

Badania strukturalne cyklicznych β -aminoketonów z wykorzystaniem metod obliczeniowych i analizy NMR

Katarzyna SIDOROWICZ, Ryszard ŁAŻNY* – Instytut Chemii, Uniwersytet w Białymstoku, Białystok

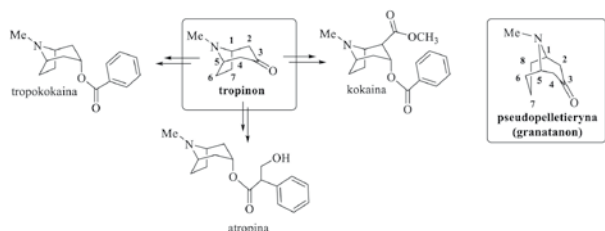
Prosimy cytować jako: CHEMIK 2015, 69, 7, 401–410

Wstęp

Wyjaśnienie budowy stereochemicznej biologicznie aktywnych związków ma kluczowe znaczenie dla zrozumienia ich właściwości.

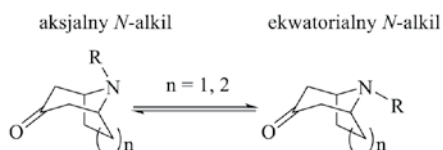
Alkaloidy tropanowe są dobrze znaną i ważną grupą produktów pochodzenia naturalnego – ze względu na ich szerokie spektrum aktywności farmakologicznej, m.in. jako środków antycholinergicznych. Są one szeroko rozpowszechnione w rodzinach roślin, takich jak: psiankowate, powojowate i korzennikowate [1]. Głównym elementem strukturalnym tych alkaloidów jest szkielet tropanu – 8-metylo-8-azabicyklo[3.2.1]oktanu [1].

Tropinon (8-metylo-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-on) jest z powodzeniem wykorzystywany jako materiał wyjściowy do syntezy licznych biologicznie aktywnych pochodnych, m.in. kokainy, atropiny (Schemat 1) [2]. Podobnie szkielet granatanonu (9-metylo-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-3-on) stanowi element struktury różnorodnych związków o właściwościach m.in. uspokajających, hipotensyjnych [3], a także o potencjalnym działaniu ochronnym przeciwko chorobie Parkinsona [4].



Schemat 1. Tropinon, granatanon i reprezentatywne alkaloidy tropanowe

Zostało udowodnione, że inwersja konfiguracji na atomie azotu, a co za tym idzie – różna stereochemia grupy *N*-metylowej – może wywierać znaczący wpływ na wiązanie tropanów przez białka i ich właściwości biologiczne [5]. Oba te związki (tropinon i granatanon) zawierają w swej budowie dwa skondensowane pierścienie i z powodu labilności konfiguracji na atomie azotu mogą istnieć w dwóch stereoisomerycznych formach, w których alkilowe podstawniki na atomie azotu mogą przyjmować orientację aksjalną lub ekwatorialną w stosunku do pierścienia piperidonu (Schemat 2). Inwersja podstawnika na trójwartościowym atomie azotu w stosunkowo mało naprężonym układzie bicyklicznym wymaga niewielkiej energii aktywacji, w związku z czym w roztworze istnieją obie formy izomeryczne w równowadze [6]. Określenie stanu równowagi między izomerami może być użyteczne w wyjaśnianiu lub przewidywaniu reaktywności związków.



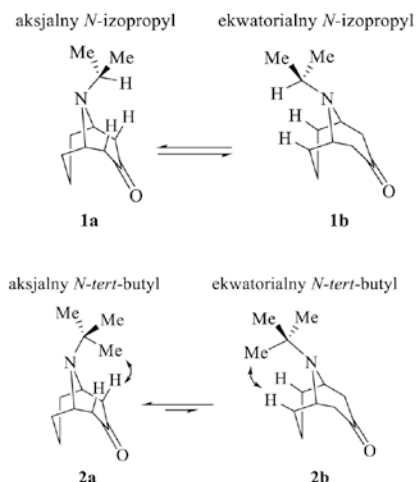
Schemat 2. Aksjalna i ekwatorialna konfiguracja *N*-inwertomerów tropinonu i granatanonu

Wczesne badania

Gerhard L. Closs w 1959 r. badał stałe równowagi inwersji konfiguracji grupy *N*-metylowej w deuterohalogenkach pochodnych tropanu [6]. Dystrybucja inwertomerów w deuterokloroku deuterotropinonu w wodzie ciężkiej wynosiła 4,2 i została określona z wykorzystaniem spektroskopii ^1H NMR.

W 1989 i 1986 r. zespół Ariasa badał *N*-podstawione (np. metylem, benzylem, izopropylem, hydroksyetylem) 8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-ony i 9-azabicyklo[3.3.1]nonan-3-ony w niepolarnym rozpuszczalniku (CDCl_3) za pomocą spektroskopii ^1H i ^{13}C NMR. Opierając się na przeprowadzonych eksperymentach, naukowcy zasugerowali dominację aksjalnych form *N*-inwertomerów w pochodnych tropanów i granatanów [7, 8].

