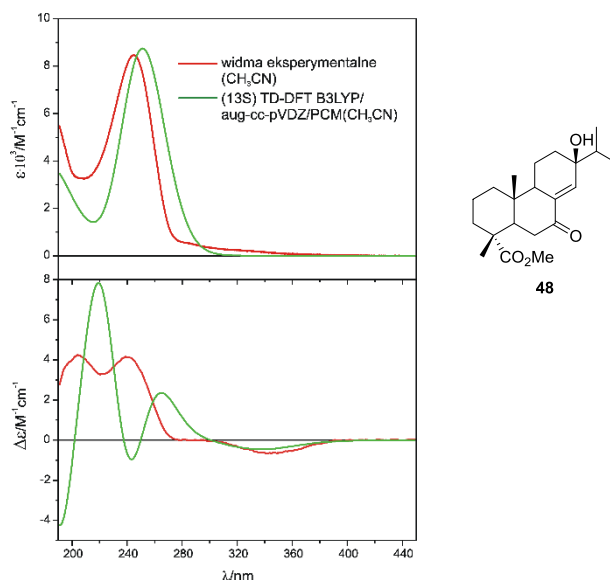
Ostatnią grupą *cis*-enonów otrzymanych przeze mnie z kwasu abietynowego są pochodne zawierające w pozycji  $\alpha$  do podwójnego wiązania chromoforu grupę hydroksylową lub nadtlenukową **48–51**. Ich syntezę omówiłam szczegółowo w rozdziale 5.2.2. Związki **48** i **49** o konfiguracji *S* na atomie C(13) różniące się podstawnikiem charakteryzują się analogicznym przebiegiem widm UV i ECD (Rys 5. 62). Podobnie wyglądają wyniki pomiarów przeprowadzone dla drugiej pary enonów **50** i **51** o konfiguracji *R* na atomie C(13). Wskazuje to, że wpływ na właściwości chiralne obu podstawników ( $-\text{OH}$  i  $-\text{OOH}$ ) jest zbliżony, co jest następstwem podobnego układu elektronowego w obu grupach. Ze względu na niewielkie różnice w widmach w pracy przedstawiłam szczegółowo rozważania teoretyczne jedynie dla hydroksyenonów **48** i **50**.



**Rys 5. 62.** Porównanie eksperymentalnych widm UV i ECD hydroksyenonów **48** i **50** z ich analogami z grupą nadtlenukową **49** i **51** (wszystkie widma zmierzone w  $\text{CH}_3\text{CN}$ ).

Hydroksyenon **48** okazał się związkiem o dość dużej labilności, gdyż w wyniku analizy konformacyjnej wykonanej w programie Conflex<sup>[32]</sup> i następnie optymalizacji geometrii znalezionych struktur na poziomie B3LYP/aug-cc-pVDZ/PCM( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) w programie

Gaussian<sup>[42]</sup> w zakresie energii 5 kcal/mol stwierdziłam obecność aż 18 konformerów. Po wykonaniu symulacji widm UV i ECD na tym samym poziomie teorii, uśredniłam krzywe obliczone dla poszczególnych konformerów zgodnie z rozkładem Boltzmana i otrzymane widmo teoretyczne porównałam z widmem eksperymentalnym otrzymując dość dobrą zgodność (Rys 5. 63).

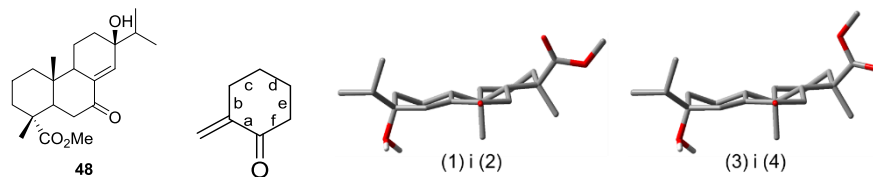


**Rys 5. 63.** Porównanie obliczonych, uśrednionych zgodnie z rozkładem Boltzmana widm UV i ECD z widmami eksperymentalnymi *cis*-enonu **48** zmierzonymi w CH<sub>3</sub>CN (korekta UV: 6 nm „blue shift”).

Po bliższym przyjrzeniu się geometrii znalezionych konformerów stwierdziłam, że mnogość konformerów jest wynikiem rotacji grup hydroksylowej, izopropylowej oraz estrowej. Wszystkie konformery charakteryzują się ujemnym kątem torsyjnym *cis*-enonu (od  $-10.5^\circ$  do  $-15.6^\circ$ ). Dla takiej geometrii reguła helikalności Kirka przewiduje ujemny efekt Cottona przy około 330 nm i dodatni przy 240 nm. Dla każdego z konformerów reguła ta jest spełniona, a obliczone wartości sił rotatora dla przejścia  $n-\pi^*$  (Ex. 1) wahają się pomiędzy  $-1.7$  a  $-4.0 \cdot 10^{-40}$  cgs. Z kolei dla przejścia  $\pi-\pi^*$  (Ex. 2) wynoszą od  $+3.7$  do  $+31.2 \cdot 10^{-40}$  cgs. Geometria pierścieni szkieletu abietynowego jest w każdym ze znalezionych konformerów taka sama, a różnice w intensywnościach obliczonych sił rotatora, szczególnie w przypadku przejścia  $\pi-\pi^*$  są związane z rotacją podstawników. Ze względu na niewielkie różnice w przebiegu krzywych ECD szczegółowo omówię jedynie widma czterech najniższej energetycznych konformerów, stanowiących blisko 60% populacji (Tabela 5. 37 i Rys 5. 64).



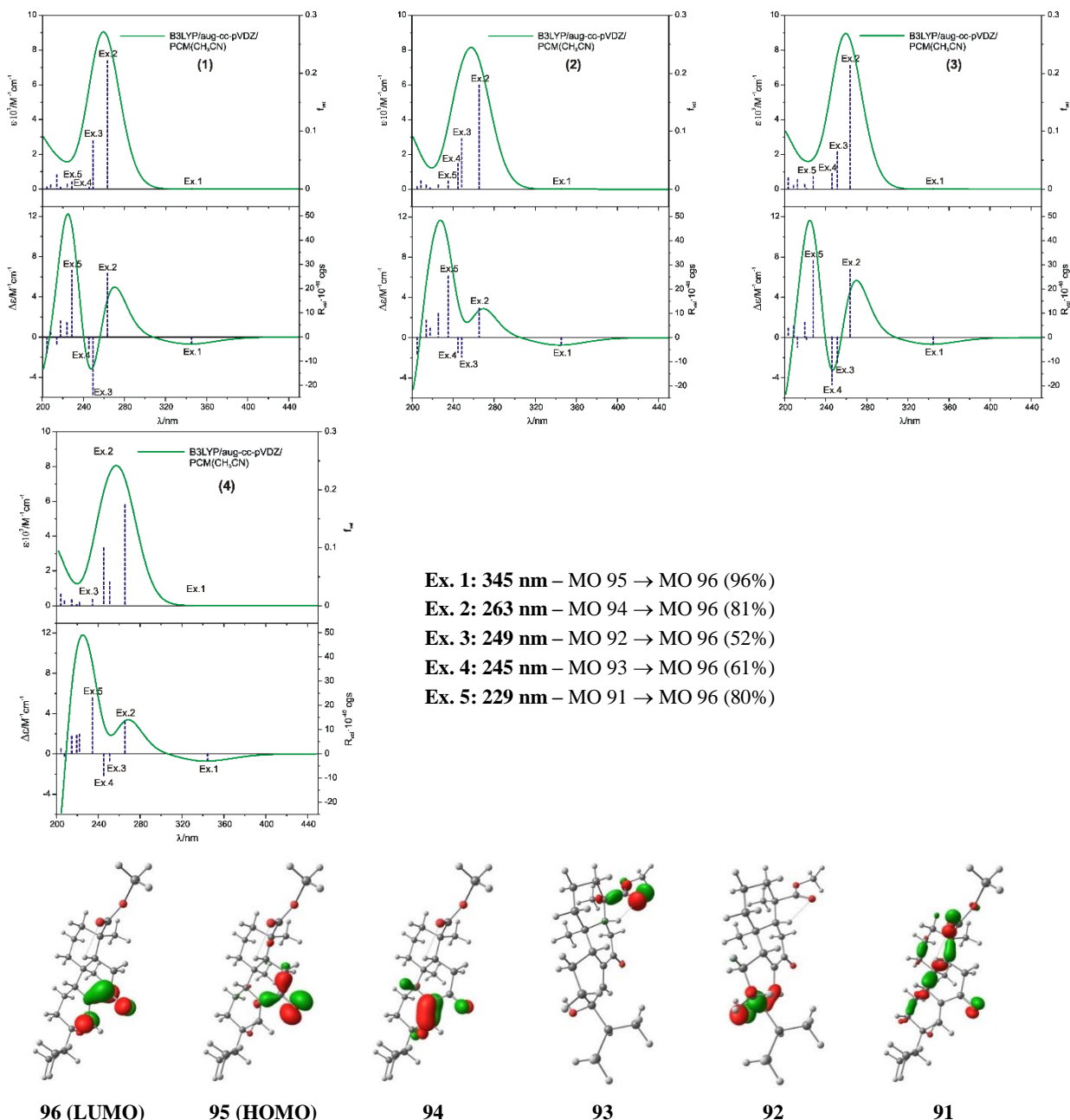
**Tabela 5. 37.** Różnice energii Gibbsa ( $\Delta G$ ), zawartość procentowa (%), wybrane kąty torsyjne [ $^\circ$ ] oraz obliczone wartości siły rotatora dla przejść  $n-\pi^*$  i  $\pi-\pi^*$  dla czterech najniższej energetycznych konformerów *cis*-enonu **48** (gdzie  $\omega$  – kąt torsyjny ugrupowania enonowego  $O=C-C=C$ ).



Konf.	$\Delta G$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	Populacja [%]	Kąt torsyjny [ $^\circ$ ]							$R_{vel}$ [ $10^{-40}$ cgs]	
			$\omega$	a	b	C	d	e	f	$n-\pi^*$	$\pi-\pi^*$
<b>48</b> (1)	0.00	25.8	-10.5	-12.8	+30.8	-55.5	+66.5	-51.2	+22.6	-2.7	+26.3
<b>48</b> (2)	0.39	13.4	-10.9	-13.2	+31.2	-55.7	+66.5	-51.0	+22.7	-2.9	+12.0
<b>48</b> (3)	0.49	11.2	-11.6	-14.0	+31.1	-54.9	+65.9	-51.4	+23.7	-2.6	+28.0
<b>48</b> (4)	0.62	9.1	-11.9	-14.2	+31.3	-55.0	+65.9	-51.2	+23.7	-2.9	+13.2

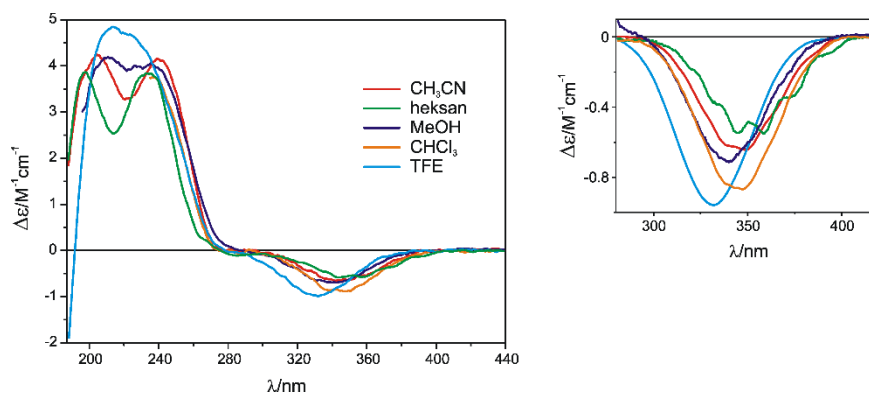
Na przebieg widm UV i ECD poszczególnych konformerów oprócz dwóch najwyższej energetycznych przejść  $n-\pi^*$  i  $\pi-\pi^*$ , reprezentowanych przez siły rotatora Ex. 1 i Ex. 2, duży wpływ ma również przejście elektronowe z przeniesieniem ładunku z orbitali  $\sigma$  szkieletu terpenowego na orbital  $\pi^*$  chromoforu (Ex.5) (Rys 5. 64). Charakteryzuje się ono dużą siłą rotatora i wiąże się z efektem Cottona obserwowanym w widmie eksperymentalnym przy około 204 nm. Z kolei dwa nie różniące się znacznie energią przejścia Ex.3 i Ex.4 charakteryzują się ujemnymi wartościami obliczonych sił rotatora i są związane z lokalnym minimum obserwowanym na eksperymentalnym widmie ECD. Są one związane z wzbudzeniem elektronów z orbitala n tlenu grupy hydroksylowej na orbital  $\pi^*$  enonu (Ex. 3) oraz z orbitala n tlenu grupy karbonylowej estru także na orbital  $\pi^*$  enonu (Ex. 4). Po raz kolejny widać więc silny wpływ różnych przejść elektronowych na pasma ECD w zakresie  $\pi-\pi^*$ .





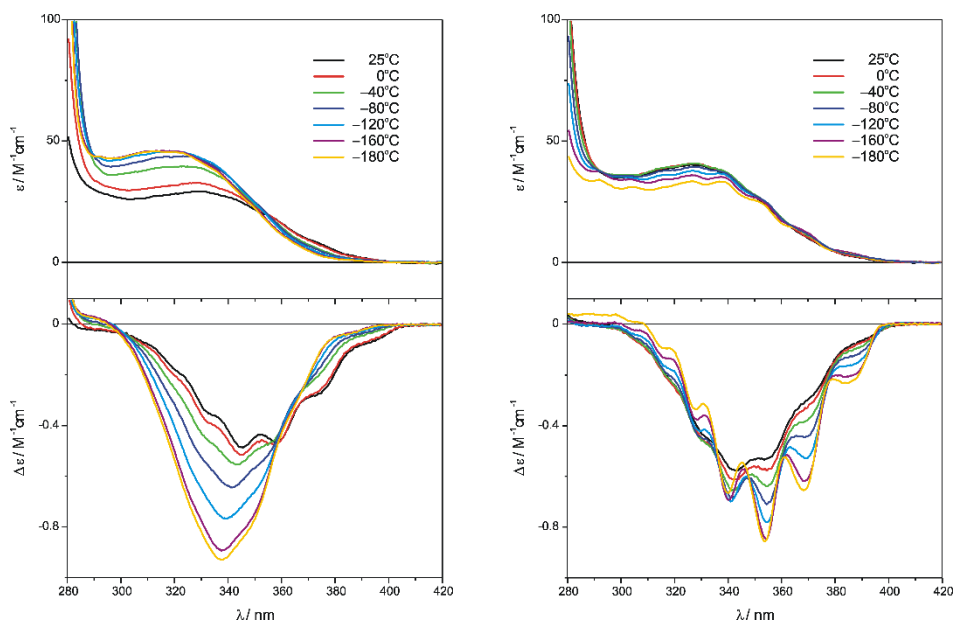
**Rys 5. 64.** Widma teoretyczne UV i ECD dla czterech najniżej energetycznych konformerów oraz udział orbitali molekularnych w przejściach elektronowych wraz z wizualizacją dla najniżej energetycznego konformera *cis*-enu 48(1).

Przechodząc do pomiarów w różnych rozpuszczalnikach, dla efektu Cottona przy około 350 nm zaobserwowałam typowy wzrost intensywności i przesuwanie się maksimum w kierunku wyższych energii wraz ze wzrostem polarności rozpuszczalnika (Rys 5. 65). Ponadto w polarnych rozpuszczalnikach (TFE i MeOH) różnica energii pomiędzy efektami Cottona występującymi przy około 200 i 240 nm zmniejsza się na tyle, że w TFE w zasadzie obserwowane jest jedno pasmo.



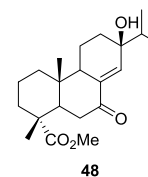
Rys 5. 65. Zależność rozpuszczalnikowa widm ECD *cis*-enonu **48**.

Podczas pomiarów niskotemperaturowych przeprowadzonych w MI13 zaobserwowałam w miarę obniżania temperatury przesuwanie się równowagi konformacyjnej w kierunku niżej energetycznych konformerów (Rys 5. 66). Świadczy o tym wzrost intensywności mierzonego efektu Cottona, gdyż wyżej energetyczne konformery charakteryzują się w przeważającej większości niższą wartością obliczonej siły rotatora niż konformery **48**(1) – (4). Z kolei w EPA zmiany w miarę obniżania temperatury manifestują się jedynie wyostreniem struktury subtelnej, a polarny rozpuszczalnik koordynując do cząsteczek enonu zrywa oddziaływania między- i wewnątrzcząsteczkowe. Świadczy to o tym, że układ w warunkach pomiaru w polarnej mieszaninie rozpuszczalników charakteryzuje się homogenicznością konformacyjną związaną z geometrią szkieletu abietynowego, co jest potwierdzeniem otrzymanych wyników obliczeniowych.



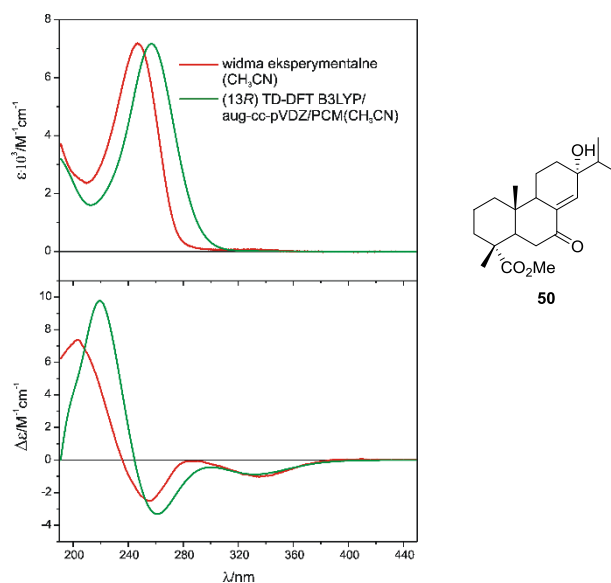
MI13 (metylocykloheksan-izopentan, 1:3, v/v)

EPA (etanol/izopentan/eter dietylowy, 2:5:5, v/v)



Rys 5. 66. Pomiary niskotemperaturowe *cis*-enonu **48**.

Dla ostatniego z modelowych enonów otrzymanych z kwasu abietynowego, hydroksyenonu **50**, w wyniku analizy konformacyjnej wykonanej analogicznie jak dla jego diastereoizomeru **48**, znalazłam w zakresie energii 5 kcal/mol aż 38 konformerów. Przy wyznaczaniu krzywych teoretycznych UV i ECD wzięłam pod uwagę te konformery których populacja wynosiła powyżej 1%. Widma teoretyczne uśrednione zostały z krzywych obliczonych dla 14 najniżej energetycznych konformerów zgodnie z rozkładem Boltzmana. Otrzymane widma porównałam z widmami eksperymentalnymi otrzymując bardzo dobrą zgodność (Rys 5. 67).

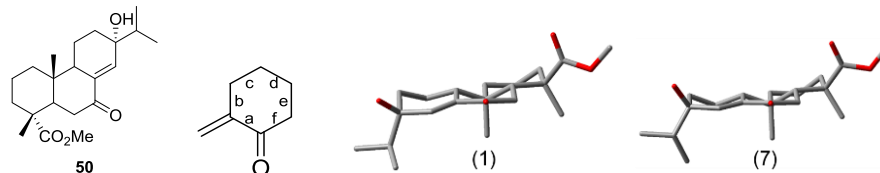


**Rys 5. 67.** Porównanie obliczonych, uśrednionych zgodnie z rozkładem Boltzmana widm UV i ECD z widmami eksperymentalnymi *cis*-enonu **50** zmierzonymi w CH<sub>3</sub>CN (korekta UV: 6 nm „blue shift”).

Po bliższym przyjrzeniu się geometrii znalezionych konformerów zauważyłam, że mogę wyróżnić dwie grupy konformacyjne różniące się kątem skręcenia chromoforu oraz konformacją pierścieni (Tabela 5. 38). Pierwszą grupą są konformery **50**(1)–(6) stanowiące 72% populacji, drugą pozostałe konformery **50**(7)–(14). Konformacja pierścienia cykloheksanowego dla obu grup jest półkrzesłowa, ale widoczne są niewielkie zmiany kątów torsyjnych. Duże różnice konformacyjne zaobserwowałam natomiast w pierścieniu zawierającym wiązanie podwójne enonu. W konformerach (1) – (6) przyjmuje on konformację skręconej łodzi, a skręcenie enu jest dodatnie ( $\tau = +0.5$  dla **50**(1)). Z kolei w wyżej energetycznych konformerach pierścień ten znajduje się w konformacji półkrzesłowej, a torsja enu jest ujemna ( $\tau = -0.9$  dla **50**(7)). Różnice konformacyjne w obrębie wspomnianych grup konformacyjnych wynikają z rotacji podstawników. Dla wszystkich omawianych konformerów znak kąta torsyjnego *cis*-enonu jest zgodny ze znakiem efektu Cottona dla przejścia  $n-\pi^*$ , a jego skręcenie nie wpływa istotnie na wartość obliczonej siły rotatora. Z kolei znak efektu Cottona związanego ze wzbudzeniem

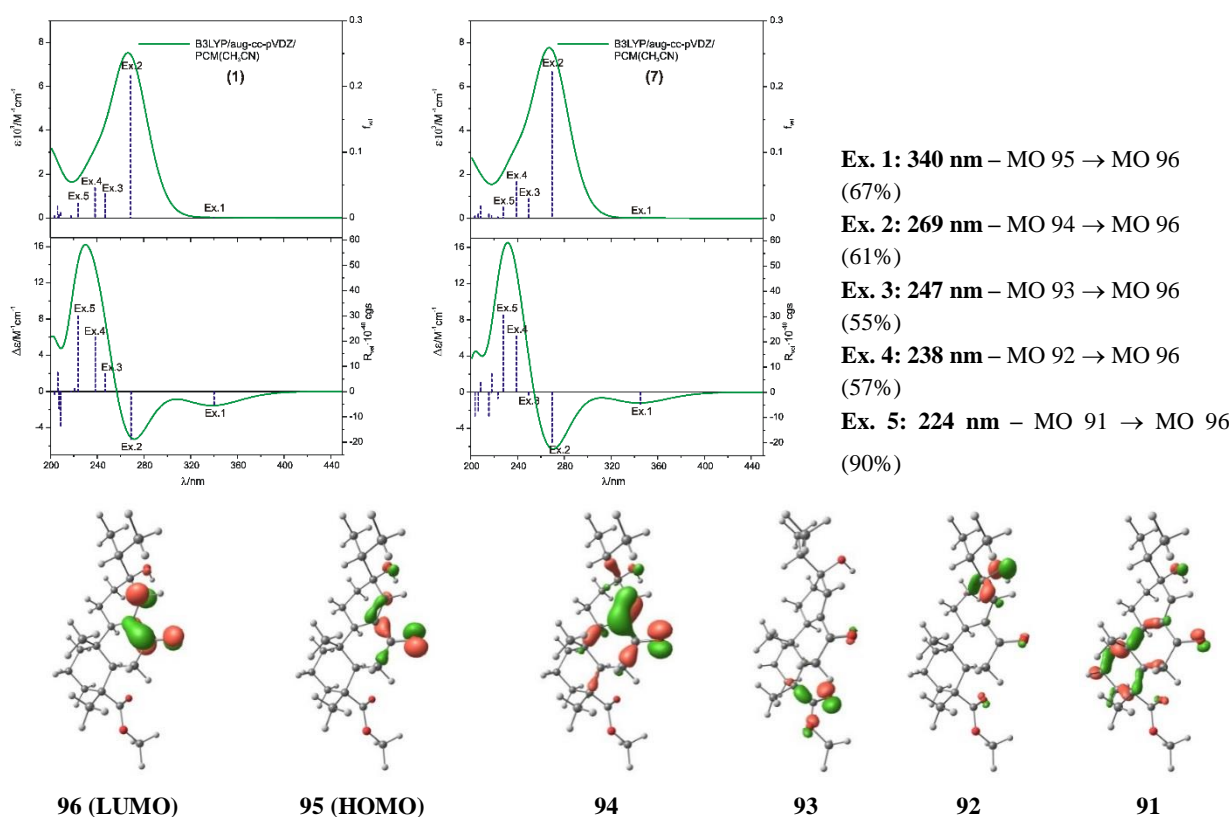
elektronów pomiędzy orbitalami  $\pi$  a  $\pi^*$  jest dodatni, przeciwny do znaku torsji enonu. Podsumowując, dla modelowego enonu **50** znajduje zastosowanie *cis*-enonowa reguła helikalności Kirka.

**Tabela 5. 38.** Różnice energii Gibbsa ( $\Delta G$ ), zawartość procentowa (%), wybrane kąty torsyjne [ $^\circ$ ] oraz obliczone wartości siły rotatora dla przejść  $n-\pi^*$  i  $\pi-\pi^*$  dla konformerów *cis*-enonu **50** (gdzie  $\omega$  – kąt torsyjny ugrupowania enonowego O=C–C=C).



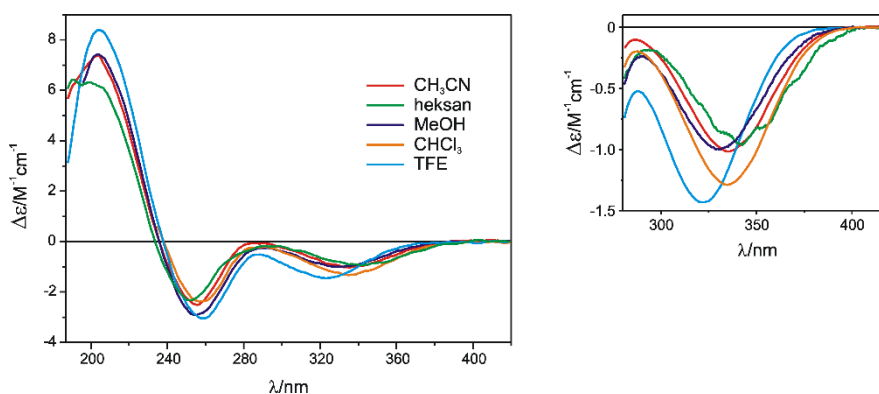
Konformer	$\Delta G$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	Populacja [%]	Kąt torsyjny [ $^\circ$ ]							$R_{vel}$ [10 <sup>-40</sup> cgs]	
			$\omega$	a	b	c	d	e	f	$n-\pi^*$	$\pi-\pi^*$
<b>50</b> (1)	0.00	16.7	-18.2	-21.1	+38.5	-58.6	+64.9	-50.3	+26.5	-6.1	-18.9
<b>50</b> (2)	0.12	13.5	-18.8	-21.6	+38.5	-57.9	+64.6	-50.4	+27.1	-6.1	-16.8
<b>50</b> (3)	0.21	11.8	-18.8	-22.0	+39.1	-58.2	+64.5	-50.1	+27.0	-5.0	-13.3
<b>50</b> (4)	0.21	11.7	-19.1	-22.2	+39.8	-58.9	+64.6	-49.7	+26.6	-5.1	-13.3
<b>50</b> (5)	0.32	9.7	-18.5	-22.0	+39.7	-58.9	+64.5	-49.6	+26.5	-5.5	-12.1
<b>50</b> (6)	0.39	8.6	-18.8	-22.4	+39.6	-58.6	+64.3	-49.8	+27.0	-5.6	-10.7
<b>50</b> (7)	0.46	7.7	-11.5	-14.0	+31.9	-55.9	+66.3	-51.0	+23.2	-4.7	-20.2
<b>50</b> (8)	0.76	4.6	-10.8	-13.6	+31.4	-55.4	+65.9	-50.8	+22.9	-4.0	-28.4
<b>50</b> (9)	0.84	4.0	-11.2	-13.9	+31.5	-55.4	+65.9	-51.0	+23.2	-4.7	-18.7
<b>50</b> (10)	0.88	3.8	-10.6	-13.5	+31.4	-55.4	+65.9	-50.7	+22.7	-4.0	-26.0
<b>50</b> (11)	1.02	3.0	-10.5	-13.8	+32.0	-55.9	+65.9	-50.4	+22.6	-4.2	-17.0
<b>50</b> (12)	1.21	2.2	-12.5	-15.7	+32.6	-55.5	+65.7	-51.4	+24.6	-5.0	-22.5
<b>50</b> (13)	1.36	1.7	-11.0	-14.1	+31.8	-55.6	+66.0	-51.1	+23.4	-5.0	-25.1
<b>50</b> (14)	1.62	1.1	-11.1	-14.5	+31.9	-55.4	+65.8	-51.1	+23.7	-4.2	-26.7

Ze względu na wspomniane różnice w geometrii postanowiłam szczegółowo omówić jedynie widma konformerów **50**(1) i **50**(7) jako głównych przedstawicieli obu grup konformacyjnych (Rys 5. 68). Obserwowane zmiany konformacyjne nie generują jednak istotnych zmian w przebiegu krzywych UV i ECD. Podobnie jak w przypadku poprzednio omawianych enonów około 340 nm obserwujemy jeden efekt Cottona związany z przejściem  $n-\pi^*$  (Ex. 1). W zakresie 270 nm występuje pasmo pochodzące od przejścia elektronowego  $\pi-\pi^*$  (Ex. 2). Dla tego związku modelowego obserwujemy odseparowanie efektu Cottona od innych, zwykle interferujących przejść elektronowych. Obliczone siły rotatora związane z wzbudzeniem elektronów z orbitala  $n(O)$  grupy karbonyłowej estru (Ex. 3),  $n(O)$  grupy hydroksylowej (Ex. 4) i orbitali  $\sigma$  pierścieni szkieletu abietynowego (Ex. 5) na orbital  $\pi^*$  *cis*-enonu znajdują się w zakresie 220 – 250 nm.



**Rys 5. 68.** Widma teoretyczne konformerów **50(1)** i **50(7)** oraz udział orbitali molekularnych w przejściach elektronowych wraz z wizualizacją dla najniższej energetycznego konformeru **50(1)**.

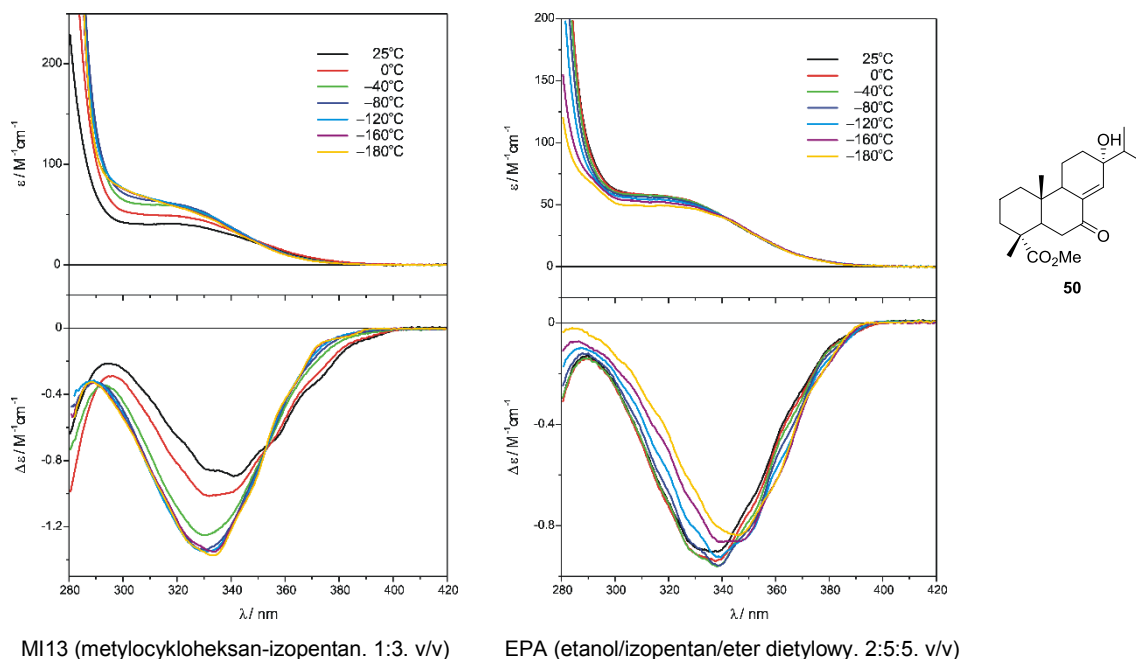
W widmach *cis*-enonu **50** zmierzonych w acetonitrylu, heksanie, metanolu, chloroformie i TFE nie zaobserwowałam znaczących zmian w pozycji i intensywności poszczególnych efektów Cottona (Rys 5. 69). Jedynie w zakresie odpowiadającym przejściu  $n-\pi^*$  zauważyłam po raz kolejny, że wraz ze wzrostem polarności użytego rozpuszczalnika rośnie intensywność efektu Cottona i jego maksimum przesunę się w kierunku wyższych energii.



**Rys 5. 69.** Zależność rozpuszczalnikowa widm ECD *cis*-enonu **50**.

W trakcie pomiarów niskotemperaturowych prowadzonych w MI13 w miarę obniżania temperatury następuje wzrost intensywności efektu Cottona pochodzącego od przejścia  $n-\pi^*$  (Rys 5. 70). Świadczy to o przesuwaniu się równowagi w kierunku niżej energetycznych konformerów

**50(1)–(6)**, dla których obliczone wartości siły rotatora dla tego przejścia elektronowego były wyższe. Ponadto zarówno w widmie UV i ECD można wyznaczyć punkt pseudo-izobestyczny wskazujący istnienie w równowadze dwóch grup konformerów. Z kolei podczas prowadzenia pomiarów w EPA praktycznie nie obserwowałam zmian w przebiegu krzywych związanych z obniżaniem temperatury, więc układ jest konformacyjnie stabilny.



**Rys 5. 70.** Pomiarzy niskotemperaturowe *cis*-enonu **50**.

Dla enonów **48** i **50** znak efektu Cottona pochodzącego od przejścia  $n-\pi^*$  można określić w oparciu o regułę helikalności Kirka, ale również o helikalność chromoforu definiowaną poprzez Gawrońskiego. Znak diagnostycznego kąta torsyjnego jest dla omawianych pochodnych dodatni (od  $+95^\circ$  do  $+103^\circ$ ) co określa ich helikalność jako *P* i wiąże się z ujemnym efektem Cottona przy około 330 nm.

