

Intra- i intermolekulske vodikove veze u derivatima acetilacetona i benzoilacetona

Lazić, Vedrana

Doctoral thesis / Disertacija

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:747997>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-02**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





University of Zagreb
FACULTY OF SCIENCE

Vedrana Lazić

**INTRA- AND INTERMOLECULAR
HYDROGEN BONDING IN
ACETYLACETONE AND
BENZOYLACETONE DERIVATIVES**

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2017.



Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Vedrana Lazić

**INTRA- I INTERMOLEKULSKE
VODIKOVE VEZE U DERIVATIMA
ACETILACETONA I BENZOILACETONA**

DOKTORSKI RAD

Mentori: dr.sc. Marina Cindrić, prof.
dr.sc. Predrag Novak, prof.

Zagreb, 2017.



University of Zagreb
FACULTY OF SCIENCE

Vedrana Lazić

**INTRA- AND INTERMOLECULAR
HYDROGEN BONDING IN
ACETYLACETONE AND
BENZOYLACETONE DERIVATIVES**

DOCTORAL THESIS

Supervisors: Dr. Marina Cindrić, Professor
Dr. Predrag Novak, Professor

Zagreb, 2017.

Zahvaljujem mentorima prof.dr.sc. Marini Cindrić i prof.dr.sc. Predragu Novaku na pomoći pri odabiru teme, brojnim savjetima, strpljivosti i podršci tijekom izrade i pisanja ovog rada.

Zahvaljujem se dr.sc. Jeleni Parlov-Vuković na snimljenim spektrima NMR.

Zahvaljujem se prof. dr.sc. Tomici Hrenaru na provedenim računima konformacijske analize.

Zahvaljujem se doc. Tomislavu Jednačku na susretljivosti i pomoći tijekom izrade ovog rada.

Zahvaljujem se kolegama s Analitičkog Zavoda koji su uvijek bili spremni pomoći, te kolegama s posla na podršci tijekom ovog studija.

Hvala mojim prijateljima na razumijevanju i podršci tijekom studija.

Veliko hvala mojim roditeljima i bratu, na podršci, te što su uvijek vjerovali u mene.

Sadržaj

SAŽETAK.....	XI
ABSTRACT	XIII
1. UVOD	1
2. LITERATURNI PREGLED	5
2.1. Enaminoni.....	5
2.1.1. Strukturne karakteristike.....	5
2.1.2. Ciklički i aciklički enaminoni.....	10
2.1.3. Stabilnost enamina: utjecaj otapala, elektronski i strukturni utjecaj.....	14
2.2. Vodikove veze	20
2.2.1. Efekt RAHB	22
2.2.2. ECHBM.....	30
2.3. Biološka aktivnost	35
3. EKSPERIMENTALNI DIO	38
3.1. Priprava derivata pentan-2,4-diona (acetil-acetona)	38
3.2. Priprava derivata 1-fenil-but-2-en-1-ona (benzoil-acetona)	38
3.3. Spektroskopija NMR u otopini	39
3.4. Spektroskopija UV	40
3.5. Spektroskopija IR	41
4. REZULTATI I RASPRAVA	42
4.1. Određivanje strukture spojeva u otopini.....	42
4.2. Istraživanje vodikove veze u otopini	50
4.2.1. Utjecaj temperature na kemijske pomake ^1H amidnih i hidroksilnih skupina derivata pentan 2-4-diona i 1-fenil-but-2-en-1-ona u otopini.....	50
4.2.2. Utjecaj koncentracije na kemijske pomake ^1H amidnih i hidroksilnih skupina derivata pentan-2-4-diona i 1-fenil-but-2-en-1-ona u otopini.....	60
4.3. Istraživanje vodikove veze u čvrstom stanju	75
4.4. Konformacijska analiza.....	80
5. ZAKLJUČAK.....	86
6. LITERATURNI IZVORI	88
7. PRILOZI.....	XV
8. ŽIVOTOPIS.....	XLIX



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Doktorska disertacija

SAŽETAK

INTRA- I INTERMOLEKULSKE VODIKOVE VEZE U DERIVATIMA ACETILACETONA I BENZOILACETONA

Vedrana Lazić

Prirodoslovno-matematički fakultet, Kemijski odsjek, Analitička kemija
Horvatovac 102 A, Zagreb

Enaminoni (enamini β -dikarbonilnih spojeva) pripadaju skupini organskih molekula koje posjeduju zanimljiva biološka i farmakološka svojstva, a mogu postojati u tri tautomerne forme, s mogućnošću stvaranja intra- i intermolekulskih vodikovih veza. Detaljna strukturna karakterizacija ove skupine organskih molekula nužna je kako bi se što bolje objasnila i povezala svojstva s molekulskom strukturom i vodikovim vezama prisutnim u otopini i čvrstom stanju.

U ovom radu određena je struktura derivata pentan-2,4-diona i 1-fenil-but-2-en-1-ona u otopini, pomoću različitih spektroskopskih i računskih metoda. Korištenjem jednodimenzijskih i dvodimenzijskih tehnika spektroskopije NMR, te spektroskopije UV, spektroskopije IR i Ramanove spektroskopije proučavan je utjecaj supstituenata (2-amino-3-nitrofenola i derivata 2-amino-2-metilfenola), prirode otapala (različita polarnost, različita proton-donorska odnosno proton-akceptorska svojstava) i temperature na vodikove veze (intra- i intermolekulske) i molekulsku strukturu derivata pentan-2,4-diona i 1-fenil-but-2-en-1-ona.

Eksperimentalni rezultati upotpunjeni su podacima konformacijske analize pri čemu su korištene računске metode na semiempirijskoj razini (PM6) i metode funkcionala gustoće (DFT). Vodikove veze su okarakterizirane u vakuumu, kloroformu i dimetilsulfoksidu (DMSO-u).

Ova istraživanja su pokazala da su svi derivati pentan-2,4-diona i 1-fenil-but-2-en-1-ona u otopini prisutni u keto-aminskoj formi, neovisno o otapalu i temperaturi. Dokazano je postojanje jakih intramolekulskih vodikovih veza tipa $N-H\cdots O$, te slabih intermolekulskih interakcija između dvije molekule spoja i/ili između molekule spoja i otapala.

(92 + XLIX stranica, 66 slika, 31 tablica, 110 literaturnih navoda, jezik izvornika:hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici, Horvatovac 102A, Zagreb i Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici, Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb.

Ključne riječi: enaminoni/pentan-2,4-dion/1-fenil-but-2-en-1-on/vodikove veze/
spektroskopija NMR

Mentori: dr. sc. Marina Cindrić, prof.
dr. sc. Predrag Novak, prof.

Ocjenitelji: dr. sc. Tomica Hrenar, prof.
dr. sc. Predrag Novak, prof.
dr. sc. Ivo Piantanida, zn. savj.

Rad prihvaćen: 30. studenog 2016.



University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Doctoral Thesis

ABSTRACT

INTRA- AND INTERMOLECULAR HYDROGEN BONDING IN ACETYLACETONE AND BEZOYLACETONE DERIVATIVES

Vedrana Lazić

Faculty of Science, Department of Chemistry, Analytical Chemistry
Horvatovac 102 A, Zagreb

Enaminones (enamines of β -dicarbonyl compounds) belongs to a group of organic molecules with interesting biological and farmaceutical properties, and might exist in three tautomeric forms, with the possibility of forming intra- and intermolecular hydrogen bonds. Detailed structural characterization of this group of organic molecules is needed to establish structure activity relationships with special emphasis on hydrogen bonding.

In this doctoral thesis structures of pentane-2,4-dione and 1-phenyl-but-2-en-1-one derivatives has been determined in solution, by using different spectroscopic (one and two dimensional NMR spectroscopy, UV, IR and Raman spectroscopy) and computational methods.

Special attention has been devoted to the influence of the substituents (2-amino-3-nitrophenol i derivatives of 2-amino-2-methylphenols), nature of the solvent (different polarity and different proton-donor and proton-acceptor abilities) and temperature on hydrogen bonding (intra- and intermolecular) structure of pentane-2,4-dione and 1-phenyl-but-2-en-1-one derivatives.

The experimental results were complemented with those obtained by computational methods, performed at the semiempirical PM6 level and by using density functional theory (DFT). Hydrogen bonding were characterized in vacuum, chloroforme and dimethyl sulfoxide (DMSO).

All investigated pentane-2,4-dione and 1-phenyl-but-2-en-1-one derivatives have been found to exist in the ketoamine form in solution, irrespective of the solvent and the temperature. Results showed presence of strong intramolecular hydrogen bonds of the N-H \cdots O type as well as weaker intermolecular interactions between two molecules or between the molecule and the solvent.

(92 + XLIX pages, 66 figures, 31 tables, 110 references, original in Croatian)

Thesis deposited in Central Chemical Library, Horvatovac 102A, Zagreb, Croatia and National and University Library, Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb, Croatia.

Keywords: enamines/ pentane-2,4-dione /1-phenyl-but-2-en-1-one /hydrogen bonding/
NMR spectroscopy

Supervisors: Dr. Marina Cinrdić, Professor
Dr. Predrag Novak, Professor

Reviewers: Dr. Tomica Hrenar, Professor
Dr. Predrag Novak, Professor
Dr. Ivo Piantanida, Senior Scientist

Thesis accepted: 30. November 2016.

1. UVOD

Enamini β -dikarbonilnih spojeva (enaminoni) predstavljaju značajnu skupinu organskih molekula sa zanimljivim biološkim svojstvima, kao što su antimikrobna, antioksidativna i antitumorska svojstva, te citogenetska aktivnost.¹⁻³ To rezultira i širokim rasponom farmakoloških svojstava, pa nalaze primjenu u liječenju raznih oboljenja, kao što su kardiovaskularne bolesti,⁴ alergijske reakcije,⁵ malarijska oboljenja⁶ i konvulzivni napadaji.⁷⁻¹⁰ Nadalje, pokazali su veliki potencijal kao višenamjenski reagensi u organskim sintezama¹¹ i kao polidentantni ligandi u nastajanju kompleksnih spojeva prijelaznih metala.¹²⁻¹³ Kelatni kompleksi koji sadrže enaminone kao ligande primjenjuju se u istraživanju katalitičkih reakcija i kemije supramolekula, ali i u analitičkoj kemiji, u reakcijama ekstrakcije u čvrstoj fazi ili u fluorimetrijskom određivanju metalnih iona.¹⁴⁻¹⁵

Enaminoni su predmet istraživanja zadnjih desetljeća, kako zbog svojih zanimljivih bioloških svojstava, tako i zbog uloge ishodnih supstancija u sintezi farmakološki značajnih molekula (α i β -amino kiselina, γ -aminola, alkaloida, peptida i različitih heterocikličkih spojeva),¹¹ što je rezultirao brojnim znanstvenim radovima. Istraživanjima su obuhvaćene sinteze enaminona, spektroskopske metode karakterizacije (NMR, UV, IR i Ramanova), biološka aktivnost, te mogućnosti analitičke primjene samih spojeva.^{1-3,11-15} Strukturna karakterizacija obuhvaća istraživanja struktura u čvrstom stanju, ali isto tako i istraživanja konformacijskih i tautomernih stanja enaminona u otopini. Osim eksperimentalnih metoda istraživanja u tumačenju svojstava ove vrste spojeva značajnu ulogu imaju i računski istraživanja.

Enaminoni mogu postojati u tri tautomerne forme: keto-aminskoj, enol-iminskoj i keto-iminskoj formi.¹⁶ Za keto-aminsku i enol-iminsku formu ustanovljeno je da su stabilizirane pomoću rezonancijom potpomognutih vodikovih veza (RAHB).^{17,18}

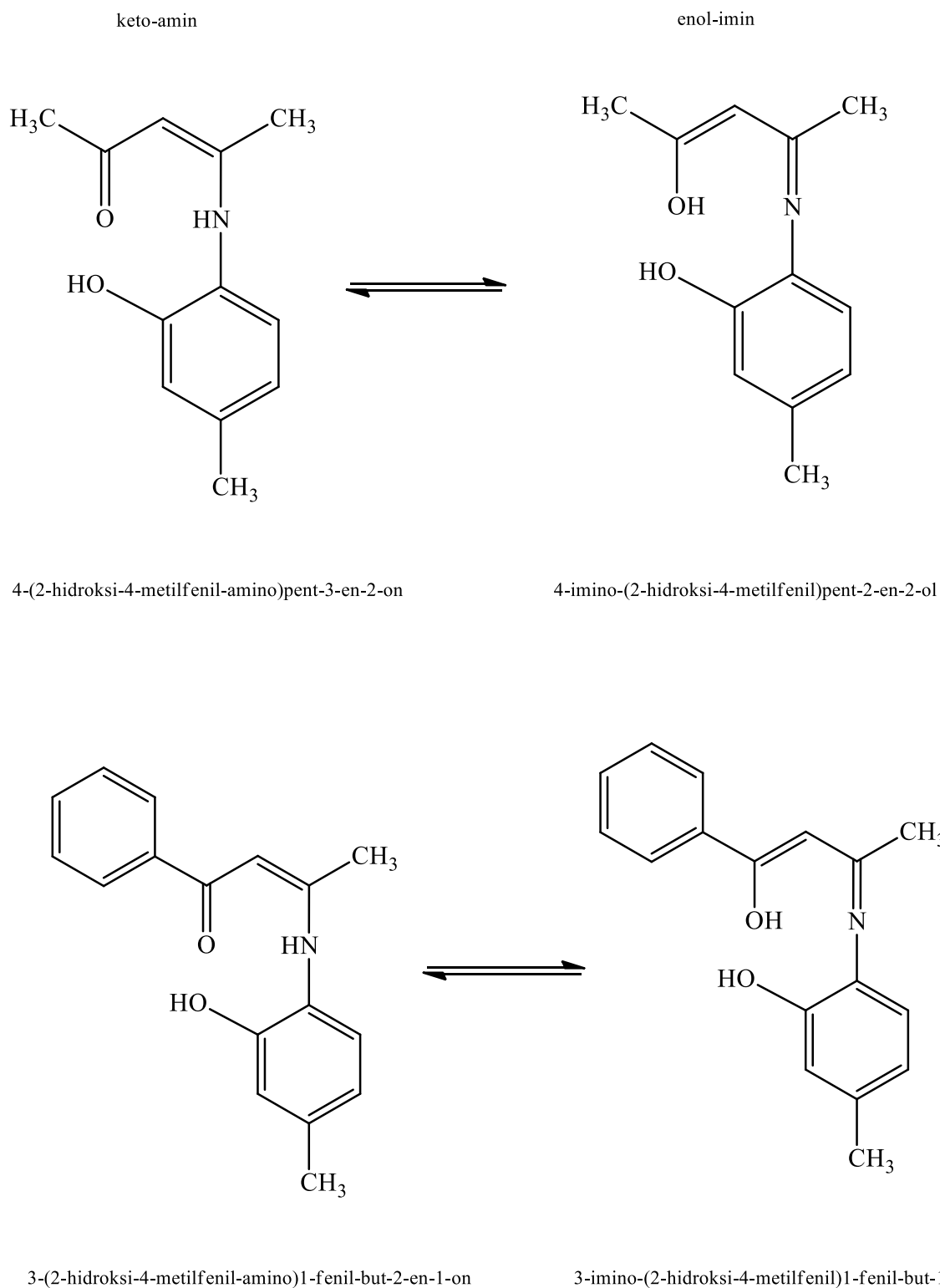
Struktura enaminona u otopini može se bitno razlikovati od strukture u čvrstom stanju, s obzirom da su tautomerna ravnoteža i molekulska konformacija u otopini uvjetovane prirodom otapala, odnosno njegovim interakcijama s molekulama enaminona.

Kako se većina kemijskih i biološki važnih reakcija odvija u otopini, te kako bi se mogle bolje razumjeti kemijske i biološke aktivnosti enaminona, potrebna je detaljna strukturna karakterizacija ovih spojeva u otopini, koja uključuje istraživanje prisutnih

tautomernih formi, konformacijsku analizu, te karakterizaciju intra- i intermolekulskih vodikovih veza. Detaljna karakterizacija ove vrste spojeva otvara mogućnost dizajniranja molekula s ciljanim biološkim svojstvima.

Cilj ovog rada bio je istražiti stukturne karakteristike enaminona, (4-(4-hidroksi-2-metilfenil-amino)pent-3-en-2-on, 4-(2-hidroksi-5-metilfenil-amino)pent-3-en-2-on, 4-(2-hidroksi-4-metilfenil-amino)pent-3-en-2-on, 3-(4-hidroksi-2-metilfenil-amino)1-fenil-but-2-en-1-on, 3-(2-hidroksi-5-metilfenil-amino)1-fenil-but-2-en-1-on, 3-(2-hidroksi-4-metilfenil-amino)1-fenil-but-2-en-1-on, 4-(2-hidroksi-5-nitrofenil-amino)pent-3-en-2-on, 3-(2-hidroksi-5-nitrofenil-amino)1-fenil-but-2-en-1-on), u otopini, te proučiti prirodu i jakost vodikovih veza (intra- i intermolekulskih) kao važnih čimbenika koji utječu na njihova svojstva i strukturu. Enaminoni korišteni u ovom istraživanju dobiveni su reakcijama kondenzacije 2-amino-3-nitrofenola i derivata 2-amino-2-metilfenola s pentan-2,4-dionom odnosno 1-fenil-but-2-en-1-onom. Nadalje, posebna pažnja posvećena je utjecaju supstituenata (2-amino-3-nitrofenola i derivata 2-amino-2-metilfenola), utjecaju polarnosti kao i proton-donorskih odnosno proton-akceptorskih svojstava otapala, te temperature na vodikove veze i molekulsku strukturu. U tu svrhu primjenjene su različite spektroskopske metode NMR (^1H i ^{13}C) u otopini, zatim spektroskopija UV, spektroskopija IR i Ramanova spektroskopija. U računskom dijelu istraživanja korištena je semiempirijska PM6 ('Parameterization Method 6') metoda i metoda funkcionala gustoće DFT ('Density Functional Theory').

Istraživani derivati pentan-2,4-diona i 1-fenil-but-2-en-1-ona pripadaju skupini enaminona, a mogu postojati u dvije tautomerne forme: keto-aminskoj i enol-iminskoj formi (slika 1-1).¹⁶ Za obje tautomerne forme ustanovljeno je da su stabilizirane pomoću rezonancijom potpomognutih vodikovih veza (RAHB) $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$.^{17,18}



Slika 1-1: Shematski prikaz tautomerne ravnoteže 4-(2-hidroksi-4-metilfenil-amino)pent-3-en-2-on i 3-(2-hidroksi-4-metilfenil-amino)1-fenil-but-2-en-1-on.

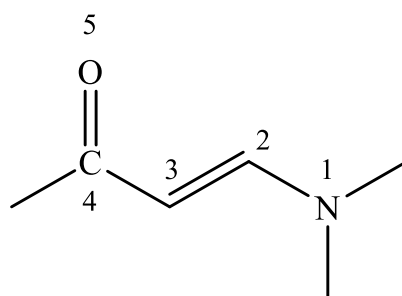
Konformacijska analiza istraživanih enamina provedena je primjenom računskih metoda, PM6 i DFT, te su vodikove veze okarakterizirane u vakuumu, kloroformu i dimetilsulfoksidu (DMSO).