W swoich badaniach Arias et al. [7, 8] i Wiseman et al. [9] zaprezentowali potencjał spektroskopii ^{13}C NMR w określaniu konformacyjnych preferencji w związkach bicyklicznych. Metoda ta jest dobrą techniką do analizy konformacyjnej, ze względu na występowanie zależności pomiędzy wartościami przesunięć chemicznych atomów węgla a efektami elektronowymi i sterycznymi w cząsteczkach [9]. Badaniom zostały poddane pochodne granatanonu z podstawnikami izopropylowym i *tert*-butylowym na atomie azotu [9, 10]. Eksperymenty wykazały, że w *N*-izopropylaminoketonach (**1a**, **1b**) preferowane jest takie ułożenie grup metylowych podstawnika izopropylowego, w którym leżą one jak najdalej od wodorów aksjalnych przy węglach C(2,4) i C(6,8) (Schemat 3). Wymiana podstawnika na atomie azotu na grupę *tert*-butylową (**2a**, **2b**) powoduje znaczące przesunięcie sygnałów atomów węgla C(2,4) i C(6,8) w stronę pola magnetycznego o niższym natężeniu (szczególnie dla atomów węgla 2,4). Na podstawie tych obserwacji stwierdzono, że podstawnik *tert*-butylowy przebywa dłużej w położeniu aksjalnym niż ekwatorialnym, co jest spowodowane głównie efektami sterycznymi [9, 10]. Do zmniejszenia efektu sterycznego przyczynia się wypłaszczenie mostka ketonowego z powodu hybrydyzacji sp^2 karbonylowego atomu węgla.



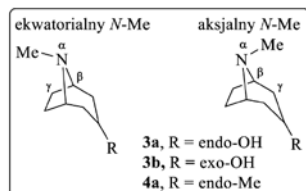
Schemat 3. Różne konformacje grup izopropylowej i *tert*-butylowej w pochodnych granatanonu

Autor do korespondencji:
Prof. dr hab. Ryszard ŁAŻNY, e-mail: lazny@uwb.edu.pl

Schneider i Sturm w swoich badaniach konformacyjnych za pomocą spektroskopii NMR w roztworze CFCl_3 w temp. -100°C , a także w $\text{CFCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (2:1) w temp. -70°C sugerowali dominację formy ekwatorialnej w *N*-inwertomerach niektórych C(3) podstawionych tropanów (Tab. 1) [11].

Tablica 1

Wartości przesunięć chemicznych atomów węgla C(2,4) i C(6,7) określone na podstawie spektroskopii ^{13}C NMR obrazujące efekt syn- γ i wartości obliczonej entalpii swobodnej (ΔG) w różnych konformacjach pochodnych tropanu [11]



Związek	Sygnały od atomów C(2,4)		Sygnały od atomów C(6,7)		$\Delta G = G_{\text{forma aksjalna}} - G_{\text{forma ekwatorialna}}$ kcal/mol
	Aksjalny N-Me	Ekwatorialny N-Me	Aksjalny N-Me	Ekwatorialny N-Me	
3a ^a	29,87	39,50	28,54	25,34	1.20
3b ^a	32,61	41,58	29,17	26,25	0.71
4a ^b	28,07	38,27	28,85	25,60	0.62
4a ^a	28,41	37,87	28,68	25,53	0.99

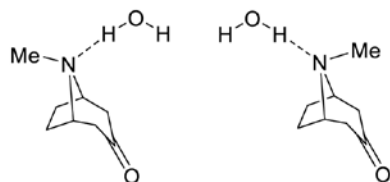
^a 6% w $\text{CFCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (2:1), -70°C ; ^b 6% w CFCl_3 , -100°C

Przypisanie konformacji związkom **3a-b**, **4a** zostało oparte na przesunięciach sygnałów od atomów węgla C(2,4) i C(6,7) w widmie ^{13}C NMR spowodowanych efektem syn- γ grupy metylowej (Tab. 1). Efekt ten powodował, że sygnały pochodzące od atomów węgla C(2,4) w widmie NMR dla konformacji ekwatorialnej były bardziej odsłaniające (ok. 10 ppm), w porównaniu do konformacji aksjalnej. Odwrotna sytuacja występowała w przypadku sygnałów atomów C(6,7) – w konformacji ekwatorialnej były one przesłaniające (ok. 3 ppm) w stosunku do orientacji aksjalnej podstawnika na atomie azotu.

Ostatnie badania

W 2010 r. Cocinero i wsp. podjęli badania dotyczące wyjaśnienia m.in. konfiguracji grupy *N*-metylowej alkaloidów tropanowych (tropinonu, skopiny i skopoliny) [12, 13]. Analizy były prowadzone w strumieniu naddźwiękowym z zastosowaniem spektroskopii rotacyjnej, w warunkach izolowanych, w celu uniknięcia wpływu rozpuszczalnika (inaczej niż to ma miejsce w badaniach prowadzonych w roztworze) i efektu upakowania w kryształach. Badania pozwoliły na określenie struktury obu izomerów (formy ekwatorialnej i aksjalnej), a także stwierdzenie, że konformer ekwatorialny jest o ok. 2 kJ/mol bardziej trwały. Wyniki te różnią się od ustaleń analizy krystalograficznej, która wskazała na obecność formy aksjalnej w kryształach tropinonu [14].

