WIADOMOŚCI chemiczne 2011, **65**, 1-2
PL ISSN 0043-5104

EKSPERYMENTALNE I TEORETYCZNE OZNACZANIE KONFIGURACJI ABSOLUTNEJ ZWIĄZKÓW CHIRALNYCH METODAMI CHIRALOOPTYCZNYMI

EXPERIMENTAL AND THEORETICAL DETERMINATION OF THE ABSOLUTE CONFIGURATION OF CHIRAL MOLECULES BY CHIROPTICAL METHODS

Marcin Kwit

Zakład Stereochemii Organicznej,
Wydział Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza,
ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań
e-mail: Marcin.Kwit@amu.edu.pl

Abstract
Wstęp
1. Struktura = konstytucja + konfiguracja + konformacja
2. Chiralność a czynność optyczna substancji
3. Metody chiralooptyczne – podstawowe narzędzie stereochemii
4. Zależność między strukturą a właściwościami chiralooptycznymi – podejście tradycyjne i współczesne
5. Typowa metodologia badań; 5.1. Efekt rozpuszczalnika; 5.2. Metody obliczeniowe stosowane w badaniach stereochemicznych
6. Przykłady zastosowań; 6.1. Bistramid C; 6.2. Kwas chryzantemowy; 6.3. *trans*-Izocytoksazon; 6.4. Chlorek *N*-[(*S*)-1-Metylopropyloksy)-2-naftoksypropylo]-4-cyjanopirydoniowy
7. Jednoczesne stosowanie wielu metod chiralooptycznych
8. Ograniczenia metody

Podsumowanie
Piśmiennictwo cytowane

dr Marcin Kwit ukończył studia chemiczne na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu w 1998 roku. Pracę doktorską pt. „*Chiralne struktury z DACH-em. Synteza i analiza spektroskopowa*" obronił w 2003 roku (promotor: prof. dr hab. Jacek Gawroński). Staż podoktorski odbył w Holandii, w grupie prof. Bena L. Feringi. Od 2004 roku pracuje jako adiunkt w Zakładzie Stereochemii Organicznej Wydziału Chemii UAM. Za pracę naukową dr M. Kwit został wyróżniony m.in. Stypendium Miasta Poznania (2003), Stypendium Fundacji Nauki Polskiej (2004 i 2005), Nagrodą Prezesa Rady Ministrów (2004) oraz wyróżnieniem do Nagrody im. W. Kemuli (2010). Jego zainteresowania badawcze koncentrują się wokół katalizy asymetrycznej kompleksami metali, stereochemii cząsteczek o dużej swobodzie konformacyjnej oraz spektroskopii dichroizmu kołowego.

ABSTRACT

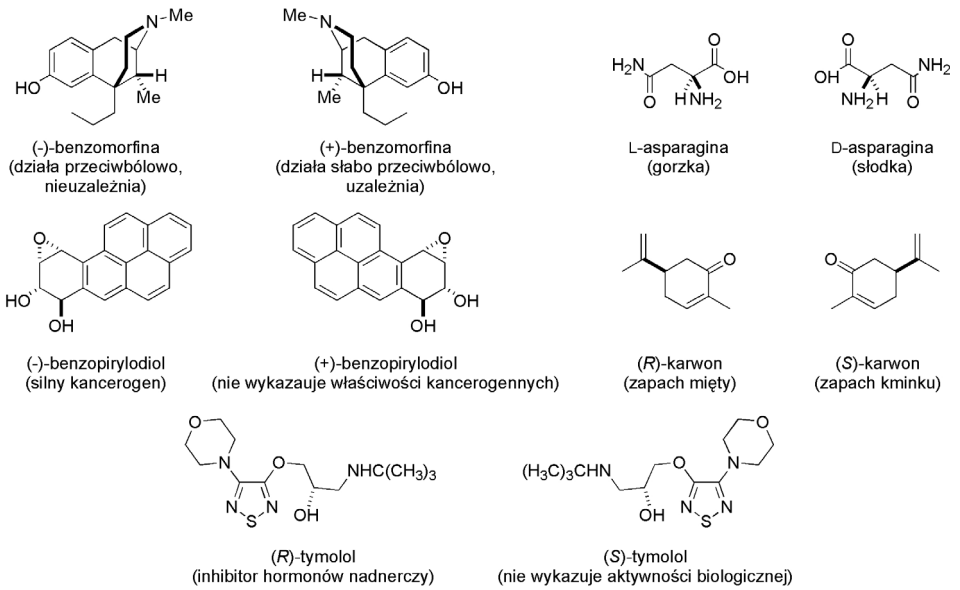
Chirality is of paramount importance in chemistry and life sciences. Electronic circular dichroism (ECD) as well as optical rotation (OR) are fundamental properties of chiral molecules. These chiroptical properties provide rich information about conformation and configuration of the molecules. Although empirical correlations between chiroptical phenomena, mostly ECD, and molecular stereochemistry have existed for some time, the development of new accurate theoretical methods opened new opportunities for correlation of chiroptical properties with structure. Computational chemistry has made an amazing progress during the past two decades, moving this highly specialized discipline into the mainstream, and making a renaissance in chiroptical methods.

This short review is meant as an introduction to the modern approach to optical activity of chiral molecules. Some illustrative applications will put the emphasis on practical applications of the theoretical/experimental analysis of complex molecules including highly flexible bistramide C and noncovalently bonded donor-acceptor dyad. The importance of the solvent effect is briefly discussed and a typical methodology is described and its strengths and weak points are commented.

Keywords: structure, chirality, optical activity, circular dichroism, optical rotation
Słowa kluczowe: struktura, chiralność, aktywność optyczna, dichroizm kołowy, skręcalność optyczna

WSTĘP

Chiralność jest jednym z najbardziej fascynujących zjawisk w otaczającym nas świecie. Uścisk dłoni, wkręcanie śruby, odkręcanie i zakręcanie kurka – z reguły kompletnie niezauważane – są codziennymi przykładami oddziaływań układów chiralnych ze sobą. Chiralność mikroświata jest uznawana za jeden z czynników warunkujących istnienie życia na Ziemi a jednym z najważniejszych efektów chiralności jest zróżnicowana aktywność biologiczna enancjomerów (Rys. 1).



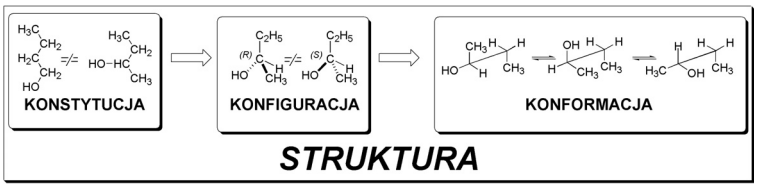
Rysunek 1. Przykłady enancjomerów o zróżnicowanych aktywnościach biologicznych
Figure 1. Examples of enantiomers of different biological activities

Makroskopowym, obserwowanym efektem chiralności mikroświata jest czynność (aktywność) optyczna, [1] objawiająca się, w zależności od metody badania, elektronowym (ECD) bądź wibracyjnym (VCD) dichroizmem kołowym, skręcalnością optyczną (OR) lub dyspersją skręcalności optycznej (ORD) danej substancji.

Od czasu odkryć zjawisk enancjomerii i czynności optycznej trwają próby korelacji obserwowanych zjawisk ze strukturą związku. 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 [2, 3]. Można postawić tezę, że stereochemia obecnie stanowi ogniwo łączące chemię organiczną i bioorganiczną, chemię fizyczną, teoretyczną i biologię molekularną [4–7].

1. STRUKTURA = KONSTYTUCJA + KONFIGURACJA + + KONFORMACJA

Struktura związków chemicznych, zwłaszcza chiralnych, może być rozpatrywana na trzech poziomach – konstytucyjnym, konfiguracyjnym i konformacyjnym. Zależność pomiędzy nimi ilustruje Schemat 1.



Schemat 1. Relacja pomiędzy strukturą, konstytucją, konfiguracją a konformacją związku chemicznego
Scheme 1. A relationship between structure, constitution, configuration and conformation of chemical compound

Odkrycie izomerii konstytucyjnej było jednym z fundamentalnych osiągnięć dawnych chemików. Różnice w konstytucji izomerów dają się przedstawić za pomocą dwuwymiarowych wzorów, co jest z reguły wystarczające do wytłumaczenia większości właściwości chemicznych cząsteczki. Jeżeli jednak struktura rozumiana jest przede wszystkim, jako sposób rozmieszczenia atomów w przestrzeni trójwymiarowej (stereochemia), wówczas decydujące znaczenie w opisie mają parametry i symbole zależne od kierunku, czyli przód – tył, prawo – lewo, góra – dół. Spośród dwóch butanoli przedstawionych na Schemacie 1, tylko jeden może występować w postaci pary enancjomerów *R* i *S*. Jakościowym i zarazem najważniejszym parametrem opisującym strukturę związków chiralnych jest ich konfiguracja absolutna, definiująca względne przestrzenne rozmieszczenie atomów w cząsteczce. Wnikliwy czytelnik może być zaskoczony użyciem w jednej definicji dwóch wykluczających się pojęć – *konfiguracja absolutna* i *względne rozmieszczenie atomów*. Ta pozorna sprzeczność wynika z przyjętej umownej konwencji i zastosowania w stereochemii wzorca zewnętrznego, jakim jest prawa i lewa ręka [7].