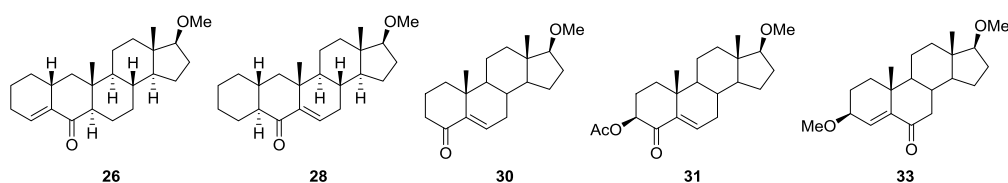
Badania chiralopcyjne *cis*-enonowych pochodnych santoninowych i abietynowych po raz kolejny wykazały złożoną zależność pomiędzy strukturą a widmami elektronowego dichroizmu kołowego. Spośród przetestowanych reguł żadna nie pozwalała na pewne określenie konfiguracji enonu, gdyż dla każdej udało mi się znaleźć wyjątki. Także opracowana dla *cis*-enonów z grupą karbonylową w pierścieniu pięcioczęłowym wiążąca znak kąta torsyjnego „b” ze znakiem efektu Cottona przy około 330 nm nie sprawdziła się w przypadku *cis*-enonów z pierścieniem sześcioczęłowym. Przeprowadzone obliczenia pozwoliły za to na określenie genezy poszczególnych efektów obserwowanych w widmie ECD, co jest istotne z punktu widzenia stosowalności empirycznych reguł gdyż pozwala wykluczyć ewentualne odstępstwa będące wynikiem powiązania z niewłaściwym przejściem elektronowym.

Wykazałam jednakże, że wsparcie eksperymentu obliczeniami wykonanymi z należytą starannością i uwagą, prowadzi do wiarygodnych wyników. Stosowane bazy i funkcjonały specjalnie dobrane do obliczeń właściwości chiraloptycznych uwzględniają większość zmian geometrii i obecność podstawników, czasem jednak pojawia się problem niedopasowania teorii do eksperymentu. Wynika to z tego, że obliczenia nie obejmują takich czynników jak choćby wkłady wibracyjne, oddziaływania międzycząsteczkowe, subtelne zmiany planarności wiązania podwójnego enonu, obecność polarnych podstawników<sup>[52, 61, 63, 79]</sup> Obecność podstawników w najbliższym otoczeniu chromoforu komplikuje geometrię oraz strukturę elektronową cząsteczki mogąc prowadzić do widocznych zmian w przebiegu widm.<sup>[82]</sup> Intensywny rozwój metod obliczeniowych daje jednak nadzieję, że wkrótce dostępne będą narzędzia pozwalające uwzględniać opisane powyżej czynniki.<sup>[80]</sup> Należy jednak pamiętać, że najlepszą weryfikacją obliczeń jest eksperyment, a taką możliwość daje technika ACD, pozwalająca wyjaśnić w sposób jednoznaczny wpływ progresji wibronowych na widma ECD. Niestety obecnie niemożliwe jest jej wykonania ze względu na ograniczenia sprzętowe.

## 5.2. Synteza związków modelowych

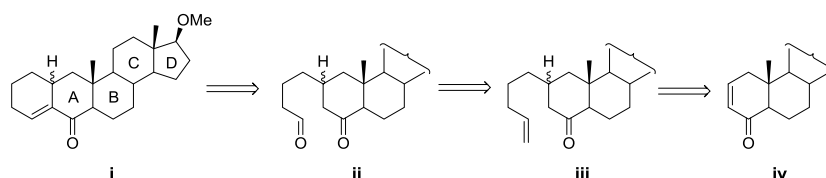
### 5.2.1 Synteza analogów testosteronu i dehydroepiandrosteronu

Niezbędne do przeprowadzenia badań chiralnoptycznych steroidowe *cis*-enony (Schemat 5. 9) otrzymałam wychodząc z testosteronu (Schemat 5. 11) oraz octanu dehydroepiandrosteronu (Schemat 5. 15). Zaletą zastosowania wybranych przeze mnie substratów jest brak w ich strukturze dodatkowych układów chromoforowych. Z perspektywy spektroskopii elektronowego dichroizmu kołowego ich obecność jest problematyczna, gdyż mogą absorbować w tym samym zakresie spektralnym co chromofor enonowy zniekształcając widmo, co jest następstwem addytywności dichroizmu kołowego. Pochodne steroidowe charakteryzują się również małą labilnością konformacyjną i mają ściśle zdefiniowaną geometrię, co pozwoliło mi na przeprowadzenie pierwszego etapu badań chiralnoptycznych z ograniczonym wpływem zmian konformacyjnych na widma.



Schemat 5. 9. Otrzymane steroidowe *cis*-enony.

Pochodne z dodatkowym pierścieniem dołączonym do pierścienia A szkieletu steroidowego **i** planowałam otrzymać zgodnie z analizą retrosyntetyczną przedstawioną na schemacie (Schemat 5. 10.). Kluczowym etapem tej syntezy była kondensacja aldolowa pochodnej 1,7-dikarbonylowej **ii**. Związek ten zamierzałam otrzymać w wyniku ozonolizy podwójnego wiązania w pochodnej **iii**, uzyskanej na drodze 1,4-addycji do *trans*-enonu **iv** odczynnika Grignarda otrzymanego z odpowiedniego 5-halopent-1-enu.<sup>[59a, 61, 83]</sup> Oczywiście spodziewałam się, że addycja ta może nie przebiegać stereoselektywnie, ale z punktu widzenia badań chiralnoptycznych korzystniejsze było otrzymanie obu możliwych diastereoizomerów. Otrzymaną mieszaninę **i** planowałam rozdzielać chromatograficznie.



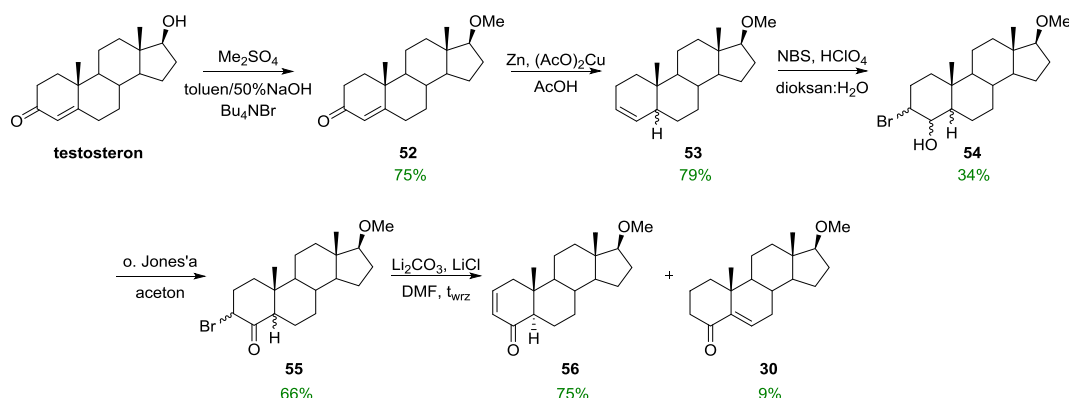
Schemat 5. 10.

W celu przeprowadzenia zaplanowanej syntezy konieczne było zatem otrzymanie odpowiedniej pochodnej *trans*-enonowej **iv**. Uzyskałam ją w wyniku kilkietapowej, opisananej



w literaturze syntezy z handlowo dostępnego testosteronu (Schemat 5. 11).<sup>[84]</sup> W pierwszym kroku poddałam testosteron metylowaniu siarczanem dimetylu w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego otrzymując produkt **52**. Obecność grupy metoksyowej na węglu C(17) ma podwójne znaczenie. Ze względu na prowadzone badania chiralnoptyczne zależało mi, aby badane związki modelowe nie tworzyły wiązań wodorowych. Obecność zarówno wiązań międzycząsteczkowych, jak i tworzenie ich z cząsteczkami rozpuszczalnika znacznie utrudnia interpretację widm ECD. Ponadto, obecność trwałej pod względem chemicznym grupy metoksyowej ułatwia interpretację widm NMR, a także umożliwia bardziej precyzyjne określanie składu procentowego otrzymanych mieszanin na podstawie widm <sup>1</sup>H NMR.

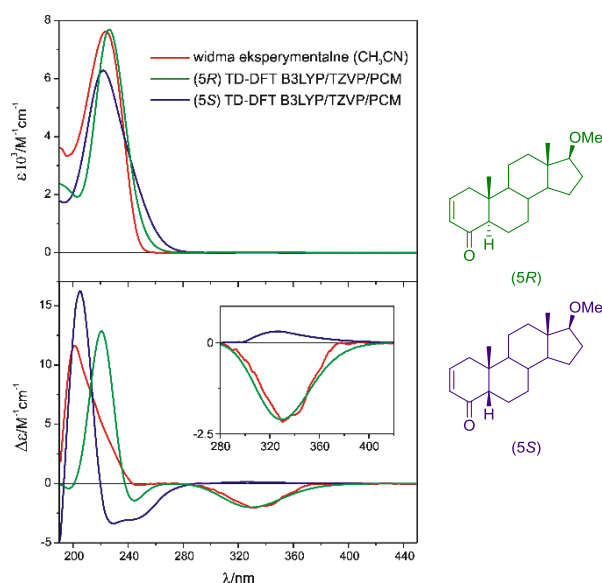
W kolejnym etapie przeprowadziłam redukcję typu Clemmensena grupy karbonylowej uzyskując mieszaninę diastereoizomerów **53** w stosunku 1:1.<sup>[85]</sup> Następnie, w reakcji hydroksybromowania otrzymałam mieszaninę diastereoizomerów **54**, w której utleniłam grupę hydroksylową do karbonylowej z użyciem odczynnika Jonesa uzyskując steroid **55**.<sup>[86]</sup> W wyniku eliminacji bromowodoru z analogu **55** uzyskałam dwa enony **56** i **30** w stosunku 8:1.<sup>[87]</sup> Związek **30** stanowi związek modelowy do badań chiralnoptycznych nad chromoforem *cis*-enonowym, z kolei związek **56** posłużył jako substrat do uzyskania kolejnych analogów. Bardzo istotnym zagadnieniem z punktu widzenia dalszej syntezy było określenie konfiguracji na węglu C(5) w *trans*-enonie **56**. Ponieważ na podstawie widma NMR nie byłam w stanie jednoznacznie określić konfiguracji absolutnej związku, postanowiłam przeprowadzić symulacje teoretycznych krzywych CD dla dwóch możliwych diastereoizomerów. Z punktu widzenia spektroskopii dichroizmu kołowego zmiana konfiguracji na węglu C(5) w związku **56** stanowi chiralne zaburzenie obecnego w cząsteczce chromoforu *trans*-enonowego, dlatego też widma ECD dla obu diastereoizomerów powinny się różnić.



**Schemat 5. 11.**

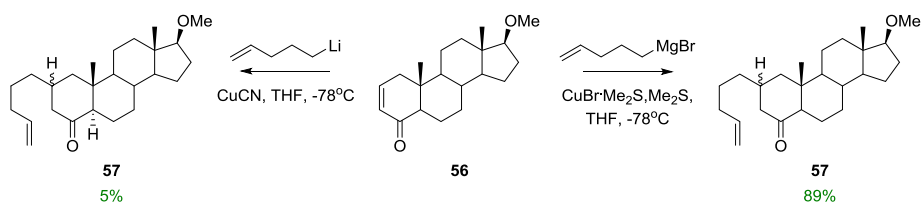
Porównując zmierzone widma UV i ECD związku **56** z krzywymi wyznaczonymi dla obu możliwych diastereoizomerów stwierdziłam, że dużo lepszą zgodność z widmem

eksperymentalnym otrzymałam dla diastereoizomeru o kondensacji pierścieni *trans*, tj. o konfiguracji *R* na atomie węgla C(5) (Rys 5. 71). Analiza konformacyjna wykonana została w programie HyperChem<sup>[35]</sup>, a optymalizację geometrii oraz symulację widm ECD i UV wykonałam w programie Gaussian<sup>[42]</sup> na poziomie teorii B3LYP/TZVP uwzględniając efekty rozpuszczalnikowe z użyciem modelu PCM<sup>[41]</sup>. Obliczona siła rotatora przejścia  $n-\pi^*$  dla enonu o konfiguracji *R* na atomie C(5) jest zgodna ze znakiem efektu Cottona obserwowanego w widmie eksperymentalnym, podczas gdy dla związku o konfiguracji *S* przeciwna. Na podstawie otrzymanych wyników określiłam więc konfigurację atomu C(5) jako *R* z atomem wodoru znajdującym się pod płaszczyzną pierścieni.



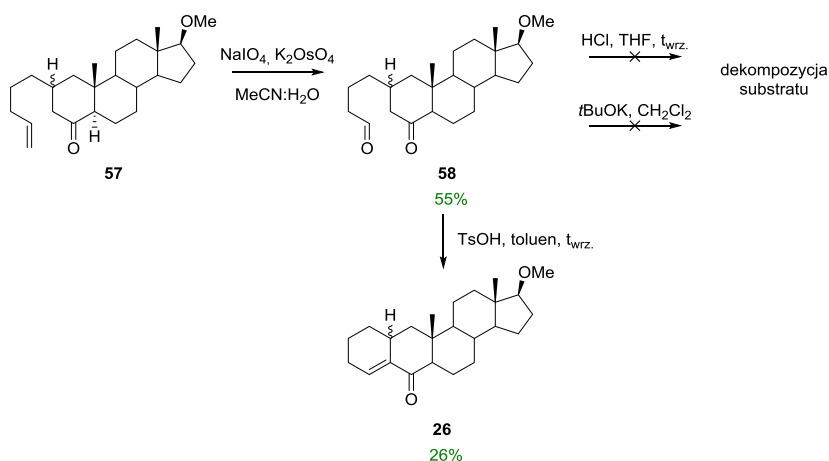
**Rys 5. 71.** Porównanie widm eksperymentalnych UV i ECD związku **56** z widmami teoretycznymi wyznaczonymi dla dwóch możliwych diastereoizomerów (*5R*) i (*5S*). Widma teoretyczne bez korekty UV.

Mając już pożądaną związek wyjściowy do syntezy *cis*-enonów przystąpiłam do dobudowywania pierścienia sześciocłonowego do pierścienia A szkieletu steroidowego. Wychodząc ze związku **56** uzyskałam pochodną **57** na drodze addycji odpowiedniego związku metaloorganicznego (Schemat 5. 12). Pierwsze próby obejmowały tworzenie litomiedzianu 5-bromopent-1-enu oraz 1,4-addycję do *trans*-enonu. W przypadku tej metodologii otrzymałam związek z niską, zaledwie 5% wydajnością. W kolejnej próbie wytworzyłam związek Grignarda z 5-bromopent-1-enu i przeprowadziłam addycję do wiązania podwójnego w obecności kompleksu bromku miedzi(I) i siarczku dimetylu otrzymując jeden produkt z wysoką 89% wydajnością o niezdefiniowanej konfiguracji na atomie C(2). Wszystkie powyższe reakcje prowadziłam w warunkach bezwodnych w atmosferze argonu.



Schemat 5. 12.

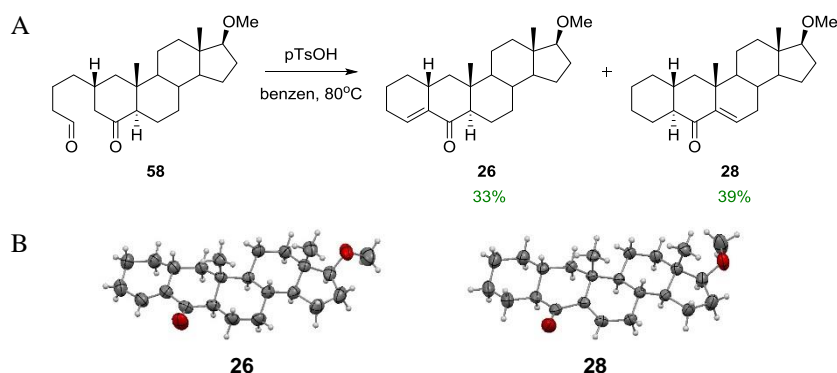
Kolejnym etapem było utlenienie wiązania podwójnego w związku **57** do aldehydu **58** przy użyciu nadjodanu sodu w obecności osmianu (VI) potasu (Schemat 5. 13). Produkt otrzymałam z wydajnością 55%. Ostatnim etapem zaplanowanej syntezy było zamknięcie pierścienia prowadzące do *cis*-enonu. Przeprowadzenie tej reakcji okazało się sporym wyzwaniem. W wyniku prób prowadzonych zarówno w warunkach zasadowych, jak i kwaśnych nie udawało mi się otrzymać pożądanego produktu, gdyż następowała dekompozycja substratu. Najlepsze wyniki uzyskałam po poddaniu pochodnej **58** reakcji kondensacji z użyciem kwasu *p*-toluenosulfonowego w toluenie w temperaturze wrzenia, otrzymując mieszaninę enonów ze słabą wydajnością (26%). Wymuszało to dalszą optymalizację warunków reakcji bądź zmianę metodologii.



Schemat 5. 13.

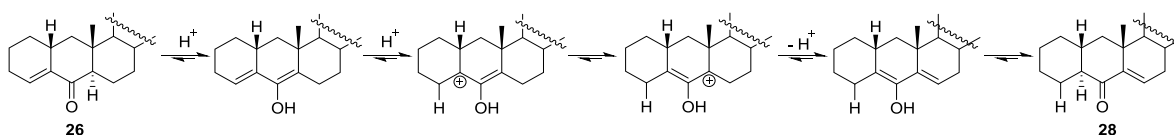
Poprzez zmianę rozpuszczalnika na benzen oraz obniżenie temperatury z temperatury wrzenia do 80°C udało mi się podnieść wydajność kondensacji do 79%. W reakcji otrzymywałam mieszaninę dwóch produktów nie dających się rozdzielić na kolumnie chromatograficznej. Ponieważ zakładałam, że mogłam uzyskać dwa *cis*-enony będące diastereoizomerami różniącymi się konfiguracją na atomie węgla C(2), postanowiłam za wszelką cenę rozdzielić otrzymane związki. Po wielu próbach udało mi się dobrać układ do rozdzielu związków na preparatywnej płytce TLC. Czterokrotne rozwinięcie płytki w układzie 2.5% AcOEt:toluen pozwoliło na rozdzielenie i oczyszczenie otrzymanych związków. Ponieważ na podstawie danych spektroskopowych nie byłam w stanie określić struktury otrzymanych steroidów, po wyhodowaniu odpowiednich kryształów związki te przekazałam na rentgenowską analizę

strukturalną. Po otrzymaniu wyników okazało się, że w reakcji zaszła nieoczekiwana izomeryzacja, w której oprócz spodziewanego *cis*-enonu **26**, otrzymałam drugi *cis*-enon **28** z wiązaniem podwójnym pomiędzy atomami C(5) i C(6) (Rys 5. 72). Analiza rentgenostrukturalna pozwoliła również na jednoznaczne przypisanie stereochemii węgla C(2) związków **57** i **58**, w których atom wodoru znajduje się w pozycji  $\beta$ .



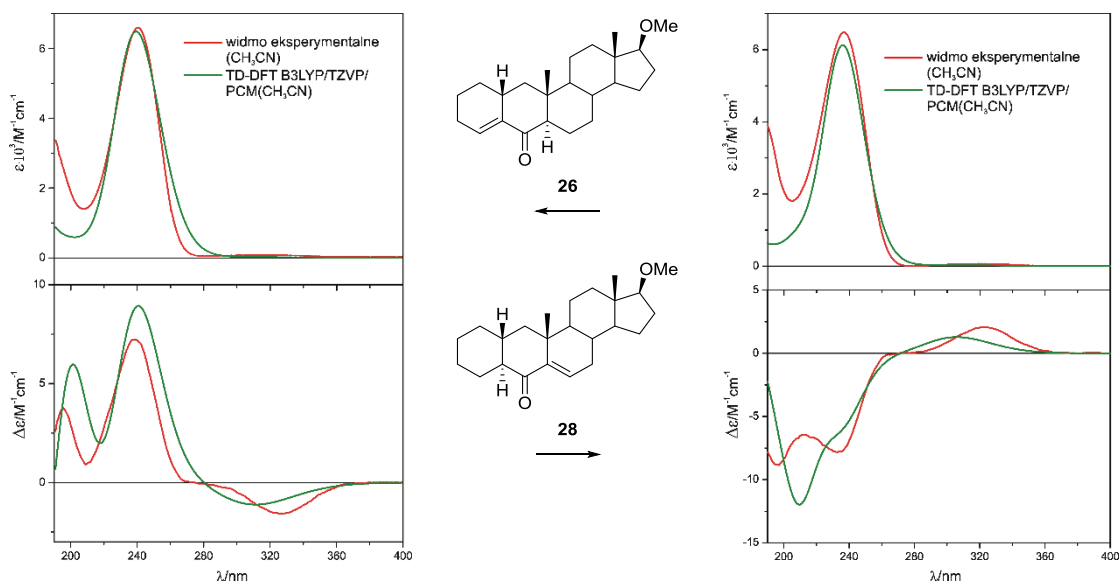
**Rys 5. 72.** Otrzymywanie (A) i struktura rentgenowska (B) *cis*-enonów **26** i **28**. Wszystkie atomy poza atomami wodoru przedstawione zostały jako elipsy z zastosowaniem domyślnego poziomu prawdopodobieństwa wynoszącego 50%.

Powstawanie dwóch stereoizomerów **26** i **28** można tłumaczyć tym, że podczas enolizacji w kwasowych warunkach możliwe jest przegrupowanie podwójnego wiązania zgodnie z poniższym mechanizmem izomeryzacji (Rys 5. 73). Przeprowadziłam również eksperyment polegający na umieszczeniu próbki **26** w roztworze zawierającym kwas p-toluenosulfonowy. Po dość krótkim czasie obserwowałam na płycie TLC obecność drugiego z enonów.



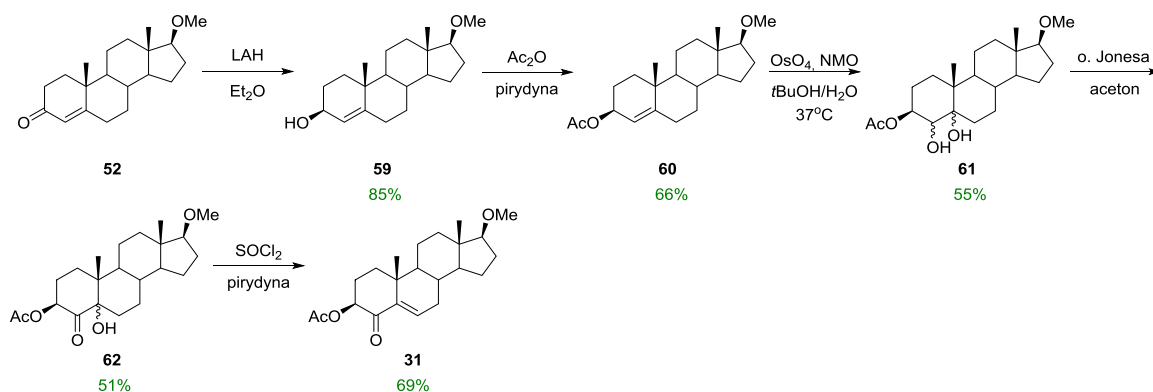
**Rys 5. 73.** Proponowany mechanizm izomeryzacji **26**.

Dla wydzielonych związków **26** i **28** zmierzyłam widma ECD oraz przeprowadziłam symulację krzywych teoretycznych. Analizę konformacyjną wykonałam z wykorzystaniem programu Conflex<sup>[32]</sup>, a przedstawione widma zostały wyznaczone z uwzględnieniem wkładu do populacji każdego z konformerów. Optymalizację geometrii oraz obliczenia właściwości chiralnoptycznych przeprowadziłam w programie Gaussian<sup>[42]</sup> na poziomie B3LYP/TZVP/PCM(CH<sub>3</sub>CN). Otrzymane krzywe teoretyczne charakteryzowały się bardzo dobrą zgodnością z widmami eksperymentalnymi związków **26** i **28** (Rys 5. 74).



**Rys 5. 74.** Eksperymentalne i teoretyczne widma UV i ECD związków **26** i **28**. Korekta widm teoretycznych na maksimum UV w obu przypadkach wyniosła 10 nm „blue shift”.

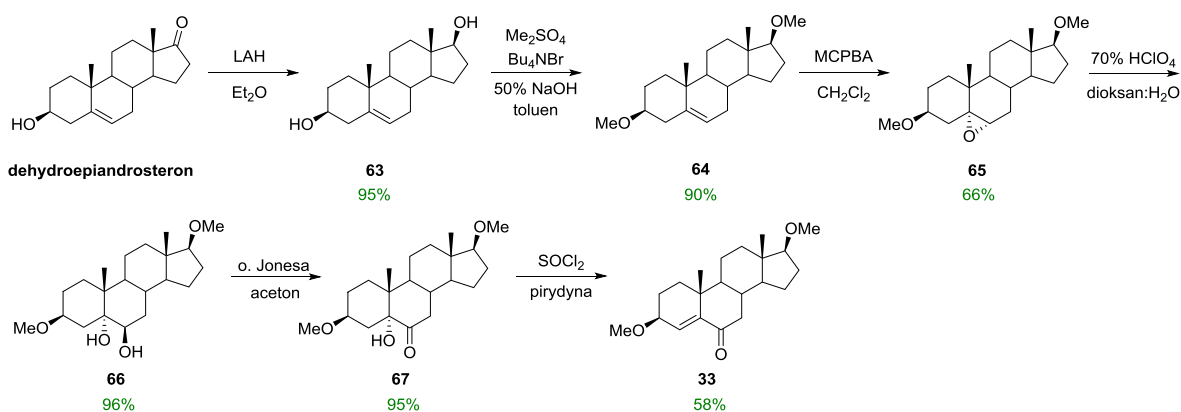
Metoksytestosteron **52** postanowiłam wykorzystać do syntezy kolejnego związku modelowego **31** zawierającego grupę acetylową w pozycji  $\alpha$  do grupy karbonylowej *cis*-enonu (Schemat 5. 14). W pierwszym kroku poddałam grupę karbonylową w substracie **52** redukcji glinowodorkiem litu w THF-ie otrzymując alkohol **59**. Następnie zacetylowałam grupę hydroksylową otrzymując pochodną **60**. Związek ten w kolejnym kroku przekształciłam w diol **61** przy użyciu czterotlenku osmu i *N*-tlenku *N*-metylomorfoliny. Następnie w wyniku kolejno utlenienia jednej z grup hydroksylowych odczynnikami Jonesa i eliminacji wody otrzymałam docelowy *cis*-enon **31**.



**Schemat 5. 14.**

Ponieważ jednym z celów mojej dysertacji jest zbadanie właściwości chiralnych jak najszerzej grupy *cis*-enonów, różniących się również podstawnikami w otoczeniu badanego chromoforu, uznałam za celowe zsyntetyzowanie związku **33** charakteryzującego się obecnością podstawnika metoksyowego w pozycji  $\alpha$  do podwójnego wiązania (Schemat 5. 15). Jako substrat

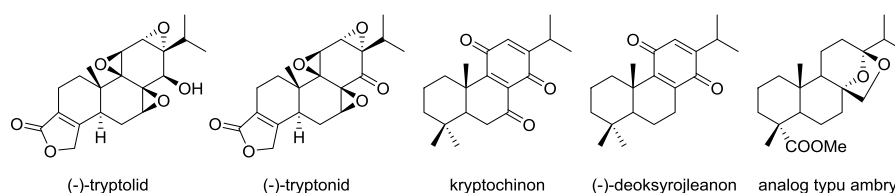
wykorzystałam pochodną 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -dimetoksyandrosteronu **64** otrzymaną w wyniku metylowania siarczanem dimetylu w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego pochodnej 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihydroksyandrosteronu **63** uzyskanej z dehydroepiandrosteronu. W wyniku opisanych w literaturze reakcji związek **64** utleniłam do  $\alpha$ -epoksydu **65**, który następnie zhydrolizowałam używając 70% kwasu nadchlorowego uzyskując *trans*-diol **66**.<sup>[84]</sup> W kolejnym etapie przeprowadziłam utlenianie diolu odczynnikami Jonesa otrzymując pochodną **67**, a następnie w wyniku dehydroksylowania chlorkiem tionylu otrzymałam związek modelowy **33** z grupą metoksylową w pozycji  $\alpha$  do podwójnego wiązania *cis*-enonu.



Schemat 5. 15.

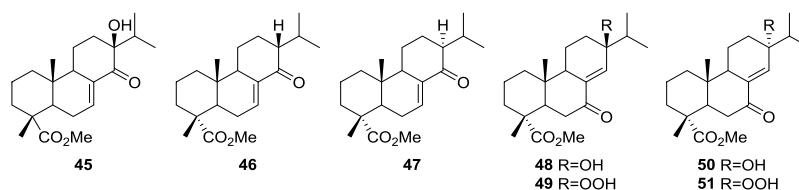
## 5.2.2 Synteza analogów kwasu abietynowego

W syntezie organicznej kwas abietynowy jest często wykorzystywany jako chiralny substrat do syntezy związków o interesujących właściwościach biologicznych, chętnie wybierany także ze względu na jego dostępność i niską cenę. Na przestrzeni kilku ostatnich lat otrzymano z niego wiele związków o ciekawych właściwościach (Rys 5. 75). I tak, przykładowo, (–)-tryptolid i (–)-tryptonid wykazują aktywność antynowotworową, przeciwzapalną i immunosupresyjną.<sup>[75a]</sup> Z kolei kryptochinon wykazuje właściwości antygrzybiczne, a także cytotoksyczność przeciwko komórkom nowotworowym chłoniaka myszy P388.<sup>[75d]</sup> Ponadto badania biologiczne (–)-deoksyrojleanonu wykazały działanie przeciwpasożytnicze w kierunku pierwotniaków z rodziny *Leishmania*, roznoszonym przez moskity i wywołującym groźną chorobę tropikalną leiszmaniozę.<sup>[75d]</sup> Kwas abietynowy wykorzystano również do otrzymania syntetycznego zamiennika ambry, cennego surowca przemysłu perfumeryjnego pochodzenia zwierzęcego, w przeszłości uzyskiwanego z kaszalota.<sup>[75c]</sup>



Rys 5. 75. Związki otrzymane z kwasu abietynowego.<sup>[75a, 75c, d]</sup>

Właśnie ze względu na dobrą dostępność i możliwość wykorzystania go do syntezy różnych *cis*-enonów postanowiłam wykorzystać kwas abietynowy jako substrat w syntezie szeregu związków modelowych (Schemat 5. 16).

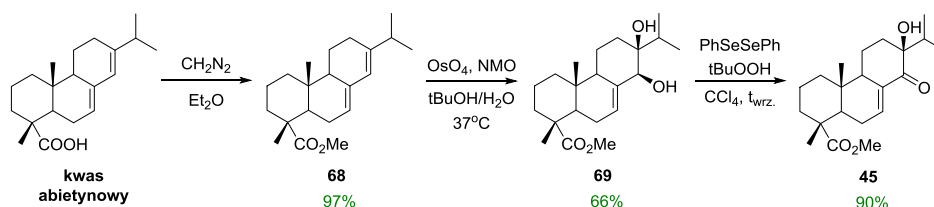


Schemat 5. 16

Wychodząc z kwasu abietynowego na drodze kilku prostych przejść opisanych w literaturze otrzymałam *cis*-enon **45** z grupą hydroksylową w pozycji  $\alpha$  do grupy karbonylowej (Schemat 5. 17).<sup>[75d]</sup> Zanim jednak przystąpiłam do syntezy konieczne było oczyszczenie kwasu abietynowego, gdyż komercyjnie dostępny ma czystość 75%. Dokonałam tego poprzez przeprowadzenie handlowego kwasu abietynowego w odpowiednią sól amoniową z użyciem izopentyloaminy i krystalizację otrzymanej pochodnej z etanolu. Następnie oczyszczony amid na drodze kwaśnej hydrolizy przekształciłam z powrotem w kwas abietynowy i krystalizowałam z etanolu. Dopiero

tak oczyszczony kwas abietynowy poddałam reakcji diazowania otrzymując ester **68**. Kolejnym etapem była *cis*-hydroksylacja wiązania podwójnego pomiędzy atomami węgla C(13)-C(14), z utworzeniem  $\beta$ -diolu **69** o konfiguracji 13*S*,14*S*. Ostatnim etapem syntezy było zaś utlenienie grupy hydroksylowej z utworzeniem *cis*-enonu **45**.

Podczas charakteryzowania otrzymanych związków porównałam wartości skręcalności optycznej z literaturowymi i okazało się, że zmierzone przeze mnie znacznie różnią się od przedstawionych przez grupę prof. Alvarez-Manzaneda.<sup>[75d]</sup> Dla diolu **69** zmierzona przeze mnie skręcalność właściwa wyniosła  $-18.3$  (c 0.52, CHCl<sub>3</sub>) podczas gdy w literaturze wynosi  $-0.6$ . Z kolei dla *cis*-enonu **45** różnica ta jest jeszcze większa, gdyż zmierzona przeze mnie wynosi  $+62.8$  (c 0.43, CHCl<sub>3</sub>), a literaturowa  $+16.2$ . Zaczęłam zastanawiać się z czego to wynika? Czy jest to problem czystości otrzymanych związków czy też złego przypisania konfiguracji absolutnej, bądź przez autorów publikacji bądź przeze mnie?



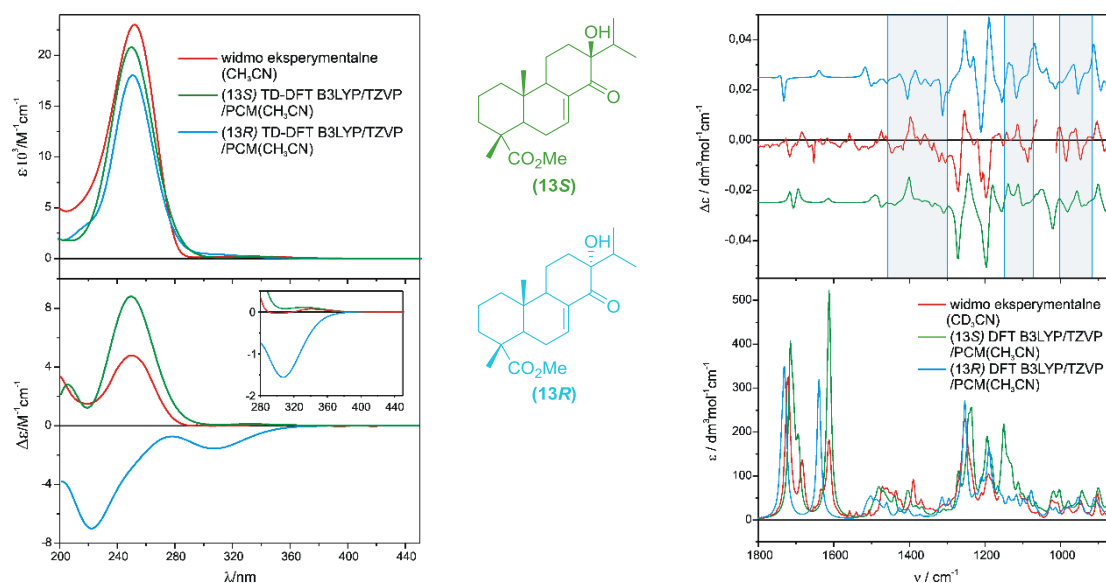
**Schemat 5. 17.**

Konieczne było zatem przypisanie na nowo konfiguracji mające na celu sprawdzenie czy otrzymałam produkt o takiej samej stereochemii co autorzy publikacji. Najprostszą metodą byłaby rentgenowska analiza strukturalna, jednak dla otrzymanego przeze mnie *cis*-enonu **45** nie udało się wyhodować odpowiedniego kryształu, a diol **69** był olejem. Stereochemia otrzymanych związków została więc przypisana z użyciem metod chiralnoptycznych. W przypadku diolu była to metoda dimolibdenowa stosowana w spektroskopii elektronowego dichroizmu kołowego, oraz oscylacyjny dichroizm kołowy. Wyniki zostały opisane w rozprawie doktorskiej Magdaleny Jawiczuk.<sup>[88]</sup> Przypisanie wykonane w naszej grupie jest zgodne ze stereochemią opisaną w publikacji, czyli związek ma konfigurację 13*S*,14*S*. Z kolei do określenia konfiguracji absolutnej *cis*-enonu **45** zastosowałam elektronowy i oscylacyjny dichroizm kołowy wsparty obliczeniami TD-DFT.