W 2014 r. ta sama grupa badawcza poszła o krok dalej i wykorzystowała spektroskopię mikrofalową w badaniach uwodnionego tropinonu na drodze kontrolowanego dodawania pojedynczej cząsteczki wody [15]. Woda oddziałuje ze związkiem organicznym w charakterze donora protonu. Wiązanie wodorowe jest tworzone przez molekułę wody raczej z trzeciorzędową grupą aminową (Rys. 1) niż z karbonylem.

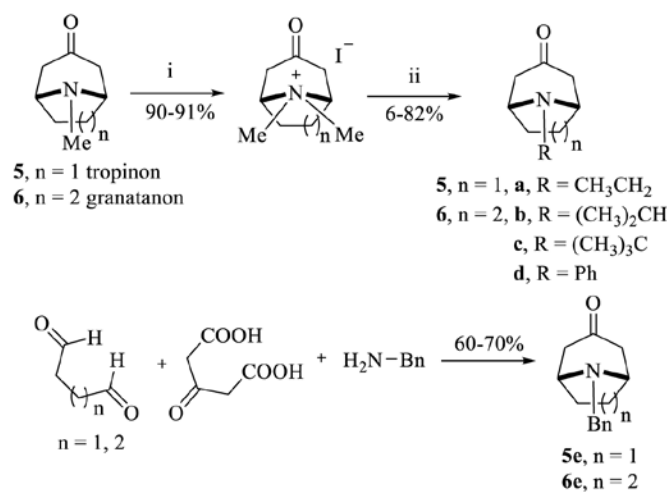


Rys. 1. Kompleks tropanon-woda

Kompleksy monohydratów są stabilizowane nie tylko przez wiązanie wodorowe $\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}$, ale także przez dwa słabsze wiązania wodorowe $\text{C}-\text{H}\cdots\text{N}$ (oddziaływania te blokują cząsteczkę wody i zmniejszają ruchliwość atomów tworzących kompleks). Na podstawie tych badań stwierdzono, że forma ekwatorialna jest dominująca w kompleksie tropinon-woda. Eksperyment został poparty obliczeniami teoretycznymi wykonanymi za pomocą metod: B3LYP, M06-2X i MP2.

Łaźny i wsp. w latach 2012–2014 [16, 17] podjęli eksperymentalne i obliczeniowe badania dotyczące preferencji konformacyjnych wybranych podstawionych analogów tropanu i granatanu w polarnych rozpuszczalnikach (m.in. wodzie), które są istotne dla systemów biologicznych i reakcji prowadzonych w obecności wody w świetle zasad zielonej chemii [18]. Badania wykonano za pomocą spektroskopii ^{13}C i 2D NMR przy zastosowaniu metod obliczeniowych wykorzystujących teorię funkcjonału gęstości (DFT) [16].

Związki, których struktury były badane, otrzymano wg Schematu 4. Syntezę *N*-benzylonortropinonu i *N*-benzylonorganatanonu przeprowadzono zgodnie z metodą Robinsona-Schöpfy [19]. Pozostałe pochodne otrzymano wykorzystując zaadaptowaną procedurę literaturową [20].



Schemat 4. Synteza *N*-podstawionych pochodnych tropinonu i granatanonu: i) MeI, aceton, temp. pok.; ii) R-NH_2 , K_2CO_3 , EtOH, H_2O , temp. wrz.

W celu określenia dystrybucji *N*-inwertomerów badanych związków, wykorzystano efekt syn- γ [11], a pomiary ilościowe umożliwiła spektroskopia ^{13}C NMR z odwrotnym bramkowaniem. Wyniki eksperymentów zostały poparte przez obliczenia teoretyczne z zastosowaniem metody DFT. Z powodu szybkiej inwersji zachodzącej na atomie azotu w rozpatrywanych związkach, badanie konformacji zostało przeprowadzone przy użyciu ^{13}C NMR w temp. -90°C . Obniżenie temperatury spowodowało wydłużenie czasu przebywania cząsteczki w poszczególnych konformacjach, dzięki czemu była możliwa obserwacja w widmie NMR sygnałów pochodzących od poszczególnych inwertomerów.

Przypisanie poszczególnym sygnałom odpowiednich konformacji opierało się na efekcie syn- γ , który mówi o wpływie położenia podstawnika (również wolnej pary elektronowej) przy atomie azotu na wartości przesunięć sygnałów atomów węgla C(2,4) oraz C(6,7). W widmie ^{13}C NMR położenie sygnałów, pochodzących od odpowiednich węgli obu inwertomerów rejestrowanych w temperaturze pokojowej, mieści się w przedziale wyznaczonym przez położenie sygnałów (rozdzielonych, pochodzących od dwóch form izomerycznych) tych samych atomów węgla rejestrowanych w obniżonej temperaturze. Zdarza się, że zawartość izomeru mniejszościowego jest stosunkowo niewielka, wówczas może on być niewidoczny w widmie NMR. Wyniki przedstawiono w Tablicy 2 [17].

