



Uniwersytet im. Adama Mickiewicza
Wydział Chemii
Zakład Stereochemii Organicznej
Grunwaldzka 6, 60 780 Poznań

Poznań, 20 lutego 2012 r.

Dr Marcin Kwit

Autoreferat

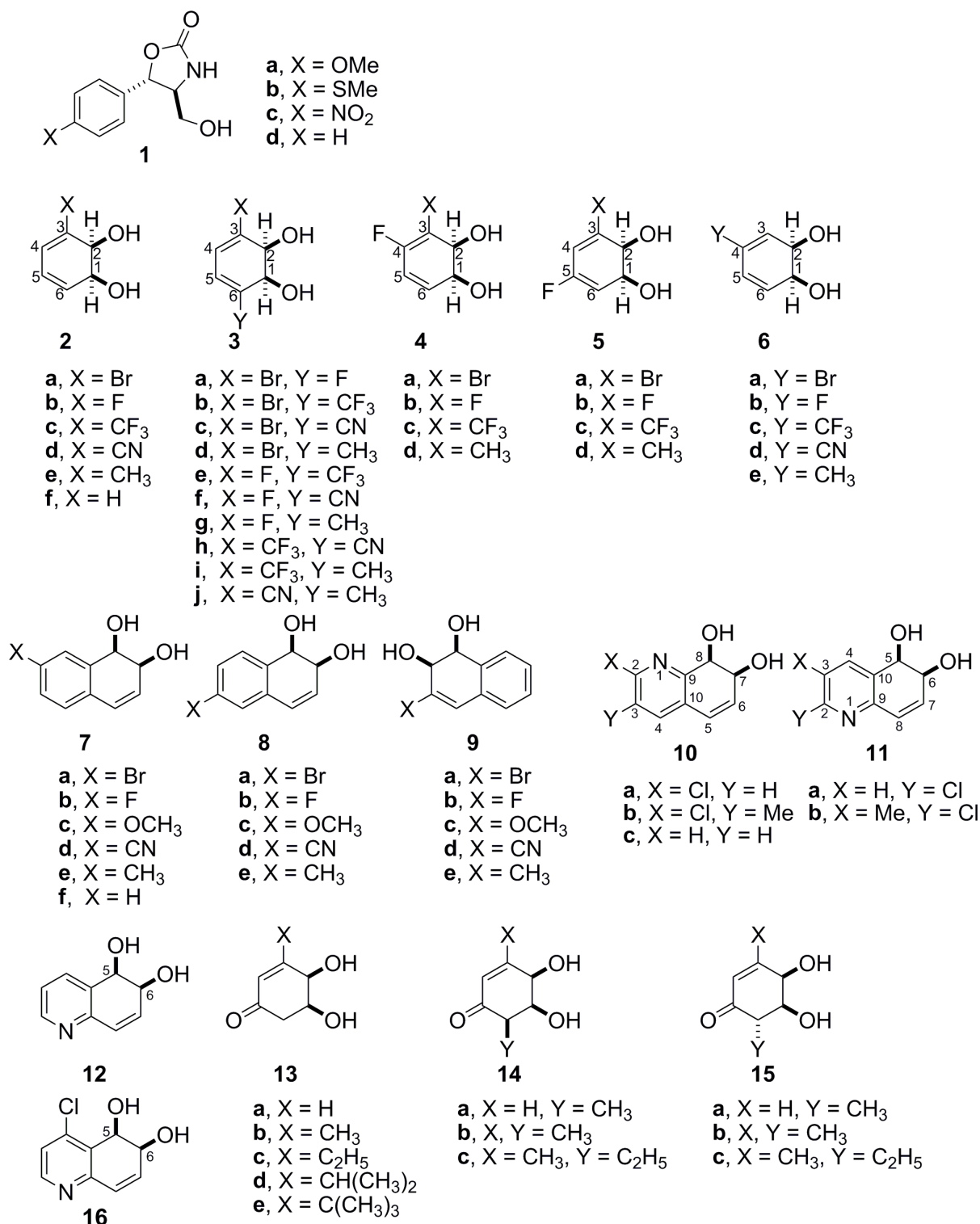
Oznaczenia konfiguracji absolutnej związków konformacyjnie labilnych