2. LITERATURNI PREGLED

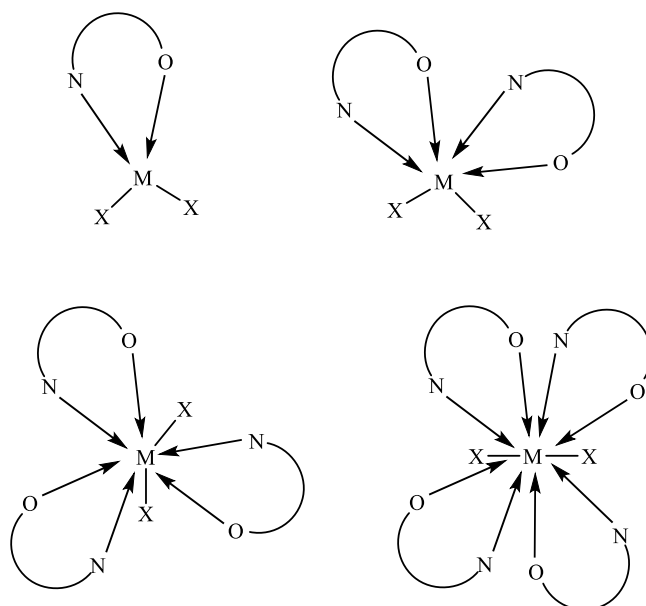
2.1. Enaminoni

2.1.1. Strukturne karakteristike

Enaminoni su derivati β -dikarbonilnih spojeva koji nastaju reakcijom amina i dikarbonilnog spoja. Ovisno o tome radi li se o primarnom, sekundarnom ili tercijarnom aminu korištenom u reakciji, dobivene enaminone zovemo primarni, sekundarni ili tercijarni enaminoni. To su organski spojevi koji posjeduju konjugirani sustav $N-C=C-C=O$, ($N(sp^3)-C(sp^2)=C(sp^2)-C(sp^2)=O(sp^2)$),¹⁹ a karakterizira ih prisutnost funkcijskih skupina NH ili OH, koje imaju važnu ulogu u prepoznavanju molekula, što je od biološkog značaja.^{20,21} U molekuli enaminona postoji nekoliko nukleofilnih i elektrofilnih mjesta (slika 2-1), što ovu vrstu spojeva ubraja u potencijalno vrlo reaktivne vrste, sa širokim područjem primjene. Prisutnost karbonilne i amino (imino) skupine čini ih pogodnim didentatnim ligandima u kemiji koordinacijskih spojeva (slika 2-2).

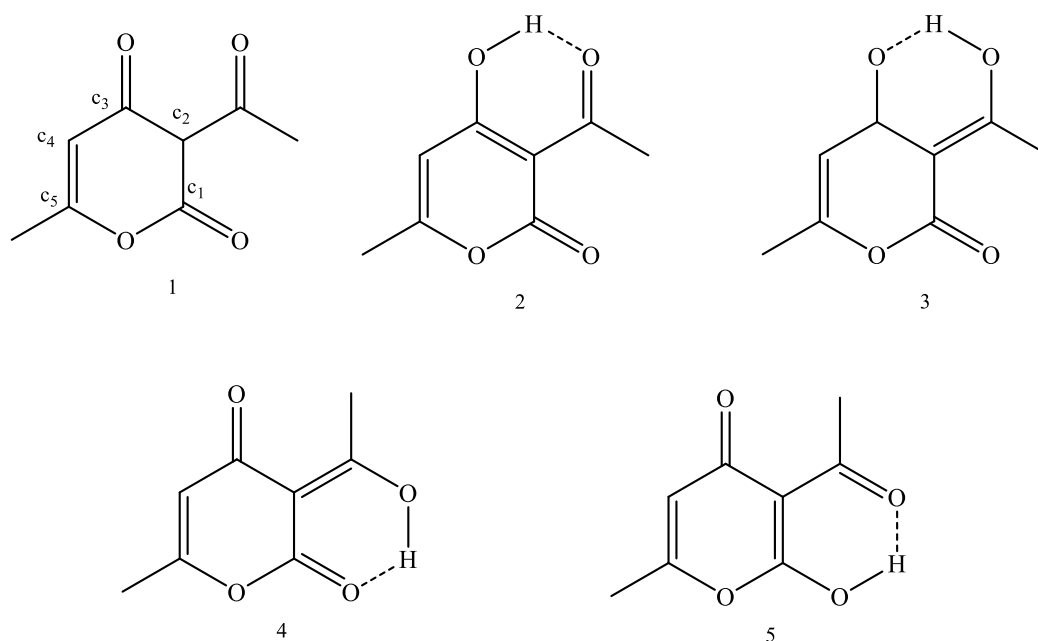


Slika 2-1: Elektrofilna (2 i 4) i nukleofilna mjesta enaminona (1, 3 i 5).



Slika 2-2: Shematski prikaz enaminona kao didentantnog liganda vezanog na metalni centar.

Poznat je velik broj enaminona koji su izvedeni iz dehidracetne kiseline, 3-acetil-4-hidroksi-6-metil-2*H*-piron-2-ona, heterocikličkog spoja koji pripada skupini 2-oksopirona. Dehidracetna kiselina izolirana je u XIX. stoljeću iz prirodnih izvora,²² a vrlo brzo su se razvili sintetski postupci za njezino dobivanje u laboratoriju.²³ Za razliku od derivata 2-oksopirona, koji su svoju primjenu našli kao analitički reagensi (detekcija metalnih kationa),^{24,25} dehidracetna kiselina ima primjenu kao konzervans²⁶ u kozmetičkoj industriji zbog svoje stabilnosti i širokog spektra antibakterijskog djelovanja. Može postojati u 5 tautomernih oblika, a istraživanjima je dokazano da je dominantna vrsta tautomer 2 (slika 2-3), kako u otopini tako i u čvrstom stanju.^{27,28}

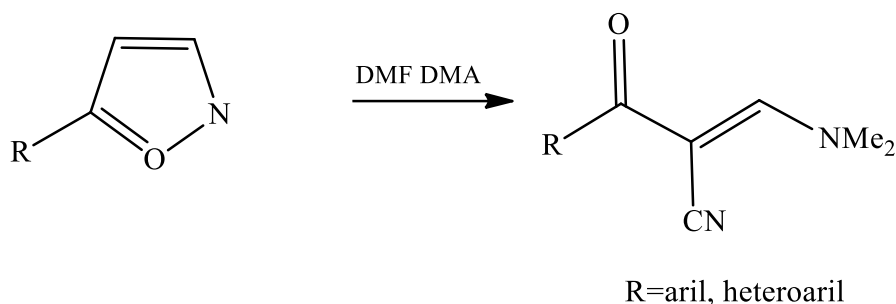


Slika 2-3: Shematski prikaz 5 mogućih tautomernih oblika dehidracetne kiseline. Dominantna vrsta u otopini i u čvrstom stanju je tautomer 2.^{27,28}

Enaminoni izvedeni iz dehidracetne kiseline, u čvrstom stanju, dominantno su prisutni u keto-enaminskom obliku. Ustanovljena je vodikova veza RAHB (udaljenosti C–N i C–O su u skladu s rezonancijom šesteročlanog enaminonskog sustava) u kojoj sudjeluje karbonilna skupina atoma C3. Niti u jednom slučaju nije opaženo da je karbonilna skupina atoma C1 uključena u RAHB. Duljine veza u šesteročlanom prstenu su negdje između iznosa za dvostruke i jednostruke veze, a što je u skladu s pretpostavkom o delokalizaciji elektrona u ovom rezonantnom prstenu.

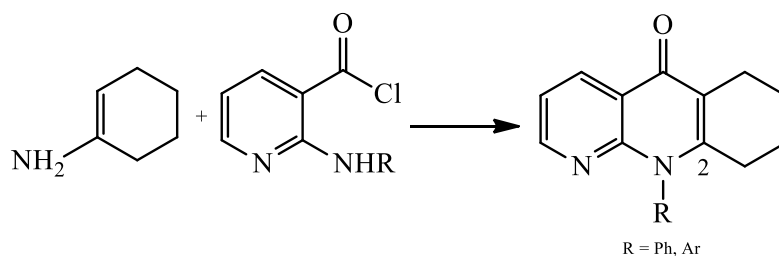
Enaminoni su stabilne molekule zbog konjugiranog sustava N=C–C=C=O kojeg posjeduju, što olakšava njihovu pripremu i izolaciju i to u smislu da nisu potrebni posebni uvjeti zaštite, npr. inertna atmosfera, niske temperature i slično.

U literaturi je poznat čitav niz postupaka pripreme enaminona, pa je tako jedan od najjednostavnijih načina pripreme reakcija kondenzacije karbonilnog spoja i primarnog amina (slika 2-4) koja se i najčešće koristi u pripravi enaminona. Prednost ove metode je u selektivnosti, brzini i relativno velikom iskorištenju.

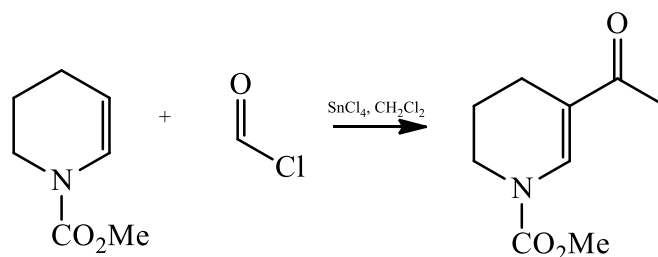


Slika 2-7: Redukcija izoksazola grijanjem u prisustvu DMF i DMA.²⁹

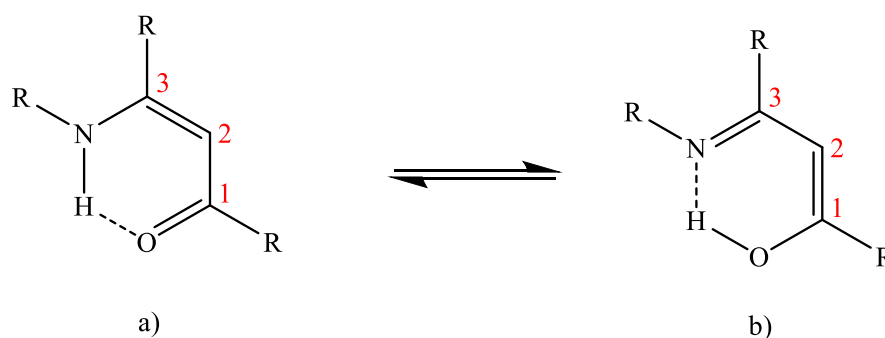
Još jedan od načina sinteze enaminona je reakcija aciliranja enamina, npr. acil-kloridom (slika 2-8). Uspješnost reakcije nastanka enaminona kreće se od 21-92 %, što ovisi uglavnom o supstutentima na atomu C2 (slika 2-8), za koji je poželjno da su što elektronegativniji. Jedan od primjera uspješne reakcije je aciliranje cikličkog enamina, uz prisustvo katalizatora SnCl_4 , kao u slučaju reakcije nukleofilnog enekarbamata (58 %) s acetilkloridom (slika 2-9). Istraživanja su pokazala da u slučaju kada se kao katalizator koristi trifluoroacetanhidrid nastaje trifluorometilni enaminon, a reakcija se odvija uz veliko iskorištenje. Reaktivniji enamini mogu se acilirati i bez prisustva katalizatora.



Slika 2-8: Aciliranje enamina acil-kloridom.²⁹



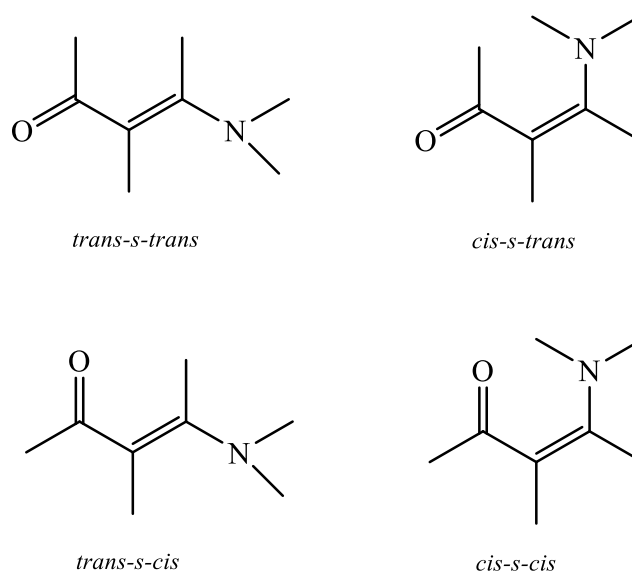
Slika 2-9: Aciliranje enekarbamata acil-kloridom.³⁰



Slika 2-11: Tautomerne forme enaminona: a) keto-aminska i b) enol-iminska.

Raznim spektroskopskim metodama (NMR, UV, IR) kao i difrakcijom rendgenskih zraka na čvrstim uzorcima, ustanovljeno je da se enaminoni u svom osnovnom stanju najbolje opisuju u keto-aminskoj tautomernoj formi (slika 2-10 a). Jedan od primjera je istraživanje 3-amino-cikloheksan-2-en-1-ona i njegovih O- i N- metilnih derivata gdje je keto-aminska forma za faktor 10^8 zastupljenija u otopini od enol-iminske forme.³² Dokazano je da ciklički i aciklički enaminoni postoje u keto-aminskoj formi, te da su ciklički enaminoni stabilniji od acikličkih.⁴²

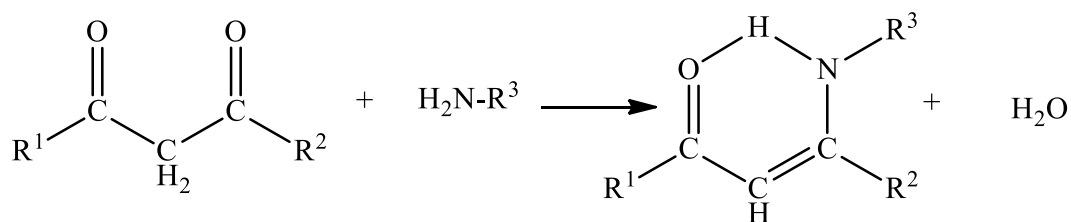
Kako raspored atoma neke molekule u prostoru može utjecati na njezina svojstva, nakon određivanja tautomerne forme, potrebno je odrediti geometrijske izomere. Jedna od glavnih vrsta geometrijskih izomera su konfiguracijski stereoizomeri, odnosno *cis* i *trans* izomeri. Nalazimo ih kod cikličkih spojeva i spojeva s dvostrukom vezom, a odlikuju se različitim fizikalnim i kemijskim svojstvima na temelju kojih ih je lako razdvojiti. Enaminonski sustavi mogu postojati u slijedeće četiri geometrijske forme (konformacije): *trans-s-trans* (*E,s-E*), *cis-s-trans* (*Z,s-E*), *trans-s-cis* (*E,s-Z*), *cis-s-cis* (*Z,s-Z*) (slika 2-12).



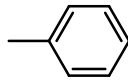


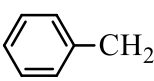


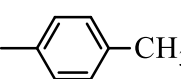


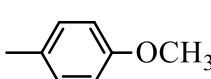


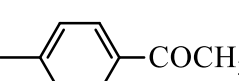

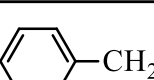


Slika 2-12: Konformeri enaminonskih spojeva (*s*- 'single'- jednostruka veza).

Postojanje konjugiranog sustava olakšava unutarnju izmjenu *Z* i *E* forme u enaminonskim sustavima. Spektroskopskim metodama ustanovljeno je da primarni i sekundarni enaminoni postoje pretežno u *cis-s-cis* obliku, u nepolarnim otapalima. Takva konformacija omogućuje stvaranje intramolekulske vodikove veze. Povećanjem polarosti otapala povećava se udio *trans* oblika, a pogotovo u otapalima koja mogu tvoriti intermolekulske vodikove veze. Tercijarni enaminoni poprimaju *trans* formu, koja je sterički manje sputana.³³ U slučaju cikličkih derivata, postojanje *trans* enolne forme sprječava formiranje intramolekulske vodikove veze.³⁴

Nedavna istraživanja enaminona dobivenih reakcijom pentan-2,4-diona i 1-fenil-but-2-en-1-ona s alifatskim i aromatskim aminima (tablica 2-1) pokazala su da u otopini postoje i keto-aminska i enol-iminska forma, te je potvrđeno postojanje intramolekulske vodikove veze. Istraživanje je provedeno korištenjem spektroskopije UV koja je pokazala da je keto-aminska forma dominantna u otopini.^{35,36} Opće je poznato da će zamjena jedne karbonilne skupine azometinskom skupinom (C=N) u β -diketonima rezultirati značajnim batokromnim pomakom u spektru UV β -diketona.³⁶⁻³⁸ Pentan-2,4-dion i njegov enaminonski derivat, 4-(N-propilamino)-pent-3-en-2-on, pokazuju jake apsorpcijske vrpce pri 271 odnosno 307 nm, koje se pripisuju stvaranju intramolekulske vodikove veze u enol-iminskoj formi.³⁶ Isto tako 1-fenil-but-2-en-1-on i njegov enaminonski derivat, 1-fenil-3-(N-propilamino)-but-2-en-1-on jako apsorbiraju pri vrijednostima od 308 odnosno 340 nm.³⁶

Tablica 2-1: Reakcija pentan-2,4-diona s alifatskim ili aromatskim aminima.

Enaminon	R ¹	R ²	R ³
1			
2			
3			
4			
5			
6		CH ₃	

Svi enaminoni u navedenoj tablici, istraživani su spektroskopijom NMR u kloroformu i ustanovljeno je da postoje u keto-enaminskoj formi s intramolekulskom vodikovom vezom. U spektrima NMR nisu nađeni signali koji bi upućivali na postojanje keto-iminske tautomerne forme. Spektri su okarakterizirani s dva singleta, jedan u području 11,71-12,95 ppm, što upućuje na zaključak da je proton vezan vodikovom vezom, N-H···O, dok singlet između 5,76 i 6,18 ppm upućuje na prisutnost protona u C=C-H.

Infracrveni spektri pokazuju široku apsorpcijsku vrpcu slabog intenziteta između 3400-2700 cm⁻¹, te vrpcu slabog intenziteta pri 3060 cm⁻¹. Te vrpce pripisuju se vibraciji istežanja skupine N-H u vodikovoj vezi. Karakteristične apsorpcijske vrpce funkcijskih skupina očekuju se u području 1700 do 1500 cm⁻¹. Kako dvostruke veze C=O, C=C, i C=N

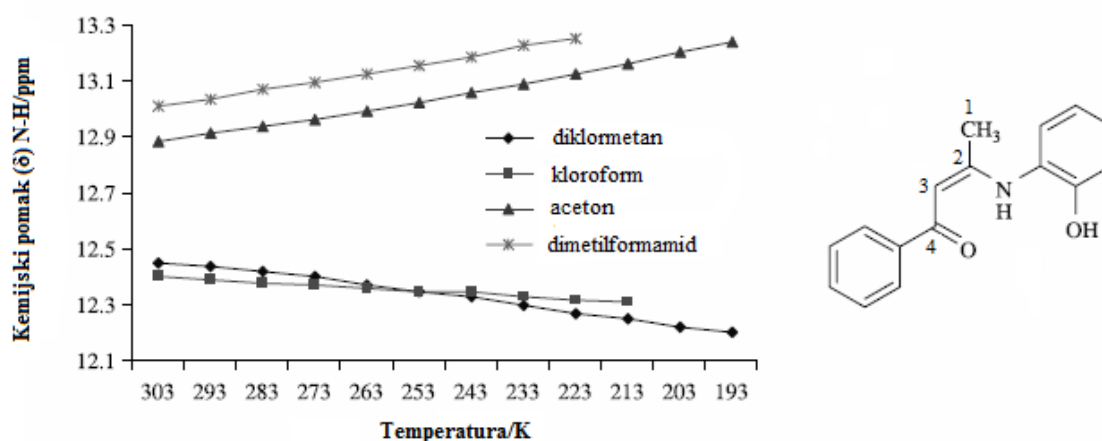
imaju vibracijske vrpce u ovom području, kao i C–O i C–N vrpce koje imaju parcijalno karakter dvostruke veze, asignacija ovih vrpca mora se uzeti uvjetno. U spektrima svih spojeva pronađena je apsorpcijska vrpca jakog intenziteta u području 1600-1595 cm^{-1} i pripisana je karbonilnoj skupini C=O koja je uključena u intramolekulsku vodikovu vezu, dok je slijedeća vrpca između 1585-1540 cm^{-1} pripisana vibraciji istezanja dvostruke veze C=C. Vrpce između 700-800 cm^{-1} pripisuju se vibracijama savijanja keto-enaminske forme C=C–H i fenilnog prstena.