Tablica 2

Przesunięcia chemiczne ¹³C NMR w ppm dla atomów C(2,4) i C(6,7/8) w MeOH [17]

Związek	Sygnały od atomów C(2,4)			Sygnały od atomów C(6,7/8)		
	Aksjalny N-R w -90°C	Ekwatorialny N-R w -90°C	Uśredniony dla aksjalnego i ekwatorialnego N-R w 25°C	Aksjalny N-R w -90°C	Ekwatorialny N-R w -90°C	Uśredniony dla aksjalnego i ekwatorialnego N-R w 25°C
5 (Me)	43,4	50,1	47,7	29,8	27,1	28,3
5a (Et)	42,7	49,3	46,9	28,5	26,4	27,7
5b (iPr)	42,7	—	44,8	28,6	—	28,5
5c (tBu)	52,3	—	53,0	31,2	—	31,2
5d (Ph)	45,1	—	45,5	28,66	—	28,84
5e (Bn)	44,0	50,3	47,8	29,6	27,4	27,8
6 (Me)	40,3	—	41,4	32,4	—	29,9
6a (Et)	40,0	—	41,8	31,2	—	30,0
6b (iPr)	40,2	—	42,0	31,3	—	30,5
6c (tBu)	45,9	—	46,9	33,1	—	32,6
6d (Ph)	42,7	—	43,6	31,0	—	30,6
6e (Bn)	41,6	—	43,2	31,9	—	30,8

Zgodnie z danymi zamieszczonymi w Tablicy 2 tropany **5b-d** i wszystkie granatany **6** nie wykazują zauważalnego podziału sygnałów w niższej temperaturze. W celu określenia, który inwertomer (aksjalny czy ekwatorialny) jest obserwowany w widmie ¹³C NMR, położenie widocznych sygnałów konformera w temp. -90°C zostało porównane z położeniem odpowiednich sygnałów w temperaturze pokojowej. Jeśli w obniżonej temperaturze podstawnik znajduje się w pozycji ekwatorialnej, to sygnały od atomów węgla C(2,4) są bardziej odsłaniane, a więc wartości ich przesunięć są większe, natomiast sygnały od atomów węgla C(6,7/8) są przesłaniane – wartości ich przesunięć są mniejsze w stosunku do przesunięć w temperaturze pokojowej. W przypadku, gdy podstawnik znajduje się w konformacji aksjalnej, sytuacja jest odwrotna – sygnały C(2,4) są przesłaniane, a C(6,7/8) odsłaniane.

Dystrybucje inwertomerów otrzymane na podstawie eksperymentu porównano z rozkładami uzyskanymi z obliczeń za pomocą metody kwantowo-mechanicznej DFT, wykorzystując funkcjonal B3LYP z bazą funkcyjną 6-31G(d) i model CPCM w celu uwzględnienia efektu rozpuszczalnika [21, 22] dostępne w pakiecie GAUSSIAN 09 (Rys. 2 i Rys. 3). Stosowana metoda (B3LYP/6-31G(d)) jest dość popularna w chemii organicznej i nie wymaga długotrwałych kosztownych obliczeń [16]. Stałą równowagi K (reprezentuje stosunek N-inwertomerów, Rys. 2 i Rys. 3) obliczono ze wzorów:

$$\frac{k_1(T)}{k_2(T)} = K(T); \quad \text{równanie 1}$$

$$\Delta G = -RT \ln K \quad \text{równanie 2}$$

gdzie: ΔG (Tab. 3 i 4) stanowi różnicę entalpii swobodnych (G_{forma aksjalna} - G_{forma ekwatorialna}), otrzymanych metodą DFT

Tablica 3

Obliczone ΔG izomeryzacji (eq do ax) dla tropanów i eksperymentalnie wyznaczony dominujący inwertomer (aksjalny – ax lub ekwatorialny – eq) [17]

Tropan	Obliczone entalpie swobodne ΔG _{reakcja} = G _{forma aksjalna} - G _{forma ekwatorialna} na podstawie B3LYP/6-31G(d) w metanolu w -90°C					
	5 (Me)	5a (Et)	5b (iPr)	5c (tBu)	5d (Ph)	5e (Bn)
ΔG, kcal/mol (obliczone)	-0,04	-0,05	-0,72	2,1	-2,0	0,09
Dominujący inwertomer (eksperymentalny) ^a	eq	eq	ax	eq	ax	eq

^a dane z Rys. 2

Tablica 4

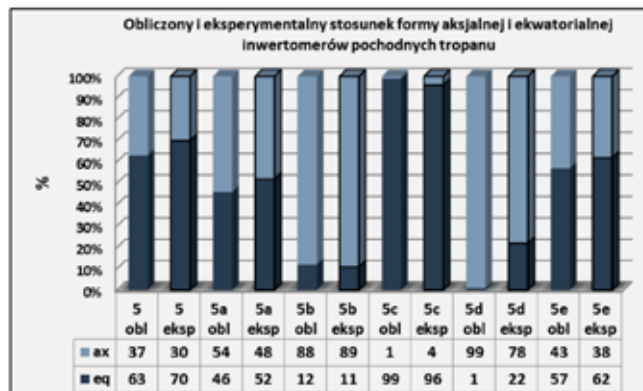
Obliczone ΔG izomeryzacji (eq do ax) dla granatów i eksperymentalnie wyznaczony dominujący inwertomer (aksjalny – ax lub ekwatorialny – eq) [17]