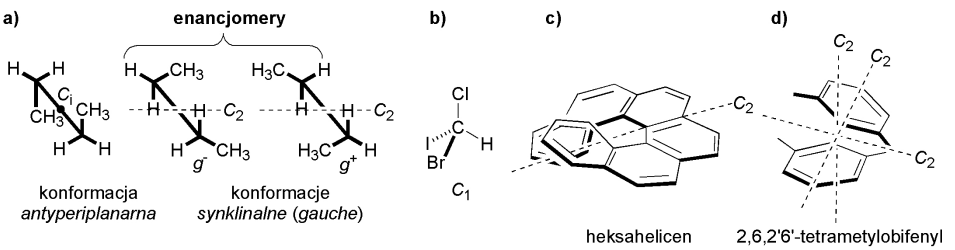
Odmienne konformacje cząsteczek o tej samej konstytucji i konfiguracji różnią się wielkością kątów torsyjnych przy wiązaniach pojedynczych. Oba terminy: konfiguracja i konformacja są komplementarne a ich ścisłe rozróżnienie nie zawsze jest możliwe. Konfiguracja jest pojęciem szerszym i dotyczy nie tylko cząsteczek chiralnych, ale np. izomerów geometrycznych.

Pełen opis struktury chiralnej cząsteczki, determinującej jej właściwości, wymaga zatem nie tylko zdefiniowania konstytucji i konfiguracji absolutnej, ale przede wszystkim preferowanej, lub preferowanych, konformacji.

2. CHIRALNOŚĆ A CZYNNOŚĆ OPTYCZNA SUBSTANCJI

Czynność optyczna substancji może być związana z rozmieszczeniem atomów w krysztale i zanikać po stopieniu, lub też może być cechą permanentną związku, wynikającą z jego struktury, niezależną od stanu skupienia.

W tym miejscu należy sprecyzować różnicę pomiędzy chiralnością a czynnością optyczną. Ta ostatnia właściwość jest charakterystyczna dla zbioru cząsteczek chiralnych, gdzie populacja cząsteczek o przeciwnej chiralności nie może być taka sama. Chiralność natomiast charakteryzuje pojedynczą cząsteczkę i może, ale nie musi, być jej cechą permanentną. Może też być związana z określoną (chiralną) konformacją jąder atomowych wchodzących w skład molekuły. Najprostszym przykładem jest butan (Rys. 2a), którego konformacja może być albo achiralna (*antiperiplanarne* położenie grup metylowych) albo chiralna (*synklinalne* – g^+ i g^- położenie grup metylowych względem siebie). W przypadku butanu prawdopodobieństwo wystąpienia obydwu chiralnych konformacji jest takie samo (i jest ono dużo mniejsze niż prawdopodobieństwo wystąpienia konformacji achiralnej), więc dowolna populacja cząsteczek butanu nie jest optycznie aktywna.



Rysunek 2. Achiralna oraz chiralne konformacje *n*-butanu (a). Przykłady chiralnych cząsteczek o symetrii C_1 (b), C_2 (c) i D_2 (d)

Figure 2. Achiral and chiral conformations of *n*-butane (a). Examples of chiral molecules of C_1 (b), C_2 (c) and D_2 (d) symmetry

Warunek makroskopowej czynności optycznej, czyli nierówne populacje enancjomerów w badanej próbce, nie stanowi kryterium wystarczającego. To ostatnie związane jest z symetrią cząsteczki, a dokładniej nieobecnością wśród elementów symetrii charakteryzujących obiekt osi śrubowych (przemiennych) S_n, płaszczyzn symetrii ($C_s \equiv \sigma$) i centrum inwersji ($C_i \equiv S_2$). Z kolei obecność osi symetrii C_n ($n > 1$) nie wyklucza chiralności [6].

Jednym z najprostszych przykładów cząsteczek chiralnych o symetrii C_1 jest bromochlorojodometan. Heksahelicen i tetrapodstawiony bifenyl są, z kolei, przykładami związków chiralnych niezawierających centrum stereogenicznego (Rys. 2b–d), charakteryzujących się obecnością co najmniej jednej osi dwukrotnej C_2.

Tabela 1. Symetria niektórych grup punktowych [6]
Table 1. Symmetries of some point groups [6]

Grupy chiralne	Grupy achiralne
C_n (tylko jedna oś symetrii C_n)	C_s (jedna płaszczyzna symetrii)
D_n ($C_n + nC_2$)	S_n (parzysta oś przemienna)
T ($4C_3 + 3C_2$)	C_{nv} ($C_n + n\sigma_v$)
	C_{nh} ($C_n + n\sigma_h$)
	D_{nd} ($C_n + n \perp C_2 + n\sigma_v$)
	D_{nh} ($C_n + n \perp C_2 + n\sigma_v + \sigma_h$)
	T_d ($4C_3$, $3C_2$, 6σ)

σ_v – płaszczyzna pionowa; σ_h – płaszczyzna pozioma; $\perp$ – prostopadła; d – diamentowa płaszczyzna ślizgowa.

Symetria cząsteczek (tradycyjnie określana *grupą punktową Schoenfliesa*) jest dogodną metodą ich klasyfikacji, powszechnie stosowaną również w spektroskopii, często również umożliwiającą na drodze eksperymentu myślowego dedukcję struktury związków zawierających więcej niż jedno centrum stereogeniczne. W Tabeli 1 pokazane zostały charakterystyki grup punktowych, istotnych z punktu widzenia chemii organicznej [6].

Można zadać pytanie: dlaczego właściwie cząsteczka chiralna skręca płaszczyznę światła spolaryzowanego? W znacznie uproszczonej formie można przyczynę aktywności optycznej przedstawić, jako nierówną absorpcję promieniowania spolaryzowanego kołowo w prawo i w lewo przez cząsteczkę chiralną. Fenomenologiczne podejście do problemu przyczyn aktywności optycznej podał Feynmann [8], natomiast Caldwell i Eyring dokonali krytycznego przeglądu historycznych i współczesnych teorii aktywności optycznej cząsteczek [9].

3. METODY CHIRALOOPTYCZNE – PODSTAWOWE NARZĘDZIE STEREOCHEMII

W XIX i do połowy XX wieku główną metodą badań strukturalnych była korelacja chemiczna – gdzie z nieznanym związkiem prowadzono takie reakcje, które pozwalały otrzymać znane produkty. Obecnie metody chemiczne zostały niemal całkowicie wyparte przez metody instrumentalne.

Metody chiralooptyczne bazują na niedestrukcyjnych oddziaływaniach przypadkowo zorientowanych cząsteczek chiralnych z anizotropowym promieniowaniem (Rys. 3) [10–17]. Obok metod rentgenograficznych [18–21] są jedną z dwóch grup metod pozwalających na bezpośrednie określenie konfiguracji absolutnej chiralnego związku chemicznego i dogodnym, o ile nie jedynym, narzędziem badawczym dostarczającym informacji o strukturze związku chiralnego w różnych stanach skupienia.

Elektronowy dichroizm kołowy (ECD) jest obok pomiaru skręcalności właściwej ($[\alpha]_D$) najczęstszą metodę eksperymentalnej charakterystyki związku optycznie czynnego.

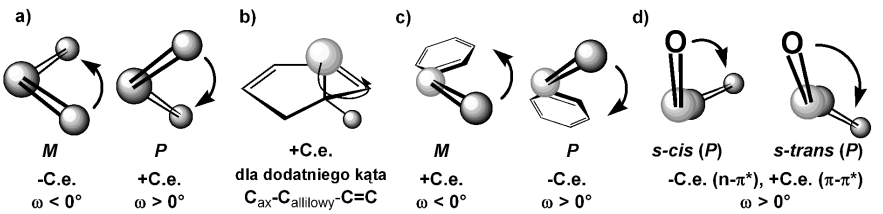
Rysunek 3. Widmo CD, jako wynik zróżnicowanej absorpcji promieniowania spolaryzowanego kołowo w lewo i w prawo
Figure 3. A CD spectrum as a result of different absorption of right- and left-handed polarized light

Wpływ na widmo ECD i skręcalność optyczną ma zarówno konfiguracja jak i konformacja cząsteczki, ale wkład obydwu tych czynników w sumaryczne widmo często jest trudny do oszacowania. Jakkolwiek widmo ECD bądź ORD mogą wydawać się ubogie w dane, to jednak informacje uzyskane metodami chiraloptycznymi nie są zwykle możliwe do uzyskania na innej drodze, zwłaszcza, gdy przedmiotem zainteresowania nie jest tylko konfiguracja absolutna, ale także preferowana w danych warunkach konformacja. Obecnie można mówić o renesansie metod chiraloptycznych w stereochemii, co jest spowodowane wyrafinowaniem aparatury analitycznej, ale przede wszystkim udanym mariażem pomiędzy chemią teoretyczną a eksperymentalną [22–25].

4. ZALEŻNOŚĆ MIĘDZY STRUKTURĄ A WŁAŚCIWOŚCIAMI CHIRALOOPTYCZNYMI – PODEJŚCIE TRADYCYJNE I WSPÓŁCZESNE

Analiza konstytucji chiralnego związku chemicznego pozwala na *a priori* przewidywanie jego przydatności w badaniach elektronowym dichroizmem kołowym. Obecność określonych chromoforów w szkielecie cząsteczki umożliwia często dokładną korelację obserwowanych dla przejść elektronowych efektów Cottona (ang. *Cotton effect*, C.e.) ze strukturą. Skręcalność optyczna – tradycyjna metoda charakteryzowania nowych, optycznie czynnych związków chemicznych, nie ma prostej korelacji ze strukturą. Co więcej na skręcalność optyczną często największy wpływ mają te fragmenty cząsteczki, które nie leżą blisko centrum stereogenicznego, jak np. długie łańcuchy alkilowe. Wsparcie eksperymentalnych pomiarów skręcalności optycznej obliczeniami tej właściwości jest często jedyną możliwością określenia konfiguracji absolutnej i konformacji badanego związku chemicznego.