Przypisanie konfiguracji polegało na obliczeniu teoretycznych widm ECD, UV, VCD i IR dla obu możliwych diastereoizomerów różniących się konfiguracją na atomie węgla C(13) i porównaniu ich z widmami eksperymentalnymi. Obliczenia wykonałam bazując na wnikliwej analizie konformacyjnej (programy Conflex<sup>[32]</sup> i ComputeVOA<sup>[77]</sup>), a widma teoretyczne obu możliwych diastereoizomerów zostały wyznaczone z uwzględnieniem wkładu do populacji



każdego z konformerów. Optymalizacja geometrii oraz obliczenia właściwości chiralnoptycznych wykonałam w programie Gaussian<sup>[42]</sup> na poziomie B3LYP/TZVP/PCM(CH<sub>3</sub>CN).



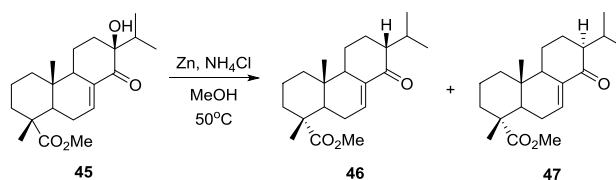
**Rys 5. 76.** Porównanie eksperymentalnych widm ECD, UV i VCD, IR enonu **45** z krzywymi teoretycznymi otrzymanymi dla obu możliwych diastereoizomerów.

Porównując widmo eksperymentalne ECD i UV enonu **45** z widmami teoretycznymi możliwych stereoizomerów stwierdziłam bardzo dobrą zgodność krzywych eksperymentalnych z widmami obliczonymi dla enonu o konfiguracji *S* atomu C(13) (Rys 5. 76). W celu ostatecznego potwierdzenia konfiguracji uznałam za niezbędne zastosowanie drugiej metody chiralnoptycznej. Dlatego też podobną analizę przeprowadziłam wykorzystując VCD. Znów analizując wyniki eksperymentu i krzywych obliczonych dla diastereoizomerów *13S* i *13R* zauważyłam dużo lepszą zgodność w zakresie daktyloskopowym dla *cis*-enonu z grupą izopropylową w pozycji ekwatorialnej. Poziom ufności przypisania wyliczony zgodnie z algorytmem programu CompareVOA<sup>[46]</sup>, określający zgodność widm teoretycznego i eksperymentalnego, dla diastereoizomeru *13S* wynosi 100% zarówno dla całego zakresu pomiarowego, jak i rejonu daktyloskopowego. Dla diastereoizomeru *13R* współczynniki te wynoszą odpowiednio 73% i 93%. Na tej podstawie z określiłam konfigurację na atomie C(13) jako *S*, z grupą izopropylową w uprzywilejowanej energetycznie pozycji ekwatorialnej. Potwierdziłam tym samym przypisanie otrzymane na podstawie ECD, a otrzymany przeze mnie wynik jest zgodny z literaturowym. Dzięki zastosowaniu dwóch komplementarnych metod chiralnoptycznych, elektronowego i oscylacyjnego dichroizmu kołowego wspartych obliczeniami TD-DFT, możliwe było określenie z bardzo wysokim stopniem zaufania konfiguracji absolutnej związku **45**.

Ponieważ zarówno dla diolu **69**, jak i *cis*-enonu **45**, przypisania konfiguracji absolutnej zgadzają się z wynikami opisanymi przez Alvarez-Manzaneda istotna stała się odpowiedź

na pytanie, skąd wzięła się różnica w zmierzonych wartościach skręcalności optycznej? Prawdopodobnie jest to wynikiem lepszego oczyszczenia produktów, jak również zastosowania przeze mnie jako związku wyjściowego oczyszczonego, a nie 75% kwasu abietynowego. Autorzy otrzymywali skręcalność tego samego znaku co ja, jednak o mniejszej intensywności, co może potwierdzać moje przypuszczenia.

Kolejne dwa *cis*-enony z uproszczonym układem chromoforowym **46** i **47** uzyskałam poprzez redukcję grupy hydroksylowej w związku **45** (Rys 5. 77). Prowadzenie reakcji z użyciem pyłu cynkowego, kwasu octowego w MeOH w temperaturze wrzenia pozwoliło na uzyskanie dwóch produktów jednak ze słabymi wydajnościami. Postanowiłam zoptymalizować powyższą reakcję poprzez odpowiednie dobranie warunków prowadzenia reakcji takich jak temperatura czy rodzaj stosowanego kwasu. Najlepsze wyniki otrzymałam stosując jako kwas chlorek amonu i prowadząc reakcję w 50°C przez około 2 tygodnie.



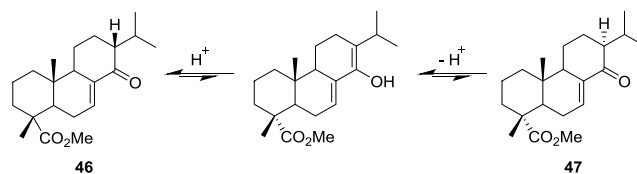
	Warunki prowadzenia reakcji	<b>46</b>	<b>47</b>
1.	Zn, AcOH, MeOH, t.wrz., 1h	21%	2%
2.	Zn, AcOH, MeOH, 60°C, 3h	23%	6%
3.	Zn, AcOH, Cu(OAc) <sub>2</sub> , MeOH, 60°C	36%	10%
4.	Zn, NH <sub>4</sub> Cl, MeOH, 60°C, 24h	19%	11%
5.	Zn, NH <sub>4</sub> Cl, MeOH, 40°C, 1 tydzień	18%	7%
6.	Zn, NH <sub>4</sub> Cl, MeOH, 50°C, 2 tygodnie	48%	17%

Rys 5. 77. Optymalizacja warunków reakcji otrzymywania *cis*-enonów **46** i **47**.

Przy charakteryzowaniu produktów reakcji napotkałam ponadto na problemy związane z wykonaniem widm NMR dla enonu **47** w deuterowanym chloroformie. W przypadku zastosowania nieodkwaszonego CDCl<sub>3</sub>, wykonując widmo czystego produktu **47** otrzymywałam widmo mieszaniny **46** i **47** w stosunku 1:1. W przypadku użycia rozpuszczalnika bezpośrednio przed pomiarem przesączonego przez zasadowy tlenek glinu obserwowałam już po godzinie znaczny udział diastereoizomeru **46**. Problem ten udało się wyeliminować poprzez zastosowanie do pomiarów NMR innego rozpuszczalnika, mianowicie deuterowanego benzenu.

Na podstawie powyższych obserwacji podejrzewałam, że związek **47** w kwaśnych warunkach łatwo izomeryzuje do **46**. Postanowiłam sprawdzić swoje przypuszczenia poprzez przeprowadzenie dodatkowych eksperymentów. Pierwszym z nich było umieszczenie w dwóch ampułach czystych enonów **46** i **47** rozpuszczonych w toluenie z dodatkiem kwasu *p*-toluenosulfonowego i wygrzewanie ich w 80°C przez 24 h. Po tym czasie na podstawie widm <sup>1</sup>H

NMR stwierdziłam, że w obu przypadkach ustaliła się taka sama równowaga, w której **46** i **47** występują w stosunku 5:1. Kolejnym z eksperymentów było umieszczenie w dwóch ampułach enonów **46** i **47** rozpuszczonych w metanolu z dodatkiem chlorku amonu i wygrzewanie ich w 50°C, czyli w warunkach prowadzenia reakcji otrzymywania tychże związków. Postęp ustalania się równowagi kontrolowałam za pomocą płytek TLC. Po 24 h nie zaobserwowałam żadnych zmian, więc dodałam do każdej ampuly bezwodnego chlorku cynku. Po 4 dniach zauważyłam, że w przypadku reakcji w której substratem był związek **47** ustaliła się równowaga (na podstawie <sup>1</sup>H NMR stosunek **46:47** wyniósł 2:1). W drugiej z reakcji nie obserwowałam na płycie TLC zmian, dlatego dodałam kolejną porcję ZnCl<sub>2</sub> i NH<sub>4</sub>Cl i dalej ogrzewałam w 50°C. Po dwóch dniach i w tym przypadku ustaliła się równowaga pomiędzy **46** i **47** (5:1), co ustaliłam na podstawie <sup>1</sup>H NMR. Oznacza to, że w wyniku reakcji hydroksyenonu **45** z pyłem cynkowym i NH<sub>4</sub>Cl w MeOH ustala się równowaga pomiędzy produktami **46** i **47**. Przeprowadzone eksperymenty wykazały, że termodynamicznie trwalszy jest związek **46**, co jest zgodne z intuicją, gdyż położenie ekwatorialne grupy izopropylowej wydaje się być energetycznie uprzywilejowane. Prawdopodobny mechanizm izomeryzacji, przebiegającej poprzez enol, przedstawiam poniżej (Schemat 5. 18).

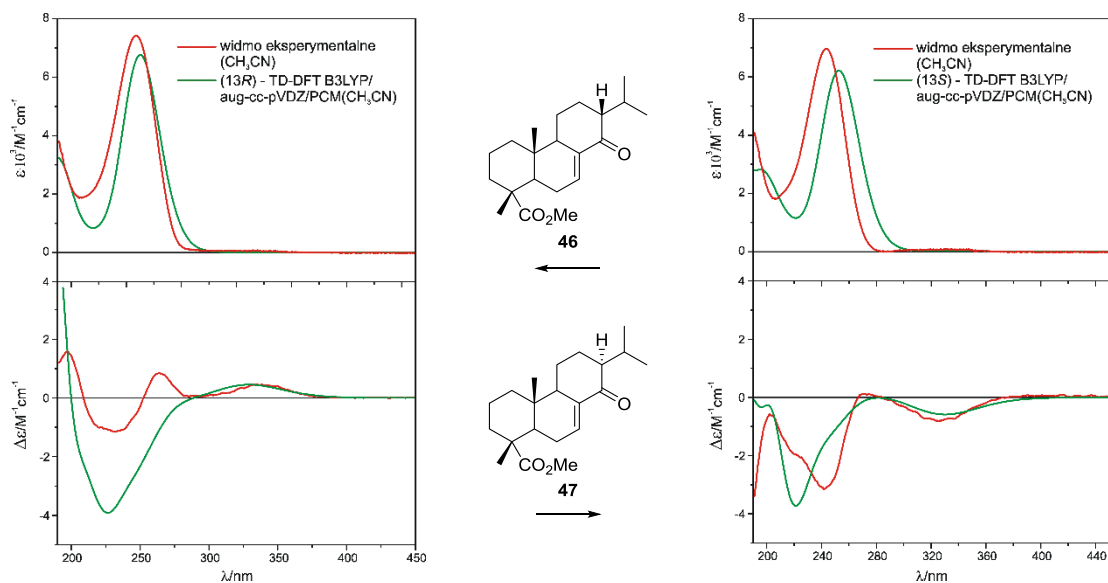


**Schemat 5. 18.** Mechanizm izomeryzacji.

Kolejnym problemem związanym z reakcją redukcji hydroksyenonu **45** było określenie struktury powstających produktów. Powstające związki **46** i **47** świeciły w UV na płycie TLC więc sądziłam, że są to enony. Na podstawie analizy ich widm NMR nie mogłam jednoznacznie stwierdzić, że w reakcji powstają dwa *cis*-enony. Ponieważ już wcześniej, dla enonów **26** i **28**, obserwowałam przeniesienie wiązania C=C na drugą stronę grupy karbonylowej, także i w tym przypadku nie mogłam wykluczać takiego przebiegu reakcji z utworzeniem *trans*-enonu. W przypadku związku **46** obecność wyraźnego dubletu septetów przy 2.47 ppm w widmie <sup>1</sup>H NMR pochodzącego od protonu przy węglu C(15) w ugrupowaniu izopropylowym świadczy o tym, że jest to *cis*-enon. Jednak w przypadku drugiego produktu reakcji **47** wyniki nie były tak jednoznaczne. Podejrzałam, że związek ten może być *trans*-enonem z wiązaniem podwójnym pomiędzy atomami C(12)-C(13). Ponieważ otoczenie spinowe w obu produktach jest podobne, jednoznaczne określenie struktury, a w szczególności położenia wiązania podwójnego w cząsteczce nie było możliwe, także na podstawie widm korelacyjnych 2D NMR.

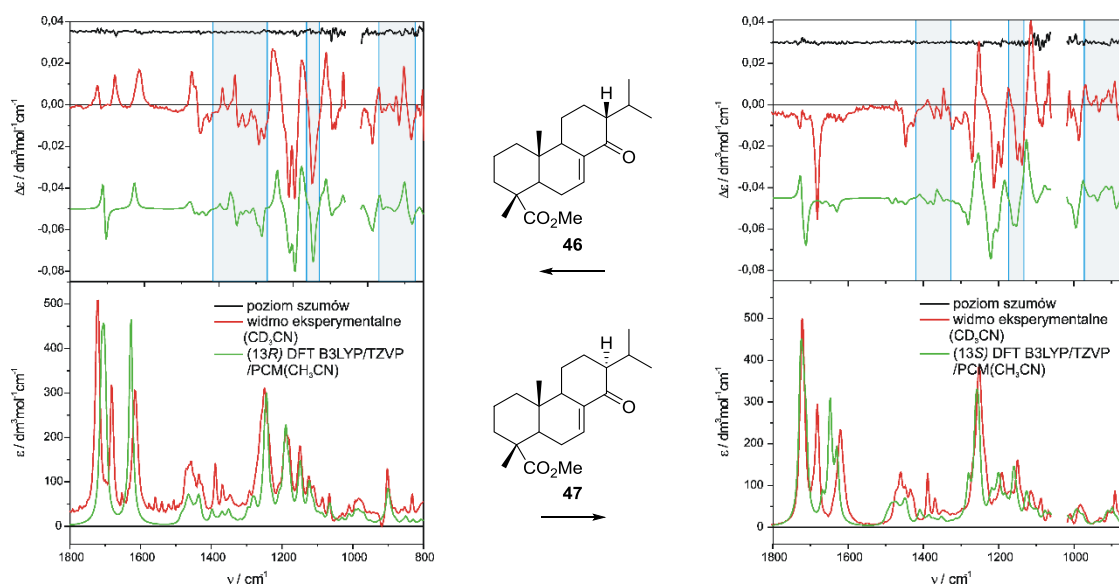
W rozwiązaniu struktur otrzymanych przeze mnie związków dużą pomoc otrzymałam od grupy Prof. Marka Potrzebowskiego z Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi. W tamtejszym laboratorium wykonane zostały widma techniką 2D NMR  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$  INADEQUATE związków **46** i **47**. Otrzymane wyniki pozwoliły na jednoznaczne określenie struktury otrzymanych związków jako dwóch diastereoizomerycznych *cis*-enonów. Na podstawie widm NMR nie było jednak możliwe określenie konfiguracji na atomie C(13). Do tego celu posłużyły metody chiraloptyczne: ECD i VCD wsparte obliczeniami TD-DFT. Również w tym przypadku nie mogłam zastosować rentgenowskiej analizy strukturalnej, gdyż nie udawało się otrzymać dla żadnego z powyższych *cis*-enonów odpowiedniego kryształu.

Aby określić konfigurację na atomie C(13) w otrzymanych enonach w pierwszym kroku wykonałam widma eksperymentalne ECD, a następnie porównałam je z widmami teoretycznymi otrzymanymi dla dwóch możliwych diastereoizomerów (Rys 5. 78). Obliczenia właściwości chiraloptycznych poprzedzone były analizą konformacyjną wykonaną w programach Conflex<sup>[32]</sup> i Spartan<sup>[34]</sup>, a optymalizację geometrii oraz symulację widm ECD i UV wykonałam w programie Gaussian<sup>[42]</sup>. Obliczenia te wykonałam na czterech różnych poziomach teorii B3LYP/TZVP, B3LYP/aug-cc-pVDZ, CAM-B3LYP/TZVP, CAM-B3LYP/aug-cc-pVDZ uwzględniając w każdym przypadku efekty rozpuszczalnikowe dla acetonitrylu z użyciem modelu PCM<sup>[41]</sup>. Najlepszą zgodność wyników eksperymentalnych z teorią otrzymałam w przypadku stosowania poziomu B3LYP/aug-cc-pVDZ. W przypadku enonu **46** otrzymane widma teoretyczne i eksperymentalne mają zbliżony przebieg (Rys 5. 78). Podczas gdy w zakresie efektu Cottona pochodzącego od przejścia  $n-\pi^*$  zgodność jest dobra, w zakresie odpowiadającym przejściu  $\pi-\pi^*$  obliczenia nie odzwierciedlają przebiegu krzywej eksperymentalnej. Dla drugiego z diastereoizomerów **47** otrzymałam bardzo dobrą zgodność widma eksperymentalnego z widmem teoretycznym wyznaczonym dla diastereoizomeru z grupą izopropylową w położeniu aksjalnym. Na tej podstawie z dużą dozą pewności mogłam związkowi **47** przypisać konfigurację atomu C(13) jako *S* (Rys 5. 78). Z kolei, ze względu na widoczne rozbieżności wynik przypisania otrzymany dla enonu **46** mogę traktować jedynie jako wskazówkę i może służyć on do wstępnego przypisania konfiguracji.



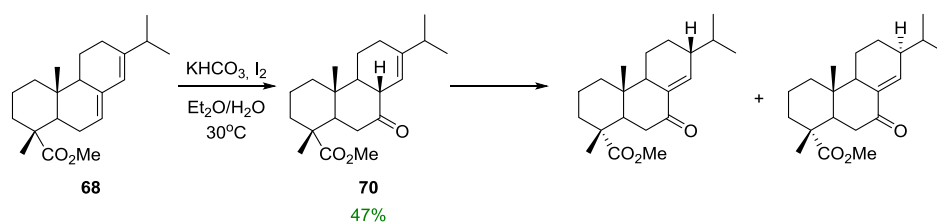
**Rys 5. 78.** Porównanie eksperymentalnych widm UV i ECD enonów **46** i **47** z krzywymi teoretycznymi. Korekta UV dla związku **46** wyniosła 7 nm „blue shift”, a dla **47** 4 nm „blue shift”.

Aby potwierdzić przypisanie konfiguracji absolutnej enonów **46** i **47** dokonane na podstawie wyników ECD, co ma szczególne znaczenie w przypadku pochodnej **46**, wykonałam dla obu enonów widma VCD i porównałam je z krzywymi teoretycznymi. Symulację widm VCD i IR wykonałam w programie Gaussian<sup>[42]</sup> na poziomie teorii B3LYP/TZVP/PCM(CH<sub>3</sub>CN), a do porównania z eksperymentem użyłam widm uśrednionych, uwzględniających udział procentowy znalezionych konformerów (Rys 5. 79). Analizując otrzymane wyniki zauważyłam dla obu związków wysoką zgodność w zakresie diagnostycznym, jakim jest zakres daktyloskopowy. Na podstawie wysokich poziomów ufności przypisania obliczonych przez program CompareVOA<sup>[46]</sup> potwierdziłam przypisanie dokonane na podstawie ECD. Dla związku **46** o konfiguracji 13R poziom ufności wynosi 100% zarówno w daktyloskopowej części widma, jak i całym zakresie pomiarowym. Z kolei dla enonu **47** o konfiguracji 13S poziom ufności dla zakresu daktyloskopowego wynosi 95%. Wartość obliczona dla całego zakresu pomiarowego jest niższa i wynosi 73%, ale ma to związek z rozbieżnościami widocznymi w części karbonylowej. Podsumowując, na podstawie zbieżnych wyników otrzymanych z dwóch technik chiraloptycznych jestem w stanie jednoznacznie przypisać konfigurację otrzymanym enonom. Związek **46** posiada konfigurację *R* na atomie węgla C(13), a **47** *S*.



Rys 5. 79. Porównanie eksperymentalnych widm VCD, IR enonów **46** i **47** z krzywymi teoretycznymi.

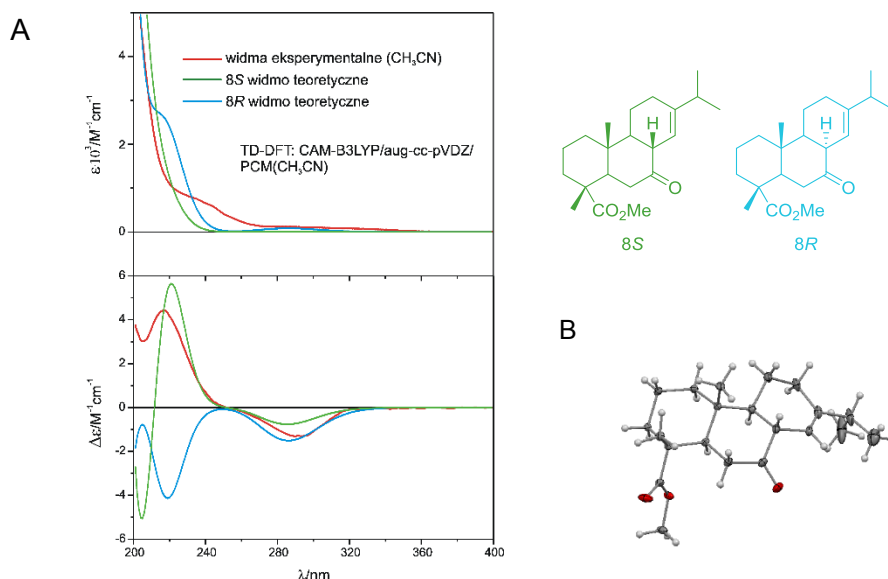
Wychodząc z kwasu abietynowego planowałam również otrzymać kolejne modelowe *cis*-enony zawierające grupę karbonylową w pozycji C(7), a wiązanie podwójne pomiędzy atomami węgla C(8)-C(14). W pierwszym etapie, na podstawie znanej z literatury reakcji, postanowiłam uzyskać  $\beta,\gamma$ -nienasycony keton **70**.<sup>[89]</sup> I tak, utlenienie jodem estru kwasu abietynowego **68** w obecności wodorowęglanu potasu w temperaturze 30°C pozwoliło mi na uzyskanie ketonu **70**. Reakcji tej nie należy prowadzić w wyższych temperaturach, gdyż jak twierdzą autorzy publikacji, już w 50°C następuje selektywne utlenianie wiązania podwójnego w pozycji C(13)-C(14) do  $\beta$ -epoksydu. Następnie, w wyniku izomeryzacji wiązania podwójnego w związku **70**, planowałam otrzymać dwa sprzężone *cis*-enony (Schemat 5. 19).



Schemat 5. 19. Planowana synteza modelowych *cis*-enonów.

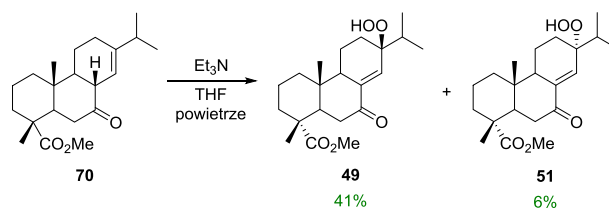
Ponieważ wykonane przeze mnie analizy oraz dane spektralne związku **70** były zgodne z danymi literaturowymi stwierdziłam, że otrzymałam związek o tej samej stereochemii na atomie węgla C(8) co autorzy publikacji. Postanowiłam sprawdzić jednak jak spektroskopia ECD sprawdziłaby się do określenia konfiguracji otrzymanego przeze mnie związku. I tak, na podstawie porównania widm eksperymentalnych UV i ECD z krzywymi teoretycznymi wyznaczonymi dla obu możliwych diastereoizomerów na poziomie B3LYP/TZVP/PCM(CH<sub>3</sub>CN) otrzymałam

potwierdzenie, że zsyntetyzowałam związek o konfiguracji 8S (Rys 5. 80). Strukturę związku **70** potwierdziłam również rentgenowską analizą strukturalną.



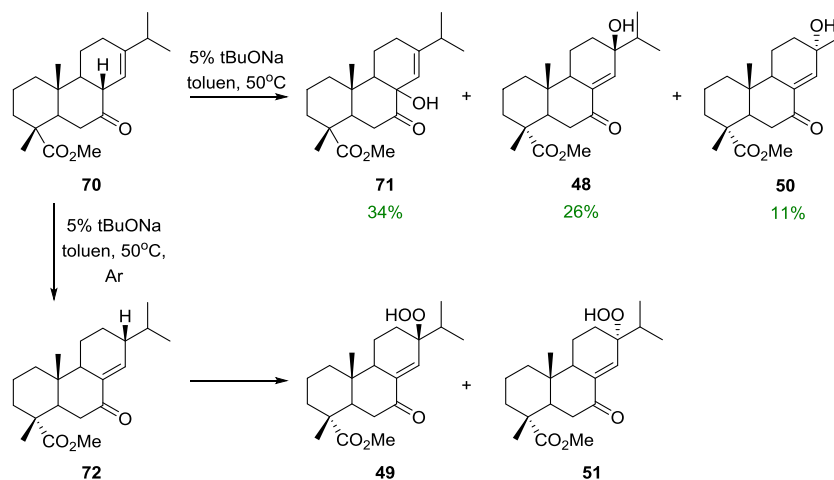
**Rys 5. 80.** A) Porównanie eksperymentalnych widm ECD, UV ketonu **70** z krzywymi teoretycznymi otrzymanymi dla obu możliwych diastereoizomerów. Korekta UV dla związku o konfiguracji 8S – 9 nm „blue shift”, dla 8R – 5 nm „blue shift”. B) Struktura rentgenowska związku **70**. Wszystkie atomy poza atomami wodoru przedstawione zostały jako elipsy z zastosowaniem domyślnego poziomu prawdopodobieństwa wynoszącego 50%.

Otrzymany  $\beta,\gamma$ -nienasycony keton **70** poddałam reakcji izomeryzacji wiązania podwójnego (Schemat 5. 20). Jako produktów oczekiwałam dwóch diastereoizomerów z chromoforem *cis*-enonowym (Schemat 5. 19). Reakcje sprzęgania mogłam przeprowadzić w warunkach kwaśnych i zasadowych. Próba otrzymania niepodstawionych *cis*-enonów w warunkach kwasowych nie powiodła się. Przy próbie izomeryzacji przeprowadzonej w toluenie z dodatkiem 5% molowych kwasu *p*-toluenosulfonowego następował rozkład substratu. Z kolei wybierając zasadę do przeprowadzenia reakcji musiałam wziąć pod uwagę obecność grupy estrowej. Dlatego też kolejną próbę otrzymania niepodstawionych *cis*-enonów przeprowadziłam z użyciem słabej zasady, a mianowicie trójetyloaminy. Z reakcji nie udało mi się wydzielić oczekiwanych produktów tylko dwa *cis*-enony z grupą nadtlenkową w pozycji  $\alpha$  do podwójnego wiązania **49** i **51** (Schemat 5. 20). Uznałam, że być może nastąpiło utlenienie tlenem z powietrza, dlatego też powtórnie wstawiłam reakcję z zastosowaniem beztlenowych warunków. Jednak i tym razem powstały tylko produkty **49** i **51**.



**Schemat 5. 20.**

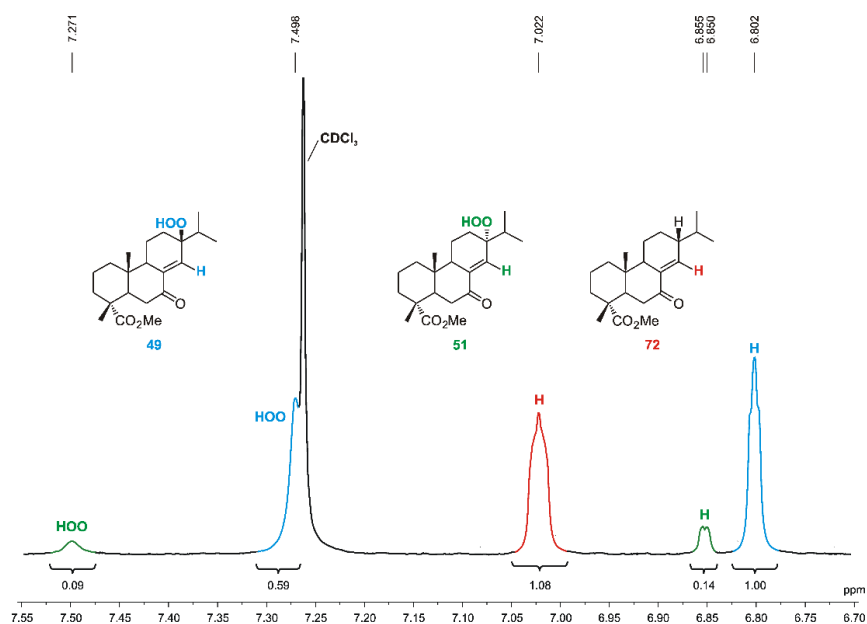
Kolejną próbę otrzymania niepodstawionych enonów zdecydowałam się przeprowadzić z użyciem mocniejszej zasady – *t*BuONa w toluenie w 50°C. Nieoczekiwanie w reakcji powstały trzy związki zawierające grupą hydroksylową **48**, **50** i **71**. Uznałam, że i w tym przypadku nastąpiło utlenienie związku **70** tlenem z powietrza. Dlatego też powtórzyłam reakcję używając sublimowanego *t*BuONa, bezwodnego toluenu w temperaturze pokojowej i w atmosferze argonu. Tym razem na płytce TLC zaobserwowałam powstawanie enonu **72** oraz śladowe ilości nadtlenczków **49** i **51**. Niestety próby oczyszczenia produktu **72** na płytce preparatywnej nie powiodły się. Zawsze otrzymywałam mieszaninę trzech wspomnianych związków co świadczy o tym, że niepodstawiony enon **72** jest nietrwały i ulega szybkiemu utlenieniu do nadtlenczków **49** i **51** (Schemat 5. 21).



**Schemat 5. 21.**

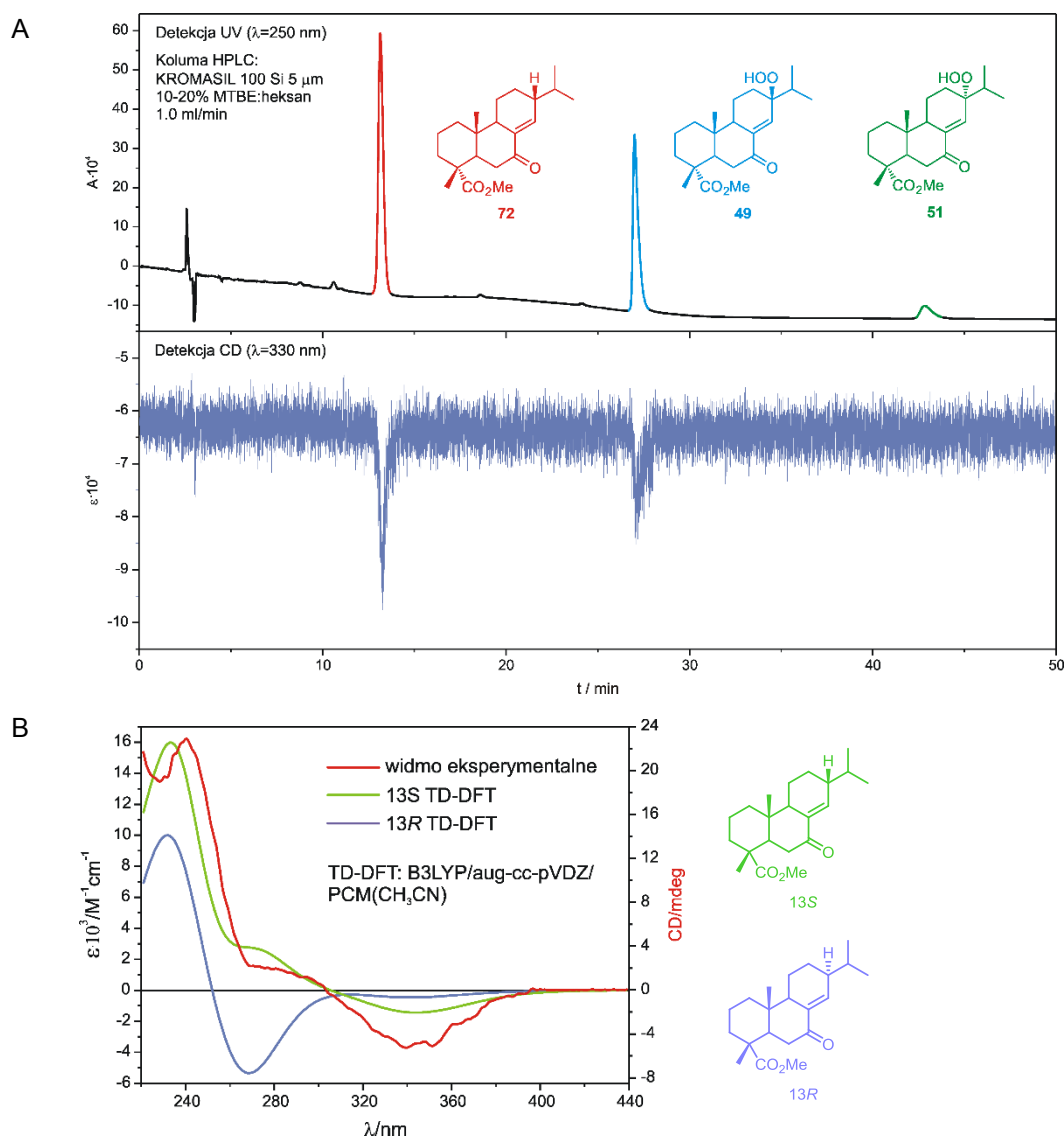
W związku z trudnościami z wydzieleniem czystego produktu **72** udało mi się zarejestrować jedynie widmo  $^1\text{H}$  NMR mieszaniny powstających enonów. Na podstawie porównania otrzymanego widma z widmami NMR wykonanymi dla oczyszczonych nadtlenczków **49** i **51** stwierdziłam, że sygnał przy 7.022 ppm pochodzi od protonu przy wiązaniu C=C enonu **72** (Rys 5. 81).