Granatan	Obliczone entalpie swobodne ΔG _{reakcja} = G _{forma aksjalna} - G _{forma ekwatorialna} na podstawie B3LYP/6-31G(d) w metanolu w -90°C					
	6 (Me)	6a (Et)	6b (iPr)	6c (tBu)	6d (Ph)	6e (Bn)
ΔG, kcal/mol (obliczone)	-0,75	-0,73	-0,88	-0,39	-0,49	-0,88
Dominujący inwertomer (eksperymentalny) ^a	ax	ax	ax	ax	ax	ax

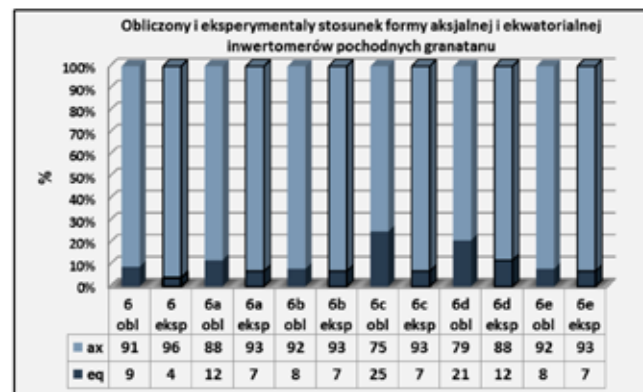
^a dane z Rys. 3

Obliczone ΔG izomeryzacji (Tab. 3 i 4) zostały zestawione z eksperymentalnie obserwowanym dominującym (aksjalnym lub ekwatorialnym) inwertomerem.

Eksperymentalny stosunek izomerów (aksjalnego i ekwatorialnego) został oszacowany za pomocą spektroskopii ¹³C NMR z odwrotnym bramkowaniem i porównany z obliczonymi (na podstawie entalpii swobodnych, Tab. 3, 4 i równań 1, 2) dystrybucjami (Rys. 2, 3).



Rys. 2. Obliczony (za pomocą metody B3LYP/6-31G(d)) i eksperymentalny stosunek ekwatorialnych i aksjalnych N-alkilo inwertomerów w metanolu w -90°C dla analogów tropanu [17]



Rys. 3. Obliczony (za pomocą metody B3LYP/6-31G(d)) i eksperymentalny stosunek ekwatorialnych i aksjalnych N-alkilo inwertomerów w metanolu w temp. -90°C dla analogów granatanu [17]

W przypadku, gdy sygnały inwertomeru mniejszościowego były zbyt słabe, by zostać zaobserwowane w warunkach eksperymentu w widmach ^{13}C NMR, zawartość dominującego inwertomeru wyznaczono jako nie mniejszą niż stosunek sygnału do szumu dla izomeru większościowego. Wyniki obliczeń i eksperymentów są zgodne pod względem trendu w zakresie jakościowym i w granicach błędów pod względem ilościowym. Na podstawie wykresów (Rys. 2 i 3) można wywnioskować, że w tropinonie (5), *N*-benzylonortropinonie (5e), a zwłaszcza w *N*-*tert*-butylonortropinonie (5c) dominuje inwertomer ekwatorialny. Natomiast forma aksjalna jest dominująca w pozostałych tropanach i we wszystkich granatanach.

Stosując uproszczone rozumowanie, preferowana orientacja podstawników *N*-alkilowych mogłaby być przewidywana na podstawie analizy odległości pomiędzy atomami w pochodnych tropinonu i granatanonu. Użycie prostej metody mechaniki molekularnej (MM2) dostarczyło danych do porównań. Metod ta uwzględnia oddziaływania van der Waals, stałe siłowe wiązań, a także efekty steryczne. Poprzez minimalizację energii molekuly dla obu *N*-podstawionych inwertomerów tropinonu i granatanonu można uzyskać wyniki ukazujące rozmieszczenie atomów (Rys. 4). Na podstawie odległości pomiędzy atomami (wskazanymi strzałkami – Rys. 4): węgla C(10) i wodorami na węglach C(2,4) (dla orientacji aksjalnej) i C(6,7/8) (dla orientacji ekwatorialnej) możemy przypuszczać dominację (większa odległość – słabsze oddziaływanie) konfiguracji ekwatorialnej w pochodnych tropanowych i przewagę konfiguracji aksjalnej dla pochodnych granatanu. Entalpie swobodne inwertomerów obliczone metodami MM2 i DFT (B3LYP/6–31G(d)) są przedstawione w Tabelicy 5. Porównanie tych danych ujawnia jakościowe rozbieżności pomiędzy prostym modelem MM2 i bardziej wyrafinowaną metodą DFT. Wynika to najprawdopodobniej z faktu, że metoda MM2 traktuje molekułę jako zbiór cząstek utrzymywanych razem poprzez proste siły harmoniczne. Jednakże konformacyjne preferencje badanych związków są wynikiem różnych czynników, np. efektów sterycznych podstawników, efektów stereo-elektronowych lub oddziaływań elektronowych odzwierciedlonych dokładniej w metodzie DFT. Dane zawarte w Tabelicy 5 pokazują, że dla niektórych *N*-alkilowych pochodnych dominujące znaczenie mają także czynniki inne niż steryczne i stałe siłowe wiązań.