Pełen opis struktury cząsteczek chiralnych wymaga zdefiniowania nie tylko kolejności powiązania atomów ze sobą (konstytucji), ale również konfiguracji absolutnej i konformacji. Odkrycie izomerii konstytucyjnej było jednym z fundamentalnych osiągnięć dziewiętnastowiecznych chemików, a różnice w konstytucji izomerów dają się przedstawić za pomocą wzorów dwuwymiarowych. Rozmieszczenie atomów w przestrzeni trójwymiarowej wymaga jednak uwzględnienia w opisie parametrów i symboli zależnych od kierunku. Konfiguracja absolutna jest najważniejszym parametrem jakościowym definiującym przestrzenne rozmieszczenie atomów w cząsteczce. Konstytucja i konfiguracja są – do pewnego stopnia – niezmiennymi cechami strukturalnymi cząsteczki, natomiast konformacja jest jej cechą dynamiczną. Znajomość konfiguracji absolutnej ma fundamentalne znaczenie wszędzie tam gdzie oddziałują ze sobą układy chiralne a w szczególności w syntezie stereoselektywnej.

Makroskopowym, obserwowanym efektem chiralności mikroświata jest czynność optyczna, objawiająca się, w zależności od zakresu spektroskopowego, w elektronowym bądź wibracyjnym dichroizmie kołowym oraz skręcalności optycznej danej substancji. Od czasu odkrycia zjawisk enancjomerii i czynności optycznej trwają próby korelacji obserwowanych zjawisk ze strukturą związku, a jednym z efektów tych prób było powstanie stereochemii jako odrębnej dziedziny chemii. Stereochemiczne podejście do rozwiązywania problemów stało się użytecznym narzędziem badawczym zwłaszcza w przypadku syntezy asymetrycznej.

Analiza eksperymentalno-teoretyczna właściwości chiralooptycznych umożliwia oznaczenie konfiguracji absolutnej badanego związku a także oszacowanie składu mieszaniny konformerów. To zagadnienie stanowiło główny przedmiot moich zainteresowań w pierwszym etapie realizacji omawianych tu prac. W dalszym etapie badań postawiłem sobie nowy cel – być może nawet ważniejszy – znalezienie czynników determinujących właściwości chiralooptyczne i próba przypisania im ilościowych wkładów w obserwowane

zjawiska. Efektem takiego podejścia była weryfikacja tradycyjnych reguł korelacyjnych i propozycja nowych modeli aktywności optycznej badanych związków (Rysunek 1).



Rysunek 1. Struktury badanych pochodnych

Pierwszym krokiem analizy jest wybór odpowiedniego modelu, zdefiniowanie jego konstytucji, a także arbitralne założenie konfiguracji absolutnej.

W przypadku cząsteczek konformacyjnie labilnych następnym etapem – wyznaczenie struktury (struktur) przestaje być sprawą prostą i wymaga intensywnych poszukiwań konformacyjnych. Alternatywnym podejściem jest wykorzystanie dynamiki molekularnej, jednak i wtedy ostateczne wyniki nie zawsze dobrze korelują się z eksperymentem. Niezależnie jednak od złożoności metod zastosowanych w ostatnim kroku analizy, poprawne wyznaczenie struktur badanych molekuł jest etapem najważniejszym. Na tym etapie badań pomocne mogą być dane otrzymane przy użyciu innych metod instrumentalnych.

Drugim, nie mniej ważnym celem analizy konformacyjnej jest znalezienie zależności energetycznych pomiędzy konformerami i wyznaczenie ich populacji. Podstawowym błędem jest jednak traktowanie wyliczonych energii względnych, jako wartości absolutnych. Jakkolwiek w wielu pracach względne energie konformerów wyznaczone są z dokładnością do $0.01 \text{ kcal mol}^{-1}$, to należy mieć na uwadze, że dokładność metod teoretycznych zawiera się w przedziale $0.5\text{-}1.5 \text{ kcal mol}^{-1}$, zaś podawanie niewielkich różnic w energii obrazuje raczej pewien trend, niż oddaje wartości bezwzględne.