2.1.3. Stabilnost enaminona: utjecaj otapala, elektronski i strukturni utjecaj

Na zastupljenost jedne od tri tautomerne forme enaminona: keto-aminske, enol-iminske i keto-iminske forme (slika 2-8)³⁹ snažno utječu priroda otapala, koncentracija uzorka i temperatura.⁴⁰

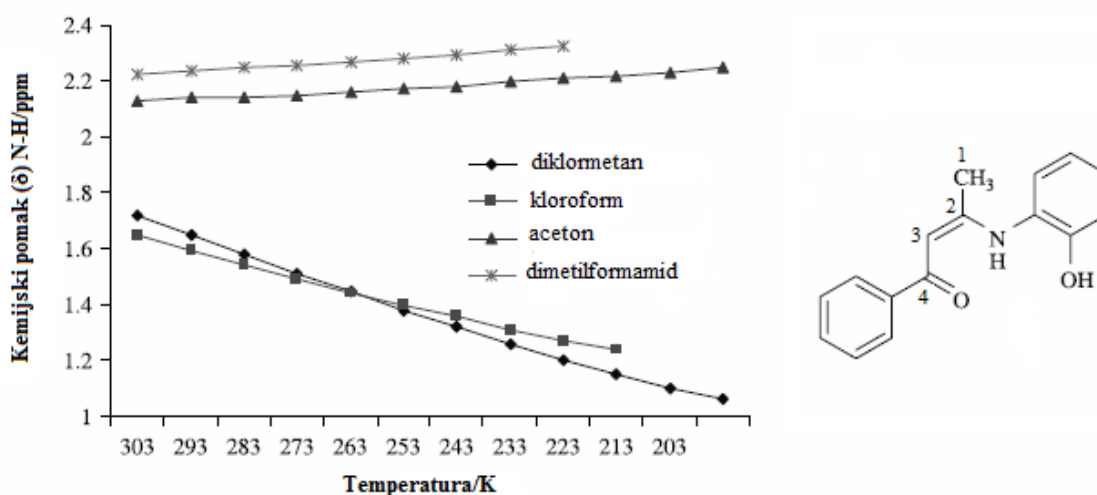
Poznato je da je postotak enolnog tautomera obrnuto proporcionalan polarnosti otapala.⁴¹ Tako je za enaminone dokazana veća zastupljenost keto forme u polarnim otapalima (npr. voda), dok je u nepolarnim otapalima (npr. cikloheksan) zastupljenija enolna forma.

Na koji način temperatura i otapalo utječu na strukturu molekule možemo pratiti pomoću spektroskopije NMR. Promjene u kemijskom pomaku (spektar NMR ^1H) protona N–H 3-(2-hidroksi-fenil-amino)-1-fenil-but-2-en-1-ona prikazane su na slici 2-13. Rezultati pokazuju da je pri 300 K kemijski pomak protona N–H približno 12,40 ppm u otapalima s niskom dielektričnom konstantom (kloroform i diklormetan) dok je blizu 13,00 ppm u otapalima s visokom dielektričnom konstantom (acetone, dimetilformamid) što ukazuje na prisutnost jače vodikove veze N–H \cdots O u acetonu i dimetilformamidu. Pri nižim temperaturama kemijski pomak protona N–H bit će pomaknut prema nižim vrijednostima u kloroformu i diklormetanu, a prema višim vrijednostima u acetonu i dimetilformamidu.



Slika 2-13: Ovisnost kemijskog pomaka (δ (^1H)) o temperaturi, za proton N-H 3-(2-hidroksi-fenil-amino)-1-fenil-but-2-en-1-ona u različitim otapalima.¹⁹

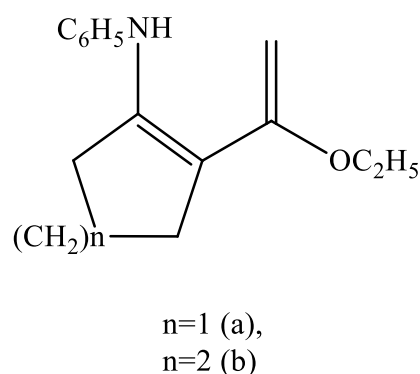
Isti utjecaj temperature opažen je i u slučaju kemijskog pomaka protona H-1 (CH_3 protoni) u polarnim i nepolarnim otapalima (slika 2-14). Pomak protona N-H, H-1 i H-3 (enaminski proton) prema višim vrijednostima kemijskog pomaka u acetonu i dimetilformamidu pri nižim temperaturama, ukazuje na π -elektronsku delokalizaciju u fragmentu N-C-C-C-O. Općenito, vodikove veze N-H \cdots O u enamionima dovode do nastanka šesteročlanog cikličkog prstena.



Slika 2-14: Ovisnost kemijskog pomaka (δ (^1H)) o temperaturi, za proton H-1 3-(2-hidroksi-fenil-amino)-1-fenil-but-2-en-1-ona u različitim otapalima.¹⁹

Općenito se može reći da na reaktivnost molekule i na njezinu stabilnost utječu induktivni (ili elektronski), sterički (prostorni utjecaji) i rezonancijski efekti. Induktivni efekt podrazumijeva polarizaciju jedne veze djelovanjem susjedne polarne veze ili skupine. Najjače su izraženi na susjednim vezama i naglo slabe s povećanjem udaljenosti između međudjelujućih skupina. Sterički se utjecaji na stabilnost obično očituju kao izostanak rezonancije u konjugiranim sustavima koja je stabilizirajući faktor.

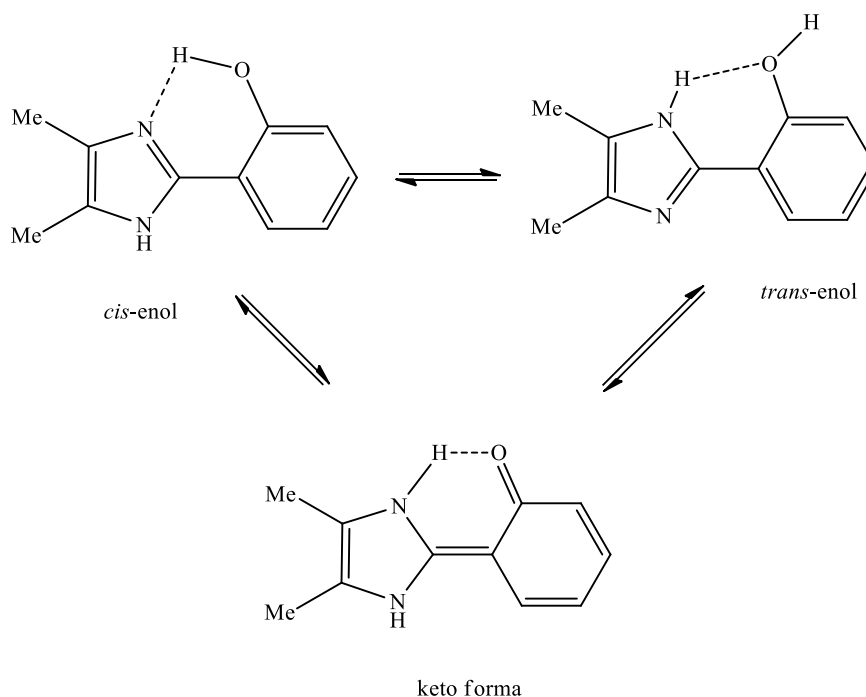
Fizikalna i kemijska svojstva enaminona prilično su slična organskim spojevima iz kojih su nastali. Na stabilnost enaminona utječe struktura dikarbonilne komponente i samog amina. Na kemijsku stabilnost ne utječu promjene pK_a vrijednosti amina,⁴² dok minimalne promjene u strukturi dikarbonilne komponente imaju značajan efekt na stabilnost enaminona. Jedan od primjera kako promjena u strukturi dikarbonilne komponente utječe na stabilnost samog enaminona je etil-2-(N-fenil-amino)-cikloheks-1-en-1-karboksilat koji je za faktor 200 stabilniji od etil-2-(N-fenil-amino)-ciklopent-1-en-1-karboksilata (slika 2-15).



Slika 2-15: Spoj a: etil-2-(N-fenil-amino)-ciklopent-1-en-1-karboksilat, spoj b: etil-2-(N-fenil-amino)-cikloheks-1-en-1-karboksilat.

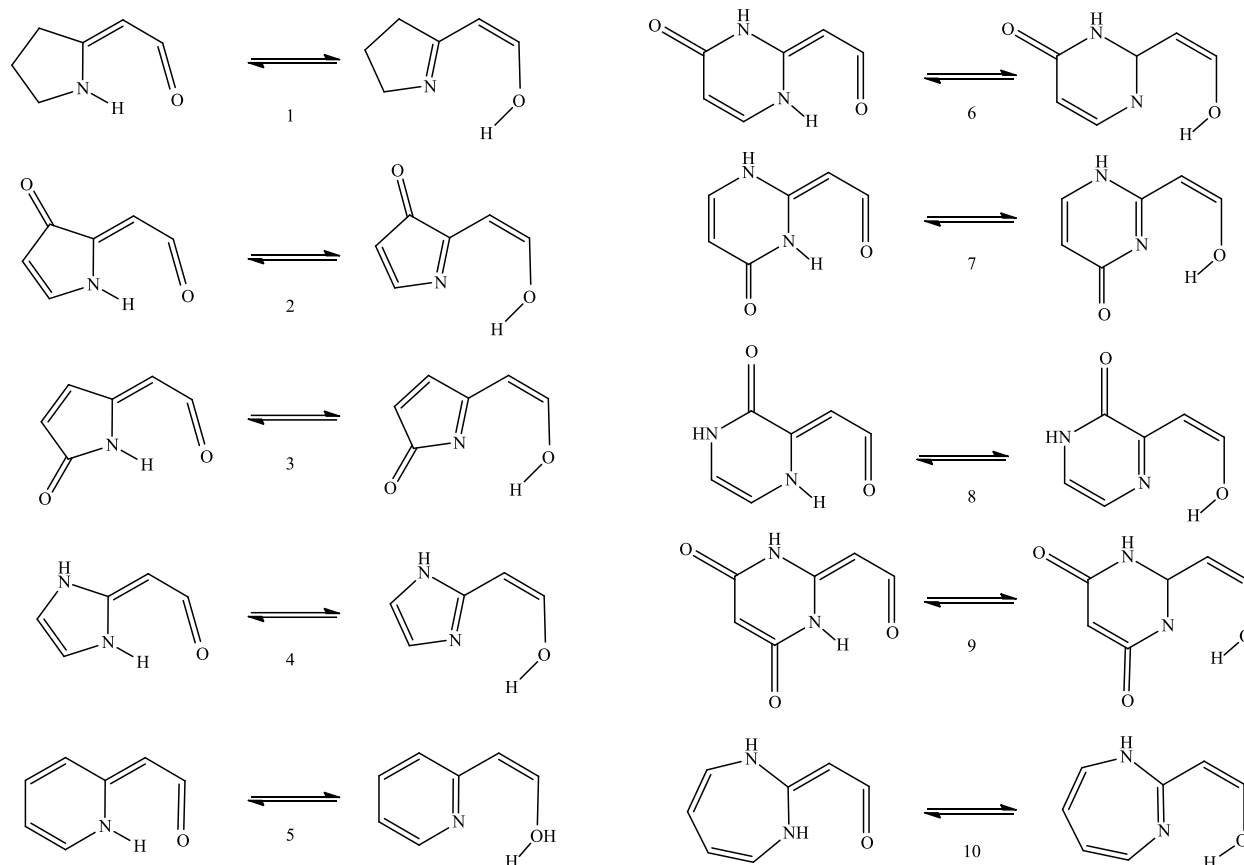
Poznato je da vodikove veze, aromatičnost i tautomerija snažno utječu na strukturu, relativnu stabilnost tautomera (ili izomera) i reaktivnost u heterocikličkim spojevima. Posebno je interesantan odnos između aromatičnosti, tautomerne ravnoteže i jačine intramolekulskih vodikovih veza. Aromatičnost heterocikličkog sustava ključni je faktor u uspostavljanju tautomerne ravnoteže, te utječe na svojstva intramolekulske vodikove veze putem rezonantnog prostora, između proton donorskog i akceptorskog atoma. Kao primjer, utjecaja aromatičnosti na stabilnost je molekula 4,5-dimetil-2-(hidroskifenil)-imidazola koja

može postojati u tri tautomerne forme (slika 2-16). U plinskoj fazi utvrđeno je da su *cis*-enol i *trans*-enol tautomerne forme stabilnije od keto forme, te je stabilnost primarno određena aromatskim karakterom benzenskog prstena.



Slika 2-16: Tautomerna ravnoteža 4,5-dimetil-2-(hidroskifenil)-imidazola.

Na slici 2-17 dan je prikaz 10 heterocikličkih molekula i njihovih tautomernih formi kod kojih se formalni broj π -elektrona unutar heterocikličkog sustava smanjuje za jedan uslijed intramolekulskog prijenosa protona s dušikovog atoma (koji je dio heterocikličkog sustava) na egzociklički kisikov atom. Ovo je opće pravilo i ne ovisi o strukturi heterocikličkog sustava. U tautomeru NH, postoje dva π -elektrona na amidnom dušikovom atomu i jedan na egzocikličkoj vezi C=C, što sveukupno daje tri π -elektrona koja formalno pripadaju konjugiranom heterocikličkom sustavu. Za razliku od tautomera N–H u tautomernoj formi O–H dva π elektrona ostaju u endocikličkoj vezi N=C što dovodi do promjene u njihovoj aromatičnosti.



Slika 2-17: Tautomerna ravnoteža heterocikličkih molekula.

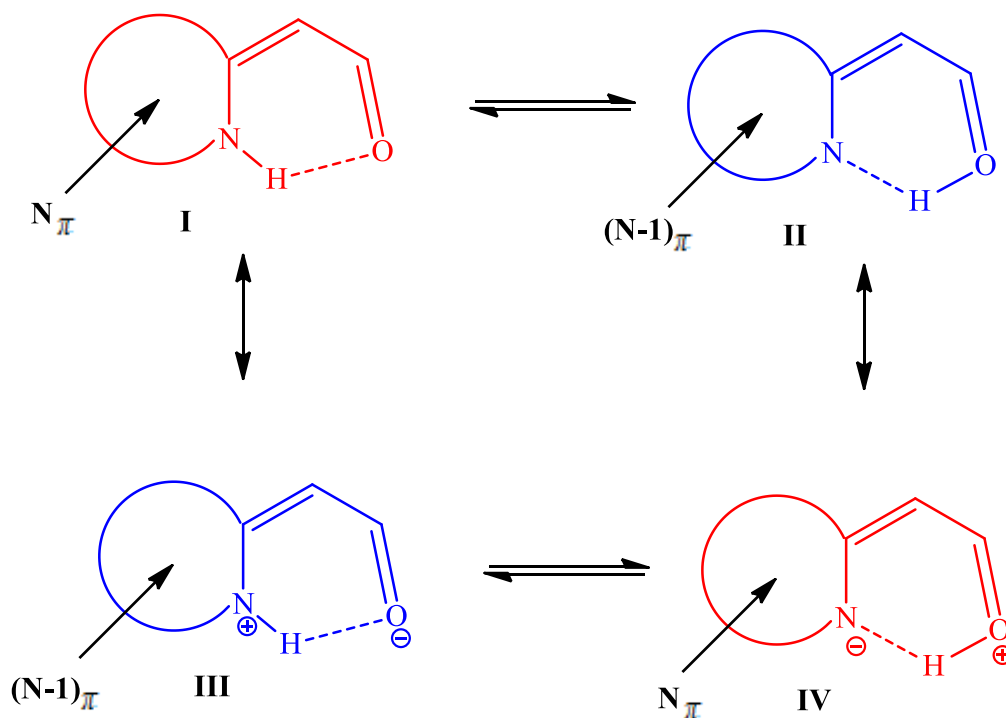
U proučavanju aromatičnosti tautomernih heterocikličkih sustava prikazanih na slici 2-17 kao referentna molekula uzeta je molekula 1, koja sadrži ciklički konjugirani i nekonjugirani sustav. Prema računskim podacima tautomer NH molekule 1 (slika 2-17) stabilniji je od tautomera OH (za 2,93-3,54 kcal/mol). Takav rezultat je u slaganju s činjenicom da dušik ima veći protonski afinitet u odnosu na kisik, a isto tako i s rezultatima dobivenim za jednostavnije enaminonske sustave. Relativna stabilnost spomenutog seta molekula kontrolirana je promjenom karaktera aromatičnosti heterocikličkog sustava koji sudjeluje u intermolekulskom prijenosu protona (tablica 2-2).

Tablica 2-2: Formalni ($N\pi_f$) i stvarni ($N\pi_a$) broj π -elektrona unutar heterocikličkog sustava za molekule 1-10 (slika 2-17). Relativne slobodne Gibbsove energije pri 0K (ΔG^0) tautomera NH u odnosu na tautomer OH (kcal/mol), i promjena u relativnoj stabilnosti tautomera NH 0K ($\Delta\Delta G^0$) u odnosu na molekulu 1 (kcal/mol).⁴³

Molekula	$N\pi_f$		$N\pi_a$		MP2/AUG-cc-pVDZ		MP2/AUG-cc-pVTZ ^a	MP4(SDTQ)/AUG-cc-pVDZ ^a
	NH	OH	NH	OH	$\Delta G^0(\text{NH})$	$\Delta\Delta G^0(\text{NH})$	$\Delta G^0(\text{NH})^b$	$\Delta G^0(\text{NH})^b$
1.	3	2	2,49	2,18	-3,27	0	-2,93	-3,54
2.	6	5	5,41	4,95	-10,55	-7,28	-10,22	-10,39
3.			5,32	4,94	-13,32	-10,05	-13,00	-13,12
4.	7	6	6,31	6,07	7,00	10,27	7,13	6,04
5.			6,39	6,12	4,75	8,02	5,01	4,06
6.	8	7	6,96	6,65	0,79	4,06	0,98	0,44
7.			7,01	6,71	-2,95	0,32	-2,64	-3,33
8.			7,08	6,68	1,44	4,71	1,49	0,02
9.	9	8	7,53	7,21	-3,06	0,21	-2,75	-2,99
10.			8,46	8,14	-3,47	-0,20	-3,68	-4,06

^aIzračun u jednoj točki za MP2/AUG-cc-pVDZ geometriju, ^bZPVE korekcija iz MP2/AUG-cc-pVDZ izračuna

Sama priroda heterocikličkog sustava u molekulama 2-10, njihova aromatičnost, jačina intramolekulske vodikove veze, stupanj delokalizacije elektrona i prostor rezonancije u uskoj su vezi. Mehanizam takvog međudjelovanja prikazan je na slici 2-18. Heterociklički enaminonski sustav u formi I posjeduje N π -elektrona unutar heterocikličkog prstena, a u imino-enolskoj formi II imat će (N-1) π -elektrona. Imino-enolska forma II je aromatičnija i stabilnija. U takvim slučajevima, za enaminonsku formu povoljniji je gubitak jednog π -elektrona i prelazak u zwitter ionsku formu III. Forma II gubitkom elektrona prelazi u nepovoljniju formu IV. Na ovaj način molekule prikazane na slici 2-17 tijekom intramolekulskog prijenosa protona mogu prelaziti iz forme I u formu IV ili iz forme II u formu III.



Slika 2-18: Prikaz mehanizma intramolekulskog prijenosa protona.