**Rys 5. 81.** Fragment widma  $^1\text{H}$  NMR mieszaniny enonów **49**, **51** i **72** obejmujący zakres protonów winylowych i grup wodoronadtlenkowych.

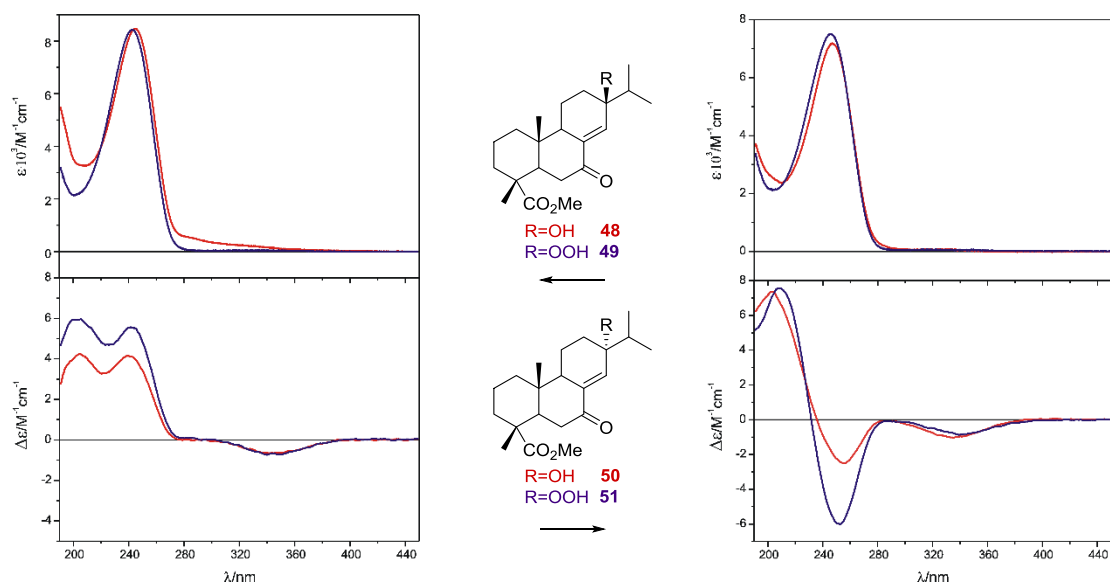
Aby określić stereochemię nietrwałego produktu **72** niezbędne było zastosowanie spektroskopii dychroizmu kołowego. W zespole XIII IChO PAN dysponowałam układem HPLC sprzężonym ze spektrofotometrem ECD, umożliwiającym rozdział w beztlenowych warunkach mieszaniny enonów **49**, **51** i **72**. System umożliwia ponadto zatrzymanie w celce pomiarowej eluentu i zmierzenie dla niego widma w całym zakresie spektralnym. W ten sposób zarejestrowałam widmo czystego enonu **72**. Następnie poprzez porównanie otrzymanego „*on line*” widma ECD z krzywymi teoretycznymi wyznaczonymi dla obu możliwych diastereoizomerów określiłam jego konfigurację. Optymalizacja geometrii znalezionych w programie Conflex<sup>[32]</sup> konformerów oraz symulacja widm ECD została wykonana w programie Gaussian<sup>[42]</sup> na poziomie teorii B3LYP/aug-cc-pVDZ. Widmo enonu **72** rejestrowane było w eluencie użytym do HPLC będącym mieszaniną eteru *tert*-butylometylowego i heksanu. Model PCM nie pozwala na uwzględnienie dwóch rozpuszczalników, dlatego też obliczenia przeprowadziłam oddzielnie dla heksanu, który dominował w eluencie oraz acetonitrylu jako rozpuszczalniku o zbliżonej polarności do użytego układu. W obu przypadkach uzyskałam zbieżne wyniki. Porównując eksperymentalne widmo ECD enonu **72** z krzywymi teoretycznymi możliwych diastereoizomerów lepszą zgodność otrzymałam dla tego o konfiguracji 8*S* (Rys 5. 82).



**Rys 5. 82.** Chromatogram rozdzielenia mieszaniny enonów **49**, **51** i **72** (A) oraz zarejestrowane „on line” widmo ECD **72** wraz z krzywymi obliczonymi dla dwóch możliwych diastereoizomerów (B).

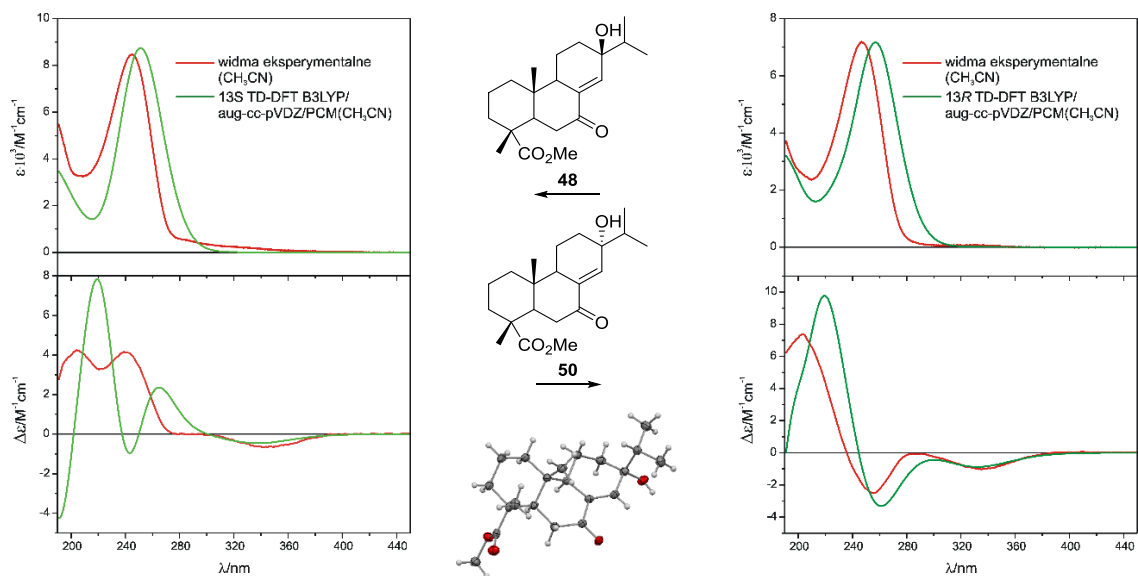
W kolejnym kroku określiłam stereochemię enonów z grupą hydroksylową **48** i **50** oraz nadtlennkową **49** i **51**. Porównując zmierzone widma ECD związków **49** i **51** z odpowiednimi eksperymentalnymi widmami hydroksyenonów **48** i **50**, na podstawie analogicznego przebiegu krzywych stwierdziłam że związki te prawdopodobnie posiadają tę samą stereochemię na atomie C(13) (Rys 5. 83). Określiłam ją metodami chiralnoptycznymi, na podstawie reguły Beechama<sup>[60]</sup>, zgodnie z którą znak efektu Cottona przy około 250 nm pochodzący od przejścia  $\pi-\pi^*$  jest zgodny ze znakiem kąta torsyjnego ugrupowania allilowego. I tak, dla enonów **48** i **49** znak efektu Cottona w zakresie diagnostycznym jest dodatni więc na tej podstawie mogłam przypisać konfigurację *S* na atomie węgla C(13), gdyż dla najniższej energetycznych konformerów kąt torsyjny był dodatni. Z kolei w widmie ECD zmierzonym dla związków **50** i **51** znak pasma diagnostycznego jest

ujemny, co zgadza się z ujemnym kątem torsyjnym ugrupowania allilowego w stereoizomerach o konfiguracji 13(*R*).



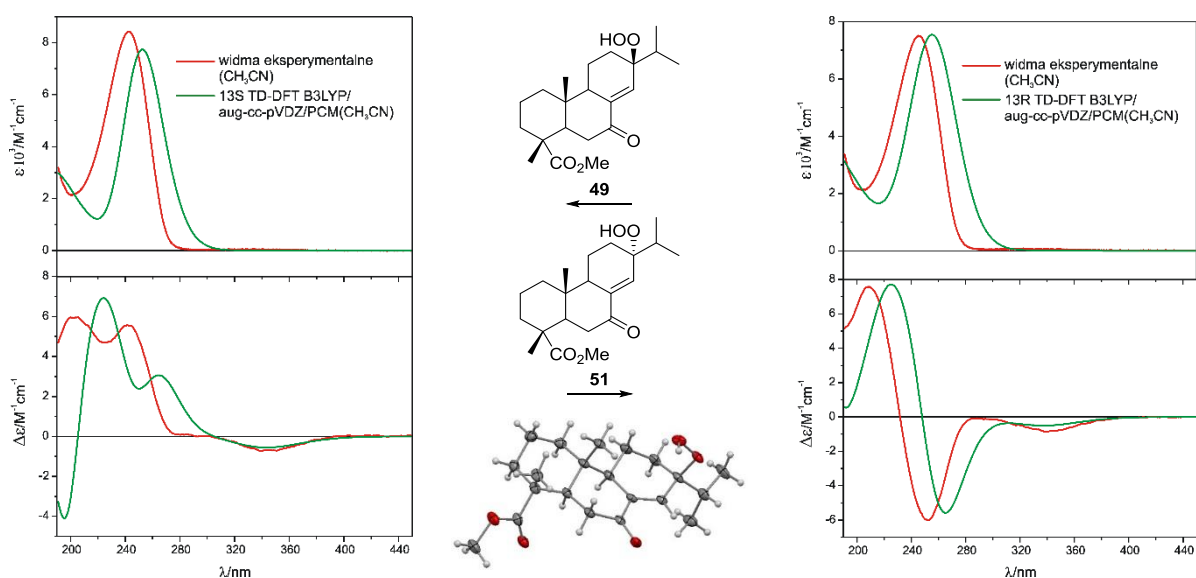
**Rys 5. 83.** Porównanie eksperymentalnych widm UV i ECD hydroksyenonów **48** i **50** z ich analogami z grupą nadtlenuką **49** i **51** (wszystkie widma zmierzone w CH<sub>3</sub>CN).

Po wstępnym przypisaniu konfiguracji enonom **48–51** w oparciu o regułę Beechama<sup>[60]</sup> postanowiłam sprawdzić czy taki sam wynik uzyskam w wyniku porównania eksperymentalnych widm ECD z krzywymi symulowanymi dla każdego z diastereoizomerów. Widma teoretyczne wyznaczyłam z uwzględnieniem populacji znalezionych konformerów. Analizę konformacyjną wykonałam w programie Conflex<sup>[32]</sup>, a optymalizację geometrii oraz symulację widm ECD i UV wykonałam w programie Gaussian<sup>[42]</sup> na poziomie teorii B3LYP/aug-cc-pVDZ/PCM(CH<sub>3</sub>CN). Dla hydroksyenonów **48** i **50** otrzymałam bardzo dobrą zgodność eksperymentu z teorią co pozwoliło na potwierdzenie przypisania konfiguracji na podstawie reguły Beechama<sup>[60]</sup> (Rys 5. 84). Prawidłowe przypisanie konfiguracji absolutnej związku **50** udało się również potwierdzić na podstawie rentgenowskiej analizy strukturalnej.



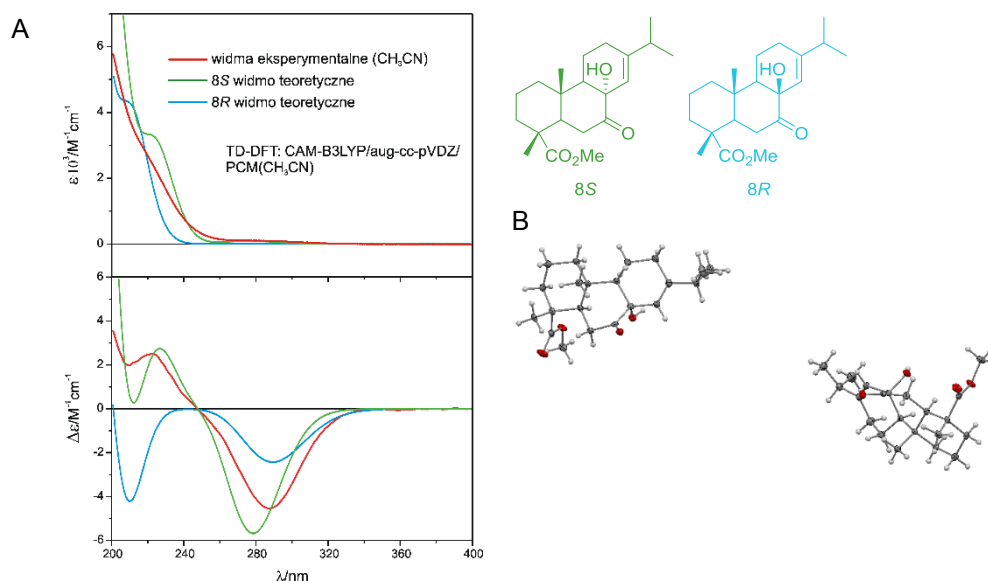
**Rys 5. 84.** Wyznaczone teoretyczne i eksperymentalne krzywe UV i ECD hydroksyenonów **48** i **50**. Korekta UV dla widm teoretycznych w obu przypadkach wyniosła 6 nm „blue shift”. Struktura otrzymana z rentgenowskiej analizy pojedynczego kryształu enonu **50**. Wszystkie atomy poza atomami wodoru przedstawione zostały jako elipsy z zastosowaniem domyślnego poziomu prawdopodobieństwa wynoszącego 50%.

Analogiczną symulację przeprowadziłam dla pochodnych **49** i **51**. Również i w tym przypadku otrzymałam dobrą zgodność widm teoretycznych z eksperymentalnymi potwierdzając tym samym przypisanie konfiguracji absolutnej na atomie C(13) otrzymane na podstawie reguły Beechama. I tak, związek **49** ma konfigurację *S*, a **50** *R* (Rys 5. 85). Wynik ten potwierdziłam rentgenowską analizą strukturalną enonu **49**.



**Rys 5. 85.** Wyznaczone teoretyczne i eksperymentalne krzywe UV i ECD enonów **49** i **51**. Korekta UV dla widm teoretycznych w obu przypadkach wyniosła 3 nm „blue shift” dla **49**, a 6 nm „blue shift” dla **51**. Struktura otrzymana z rentgenowskiej analizy pojedynczego kryształu enonu **49**. Wszystkie atomy poza atomami wodoru przedstawione zostały jako elipsy z zastosowaniem domyślnego poziomu prawdopodobieństwa wynoszącego 50%.

W reakcji ketonu **70** z *t*BuONa oprócz związków **48** i **50** otrzymałam również  $\beta,\gamma$  nienasycony keton **71** z grupą hydroksylową w pozycji C(8). Do określenia konfiguracji absolutnej otrzymanego związku również w tym przypadku posłużyły metody chiraloptyczne. Na podstawie porównania widm eksperymentalnych UV i ECD z widmami teoretycznymi wyznaczonymi dla dwóch możliwych diastereoizomerów stwierdziłam, że związek ten posiada konfigurację *S* na atomie C(8) (Rys 5. 86). Ustalona przeze mnie konfiguracja absolutna została potwierdzona wynikiem analizy rentgenostrukturalnej.



**Rys 5. 86.** A) Porównanie eksperymentalnych widm ECD, UV ketonu **71** z krzywymi teoretycznymi otrzymanymi dla obu możliwych diastereoizomerów. Korekta UV dla związku o konfiguracji 8*S* – 10 nm „red shift”, 8*R* bez korekty; B) Struktura rentgenowska związku **71**. Wszystkie atomy poza atomami wodoru przedstawione zostały jako elipsy z zastosowaniem domyślnego poziomu prawdopodobieństwa wynoszącego 50%.

## 6. Podsumowanie

Jednym z celów mojej pracy doktorskiej było sprawdzenie zakresu stosowalności obowiązujących dla *cis*-enonów reguł helikalności oraz wyjaśnienie źródła znanych wyjątków. W oparciu o przeprowadzone pomiary oraz obliczenia właściwości chiralnoptycznych próbowałam również sformułować nową regułę helikalności, która miałaby uniwersalny charakter dla wszystkich klas związków zawierających chromofor *cis*-enonowy. Szerokie badania dichroizmu kołowego połączone z metodami chemii teoretycznej nie pozwoliły mi jednak na jednoznaczne zdefiniowanie zależności pomiędzy strukturą a diagnostycznymi efektami Cottona obserwowanymi w eksperymentalnym widmie ECD. Jedynie dla enonów zawierających chromofor w pierścieniu pięcioczłonowym udało mi się znaleźć współzależność pomiędzy kątem torsyjnym „b” a znakiem pasma przy około 330 nm. Dla pochodnych z chromoforem w większym, sześcioczłonowym pierścieniu korelacja ta już jednak nie występuje. Oprócz reguły helikalności Kirka, badałam również możliwość zastosowania do określania znaku efektu Cottona pochodzącego od przejścia  $n-\pi^*$  projekcji typu oktantowego oraz helikalności chromoforu według definicji Gawrońskiego. Przeprowadzone badania wykazały, że żadna z powyższych reguł nie może być obdarzona pełnym zaufaniem, gdyż dla każdej wykazałam istnienie wyjątków. W przypadku pochodnych z podstawnikiem w pozycji allilowej sprawdzałam dodatkowo stosowalność reguły Beechama<sup>[60]</sup> do określania znaku efektu Cottona związanego z enonowym przejściem  $\pi-\pi^*$ , rozszerzając przy tym zakres jej działania o grupę nadtlenkową. Jednak i dla tej reguły wykazałam istnienie rozbieżności dla związków **43** i **44**.

Ze względu na to, że spektroskopia dichroizmu kołowego jest techniką czułą na zmiany geometrii i struktury elektronowej badanych układów sprawdziłam czy diagnostyczne z punktu widzenia obowiązujących reguł helikalności efekty Cottona związane są z właściwymi przejściami elektronowymi. I tak, na podstawie przeprowadzonych obliczeń i wizualizacji orbitali molekularnych wykazałam, że efekt Cottona przy około 330 nm jest związany wyłącznie z przejściem  $n-\pi^*$ . Z kolei kształt pasma przy około 250 nm, które powinno być efektem pochodzącym od przejścia  $\pi-\pi^*$  jest silnie zależne również od innych przejść elektronowych, w tym przejść z przeniesieniem ładunku. Ze względu na złożoną genezę ostatniego z efektów Cottona przy próbach wyjaśnienia wyjątków od reguł helikalności skupiłam się na przejściu  $n-\pi^*$  ze względu na jego jednoznaczny charakter.

Dużą część pracy poświęciłam próbom wyjaśnienia przyczyn odstępstw od wspomnianych reguł. Pomimo wnikliwych badań teoretycznych nie udało mi się określić ich źródła z uwagi na złożoność zależności widmo – struktura. Nie jest to wynikiem jedynie niesymetrycznej

konformacji pierścienia, w którym osadzony jest chromofor, tak jak postulowane to było we wcześniejszych pracach. W badaniach wykazałam istnienie zgodności kąta torsyjnego enonu z widmem ECD także przy obecności niesymetrycznych konformacji pierścienia cykloheksanonowego. Być może odstępstwa od reguł obserwowane w widmach elektronowego dichroizmu kołowego związane są z wpływem progresji wibronowych. Niestety na tym etapie badań nie jestem w stanie uwzględnić w symulacjach widm ECD tychże czynników, ponieważ metodologia prowadzenia takich obliczeń jest dopiero rozwijana przez grupy teoretyczne.<sup>[80]</sup> Odpowiedź na pytanie jak duży wpływ na przebieg widma mają progresje wibronowe mógłby dać pomiar techniką ACD.<sup>[61, 63]</sup> Ze względu na to, że obecnie na świecie nie ma odpowiedniej aparatury nie istnieje możliwość przeprowadzenia takiego eksperymentu.

Na podstawie przeprowadzonych badań chiraloptycznych mam podstawy sądzić, że na kształt i znak diagnostycznych efektów Cottona mogą mieć wpływ elementy geometrii spoza najbliższego otoczenia chromoforu. Tłumaczyłoby to rozbieżności otrzymane w wyniku obliczeń teoretycznych dla prostych cząsteczek jak 2-metylenocyklopentanon **14** oraz 2-metylenocykloheksanon **39** i bardziej rozbudowanych związków modelowych. Zarówno zsyntetyzowanych **25, 45, 47**, jak i teoretycznych **17, 34** czy **35**. W ramach pracy doktorskiej wykonałam również badania nad związkami o bardziej labilnej strukturze, jak pochodne santoniny i kwasu abietynowego. Również w obrębie tych związków znalazłam przypadki odstępstw od stosowanych dla ugrupowania enonowego reguł helikalności. Prowadzone dla tej grupy związków badania konformacyjne, oparte o eksperymentalne widma niskotemperaturowe i pomiary w różnych rozpuszczalnikach, stanowiły potwierdzenie prowadzonych przeze mnie badań teoretycznych.

Wykazałam również, że wsparcie eksperymentu obliczeniami wykonanymi z należytą starannością i uwagą, prowadzi do rzetelnych wyników. Specjalnie zaprojektowane do obliczeń właściwości chiraloptycznych bazy i funkcjonały uwzględniają większość zmian w geometrii i obecność części z podstawników. Prowadzą one w większości przypadków do wiarygodnych wyników. Należy więc pamiętać, że wsparcie teoretyczne eksperymentu jest obowiązkowe, ale też że bezkrytycznie przeprowadzona analiza teoretyczna może prowadzić do błędnych rezultatów.

W świetle przedstawionych wyników wydaje się, że raczej odchodzić się będzie od stosowania reguł helikalności. Będą one pełniły funkcje pomocnicze w badaniach stereochemicznych. Główną drogę określania konfiguracji absolutnej metodami chiraloptycznymi będzie stanowiło przewidywanie teoretycznych widm dichroizmu kołowego. Jest to ściśle

związane z ciągłym rozwojem chemii teoretycznej pozwalającym na coraz dokładniejsze obliczenia widm.

Rozważania dotyczące korelacji struktura – widmo ECD wymagały ode mnie uzupełnienia gamy dostępnych związków modelowych. Z sukcesem przeprowadziłam syntezę pięciu nowych *cis*-enonów steroidowych **26**, **28**, **30**, **31** i **33** oraz siedmiu opartych o szkielet kwasu abietynowego **45–51**. Wykazałam możliwość izomeryzacji enonu **26** do **28** związanej z przegrupowaniem wiązania podwójnego, postulując mechanizm enolizacji w warunkach kwasowych. Dla pochodnych abietynowych wykazałam, że możliwe jest określanie konfiguracji absolutnej cząsteczki z użyciem metod chiraloptrycznych wspartych obliczeniami DFT. W przypadku związków **45**, **46** i **47** obok elektronowego dichroizmu kołowego, korzystałam z jego oscylacyjnej odmiany. Takie podejście polegające na wykorzystaniu dwóch technik jest obecnie zalecane przez światowych specjalistów z dziedziny, gdyż jest uważane za pozwalające na uzyskanie pewnych wyników przypisania konfiguracji absolutnej substancji.

Ponadto na przykładzie enonów **45**, **46** i **47** wykazałam, że spektroskopia dichroizmu kołowego jest użytecznym narzędziem w analizie stereochemicznej, a szczególne znaczenie zyskuje w sytuacjach gdy inne powszechnie stosowane metody, jak NMR i rentgenowska analiza strukturalna, zawodzą bądź nie ma możliwości ich zastosowania.



## 7. Dorobek naukowy

Wyniki badań prowadzonych w ramach pracy doktorskiej zostały dotychczas opisane w trzech publikacjach oraz zaprezentowane w formie wystąpień ustnych lub posterów na konferencjach krajowych i międzynarodowych.

### ***Publikacje obejmujące wyniki badań prowadzonych w ramach pracy doktorskiej***

1. J. Frelek, A. Butkiewicz, M. Górecki, R.K. Wojcieszczyk, R. Luboradzki, M. Kwit, M. F. Rode, W. J. Szczepek, "Structure – chiroptical properties relationship of cisoid enones with an  $\alpha$ -methylenecyclopentanone unit"; *RSC Adv.* **2014**, *4*, 43977-43993;
2. A. Butkiewicz, M. Górecki, R. K. Wojcieszczyk, W. J. Szczepek, Jadwiga Frelek, "Structure – chiroptical properties relationship of cisoid enones with an  $\alpha$ -methylenecyclopentanone unit"; *Chem. Listy* **2014**, *108*, 127;
3. M. Masnyk, A. Butkiewicz, M. Górecki, R. Luboradzki, C. Bannwarth, S. Grimme, J. Frelek, "Synthesis and comprehensive structural and chiroptical characterization of enones derived from (-)- $\alpha$ -santonin by experiment and theory" *J. Org. Chem.* **2016**, przyjęte do druku

### ***Inne publikacje***

1. M. Woźnica, A. Butkiewicz, A. Grzywacz, P. Kowalska, M. Masnyk, K. Michalak, R. Luboradzki, F. Furche, H. Kruse, S. Grimme, J. Frelek, „Ring-Expanded Bicyclic  $\beta$ -Lactams: A Structure – Chiroptical Properties Relationship Investigation by Experiment and Calculations”; *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3306-3319
2. J. Frelek, M. Woznica, A. Butkiewicz, M. Kwit, P. Skowronek, J. Gawronski, "Some Inherently Chiral Chromophores – Empirical Rules and Quantum Chemical Calculations", rozdział książki "*Comprehensive Chiroptical Spectroscopy*"; John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, **2012**.

### ***Konferencje***

1. 6 Seminarium Naukowe Studentów Biotechnologii „SNSBio” – "Synteza, struktura, właściwości chiralnoptyczne oraz aktywność biologiczna analogów antybiotyków  $\beta$ -laktamowych" A. Leonowicz, Warszawa, 23.05.2009 (wystąpienie ustne);
2. 12<sup>th</sup> International Conference on Circular Dichroism and 5<sup>th</sup> Interdisciplinary Symposium on Biological Chirality – "Influence of aromatic chromophore on beta-lactams CD spectra

- in diagnostic region at around 220 nm"; A. Leonowicz, J. Frelek, E. Malinowska, Brescia (Włochy), 30.08 – 04.09.2009 (poster);
3. 3rd EuCheMS Chemistry Congress Chemistry - the Creative Force, "Synthesis, structure and chiroptical properties of steroidal cisoid enones", A. Butkiewicz, J. Frelek, R.K. Wojcieszczyk, W.J. Szczepiek, Norymberga (Niemcy), 29.08-02.09.2010 (poster);
  4. 22<sup>nd</sup> Conference on Isoprenoids – "Structure – chiroptical properties relationship of cisoid enones with an  $\alpha$ -methylene-cyclopentanone unit" A. Butkiewicz, M. Górecki, R.K. Wojcieszczyk, W.J. Szczepiek, J. Frelek; Praga (Czechy), 7-10.09.2014 (poster);
  5. VII Seminarium „Postępy w syntezie związków nieracemicznych”, „Dichroizm kołowy jako efektywne narzędzie w badaniach stereochemicznych *cis*-enonowych pochodnych kwasu abietynowego” A. Butkiewicz, M. Górecki, M. Masnyk, J. Frelek, Świeradów Zdrój, 15-18.10.2014 (komunikat ustny);
  6. IV Konferencja „Związki biologicznie czynne: aktywność, struktura, synteza”, „Zastosowanie metod chiraloptrycznych do określania konfiguracji absolutnej *cis*-enonowych pochodnych kwasu abietynowego” A. Butkiewicz, M. Górecki, M. Masnyk, J. Frelek, Białystok, 12-14.06.2015 (komunikat ustny);
  7. 15<sup>th</sup> International Conference on Chiroptical Spectroscopy, „Determination of stereochemistry of enones derived from abietic acid using chiroptical methods” A. Butkiewicz, M. Górecki, M. Masnyk, J. Frelek, Sapporo (Japonia), 30.08-3.09.2015 (poster).

### **Warsztaty**

1. Sesja Sprawozdawczo-Szkoleniowa Użytkowników KDM – 23-26.03.2011, Będlewo – „Synteza, struktura i właściwości chiraloptryczne steroidowych” (wystąpienie ustne i poster);
2. Warsztaty „Chiralność” – „Struktura, spektroskopia, stereochemia i synteza związków biologicznie aktywnych” 26-27.06.2014, Kraków – „Badanie efektów konformacyjnych i wpływu podstawników na widma ECD steroidowych *cis*-enonów” A. Butkiewicz, J. Frelek (poster);
3. "POWIEW OCEANU" Połączona Sesja Użytkowników Projektu POWIEW i KDM oraz inauguracja projektu OCEAN”, 26-30.05.2014, Jachranka – „Wyznaczanie teoretycznych widm ECD dla wybranych enonów” A. Butkiewicz (poster);

4. "OCEAN KOMPETENCJI" Sesja Użytkowników Centrum KDM oraz Centrum Kompetencji OCEAN, 25-27.05.2015, Jachranka – „Wyznaczanie teoretycznych widm dichroizmu kołowego wybranych *cis*-enonów” A. Butkiewicz (poster).

### **Szkolenia**

1. Cykl szkoleń aparaturowych organizowanych przez ABLE&JASCO w Warszawie w latach 2009-2012 dotyczących:
  - a. systemu Biotage Personal Flash Master Chromatography, VI 2009;
  - b. kriostatu Oxford Instruments® do pomiarów widm ECD w zakresie temperatur od –196 do +60°C, X 2010;
  - c. analitycznego HPLC z detekcją ECD do rozdzielania mieszanin racemicznych i wzbogaconych enancjomerycznie związków organicznych z zastosowaniem programu ChromNAV Chromatography Data System, 15 – 16 VI 2011;
  - d. obsługi spektrometru JASCO® FT/IR-6200 z przystawką ATR, IX 2011;
  - e. spektropolarymetru ORD z przystawką termostatującą Peltier, FDCD oraz automatycznego titratora do analizy związków organicznych, II 2012;
  - f. semi-preparatywnego HPLC z detekcją UV-VIS, II 2012;przystawka do ciała stałego
2. Seminarium szkoleniowe (30 godz.) p.t. „Modelowanie w chemii organicznej”, Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, X 2009 – I 2010;
3. “International Summer School on Molecular Spectroscopy ” Oppurg (Niemcy), 30.08-04.09.2010;
4. Szkolenie z technik CD organizowane przez firmę ABLE&JASCO, Budapeszt (Węgry), 25.09-1.10.2010;
5. Szkolenie z obsługi VCD (ChiralIR-2XTM, Dual PEM) z kontrolerem temperatury i celą rotującą (SyncRoCel) zorganizowane przez BioTools, Warszawa, 27 I 2012;
6. „Migracja obliczeń na system Hydra” organizowane przez ICM UW, Warszawa, 15.04.2014.

## 8. Część eksperymentalna

### 8.1. Metody spektroskopowe

Widma protonowego rezonansu magnetycznego  $^1\text{H}$  NMR oraz węglowego rezonansu magnetycznego  $^{13}\text{C}$  NMR wykonano na aparatach Varian Mercury 400 MHz, Bruker DRX 500 MHz, Varian VNMRS 500 MHz lub Varian VNMRS 600 MHz. Wszystkie widma NMR wykonano w deuterowanych rozpuszczalnikach, chloroformie lub benzenie. Jako wzorca wewnętrznego używano chloroformu lub tetrametylosilanu. Przesunięcia chemiczne podano w ppm w skali  $\delta$ . Widma w podczerwieni IR rejestrowałam przy pomocy spektrofotometru Perkin-Elmer FT-IR Spectrum 2000 lub JASCO FT-IR 6200. Widma w ultrafiolecie UV mierzyłam w acetonitrylu przy pomocy spektrofotometru Cary 100 lub JASCO V-670. Spektrogramy masowe MS wykonano na spektrometrze AMD 604 Inectra GmbH, API365 i API3000 Applied Biosystems lub AutoSpec Premier Waters. Procentowe zawartości pierwiastków w związkach organicznych wyznaczano na analizatorze elementarnym Vario EL III firmy Elementar. Skręcalność właściwą wyznaczałam na polarymetrze JASCO P-2000. Temperatury topnienia oznaczałam w bloku Koflera firmy Boetius. Rentgenowska analiza strukturalna wykonywana była na dyfraktometrach rentgenowskich Mach3 z detektorem KappaApexII i KUMA Diffraction KM-4.

Widma CD rejestrowałam w zakresie 180-450 nm, w temperaturze pokojowej na spektrofotometrach JASCO J-715 i JASCO J-815, używając kuwet kwarcowych o długości drogi optycznej od 0.05 cm do 1 cm. Roztwory do pomiarów CD w temperaturze pokojowej sporządzałam w rozpuszczalnikach przeznaczonych do celów spektralnych. Pomiar niskotemperaturowe ECD wykonano z wykorzystaniem kriostatu Optistat, Oxford Instrumets. Pomiar widm VCD w roztworze wykonano na spektrometrze ChiralIR-2X<sup>TM</sup> DualPEM BioTools.

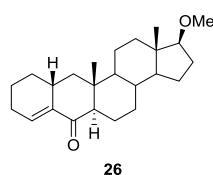
Przebieg reakcji kontrolowałam za pomocą chromatografii cienkowarstwowej na gotowych płytkach z folii aluminiowej pokrytych żel krzemionkowym firmy Merck (TLC – żel krzemionkowy 60 F 245. 0.2 mm). Produkty reakcji oczyszczano na żelu krzemionkowym 60 (0.040 – 0.063 mm) firmy Merck lub na płytce preparatywnej pokrytej żel krzemionkowym 60 F 245 firmy Merck.

## 8.2. Otrzymywanie związków modelowych

### 17β-metoksy-2β,4',5',6'-tetrahydrobenzo[2,3]-5α-androst-3(3')-en-4-on (26)

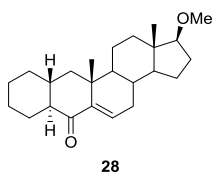
### 17β-metoksy-2β,3α,3',4',5',6'-heksahydrobenzo[2,3]androst-5-en-4-on (28)

Do roztworu steroidu **58** (81 mg; 0.216 mmol) w benzenie (40 ml) w temperaturze wrzenia dodano kwas *p*-toluenosulfonowy (50 mg; 0.29 mmol). Po 3h mieszaninę reakcyjną wylano do nasyconego roztworu NaHCO<sub>3</sub> i ekstrahowano toluenem. Warstwę organiczną przemyto nasyconym roztworem NaCl i osuszono bezwodnym MgSO<sub>4</sub>. Następnie usunięto rozpuszczalnik, a surowy produkt oczyszczano z użyciem płytek preparatywnych TLC (2.5% AcOEt w toluenie). Otrzymano dwa krystaliczne produkty: **26** 26 mg (33 %) i **28** 30 mg (39%).