Należy podkreślić, że eksperymentalno-teoretyczny sposób analizy danych chiralooptycznych, zwłaszcza ECD i OR, staje się coraz popularniejszym, ale nie jest jedynym podejściem do problemu. Inną, tradycyjną metodą jest korelacja, na podstawie reguł empirycznych, wybranego elementu struktury ze znakiem i wielkością efektu Cottona, obserwowanego dla danej długości fali. To podejście bazuje na klasyfikacji chromoforów ze względu na ich symetrię, zaproponowaną po raz pierwszy przez Moscowitza [26], na chromofory achiralne (np. grupa karbonylowa, wiązanie podwójne C=C) i chromofory z natury (inherentnie) chiralne np. heliceny, cykliczne 1,3-dieny, związki biarylowe. Przykładowe reguły korelacyjne wiążące znak długofalowych efektów Cottona ze strukturą cząsteczki dla niektórych inherentnie chiralnych chromoforów pokazane są na Rysunku 4 [10–17].

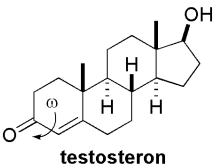


Rysunek 4. Empiryczne reguły korelujące znak efektu Cottona przejścia $\pi \leftarrow \pi^*$ z odpowiednim parametrem struktury 1,3-dienów: reguła helikalności dienów (a); reguła aksjalnej chiralności allilowej (b); reguła helikalności dla skręconego styrenu (c); reguła helikalności enonów (d)

Figure 4. Empirical correlating rules for 1,3-dienes: diene helicity rule (a), allylic axial chirality rule (b), styrene helicity rule (c), enone helicity rule (d)

Praktyczne zastosowanie tego podejścia wymaga jednak znajomości – chociażby hipotetycznej – struktury (konformacji) badanego związku. Tradycyjnym źródłem informacji strukturalnych są pomiary rentgenograficzne. Trzeba jednak zdawać sobie sprawę, że cząsteczki w roztworach i w stanie krystalicznym znajdują się w polu działania różnych sił mogących znacząco wpływać na konformację.

Ciekawym przykładem wpływu sieci krystalicznej na konformację jest hormon steroidowy testosteron, charakteryzujący się obecnością chromoforu inherentnie chiralnego: skręconego układu α,β-nienasyconego ketonu (enonu). Dla testosteronu, kąt dwuścienny ω, charakteryzujący helikalność chromoforu, w fazie stałej może przyjmować różne wartości, zarówno dodatnie jak i ujemne, w zależności od grupy przestrzennej i obecności innych cząsteczek związanych z testosteronem wodorowo lub tworzących kompleksy [27]. W przypadku chromoforów inherentnie chiralnych znak (w mniejszym stopniu wartość) kąta ω definiuje również znak efektu Cottona określonego przejścia elektronowego (Rys. 4), dlatego bezkrytyczne przeniesienie znalezionych dla fazy stałej wartości na cząsteczki w roztworze może prowadzić do wzajemnie wykluczających się wniosków odnośnie konformacji lub konfiguracji związku.



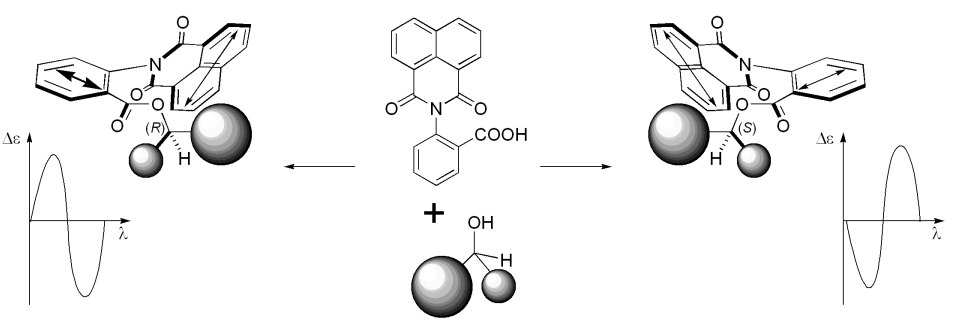
testosteron

	Przewidywany znak efektu Cottona	
	n-π*	π-π*
ω = -5.2° i 0.0°; dwie niezależne cząsteczki	+ / 0	- / 0
ω = -8.1°; kompleks z H_2O	+	-
ω = -4.0°; kompleks z BrC_6H_4OH	+	-
ω = +2.0°; kompleks z $^1/_2$ $HgCl_2$	-	+

Tego typu podejście było z powodzeniem stosowane w badaniach stereochemicznych przez lata. Jednak trudnością w jednoznacznym stosowaniu reguł empirycznych jest fakt, że jedne z nich przypisują dominujący wpływ na widmo CD skręconemu chromoforowi a drugie jego chiralnemu sąsiedztwu. Obydwa czynniki strukturalne mogą działać zgodnie, lub przeciwnie do siebie, co powoduje, że znalezienie empirycznej, a jednocześnie jednoznacznej relacji pomiędzy stereochemią a czynnością optyczną związków chiralnych zawierających chromofory inherentnie chiralne nastręcza duże trudności [11, 28, 29].

Inny sposób określenia konfiguracji związku chemicznego przy pomocy elektronowego dichroizmu kołowego to praktyczne zastosowanie znanej metody chiralności ekscytonowej [13]. Obecnie polega ono na wprowadzeniu do molekuły układu bichromoforowego, najlepiej w pobliżu centrum stereogenicznego. Taki bichromofor na skutek wewnątrzcząsteczkowych oddziaływań sterycznych przybiera określoną chiralną konformację, generującą niezerowy efekt Cottona wskutek ekscytonowych oddziaływań międzychromoforowych (Rys. 5).

Układami spełniającymi te kryteria są np. pochodne kwasu 2-(1,8-naftyloimido)benzoesowego [30]. Warunkiem koniecznym do zastosowania tej metody jest znajomość polaryzacji przejść elektronowych w obrębie chromoforów, odpowiedzialnych za powstawanie ekscytonowego efektu Cottona w badanej cząsteczce.



Rysunek 5. Indukcja chiralności w achiralnym chromoforze na skutek wewnątrzcząsteczkowych oddziaływań sterycznych

Figure 5. Chirality induction in an achiral chromophore as a result of intramolecular sterical interactions

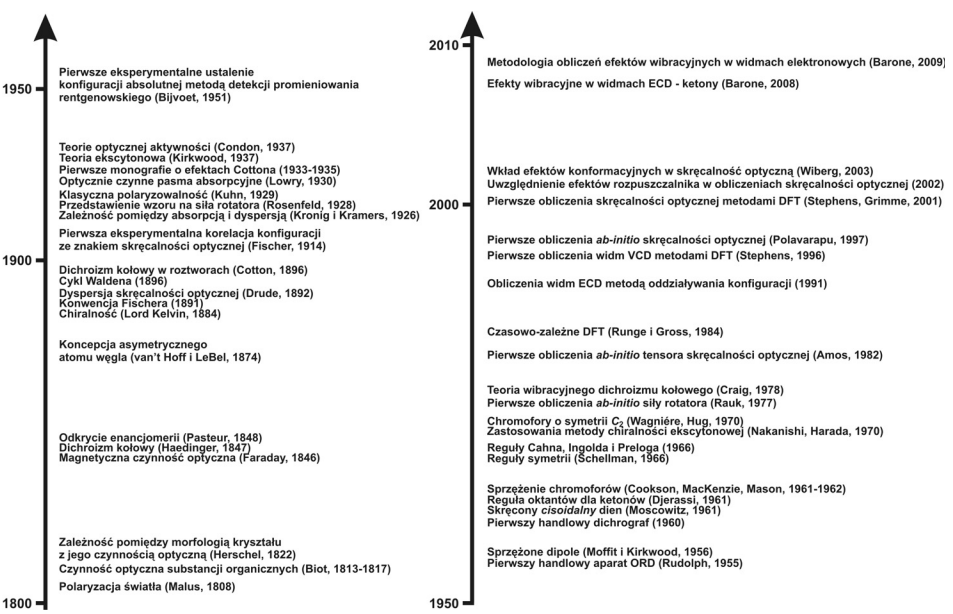
Teoretyczne podejście do zjawisk chiraloptycznych nie jest sprawą prostą, co wiąże się chociażby z wielkością badanych cząsteczek i prawidłowym opisem oddziaływań cząsteczek, nie tylko z promieniowaniem, ale również z otaczającym środowiskiem (rozpuszczalnikiem). Najważniejszą wartością w spektroskopii ECD

jest siła rotatora (R), dla przejścia elektronu pomiędzy stanem S_0 i S_i definiowana, jako:

$$R_{0i} = \mathrm{Im}\left(\langle\Psi_0|\hat{\mu}|\Psi_i\rangle\langle\Psi_0|\hat{m}|\Psi_i\rangle\right) = |\vec{\mu}_{0i}| \bullet |\vec{m}_{0i}| \bullet \cos(\mu_{0i}, m_{0i})$$

gdzie, μ i m stanowią odpowiednio operatory dipola elektrycznego i magnetycznego [9]. Ponieważ R jest wartością obdarzoną znakiem, zarówno wektory elektryczny jak i magnetyczny, kąt pomiędzy nimi, ale także energia przejścia elektronowego muszą być wyznaczone z większą dokładnością niż w przypadku widm absorpcyjnych UV/Vis. Siła rotatora i obserwowany efekt Cottona są ze sobą wzajemnie powiązane, aczkolwiek siła rotatora jest pojęciem bardziej szczegółowym, odnoszącym się do konkretnego przejścia elektronowego. Efekt Cottona może być generowany przez jedno przejście optycznie czynne, lub też być superpozycją kilku przejść elektronowych.