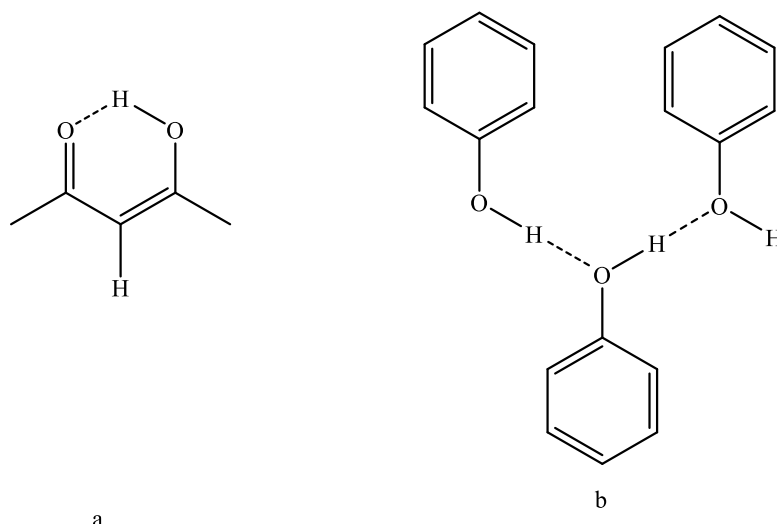
2.2. Vodikove veze

Vodikova veza je privlačna interakcija između proton-donorske skupine D–H i proton-akceptorske skupine A, $D-H \cdots A$. Atom ili grupa D trebaju biti elektronegativniji od vodika, kako bi se osigurala polarnost veze, a skupina A treba sadržavati nevezani elektronski par. Vrijednosti energija vodikovih veza, a time i njihova jačina, kreću se od interakcija koje mogu biti slabije od 4 kJ mol^{-1} , pa se teško mogu razlučiti od van der Waalsovih kontakata, do interakcija jačine oko 120 kJ mol^{-1} , koje se po snazi uspoređuju s kovalentnim vezama. Prema jakosti, vodikove veze uobičajeno možemo podijeliti na slabe, umjereno jake te jake vodikove veze. Vodikove veze karakteriziraju različita fizičko-kemijska svojstva (energija, krivulja potencijalne energije, geometrija, parametri IR i NMR, tablica 2-3) koja se mogu odrediti eksperimentalno ili teorijski.⁴⁴

Tablica 2-3: Karakteristike vodikove veze.

Vodikova veza D-H...A			
Interakcija/svojstvo	Slaba	Umjereno jaka	Jaka
Tip interakcije	Elektrostatska	Pretežno elektrostatska	Pretežno kovalentna
Duljina veza			
$d(H...A)$ / Å	2,2-3,2	1,5-2,2	1,2-1,5
$d(D...A)$ / Å	3,2-4,0	2,5-3,2	2,2-2,5
Kut (D-H...A)/°	90-150	130-180	175-180
Energija/ kJ mol ⁻¹	<12	16-60	60-120
Relativno smanjenje IR	<10	10-20	20-80
$\nu(D-H)$ / %			
¹ H $\delta(DH)$ /ppm	-	<14	14-22
Primjer	C-H...O	-O-H...O=	[F...H...F] ⁻
	C-H...N	-N-H...O=	[H ₂ O...H...OH ₂] ⁺
		-N-H...N-	R ₃ N ⁺ -H...OOCR
		...O-H...O-H	...O=C-C=C-OH...
		...O=C-C=C-OH...	...O=C-C=C-N(R)H...
		...O=C-C=C-N(R)H...	
		Kiseline	
		Lužine	

Vodikove veze se dijele na intramolekulske i intermolekulske. Intramolekulske vodikove veze nastaju unutar molekule, kao što je slučaj kod pentan-2,4-diona (slika 2-19a). Intermolekulske vodikove veze nastaju između molekulskih jedinki, koje mogu biti istovrsne ili raznovrsne, kao primjerice kod molekula fenola (slika 2-19b).



Slika 2-19: Vodikove veze: a) u pentan-2,4-dionu i b) između molekula fenola.

2.2.1. Efekt RAHB

Efekt RAHB (*resonance assisted hydrogen bond*) su prvotno imenovali G. Gilli i suradnici istražujući sustave s jakom vodikovom vezom koji stvaraju šesteročlani prsten.¹⁷ Ovaj efekt općenito možemo opisati kao međudjelovanje između vodikove veze i heterodiena (općenitije heterokonjugiranog sustava koje znatno ojačava samu vodikovu vezu). Pojavljuje se kao rezultat kombinacije kratke vodikove veze između donora i akceptora vodika dodatno stabilizirajući sustav parcijalnom delokalizacijom π elektrona unutar prstenaste strukture vodikove veze koja sadrži naizmjenične jednostruke i dvostruke veze.

Prva klasifikacija jakih homonuklearnih vodikovih veza $O-H\cdots O$, prema Gilliju i suradnicima je slijedeća:

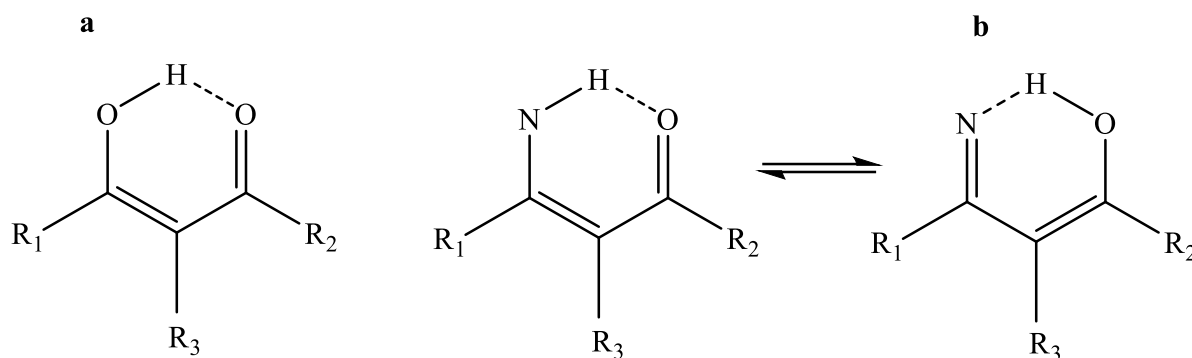
A. Tri klase vrlo jakih vodikovih veza:

- (-) CAHB (*negative-charge-assisted-hydrogen-bonds*): vodikove veze potpomognute negativnim nabojem $[O\cdots H\cdots O]^-$, s duljinama $2,3 \text{ \AA} \leq d(O\cdots O) \leq 2,5 \text{ \AA}$, jedan od primjera je intermolekulska veza $[RCOOH\cdots OOCR]^-$ između karboksilne kiseline i karboksilata, veza $[O_nXOH\cdots OXO_n]^-$ između anorganskih oksokiselina i njihovih konjugiranih baza, ili vrlo kratka intramolekulska veza $[O\cdots H\cdots O]^-$ u vodikovom malatu.

- (+) CAHB (*positive-charge-assisted-hydrogen-bonds*): vodikove veze potpomognute pozitivnim nabojem $[\text{O}\cdots\text{H}\cdots\text{O}]^+$, s duljinama $2,36 \text{ \AA} \leq d(\text{O}\cdots\text{O}) \leq 2,43 \text{ \AA}$, većina (+) CAHB se reducira na dvije identične molekule koje sadrže kisik (H_2O , R_2O , Me_2SO , piridin N- oksid itd.) i do premošćenja dolazi preko protona doniranog iz jake kiseline.
 - RAHB: vodikove veze potpomognute rezonancijom $-\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{}$, ili π -kooperativne vodikove veze, gdje su dva kisikova atoma povezana preko π -konjugiranog sustava jednostrukih i dvostrukih veza, većina veza RAHB potječe od jakih veza $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ ($2,39 \text{ \AA} \leq d(\text{O}\cdots\text{O}) \leq 2,55 \text{ \AA}$), jedan od primjera je heterokonjugirani fragment $\cdots\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{OH}\cdots$ u enolnim formama β -diketona.
- B. Klasa umjereno jakih vodikovih veza-PAHB (*polarization-assisted-hydrogen-bonds*): sastoji se od lanaca $\cdots\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}-\text{H}\cdots$ potpomognutih polarizacijom, ili σ -kooperativne vodikove veze. Ovakva vrsta veze pronađena je u ledu, alkoholu i fenolu u čvrstom stanju, isto kao i u nekim anorganskim kiselinama kao što je borna kiselina.
- C. Klasa slabih vodikovih veza-IHB (*isolated-hydrogen-bonds*): izolirane vodikove veze, koje su okarakterizirane kao one koje nisu potpomognute nabojem ili σ - ili π -kooperativnim efektom.

Uz homonuklearne veze $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ postoje i heteronuklearne veze $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$, koje su čak i zanimljivije od homonuklearnih veza $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ zbog svoje izvanredne važnosti u zamatanju proteina i sparivanju komplementarnih baza DNA, te u sve većoj primjeni u prepoznavanju molekula i u kemiji čvrstog stanja.

Formiranje ovakve vrste vodikove veze uzrokuje izjednačavanje duljina vodikovih veza u nastalom prstenu. Stoga, bilo koji parametar koji utječe na elektronsku gustoću u prstenu utjecat će na jačinu vodikove veze. Ako zamijenimo vodikov atom na položaju α (R_3) ili β (R_1 i R_2) elektron privlačećom grupom, doći će do smanjenja jačine tog prstena.^{45,46} Supstitucija alkilnom skupinom na položaju α β -dikarbonila uzrokuje znatno smanjenje udjela enola, ali povećava jačinu vodikove veze.⁴¹ Utjecaj supstituenata se komplicira, ukoliko supstituirajuća skupina nije alkilna, jer na keto grupu ili enolnu grupu utječu stabilizacijski i destabilizacijski faktori. U konačnici, grupe koje privlače elektrone povećavajući stabilnost enola pojačavajući njegovu vodikovu vezu.^{47,48}

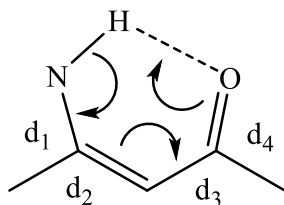


Slika 2-20: Strukture RAHB: a) enolna forma β -diketona i b) β -enaminon u ravnoteži s imino-enolom.

Svi sustavi RAHB mogu se reducirati na formulu $\cdots A=R_n-DH\cdots$, gdje su A i D akceptori i donori atoma vodikove veze, a R_n ($n=1, 3, 5$ i 7) rezonantni prostor n atoma koji tvori lanac alternativnih jednostrukih i dvostrukih veza (npr. $n=1$ za karboksilne kiseline i amide, $n=3$ za enole β -diketona i β -enaminone).

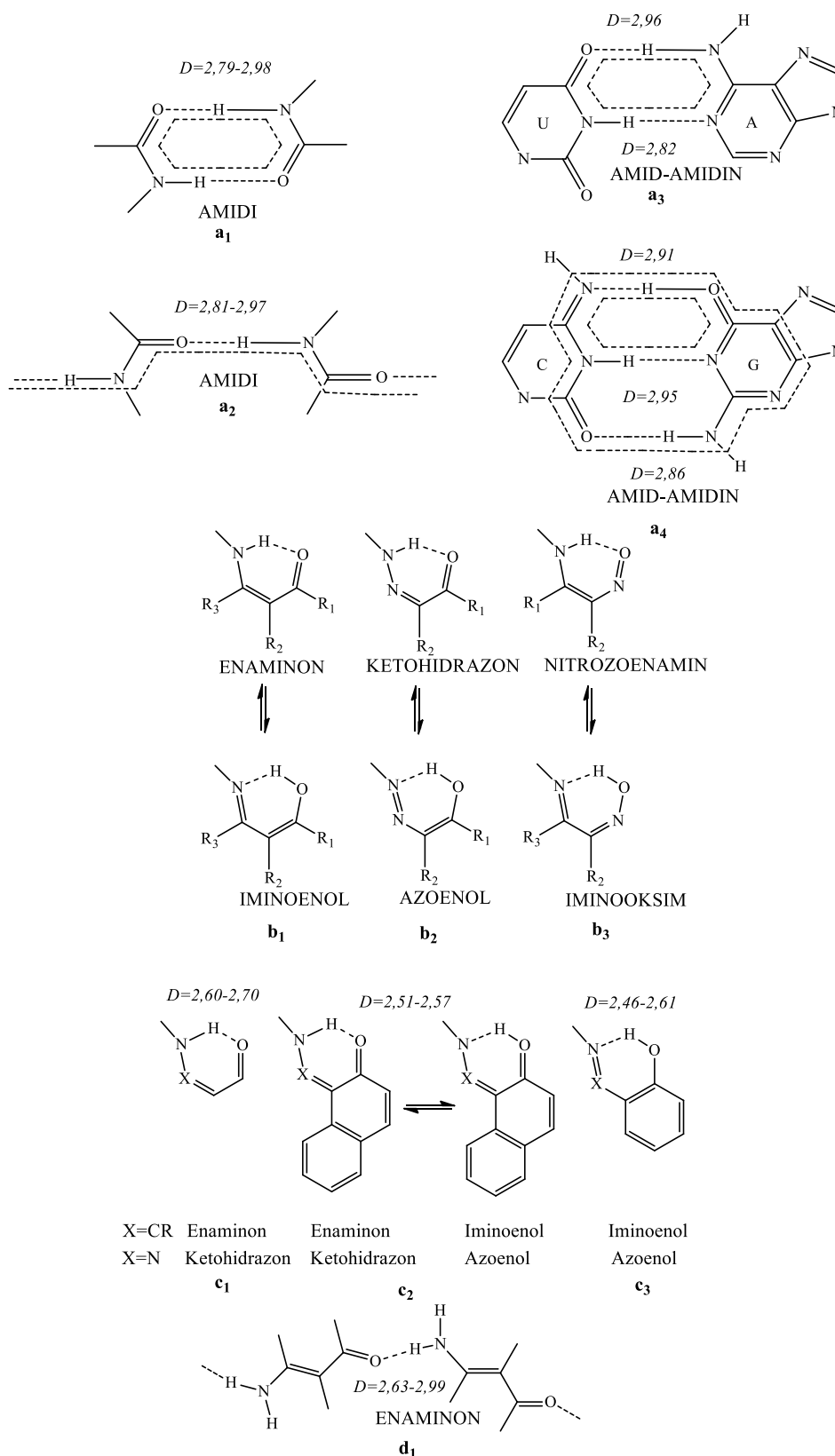
Klasični sustav RAHB javlja se u enolima β -diketona (donorski sustav u vezi $H\cdots N$)⁴⁹ i β -enaminonima (donorski sustav u vezi $H\cdots O$) (slika 2-20). Kada se u β -enaminonima efekt RAHB poveže s većim heterocikličkim ili aromatskim sustavom, može se pojaviti ravnoteža između keto-amin i enol-imin tautomera, a dominantna forma će ovisiti o supstituentu i stabilizacijskom efektu otapala. Efekt RAHB se osim u čvrstom stanju, opaža i u otopini, pa se eksperimentalno utvrđuje podacima dobivenim iz kristalne strukture i spektroskopskih parametara, a podaci dobiveni istraživanjima NMR poklapaju se sa zaključcima izvedenim iz kristalografskih mjerenja. U β -enaminonima, tautomer keto-amina može pokazivati slabljenje signala IR istezanja $\tilde{\nu}(N-H)$ i $\tilde{\nu}(C=O)$ u kombinaciji s pomakom $\delta(N-H)$ i $\delta(=C_1-H)$ signala NMR 1H prema nižim vrijednostima. S druge strane ako je enol-imin tautomerna forma dominantna, smanjenje signala IR istezanja $\tilde{\nu}(O-H)$ i pomak $\delta(O-H)$ i $\delta(=C_2-H)$ signala NMR 1H prema nižim vrijednostima, jasno upućuju na prisutnost efekta RAHB (slika 2-20). Analiza kristalne strukture obično prati duljinu vodikove veze $N-H\cdots O$ koja se kreće u rasponu od 2,53-2,72 Å, i jako je ovisna o kemijskoj prirodi supstituenata. Dolazi do skraćivanja takve veze, u odnosu na nerezonantne sustave, kao posljedica jačanja veze. Jednostruke veze C–O i C–C dobivaju djelomičan karakter dvostruke veze, dok istovremeno dvostruke veze C=C i C=O slabe (slika 2-21). Kada se napravi usporedba delokalizacijskog

parametra Q [$Q = (d_1-d_4) + (d_3-d_2)$] s udaljenosti $O\cdots O$, opaža se rast delokalizacije sa skraćivanjem veze. Kada je vodikova veza simetrična, $N-H$ i $H\cdots O$ su jednake duljine, Q iznosi nula.



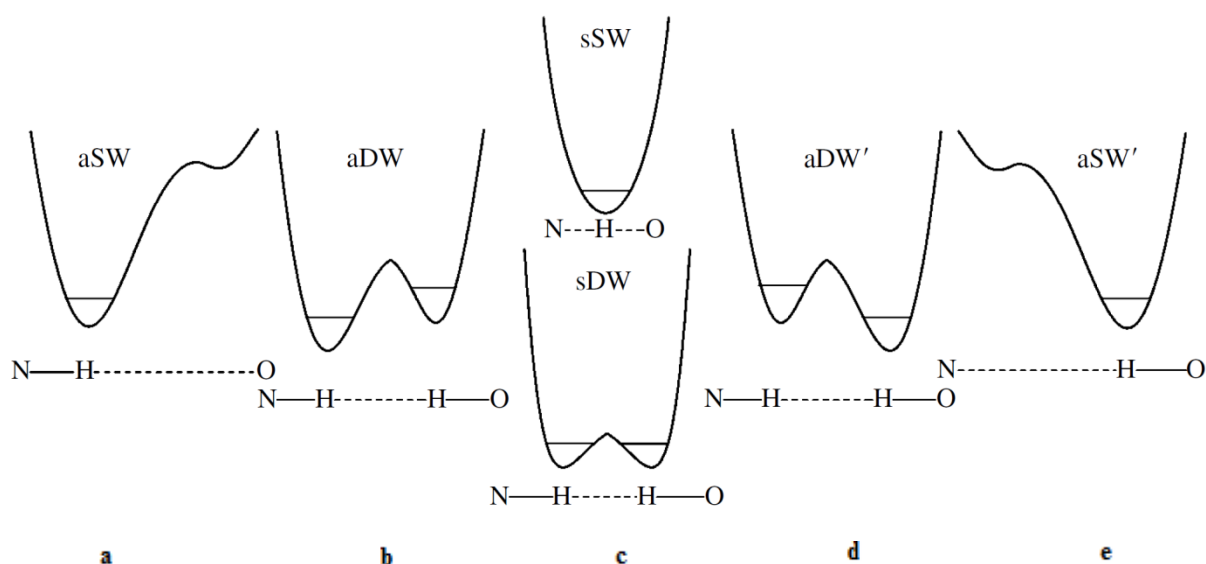
Slika 2-21: Vodikova veza RAHB u sustavima β -enaminona.

Pregledom kristalografske baze podataka ustanovljeno je da se intramolekulska RAHB veza $N-H\cdots O/O-H\cdots N$ najčešće povezuje s tautomernim sustavima enaminon \leftrightarrow iminoenol (slika 2-22-b₁), ketohidrazon \leftrightarrow azoenol (slika 2-22-b₂), a puno rjeđe s nitrozoenamin \leftrightarrow iminooksim (slika 2-22-b₃). Koji tautomer će egzistirati i koliko jaka će biti vodikova veza, ne ovisi o samom tautomernom sustavu, već je puno češće posljedica prisutnih supstituenata. Jedna od najznačajnijih supstitucija bila bi supstitucija rezonantnog fragmenta kondenziranog s aromatskim prstenom. Prema vrsti molekule, odnosno njezinim svojstvima (udaljenosti $N\cdots O$, sposobnost formiranja $N-H\cdots O$, tautomerne veze $N-H\cdots O\leftrightarrow O-H\cdots N$ ili $O-H\cdots N$), možemo govoriti o tri skupine: jednostavna ili nekondenzirana (slika 2-22-c₁), kondenzirana naftalenom (slika 2-22-c₂), i kondenzirana fenilom (slika 2-22-c₃).