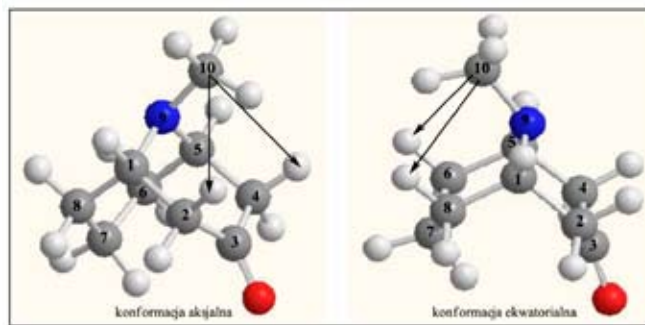
Tabelica 5

Porównanie obliczonych entalpii swobodnych za pomocą B3LYP/6–31G(d) [17] i metody MM2 i uśrednionej odległości pomiędzy sterycznie oddziałującymi atomami w konformacji aksjalnej i ekwatorialnej

Związek	Obliczone entalpie swobodne, kcal/mol $\Delta G_{\text{reakcja}} = G_{\text{forma aksjalna}} - G_{\text{forma ekwatorialna}}$		Średnia odległość pomiędzy węglem C(10) i wodorami na C(2,4) i C(6,7/8) w Å ^b	
	B3LYP/6–31G(d)	MM2	Konformacja aksjalna	Konformacja ekwatorialna
5 (Me)	0,16	0,91	2,801	3,017
5a (Et)	0,15	0,23	2,810	3,029
5b (<i>i</i> Pr)	-0,46	-1,1	2,825	3,047
5c (<i>t</i> Bu)	2,1	3,1	3,135	3,367
5e (Bn)	0,41	0,74	2,812	3,031
6 (Me)	-0,45	0,14	2,844	2,810
6a (Et)	-0,40	0,05	2,845	2,814
6b (<i>i</i> Pr)	-0,35	-0,1	2,854	2,820
6c (<i>t</i> Bu)	-0,16	-0,007	3,184	3,146
6e (Bn)	-0,56	0,17	2,850	2,816

^a w fazie gazowej w 25°C

^b patrz Rys. 4 (odległość pomiędzy węglem C(10) i wodorami na C(2,4) w przypadku konformacji aksjalnej i wodorami na C(6,7/8) w przypadku konformacji ekwatorialnej; dane uzyskane za pomocą mechaniki molekularnej (MM2))



Rys. 4. Konformacja aksjalna i ekwatorialna *N*-metylu C(10) w reprezentatywnym związku (granatanonie) z pokazanym oddziaływaniem sterycznym z atomami wodoru na węglach C(2,4) i C(6,8)

Wnioski

Opublikowane wyniki dotyczące preferencji konformacyjnych wybranych tropanów i granatanów pozwalają na nieco lepsze zrozumienie i wyjaśnienie stereochemii układów azabicyklicznych [23–26]. Rezultaty teoretycznych obliczeń często są poparte i weryfikowane za pomocą doświadczeń. Wykorzystanie eksperymentalnych, ale także obliczeniowych metod, takich jak: spektroskopia NMR, rentgenografia strukturalna, spektroskopia mikrofalowa, metody DFT, umożliwia badania konformacyjne cyklicznych β -aminoketonów. Wczesne badania w niepolarnych roztworach (np. chloroformie) sugerowały dominację konformacji aksjalnej w pochodnych tropanu i granatanu, natomiast nowsze badania prowadzone w polarnych rozpuszczalnikach (woda, metanol) wykazały małą dominację izomeru ekwatorialnego w większości pochodnych tropanu i dominację formy aksjalnej w analogach granatanu. Rozbieżności w wynikach badań prezentowanych w niniejszej pracy mogą być spowodowane m.in. efektem rozpuszczalnika i różnymi warunkami analizy. Badania Autorów [16, 17] pokazują przydatność metod DFT w przewidywaniu dominującej konformacji *N*-podstawionych tropanów i granatanów. Teoria funkcjonału gęstości wykorzystująca metodę B3LYP z bazą funkcyjną 6–31G(d) okazała się dobrym narzędziem do reprodukcji i uzupełnienia danych doświadczalnych dla badanych azabicyklicznych pochodnych.

Podziękowania

Praca została zrealizowana dzięki finansowaniu Uniwersytetu w Białymstoku (BST-125 i BMN-172).