**(26)** t.t. 183-185°C; α<sub>D</sub> = +50.07 (c = 0.40; CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR: δ<sub>H</sub> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 0.74-0.87 (m, 2H), 0.76 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.93-1.02 (m, 1H), 1.11 (t, *J*=12.8 Hz, 1H), 1.15-1.39 (m, 6H), 1.42-1.68 (m, 4H), 1.73-1.87 (m, 3H), 1.89-1.96 (m, 2H), 1.97-2.03 (m, 2H), 2.07 (dd, *J*=13.3, 7.7 Hz, 1H), 2.12-

2.22 (m, 2H), 2.42-2.52 (m, 1H), 3.22 (t, *J*=8.3 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 6.42-6.45 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR: δ<sub>C</sub> (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 11.7, 14.6, 20.8, 21.1, 21.8, 22.2, 23.2, 25.9, 27.7, 30.3, 30.7, 33.5, 34.7, 34.8, 38.0, 38.2, 42.9, 44.4, 51.1, 53.9, 57.8, 58.9, 90.7, 132.8, 140.2, 203.7; IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2935, 2850, 1679, 1624, 1452, 1110, 1095; **Analiza elementarna** dla C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>: znalezione C: 80.84-80.96%; H: 9.93-10.03%; obliczone C: 80.85%; H:10.18%.



**(28)** t.t. 163-164°C; α<sub>D</sub> = -52.58 (c = 0.40; CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR: δ<sub>H</sub> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 0.78 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.97-1.34 (m, 8H), 1.38-1.88 (m, 13H), 1.96 (dt, *J*=9.0, 3.5 Hz, 1H), 1.99-2.07 (m, 1H), 2.10-2.15 (m, 1H), 2.18 (dt, *J*=19.4, 5.2 Hz, 1H), 3.24 (t, *J*=8.3 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 6.23 (dd, *J*=4.9, 2.3

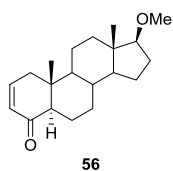
Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR: δ<sub>C</sub> (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 11.6, 20.8, 22.3, 23.3, 25.5, 25.7, 25.9, 27.6, 31.0, 31.2, 34.6, 36.4, 37.8, 38.9, 42.8, 45.0, 49.6, 51.5, 54.7, 57.9, 90.6, 130.1, 146.3, 204.8; IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2930, 2853, 1680, 1631, 1449, 1304, 1134, 1102; **Analiza elementarna** dla C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>: znalezione C: 81.00-81.05%; H: 10.06-10.29%; obliczone C: 80.85%; H:10.18%.

### 17β-metoksy-5(6)-androst-4-on (30)

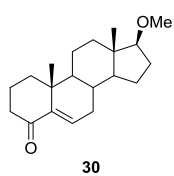
### 17β-metoksy-2-androst-4-on (56)

Mieszaninę steroidu **55** (2.7 g; 7.04 mmol), węglanu litu (780 mg; 10.56 mmol), chlorku litu (895 mg; 21.12 mmol) i dimetyloformamidu (20 ml) ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 3h. Następnie mieszaninę poreakcyjną wylano do wody i ekstrahowano trzykrotnie eterem dietylowym. Ekstrakt organiczny przemyto 5% roztworem kwasu solnego, nasyconym roztworem

NaHCO<sub>3</sub>, osuszono bezwodnym MgSO<sub>4</sub> i usunięto rozpuszczalnik. Surowy produkt reakcji chromatografowano na żelu krzemionkowym (10% AcOEt w heksanie). Otrzymano 1.8 g (85%) mieszaniny produktów **56** i **30**. Związki te rozdzielono dalej na żelu krzemionkowym (10% AcOEt : toluen) uzyskując 1.6 g (75%) krystalicznego związku **56** i 0.2g (9%) krystalicznego *cis*-enonu **30**.



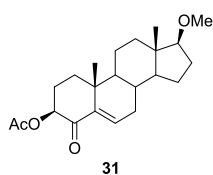
**(56):** t.t. 157-158°C;  $\alpha_D = +39.38$  (c = 0.25; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR:**  $\delta_H$  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 0.76 (s, 3H), 0.79-0.85 (m, 1H), 0.86 (s, 3H), 0.94-1.02 (m, 2H), 1.15-1.24 (m, 1H), 1.25-1.40 (m, 4H), 1.44-1.55 (m, 2H), 1.57-1.64 (m, 1H), 1.80 (dq,  $J=13.0, 3.2$  Hz, 1H), 1.94 (dt,  $J=12.4, 3.2$  Hz, 1H), 1.98-2.05 (m, 2H), 2.17-2.24 (m, 2H), 2.38-2.43 (m, 1H), 3.23 (t,  $J=8.3$  Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 5.99 (dd,  $J=10.0, 3.0$  Hz, 1H), 6.79 (ddd,  $J=10.0, 6.0, 2.2$  Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR:**  $\delta_C$  (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 11.6, 13.2, 20.2, 20.7, 23.2, 27.6, 30.2, 34.7, 37.8, 40.3, 40.7, 42.9, 51.0, 54.3, 55.8, 57.8, 90.7, 128.9, 146.5, 201.3; **IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2962, 2931, 2896, 2840, 2820, 1670, 1394, 1120, 1097; **HR MS (EI)** dla [M]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>: znalezione 302.22607, obliczone 302.22458.



**(30):** t.t. 138-140°C;  $\alpha_D = -162.01$  (c = 0.43; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR:**  $\delta_H$  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 0.79 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.99-1.04 (m, 1H), 1.11 (dt,  $J=11.4, 4.6$  Hz, 1H), 1.21-1.34 (m, 2H), 1.36-1.43 (m, 1H), 1.45-1.54 (m, 2H), 1.55-1.66 (m, 3H), 1.68-1.74 (m, 1H), 1.87-1.93 (m, 2H), 1.95-2.00 (m, 1H), 2.01-2.07 (m, 1H), 2.18-2.30 (m, 2H), 2.51-2.56 (m, 1H), 3.25 (t,  $J=8.2$  Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 6.42 (dd,  $J=5.0, 2.7$  Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR:**  $\delta_C$  (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 11.5, 19.3, 21.0, 21.3, 23.2, 27.6, 31.0, 31.3, 36.2, 37.8, 38.7, 40.1, 42.8, 49.3, 51.5, 57.9, 90.6, 132.2, 145.5, 203.1; **IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2965, 2940, 2910, 2895, 2852, 2831, 1686, 1630, 1266, 1202, 1138, 1108; **HR MS (EI)** dla [M]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>: znalezione 302.22534, obliczone 302.22458.

### 3 $\beta$ -acetoksy-17 $\beta$ -metoksy-5(6)-androsen-4-on (**31**)

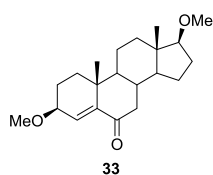
Do oziębionego do temperatury -5°C roztworu steroidu **62** (170 mg; 0.449 mmol) w pirydynie (5 ml) wkropiono chlorek tionylu (0.5 ml; 6.9 mmol) i mieszanie kontynuowano przez 2h. Mieszaninę poreakcyjną wylano na kostki lodu a następnie ekstrahowano octanem etylu. Ekstrakt organiczny przemyto 5% roztworem kwasu solnego, osuszono bezwodnym MgSO<sub>4</sub> i usunięto rozpuszczalnik. Surowy produkt reakcji chromatografowano na żelu krzemionkowym (10% AcOEt w heksanie). Otrzymano 124 mg (69%) krystalicznego produktu **31**.



t.t. 142-143°C;  $\alpha_D = -106.99$  ( $c = 0.44$ ;  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H NMR}$** :  $\delta_{\text{H}}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 0.78 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.13 (dt,  $J=11.6, 4.4$  Hz, 1H), 1.21-1.35 (m, 2H), 1.39-1.53 (m, 2H), 1.53-1.65 (m, 5H), 1.67-1.75 (m, 1H), 1.97 (dt,  $J=12.4, 3.3$  Hz, 1H), 2.00-2.10 (m, 3H), 2.12-2.16 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.22 (dt,  $J=19.7, 5.2$  Hz, 1H), 3.25 (t,  $J=8.3$  Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 5.21 (dd,  $J=12.5, 7.1$  Hz, 1H), 6.37 (dd,  $J=4.9, 2.6$  Hz, 1H);  **$^{13}\text{C NMR}$** :  $\delta_{\text{C}}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 11.5, 20.8, 20.9, 21.4, 23.3, 25.7, 27.6, 31.0, 31.3, 34.6, 37.6, 39.2, 42.8, 49.2, 51.3, 57.9, 76.1, 90.5, 133.7, 144.7, 170.2, 197.6; **IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2977, 2931, 2904, 2868, 1751, 1710, 1642, 1370, 1235, 1101, 1074, 898; **HR MS (EI)** dla  $[\text{M}]^+$   $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4$ : znalezione 360.2304, obliczone 360.2301.

### (3 $\beta$ ,17 $\beta$ )-dimetoksy-4-androsten-6-on (33)

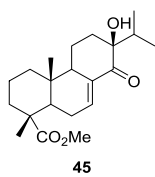
Roztwór steroidu **67** (500 mg; 1.43 mmol) w pirydynie (25 ml) oziębiono do temperatury  $-5^\circ\text{C}$ . Następnie do mieszanego roztworu wkroplono chlorek tionylu (2.5 ml; 34.4 mmol) i mieszanie kontynuowano przez 2h. Mieszaninę poreakcyjną wylano na kostki lodu a następnie ekstrahowano eterem dietylowym. Ekstrakt organiczny przemyto 5% roztworem kwasu solnego, osuszono bezwodnym  $\text{MgSO}_4$  i usunięto rozpuszczalnik. Surowy produkt reakcji chromatografowano na żelu krzemionkowym (5% Aceton w heksanie). Otrzymano 277 mg (58%) krystalicznego produktu **33**.



t.t. 136-137°C;  $\alpha_D = -43.44$  ( $c = 0.65$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  **$^1\text{H NMR}$** :  $\delta_{\text{H}}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 0.79 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.06-1.12 (m, 1H), 1.18-1.33 (m, 3H), 1.40-1.54 (m, 3H), 1.56-1.67 (m, 3H), 1.79-1.83 (m, 1H), 1.86-1.90 (m, 2H), 1.97-2.08 (m, 3H), 2.55 (d,  $J=11.6$  Hz, 1H), 3.25 (t,  $J=8.3$  Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.83 (ddd,  $J=10.1, 6.0, 1.9$  Hz, 1H), 6.29 (t,  $J=1.7$  Hz, 1H);  **$^{13}\text{C NMR}$** :  $\delta_{\text{C}}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 11.5, 19.8, 20.6, 23.1, 24.5, 27.5, 33.9, 34.7, 37.4, 38.4, 43.0, 45.8, 51.3, 51.6, 55.8, 57.9, 75.5, 90.3, 130.3, 146.6, 202.1; **IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2964, 2931, 2861, 2825, 1692, 1635, 1252, 1232, 1200, 1176, 1100; **HR MS (EI)** dla  $[\text{M}]^+$   $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3$ : znalezione 332.23422, obliczone 332.23515.

### Ester metylowy 13 $\beta$ -hydroksyabiet-7(8)-en-14-onu (45)

Związek **69** (1.2 g; 3.51 mmol) rozpuszczono w 60 ml destylowanego  $\text{CCl}_4$  i dodano  $\text{PhSeSePh}$  (1.6 g; 5.26 mmol) i 5.5M *t*-BuOOH w dekanie (1.5 ml; 14.04 mmol). Po 2h rozłożono nadmiar *t*-BuOOH 2 ml *i*-PrOH. Po odparowaniu rozpuszczalnika surowy produkt reakcji oczyszczano na żelu krzemionkowym (5% AcOEt w heksanie). Otrzymano 1.1 g (90%) oleju **45**.

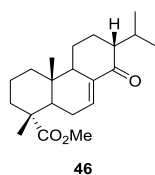


$\alpha_D = +62.79$  ( $c = 0.43$ ;  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H NMR}$** :  $\delta_{\text{H}}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 0.76 (s, 3H), 0.81 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.91 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.11-1.19 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.27-1.38 (m, 1H), 1.58-1.63 (m, 2H), 1.64-1.79 (m, 3H), 1.81-2.20 (m, 7H), 2.26-2.32 (m, 1H), 2.99 (bs, 1H), 3.67 (s, 3H), 6.98-7.01 (m, 1H);  **$^{13}\text{C NMR}$** :  $\delta_{\text{C}}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 13.6, 16.2, 16.6, 16.6, 17.9, 19.0, 26.5, 31.6, 34.9, 35.6, 37.1, 37.7, 44.2, 46.2, 51.1, 52.0, 77.7, 135.4, 137.9, 178.6, 204.2; **IR** (film z  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3483, 2949, 2872, 1725, 1685, 1613, 1460, 1388, 1252, 1190, 1148, 1127, 1023, 946, 902, 735; **HR MS (EI)** dla  $[\text{M}]^+$   $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$ : znalezione 348.2301, obliczone 348.2301.

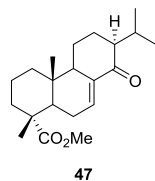
### Ester metylowy 13 $\beta$ (H)-abiet-7(8)-en-14-onu (46)

### Ester metylowy 13 $\alpha$ (H)-abiet-7(8)-en-14-onu (47)

Roztwór hydroksyenuonu **45** (719 mg; 2.06 mmol) w MeOH (25 ml) ogrzano do 50°C i dodano pył cynkowy (1.3 g; 0.02 mol) i  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (140 mg; 2.62 mmol). Reakcję ogrzewano dodając po 7 i 14 dniach pył cynkowy (0.7 g; 0.01 mol) i  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (70 mg; 1.31 mmol). Po 3 tygodniach mieszaninę poreakcyjną przesączono przez lejek Schöta. Przesącz wylano do wody i ekstrahowano eterem dietylowym. Warstwę organiczną przemyto nasyconym roztworem NaCl i następnie osuszono bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Po usunięciu rozpuszczalnika surowy produkt reakcji chromatografowano na żelu krzemionkowym (5% AcOEt w heksanie). Otrzymano 327 mg (48%) krystalicznego produktu **46** i 114 mg (17%) krystalicznego produktu **47**.



**(46)** t.t. 75-76°C;  $\alpha_D = +30.49$  ( $c = 0.49$ ;  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H NMR}$** :  $\delta_{\text{H}}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , ppm): 0.61 (s, 3H), 0.82 (td,  $J = 12.7, 4.7$  Hz, 1H), 0.88 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.91 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.94 (qd,  $J = 12.7, 2.5$  Hz, 1H), 1.14 (qd,  $J = 13.0, 2.4$  Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.30-1.43 (m, 2H), 1.48-1.59 (m, 3H), 1.59-1.65 (m, 1H), 1.74-1.87 (m, 5H), 2.08 (dd,  $J = 9.8$  Hz, 7.0 Hz, 1H), 2.71 (septed of d,  $J = 6.9, 3.3$  Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 6.96-7.00 (m, 1H);  **$^{13}\text{C NMR}$** :  $\delta_{\text{C}}$  (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , ppm): 14.1, 17.0, 18.29, 18.32, 20.5, 22.3, 22.7, 26.3, 27.5, 34.8, 37.3, 38.0, 44.3, 46.3, 51.5, 53.1, 54.8, 135.0, 137.4, 177.8, 199.1; **IR** (film z  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2949, 2870, 1726, 1685, 1618, 1245, 1188, 1146, 902; **HR MS (EI)** dla  $[\text{M}]^+$   $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3$ : znalezione 332.2349, obliczone 332.2351.

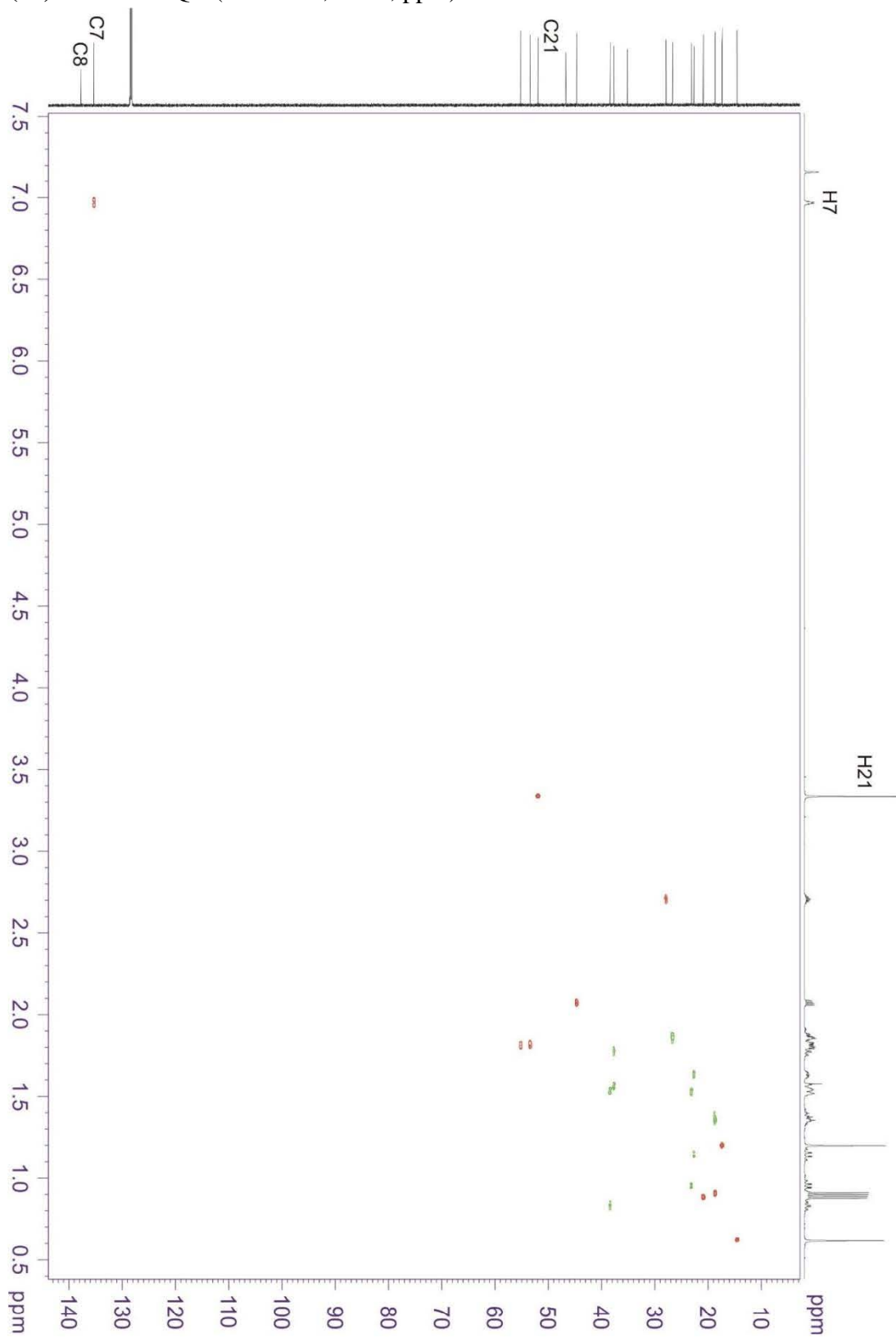


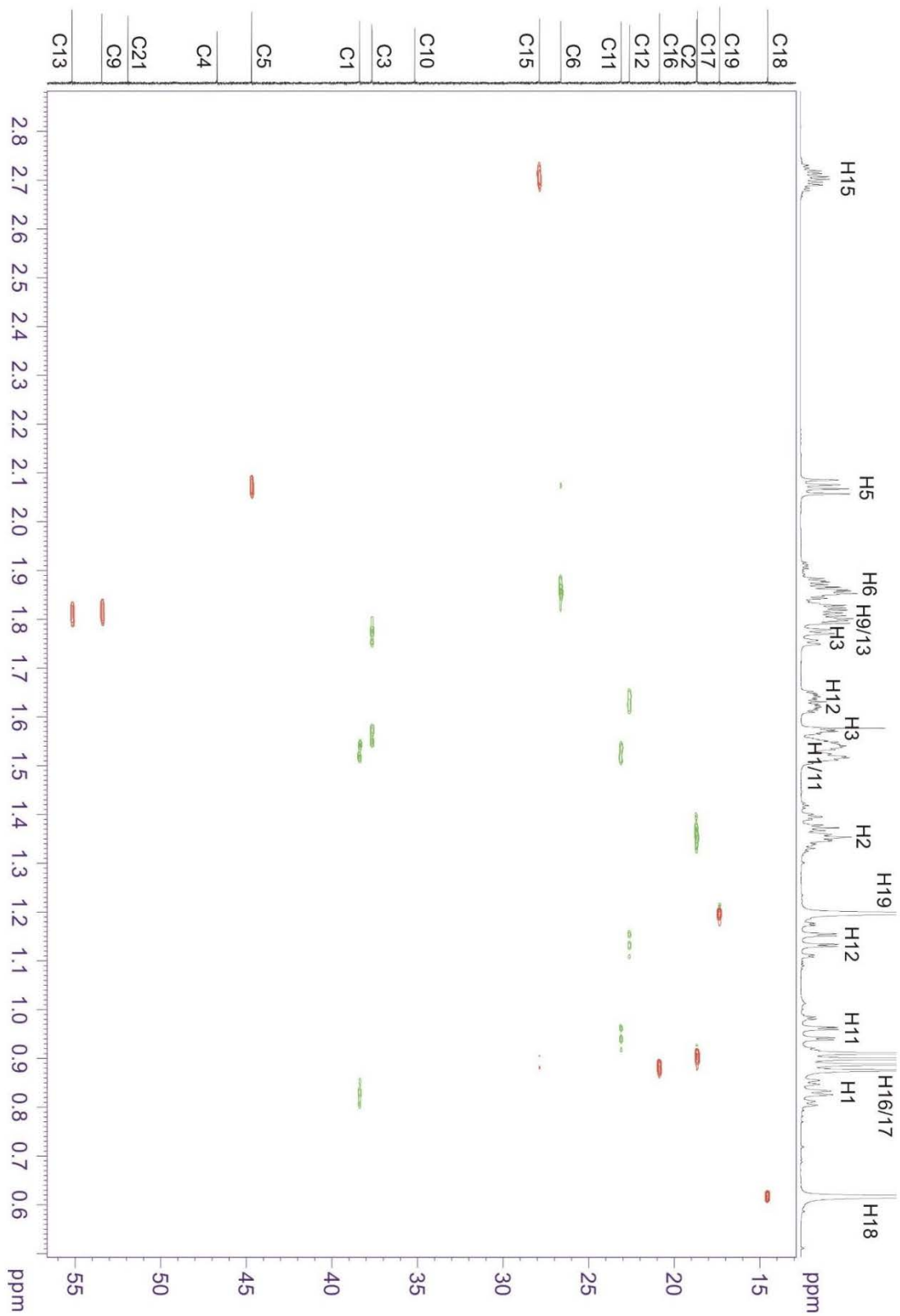
**(47)** t.t. 84-85°C;  $\alpha_D = -86.15$  ( $c = 0.67$ ; EtOH);  **$^1\text{H NMR}$** :  $\delta_{\text{H}}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , ppm): 0.61 (s, 3H), 0.77-0.85 (m, 1H), 0.82 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 0.97 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.15 (dd,  $J = 12.5, 4.4$  Hz, 1H), 1.46-1.51 (m, 1H), 1.54-1.57 (m, 1H), 1.65 (dq,  $J = 13.9, 4.2$  Hz, 1H), 1.74-1.90 (m, 4H), 1.97-2.06 (m, 2H), 2.10 (dd,  $J = 9.5, 7.3$  Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 6.80-6.82 (m, 1H);  **$^{13}\text{C NMR}$** :  $\delta_{\text{C}}$  (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , ppm): 14.0, 17.0, 18.3, 18.9, 19.4, 21.1, 23.8, 26.1, 27.5, 34.9, 37.3, 38.1, 44.5, 46.4, 51.5, 51.7, 53.2, 133.7, 138.0, 177.9,



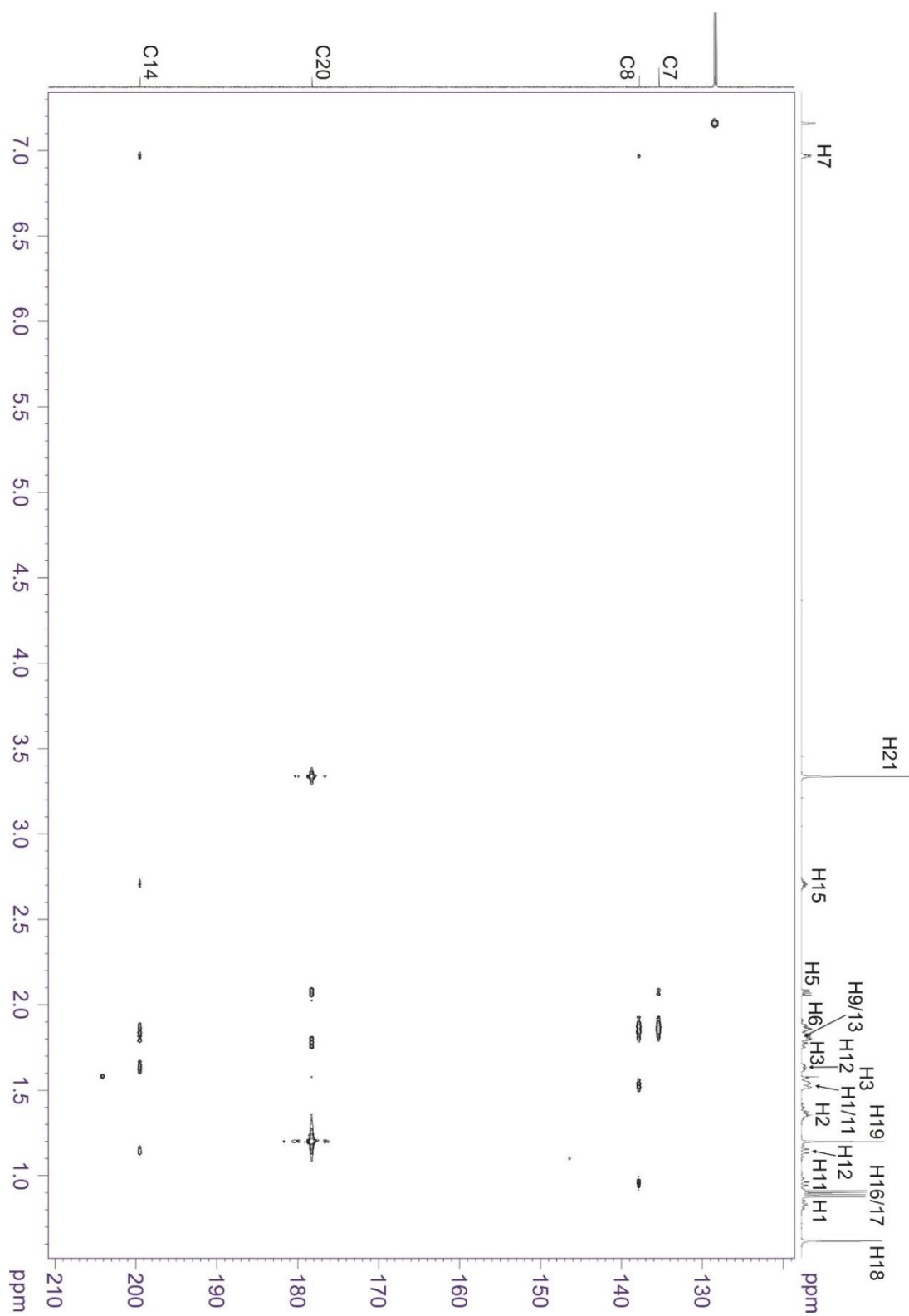
201.0; **IR** (film z CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2950, 2871, 1726, 1685, 1621, 1459, 1387, 1249, 1190, 1147, 891; **HR MS (ESI)** dla [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Na: znalezienie 355.2249, obliczone 355.2249.

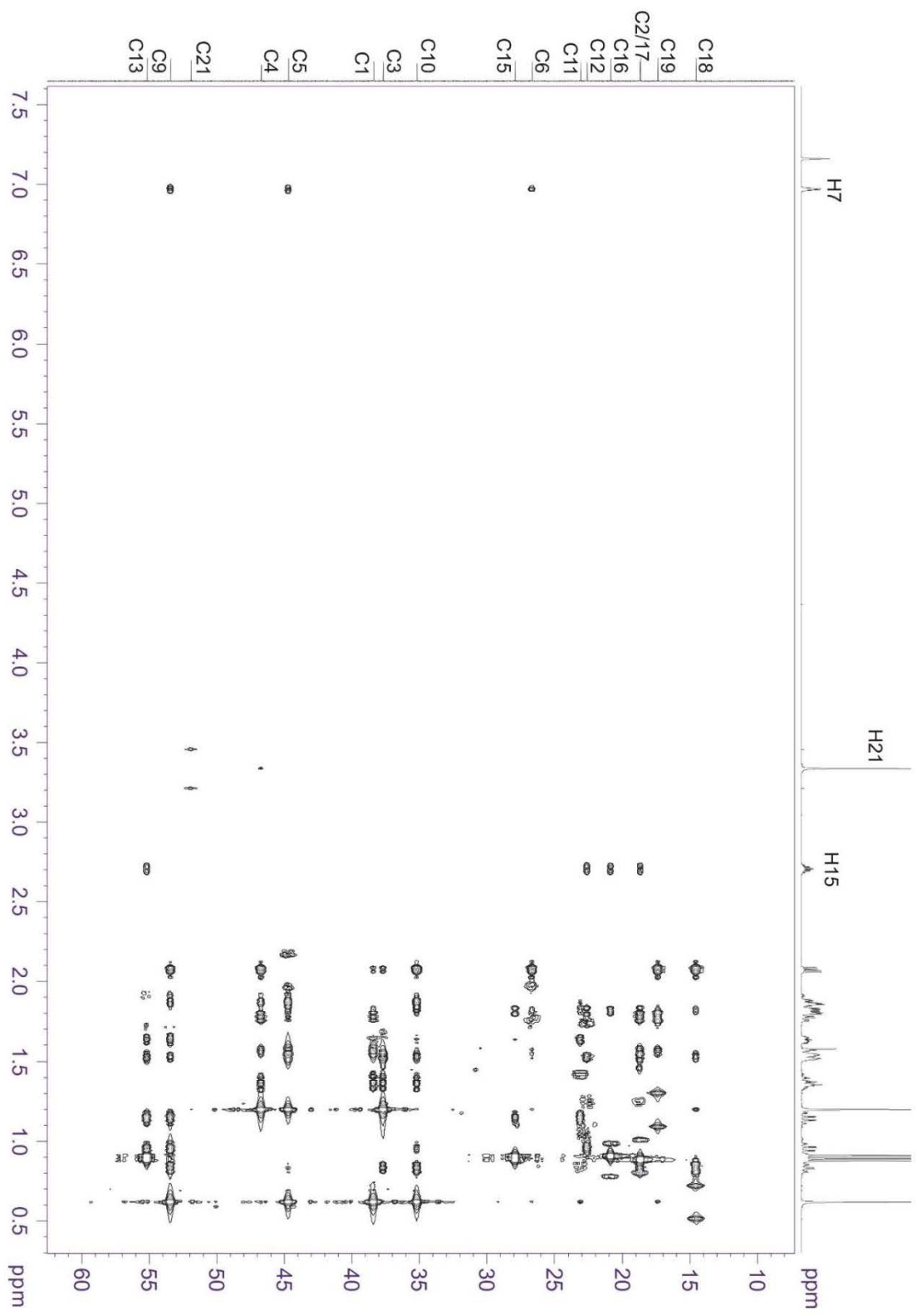
(46) <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC (600 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, ppm):