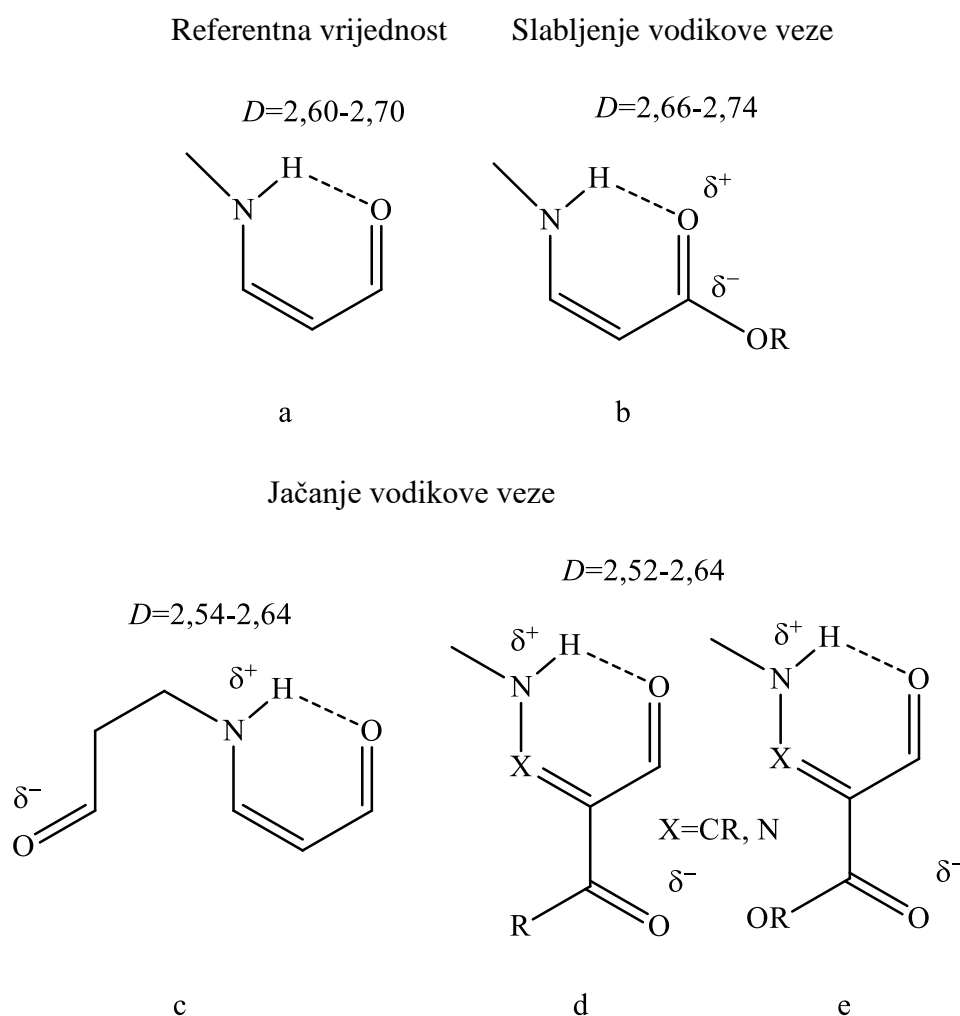


Slika 2-22: Tautomerni sustavi s intramolekulskom RAHB vezom N–H···O/ O–H···N (vrijednosti D su u angstromima (Å)).

Zamijećeno je da jednostavni derivati (slika 2-22-c₁) naginju formiranju slabih veza N–H···O s jako asimetričnom krivuljom potencijalne energije s jednostrukim minimumom (aSW) (slika 2-23a) zbog toga što jaka razlika protonskog afiniteta (PA) između kisika i dušika čini rezonanciju N–H···O mnogo stabilnijom od rezonancije O–H···N. Međutim veza O–H···N postaje stabilnija nakon uvođenja fenila (slika 2-22-c₃). Rezultirajuća krivulja potencijalne energije je i dalje s jednostrukim minimumom (SW), ali simetrijski obrnuta (slika 2-23e). Uvođenje naftalena, vodi do zanimljivije situacije gdje dvije približno izoenergetske forme N–H···O i O–H···N, mogu u pravilu tvoriti krivulju potencijalne energije i s jednostrukim minimumom (SW) i s dvostrukim minimumom (DW). Do sada prikupljeni podaci indiciraju da su RAHB veze N–H···O/O–H···N znatno slabije od veza O–H···O zbog toga što kisik ima puno manji protonski afinitet (PA) nego dušik i taj efekt sprječava rezonanciju sustava enaminon-iminoenol zbog puno veće stabilnosti (niže energije) forme N–H. Kako su veze O–H···O to jače što su simetričnije, tako su veze N–H···O stabilizirane supstitucijom zbog povećanja razlike protonskog afiniteta. Iz tog razloga kemijska supstitucija postaje vrlo važna kako bi se kroz elektronska svojstva supstituenata modificirala krivulja potencijalne energije iz čiste krivulje s jednostrukim minimumom (SW) N–H···O u čistu krivulju s jednostrukim minimumom (SW) O–H···N preko krivulje s dvostrukim minimumom (DW) tautomerne ravnoteže N–H···O ↔ O–H···N.

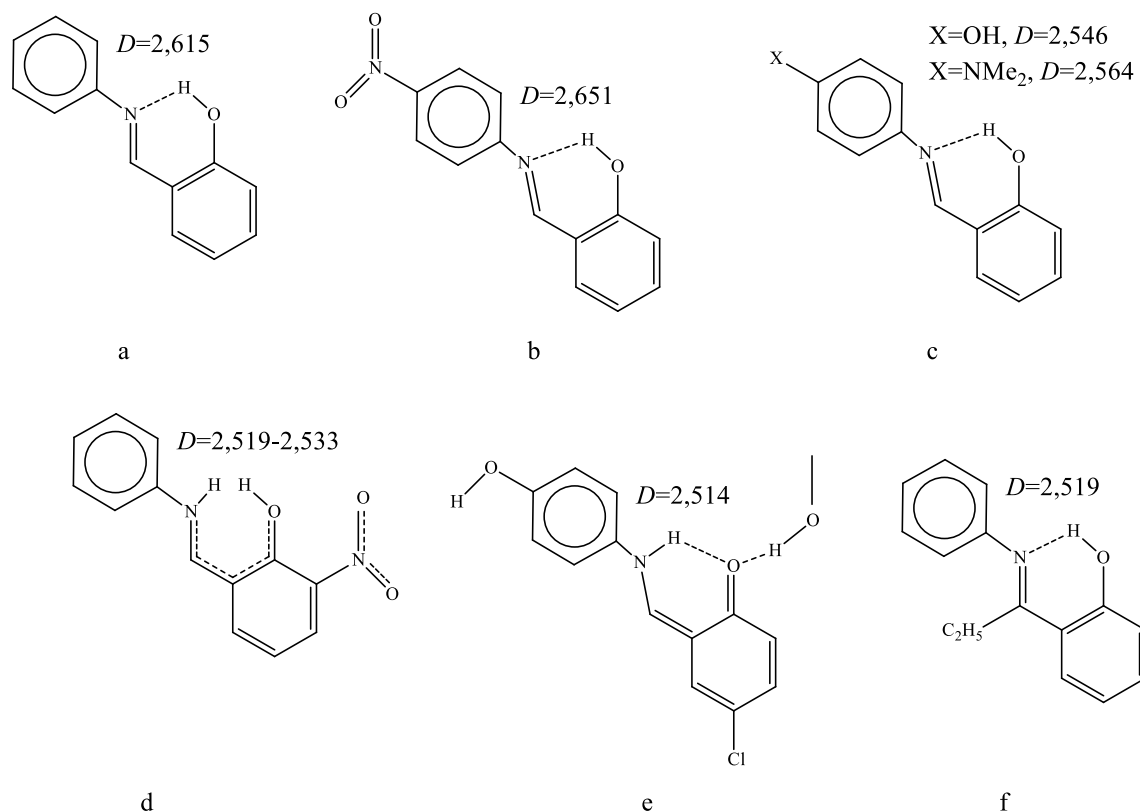


Slika 2-23: Kvalitativne krivulje potencijalne energije s obzirom na prirodu opaženih intramolekulskih vodikovih veza O–H···N / N–H···O (a (s) SW, engl. *asymmetric (symmetric) single-well* – asimetrična (simetrična) krivulja s jednostrukim minimumom; a (s) DW, engl. *asymmetric (symmetric) doublewell*-asimetrična (simetrična) krivulja s dvostrukim minimumom).



Slika 2-24: Utjecaj supstituenata na jačinu veze N–H \cdots O (vrijednosti D (udaljenost N \cdots O) su u angstromima Å).

Proučavan je utjecaj supstituenata na jačinu veze N–H \cdots O uspoređivanjem udaljenosti N \cdots O na slici 2-24 između jednostavnog nesupstituiranog enaminona, (1-N-prop-1-en-3-en-1-olu slika 2-24a) i njegovih derivata (2-24 b,c,d,e). Dobiveni rezultati ukazuju da vodikova veza jača (ili slabi) ovisno da li se supstitucijom povećava (ili smanjuje) kiselost grupe N–H i time favorizira (ili ne favorizira) miješanje rezonancije između forme N–H \cdots O i N \cdots H–O.



Slika 2-25: Derivati salicilidenanilina (vrijednosti D (udaljenost $N\cdots O$) su u angstromima Å).

Poručavani su utjecaji supstituenata u derivatima salicilidenanilina (slika 2-25) koji tvori jaku intramolekulsku vodikovu vezu $O-H\cdots N$ s duljinom d ($N\cdots O$) = 2,615 Å. Utjecaj supstituenta naaminskom dijelu molekule definiran je elektron privlačećim ili donirajućim svojstvima samog supstituenata, pa tako elektron donirajući supstituent stabilizira formu $N-H$ i time jača vodikovu vezu. Vrlo jaka vodikova veza ustanovljena je u derivatima salicilidenanilina sa supstituentom $-NO_2$ (slika 2-25b) d ($N\cdots O$) udaljenost od 2,651 Å, te sa supstituentom $-OH$ (slika 2-25e) d ($N\cdots O$) udaljenost od 2,546 Å i sa supstituentom $-NMe_2$ d ($N\cdots O$) udaljenost od 2,564 Å. Sličan efekt jačanja vodikove veze može se dobiti destabiliziranjem forme $O-H$, na taj način da se poveća kiselost fenolnog vodika uvođenjem elektron odvlačeće skupine na fenilni prsten. Veće perturbacije mogu, osim jačanja veze $O-H\cdots N$, dovesti do većeg efekta prijelaza prema tautomernoj formi $O-H\cdots N \leftrightarrow N-H\cdots O$ ili prema čistoj SW vezi $N-H\cdots O$. Jedan od primjera takve vrste je skupina $o-NO_2$ koja tvori vrlo kratku (2,519-2,533 Å) vezu kombinacijom efekta privlačenja elektrona i steričkim utjecajem (slika 2-25d). U primjeru e (slika 2-25) veza $N-H\cdots O$ duljine od 2,514 Å je produkt kombinacije triju efekata, supstituenata $p-Cl$ i $p-OH$ i dodatnog intermolekulskog kontakta –

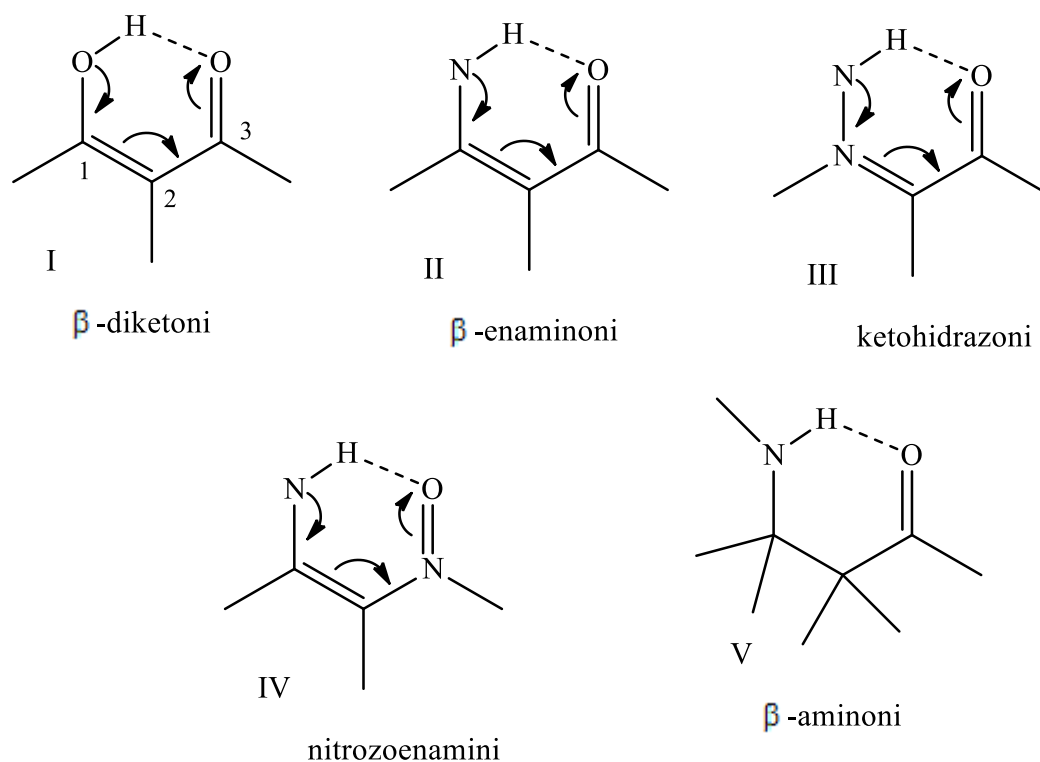
O–H \cdots O–H \cdots N. I na kraju, analogno onome što se dešava s enolima β -diketona, veza N–H \cdots O/O–H \cdots N može biti znatno kraća zbog steričkog utjecaja supstituenta na vezu, kao što je slučaj u primjeru f (slika 2-25) gdje etilna grupa čini vezu (2,519 Å) kraćom, što je posljedica odustnosti elektronskog efekta.

2.2.2. ECHBM

ECHBM (electrostatic covalent hydrogen bond model) je model vodikove veze kojim se opisuju sve homonuklearne veze X–H \cdots X. Ovim modelom vodikove veze opisane su na slijedeće načine:

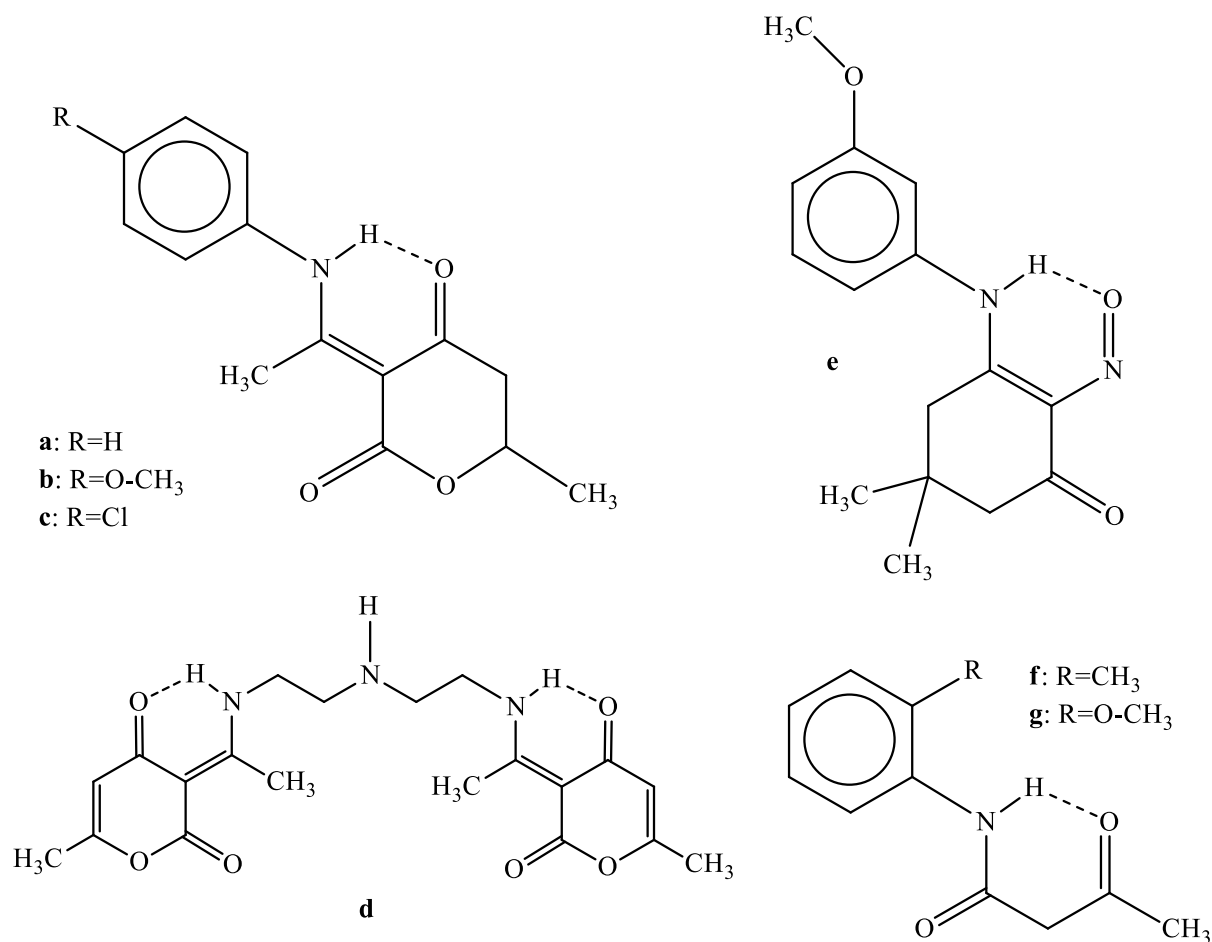
- Slabe vodikove veze koje su elektrostatske prirode, ali povećanjem jakosti povećava se kovalentnost.
- Vrlo jake vodikove veze koje su primarno 3C-2e kovalentne veze.
- Najjače vodikove veze moraju biti homonuklearne (X–H \cdots X) i simetrične, jer su jedino u takvoj situaciji dvije rezonantne forme (prema teoriji valentne veze, VB) X–H \cdots X \leftrightarrow X \cdots H–X izoenergetske i mogu se miješati do najvišeg stupnja.
- Generalno se opisuje kao stanje minimum ΔPA (razlika afiniteta protona između donorskog i akceptorskog atoma vodikove veze) ili minimumom ΔpK_a (pK_a razlika između dvije interagirajuće grupe mjerene unutar odgovarajućeg polarnog otapala). Najkontroverznija pretpostavka modela ECHBM je kovalentna priroda vrlo jake veze O–H \cdots O. Takav model je dugo zagovarao veliki broj autora, a podržan je, tek nedavno, vrlo točnim mjerenjem X–N elektronske gustoće koja je identificirana kao 'kovalentna' duž H \cdots O veze i u (-) CAHB i RAHB slučaju.

Prva istraživanja rezonancijom potpomognutih intramolekulskih veza N–H \cdots O napravljena su na spojevima formiranim od heterodienskih fragmenata (slika 2-26: 1-en-1-amino-3-on (β -enaminon, II), 1-aza- β -enaminon (ketohidrazon, III), i 3-aza- β -enaminon (nitrozoenamin, IV)). Istraživani spojevi imaju takvu geometriju da mogu stvarati potencijalno jake veze R₃-RAHB N–H \cdots O koje su slične onima kod enola β -diketona (slika 2-26-I).



Slika 2-26: Sustavi s vezama $R_3-RAHB\ N-H\cdots O$.

Za ketohidrazone dokazano je da tvore intermolekulsku vezu $N-H\cdots O$ koja se može znatno pojačati, čak do udaljenosti $N\cdots O$ od 2,551 Å, uvođenjem elektron privlačće karbonylne skupine na poziciji 2. Kako bi se istražilo može li takva supstitucija ojačati vodikovu vezu u β -enaminonima (slika 2-26-II) i nitrozoenaminima (slika 2-26-IV), napravljena su istraživanja na različitim derivatima tih spojeva (slika 2-27).