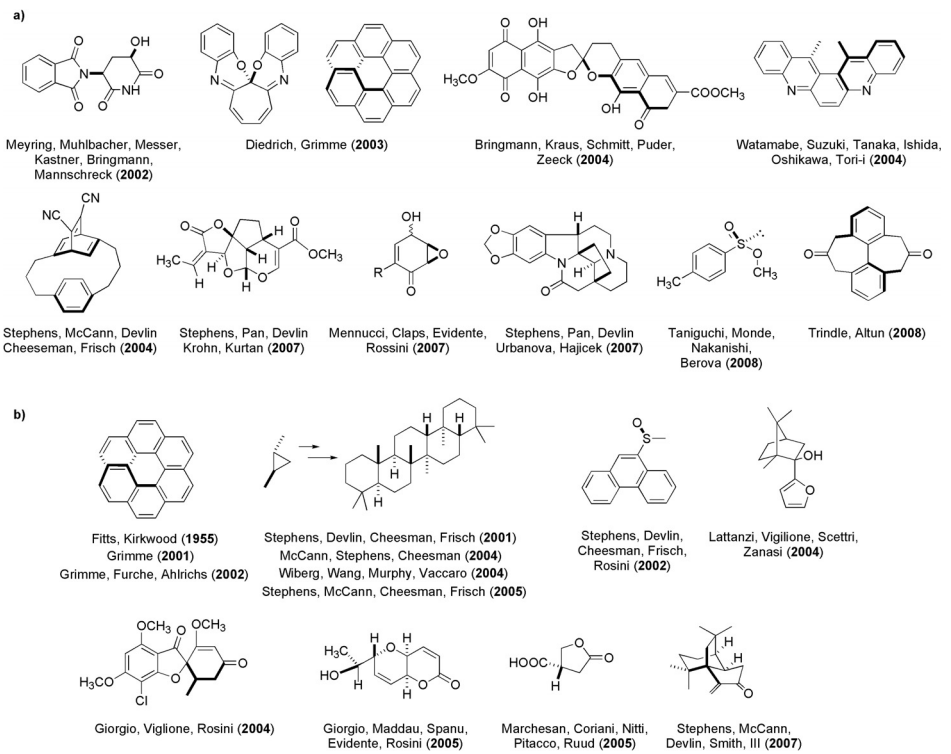
Wprawdzie już w latach 30. XX w. Kuhn powiązał polaryzowalność wiązań z czynnością optyczną [31–35], ale dopiero w 1952 opublikowano pierwsze obliczenia skręcalności optycznej dla prostego modelu 2,3-epoksybutanu [36]. W następnych latach Kirkwood z sukcesem określił konfigurację absolutną heksahelicenu bazując na modelu oscylatorów [37], ale na następne próby obliczeń skręcalności optycznej należało zaczekać przeszło 30 lat, gdy powszechnie zaczęto stosować w obliczeniach właściwości chiraloptycznych tzw. orbitale Londona [38–40].



Rysunek 6. Podstawowe fakty historyczne
Figure 6. Basic historical facts

Od końca lat 90. można mówić o renesansie w dziedzinie badań stereochemicznych metodami chiralooptycznymi – zastosowanie nowych metod chemii teoretycznej, stałe podnoszenie mocy obliczeniowej komputerów i dostępność oprogramowania umożliwiają prowadzenie badań tego typu nie tylko specjalistom-teoretykom. Na Rysunku 6 przedstawione są wybrane fakty historyczne, istotne dla rozwoju badań stereochemicznych metodami chiralooptycznymi.

W literaturze przedmiotu można spotkać wiele przykładów obliczeń widm elektronowego i wibracyjnego dichroizmu kołowego a także skręcalności optycznej (Rys. 7).



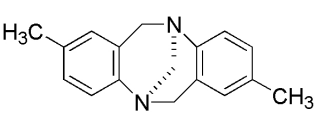
Rysunek 7. Przykłady związków, których konfiguracja absolutna została określona przy pomocy analizy eksperymentalnych i obliczonych widm ECD (a) oraz obliczonych i zmierzonych skręcalności optycznych (b)

Figure 7. Examples of compounds of which absolute configurations were determined by experimental measurements and theoretical calculations of ECD spectra (a) and optical rotations (b)

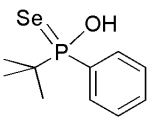
Spośród cząsteczek pokazanych na Rysunku 7 większość stanowią związki strukturalnie usztywnione. Ze względu na dużą liczbę możliwych konformerów i trudności w teoretycznym wyznaczaniu ich struktury i populacji, związki konformacyjnie labilne stanowią poważne wyzwanie badawcze. Innym problemem, w przypadku analizy związków konformacyjnie labilnych, są często małe wartości skręcalności

optycznych i sił rotatora dla odpowiednich przejść elektronowych. To z kolei pociąga za sobą konieczność stosowania dokładniejszych i bardziej czasochłonnych metod obliczeniowych. Tym niemniej takie eksperymentalno-teoretyczne podejście do badań strukturalnych jest szczególnie atrakcyjne dla chemików-eksperymentatorów, zwłaszcza w przypadkach, gdy pełna znajomość struktury cząsteczki decyduje o jej dalszym wykorzystaniu.

Podsumowując tę część można pozwolić sobie na dwie generalne konkluzje. Po pierwsze, zarówno metody rentgenograficzne jak i chiralooptyczne z powodzeniem wykorzystywane były i są w badaniach stereochemicznych. Po drugie, żadna z metod nie daje absolutnej gwarancji poprawności. Konfiguracja absolutna zasady Trögera została błędnie określona przez Masona na podstawie wyznaczonych eksperymentalnie i obliczonych sił rotatora [41–43]. Z kolei kwas *tert*-butylofenylofosfinoselenowy jest przykładem niepoprawnego zastosowania danych rentgenostrukturalnych do określenia konformacji w roztworze, co zostało wykazane pomiarami i obliczeniami widm VCD [44].



zasada Trögera

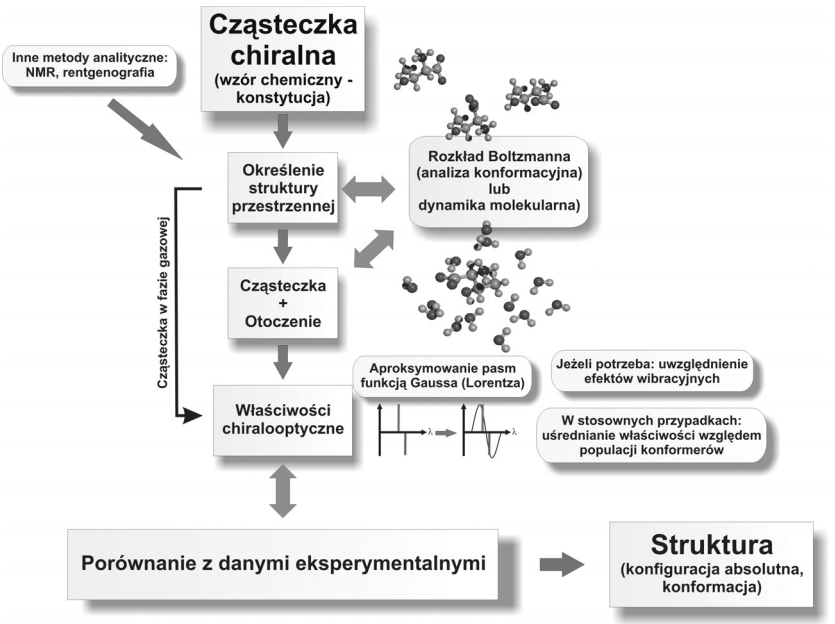


kwas
tert-butylofenylofosfinoselenowy

5. TYPOWA METODOLOGIA BADAŃ

Porównanie pomiędzy obliczonymi i znalezionymi eksperymentalnie widmami CD lub ORD jest zazwyczaj ostatnim krokiem analizy prowadzonej w celu określenia konfiguracji absolutnej i konformacji związku chemicznego. Ogólny schemat takiej analizy przedstawiony jest na Schemacie 2, szczegółowy opis poszczególnych etapów można znaleźć w artykułach przeglądowych [22–24, 45].

Pierwszym krokiem analizy jest wybór odpowiedniego modelu, zdefiniowanie jego konstytucji, a także arbitralne założenie konfiguracji absolutnej. Należy nadmienić, przedmiotem badań teoretycznych nie są realne cząsteczki, ale ich modele, a dany model może, ale nie musi idealnie opisywać wszystkie cechy cząsteczki. Generalnie – relacja pomiędzy modelem a rzeczywistą cząsteczką jest taka jak relacja między teorią stosowaną do konstrukcji tego modelu a światem prawdziwych cząsteczek. Doskonałym kryterium poprawności jest możliwość dokładnego odwzorowania i przewidywania *a priori* danych spektroskopowych. Model nie musi być idealnym odzwierciedleniem realnej molekuły, a stopień uproszczenia jest zależny od rodzaju wyznaczanej właściwości cząsteczki.



Schemat 2. Ogólny schemat analizy eksperymentalno-teoretycznej prowadzonej w celu ustalenia struktury związku chiralnego
Scheme 2. A simple flow chart for computations of chiroptical properties of a molecule

W przypadku cząsteczek konformacyjnie labilnych następny etap – 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 wyznaczane są z dokładnością do 0,01 kcal mol^{-1}, to należy mieć na uwadze, że dokładność metod teoretycznych zawiera się w przedziale 0,5–1,5 kcal mol^{-1}, zaś podawanie niewielkich różnic w energii obrazuje raczej pewien trend, niż oddaje wartości bezwzględne.