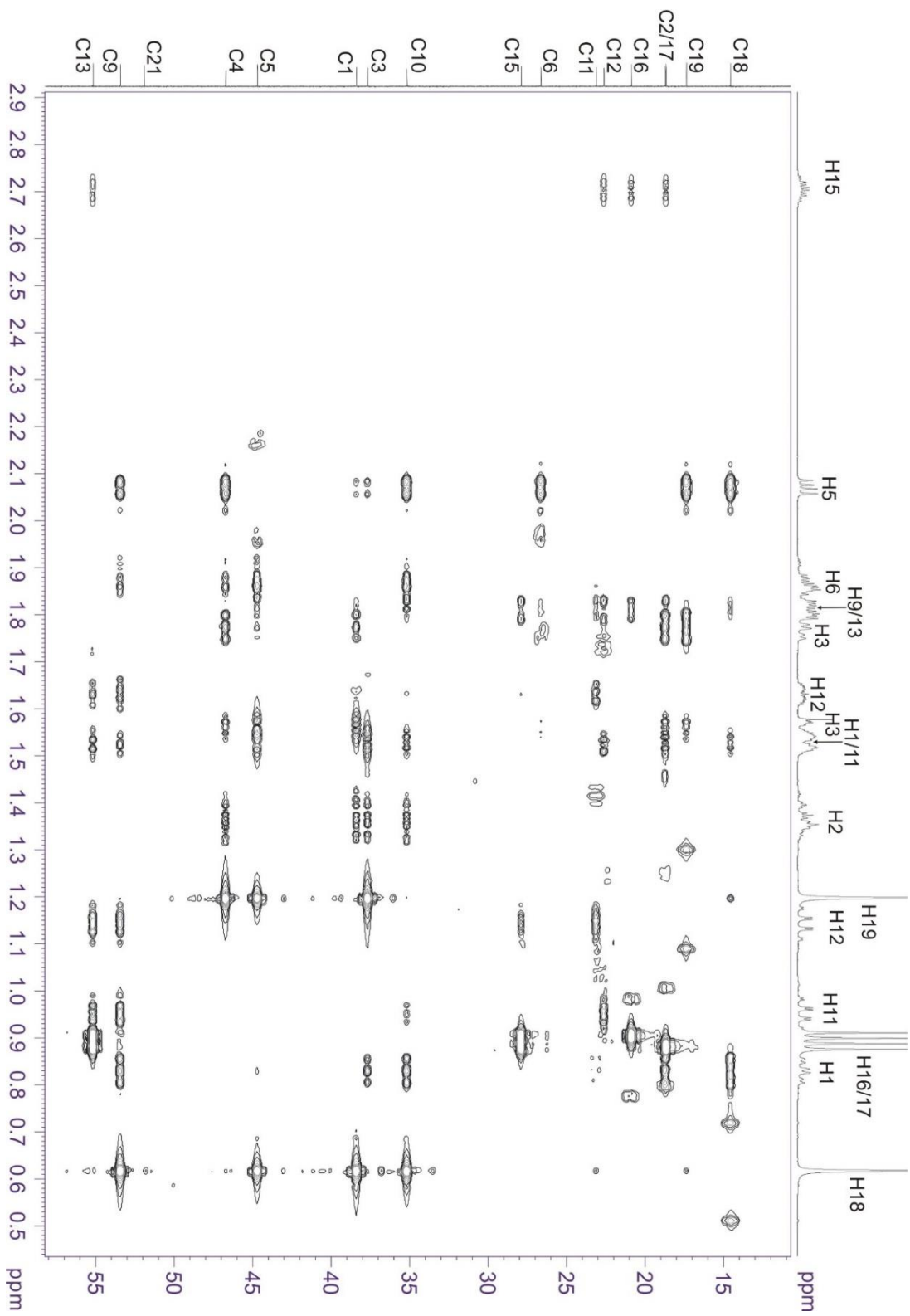




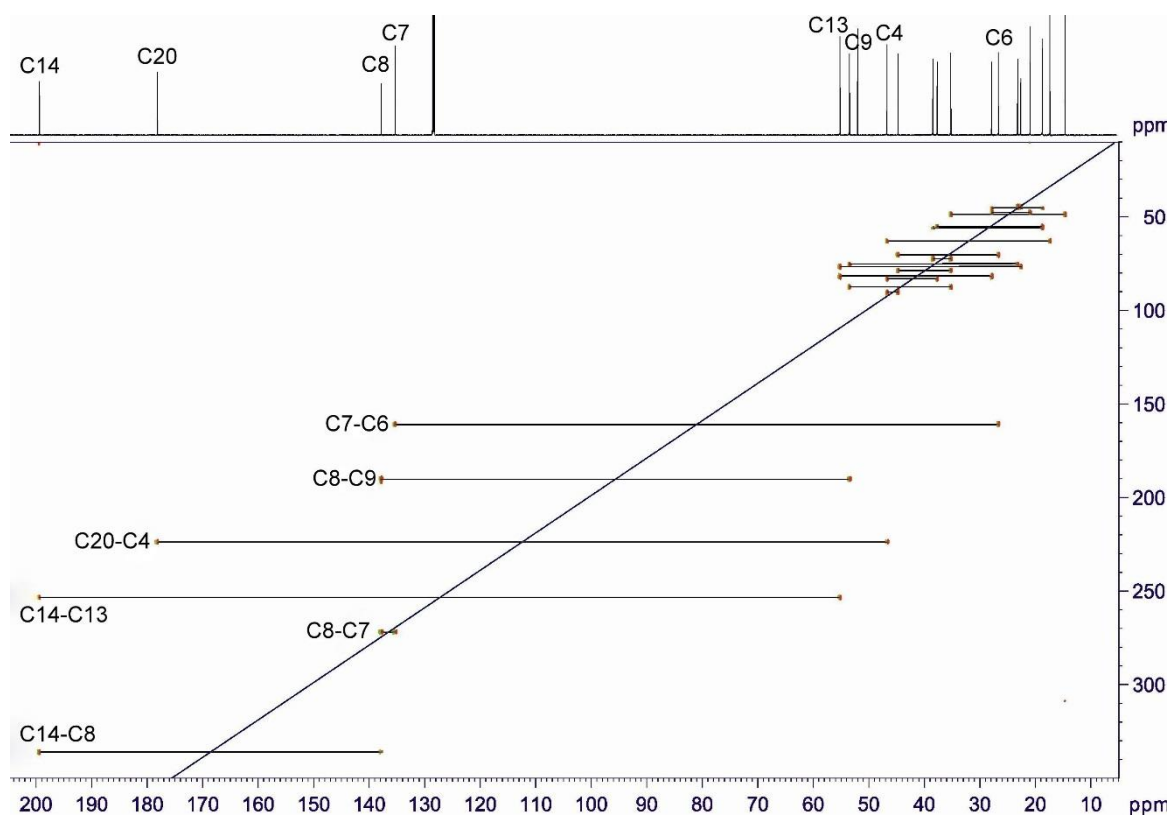
(46)  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , ppm):



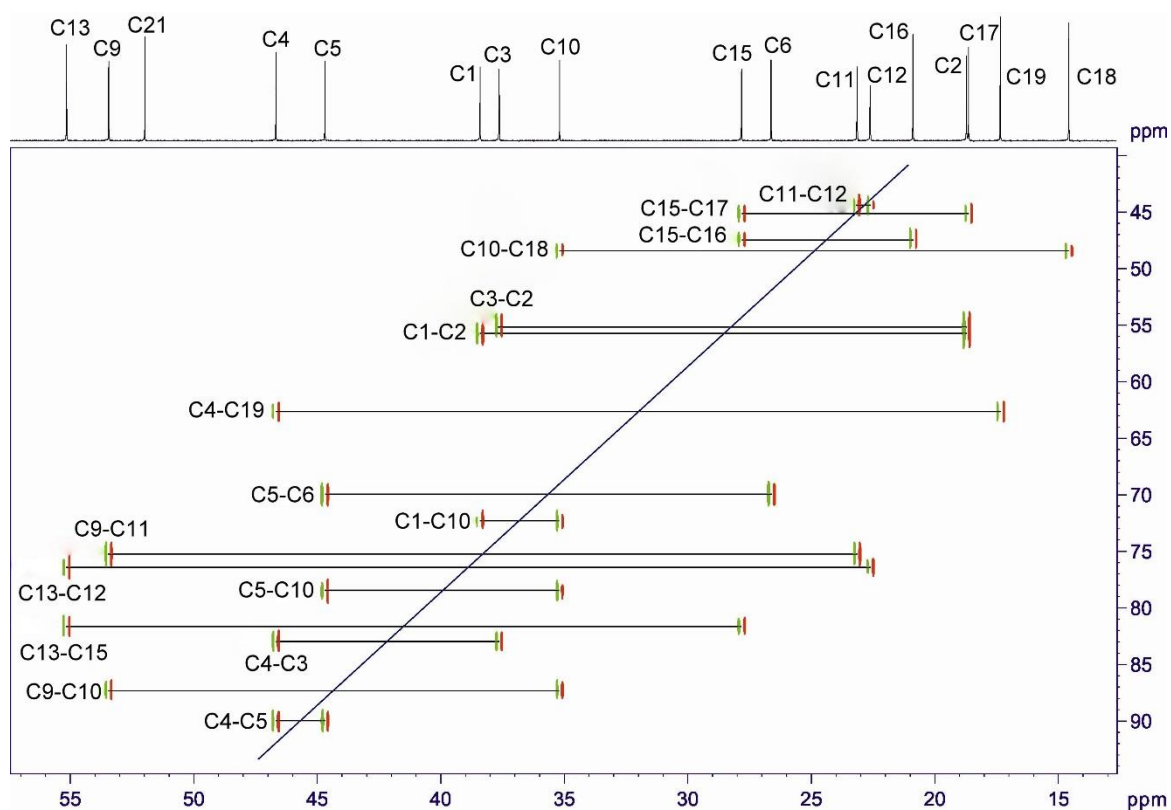




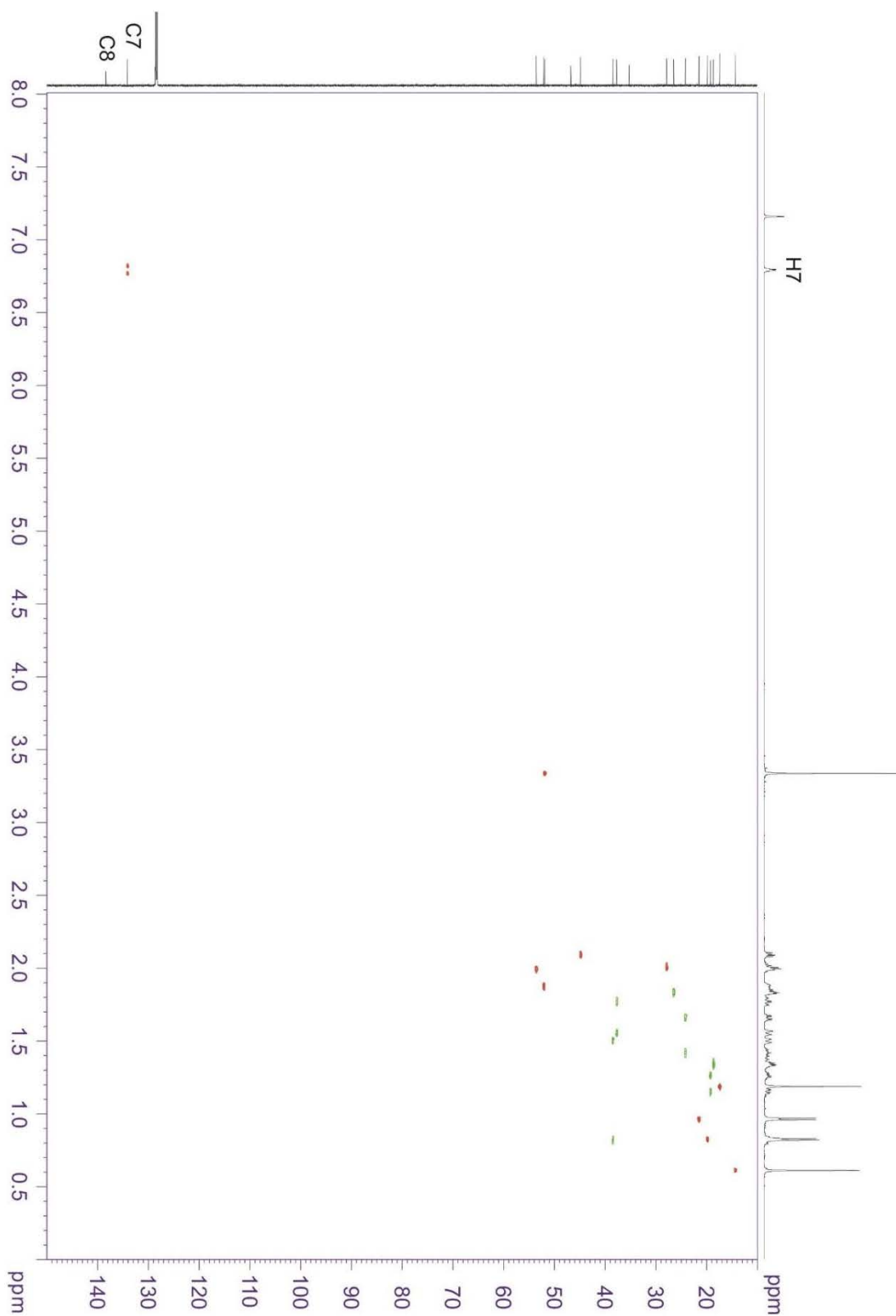
(46)  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$  2D INADEQUATE zoptymalizowane dla  $^1J_{^{13}\text{C}^{13}\text{C}}=50\text{Hz}$

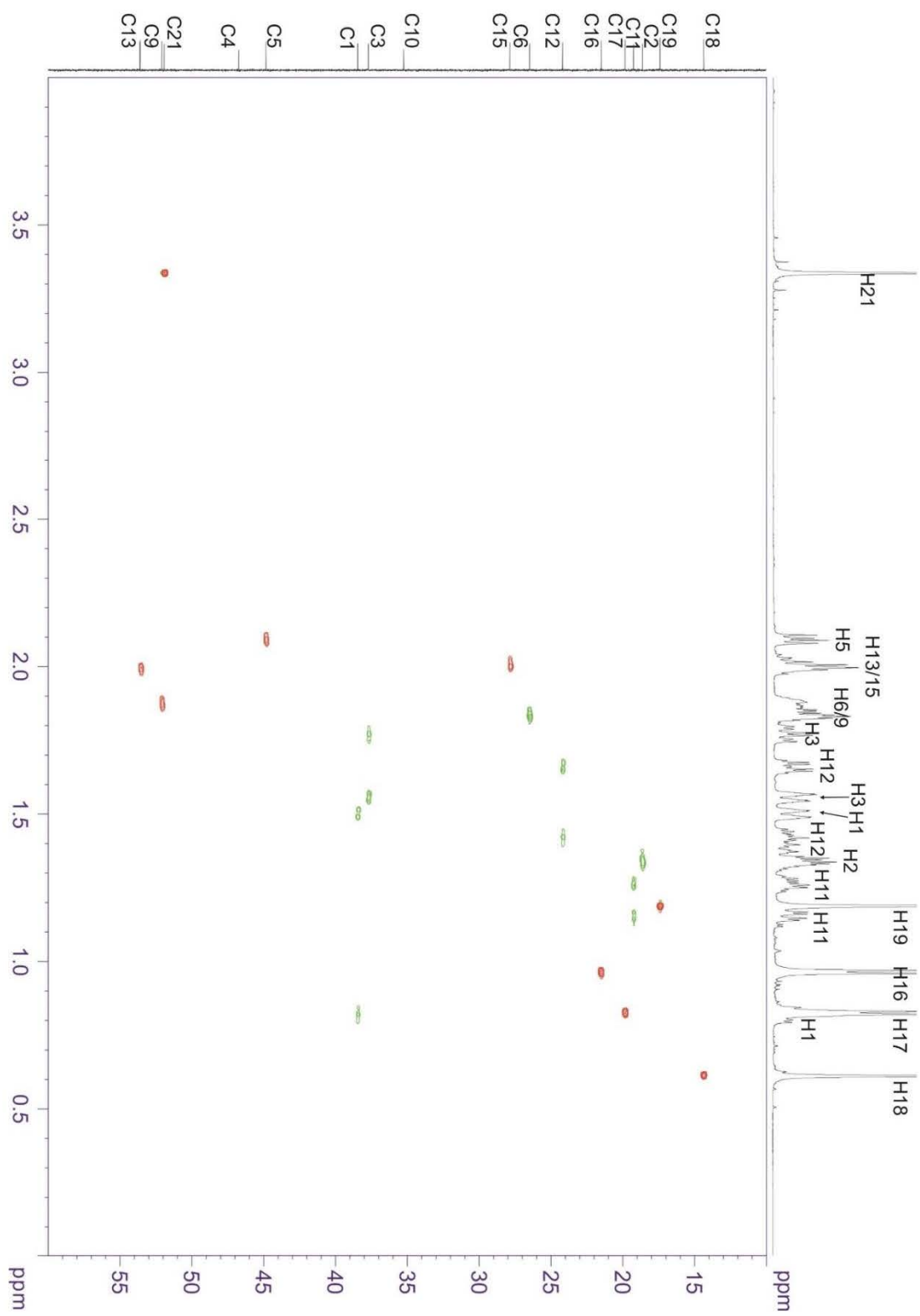


(46)  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$  2D INADEQUATE zakres alifatyczny zoptymalizowany dla  $^1J_{^{13}\text{C}^{13}\text{C}}=33\text{Hz}$



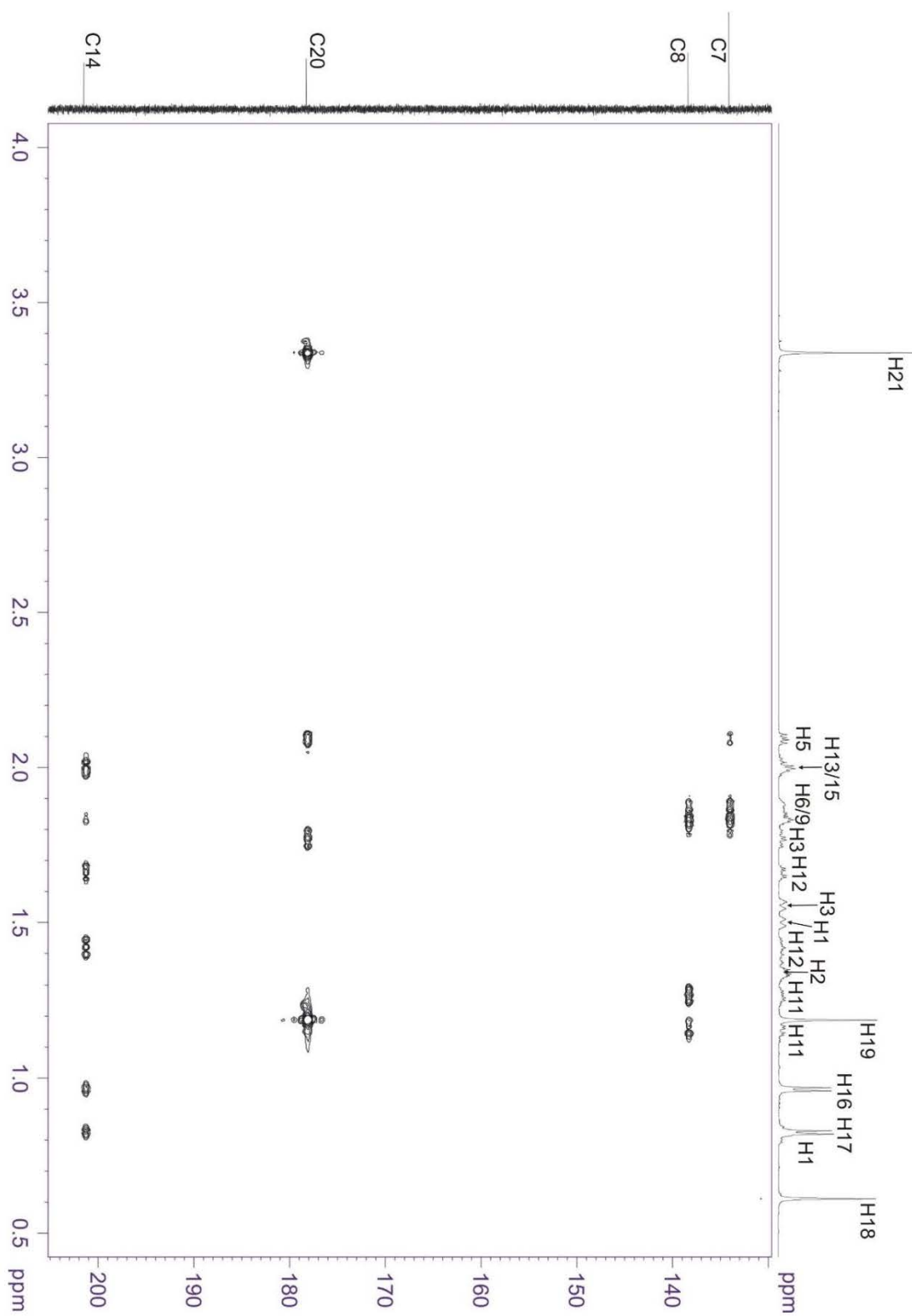
(47)  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , ppm):

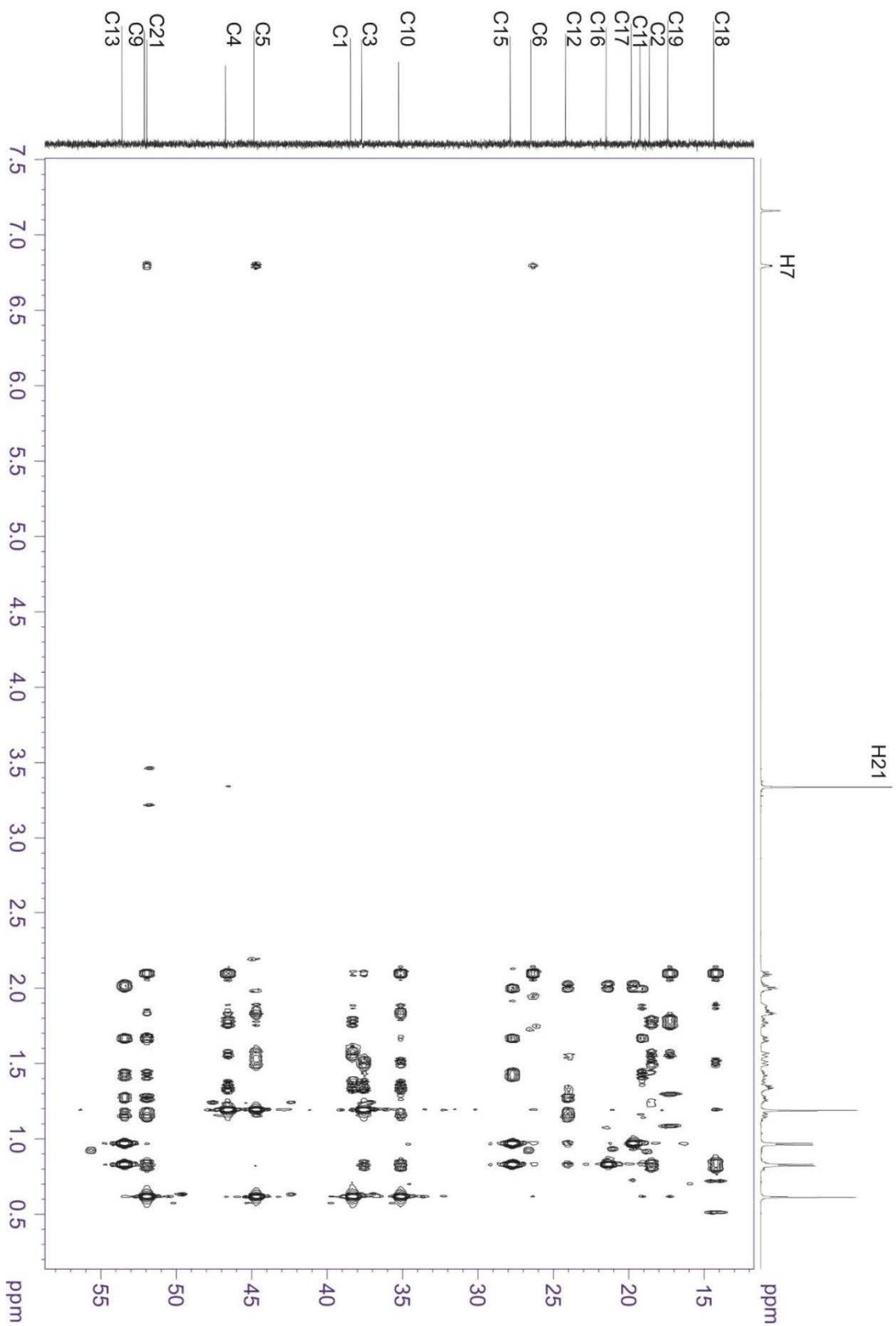


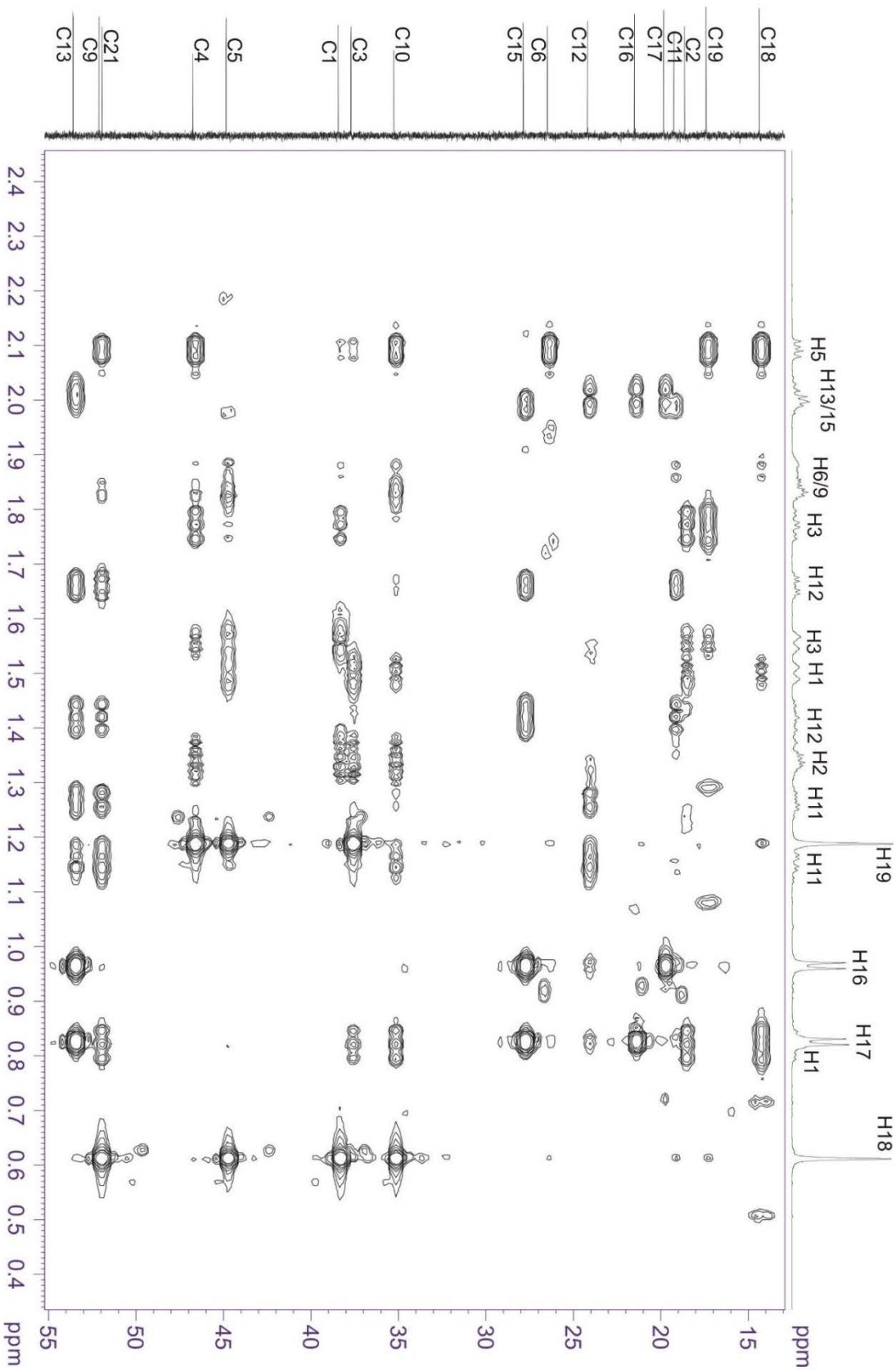




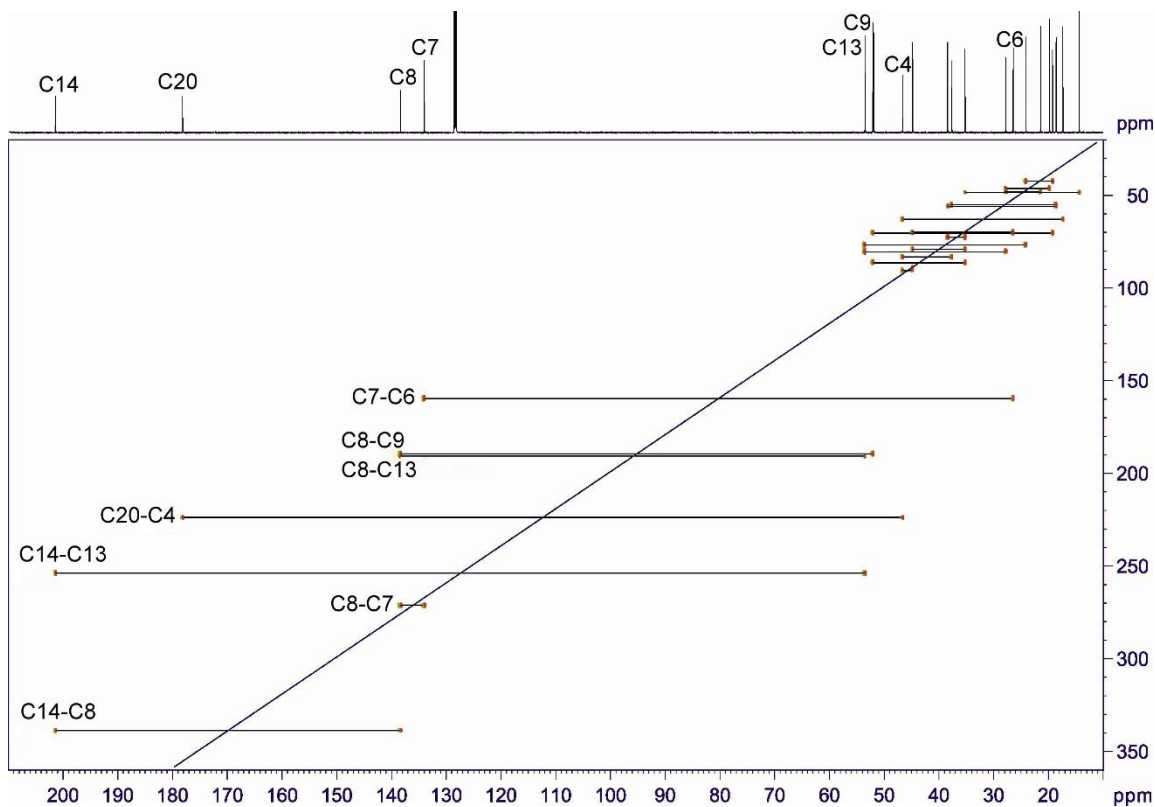
(47)  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , ppm):



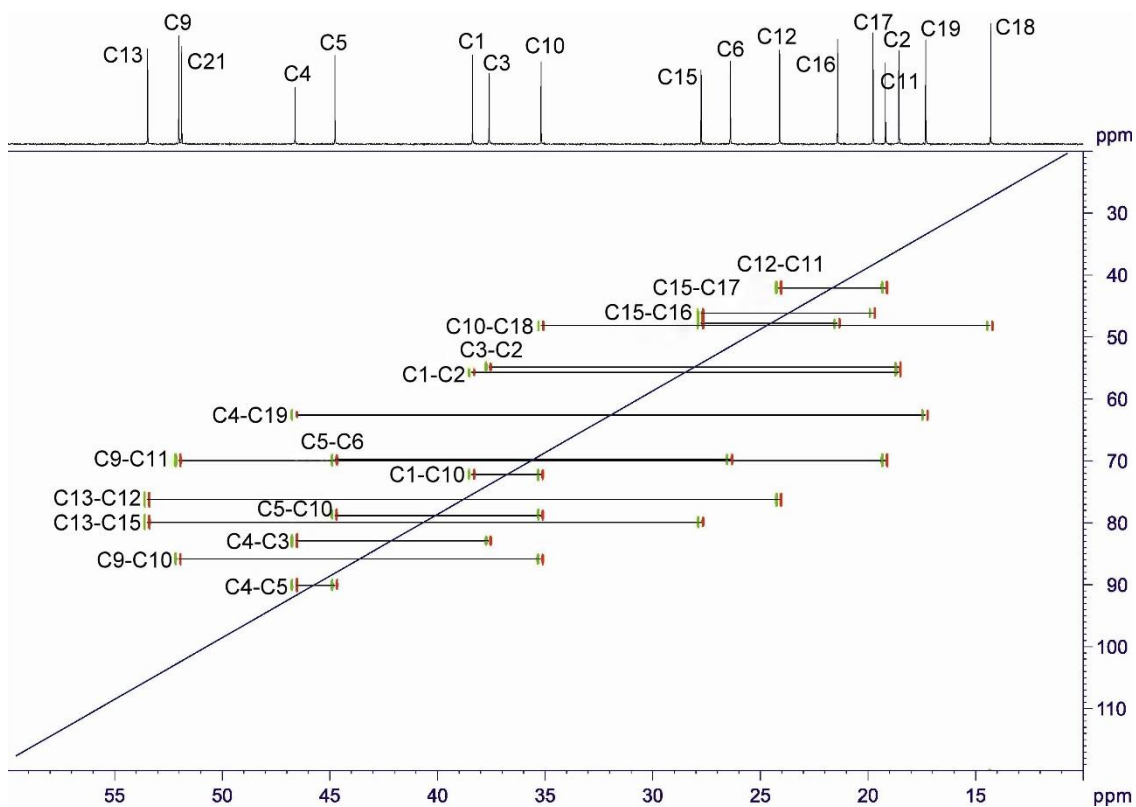




(47)  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$  2D INADEQUATE zoptymalizowane dla  $^1J_{^{13}\text{C}^{13}\text{C}}=50\text{Hz}$  (dla korelacji C(8)-C(13))  
 $^1J_{^{13}\text{C}^{13}\text{C}}=9.5\text{Hz}$ )

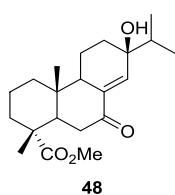


(47)  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$  2D INADEQUATE zakres alifatyczny, zoptymalizowane dla  $^1J_{^{13}\text{C}^{13}\text{C}}=33\text{Hz}$

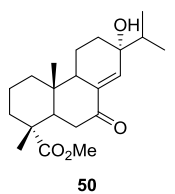


**Ester metylowy 13 $\beta$ -hydroksyabiet-8(14)-en-7-onu (48)****Ester metylowy 13 $\alpha$ -hydroksyabiet-8(14)-en-7-onu (50)****Ester metylowy 8 $\alpha$ -hydroksyabiet-13(14)-en-7-onu (71)**

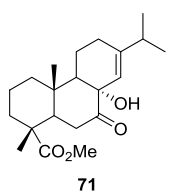
Do roztworu związku **70** (100 mg; 0.301 mmol) w 3 ml toluenu dodano *t*-BuONa (1.5 mg; 0.016 mmol). Po 24h mieszaniu reakcyjną wylano do wody i ekstrahowano toluenem. Warstwę organiczną przemyto nasyconym roztworem NaCl i osuszono bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika surowy produkt reakcji chromatografowano na żelu krzemionkowym (10% AcOEt w heksanie). Otrzymano 36 mg (34%) krystalicznego związku **71**, 27 mg (26%) oleistego związku **48** oraz 12 mg (11%) krystalicznego związku **50**.

**48**

**(48)**  $\alpha_D = +8.66$  ( $c = 0.61$ ; EtOH); **<sup>1</sup>H NMR:**  $\delta_H$  (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, ppm): 0.60 (s, 3H), 0.79 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H), 0.85-0.89 (m, 1H), 0.91 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H), 1.07 (bs, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.18 (dd,  $J=13.1, 4.3$  Hz, 1H), 1.23-1.46 (m, 5H), 1.51-1.64 (m, 4H), 1.67-1.75 (m, 1H), 2.27-2.38 (m, 2H), 2.47 (dd,  $J=15.8, 2.5$  Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 6.88 (t,  $J=2.2$  Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR:**  $\delta_C$  (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, ppm): 14.3, 16.3, 16.5, 17.5, 18.0, 18.4, 29.6, 35.5, 37.1, 38.0, 38.3, 39.0, 44.8, 46.4, 51.6, 51.6, 71.3, 138.5, 139.9, 177.5, 197.5; **IR** (film z CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3455, 2951, 2872, 1726, 1685, 1613, 1260, 1233, 1200, 1177, 1148, 1107; **HR MS (ESI)** dla [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>Na: znalezione 371.2195, obliczone 371.2198.