Slika 2-27: Derivati β -enaminona, nitrozoenamina i β -aminona.

Spojevi a-d (slika 2-27) s β -enaminon tautomernom formom posjeduju intermolekulsku vodikovu vezu ($2,522 \text{ \AA} \leq d(\text{N}\cdots\text{O}) \leq 2,563 \text{ \AA}$) koja je jedna od najkraćih intermolekulskih veza N–H \cdots O ikad ustanovljenih. To je povezano s delokalizacijom π -konjugiranog β -enaminonskog sustava O=C–C=C–NH, što se može vidjeti usporedbom duljina veza C=O, C–C, C=C i C–N. Duljine veza za spojeve a-d se kreću u prosjeku oko 1,260 \AA i 1,318 \AA što odgovara duljinama dvostrukih veza C(sp²)=O~1,20 \AA i C(sp²)=C(sp²)~1,33 \AA . Dok duljine veza koje se u prosjeku kreću oko 1,426 \AA i 1,444 \AA , odgovaraju duljinama jednostrukih veza C(sp²)–N(sp²)~1,44 \AA i C(sp²)–C(sp²) ~1,48 \AA . To je potvrđeno i na temelju podataka dobivenih spektroskopijom NMR i IR (Tablica 2-4). U spektru NMR ¹H opažene su vrijednosti kemijskih pomaka od 14,2-15,9 ppm (u odnosu na 7-9 ppm za slabe vodikove veze) i crveni pomak $\tilde{\nu}_{\text{NH}}$ frekvencije istezanja od 2602 -2870 cm⁻¹ (u odnosu na otprilike 3400 cm⁻¹ za slobodne N–H). Nađeno je da prisustvo bazičnijeg

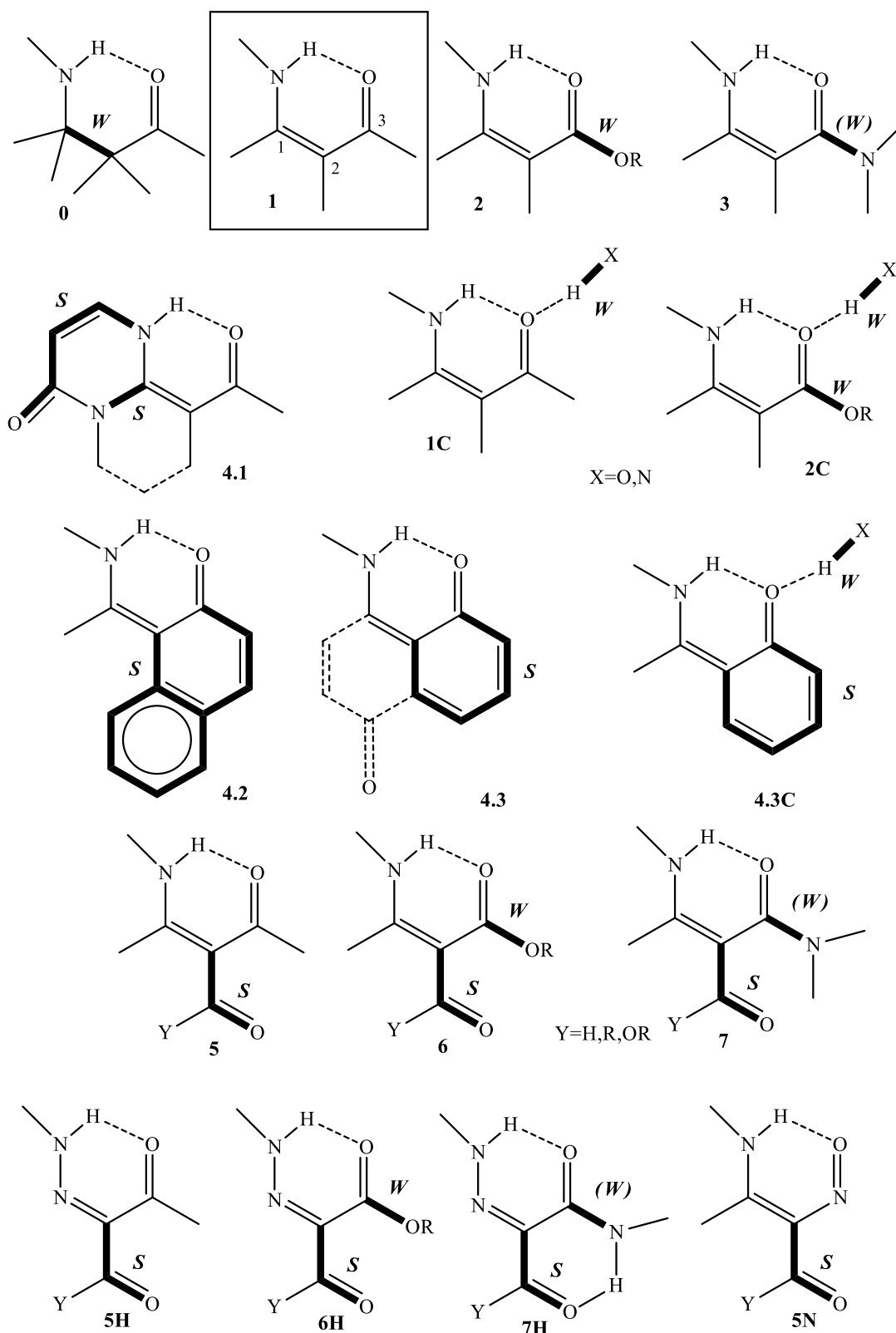
dietilentriamina (slika 2-27 d) produljuje vodikovu vezu [$d(\text{N}\cdots\text{O}) = 2,563 \text{ \AA}$] u usporedbi s manje bazičnim anilinskim grupama (slika 2-27 a-c) [$d(\text{N}\cdots\text{O}) = 2,52\text{-}2,53 \text{ \AA}$]. S druge strane, važnost pironskog prstena u skraćivanju veze $\text{N}\cdots\text{O}$ je neupitna, zbog toga što najkraće veze $\text{N}\cdots\text{O}$ nađene u jednostavnim β -enaminonima (β -enaminoni čiji supstituenti su vodici, alkilne i arilne grupe) iznose $2,602 \text{ \AA}$. Prema pravilima ECHBM ovakvo skraćivanje pripisuje se karbonilu koji putem π -konjugacije čini vezu $\text{N}\cdots\text{O}$ kiselijom, smanjujući ΔPA između donora i akceptora atoma vodikove veze, što je i razlog slabljenja veze $\text{N}\cdots\text{O}$.

Spojevi f i g (slika 2-27) tvore intermolekulsku vezu $\text{N}\cdots\text{O}=\text{C}$ zatvarajući nerezonantni šesteročlani prsten, omogućavajući time uspoređivanje π -konjugiranog β -enaminonskog sustava sa sustavom bez π -konjugacije. Kao što je i očekivano $\text{N}\cdots\text{O}$ udaljenosti su mnogo duže u nerezonantnom sustavu [$2,717 \text{ \AA}$ i $2,748 \text{ \AA}$] nego u rezonantnom sustavu.

Tablica 2-4: IR frekvencije istezanja $\tilde{\nu}_{\text{NH}}$ i kemijski pomaci δ_{NH} u spektrima ^1H intemolekulske veze $\text{N}\cdots\text{O}$ u spojevima a-g (slika 2-27).¹⁸

Spoj	N-H / \AA	$\text{N}\cdots\text{O}$ / \AA	$\text{H}\cdots\text{O}$ / \AA	$\text{N}\cdots\text{O}^\circ$	$\tilde{\nu}_{\text{NH}}/\text{cm}^{-1}$	$\delta_{\text{NH}}/\text{ppm}$
a	0,91(2)	2,522(2)	1,71(2)	147(2)	2612	15,82
a'	0,90(3)	2,526(2)	1,71(3)	148(2)	-	-
b	0,97(29)	2,527(2)	1,65(1)	148(2)	2610	15,60
b'	0,94(3)	2,532(2)	1,67(2)	152(2)	-	-
c	0,89(2)	2,531(2)	1,76(2)	143(2)	2602	15,90
c'	0,85(3)	2,536(2)	1,78(3)	147(2)	-	-
d	0,84(2)	2,563(2)	1,83(2)	145(2)	2870	14,18
e	0,97(2)	2,516(2)	1,68(2)	142(2)	2560	18,41
f	0,94(2)	2,717(2)	1,89(2)	147(2)	3240	9,18
g	0,84(1)	2,748(2)	2,05(1)	141(2)	3281	9,24

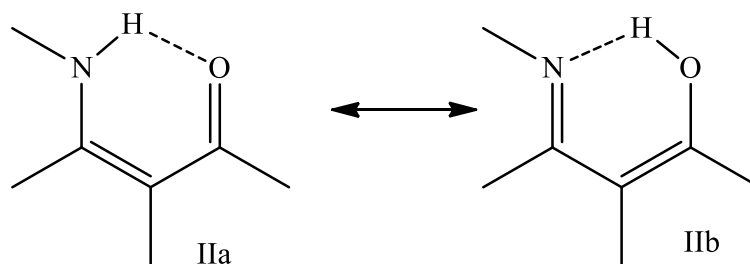
Kako bi se dobio bolji uvid u međusobni utjecaj π -delokalizacije, efekta supstituenta i jačanja vodikove veze proučavani su derivati spojeva s heterodienskim fragmentom (slika 2-28). 123 izučavana spoja klasificirana su u grupe prema utjecaju supstituenta na skraćivanje ili produljivanje veze $\text{N}\cdots\text{O}$, slika 2-28. Supstituenti od interesa su i označeni slovima S (jačanje) ili W (slabljenje) ovisno pojačavaju li/ili oslabljuju vodikovu vezu u odnosu na referentni enaminon 1.



Slika 2-28: Kemijske klase 133 istraživana spoja, koje su podijeljene prema utjecaju supstituenta (podebljano) na vezu N–H \cdots O u odnosu na jednostavan β -enaminon 1.

S (jačanje) i W (slabljenje) označavaju jačanje i slabljenje vodikove veze.

Udaljenosti $N\cdots O$ za jednostavne enaminone (slika 2-28-1: 2,60-2,70 Å) su samo malo produljene uslijed uklanjanja dvostruke veze $C_1=C_2$ (slika 2-28-0: 2,71-2,75 Å) te je opažen prilično slab efekt RAHB u ovoj skupini vodikovih veza. Unutrašnje slabljenje veze RAHB $N-H\cdots O$ je točno predviđeno modelom ECHBM kao produkt nedovoljnog mješanja forme IIa i IIb (slika 2-29) zbog toga što je PA dušika puno veći u odnosu na kisik i osnovno stanje energije valne funkcije (prema teoriji valentne veze, VB) $\Psi(IIa)$ je prenisko u odnosu na $\Psi(IIb)$ (slika 2-29).



Slika 2-29: Tautomerne forme enaminona: II a) keto-aminska, II b) enol-iminska.

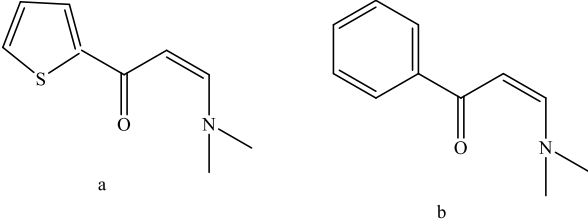
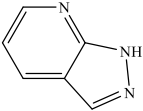
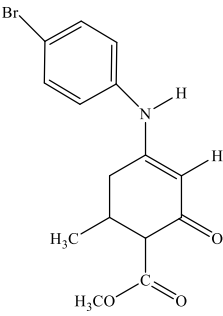
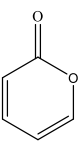
Iz priloženog je vidljivo da se modeli RAHB i ECHBM, prvotno razvijeni za homonuklearne vodikove veze, također mogu primijeniti i na heteronuklearne veze $N-H\cdots O$, a posebno na intramolekulske R_3 -RAHB veze $N-H\cdots O$ koje se pojavljuju u β -enaminonima (i drugim srodnim heterodienima).

2.3. Biološka aktivnost

Biološka aktivnost enaminona poznata je od 1971. godine kada su Caldwell⁵⁰ i suradnici sintetizirali 5 derivata fenilpropanolamina, kao potencijalnihaminskih lijekova. Jedna od korisnih stvari pretvaranja amino kiselina ili drugih amino spojeva u enaminone je povećanje lipofilnosti (koja kontrolira brzinu ulaska agensa u stanicu)⁵¹ pri fiziološkom pH oslabljujući njihovu protonaciju. S farmaceutskog gledišta prednost enaminona je njihova velika nestabilnost u vodi, dok slaba stabilnost u kiselom okruženju (kakvo se nalazi u želucu) ograničava i/ili isključuje njihovu oralnu upotrebu. Za nadilaženje svih tih problema potreban je razvoj enaminona koji su stabilni *in vitro*, a u isto vrijeme podložni enzimskoj hidrolizi. Kako je već napomenuto da su ciklički enaminoni stabilniji od acikličkih, jedna od strategija u razvijanju enaminona bila bi dizajniranje kemijski stabilnog cikličkog enaminona koji će se pretvoriti u kemijski nestabilan aciklički enaminon *in vivo*.

Nakon toga uslijedila su brojna istraživanja u kojima je utvrđeno da enaminoni, kao i njihovi kompleksni spojevi prijelaznih metala, pokazuju širok spektar bioloških i farmakoloških svojstava (tablica 2-5).

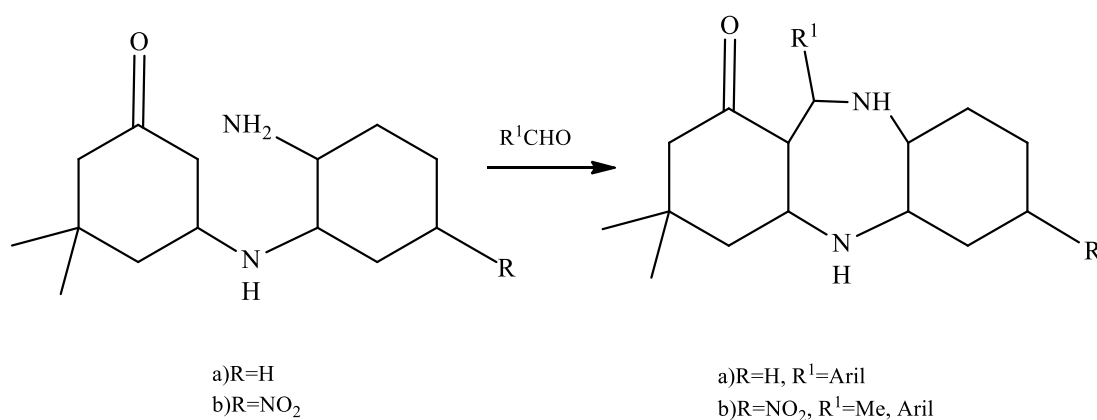
Tablica 2-5: Primjeri biološke i farmakološke aktivnosti enaminona.

Enaminon	Biološko djelovanje
 <p>a) 3-(dimetil-amino)-1-(tiefen-2-il)prop-2-en-1-on b) 3-(dimetil-amino)-1-fenilprop-2-en-1-on</p>	<p>Antibakterijska (<i>B. subtilis</i>, <i>E. Coli</i>, <i>S. aureus</i> i <i>Salomonella sp.</i>) i fungicidna svojstva (<i>C. albicans</i>)⁵²</p>
 <p>derivati pirazolopiridina</p>	<p>Antimikrobna i antioksidativna svojstva</p>
 <p>Metil-4-(4'-bromofenil)amino-6-metil-2-oksocikloheksa-3-en-1-oat</p>	<p>Antikonvulzivna svojstva⁵³</p>
 <p>derivati 2-pirona</p>	<p>Inhibitorsko djelovanje (Inhibitori HIV-a)⁵⁴</p>

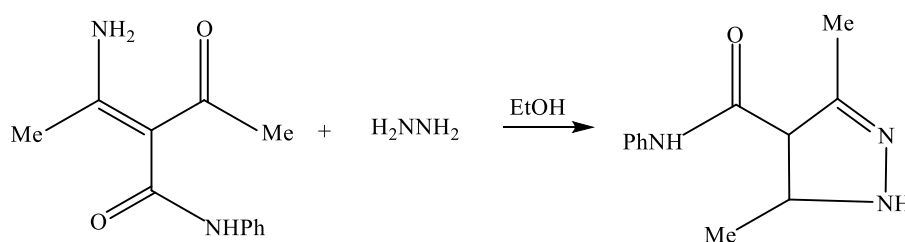
Kod proučavanih antibakterijskih i fungicidnih svojstava enaminona i njihovih kompleksnih spojeva prijelaznih metala, nije uočena pravilnost u aktivnosti između enaminona i nastalog kompleksnog spoja. Nađeno je da nekad veću aktivnost ima sam enaminon, a ponekad nastali kompleksni spoj, a ponekad enaminoni nemaju nikakvu aktivnost dok kompleksni spojevi imaju.⁵⁵ Sama aktivnost više ovisi o supstituentu na karbonilnom atomu enaminona nego o nastalom kompleksnom spoju.⁵²

Raznovrsnost enaminona i njihova široka analitička primjena velikim dijelom proizlazi iz njihovog svojstva da reagiraju i kao elektrofilni i kao nukleofilni. Enaminoni se koriste u organskoj sintezi kao potencijalni višenamjenski intermedijari (reakcije s elektrofilima, nukleofilima, fotokemijske i pericikličke reakcije, dipolarne cikloadicije te reakcije oksidacije i redukcije),²⁹ u razvoju farmaceutski važnih molekula te u sintezi heterocikličkih spojeva.¹¹ Enaminoni su atraktivna funkcijska osnova za izgradnju različitih biološki aktivnih molekula, kao što su α i β -amino kiseline,¹¹ γ -aminoli,¹¹ alkaloidi¹¹ peptidi,¹¹ pirazoli, oksazoli, kinolini, dibenzodiazepini, piridinoni, tetrahydrobenzoksazini, tetronična kiselina i tetrahydro fenentridini.⁵⁶⁻⁶⁰ Vrlo su važni prekursori u sintezi derivata 3-amino šećera,⁶¹ azo spojeva,⁶² β -amino ketona,⁶³ heksahidroazulena⁶⁴ i indolizidin alkaloida (slika 2-30, 2-31).⁶⁵

Koriste se kao polidentantni ligandi u nastajanju kompleksnih spojeva prijelaznih metala^{11,12} (slika 2-2). Kelatni kompleksi koji sadrže enaminone kao ligande imaju široku primjenu u istraživanju katalitičkih reakcija i kemije supramolekula. Isto tako je opaženo njihovo korištenje u ekstrakciji u čvrstoj fazi, te u fluorimetrijskom određivanju metalnih iona.^{14,15}



Slika 2-30: Sintaza diazepinona, reakcijom enaminona s alifatskim ili aromatskim aldehydom.^{66,67}