Literatura

- Humam M., Shoul T., Jeannerat D., Muñoz O., Christen P.: *Chirality and numbering of substituted tropane alkaloids*. *Molecules* 2011, **16**, 9, 7199–7209.
- Pollini G.P., Benetti S., De Risi C., Zanirato V.: *Synthetic Approaches to Enantiomerically Pure 8-Azabicyclo[3.2.1]octane Derivatives*. *Chem. Rev.* 2006, **106**, 6, 2434–2454.
- Rao J., Saxena A.K.: *Studies on substituted-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ones*. *Indian J. Chem.* 1989, **28b**, 620–625.
- Meshi T., Nakamura S., Sato Y.: *Metabolic fate of 6, 6, 9-trimethyl-9-azabicyclo [3, 3, 1]non-3 β -yl α , α -di (2-thienyl) glycolate hydrochloride monohydrate*. *Chem. Pharm. Bull.* 1972, **20**, 8, 1687–1698.
- Kronic A., Pan D., Dunn III W.J., Mariappan S.V.S.: *The stereochemistry of *N*-methyl and aryl substituents determine the biological activities of 3-aryl-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2,3-enes*. *Bioorg. Med. Chem.* 2009, **17**, 2, 811–819.
- Closs G.L.: *The configurational equilibrium of the *N*-methyl group in some tropane deuteriohalides*. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, **81**, 20, 5456–5461.
- Arias M.S., Galvez E., Izquierdo M.L., Burgos C.: *Conformational study of *N*-substituted 8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ones*. *J. Mol. Struct.* 1986, **147**, 3–4, 381–388.
- Arias M.S., Iriepa I., Galvez E., Lorente A.: *Conformational study of *N*-substituted 9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ones*. *J. Mol. Struct.* 1989, **193**, 0, 161–172.

9. Wiseman J.R., Krabbenhoft H.O.: *Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy in conformational analysis of 9-azabicyclo[3.3.1]nonane derivatives*. J. Org. Chem. 1975, **40**, 22, 3222–3224.
10. Wiseman J.R., Krabbenhoft H.O., Lee R.E.: *9-tert-Butyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-one*. J. Org. Chem. 1977, **42**, 4, 629–632.
11. Schneider H.-J., Sturm L.: *Conformations and N-inversion barriers in tropane compounds*. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1976, **15**, 9, 545–546.
12. Cocinero E.J., Lesarri A., Ecija P., Grabow J.-U., Fernandez J.A., Castano F.: *N-Methyl stereochemistry in tropinone: the conformational flexibility of the tropane motif*. Phys. Chem. Chem. Phys. 2010, **12**, 23, 6076–6083.
13. Ecija P., Cocinero E. J., Lesarri A., Basterretxea F.J., Fernández J.A., Castaño F.: *The distorted tropane of scopoline*. Chem. Phys. Chem. 2013, **14**, 9, 1830–1835.
14. Staples R.J., Qi Y.: *Crystal structure of 8-methyl-8-azabicyclo-[3.2.1]octa-3-one, C₈H₁₃NO*. Z. Kristallogr. – New Cryst. Struct. 2007, **222**, 225–226.
15. Ecija P., Vallejo-López M., Evangelisti L., Fernández J.A., Lesarri A., Caminati W., Cocinero E.J.: *O–H...N and C–H...N Hydrogen bonds control hydration of pivotal tropane alkaloids: tropinone...H₂O complex*. Chem. Phys. Chem. 2014, **15**, 5, 918–923.
16. Lazny R., Ratkiewicz A., Nodzewska A., Wyminko A., Siergiejczyk L.: *Determination of the N-methyl stereochemistry in tropane and granatane derivatives in solution: a computational and NMR spectroscopic study*. Tetrahedron 2012, **68**, 31, 6158–6163.
17. Sidorowicz K., Ratkiewicz A., Nodzewska A., Lazny R.: *Determination of the N-invertomer stereochemistry in N-substituted nortropanones and norgranatanones using computational and NMR methods*. Compt. Rend. Chim. 2015, **18**, 6, 693–704.
18. Lazny R., Ratkiewicz A., Nodzewska A., Wysocka J.: *A DFT study of the origins of the stereoselectivity in the aldol reaction of bicyclic amino ketones in the presence of water*. Tetrahedron Lett. 2012, **53**, 5871–5874.
19. Momose T., Toshima M., Toyooka N., Hirai Y., Eugster C.H.: *Bicyclo[3.3.1]nonanes as synthetic intermediates. Part 19.1 Asymmetric cleavage of ω-azabicyclo[3.n.1]alkan-3-ones at the 'fork head'*. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1997, **9**, 1307–1314.
20. Willand N., Folléas B., Boutillon C., Verbraeken L., Gesquière J.-C., Tartar A., Deprez B.: *Efficient, two-step synthesis of N-substituted nortropinone derivatives*. Tetrahedron Lett. 2007, **48**, 29, 5007–5011.
21. Barone W., Cossi M., Tomasi J.: J. Comp. Chem. 1998, **19**, 404–417.
22. Barone V., Cossi M.: J. Phys. Chem. A 1998, **102**, 1995–2001.
23. Brzezinski K., Lazny R., Nodzewska A., Sidorowicz K.: *Relative configuration, absolute configuration and absolute structure of three isomeric 8-benzyl-2-[(4-bromophenyl)(hydroxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ones*. Acta Cryst. 2013, **C69**, 303–306.
24. Lazny R., Nodzewska A.: *Synthesis of polymeric supports with spacer-modified triazene linkers: aldol and Grignard reactions of immobilized nortropinone*. Tetrahedron Lett. 2003, **44**, 12, 2441–2444.
25. Lazny R., Nodzewska A., Sienkiewicz M.: *Studies on aldol reactions of nortropinone derivatives in solution and on solid phase*. Lett. Org. Chem. 2010, **7**, 21–26.
26. Lazny R., Nodzewska A., Tomczuk I.: *Spontaneous and diastereoselective aldol reactions of cyclic β-amino ketones in the presence of water*. Tetrahedron Lett. 2011, **52**, 5680–5683.