Obliczenie właściwości chiraloptycznych molekuły 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 (w wielu pracach ten

etap jest niestety pomijany). 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 [46, 47].

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 branym 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 [48, 49].

Porównanie eksperymentalnych i obliczonych widm CD i ORD umożliwia określenie konfiguracji absolutnej badanego związku a także oszacowanie składu mieszaniny konformerów. Ten cel można nazwać pierwszorzędowym i stanowi on główny przedmiot zainteresowań wielu grup badawczych. Tym niemniej zastosowanie metod obliczeniowych umożliwia oszacowanie ilościowego wpływu określonych parametrów struktury na badaną właściwość chiraloptyczną. Efektem takiego podejścia jest weryfikacja tradycyjnych reguł korelacyjnych i propozycja nowych modeli aktywności optycznej badanych związków.

5.1. EFEKT ROZPUSZCZALNIKA

Pomiary widm CD lub ORD rzadko odbywają się w fazie gazowej, stąd podstawową trudnością przy prowadzeniu analiz tego typu jest symulacja oddziaływań pomiędzy cząsteczką a otoczeniem (rozpuszczalnikiem). Jest to szczególnie istotne dla związków polarnych, z reguły nierozpuszczalnych w rozpuszczalnikach niepolarnych.

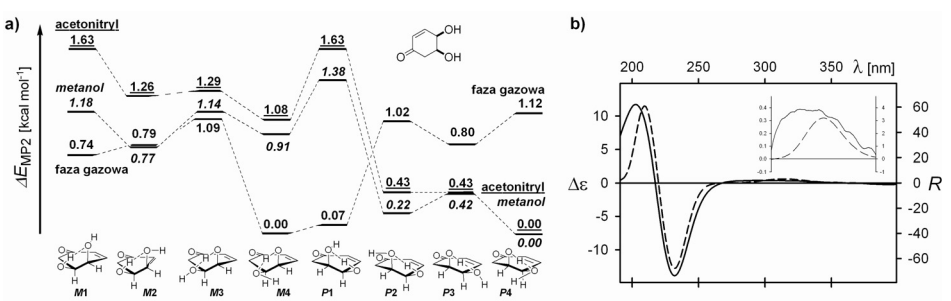
Wpływ rozpuszczalnika na obserwowane właściwości cząsteczki może być wieloraki i objawiać się, jako np. zmiana względnych energii cząsteczek a tym samym populacji konformerów będących w równowadze. Ten wpływ można określić jako pośredni – właściwości chiraloptyczne poszczególnych konformerów pozostają bez zmian. Z drugiej strony z reguły zmiana polarności otoczenia wokół cząsteczki może skutkować przesunięciem już istniejących, zanikiem lub pojawianiem się nowych pasm absorpcji, czyli zmianą widma. Wpływ rozpuszczalnika jest

generalnie bardziej widoczny w przypadku obliczeń skręcalności optycznych niż elektronowego dichroizmu kołowego.

Obecnie stosuje się dwa główne podejścia do szacowania wpływu rozpuszczalnika na właściwości chiralooptyczne związku. W pierwszym z nich, najpopularniejszym, rozpuszczalnik jest traktowany, jako źródło pewnego potencjału (np. model polaryzowalnego kontinuum, PCM) [25]. W drugim podejściu zarówno substancja rozpuszczona jak i rozpuszczalnik traktowane są równoważnie, a odpowiednie klastery (substancja rozpuszczona-rozpuszczalnik) otrzymywane są np. na drodze symulacji dynamiką molekularną.

W większości przypadków zadowalające efekty otrzymuje się stosując modele przybliżone, co dobrze ilustrują poniższe przykłady.

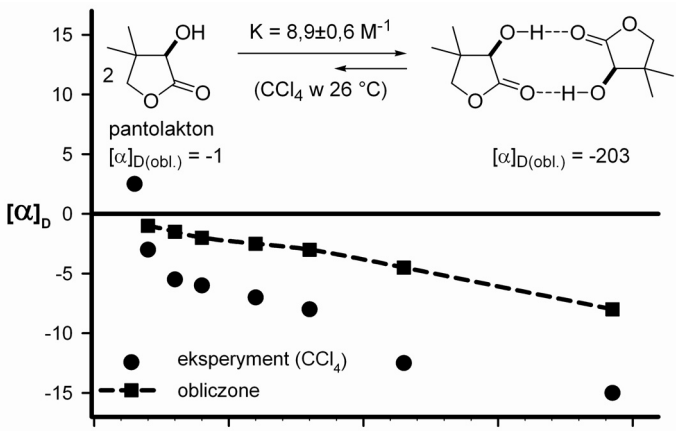
(4*R*,5*S*)-4,5-Dihydroksycykloheks-2-enon jest przykładem związku o dużej swobodzie konformacyjnej, dla którego populacja konformerów różniących się helikalnością *P* lub *M* układu chromoforowego i odpowiednią aranżacją grup hydroksylowych (każdy z typów oznaczony jest cyfrą arabską), jest ściśle uzależniona od otoczenia cząsteczki (Rys. 8). O ile dla fazy gazowej dominującym konformerem jest *M*4, to zwiększenie stałej dielektrycznej otoczenia, odwzorowane modelem polaryzowalnego kontinuum, odzwierciedla się w zmianie preferencji konformacyjnych molekuły. W przypadku acetonitrylu i metanolu preferowanym konformerem będzie *P*4 [50]. Porównanie eksperymentalnego i obliczonego widma CD, pokazuje ich doskonałą zgodność i umożliwia jednoznaczne określenie struktury badanego związku.



Rysunek 8. Wpływ otoczenia cząsteczki na obliczone (MP2/Aug-cc-pVTZ) względne energie konformerów (4*R*,5*S*)-4,5-dihydroksycykloheks-2-enonu (a), oraz porównanie widm ECD: zmierzonego w acetonitrylu (linia ciągła) oraz obliczonego metodą TD-DFT/PCM/B2LYP/Aug-cc-pVTZ (linia przerywana) (b)

Figure 8. An effect of surrounding on calculated (MP2/Aug-cc-pVTZ level) relative energies of conformers of (4*R*,5*S*)-4,5-dihydroxycyxlohexenone (a) and comparison between ECD spectra measured in acetonitrile solution (solid line) and calculated at the TD-DFT/PCM/B2LYP/Aug-cc-pVTZ level (broken line)

Tworzenie się stabilizowanych wiązaniami wodorowymi asocjatów jest często odpowiedzialne za nieliniową zależność skręcalności właściwej ($[\alpha]_D$) od stężenia (*efekt Horeau*). Pantolakton (Rys. 9) może w niepolarnym środowisku tworzyć dimery stabilizowane wiązaniami wodorowymi.

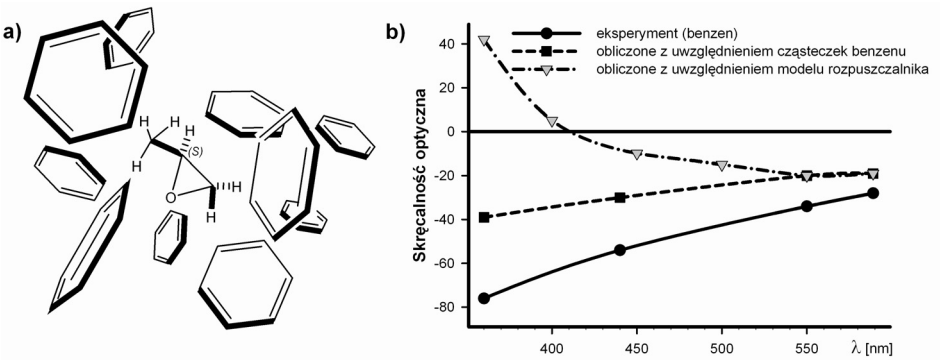


Rysunek 9. Wpływ dimeryzacji pantolaktonu na eksperymentalne i obliczone wartości skręcalności optycznych

Figure 9. An effect of pantolactone dimerization on the experimental and calculated values of optical rotations

Eksperymentalnie wyznaczona dla pantolaktonu stała równowagi monomer ↔ dimer wynosi 8,9 ± 0,6 M^{-1} (roztwór w czterochlorku węgla, temperatura 26°C). Obliczone skręcalności właściwe, po uwzględnieniu wpływu rozpuszczalnika, dla monomeru i dimeru wynoszą odpowiednio $[\alpha]_{D(monomer)} = -1°$ i $[\alpha]_{D(dimer)} = -203°$. Porównanie zmierzonych i obliczonych dla różnych stężeń pantolaktonu w CCl_4 skręcalności właściwych umożliwia nie tylko wyznaczenie struktury, ale również określenie ułamków molowych monomeru i dimeru w zależności od warunków pomiaru [51].

Wokół cząsteczki chiralnej może następować również swoista, chiralna organizacja cząsteczek rozpuszczalnika. Wówczas obserwowana właściwość chiraloptyczna (z reguły jest to skręcalność optyczna) jest wynikiem nie tyle oddziaływania płaszczyzny światła spolaryzowanego liniowo z cząsteczkami chiralnymi, ale raczej z klasterami: chiralna substancja rozpuszczona–rozpuszczalnik. Doskonałym przykładem takiego efektu jest (*S*)-metylooksiran – związek modelowy stosowany jako test dla różnych metod obliczeniowych (Rys. 10). Porównanie eksperymentalnego i obliczonych widm ORD, zarówno z użyciem modelu rozpuszczalnika jak i z uwzględnieniem cząsteczek benzenu otaczających chiralną molekułę, pokazuje przewagę tego ostatniego podejścia teoretycznego. Jakkolwiek wynik jest spektakularny to koszt prowadzenia tego typu obliczeń jest bardzo wysoki (ponad 20000 obliczeń skręcalności optycznej dla różnych aranżacji cząsteczek) i – niestety – jest to metoda pozbawiona szerszego praktycznego zastosowania [51].