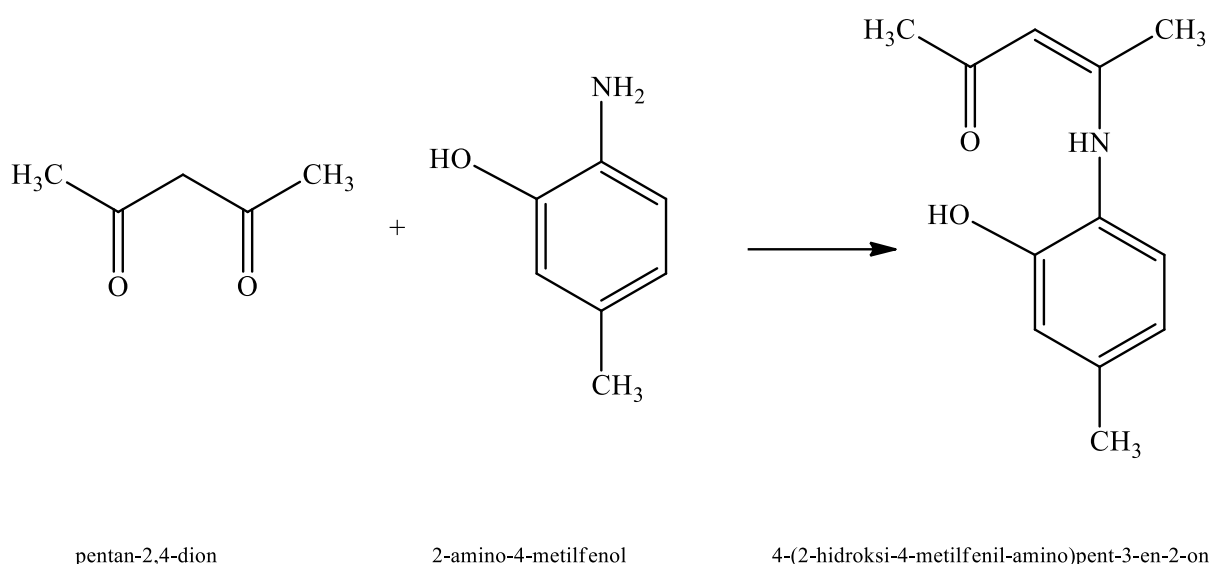


Slika 2-31: Sintaza derivata pirazola, reakcijom enaminona s hidrazinhidratom u etanolu.⁶⁸

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Priprava derivata pentan-2,4-diona (acetil-acetona)

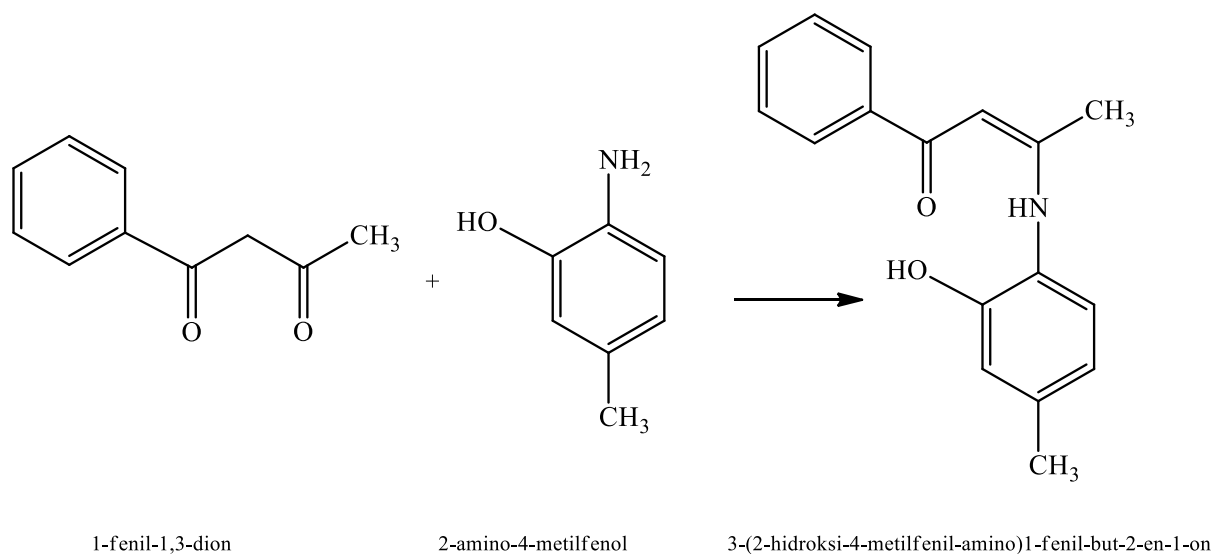
Derivati pentan-2,4-diona pripremljeni su klasičnom reakcijom kondenzacije (slika 3-1) pentan-2,4-diona i slijedećih amina: 2-amino-2-metilfenola, 2-amino-3-metilfenola, 2-amino-4-metilfenola i 2-amino-3-nitrofenola, u alkoholu.⁶⁹ Derivati pentan-2,4-diona pripremljeni su u laboratorijima Zavoda za opću i anorgansku kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta. Otapalo korišteno u postupku sinteze bilo je spektroskopske čistoće.



Slika 3-1: Sinteza 4-(2-hidroksi-4-metilfenil-amino)pent-3-en-2-ona.

3.2. Priprava derivata 1-fenil-but-2-en-1-ona (benzoil-acetona)

Derivati 1-fenil-but-2-en-1-ona pripremljeni su klasičnom reakcijom kondenzacije (slika 3-2) 1-fenil-but-2-en-1-ona i slijedećih amina: 2-amino-2-metilfenola, 2-amino-3-metilfenola, 2-amino-4-metilfenola i 2-amino-3-nitrofenola, u alkoholu.⁶⁹ Derivati 1-fenil-but-2-en-1-ona pripremljeni su u laboratorijima Zavoda za opću i anorgansku kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta. Otapalo korišteno u postupku sinteze bilo je spektroskopske čistoće.



Slika 3-2: Sinteza 3-(2-hidroksi-4-metilfenil-amino)1-fenil-but-2-en-1-ona.

3.3. Spektroskopija NMR u otopini

Spektri NMR (jednodimenzijski (^1H i ^{13}C APT) i dvodimenzijski (COSY, HMQC i HMBC)) snimljeni su na spektrometrima Bruker Avance 300 (INA) i Bruker Avance 400 Ascend (PMF-Analitički Zavod), u cjevčicama promjera 5 mm, pri temperaturi od 273 K. Kao unutrašnji standard korišten je tetrametilsilan (TMS), a kao otapala korišteni su deuterirani dimetil-sulfoksid (DMSO) i deuterirani kloroform (CDCl_3). Mjerenja NMR u ovisnosti o temperaturi provedena su u DMSO-u, u rasponu od 298 K do 369 K. Koncentracijska mjerenja provedena su u rasponu od $0,5 \text{ g L}^{-1}$ do 20 g L^{-1} .

Za jednodimenzijske spektre NMR (^1H), snimane na spektrometru Bruker Avance 300, korištena je spektralna širina od 6172 Hz uz digitalno razlučivanje od 0,19 Hz po točki sa 128 pulseva po spektru. Za jednodimenzijske spektre NMR (^1H), snimane na spektrometru Bruker Avance 400 Ascend, korištena je spektralna širina od 8013 Hz uz digitalno razlučivanje od 0,24 Hz po točki sa 128 pulseva po spektru. Za snimanje spektara APT korištena je spektralna širina od 17,985 Hz uz digitalno razlučivanje od 0,55 Hz po točki s 10240 pulseva po spektru.

Spektri COSY snimljeni su korištenjem 2048 točaka u dimenziji f_2 , te 128 inkremenata u dimenziji f_1 . Za svaki pojedini inkrement primjenjene su 32 snimke u spektralnom području od 4006 Hz. Digitalno razlučivanje bilo je 3,92 Hz po točki u dimenziji f_2 i 62,60 Hz po točki u dimenziji f_1 .

Spektri HMQC snimani su u spektralnom području od 3086 Hz u dimenziji f_2 i 11,655 Hz u dimenziji f_1 . Broj korištenih točaka u vremenskoj dimenziji iznosio je 1 K, a broj inkremenata 256 u dimenziji f_1 . Digitalno razlučivanje bilo je 6,03 Hz po točki u dimenziji f_2 i 91,05 Hz po točki u dimenziji f_1 .

Spektri HMBC snimani su u spektralnom području 3906 Hz u f_2 dimenziji i 16,779 Hz u f_1 dimenziji. Broj korištenih točaka u vremenskoj domeni iznosio je 4 K, a broj inkremenata u dimenziji f_2 bio je 256. Digitalno razlučivanje bilo je 1,91 Hz po točki u dimenziji f_2 i 131,08 Hz po točki u dimenziji f_1 .

3.4. Spektroskopija UV

Apsorpcijski spektri UV snimljeni su na spektrofotometrima Analytik Jena SPECORD 205 i Varian Cary 5 (PMF-Zavod za analitičku kemiju), s dvostrukim snopom zračenja. Spektri su snimani u području od 200 do 500 nm, korištenjem uobičajene kvarcne kivete s optičkim putem od 1 cm. Korištena su otapala kloroform i dimetilsulfoksid spektralne čistoće. Radne otopine pripremljene su u odmjernim tikvicama volumena 10,0 cm³.

Temperaturna mjerenja izvedena su u skladu sa svojstvima korištenih otapala: u rasponu od 298 do 308 K za CHCl₃ i od 298 do 353 K za DMSO. Temperaturna mjerenja napravljena su s najvećom pripremljenom koncentracijom, koja se kretala u rasponu od 10,7 -16,7 mg L⁻¹ za spojeve 1a-1d i spojeve 2a-2d u DMSO-u. U kloroformu koncentracije spojeva 1a-1d i spojeva 2a-2d kretale su se u rasponu od 9,5 -17,6 mg L⁻¹. Prilikom ispitivanja temperaturne ovisnosti korištena je protočna, termostatirajuća vodena kupelj Lauda 100 A.

Koncentracijska mjerenja izvedena su u rasponu od 1,3 do 24,6 mg L⁻¹ za DMSO i 1,24 do 17,6 mg L⁻¹ za kloroform.

3.5. Spektroskopija IR

Infracrveni spektri snimljeni su na spektrofotometru Bruker Vector 22 FT-IR (PMF-Zavod za analitičku kemiju), u rasponu od 200 cm^{-1} do 4000 cm^{-1} uz razlučivanje 4 cm^{-1} i 20 snimaka po spektru. Kao izvor zračenja korišten je laser He-Ne valne duljine 632,8 nm. Uzorci spojeva pripremljeni su tehnikom pastile KBr.

Ramanovi spektri snimljeni su na spektrofotometru Bruker Equinox 55 s Ramanovim modulom FRA 106/S (PMF-Zavod za analitičku kemiju). Za svaki spektar korišteno je 128 snimaka, uz razlučivanje od 4 cm^{-1} . Kao izvor zračenja korišten je laser Nd:YAG valne duljine 1064 nm.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Određivanje strukture spojeva u otopini

Spektroskopija NMR jedna je od najčešćih metoda za istraživanje strukture i ravnoteže između keto i enolne tautomerne forme. Pomoću jednodimenzijских (^1H i ^{13}C) i dvodimenzijских (COSY, HSQC i HMBC) spektara možemo utvrditi koja je od tautomernih formi prisutna u otopini. U spektru ^{13}C možemo razlikovati kemijski pomak za karbonilni atom ($\text{C}=\text{O}$) i enolni atom ($=\text{C}-\text{OH}$). Iz literature je poznato da se kemijski pomak karbonilnog atoma, u kloroformu, nalazi između 179 i 191 ppm (200,6 ppm za 3-(3,5-dimetilfenil-amino)cikloheksan-2-en-1-on u DMSO-u),³¹ dok je za enolni atom kemijski pomak između 161 i 171 ppm. Na temelju podataka dobivenih iz spektara NMR možemo asignirati protone skupine NH i OH, koji mogu biti pomaknuti prema nižim vrijednostima magnetskog polja (δ - vrijednost >15 ppm) ovisno o njihovom sudjelovanju u vodikovoj vezi i polarnosti otapala. Postotak enolnog tautomera obrnuto je proporcionalan polarnosti otapala,⁴¹ pa je tako za enaminone dokazana veća zastupljenost keto forme u polarnim otapalima (npr. voda), a enolne forme u nepolarnim otapalima (npr. cikloheksan).

Primjenom jednodimenzijских spektara NMR (^1H i ^{13}C) i dvodimenzijских spektara NMR (COSY, HSQC i HMBC), asignirani su kemijski pomaci ^1H i ^{13}C istraživanih derivata u otopini. U tablicama 4-1 i 4-3 prikazani su kemijski pomaci ^1H i ^{13}C istraživanih derivata u DMSO-u, a u tablicama 4-2 i 4-4 u CDCl_3 -u, pri sobnoj temperaturi. Analizom kemijskih pomaka utvrđeno je da derivati pentan-2,4-diona i 1-fenil-but-2-en-1-ona postoje u keto-aminskoj formi kako u kloroformu tako i u DMSO-u (slika 4-1).

Tablica 4-1: Kemijski pomaci $\delta(^1\text{H})$ i $\delta(^{13}\text{C})$ derivata pentan-2,4-diona u DMSO-u pri T=298 K.

Atom	1a		1b		1c		1d	
	$\delta(^1\text{H})$ / ppm	$\delta(^{13}\text{C})$ / ppm	$\delta(^1\text{H})$ / ppm	$\delta(^{13}\text{C})$ / ppm	$\delta(^1\text{H})$ / ppm	$\delta(^{13}\text{C})$ / ppm	$\delta(^1\text{H})$ / ppm	$\delta(^{13}\text{C})$ / ppm
1	-	128,71	-	126,20	-	123,88	-	127,15
2	-	134,95	-	148,50	-	150,80	-	156,09
3	6,68	117,40	6,81	116,03	6,72	116,79	7,07	115,13
4	-	156,28	6,81	127,02	-	136,26	7,96	121,60
5	6,60	113,60	-	128,26	6,60	120,12	-	139,40
6	6,97	128,07	6,96	125,93	7,02	125,62	8,07	118,68
7	-	162,34	-	160,60	-	160,91	-	158,46
8	5,17	96,47	5,18	97,48	5,17	97,23	5,32	99,05
9	-	195,76	-	194,59	-	194,47	-	195,42
2 Me*	2,08	18,15	2,19	20,62	2,21	21,16	-	-
7 Me	1,75	19,43	1,95	19,94	1,91	19,83	2,12	19,73
9 Me	1,96	29,20	1,95	29,32	1,95	29,28	2,01	29,10
OH	9,43	-	9,62	-	9,76	-	11,69	-
NH	12,05	-	12,09	-	12,04	-	12,28	-

*u spoju 1b signal pripada skupini 5 Me, a u spoju 1c signal pripada skupini 4 Me

Tablica 4-2: Kemijski pomaci $\delta(^1\text{H})$ i $\delta(^{13}\text{C})$ derivata 1-fenil-but-2-en-1-ona u DMSO-u pri T=298 K.

Atom	2a		2b		2c		2d	
	$\delta(^1\text{H})$ / ppm	$\delta(^{13}\text{C})$ / ppm	$\delta(^1\text{H})$ / ppm	$\delta(^{13}\text{C})$ / ppm	$\delta(^1\text{H})$ / ppm	$\delta(^{13}\text{C})$ / ppm	$\delta(^1\text{H})$ / ppm	$\delta(^{13}\text{C})$ / ppm
1	-	123,09	-	126,06	-	123,80	-	127,40
2	-	156,47	-	148,60	-	150,91	-	156,80
3	6,72	117,44	6,85	116,40	6,77	116,93	7,12	115,77
4	-	134,89	6,85	127,38	-	136,60	8,00	122,48
5	6,64	113,63	-	128,37	6,64	120,24	-	139,89
6	7,06	127,92	7,06	126,01	7,11	125,72	8,17	119,64
7	-	164,47	-	163,16	-	163,44	-	161,80
8	6,02	92,84	6,02	93,88	6,00	93,67	6,16	95,68
9	-	187,95	-	186,88	-	186,63	-	187,84
1'	-	140,06	-	140,12	-	140,20	-	139,65
2'; 6'	7,91	127,17	7,91	127,24	7,90	127,22	7,95	127,45
3'; 5'	7,46	128,65	7,47	128,79	7,46	128,77	7,49	128,90
4'	7,48	131,13	7,48	131,30	7,48	131,23	7,51	131,75
2 Me*	2,15	18,24	2,22	20,64	2,23	21,20	-	-
7 Me	1,96	20,02	2,14	20,53	2,10	20,41	2,28	20,76
OH	9,49	-	9,74	-	9,87	-	11,76	-
NH	12,73	-	12,78	-	12,73	-	12,92	-

*u spoju 2b signal pripada skupini 5 Me, a u spoju 2c signal pripada skupini 4 Me

Tablica 4-3: Kemijski pomaci $\delta(^1\text{H})$ i $\delta(^{13}\text{C})$ derivata pentan-2,4-diona u CDCl_3 -u pri $T=298$ K.

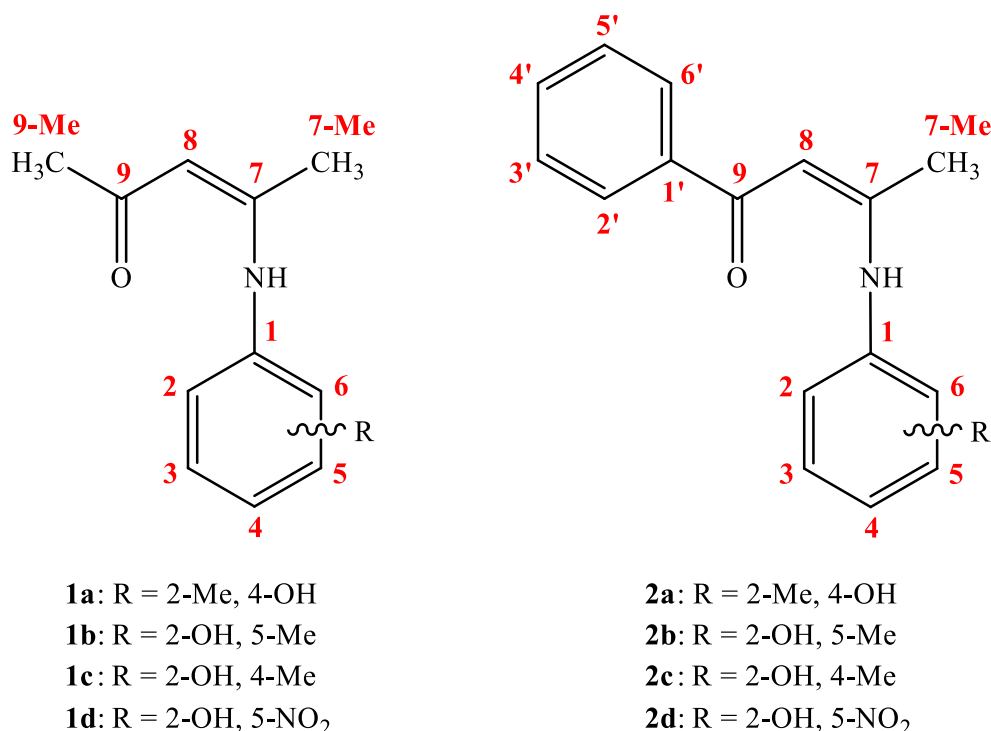
Atom	1a		1b		1c		1d	
	$\delta(^1\text{H})/$ ppm	$\delta(^{13}\text{C})/$ ppm	$\delta(^1\text{H})/$ ppm	$\delta(^{13}\text{C})/$ ppm	$\delta(^1\text{H})/$ ppm	$\delta(^{13}\text{C})/$ ppm	$\delta(^1\text{H})/$ ppm	$\delta(^{13}\text{C})/$ ppm
1	-	129,67	-	125,02	-	122,54	-	125,73
2	-	135,88	-	149,91	-	152,05	-	157,75
3	6,75	128,32	6,89	116,61	6,81	117,48	7,08	116,71
4	-	155,39	6,98	129,30	-	139,15	8,08	123,88
5	6,67	116,61	-	129,85	6,67	121,04	-	140,81
6	6,88	129,30	6,85	128,32	6,89	127,72	8,04	122,11
7	-	163,18	-	163,18	-	163,58	-	161,71
8	5,17	97,43	5,20	97,43	5,19	97,32	5,31	99,14
9	-	195,90	-	195,81	-	196,23	-	196,80
2 Me*	2,11	19,49	2,25	20,40	2,30	21,20	-	-
7 Me	1,79	20,40	1,82	19,49	1,80	19,50	2,01	20,08
9 Me	2,11	28,77	2,08	28,77	2,07	28,69	2,14	28,80
OH	6,85	-	-	-	7,57	-	9,88	-
NH	12,04	-	11,70	-	11,62	-	12,02	-

*u spoju 1b signal pripada skupini 5 Me, a u spoju 1c signal pripada skupini 4 Me

Tablica 4-4: Kemijski pomaci $\delta(^1\text{H})$ i $\delta(^{13}\text{C})$ derivata 1-fenil-but-2-en-1-ona u CDCl_3 -u pri $T=298$ K.