Mgr Katarzyna SIDOROWICZ jest absolwentką Uniwersytetu w Białymstoku. Jej praca dyplomowa dotyczyła syntezy i zastosowania chiralnych pochodnych piperazyny i piroolidyny. Obecnie pracuje na stanowisku asystenta w Instytucie Chemii Uniwersytetu w Białymstoku i prowadzi badania strukturalne pochodnych alkaloidów tropanowych.
e-mail: k-sidorowicz@wp.pl, tel.: 85-738-80-96

*Prof. dr hab. Ryszard ŁAŻNY jest absolwentem Filii Uniwersytetu Warszawskiego w Białymstoku. Ukończył studia doktoranckie i uzyskał stopień doktora w University of Saskatchewan w Kanadzie. Odbił staże naukowe w Kanadzie i w Niemczech w Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule, RWTH-Aachen. Stopień doktora habilitowanego uzyskał w Instytucie Chemii Organicznej PAN w Warszawie. W 2014 r. odebrał tytuł profesora nauk chemicznych. Obecnie pracuje w Instytucie Chemii Uniwersytetu w Białymstoku. Jego główne zainteresowania naukowe, to: synteza związków enancjomerycznie czystych, metodologia syntezy organicznej na fazie stałej, stereochemia i zastosowanie związków azotu (głównie chiralnych amin, hydrazonów, triazenów) w syntezie organicznej.
e-mail: lazny@uwb.edu.pl, tel.: 85-738-83-85

Aktualności z firm

News from the Companies

Dokończenie ze strony 394

NOWE INWESTYCJE

Polipropylen: technologia dla Azotów

Nowy zakład produkcji polipropylenu pomoże pokryć jego niedobór w Europie, gdzie wysychają tradycyjne jego źródła. Do produkcji propylenu Grupa Azoty wykorzysta technologię C 3 Oleflex firmy UOP LLC, należącej do grupy Honeywell. Propylen będzie używany do wytwarzania żywic i tworzyw sztucznych, które zastępują metalowe części samochodowe, tym samym zmniejszając wagę samochodów oraz ulepszając efektywność paliwową. Instalacja wyprodukuje rocznie 400 tys. ton wysokiej jakości propylenu, co ma wesprzeć produkcję prawie 11 mln samochodów rocznie. Zakład w Policach ma zostać uruchomiony w 2019 r.

W porównaniu z konkurencyjnymi metodami odwodornienia, technologia Oleflex gwarantuje najniższe koszty produkcji, najwyższy zwrot poniesionej inwestycji i najmniejszy wpływ na środowisko naturalne. Na doskonale działanie procesu wpływa niski koszt kapitałowy, wysoka wydajność produkcji propylenu, niskie zużycie energii i nadający się do całkowitego recyklingu układ katalizatora oparty na platynie naniesionej na tlenek glinu. Oprócz procesu C 3 Oleflex, opartego

na konwersji propanu na propylen, firma Honeywell UOP posiada licencję na technologię C 4 Oleflex, opartą na procesie odwodornienia butanu w celu konwersji izobutanu na izobutylen. (kk)
(<http://eplastics.pl>, 12.06.2015)

KONKURSY, NAGRODY, WYRÓŻNIENIA

Naukowiec z AGH laureatem stypendium Międzynarodowej Agencji Energii Atomowej

Dr inż. Mikołaj Oettingen z Wydziału Energetyki i Paliw AGH został laureatem stypendium Międzynarodowej Agencji Energii Atomowej w Wiedniu. Badacz znalazł się w gronie kilku wyróżnionych naukowców z całego świata. Stypendium pozwala na uczestnictwo w sześciotygodniowym kursie w Uppsali, dotyczącym szkolenia przyszłej kadry zarządzającej (w instytucjach związanych z energetyką jądrową, w tym prowadzących badania naukowe). Program kursu jest ukierunkowany na zwiększanie kompetencji kadry naukowej oraz managerskiej poprzez wymianę doświadczeń i obejmuje zagadnienia związane z technicznymi, prawnymi, ekonomicznymi zagadnieniami energetyki jądrowej. (kk)

(<http://www.agh.edu.pl/>, 17.06.2015)

Dokończenie na stronie 410