**50**

**(50)** t.t. 141-142°C;  $\alpha_D = -72.04$  ( $c = 0.26$ ; EtOH); **<sup>1</sup>H NMR:**  $\delta_H$  (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, ppm): 0.52 (s, 3H), 0.71-0.80 (m, 1H), 0.89 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H), 0.95 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H), 1.01-1.08 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.18 (qd,  $J=13.5, 3.0$  Hz, 2H), 1.25-1.36 (m, 4H), 1.51-1.56 (m, 1H), 1.63 (septet,  $J=6.9$  Hz, 1H), 1.67-1.75 (m, 2H), 1.91-1.97 (m, 1H), 2.21-2.33 (m, 2H), 2.46 (dd,  $J=14.8, 1.4$  Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 6.93-6.96 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR:**  $\delta_C$  (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, ppm): 13.9, 16.4, 16.9, 17.2, 18.0, 20.7, 33.2, 35.8, 36.6, 37.1, 37.5, 39.3, 45.4, 46.5, 50.8, 51.6, 72.1, 136.8, 141.4, 177.5, 197.6; **IR** (film z CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3476, 2948, 2872, 1725, 1686, 1616, 1460, 1258, 1233, 1201, 1149, 1107; **HR MS (ESI)** dla [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>Na: znalezione 371.2201, obliczone 371.2198.

**71**

**(71)** t.t. 115-117°C;  $\alpha_D = -41.96$  ( $c = 0.46$ ; EtOH); **<sup>1</sup>H NMR:**  $\delta_H$  (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, ppm): 0.74 (dt,  $J=13.2, 3.6$  Hz, 1H), 0.81 (s, 3H), 0.88 (dd,  $J=6.9, 1.1$  Hz, 6H), 0.98 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.16-1.37 (m, 3H), 1.45-1.57 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.83-1.89 (m, 2H), 2.01 (septet,  $J=6.9$  Hz, 1H), 2.11-2.21 (m, 1H), 2.26-2.35 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 4.06 (bs, 1H), 5.27 (s, 1H); **<sup>13</sup>C NMR:**  $\delta_C$  (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, ppm): 14.1, 15.2, 16.9, 17.0, 17.7, 20.9, 21.2, 24.1, 35.5, 36.7, 38.4, 38.5, 39.8, 47.9, 51.7, 55.8, 75.0, 120.2, 150.0, 177.3, 212.0; **IR** (film z CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3477, 2952, 2872, 1725, 1459, 1434, 1253, 1238,

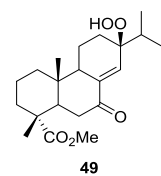
1142, 1106, 1016; **HR MS (ESI)** dla  $[M+Na]^+$   $C_{21}H_{32}O_4Na$ : znalezione 371.2196, obliczone 371.2198.

### Ester metylowy 13 $\beta$ -hydroperoksyabiet-8(14)-en-7-onu (49)

### Ester metylowy 13 $\alpha$ -hydroperoksyabiet-8(14)-en-7-onu (51)

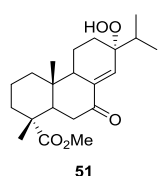
Do roztworu związku **70** (100 mg; 0.301 mmol) w 5 ml THF w atmosferze argonu dodano  $Et_3N$  (0.3 ml; 2.15 mmol). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej w atmosferze argonu przez 24h. Po tym czasie oddestylowano rozpuszczalnik a surowy produkt reakcji chromatografowano na żelu krzemionkowym (15% AcOEt w heksanie). Otrzymano 45 mg (41%) krystalicznego związku **49** oraz 7 mg (6%) krystalicznego produktu **51**.

**(49)** t.t. 123-125°C;  $\alpha_D = +24.38$  (c = 0.59; MeOH);  **$^1H$  NMR**:  $\delta_H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ , ppm): 0.85



(d,  $J=6.9$  Hz, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.91 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H), 1.20 (dt,  $J=12.5, 5.3$  Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.47-1.65 (m, 4H), 1.67-1.79 (m, 3H), 1.81-1.89 (m, 2H), 2.04-2.09 (m, 1H), 2.21-2.42 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 6.79-6.82 (m, 1H), 7.31 (bs, 1H);  **$^{13}C$  NMR**:  $\delta_C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ , ppm): 14.4, 16.2, 16.4, 17.2, 17.8, 18.8, 25.9, 32.7,

35.6, 36.9, 38.0, 38.7, 44.4, 46.3, 51.6, 52.2, 83.4, 136.8, 141.3, 178.1, 198.9; **IR** (film z  $CH_2Cl_2$ ,  $cm^{-1}$ ) 3279, 2981, 2951, 2934, 1725, 1677, 1614, 1434, 1270, 1227, 1202, 1149, 1107; **HR MS (ESI)** dla  $[M+Na]^+$   $C_{21}H_{32}O_5Na$ : znalezione 387.2139, obliczone 387.2147.



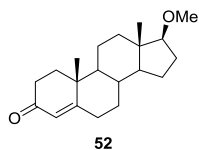
**(51)** t.t. 114-116°C;  $\alpha_D = -73.68$  (c = 0.27; MeOH);  **$^1H$  NMR**:  $\delta_H$  (600 MHz,  $CDCl_3$ , ppm): 0.84 (s, 3H), 0.91 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.96 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.17-1.25 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.36-1.44 (m, 1H), 1.53-1.64 (m, 1H), 1.64-1.78 (m, 4H), 1.83 (qd,  $J = 13.3, 4.0$  Hz, 1H), 1.87-1.95 (m, 2H), 1.97 (septet,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 2.21-

2.28 (m, 2H), 2.33-2.39 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 6.84 (dd,  $J = 2.3, 1.6$  Hz, 1H), 7.98 (bs, 1H);  **$^{13}C$  NMR**:  $\delta_C$  (150 MHz,  $CDCl_3$ , ppm): 14.3, 16.3, 16.8, 17.7, 17.9, 21.2, 25.8, 34.8, 35.6, 36.8, 37.5, 38.7, 44.5, 46.3, 50.5, 52.2, 84.8, 139.0, 140.6, 178.0, 199.4; **IR** (film z  $CH_2Cl_2$ ,  $cm^{-1}$ ) 3298, 2949, 1723, 1684, 1620, 1387, 1256, 1242, 1183, 1150, 1109; **HR MS (ESI)** dla  $[M+Na]^+$   $C_{21}H_{32}O_5Na$ : znalezione 387.2137, obliczone 387.2147.

### 17 $\beta$ -metoksy-4-androsten-3-on (52)

Mieszaninę testosteronu (8 g; 28 mmol), siarczanu dimetylu (10 ml; 0.11 mol), bromku czterobutyloamoniowego (0.5 g; 1.6 mmol), toluenu (180 ml) i 50% wodnego roztworu NaOH (200 ml) intensywnie mieszano przez 48h. Następnie nadmiar  $Me_2SO_4$  rozłożono wodą i mieszaninę poreakcyjną ekstrahowano toluenem. Ekstrakt toluenowy osuszono bezwodnym

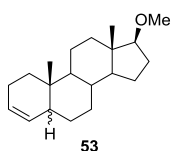
MgSO<sub>4</sub> i oddestylowano rozpuszczalnik. Surowy produkt reakcji krystalizowano z heksanu. Otrzymano 6.3 g (75%) krystalicznego produktu **52**.



t.t. 123-125°C;  $\alpha_D = +96.75$  ( $c = 0.77$ ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR**:  $\delta_H$  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 0.80 (s, 3H), 0.90-1.05 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 1.30 (dq,  $J=12.3, 6.2$  Hz, 1H), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.52-1.65 (m, 3H), 1.70 (dt,  $J=14.0, 4.8$  Hz, 1H), 1.82-1.87 (m, 1H), 1.96 (dt,  $J=12.6, 3.2$  Hz, 1H), 1.99-2.07 (m, 2H), 2.25-2.32 (m, 1H), 2.34-2.37 (m, 1H), 2.38-2.46 (m, 2H), 3.23 (t,  $J=8.4$  Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 5.73 (s, 1H); **<sup>13</sup>C NMR**:  $\delta_C$  (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 11.5, 17.4, 20.7, 23.2, 27.6, 31.6, 32.8, 33.9, 35.4, 35.7, 37.7, 38.6, 42.7, 50.7, 53.9, 57.8, 90.5, 123.8, 171.2, 199.4; **IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2939, 2874, 2852, 1674, 1230, 1115, 1101; **HR MS (EI)** dla [M]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>: znalezione 302.22537, obliczone 302.22458.

### 17β-metoksy-2-androsten (**53**) (mieszanina diastereoizomerów 1:0.9)

Mieszaninę steroidu **52** (560 mg; 1.85 mmol), pyłu cynkowego (125 g) octanu miedzi (0.75g; 4 mmol) i lodowatego kwasu octowego (125 ml) mieszano w temperaturze wrzenia przez 2h. Mieszaninę poreakcyjną przesączono przez lejek Schöotta, przesącz wylano do wody i ekstrahowano octanem etylu. Warstwę organiczną przemyto trzy razy wodą, nasyconym roztworem NaHCO<sub>3</sub>, nasyconym roztworem NaCl, osuszono bezwodnym MgSO<sub>4</sub> i oddestylowano rozpuszczalnik. Surowy produkt reakcji chromatografowano na żelu krzemionkowym (20% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> w heksanie). Otrzymano 423 mg (79%) produktu **53** w postaci oleju.

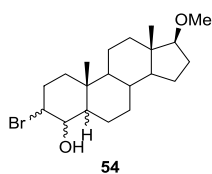


**<sup>1</sup>H NMR**:  $\delta_H$  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 0.69-0.73 (m, 0.9H), 0.75 (s, 2.7H), 0.76 (s, 3H), 0.78 (s, 2.7H), 0.80-0.94 (m, 1.9H), 0.95 (s, 3H), 0.97-1.03 (m, 1.9H), 1.11-2.04 (m, 33.3H), 3.18-3.24 (m, 1.9H), 3.33 (s, 2.7H), 3.34 (s, 3H), 5.26-5.29 (m, 1H), 5.32-5.34 (m, 0.9H), 5.53-5.56 (m, 1H), 5.64-5.67 (m, 0.9H); **<sup>13</sup>C NMR**:  $\delta_C$  (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 11.6, 11.7, 11.9, 20.8, 21.2, 22.4, 22.9, 23.3, 23.4, 23.5, 27.0, 27.4, 27.5, 27.7, 27.8, 31.7, 33.6, 34.1, 34.2, 35.0, 35.4, 35.5, 38.2, 38.4, 41.1, 43.1, 43.1, 43.5, 46.0, 51.1, 51.4, 53.6, 57.8, 90.9, 91.0, 125.5, 127.0, 131.3, 132.3; **IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2925, 2851, 1466, 1449, 1133, 1109, 1099; **HR MS (EI)** dla [M]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O: znalezione 288.24642, obliczone 288.24532.

### 3-bromo-4-hydrokso-17β-metoksyandrostan (**54**)

Do roztworu steroidu **53** (3.7 g; 12.82 mmol) w dioksanie (90 ml) i wodzie (40 ml) dodano *N*-bromosukcynoimid (3.4 g; 19.22 mmol) i 70% kwas chlorowy (VII) (6 ml). Reakcję mieszano bez dostępu światła w temperaturze 0°C przez 1h. Mieszaninę poreakcyjną wylano do wody i ekstrahowano chlorkiem metylenu. Ekstrakt organiczny przemyto 10% roztworem Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>,

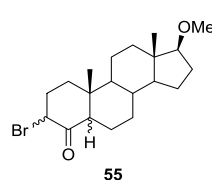
osuszono bezwodnym MgSO<sub>4</sub> i oddestylowano rozpuszczalnik. Surowy produkt reakcji chromatografowano na żelu krzemionkowym (10% AcOEt w heksanie). Otrzymano 1.7 g (34%) krystalicznego produktu **54** jako mieszaninę diastereoizomerów w stosunku 10:5.



**<sup>1</sup>H NMR:** δ<sub>H</sub> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 0.74 (s, 1.5H), 0.75 (s, 3H), 0.99 (s, 1.5H), 1.02 (s, 3H), 1.13-2.04 (m, 30H), 2.18-2.24 (m, 0.5H), 2.31-2.39 (m, 1H), 3.19-3.23 (m, 1.5H), 3.33 (s, 1.5H), 3.34 (s, 3H), 3.86-3.87 (m, 1H), 4.03 (t, *J*=4.4 Hz, 0.5H), 4.18-4.21 (m, 0.5H), 4.35-4.37 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR:** δ<sub>C</sub> (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 11.6, 11.6, 14.7, 19.9, 21.4, 22.9, 23.3, 23.3, 25.1, 25.5, 27.7, 27.7, 28.3, 31.6, 32.6, 35.2, 35.9, 36.1, 37.9, 38.1, 42.8, 42.9, 42.9, 51.3, 52.1, 55.0, 55.3, 57.8, 76.3, 90.8, 90.8; **IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3461, 2936, 2918, 2868, 2844, 1462, 1445, 1247, 1115, 1093, 1061, 1034; **HR MS (EI)** dla [M]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>O<sub>2</sub>Br: znalezione 384.16707, obliczone 384.16639.

### 3-bromo-17β-metoksyandrost-4-on (**55**)

Do roztworu steroidu **54** (1.7 g; 4.37 mmol) w acetonie (200 ml) dodawano kroplami odczynnik Jonesa, aż do uzyskania trwałego ciemnobrunatnego zabarwienia. Nadmiar odczynnika Jonesa rozłożono izopropanolem. Następnie mieszaninę poreakcyjną wylano do wody i ekstrahowano chlorkiem metylenu. Ekstrakt organiczny osuszono bezwodnym MgSO<sub>4</sub> i usunięto rozpuszczalnik. Surowy produkt reakcji chromatografowano na żelu krzemionkowym (5% AcOEt w heksanie). Otrzymano 1.1 g (66%) krystalicznego produktu **55** jako mieszaniny diastereoizomerów w stosunku 5:1.



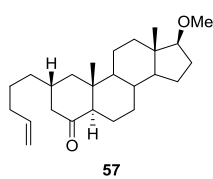
**<sup>1</sup>H NMR:** δ<sub>H</sub> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 0.74 (s, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.81-0.89 (m, 1.2H), 0.97-1.06 (m, 2.2H), 1.15 (s, 0.6H), 1.18-1.50 (m, 7.6H), 1.56 (s, 0.6H), 1.58-2.06 (m, 9.6H), 2.16-2.21 (m, 1H), 2.31-2.38 (m, 1.2H), 3.05 (dd, *J*=4.5, 1.5 Hz, 0.2H), 3.08 (dd, *J*=12.2, 3.1 Hz, 1H), 2.17 (t, *J*=8.4 Hz, 0.2H), 3.23 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.32 (s, 0.6H), 3.34 (s, 3H), 4.28-4.29 (m, 1H), 4.31-4.32 (m, 0.2H); **<sup>13</sup>C NMR:** δ<sub>C</sub> (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 11.6, 13.7, 20.1, 21.2, 23.2, 27.6, 29.8, 31.0, 32.3, 34.7, 37.9, 42.7, 42.9, 50.9, 51.0, 52.6, 54.0, 57.8, 90.7, 206.5; **IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2970, 2935, 2901, 2880, 2860, 2844, 2820, 1712, 1441, 1432, 1389, 1360, 1202, 1103, 969, 606; **HR MS (EI)** dla [M]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>Br: znalezione 382.15189, obliczone 382.15074.

### 17β-metoksy-2α-pent-4-enylo-androst-4-on (**57**)

Do mieszaniny magnezu (632 mg; 26.4 mmol) w THF (10 ml) w atmosferze argonu dodano kryształek I<sub>2</sub> jako aktywatora magnezu, a następnie dodawano stopniowo 5-bromopent-1-en (0.86 mg; 7.26 mmol). Temperaturę wrzenia utrzymywano przez 2h. Po tym czasie przygotowano



roztwór  $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$  (82 mg; 0.4 mmol) w  $\text{Me}_2\text{S}$  (1 ml) w atmosferze argonu i schłodzono go do  $-78^\circ\text{C}$ . Po 0.5h 2 ml przygotowanego roztworu związku magnezoorganicznego schłodzono do  $-78^\circ\text{C}$  i dodano roztwór  $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ , a następnie steroid **56** (186 mg; 0.6 mmol) rozpuszczony w THF (1 ml) i utrzymywano temperaturę  $-78^\circ\text{C}$ . Wszystkie powyższe czynności wykonano w atmosferze argonu. Po 1 h dodano kolejne 2 ml roztworu związku Grignarda. Po kolejnej 1 h reakcję wylano do nasyconego roztworu  $\text{NH}_4\text{Cl}$  i ekstrahowano eterem dietylowym. Ekstrakt organiczny przemyto nasyconym roztworem  $\text{NaCl}$  i następnie osuszono bezwodnym  $\text{MgSO}_4$ . Po odparowaniu rozpuszczalnika surowy produkt reakcji chromatografowano na żelu krzemionkowym (3%  $\text{AcOEt}$  w heksanie). Otrzymano 200 mg (89%) krystalicznego produktu **57**.

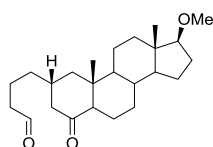


57

t.t.  $173-175^\circ\text{C}$ ;  $\alpha_D = +23.90$  ( $c = 0.65$ ;  $\text{EtOH}$ );  $^1\text{H NMR}$ :  $\delta_{\text{H}}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 0.73 (s, 3H), 0.747 (s, 3H), 0.751 (dt,  $J=13.1, 3.9$  Hz, 1H), 0.86-1.14 (m, 2H), 1.09 (t,  $J=12.2$  Hz, 1H), 1.14-1.51 (m, 10H), 1.52-1.67 (m, 4H), 1.70-1.76 (m, 1H), 1.86-1.99 (m, 4H), 1.99-2.06 (m, 2H), 2.09 (dd,  $J=12.3, 2.9$  Hz, 1H), 2.35-2.40 (m, 1H), 3.22 (t,  $J=8.3$  Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 4.93-5.03 (m, 2H), 5.74-5.84 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta_{\text{C}}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 11.6, 14.6, 20.3, 21.3, 23.2, 26.0, 27.6, 30.0, 33.8, 34.5, 34.8, 37.1, 38.0, 41.5, 42.9, 45.0, 47.7, 51.1, 54.6, 57.8, 58.8, 90.7, 114.6, 138.6, 212.9; **IR** (film z  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2932, 2872, 2847, 1712, 1444, 1119, 1104, 909; **HR MS (EI)** dla  $[\text{M}]^+$   $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_2$ : znalezione 372.30233, obliczone 372.30283.

### 17 $\beta$ -metoksy-2 $\alpha$ -(4-oksobutylo)-androst-4-on (**58**)

Do roztworu steroidu **57** (140 mg; 0.38 mmol) w acetonitrylu (6 ml) i wody (1 ml) dodano kolejno nadjodan sodu (404 mg; 1.9 mmol) oraz osmian potasu (10 mg; 0.04 mmol). Reakcję prowadzono w atmosferze argonu przez 5h. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną przesączono przez lejek Schöotta. przesącz wylano do wody i ekstrahowano dwukrotnie chlorkiem metylenu. Warstwę organiczną przemyto 10% wodnym roztworem  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  i osuszono bezwodnym  $\text{MgSO}_4$ . Następnie usunięto rozpuszczalnik, a surowy produkt reakcji chromatografowano na żelu krzemionkowym (20%  $\text{AcOEt}$  w heksanie). Otrzymano 80 mg (55%) oleju **58**.



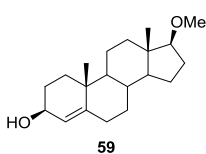
58

$^1\text{H NMR}$ :  $\delta_{\text{H}}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 0.74 (s, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.78 (dt,  $J=13.1, 3.9$  Hz, 1H), 0.87-1.02 (m, 2H), 1.07-1.22 (m, 2H), 1.23-1.51 (m, 7H), 1.54-1.69 (m, 5H), 1.70-1.77 (m, 1H), 1.86-2.05 (m, 5H), 2.09 (dd,  $J=12.2, 2.8$  Hz, 1H), 2.34-2.41 (m, 1H), 2.44 (dt,  $J=7.2, 1.3$  Hz, 2H), 3.22 (t,  $J=8.3$  Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 9.76-9.78 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta_{\text{C}}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 11.6, 14.6, 19.2, 20.3, 21.4, 23.2, 27.6, 29.9, 34.5, 34.8, 37.0, 38.00, 41.4, 42.9, 43.9, 44.7, 47.5, 51.1, 54.5, 57.8, 58.8,

90.7, 202.1, 212.5; **IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2939, 2845, 1725, 1707, 1454, 1120, 1103; **HR MS (EI)** dla  $[\text{M}]^+$   $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_3$ : znalezione 374.28322, obliczone 374.28210.

### 3 $\beta$ -hydroksy-17 $\beta$ -metoksy-4-androsten (59)

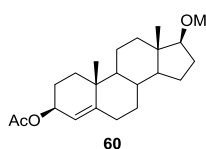
Do roztworu związku **52** (2 g; 6.62 mmol) w destylowanym znanym glinowodorku litu eterze dietylowym (100 ml) dodawano porcjami glinowodorek litu (251 mg; 6.62 mmol). Reakcje prowadzono w temperaturze pokojowej 1h. Następnie nadmiar  $\text{LiAlH}_4$  rozkładano nasyconym roztworem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  do wytrącenia białego osadu. Mieszaninę poreakcyjną przesączono na lejku Schöta, osuszono bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i usunięto rozpuszczalnik. Surowy produkt reakcji krystalizowano z metanolu. Otrzymano 1.9 g (95%) krystalicznego produktu **59**.



t.t. 158-160°C;  $\alpha_D = +51.86$  ( $c = 0.50$ ;  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H NMR}$** :  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 0.70-0.75 (m, 1H), 0.77 (s, 3H), 0.82-0.88 (m, 1H), 0.89-1.00 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.14 (td,  $J=12.7, 4.3$  Hz, 1H), 1.20-1.32 (m, 2H), 1.33-1.62 (m, 7H), 1.67-1.77 (m, 2H), 1.89-2.06 (m, 4H), 2.15-2.24 (m, 1H), 3.20 (t,  $J=8.3$  Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 4.12-4.18 (m, 1H), 5.28 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H);  **$^{13}\text{C NMR}$** :  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 11.5, 19.0, 20.7, 23.3, 27.6, 29.5, 32.1, 32.7, 35.4, 35.8, 37.4, 37.9, 42.9, 51.0, 54.6, 57.8, 67.9, 90.7, 123.5, 147.5; **IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3424, 2970, 2937, 2877, 2846, 1448, 1405, 1369, 1096, 1058, 1040.

### 3 $\beta$ -acetoksy-17 $\beta$ -metoksy-4-androsten (60)

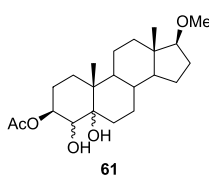
Do roztworu steroidu **59** (2 g; 6.57 mmol) w pirydynie (12 ml) dodano bezwodnik octowy (1.9 ml; 19.71 mmol). Po 24 h dodano kolejną porcję bezwodnika octowego (1.9 ml; 19.71 mmol) i reakcję prowadzono przez następne 24h. Po tym czasie mieszaninę poreakcyjną wylano do wody i ekstrahowano octanem etylu. Ekstrakt organiczny przemyto 5% roztworem kwasu solnego, nasyconym wodnym roztworem  $\text{NaHCO}_3$ , nasyconym roztworem  $\text{NaCl}$  i osuszono bezwodnym  $\text{MgSO}_4$ . Po usunięciu rozpuszczalnika surowy produkt reakcji chromatografowano na żelu krzemionkowym (5%  $\text{AcOEt}$  w heksanie). Otrzymano 1.5 g (66%) krystalicznego produktu **60**.



t.t. 110-112°C;  $\alpha_D = +21.02$  ( $c = 0.36$ ;  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H NMR}$** :  $\delta_{\text{H}}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 0.73-0.76 (m, 1H), 0.77 (s, 3H), 0.81-0.98 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 1.16 (td,  $J=12.8, 4.0$  Hz, 1H), 1.21-1.41 (m, 4H), 1.42-1.63 (m, 6H), 1.70-1.77 (m, 2H), 1.89-2.03 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.16-2.24 (m, 1H), 3.21 (t,  $J=8.3$  Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 5.20-5.25 (m, 1H);  **$^{13}\text{C NMR}$** :  $\delta_{\text{C}}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 11.5, 18.8, 20.7, 21.4, 23.3, 25.1, 27.6, 32.1, 32.5, 35.0, 35.7, 37.4, 37.9, 42.9, 50.9, 54.4, 57.8, 70.9, 90.7, 119.1, 149.4, 171.0; **IR** (film z  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2938, 2873, 2849, 1736, 1450, 1365, 1241, 1102, 1022; **HR MS (EI)** dla  $[\text{M}]^+$   $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3$ : znalezione 346.2511, obliczone 346.2508.

### 3β-acetoksy-4.5-dihydroksy-17β-metoksyandrostan (61)

Do steroidu **60** (700 mg; 2.02 mmol) rozpuszczonego w 10 ml mieszaniny dioksanu i wody (9:1) ogrzanej do 37°C, dodano 1 ml roztworu OsO<sub>4</sub> w destylowanym *t*-BuOH o stężeniu 5mg/ml oraz *N*-tlenek *N*-metylomorfoliny (300 mg; 2.56 mmol). Reakcję prowadzono przez miesiąc dodając w odstępach tygodniowych 0.5 ml roztworu OsO<sub>4</sub> i *N*-tlenek *N*-metylomorfoliny (150 mg; 1.28 mmol). Po tym czasie rozłożono nadmiar reagentów bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, a następnie mieszaninę reakcyjną wylano do wody i ekstrahowano trzykrotnie chlorkiem metylenu. Warstwę organiczną osuszono bezwodnym MgSO<sub>4</sub> a następnie oddestylowano rozpuszczalnik. Surowy produkt reakcji chromatografowano na żelu krzemionkowym (20% AcOEt w heksanie). Otrzymano 424 mg (55%) mieszaniny diastereoizomerów **61** w stosunku 10:1.

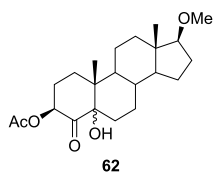


**<sup>1</sup>H NMR:** δ<sub>H</sub> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 0.75 (s, 3.3H), 0.97 (s, 0.3H), 0.99 (s, 3H), 1.00-1.10 (m, 1.1H), 1.12-1.34 (m, 4.8H), 1.36-1.55 (m, 8H), 1.55-1.78 (m, 3.8H), 1.79-1.85 (m, 1H), 1.87-1.95 (m, 2.2H), 1.96-2.05 (m, 1.8H), 2.088 (s, 3H), 2.095 (s, 0.3H), 2.17 (s, 0.3H), 3.19-3.25 (m, 1.1H), 3.33 (s, 3.3H), 3.63

(d, *J*=9.1 Hz, 1H), 3.95 (d, *J*=9.4 Hz, 0.1H), 4.10-4.15 (m, 0.1H), 4.94-5.05 (m, 1H), 5.25-5.28 (m, 0.1H); **<sup>13</sup>C NMR:** δ<sub>C</sub> (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 11.7, 15.7, 20.6(0.1C), 20.7, 21.4, 23.2, 25.2, 25.3, 27.7, 27.7, 28.5, 29.6, 34.3, 34.6(0.1C), 38.0, 39.7, 43.0, 45.7, 50.9, 57.8, 74.7, 76.6, 90.7, 172.3; **HR MS (ESI)** dla [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>Na: znalezione 403.2455, obliczone 403.2460.

### 3β-acetoksy-5-hydroksy-17β-metoksy-androst-4-on (62)

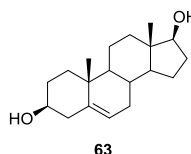
Do roztworu mieszaniny diastereoizomerów doili **61** (387 mg; 1.02 mmol) w acetonie (30 ml) dodawano kroplami odczynnik Jonesa, aż do pojawienia się ciemnobrunatnego zabarwienia. Nadmiar odczynnika Jonesa rozłożono izopropanolem. Następnie mieszaninę poreakcyjną wylano do wody i ekstrahowano chlorkiem metylenu. Ekstrakt organiczny osuszono bezwodnym MgSO<sub>4</sub> i usunięto rozpuszczalnik. Surowy produkt reakcji chromatografowano na żelu krzemionkowym (10% AcOEt w heksanie). Otrzymano 198 mg (51%) krystalicznego produktu **62**.



t.t. 161-163°C; α<sub>D</sub> = -7.27 (c = 0.51; CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR:** δ<sub>H</sub> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 0.74 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 1.03-1.11 (m, 1H), 1.13-1.34 (m, 4H), 1.35-1.51 (m, 4H), 1.52-1.63 (m, 4H), 1.81 (qd, *J*=13.0, 4.6 Hz, 2H), 1.87-1.96 (m, 2H), 1.97-2.07 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.16-2.21 (m, 1H), 3.23 (t, *J*=8.3 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 5.95 (dd, *J*=12.2, 7.9 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR:** δ<sub>C</sub> (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 11.6, 15.2, 20.8, 21.2, 23.2, 24.6, 26.7, 27.7, 27.8, 29.3, 34.2, 38.0, 43.0, 44.1, 45.4, 50.7, 57.8, 73.8, 80.6, 90.7, 170.2, 206.5; **IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3405, 2960, 2943, 2890, 2867, 2850, 1745, 1718, 1377, 1255, 1110, 1098; **HR MS (EI)** dla [M]<sup>+</sup> C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>: znalezione 378.2417, obliczone 378.2406.

### (3 $\beta$ ,17 $\beta$ )-dihydroksyandrosten (63)

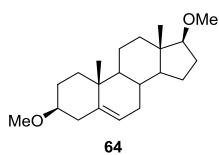
Do roztworu dehydroepiandrosteronu (10 g; 35 mmol) w Et<sub>2</sub>O (200 ml) dodawano porcjami glinowodorek litu (1.3 g; 35 mmol). Reakcje prowadzono w temperaturze pokojowej 0.5 h. Następnie nadmiar LiAlH<sub>4</sub> rozkładano nasyconym roztworem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> do wytrącenia białego osadu. Mieszaninę poreakcyjną przesączono na lejku Schöta, osuszono bezwodnym MgSO<sub>4</sub> i usunięto rozpuszczalnik. Surowy produkt reakcji krystalizowano z metanolu. Otrzymano 9.6 g (95%) krystalicznego produktu **63**.



**<sup>1</sup>H NMR:**  $\delta_H$  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 0.64 (s, 3H), 0.83-0.92 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.96-1.01 (m, 1H), 1.16 (dq,  $J=12.2, 5.9$  Hz, 1H), 1.30-1.41 (m, 4H), 1.42-1.54 (m, 3H), 1.64-1.70 (m, 1H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.80-1.86 (m, 1H), 1.89-1.94 (m, 1H), 2.05-2.17 (m, 2H), 3.21-3.28 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.43 (td,  $J=18.5, 4.8$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J=4.9$  Hz, 1H), 4.56 (d,  $J=4.6$  Hz, 1H), 5.24-5.27 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR:**  $\delta_C$  (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 11.1, 19.1, 20.2, 23.1, 29.8, 31.0, 31.4, 31.6, 36.1, 36.4, 36.9, 42.2, 42.2, 49.9, 50.8, 69.9, 80.0, 120.2, 141.3.

### (3 $\beta$ ,17 $\beta$ )-dimetoksyandrosten (64)

Do mieszaniny siarczanu dimetylu (10 ml; 0.11 mol), bromku czterobutyloamoniowego (0.5 g; 1.6 mmol) w 50% wodnym roztworze NaOH (200 ml) dodano roztwór steroidu **63** (9.5 g; 33 mmol) w toluenie (250 ml). Reakcje intensywnie mieszano przez 48h. Następnie nadmiar Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> rozłożono wodą i mieszaninę poreakcyjną ekstrahowano toluenem. Ekstrakt toluenowy osuszono bezwodnym MgSO<sub>4</sub> i oddestylowano rozpuszczalnik. Surowy produkt reakcji krystalizowano z metanolu. Otrzymano 9.4 g (90%) krystalicznego produktu **64**.

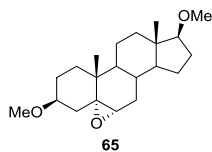


t.t. 132-134°C;  $\alpha_D = -73.92$  ( $c = 0.80$ ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR:**  $\delta_H$  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 0.77 (s, 3H), 0.90-0.98 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 1.04-1.07 (m, 1H), 1.17-1.33 (m, 2H), 1.38-1.62 (m, 7H), 1.85-1.90 (m, 1H), 1.90-1.96 (m, 2H), 1.97-2.05 (m, 2H), 2.13-2.19 (m, 1H), 2.37-2.41 (m, 1H), 3.06 (tt,  $J=11.3, 4.5$  Hz, 1H), 3.23 (t,  $J=8.4$  Hz, 1H), 3.350 (s, 3H), 3.352 (s, 3H), 5.35-5.36 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR:**  $\delta_C$  (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 11.4, 19.4, 20.8, 23.4, 27.7, 28.0, 31.5, 31.7, 37.0, 37.2, 37.9, 38.7, 42.7, 50.3, 51.6, 55.6, 57.9, 80.3, 90.8, 121.3, 141.0; **IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2968, 2942, 2907, 2891, 2867, 2852, 2842, 2823, 1112, 1100; **HR MS (EI)** dla [M]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>: znalezione 318.25539, obliczone 318.25588.

### (3 $\beta$ ,17 $\beta$ )-dimetoksy-5(6) $\alpha$ -epoksyandrostan (65)

Do roztworu steroidu **64** (1 g; 3.14 mmol) w chlorku metylenu (60 ml) dodano 70% kwas metachloronadtlenobenzoesowy (1.2 g; 4.71 mmol). Roztwór mieszano w temperaturze pokojowej

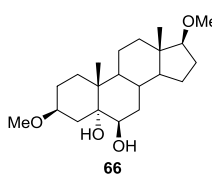
przez 1.5h a następnie mieszaninę poreakcyjną wylano do wody i ekstrahowano chlorkiem metylenu. Warstwę organiczną przemyto nasyconym roztworem NaHCO<sub>3</sub>, osuszono bezwodnym MgSO<sub>4</sub> a następnie oddestylowano rozpuszczalnik. Surowy produkt reakcji krystalizowano z heksanu. Otrzymano 0.7 g (66%) krystalicznego produktu **65**.



t.t. 125-130°C;  $\alpha_D = -81.12$  (c = 0.62; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR**:  $\delta_H$  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 0.71 (s, 3H), 0.90-0.96 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.12-1.23 (m, 2H), 1.24-1.28 (m, 2H), 1.30-1.34 (m, 1H), 1.36-1.52 (m, 6H), 1.54-1.61 (m, 1H), 1.71 (dt,  $J=13.3, 3.5$  Hz, 1H), 1.86-1.96 (m, 2H), 1.97-2.04 (m, 3H), 2.90 (d,  $J=4.4$  Hz, 1H), 3.19 (t,  $J=8.2$  Hz, 1H), 3.326 (s, 3H), 3.330 (s, 3H), 3.42 (tt,  $J=11.3, 4.7$  Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR**:  $\delta_C$  (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 11.4, 15.9, 20.4, 23.1, 27.5, 27.5, 28.4, 29.7, 32.4, 35.2, 36.6, 37.5, 42.8, 42.8, 51.8, 55.8, 57.8, 59.2, 65.6, 77.2, 90.5; **IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2971, 2952, 2934, 2890, 2870, 2827, 1454, 1109, 1062; **HR MS (EI)** dla [M]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>: znalezione 334.25137, obliczone 334.25080.