Rysunek 10. Chiralna aranżacja cząsteczek benzenu wokół (*S*)-metylooksiranu (a); porównanie zmierzonych i obliczonych różnymi metodami widm ORD (b)

Figure 10. A chiral arrangement of benzene molecules around (*S*)-methyloxirane (a) and comparison between measured and calculated ORD spectra (b)

5.2. METODY OBLICZENIOWE STOSOWANE W BADANIACH STEREOCHEMICZNYCH

Obecnie najczęściej stosowanymi metodami teoretycznymi w przypadku określania stereochemii związków chiralnych są metody bazujące na teorii funkcjonałów gęstości (DFT) [52–54]. Wiąże się to zarówno z ich uniwersalnością jak i stosunkowo niskim kosztem prowadzenia obliczeń. Jakkolwiek z definicji metody te nie prowadzą do ścisłych wyników, to otrzymywane wartości energii, przy zastosowaniu odpowiednich funkcjonałów (np. B2PLYP(D)) [55], są porównywalne z wynikami otrzymywanymi dla zaawansowanych metod korelacyjnych jak np. CCSD(T), przy znacznie niższym koszcie, porównywalnym z metodą MP2. Inną zaletą – ale jednocześnie uznawaną przez niektórych autorów za główną wadę – jest łatwość tworzenia funkcjonału gęstości najbardziej odpowiadającemu rozważanemu problemowi. Skutkuje to szybkim wzrostem liczby dostępnych funkcjonałów, bazujących na różnych rodzajach stosowanych przybliżeń, gdzie każdy z nich ma swoje zalety i wady. Związkami modelowymi do testowania metod używanych do obliczeń właściwości chiraloptycznych są najczęściej metylooksiran, H_2S_2, H_2O_2 czy butadien, stąd też nie ma prostego przełożenia z wyników otrzymanych dla tego typu modeli na oczekiwane wyniki dla innych bardziej złożonych molekuł.

Z drugiej strony na pytanie – jakiego funkcjonału należy użyć do rozwiązania konkretnego problemu – nie można udzielić *a priori* odpowiedzi a tym bardziej nie ma żadnej „*złotej reguły*" pozwalającej na trafny wybór metody obliczania widm ECD i skręcalności optycznej. Podstawowym kryterium wyboru w większości obserwowanych w literaturze przypadków jest statystyka – funkcjonał gęstości częściej spotykany w literaturze jest naturalnym wyborem dla rozwiązania nowego problemu. Stąd też – statystycznie – najczęściej stosowanym funkcjonałem gęstości jest funkcjonał hybrydowy B3LYP [56–58], który w połączeniu z relatywnie małą bazą funk-

cyjną 6-31G(d), stanowi „szwajcarski scyzoryk" z mniejszym lub większym powodzeniem stosowany w różnego rodzaju badaniach.

Drugim problemem, który pojawia się przy planowaniu obliczeń to wielkość atomowej bazy funkcyjnej, zależnej od badanego układu i obliczanej właściwości spektroskopowej [59]. Wprawdzie chemicy-teoretycy mawiają, że dla odpowiednio dużej bazy metoda obliczeń nie ma znaczenia, ale taka korelacja zazwyczaj nie sprawdza się w przypadku metod DFT. Ponadto zastosowanie lepszej (większej) atomowej bazy funkcyjnej znacząco podnosi czas i koszt obliczeń.

W literaturze przedmiotu można wyróżnić co najmniej trzy algorytmy obliczania właściwości chiralooptycznych związków konformacyjnie labilnych i uszeregować je ze względu na rosnący koszt obliczeń [60]:

– Poszukiwania konformacyjne na poziomie mechaniki molekularnej/optymalizacja geometrii i obliczenia właściwości chiralooptycznych na poziomie B3LYP/6-31G(d) lub porównywalnym.
– Poszukiwania konformacyjne na poziomie mechaniki molekularnej/optymalizacja geometrii na poziomie B3LYP/6-31G(d) lub porównywalnym/obliczenia właściwości chiralooptycznych na wyższym poziomie, np. B3LYP/Aug-cc-pVDZ.
– Poszukiwania konformacyjne na poziomie mechaniki molekularnej/optymalizacja geometrii na poziomie B3LYP/6-31G(d) lub porównywalnym/reoptymalizacja geometrii na wyższym poziomie (np. B3LYP/6-311G(d,p)) /obliczenia właściwości chiralooptycznych na wyższym poziomie, (np. B3LYP/Aug-cc-pVDZ) dla struktur re-optymalizowanych.

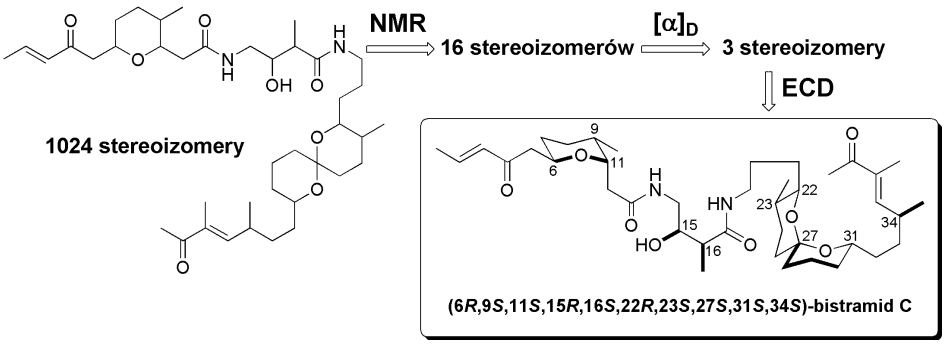
Jakkolwiek większość do tej pory opisanych w literaturze przypadków można było rozwiązać przy pomocy metod „najtańszych" to jednak podejście metodologiczne, które można nazwać „eksperymentalnym", niebazującym na statystyce, ale na podstawie szeregu eksperymentów obliczeniowych umożliwiających znalezienie metody lub kombinacji metod najlepszych dla danej klasy związków jest w opinii autora podejściem najbardziej prawidłowym.

6. PRZYKŁADY ZASTOSOWAŃ

Poniżej zostaną krótko omówione niektóre, arbitralnie wybrane przykłady zastosowań opisanej wcześniej analizy eksperymentalno-teoretycznej w badaniach stereochemicznych. Cechą wspólną omawianych przypadków jest znaczna konformacyjna labilność cząsteczek, wymagająca użycia metod komplementarnych, lub prowadzenia badań w sposób bardzo szczegółowy.

6.1. BISTRAMID C

Bistramid C (Rys. 11) jest morskim produktem naturalnym, charakteryzującym się obecnością dziesięciu centrów stereogenicznych, co daje w efekcie 1024 możliwe stereoizomery.



Rysunek 11. Przykład zastosowania kilku komplementarnych metod w celu ograniczenia liczby rozważanych stereoizomerów i określenia konfiguracji absolutnej związku

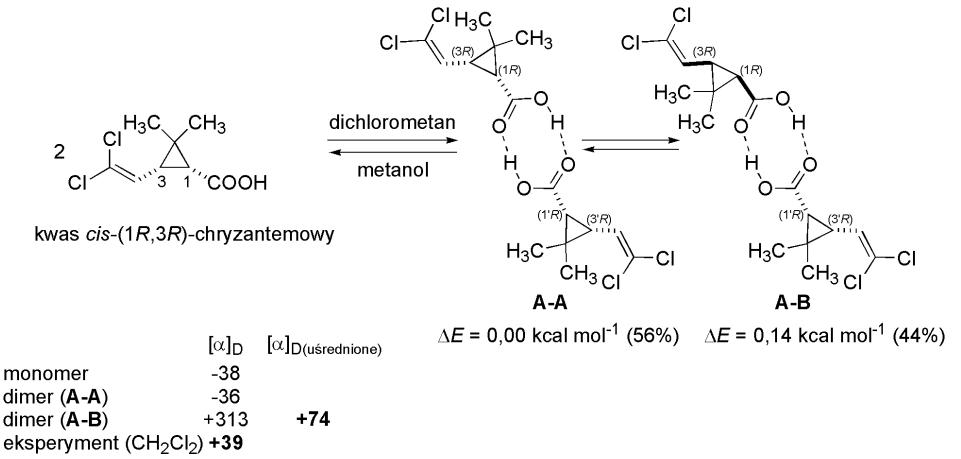
Figure 11. The use of a few complementary methods for determination of the absolute configuration of a molecule

Analiza widm magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR), zwłaszcza stałych sprzężeń i efektów NOE, ograniczyła liczbę możliwych stereoizomerów do 16. Dalsza redukcja (do trzech stereoizomerów) była możliwa dzięki analizie wartości skręcalności właściwych. Ostatecznie konfiguracja absolutna prawoskrętnego (+)-bistramidu C została określona jako (6*R*,9*S*,11*S*,15*R*,16*S*,22*R*,23*S*,27*S*,31*S*,34*S*) poprzez porównanie obliczonych i zmierzonych widm ECD [51].

6.2. KWAS CHRYZANTEMOWY

Kwas chryzantemowy jest naturalnym insektycydem występujących w przyrodzie w postaci izomerów *cis* i *trans*. Przeprowadzone pomiary skręcalności optycznej diastereoizomerów kwasu *cis*- i *trans*-chryzantemowego nie pozwalały na jednoznaczne powiązanie znaku skręcalności ze strukturą danego diastereoizomeru. Co więcej nawet w przypadku tego samego enancjomeru znak i wielkość skręcalności zmieniały się w zależności od użytego rozpuszczalnika.