Obliczenie właściwości chiralooptycznych molekuly wymaga przetestowania szeregu metod na wybranym modelu, którego konfiguracja absolutna jest znana. W przypadku najczęściej stosowanych metod DFT sprowadza się to do przebadania różnych kombinacji funkcjonału i atomowej bazy funkcyjnej. Po drugie, obliczenia te są o wiele bardziej wymagające niż obliczenia geometrii, a przez to trudne do przeprowadzenia. Obliczone widmo CD ma postać zależności R od λ i każda z obliczonych sił rotatora musi zostać aproksymowana odpowiednią funkcją typu Gaussa lub Lorentza.

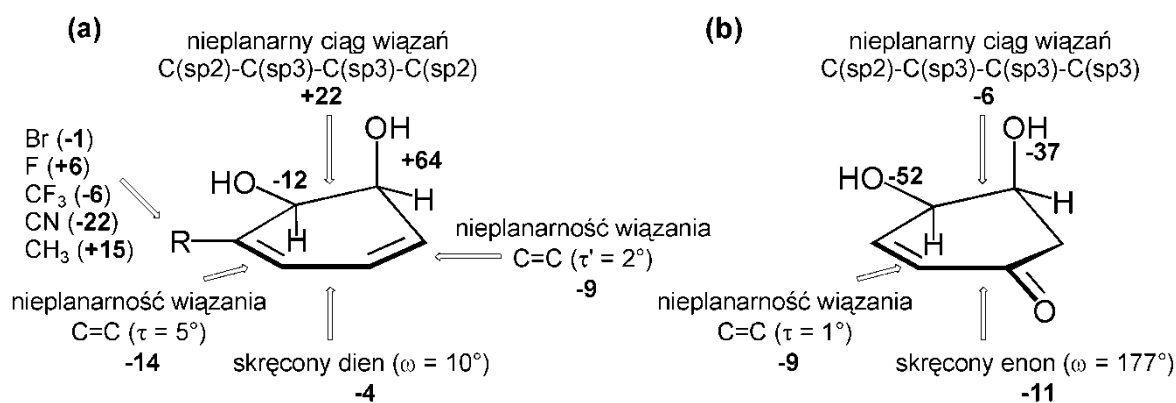
Sumowanie wkładów poszczególnych konformerów w ostateczne widmo CD i/lub skręcalność optyczną pozwala na otrzymanie widma CD (lub skręcalności optycznej) uśrednionego względem populacji, a także umożliwia bezpośrednie porównanie danych eksperymentalnych i teoretycznych. Porównanie nie musi dotyczyć całego zakresu spektralnego, może ograniczać się do pasm diagnostycznych, a w pierwszym przybliżeniu czynnikiem brany pod uwagę jest znak efektu Cottona lub skręcalności optycznej.

W tego typu obliczeniach z reguły nie są uwzględniane efekty wibracyjne – odpowiedzialne za dyskretną strukturę pasma na widmach elektronowych. Jest to spowodowane trudnościami czysto technicznymi: dla cząsteczki zawierającej N atomów należy wykonać $3N-6$ indywidualnych obliczeń. Jak do tej pory obiektami, dla których przeprowadzono teoretyczne obliczenia wkładów efektów wibracyjnych do widma elektronowego dichroizmu kołowego były związki cykliczne typu cyklopentanonu.

Posługując się metodologią opisaną wyżej i pomiarami widm dichroizmu kołowego i dyspersji skręcalności optycznej wykazałem, że analiza spektroskopowa przy użyciu metod chiralooptycznych, wraz z analizą obliczeniową przy użyciu współczesnych, dostępnych metod chemii teoretycznej stanowi wiarygodną alternatywę dla metod rentgenograficznych. Zaletą podejścia prezentowanego w tej pracy jest określenie struktury przestrzennej molekuly

w roztworze, bez konieczności przekształcania enancjomerów w diastereoizomery lub stosowania chiralnych czynników derywatyzujących. Ponadto wykazałem, że:

1. Czynnikiem determinującym konfigurację absolutną, konformację, widma ECD i – w większości przypadków – skręcalność optyczną metabolitów arenów jest heteroatomowy podstawnik. Wpływ podstawnika objawia się poprzez przesunięcie równowagi konformacyjnej w stronę jednej z możliwych struktur oraz/lub zmianie charakteru elektronowego chromofora, np. poprzez sprzężenie układu π -elektronowego chromofora z dodatkowym chromoforem lub auksochromem.
2. Proponowany przeze mnie nowy model optycznej aktywności (Rysunek 2) definiuje na nowo ważność czynników strukturalnych, tradycyjnie uznawanych za odpowiedzialne za obserwowane właściwości chiralooptyczne, a zwłaszcza uwzględnia nowy czynnik, jakim jest nieplanarność (skręcenie) wiązań C=C. Jakkolwiek fakt nieplanarności wiązań C=C jest dobrze znany, to w dotychczasowych badaniach zależności struktura/właściwości chiralooptyczne cykloheksadienów i enonów wpływ skręconych wiązań C=C był całkowicie pomijany.