### (3β,17β)-dimetoksy-5α,6β-dihydroksyandrostan (66)

Roztwór steroidu **65** (800 mg; 2.36 mmol), 70% HClO<sub>4</sub> (10 ml) w dioksanie (80 ml) i wodzie (20 ml) mieszano w temperaturze pokojowej przez 1h. Następnie mieszaninę poreakcyjną wylano do wody i ekstrahowano toluenem. Ekstrakt organiczny przemyto kolejno nasyconym roztworem NaHCO<sub>3</sub>, nasyconym roztworem NaCl. osuszono bezwodnym MgSO<sub>4</sub> i usunięto rozpuszczalnik. Surowy produkt reakcji chromatografowano na żelu krzemionkowym (20% aceton w heksanie). Otrzymano 797 mg (96%) krystalicznego produktu **66**.

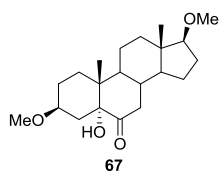


t.t. 179-184°C;  $\alpha_D = -27.17$  (c = 0.67; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **<sup>1</sup>H NMR**:  $\delta_H$  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 0.77 (s, 3H), 1.02-1.08 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.19-1.23 (m, 1H), 1.25-1.29 (m, 2H), 1.31-1.39 (m, 1H), 1.40-1.52 (m, 7H), 1.55-1.63 (m, 3H), 1.64-1.68 (m, 1H), 1.74-1.82 (m, 1H), 1.90-1.97 (m, 2H), 1.98-2.06 (m, 2H), 3.23 (t,  $J=8.3$  Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.53 (t,  $J=2.7$  Hz, 1H), 3.58-3.65 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR**:  $\delta_C$  (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 11.7, 16.8, 20.8, 23.2, 27.0, 27.7, 30.1, 32.2, 34.1, 37.4, 38.0, 38.6, 43.1, 46.0, 50.8, 55.8, 57.8, 75.9, 76.0, 76.2, 90.7; **IR** (film z CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3440, 2975, 2943, 2929, 2911, 2885, 1451, 1442, 1098, 1065, 1051, 1024, 972, 944; **HR MS (ESI)** dla [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>Na: znalezione 375.25177, obliczone 375.25058.

### (3β,17β)-dimetoksy-5α-hydroksyandrost-6-on (67)

Do roztworu diolu **66** (700 mg; 1.99 mmol) w acetonie (160 ml) dodawano kroplami odczynnik Jonesa, aż do pojawienia się ciemnobrunatnego zabarwienia. Nadmiar odczynnika utleniającego rozłożono izopropanolem. Następnie mieszaninę poreakcyjną wylano do wody i ekstrahowano

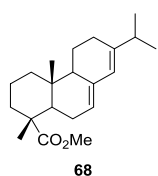
chlorkiem metylenu. Ekstrakt organiczny osuszono bezwodnym  $\text{MgSO}_4$  i usunięto rozpuszczalnik. Surowy produkt reakcji chromatografowano na żelu krzemionkowym (10% aceton w heksanie). Otrzymano 667 mg (95%) krystalicznego produktu **67**.



t.t. 155-157°C;  $\alpha_D = -73.95$  ( $c = 0.55$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  **$^1\text{H NMR}$** :  $\delta_{\text{H}}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 0.74 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 1.21-1.33 (m, 4H), 1.34-1.58 (m, 5H), 1.65-1.80 (m, 4H), 1.82-1.88 (m, 1H), 1.91-1.96 (m, 3H), 1.99-2.06 (m, 1H), 2.13 (dd,  $J=13.2, 4.7$  Hz, 1H), 2.69 (t,  $J=12.8$  Hz, 1H), 3.25 (t,  $J=8.2$  Hz, 1H), 3.34 (s, 6H), 3.46-3.52 (m, 1H);  **$^{13}\text{C NMR}$** :  $\delta_{\text{C}}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 11.6, 14.0, 21.1, 23.1, 26.7, 27.5, 29.6, 32.9, 37.0, 37.7, 41.3, 42.7, 43.5, 44.7, 51.3, 55.7, 57.9, 75.7, 80.7, 90.4, 211.6; **IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3390, 2940, 2870, 2834, 1720, 1469, 1450, 1370, 1246, 1164, 1126, 1106, 1090, 1019, 988; **HR MS (EI)** dla  $[\text{M}]^+$   $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_4$ : znalezione 350.24424, obliczone 350.24571.

### Ester metylowy kwasu abietynowego (**68**)

Do roztworu oczyszczonego kwasu abietynowego (2.02 g; 6.685 mmol) w eterze dietylowym (50 ml) dodawano kroplami roztwór diazometanu w eterze dietylowym wygenerowany z *N*-nitroso-*N*-metylomocznika. Po zakończeniu reakcji nadmiar diazometanu rozłożono kwasem mrówkowym. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika otrzymano 2.05 g (97%) oleistego produktu **68**.

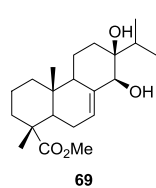


$\alpha_D = -89.29$  ( $c = 0.61$ ;  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H NMR}$** :  $\delta_{\text{H}}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 0.82 (s, 3H), 1.01 (dd,  $J=6.8, 4.5$  Hz, 6H), 1.10-1.24 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.53-1.65 (m, 3H), 1.69-1.84 (m, 3H), 1.85-1.90 (m, 1H), 1.92-1.97 (m, 1H), 2.01-2.10 (m, 4H), 2.22 (septet,  $J=6.8$  Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.34-2.38 (m, 1H), 5.77 (s, 1H);  **$^{13}\text{C NMR}$** :  $\delta_{\text{C}}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 14.0, 17.0, 18.1, 20.9, 21.4, 22.5, 25.7, 27.5, 34.6, 34.9, 37.2, 38.4, 45.1, 46.6, 51.0, 51.8, 120.6, 122.4, 135.6, 145.3, 179.0; **IR** (film z  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2951, 2869, 2837, 1728, 1461, 1433, 1385, 1244, 1186, 1146, 1106, 893; **HR MS (ESI)** dla  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Na}$ : znalezione 339.2304, obliczone 339.2300.

### Ester metylowy 13 $\beta$ ,14 $\beta$ -dihydroksyabiet-7-enu (**69**)

Do roztworu związku **68** (2.05 g; 6.48 mmol) w 28 ml mieszaniny destylowanego *t*-BuOH i wody (9:1) ogrzanej do 37°C, dodano 3 ml roztworu  $\text{OsO}_4$  w destylowanym *t*-BuOH o stężeniu 5mg/ml oraz *N*-tlenek *N*-metylomorfoliny (1 g; 8.54 mmol). Po tygodniu dodano 2 ml roztworu  $\text{OsO}_4$  i *N*-tlenek *N*-metylomorfoliny (1 g; 8.54 mmol) i reakcję prowadzono jeszcze przez tydzień. Po tym czasie rozłożono nadmiar reagentów bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ , a następnie mieszaninę reakcyjną wylano do wody i ekstrahowano chlorkiem metylenu. Warstwę organiczną przemyto 10% roztworem kwasu solnego i osuszono bezwodnym  $\text{MgSO}_4$ . Po oddestylowaniu rozpuszczalnika

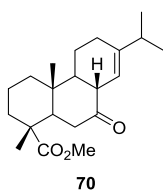
surowy produkt reakcji chromatografowano na żelu krzemionkowym (15% AcOEt w heksanie).  
Otrzymano 1.49 g (66%) oleju **69**.



$\alpha_D = -18.32$  ( $c = 0.52$ ;  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H NMR}$** :  $\delta_{\text{H}}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 0.88 (s, 3H), 0.94 (dd,  $J=15.6, 6.9$  Hz, 6H), 1.08-1.17 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.33 (dd,  $J=13.3, 3.5$  Hz, 1H), 1.41 (qd,  $J=13.3, 3.5$  Hz, 1H), 1.51-1.81 (m, 10H), 1.85-1.93 (m, 2H), 1.97-2.06 (m, 1H), 2.17 (septet,  $J=6.9$  Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.96 (bs, 1H), 5.87-5.91 (m, 1H);  **$^{13}\text{C NMR}$** :  $\delta_{\text{C}}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 15.5, 16.3, 17.5, 17.8, 18.0, 19.2, 25.0, 26.5, 33.0, 35.2, 36.9, 39.1, 44.7, 46.5, 51.2, 51.9, 73.2, 76.1, 120.0, 137.7, 179.1; **IR** (film z  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3358, 2983, 2891, 2846, 1722, 1387, 1241, 1197, 1146, 1122, 1011, 766, 737; **HR MS (EI)** dla  $[\text{M}]^+$   $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_4$ : znalezione 350.2451, obliczone 350.2457.

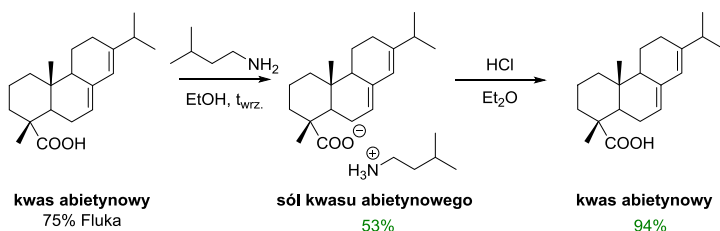
### Ester metylowy $8\beta(\text{H})$ -abiet-13(14)-en-7-onu (**70**)

Do roztworu związku **68** (3.4 g; 11.35 mmol) w 60 ml eteru dietylowego i 4 ml wody ogrzanego do  $30^\circ\text{C}$ , dodano  $\text{KHCO}_3$  (10 g; 0.1 mol) i  $\text{I}_2$  (8.4 g; 0.033 mol) i ogrzewano przez 4h. Po tym czasie rozłożono nadmiar  $\text{I}_2$  bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ , a następnie mieszaninę reakcyjną wylano do wody i ekstrahowano eterem dietylowym. Warstwę organiczną przemyto dwukrotnie wodą nasyconym roztworem  $\text{NaCl}$  i osuszono bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Po oddestylowaniu rozpuszczalnika surowy produkt reakcji chromatografowano na żelu krzemionkowym (5% AcOEt w heksanie). Otrzymano 1.8 g (47%) krystalicznego związku **70**.



t.t.  $92-93^\circ\text{C}$ ;  $\alpha_D = -24.17$  ( $c = 0.55$ ;  $\text{EtOH}$ );  $\alpha_D = -26.72$  ( $C = 0.53$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  **$^1\text{H NMR}$** :  $\delta_{\text{H}}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 1.00 (d,  $J=6.8$  Hz, 6H), 1.05-1.14 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.28-1.38 (m, 2H), 1.59-1.70 (m, 3H), 1.71-1.80 (m, 1H), 1.84-2.08 (m, 5H), 2.15 (dd,  $J=14.2, 3.0$  Hz, 1H), 2.22 (septet,  $J=6.8$  Hz, 1H), 2.41 (t,  $J=14.2$  Hz, 1H), 2.88 (bd,  $J=10.0$  Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 5.81 (s, 1H);  **$^{13}\text{C NMR}$** :  $\delta_{\text{C}}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 13.6, 16.0, 17.8, 21.1, 21.6, 22.5, 26.6, 34.8, 36.0, 36.8, 37.3, 40.9, 47.2, 48.8, 49.1, 52.1, 52.9, 115.2, 144.6, 177.8, 208.8; **IR** (film z  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2952, 2869, 1727, 1713, 1461, 1432, 1389, 1242, 1193, 1162, 1142, 1098; **HR MS (ESI)** dla  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Na}$ : znalezione 355.2253, obliczone 355.2249.

### Procedura oczyszczania kwasu abietynowego.



1. Do wrzącego roztworu kwasu abietynowego (30 g; 0.1 mol) w EtOH dodano izopentyloaminę (16 ml; 0.14 mol). Przekrystalizowaną w ten sposób sól powtórnie krystalizowano z EtOH. Otrzymano 20.4 g (53%) krystalicznej soli kwasu abietynowego.

2. Rozpuszczoną w eterze dietylowym sól kwasu abietynowego (20.4 g; 0.05 mol) przemyto trzykrotnie 10% roztworem kwasu solnego, następnie dwukrotnie nasyconym roztworem NaCl, osuszono bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i usunięto rozpuszczalnik. Surowy produkt reakcji krystalizowano z EtOH. Otrzymano 14.8 g (94%) oczyszczonego kwasu abietynowego.

(sól kwasu abietynowego) t.t. 107-109°C;  $\alpha_D = -66.48$  (c = 0.57; CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR:**  $\delta_H$  (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, ppm): 0.82 (dd,  $J=6.5$ , 1.6 Hz, 6H), 0.95 (s, 3H), 1.01 (dd,  $J=6.5$ , 5.0 Hz, 6H), 1.13-1.34 (m, 2H), 1.46-1.53 (m, 4H), 1.56-1.62 (m, 3H), 1.63-1.78 (m, 2H), 1.82-1.89 (m, 2H), 1.97 (d,  $J=4.8$  Hz, 3H), 2.10 (td,  $J=13.2$ , 3.6 Hz, 1H), 2.14-2.25 (m, 2H), 2.27-2.36 (m, 1H), 2.46 (dd,  $J=12.0$ , 4.7 Hz, 1H), 2.74 (dd,  $J=8.4$ , 7.0 Hz, 2H), 5.61 (bs, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.08 (bs, 3H); **<sup>13</sup>C NMR:**  $\delta_C$  (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, ppm): 14.3, 18.4, 19.2, 21.0, 21.6, 22.5, 22.6, 22.9, 26.2, 26.6, 27.7, 34.9, 35.3, 38.2, 38.7, 39.0, 39.4, 46.2, 47.5, 51.9, 121.9, 123.8, 136.0, 144.3, 185.3; **IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2958, 2939, 2887, 2870, 2839, 1628, 1516, 1469, 1387, 1367, 1353, 1202, 897; **Analiza elementarna** dla C<sub>25</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>2</sub>: znalezione C: 76.94-77.13%; H: 11.02-11.06%; N: 3.45-3.60%; obliczone C: 77.07%; H:11.12%; N:3.60%.

(kwas abietynowy) t.t. 160-161°C;  $\alpha_D = -101.73$  (c = 0.64; EtOH); **<sup>1</sup>H NMR:**  $\delta_H$  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 0.83 (s, 3H), 1.01 (dd,  $J=6.8$ , 4.5 Hz, 6H), 1.10-1.26 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.55-1.62 (m, 2H), 1.63-1.71 (m, 1H), 1.76-1.84 (m, 2H), 1.85-1.91 (m, 2H), 1.95 (d,  $J=13.1$  Hz, 1H), 2.01-2.11 (m, 4H), 2.22 (septet,  $J=6.8$  Hz, 1H), 5.37 (bs, 1H), 5.77 (s, 1H); **<sup>13</sup>C NMR:**  $\delta_C$  (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 14.0, 16.4, 18.1, 20.9, 21.4, 22.5, 22.6, 27.5, 34.5, 34.9, 37.2, 38.3, 44.9, 46.3, 51.0, 120.5, 122.4, 135.6, 145.3, 184.4; **IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2956, 2933, 2868, 2837, 1693, 1461, 1385, 1277, 1191, 1154, 895; **HR MS (ESI)** dla [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>Na: znalezione 325.2143, obliczone 325.2143.



## 9. Literatura

- [1] R. Kowalski, T. Wolski, *Flavour Fragr. J.*, **2005**, *20*, 306.
- [2] F. Grundschober, *Perfum. Flavorist*, **1979**, *4*, 15-17.
- [3] H. Yan, X. Rong, P.-T. Chen, X. Zhang, Z.-Q. Ma, *J. Asian Nat. Prod. Res.*, **2014**, *16*, 265-270.
- [4] M. Mikołajczyk, P. Balczewski, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 7023-7030.
- [5] a) C. Valdivia, M. Kettering, H. Anke, E. Thines, O. Sterner, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9527-9531; b) M. Kettering, C. Valdivia, O. Sterner, H. Anke, E. Thines, *J. Antibiot.*, **2005**, *58*, 390-396.
- [6] a) S. F. Brady, M. P. Singh, J. E. Janso, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 2116-2117; b) M. P. Singh, J. E. Janso, S. W. Luckman, S. F. Brady, J. Clardy, M. Greenstein, W. M. Maiese, *J. Antibiot.*, **2000**, *53*, 256-261.
- [7] X. Xia, J. Zhang, Y. Zhang, F. Wei, X. Liu, A. Jia, C. L., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, *22*, 3017-3019.
- [8] a) S. Dettrakul, P. Kittakoop, M. Isaka, S. Nopichai, C. Suyarnsestakorn, M. Tanticharoen, Y. Thebtaranonth, **2003**, *13*, 1253-1255; b) W. Pongcharoen, V. Rukachaisirikul, S. Phongpaichit, N. Rungjindamai, J. Sakayaroj, *J. Nat. Prod.*, **2006**, *69*, 856-858.
- [9] a) N. Berova, P. L. Polavarapu, K. Nakanishi, R. W. Woody, *Comprehensive Chiroptical Spectroscopy, Vol. 1: Instrumentation, Methodologies, and Theoretical Simulations*, John Wiley & Sons, Inc., **2012**; b) N. Berova, P. L. Polavarapu, K. Nakanishi, R. W. Woody, *Comprehensive Chiroptical Spectroscopy, Vol. 2: Applications in Stereochemical Analysis of Synthetic Compounds, Natural Products, and Biomolecules*, John Wiley & Sons, Inc., **2012**.
- [10] D. Enders, R. W. Hoffmann, *Chemie in unserer Zeit*, **1985**, *6*, 177-190.
- [11] a) S. Allenmark, J. K. Gawroński, *Chirality*, **2008**, *20*, 606-608; b) L. Y. Kong, P. Wang, *Chinese Journal of Natural Medicines*, **2013**, *11*, 193-198.
- [12] P. L. Polavarapu, *The Chemical Record*, **2007**, *7*, 125-136.
- [13] a) P. Crabbe, *Metody chiralooptyczne w chemii*, PWN Warszawa, **1974**; b) M. Nogradi, *Stereochemia, podstawy i zastosowania*, PWN Warszawa, **1988**.
- [14] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, **2000**.
- [15] N. Berova, K. Nakanishi, R. W. Woody, *Circular Dichroism: Principles and Applications, Second Edition*, John Wiley & Sons, Inc., **2000**.
- [16] a) P. L. Polavarapu, *Chirality*, **2002**, *14*, 768-781; b) P. L. Polavarapu, *Chirality*, **2006**, *18*, 348-356; c) P. J. Stephens, D. M. McCann, J. R. Cheeseman, M. J. Frisch, *Chirality*, **2005**, *17*, S52-S64.
- [17] C. Djerassi, W. Klyne, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 4929-4950.
- [18] J. T. Yang, P. Doty, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 761-775.
- [19] S. D. Zhao, L. Shen, D. Q. Luo, H. J. Zhu, *Curr. Org. Chem.*, **2011**, *15*, 1843-1862.
- [20] D. A. Lightner, J. E. Gurst, *Organic Conformational Analysis and Stereochemistry from Circular Dichroism Spectroscopy*, Wiley-VCH, New-York, **2000**.
- [21] G. Sztatzke, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1979**, *18*, 363-377.
- [22] W. Moffitt, R. B. Woodward, A. Moscowitz, W. Klyne, C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 4013-4018.
- [23] R. Łysek, K. Borsuk, M. Chmielewski, Z. Kałuża, Z. Urbańczyk-Lipkowska, A. Klimek, J. Frelek, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 1472-1479.
- [24] N. Berova, L. Di Bari, G. Pescitelli, *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 914-931.
- [25] L. A. Nafie, *Vibrational Optical Activity, Principles and Applications*, John Wiley & Sons Ltd., **2011**.
- [26] P. J. Stephens, F. J. Devlin, J. J. Pan, *Chirality*, **2008**, *20*, 643-663.

- [27] E. C. Sherer, C. H. Lee, J. Shpungin, J. F. Cuff, C. Da, R. Ball, R. Bach, A. Crespo, X. Gong, C. J. Welch, *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 477-494.
- [28] a) P. W. Atkins, L. D. Barron, *Mol. Phys.*, **1969**, *16*, 453-466; b) D. B. Barron, A. D. Buckingham, *Mol. Phys.*, **1971**, *20*, 1111-1119.
- [29] D. B. Barron, F. Zhu, L. Hecht, G. E. Tranter, N. W. Isaacs, *Journal of Molecular Structure*, **2007**, *834-836*, 7-16.
- [30] A. G. Petrovic, A. Navarro-Vazquez, J. L. Alonso-Gomez, *Curr. Org. Chem.*, **2010**, *14*, 1612-1628.
- [31] a) T. A. Halgren, *J. Comput. Chem.*, **1996**, *17*, 490-519; b) T. A. Halgren, *J. Comput. Chem.*, **1996**, *17*, 520-552; c) T. A. Halgren, *J. Comput. Chem.*, **1996**, *17*, 553-586; d) T. A. Halgren, *J. Comput. Chem.*, **1996**, *17*, 587-615; e) T. A. Halgren, *J. Comput. Chem.*, **1996**, *17*, 616-641; f) T. A. Halgren, *J. Comp. Chem.*, **1999**, *20*, 720-729.
- [32] *Conflex 7*, Conflex Corporation, AIOS Meguro 6F, 2-15-19, Kami-Osaki Shinagawa-ku, Tokyo 141-0021, Japan, **2012**.
- [33] T. A. Halgren, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7827-7843.
- [34] *Spartan'14*, Wavefunction, Inc., 18401 Von Karman Avenue, Suite 370, Irvine, CA 92612 USA,
- [35] *HyperChem(TM) Professional 8.0*, Hypercube, Inc., 1115 NW 4th Street, Gainesville, Florida 32601, USA,
- [36] a) N. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *99*, 8127-8134; b) A. Hocquet, M. Langgard, *J. Mol. Model.*, **1998**, *4*, 94-112.
- [37] a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 5648-5652; b) P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.*, **1994**, *98*, 11623-11627.
- [38] a) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, **1988**, *37*, 785-789; b) A. D. Becke, *Phys. Rev. A*, **1988**, *38*, 3098-3100; c) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 1372-1377; d) T. Yanai, D. P. Tew, N. C. Handy, *Chem. Phys. Lett.*, **2004**, *393*, 51-57.
- [39] a) R. Ditchfield, W. J. Hehre, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, **1971**, *54*, 724-728; b) W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, **1972**, *56*, 2257-2261; c) P. C. Hariharan, J. A. Pople, *Theor. Chem. Acc.*, **1973**, *28*, 213-222; d) P. C. Hariharan, J. A. Pople, *Mol. Phys.*, **1974**, *27*, 209-214; e) M. S. Gordon, *Chem. Phys. Lett.*, **1980**, *76*, 163-168; f) M. M. Francl, W. J. Pietro, W. J. Hehre, J. S. Binkley, D. J. DeFrees, J. A. Pople, M. S. Gordon, *J. Chem. Phys.*, **1982**, *77*, 3654-3665; g) R. C. Binning Jr., L. A. Curtiss, *J. Comp. Chem.*, **1990**, *11*, 1206-1216; h) J.-P. Blaudeau, M. P. McGrath, L. A. Curtiss, L. Radom, *J. Chem. Phys.*, **1997**, *107*, 5016-5021; i) V. A. Rassolov, J. A. Pople, M. A. Ratner, T. L. Windus, *J. Chem. Phys.*, **1998**, *109*, 1223-1229; j) V. A. Rassolov, M. A. Ratner, J. A. Pople, P. C. Redfern, L. A. Curtiss, *J. Comp. Chem.*, **2001**, *22*, 976-984.
- [40] a) A. Schaefer, H. Horn, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *97*, 2571-2577; b) A. Schaefer, C. Huber, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.*, **1994**, *100*, 5829-5835.
- [41] M. Cossi, V. Barone, R. Cammi, J. Tomasi, *J. Phys. Lett.*, **1996**, *255*, 327-335.
- [42] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. J. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, *Gaussian 09*, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, **2010**.
- [43] A. Klamt, G. Schuurmann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1993**, *5*, 799-805.

- [44] R. Ahlrichs, M. K. Armbruster, R. A. Bachorz, M. Bär, H. P. Baron, R. Bauernschmitt, F. A. Bischoff, S. Böcker, N. Crawford, P. Deglmann, F. Della Sala, M. Diedenhofen, M. Ehrig, K. Eichkorn, S. Elliott, D. Friese, F. Furche, A. Glöß, F. Haase, M. Häser, C. Hättig, A. Hellweg, S. Höfener, H. Horn, C. Huber, U. Huniar, M. Kattannek, W. Klopper, A. Köhn, C. Kölmel, M. Kollwitz, K. May, P. Nava, C. Ochsenfeld, H. Öhm, M. Pabst, H. Patzelt, D. Rappoport, O. Rubner, A. Schäfer, U. Schneider, M. Sierka, D. P. Tew, O. Treutler, B. Unterreiner, M. von Arnim, F. Weigend, P. Weis, H. Weiss, N. Winter, *Turbomole V7.0 2015*, a development of University of Karlsruhe and Forschungszentrum Karlsruhe GmbH, 1989-2007, TURBOMOLE GmbH, since 2007; available from <http://www.turbomole.com>,
- [45] G. Bringmann, T. Bruhn, K. Maksimenka, Y. Hemberger, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 2717-2727.
- [46] a) E. Debie, P. Bultinck, L. A. Nafie, *CompareVOA*, BioTools Inc.; 17546 Bee Line Highway; Jupiter; FL 33458; USA, **2010**. ; b) E. Debie, E. De Gussem, R. K. Dukor, W. Herrebout, L. A. Nafie, P. Bultinck, *Chem. Phys. Chem.*, **2011**, *12*, 1542-1549.
- [47] P. L. Polavarapu, C. L. Covington, *Chirality*, **2014**, *26*, 539-552.
- [48] C. Diedrich, S. Grimme, *J. Phys. Chem. A*, **2003**, *107*, 2524-2539.
- [49] A. Rodger, B. Norden, *Circular dichroism and linear dichroism*, Oxford University Press, Oxford, New York, **1997**.
- [50] P. J. Stephens, F. J. Devlin, J. R. Cheeseman, *VCD spectroscopy for organic chemists*, CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, London, New York, **2012**.
- [51] P. L. Polavarapu, *Chirality*, **2008**, *20*, 664-672.
- [52] M. Kwit, P. Skowronek, J. K. Gawronski, J. Frelek, M. Woznica, A. Butkiewicz, *Some Inherently Chiral Chromophores - Empirical Rule and Quantum Chemical Calculations, Vol. 2*, Ed: N. Berova, P. L. Polavarapu, K. Nakanishi, R. W. Woody, John Wiley and Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, **2012**, 39-72.
- [53] G. Snatzke, *Fundamental aspects and recent developments in optical rotatory dispersion and circular dichroism, Vol. 1*, Ed: F. Ciardelli, P. Salvadori, Heyden & Son, Ltd., **1973**, 109-124.
- [54] a) T. Liljefors, N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 2745-2749; b) J. K. Gawroński, T. Liljefors, B. Norden, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 5515-5522.
- [55] a) C. Djerassi, R. Records, E. Bunnenberg, K. Mislow, A. Moscowitz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 870-872; b) W. B. Whalley, *Chem. Ind.*, **1962**, 1024-1027; c) G. Snatzke, *Tetrahedron*, **1965**, *21*, 413-419; d) G. Snatzke, *Tetrahedron* **1965**, *21*, 421-438; e) G. Snatzke, *Tetrahedron* **1965**, *21*, 439-448; f) G. Snatzke, *Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry, Vol. 1*, Ed: G. Snatzke, Sadtler Research Labs Inc., Philadelphia **1967**, 208-223.
- [56] J. K. Gawroński, *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 3-26.
- [57] J. K. Gawroński, *The Chemistry of Enones*, Ed: S. Patai, Z. Rappoport; John Wiley & Sons Ltd New York, **1989**.
- [58] D. N. Kirk, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 777-818.
- [59] a) J. Frelek, W. J. Szczepek, H. P. Weiss, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 411-424; b) J. Frelek, W. J. Szczepek, H. P. Weiss, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 1419-1430.
- [60] A. F. Beecham, *Tetrahedron*, **1971**, *27*, 5207-5216.
- [61] J. Frelek, W. J. Szczepek, H. P. Weiss, G. J. Reiss, W. Frank, J. Brechtel, B. Schultheis, H.-G. Kuball, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 7010-7019.
- [62] H.-G. Kuball, T. Hoffer, *Vol. 1*, Ed: N. Berova, K. Nakanishi, R. W. Woody, John Wiley & Sons, Inc., New York, **2000**.
- [63] J. Frelek, W. J. Szczepek, S. Neubrech, B. Schultheis, J. Brechtel, H.-G. Kuball, *Chem. Eur. J.*, **2002**, *8*, 1899-1907.
- [64] S. Tsukamoto, A. D. Macabalang, K. Nakatani, Y. Obara, N. Nakahata, T. Ohta, *J. Nat. Prod.*, **2003**, *66*, 1578-1581.

- [65] Z.-Y. Hao, D. Liang, H. Luo, Y.-F. Liu, G. Ni, Q.-J. Zhang, L. Li, Y.-K. Si, H. Sun, R.-Y. Chen, D.-Q. Yu, *J. Nat. Prod.*, **2012**, *75*, 1083-1089.
- [66] H. Maeda, N. Kakoki, M. Ayabe, Y. Koga, T. Oribe, Y. Matsuo, T. Tanaka, I. Kouno, *Phytochemistry*, **2011**, *72*, 796-803.
- [67] G. Vidari, L. Garlaschelli, A. Rossi, P. Vita-Finzi, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1957-1960.
- [68] W. Wei, J. Gao, Y. Shen, Y. L. Chu, Q. Xu, R. X. Tan, *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 5728-5734.
- [69] L. Hua, Y. Li, F. Wang, D.-F. Lu, K. Gao, *Fitoterapia*, **2012**, *83*, 1036-1041.
- [70] J. Luo, X. Lv, X. Wang, L. Kong, *Phytochemistry Letters*, **2012**, *5*, 134-138.
- [71] J. Frelek, M. Karchier, D. Madej, K. Michalak, P. Rozanski, J. Wicha, *Chirality*, **2014**, *26*, 300-306.
- [72] P. J. Stephens, D. M. McCann, F. J. Devlin, A. B. Smith, *J. Nat. Prod.*, **2006**, *69*, 1055-1064.
- [73] a) S. Abbate, G. Longhi, S. Boiadjev, D. A. Lightner, C. Bertucci, P. Salvadori, *Enantiomer*, **1998**, *3*, 337-347; b) T. B. Freedman, F. Long, M. Citra, L. A. Nafie, *Enantiomer*, **1999**, *4*, 103-119; c) J. R. Aviles-Moreno, E. Urena Horno, F. Partal Urena, J. J. Lopez Gonzales, *Spectrochimica Acta Part A*, **2011**, *79*, 767-776.
- [74] a) E. Debie, P. Bultinck, W. Herrebout, B. van der Veken, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2008**, *10*, 3498-3508; b) V. P. Nicu, E. Debie, W. Herrebout, B. Van der Veken, P. Bultinck, E. J. Baerends, *Chirality*, **2010**, *21*, E287-E297.
- [75] a) B. Zhou, X. Li, H. Feng, Y. Li, *Tetrahedron*, **2010**, *29*, 5349-5356; b) E. J. Alvarez-Manzaneda Roldan, R. Chahboun, F. Bentaleb, E. Cabrera Torres, E. Alvarez, A. Haidour, J. M. Ramos Lopez, R. Alvarez-Manzaneda Roldan, S. El Houssame, *Synlett*, **2004**, *15*, 2701-2704; c) M. Céu Costa, S. P. Alves, M. Eduarda Correia, M. João Marcelo-Curto, *Synthesis*, **2006**, *7*, 1171-1175; d) E. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, F. Bentaleb, E. Alvarez, M. A. Escobar, S. Sad-Diki, M. J. Cano, I. Messouri, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 11204-11212.
- [76] D. A. Lightner, M. J. Flores, B. Vincent Crist, J. K. Gawronski, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 3518-3522.
- [77] E. Debie, P. Bultinck, L. A. Nafie, R. K. Dukor, *ComputeVOA*, BioTools Inc.; 17546 Bee Line Highway; Jupiter; FL 33458; USA **2010**.
- [78] J. K. Gawroński, *Konformacja i czynność optyczna cyklicznych a,b-nienansyconych ketonów*, Wydawnictwo Naukowe UAM, Poznań, **1976**.
- [79] M. Kwit, J. K. Gawroński, D. R. Boyd, N. D. Sharma, M. Kaik, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 5635-5645.
- [80] a) J. Bloino, M. Biczysko, F. Santoro, V. Barone, *J. Chem. Theory Comput.*, **2010**, *6*, 1256-1274; b) V. Barone, A. Baiardi, J. Bloino, *Chirality*, **2014**, *26*, 588-600; c) G. Pescitelli, D. Padula, F. Santoro, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2013**, *15*, 795-802.
- [81] W. Zieliński, A. Rajca, *Metody spektroskopowe i ich zastosowanie do identyfikacji związków organicznych*, Wydawnictwo Naukowo-Techniczne, Warszawa, **2000**.
- [82] M. Masnyk, A. Butkiewicz, M. Górecki, R. Luboradzki, C. Bannwarth, S. Grimme, J. Frelek, *J. Org. Chem.*, **2016**, przyjęte do druku.
- [83] S. A. Bal, A. Marfat, P. Helquist, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 5045-5050.
- [84] J. Fried, J. A. Edwards, *Organic Reactions in Steroid Chemistry, Vol I i II*, Van Nostrand Reinhold Company, New York, **1972**.
- [85] J. McKenna, J. K. Norymberski, R. D. Stubbs, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 2502=2509.
- [86] H. Tada, Y. K. Sawa, *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 3347-3350.
- [87] a) J. F. Templeton, S. Majid, A. Marr, K. Marat, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1990**, 2581-2584; b) P. D. Klimstra, R. E. Counsell, *J. Med. Chem.*, **1964**, *8*, 48-52.
- [88] a) M. Jawiczuk, M. Górecki, M. Masnyk, J. Frelek, *TrAC - Trends Anal. Chem.*, **2015**, *73*, 119-128; b) M. Jawiczuk, "Karboksylany dimolibdenu jako chromofory pomocnicze w badaniach strukturalnych transparentnych w zakresie UV-Vis związków organicznych", Warszawa, 2015.

[89] a) A. Presser, E. Haslinger, R. Weis, A. Huffner, *Monatshefte für Chemie*, **1998**, *129*, 921-930; b) C. dos Santos, J. Zukerman-Schpector, P. M. Imamura, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2003**, *14*, 998-1004.

B. Org. 389/16





Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.389/16



90000000194122