Zastosowanie metod obliczeniowych umożliwiło jednoznaczne określenie konfiguracji absolutnej diastereoizomerów. Przykładowo, porównanie eksperymentalnej (+39°, c = 1,5, dichlorometan) i obliczonej (–38°) skręcalności właściwej dla kwasu *cis*-(1*R*,3*R*)-chryzantemowego może prowadzić do mylnej konkluzji odnośnie konfiguracji absolutnej badanego związku (Rys. 12).



	$[\alpha]_D$	$[\alpha]_{D(uśrednione)}$
monomer	-38	
dimer (**A-A**)	-36	
dimer (**A-B**)	+313	**+74**
eksperyment (CH_2Cl_2)	**+39**	

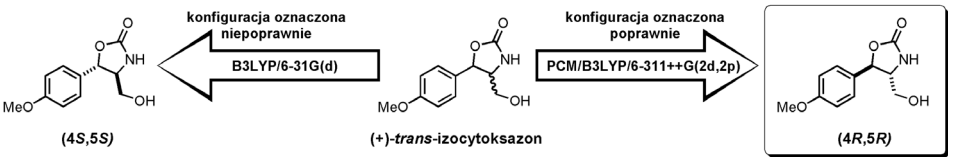
Rysunek 12. Wpływ dimeryzacji na skręcalność właściwą kwasu *cis*-chryzantemowego
Figure 12. An effect of dimerization of chryzantemic acid on values of the specific rotations

Obecność grupy karboksylowej, a co za tym idzie możliwość tworzenia międzycząsteczkowych silnych wiązań wodorowych C=O···H–O, może prowadzić do tworzenia się w niepolarnym środowisku dimerów **A-A** i **A-B**, różniących się konformacją jednego z fragmentów. Ze względu na małą różnicę energii pomiędzy nimi, populacja **A-A** i **A-B** jest porównywalna, różnią się natomiast znacząco obliczone skręcalności właściwe. Uśrednienie obliczonych dla dimerów wartości $[\alpha]_D$ względem populacji konformerów prowadzi do wartości $[\alpha]_{D(śr)} = +74$, co jest jakościowo zgodne z eksperymentem. Badania metodami chiralooptycznymi zostały potwierdzone poprzez oznaczenie konfiguracji absolutnej przy pomocy dyfrakcji promieni Roentgena [61].

6.3. *TRANS*-IZOCYTOKSAZON

Cytoksazon ((–)-(4*R*,5*R*)-*cis*-5-hydroksymetylo-4-(4-metoksyfenylo)-1,3-oksazolidyn-2-on) jest immunosupresorem produkowanym przez *Streptomyces sp*. Synteza *cis*- i *trans*-cytoksazonów jak również ich izomerów – *cis*- i *trans*-izocytoksazonów jest możliwa zarówno na drodze chemicznej jak i chemoenzymatycznej [62].

Konfiguracja absolutna *trans*- i *cis*-izocytoksazonów została określona w 2005 roku przez Giorgio i współpracowników na bazie porównania obliczonych (B3LYP/6-31G(d)) i zmierzonych w różnych rozpuszczalnikach skręcalności optycznych dla wybranych długości fali [63]. Na tej podstawie zaproponowano konfigurację absolutną (4*S*,5*S*) dla prawoskrętnego ($[\alpha]_D = +70$, c = 0,4 w metanolu) enancjomeru *trans*-izocytoksazonu. Jest w sprzeczności z danymi eksperymentalnymi uzyskanymi dla produktu otrzymanego na drodze syntezy ze związku o znanej konfiguracji absolutnej i z danymi pochodzącymi z badań rentgenograficznych (Rys. 13).

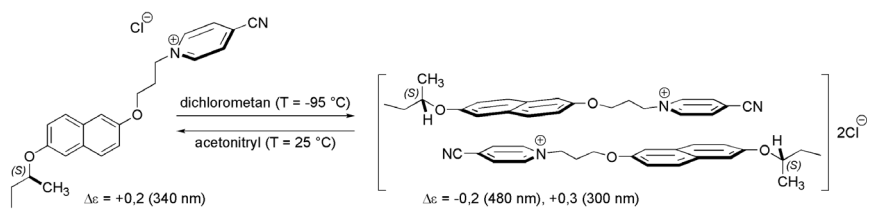


Rysunek 13. Wpływ metody i algorytmu obliczeń na oznaczoną konfigurację absolutną (+)-*trans*-izocytoksazonu
Figure 13. An effect of the method and calculations algorithm on determined absolute configuration of (+)-*trans*-isocytoxazone

Późniejsze badania z zastosowaniem dokładniejszych metod obliczeniowych skutkowały nie tylko doskonałą reprodukcją wyników eksperymentalnych (zarówno ORD jak ECD), ale przede wszystkim wykazały przyczyny błędnego przypisania konfiguracji absolutnej przez Giorgio i współpracowników. Najważniejszymi z nich wydają się być niedokładnie przeprowadzona analiza konformacyjna oraz nieuwzględnienie wpływu rozpuszczalnika na geometrie i względne energie cząsteczek [60].

6.4. CHLOREK *N*-[(*S*)-1-METYLOPROPYLOKSY)-2-NAFTOKSYPROPYLO]-4--CYJANOPIRYDONIOWY

Przykładem prostego związku, którego struktura jest uzależniona od szeregu czynników, takich jak rozpuszczalnik, temperatura, stężenie i obecność innych cząsteczek w roztworze, jest chlorek *N*-[(*S*)-1-metylopropyloksy)-2-naftoksypropylo]-4--cyjanopirydoniowy (Rys. 14). Czynnikami komplikującymi analizę struktury są: możliwość tworzenia się niekowalencyjnych agregatów, charakteryzujących się odmiennymi właściwościami chiralooptycznymi niż cząsteczki izolowane, donorowo-akceptorowy charakter związku oraz małe wartości długofalowych efektów Cottona. Wyznaczenie struktur cząsteczek oddziałujących ze sobą niekowalencyjnie jest z reguły sporym wyzwaniem dla metod DFT, stąd też konieczność stosowania w obliczeniach tzw. empirycznej korekcji dyspersyjnej, uwzględniającej oddziaływania van der Waalsa.



Rysunek 14. Preferowane struktury monomeru i dimeru chlorku *N*-[(*S*)-1-metylopropyloksy)-2-naftoksypropylo]--4-cyjanopirydoniowego w zależności od warunków pomiaru
Figure 14. Preferred structures of monomer and dimer of *N*-[(*S*)-1-metylopropyloxy)-2-naphthoxypropyl]-4--cyanopyridinium chloride

Spośród kilkudziesięciu możliwych struktur – konformer zgięty, w którym możliwe jest oddziaływanie fragmentu donorowego z akceptorowym jest najbardziej stabilny w fazie gazowej. Uwzględnienie modelu rozpuszczalnika w obliczeniach zmienia znacząco dystrybucję konformerów. W polarnym środowisku najbardziej preferowany jest konformer rozciągnięty, co zostało potwierdzone przez porównanie widm ECD obliczonych i zarejestrowanych dla roztworu w acetonitrylu.

Konformer rozciągnięty może w sprzyjających warunkach tworzyć dimery typu „głowa do ogona", stabilizowane międzycząsteczkowymi oddziaływaniami typu donor-akceptor, co również zostało wykazane na drodze eksperymentalnej i teoretycznej.

Należy nadmienić, że w tym przypadku obliczenia skręcalności właściwych nie dają jednoznacznej informacji na temat preferowanej struktury związku [64].

7. JEDNOCZESNE STOSOWANIE WIELU METOD CHIRALOOPTYCZNYCH

W 2003 roku Stephens i współpracownicy zaproponowali stosowanie więcej niż jednej metody chiralooptycznej (z reguły ECD i OR) w celu oznaczenia struktury związku chiralnego [65]. Polavarapu z kolei sugeruje użycie wibracyjnego dichroizmu kołowego, obok wzajemnie powiązanych ze sobą za pomocą transformat Kenig-Kramersa: skręcalności optycznej i elektronowego dichroizmu kołowego [66]. To podejście wydaje się bardzo atrakcyjne, ale należy zdawać sobie sprawę, że efekty obserwowane na widmach VCD jak i skręcalność optyczna są zależne od stężenia badanej próbki, co w przypadku ECD trudno wykazać. Co więcej – o ile w przypadku ECD można sobie pozwolić na pewną dowolność w doborze metod obliczania właściwości chiraloptycznych, to w przypadku VCD liczba funkcjonałów umożliwiających dobre odwzorowanie widm wibracyjnych jest stosunkowo niewielka.

8. OGRANICZENIA METODY

Podobnie jak większość metod, także zaprezentowane powyżej podejście do analiz stereochemicznych niesie ze sobą pewne ograniczenia. Wynikają one przede wszystkim z niedoskonałości metod obliczeniowych, stosowanych przybliżeń, czy błędnego szacowania subtelnych oddziaływań miedzycząsteczkowych. Drugim czynnikiem jest struktura badanego obiektu – układy bardzo duże wciąż pozostają poza zasięgiem metod obliczeniowych dokładniejszych niż semiempiryczne. Podobnie jest z kompleksami metali – bardzo niewiele metod obliczeniowych jest zdolnych do prawidłowego odwzorowania widm CD, a zwłaszcza energii przejść elektronowych. Cząsteczki nie zawierające chromoforów, lub takie, które absorbują promieniowanie elektromagnetyczne w zakresie dalekiego nadfioletu nie są przydatne do

badań ECD. W tym przypadku metodą z wyboru jest pomiar i obliczenie skręcalności optycznych bądź widm VCD.