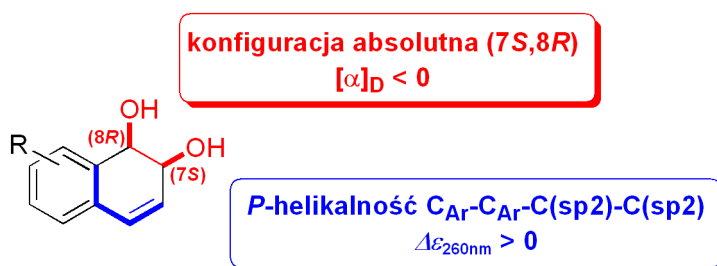
Rysunek 2. Wkład odpowiednich fragmentów struktury w sumaryczną siłę rotatora przejścia π - π^* ($R \times 10^{-40}$ erg esu cm Gauss⁻¹) obliczony dla: konformerów *P*-monopodstawionych cykloheksadienów **3** (a) i *P*-2-cykloheksenonu **13** (b).

W przypadku cykloheksadienów **2-6**, dihydronaftalenów **7-9** i dihydrochinolin **10-12** dominujący wpływ na widmo CD wywiera grupa hydroksylowa w położeniu aksjalnym allilowym, o ile w pobliżu nie znajduje się podstawnik typu CN lub Br. Tym samym dla tych pochodnych spełniona jest *reguła aksjalnej chiralności allilowej*.

2-Cykloheksenony **13-15** są przypadkami szczególnymi, dla których *reguła aksjalnej chiralności allilowej* nie jest spełniona. W tych przypadkach siła rotatora przejścia $\pi_{C=C}-\pi_{C=O}^*$ jest determinowana obecnością allilowej grupy hydroksylowej, ale w położeniu ekwatorialnym. Wpływ aksjalnej grupy hydroksylowej (konformery *M*) na obliczoną siłę rotatora przejścia $\pi_{C=C}-\pi_{C=O}^*$ jest (co do wartości bezwzględnej) mniejszy niż wpływ grupy ekwatorialnej (konformery *P*). Znak trzeciego efektu Cottona, którego źródłem jest

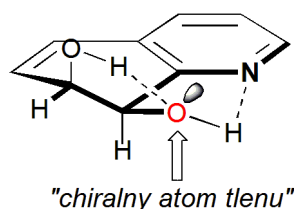
wcześniej niezidentyfikowane przejście $n_{OH}-\pi_{C=O}^*$ można skorelować z helikalnością układu wiązań (H)O-C*...C=O.

3. Wykazałem, że widma ORD i ECD metabolitów arenów pochodnych dihydronaftalenów **7-9** stanowią źródło komplementarnych informacji na temat struktury badanych pochodnych (Rysunek 3). Konfiguracja *S* allilowego atomu węgla determinuje skręcalność optyczną. Dla wszystkich pochodnych o konfiguracji *S* allilowego atomu węgla znaleziona eksperymentalnie i obliczona skręcalność właściwa przyjmuje duże wartości ujemne. Znak długofalowego efektu Cottona jest determinowany konformacją chromofora – dla *P*-helikalności chromofora znak efektu Cottona przejścia $\pi-\pi^*$ jest dodatni, co pozostaje w sprzeczności z tradycyjną empiryczną regułą Crabbé. *P*-Helikalność chromoforu wiąże się z aksjalną konformacją allilowej grupy hydroksylowej i ekwatorialną konformacją grupy OH związanej z benzylovym atomem węgla. Wkład aksjalnej allilowej grupy hydroksylowej na siłę rotatora przejścia $\pi-\pi^*$ jest około trzykrotnie większy niż wkład ekwatorialnej benzylovej grupy hydroksylowej.