PODSUMOWANIE

Na przykładzie badań stereochemicznych można prześledzić zmianę podejścia chemików-eksperymentatorów do wyników otrzymywanych na podstawie obliczeń – od całkowitego negowania, poprzez niechętną akceptację, aż po bezkrytyczną wiarę w wyniki obliczeń (i pojawiające się kwestionowanie wyników eksperymentalnych). Pamiętać jednakże należy, że każda, nawet najbardziej zaawansowana metoda, jest tylko narzędziem do rozwiązania konkretnego problemu a nie celem samym w sobie. Krytyczne podejście do otrzymywanych wyników, wręcz przysłowiowe szukanie „dziury w całym", pozwala uchronić się przed popełnieniem błędu, a w przypadku oznaczania konfiguracji absolutnej skutki błędu są szczególnie wyraziste.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] K. Pigoń, Z. Ruziewicz, *Chemia fizyczna, t. 2*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2005.
[2] G.-Q. Lin, Y.-M. Li, Chan, A.S.C. *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York 2001.
[3] E. Francotte, *Chirality in Drug Research*, Wiley-VCH, New York, 2007.
[4] G. Wittig, *Stereochemie,* Akademische Verlagsgellschaft M.B.H., Leipzig 1930.
[5] K. Mislow, *Introduction to Stereochemistry*, Benjamin Press, New York 1965.
[6] M. Nógrádi, *Stereochemia – podstawy i zastosowania,* PWN, Warszawa 1988.
[7] E.L. Eliel, S.H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, 1994.
[8] R.P. Feynman, R.B. Leighton, M. Sands, *Feynmana wykłady z fizyki*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2001.
[9] D.J. Caldwell, H. Eyring, *The Theory of Optical Activity*, Wiley-Interscience, New York 1972.
[10] C. Djerassi, *Optical Rotatory Dispersion, Applications to Organic Chemistry*, McGraw-Hill, New York, 1960.
[11] D.A. Lightner, J.E. Gurst, *Organic Conformational Analysis and Stereochemistry from Circular Dichroism Spectroscopy*, Wiley-VCH, New York 2000.
[12] *Circular Dichroism, Principles and Applications,* 2nd ed., N. Berova, K. Nakanishi, R.W. Woody (Eds.), Wiley-VCH, New York, 2000.
[13] N. Harada, K. Nakanishi, *Circularly Dichroic Spectroscopy – Exciton Coupling in Organic Stereochemistry*, University Science Books, Mill Valley, 1983.
[14] G. Snatzke, Angew. Chem. Int. Ed., 1979, **18**, 363.
[15] J.A. Schellman, Chem. Rev., 1975, **75**, 323.
[16] A. Moscowitz, Tetrahedron, 1961, **13**, 48.
[17] P. Crabbé, *Metody chiralooptyczne w chemii,* Państwowe Wydawnictwo Naukowe, Warszawa 1974.
[18] J.M. Bijvoet, A.F. Peerdeman, A.J. van Bommel, Nature, 1951, **168**, 271.
[19] H.D. Flack, G. Bernardinelli, Chirality, 2008, **20**, 681.
[20] M.F.C. Ladd, R.A. Palmer, *Structure Determination by X-ray Crystallography*, 2nd ed., Plenum Press: New York, 1985.

[21] N. Harada, Chirality, 2008, **20**, 691.
[22] T.D. Crawford, M.C. Tam, M.L. Abrams, J. Phys. Chem. A, 2007, **111**, 12057.
[23] D.T. Crawford, Theor. Chem. Acc., 2006, **115**, 227.
[24] F. Neese, Coord. Chem. Rev., 2009, **253**, 526.
[25] M. Pecul, K. Ruud, *The Ab Initio Calculation of Optical Rotation and Electronic Circular Dichroism* [w:] *Advances in Quantum Chemistry*, 2005, **50**, 185.
[26] A. Moscowitz, Adv. Chem. Phys., 1962, **4**, 67.
[27] M. Kwit, J. Gawronski, P. Skowronek, J. Frelek, M. Woznica, A. Butkiewicz, *Some Inherently Chiral Chromophores – Empirical Rules and Quantum Chemical Calculations* w *Comprehensive Chiroptical Spectroscopy*, N. Berova, P.L. Polavarapu, K. Nakanishi, R.W. Woody (Eds.), Wiley 2011 (zaakceptowane do druku).
[28] J. Gawronski, M. Kwit, D.R. Boyd, N.D. Sharma, J.F. Malone, A.F. Drake, J. Am. Chem. Soc., 2005, **127**, 4308.
[29] M. Kwit, J. Gawronski, D.R. Boyd, N.D. Sharma, M. Kaik, R. More O'Ferrall, J.S. Kudavalli, Chem. Eur. J., 2008, **14**, 11500.
[30] J. Gawronski, M. Kwit, K. Gawronska, Org. Lett., 2002, **4**, 4185.
[31] W. Kuhn, Die Naturwissenschaften, 1938, **26**, 289.
[32] W. Kuhn, Die Naturwissenschaften, 1938, **26**, 305.
[33] W. Kuhn, K. Bein, Die Naturwissenschaften, 1933, **21**, 529.
[34] W. Kuhn, Die Naturwissenschaften, 1931, **19**, 854.
[35] W. Kuhn, Trans. Faraday Soc., 1930, **26**, 293.
[36] W. W. Wood, W. Fickett, J.G. Kirkwood, J. Chem. Phys., 1952, **20**, 561.
[37] J.G. Kirkwood, J. Chem. Phys., 1937, **5**, 479.
[38] F. London, J. Phys. Radium, 1937, **8**, 397.
[39] T. Helgaker, P. Jørgensen, J. Chem. Phys., 1991, **95**, 2595.
[40] K.L. Bak, A.E. Hansen, K. Ruud, T. Helgaker, J. Olsen, P. Jørgensen, Theor. Chim. Acta, 1995, **90**, 441.
[41] S.F. Mason, K. Schofield, R.J. Wells, J.S. Whitehurst, G.W. Vane, Tetrahedron Lett., 1967, 137.
[42] S.F. Mason, G.W. Vane, K. Schofield, R.J. Wells, J.S. Whitehurst, J. Chem. Soc. B, 1967, 553.
[43] A. Amouche, F.J. Devlin, P.J. Stephens, J. Am. Chem. Soc., 2000, **122**, 2346.
[44] F. Wang, P.L. Polavarapu, J. Drabowicz, P. Kiełbasiński, M.J. Potrzebowski, M. Mikołajczyk, M.W. Wieczorek, W.W. Majzner, I. Łażewska, J. Phys. Chem. A, 2004, **108**, 2072.
[45] J. Autschbach, Chirality, 2009, **21**, E116.
[46] N. Harada, P. Stephens, Chirality, 2010, **22**, 229.
[47] N.M. O'Boyle, A.L. Tenderholt, K.M. Langner, J. Comp. Chem., 2008, **29**, 839.
[48] (a) N. Lin, F. Santoro, X. Zhao, A. Rizzo, V. Barone, J. Phys. Chem. A, 2008, **112**, 1092.
[49] N. Lin, F. Santoro, A. Rizzo, Y. Luo, X. Zhao, V. Barone, J. Phys. Chem. A, 2009, **113**, 4198.
[50] M. Kwit, J. Gawronski, D.R. Boyd, N.D. Sharma, M. Kaik, Org. Biomol. Chem., 2010, **8**, 5635.
[51] P. Mukhopadhyay, P. Wipf, D.N. Beratan, Acc. Chem. Res., 2009, **42**, 809.
[52] W. Koch, M.C. Holthausen, *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, Wiley-VCH, Weinheim 2000.
[53] C. Adamo, A. di Matteo, V. Barone, *Advances in Quantum Chemistry*, Academic Press, New York 1999, Vol. 36.
[54] P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, Chem. Rev., 2003, **103**, 1793.
[55] S. Grimme, J. Chem. Phys., 2006, **124**, 034108.
[56] K. Burke, J. Werschnik, E.K.U. Gross, J. Chem. Phys., 2005, **123**, 062206.
[57] J. Tirado-Rives, W.L. Jorgensen, J. Chem. Theory Comput., 2008, **4**, 297.
[58] Y. Zhao, D.G. Truhlar, Acc. Chem. Res., 2008, **41**, 157.

[59] J.R. Cheeseman, M.J. Frisch, F.J. Devlin, P.J. Stephens, J. Phys. Chem. A, 2000, **104**, 1039.
[60] M. Kwit, M.D. Rozwadowska, J. Gawronski, A. Grajewska, J. Org. Chem., 2009, **74**, 8051.
[61] W. Bicker, K. Kacprzak, M. Kwit, M. Lämmerhofer, J. Gawronski, W. Lindner, Tetrahedron: Asymmetry, 2009, **20**, 1027.
[62] A. Grajewska, M.D. Rozwadowska, Tetrahedron: Asymmetry, 2007, **18**, 803.
[63] E. Giorgio, M. Roje, K. Tanaka, Z. Hamersak, V. Sunjic, K. Nakanishi, C. Rosini, N. Berova, J. Org. Chem., 2005, **70**, 6557.
[64] T. Mori, Y. Inoue, S. Grimme, J. Org. Chem., 2006, **71**, 9797.
[65] P.J. Stephens, D.M. McCann, F.J. Devlin, J.R. Cheeseman, M.J. Frisch, J. Am. Chem. Soc., 2004, **126**, 7514.
[66] P.L. Polavarapu, Chirality, 2006, **18**, 348.

Praca wpłynęła do Redakcji 26 listopada 2010