Rysunek 3. Czynniki strukturalne determinujące właściwości chiralnooptyczne optycznie czynnych pochodnych dihydronaftalenu.

4. Metabolity arenów dla których równowaga konformacyjna jest silnie przesunięta w stronę jednego z konformerów (powyżej 90% populacji), takie jak związek **10c** reprezentują rzadki przykład „szczątkowej” stereoizomerii ze względu na „chiralny atom tlenu”, grupy hydroksylowej tworzącej wiązanie wodorowe z chinolinowym atomem azotu (Rysunek 4).



Rysunek 4. Przykład szczątkowej stereoizomerii występującej dla pochodnej **10c**.

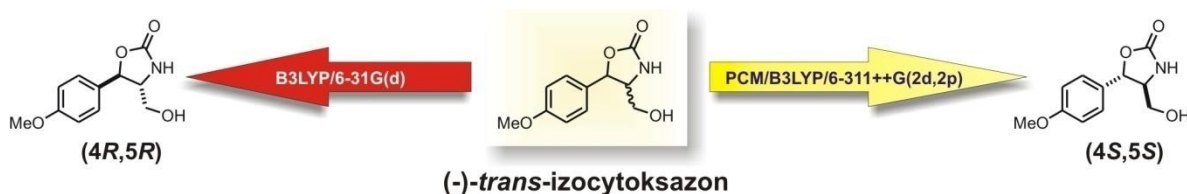
Ten rodzaj stereoizomerii, poza pomiarami rentgenograficznymi, nie może być obserwowany eksperymentalnie na drodze bezpośrednich pomiarów, natomiast może

zostać wykazany poprzez porównanie pomiędzy obliczonymi i zmierzonymi dla tych pochodnych widmami ECD.

5. Spośród wielu możliwych podejść metodologicznych do eksperymentalno-teoretycznego oznaczania konfiguracji absolutnej związków konformacyjnie labilnych, rezultaty o dużym prawdopodobieństwie poprawności otrzymuje się stosując zróżnicowane analityczne metody eksperymentalne (ECD i skręcalność optyczną) oraz systematyczne poszukiwania konformacyjne. Niezależnie od złożoności metod obliczeniowych zastosowanych w ostatnim kroku analizy, poprawne wyznaczenie struktur badanych molekuł jest etapem najważniejszym i punktem krytycznym całej analizy teoretycznej. Porównanie otrzymanych przez mnie rezultatów z danymi literaturowymi uprawnia do wniosku, że uproszczony model postępowania może prowadzić w konsekwencji do błędnego określenia konfiguracji absolutnej. Obliczenia właściwości chiralooptycznych (głównie skrecalności właściwej) i geometrii cząsteczki na poziomie B3LYP/6-31G(d) prowadzą do błędnych wyników (źle oszacowana populacja konformerów, jakościowo błędne obliczenia skręcalności optycznej) w przypadku związków konformacyjnie labilnych. Proponowany przeze mnie schemat postępowania zakłada test kilku metod (funkcjonałów) i prowadzenie obliczeń w dużej bazie funkcyjnej. Minusem takiego podejścia jest znacząco dłuższy czas i koszt prowadzenia obliczeń.

W przypadku związków polarnych, nierozpuszczalnych z reguły w rozpuszczalnikach o małej stałej dielektrycznej konieczne jest zastosowanie w obliczeniach modelu rozpuszczalnika.

6. Zaproponowana przeze mnie metodyka oznaczania konfiguracji absolutnej pozwoliła na ponowne, poprawne określenie konfiguracji absolutnej konformacyjnie labilnych *trans*-izocytoksazonów (Rysunek 5). Na podstawie wyników obliczeń skręcalności optycznej, przeprowadzonych metodą B3LYP/6-31G(d) związkom tym błędnie przypisano konfigurację (4*R*,5*R*) centrów stereogenicznych, podczas gdy w rzeczywistości konfiguracja absolutna *trans*-izocytoksazonu i jego analogów jest (4*S*,5*S*).



Rysunek 5. Błędnie (4*R*,5*R*) i prawidłowo (4*S*,5*S*) określona konfiguracja absolutna *trans*-izocytoksazonu **1a** jako wynik dwóch różnych podejść metodologicznych.

Marcin Kwit