Atom	2a		2b		2c		2d	
	$\delta(^1\text{H})/$ ppm	$\delta(^{13}\text{C})/$ ppm	$\delta(^1\text{H})/$ ppm	$\delta(^{13}\text{C})/$ ppm	$\delta(^1\text{H})/$ ppm	$\delta(^{13}\text{C})/$ ppm	$\delta(^1\text{H})/$ ppm	$\delta(^{13}\text{C})/$ ppm
1	-	129,80	-	129,52	-	122,42		
2	-	154,97	-	149,77	-	151,82		
3	6,76	117,62	6,90	116,71	6,84	117,49		
4	-	136,01	6,98	129,23	-	138,94		
5	6,69	113,59	-	130,93	6,66	120,80		
6	6,95	128,29	6,85	127,98	6,90	127,26		
7	-	164,82	-	165,19	-	165,45		
8	5,88	93,22	5,73	94,40	5,69	94,41		
9	-	188,48	-	188,57	-	188,50		Netopljiv
1'	-	140,01	-	139,85	-	139,90		
2'; 6'	7,93	127,07	7,87	127,26	7,87	127,29		
3'; 5'	7,44	128,02	7,44	128,26	7,42	128,24		
4'	7,45	130,84	7,48	130,93	7,44	130,89		
2 Me*	2,14	17,97	2,25	20,42	2,30	21,18		
7 Me	1,94	19,99	1,73	19,78	1,67	19,77		
OH	-	-	7,51	-	8,11	-		
NH	12,60	-	12,33	-	12,29	-		

*u spoju 2b signal pripada skupini 5 Me, a u spoju 2c signal pripada skupini 4 Me

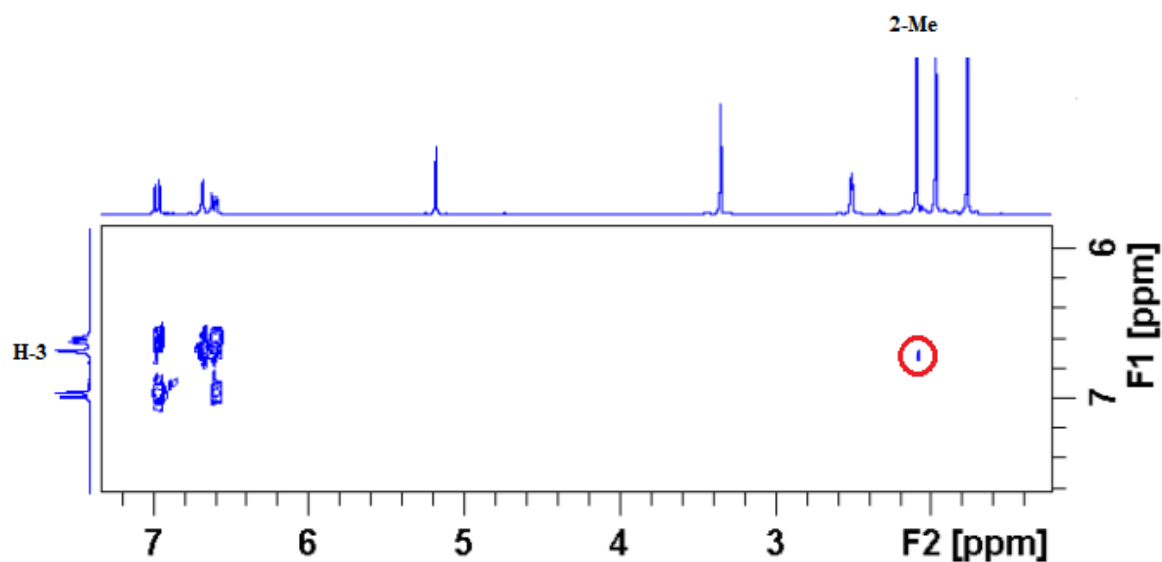


Slika 4-1: Strukture istraživanih derivata pentan-2,4-diona i 1-fenil-but-2-en-1-ona i odgovarajuće brojanje atoma.

U spektru APT kemijski pomak za karbonilni atom (C=O), za spojeve 1a-1d, asigniran je u rasponu od 194,47-196,81 ppm, te u rasponu od 186,63-188,57 ppm za spojeve 2a-2d, u oba otapala. Za spojeve 2a-2d kemijski pomak karbonilnog atoma pomaknut je prema višim vrijednostima magnetskog polja uslijed proširene konjugacije s benzenskim prstenom i rezonancije. U slučaju enol-iminskog tautomera kemijski pomak karbonilnog atoma nalazio bi se pri znatno nižim ppm vrijednostima (161-171).

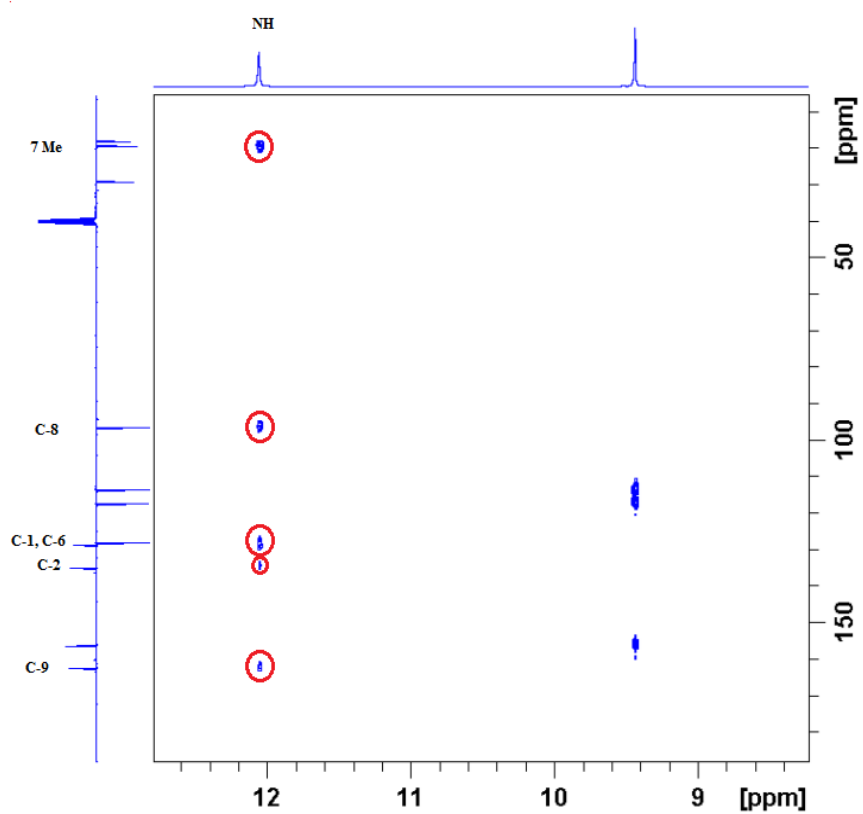
Singleti u spektru ¹H koji se nalaze u području od 1,75-2,30 ppm, u kloroformu i DMSO-u, za derivate 1a-1d, asignirani su kao protoni metilnih skupina (7-Me, 9-Me, i metilna skupina na benzenskom prstenu). Za derivate 2a-2d protoni metilnih skupina (7-Me i metilna skupina na benzenskom prstenu) asignirani su u području od 1,67-2,28 ppm, u CDCl₃-u i DMSO-u. Metilenski proton (H-8) ima kemijski pomak između 5,17-5,32 ppm za derivate 1a-1d, u CDCl₃-u i DMSO-u. Za derivate 2a-2d metilenski proton (H-8) asigniran je u području od 5,73-6,02 ppm, u CDCl₃-u i DMSO-u. Protoni benzenskog prstena asignirani su u području 6,60-8,08 ppm za derivate 1a-1d, te u području 6,64-6,17 ppm za derivate 2a-2d, u CDCl₃-u i DMSO-u.

U spektru COSY možemo vidjeti karakteristični korelacijski signal za protone na benzenskom prstenu (metilna skupina (2-Me) i proton H-3), kao što je prikazano na slici 4-2 za spoj 1a, u DMSO-u.

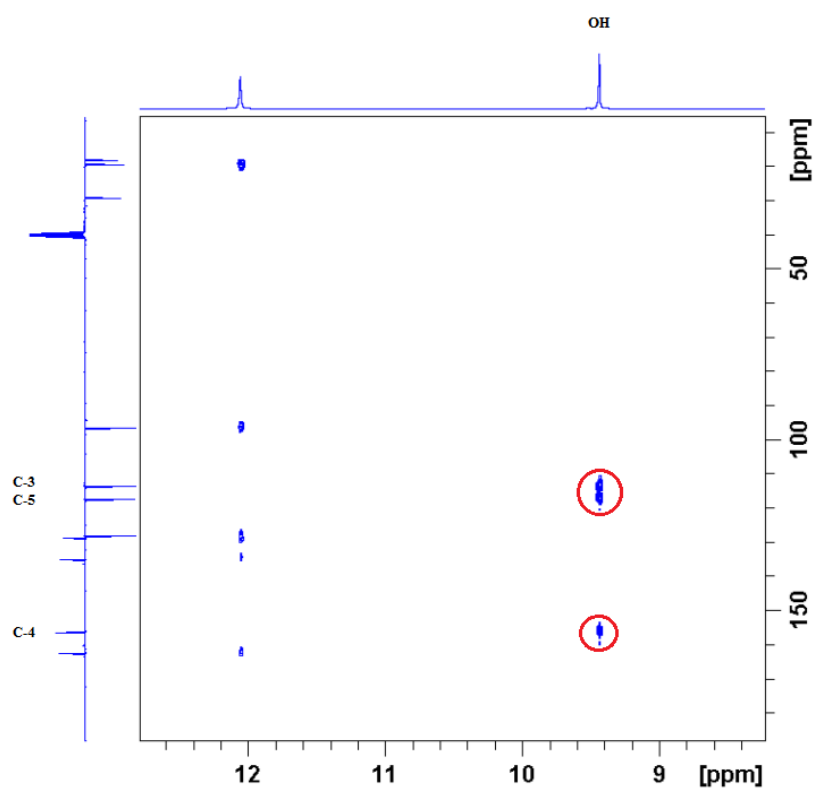


Slika 4-2: Prošireni dio spektra COSY za spoj 1a, u DMSO-u, korelacijski signal protona metilne skupine i H-3 protona benzenskog prstena.

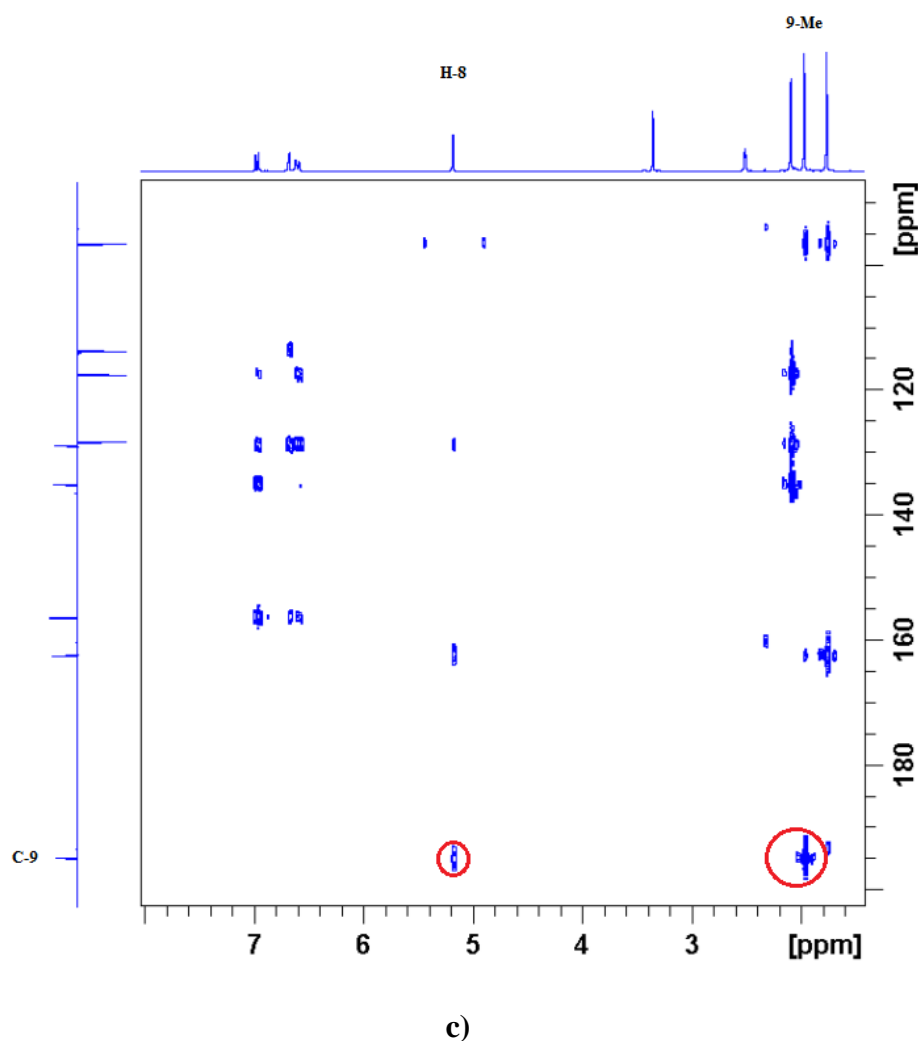
U spektru HMBC možemo vidjeti korelacijske signale protona skupine NH s metilnom skupinom (7Me), ugljikom metilenske skupine (C-8) i ugljicima benzenskog prstena (C-1, C-2 i C-6), slika 4-3a. Za skupinu OH možemo vidjeti korelacijske signale s atomima ugljika benzenskog prstena (C-3, C-4, C-5), slika 4-3b. Za karbonilni atom možemo vidjeti korelaciju s metilenskim protonom (H-8) i metilnom skupinom (9Me), slika 4-3c. Proširene dijelove spektra HMBC s navedenim korelacijskim signalima prikazani su na slici 4-3, za spoj 1a, u DMSO-u.



a)



b)



Slika 4-3: Prošireni dio spektra HMBC za spoj 1a, u DMSO-u, a) korelacijski signal protona skupine NH s ugljikovim atomima (7Me, C-8, C-1, C-2 i C-6), b) korelacijski signal protona skupine OH s ugljikovim atomima (C-3, C-4, C-5), c) korelacijski signal karbonilnog atoma s protonima (H-8, 9Me).

Protoni amino skupine asignirani su u području 12,04-12,92 ppm u DMSO-u, i 11,62-12,60 ppm u CDCl_3 -u. U ranije istraživanom spoju 3-(2-hidroksi-fenil-amino)1-fenil-but-2-en-1-onu kemijski pomak protona N-H nalazi se na približno 12,40 ppm u otapalima s niskom dielektričnom konstantom (klorofom i diklormetan) dok je blizu 13,00 ppm u otapalima s visokom dielektričnom konstantom (aceton, dimetilformamid),¹⁹ što ukazuje na prisutnost jače vodikove veze N-H \cdots O u acetonu i dimetilformamidu. Korelacijski signal između atoma NH i karbonilne skupine (C-9), u spektru HMBC (slika 4-3a), potvrđuje prisutnost keto-aminskog tautomera u spojevima 1a-1d i 2a-2d.

Signali protona OH skupine asignirani su u području 9,43-11,76 ppm u DMSO-u i 6,85-12,02 ppm u CDCl₃-u.

Pomak protona NH prema nižim vrijednostima magnetskog polja na približno 12-13 ppm pripisuje se postojanju jake intramolekulske vodikove veze NH \cdots O=C. Takvi rezultati slažu se s rezultatima dobivenim u čvrstom stanju.⁷⁰ Nadalje, signali protona OH u benzenskom prstenu su znatno prošireni, što je posljedica interakcije vodikove veze ili mogućnosti kemijske izmjene. S obzirom da su hidroksilni protoni manje zasjenjeni (signali na oko 9,4 ppm) može se zaključiti da oni sudjeluju u stvaranju slabije intermolekulske interakcije. Vrijednosti kemijskih pomaka hidroksilnog protona u DMSO-u i kloroformu poprilično se razlikuju, reflektirajući utjecaj polarnosti otapala na jačinu vodikove veze.

Još jedna metoda za istraživanje strukture i ravnoteže između keto i enolne tautomerne forme je i spektroskopija UV. Karbonilni atom (C=O) u spektru UV pokazuje slabi apsorpcijski signal u području između 280 i 320 nm, dok u konjugaciji s dvostrukom vezom C=C u konjugiranom sustavu C=C–C=O pokazuje vrlo jaki apsorpcijski signal. Iz literature nam je poznato da enaminonski derivat pentan-2,4-diona (4-(N-propil-amino)-pent-3-en-2-on) pokazuje jaku apsorpcijsku vrpcu pri 307 nm,³⁶ a enaminonski derivat 1-fenil-but-2-en-1-ona (1-fenil-3-(N-propil-amino)-but-2-en-1-on) jako apsorbira pri vrijednosti od 340 nm, u kloroformu.³⁶

Kako bi se dobio bolji uvid u strukturu derivata pentan-2,4-diona i 1-fenil-but-2-en-1-ona snimljeni su spektri UV, u kloroformu i DMSO-u. Za otopine derivata pentan-2,4-diona, u DMSO-u, opaženi su jaki apsorpcijski maksimumi u području između 313 i 332 nm, odnosno u području između 354 i 369 nm za derivate 1-fenil-but-2-en-1-ona. U kloroformu maksimumi su pomaknuti prema nižim vrijednostima i to između 303 i 314 nm za derivate pentan-2,4-diona i između 341 i 350 nm za derivate 1-fenil-but-2-en-1-ona. U tom rasponu valnih duljina apsorbira karbonilna skupina koja je konjugirana s dvostrukom vezom C=C. Takvi rezultati slažu se s rezultatima dobivenim spektroskopijom NMR. Derivati 1-fenil-but-2-en-1-ona pokazuju batokromni pomak u odnosu na derivate pentan-2,4-diona, što se može pripisati konjugaciji 1-fenil-but-2-en-1-ona.

4.2. Istraživanje vodikove veze u otopini

4.2.1. Utjecaj temperature na kemijske pomake ^1H amidnih i hidroksilnih skupina derivata pentan-2-4-diona i 1-fenil-but-2-en-1-ona u otopini

Za detekciju vodikvih veza u otopini najčešće se koristi spektroskopija NMR, točnije efekt odsjnenjenja ili zasjnenjenja jezgri koje sudjeluju u stvaranju vodikove veze ili se nalaze u blizini spomenutih interakcija. Rezonancija vodikovih atoma koji sudjeluju u vodikovim vezama pomiče se prema višim vrijednostima ppm, odnosno dolazi do odsjnenjenja. Tako se u kloroformu, kao nepolaranom otapalu (slabom proton-donorskom otapalu), primarno očekuju intramolekulske vodikove veze, iako mogućnost nastanka intermolekulskih vodikovih veza između asociranih molekula istraživanih spojeva nije posve isključena. Kod polarnih otapala, kao što je DMSO, postoji mogućnost kompeticije između intramolekulskih i intermolekulskih vodikovih veza s molekulama otapala. Iz tog razloga nužno je istražiti utjecaj temperature na kemijski pomak ^1H protona amidne i hidroksilne skupine derivata pentan-2-4-diona i 1-fenil-but-2-en-1-ona. Manje promjene kemijskog pomaka zbog promjene temperature očekuju se za protone koji sudjeluju u intramolekulskoj vodikovoj vezi, u odnosu na one koji sudjeluju u intermolekulskoj vodikovoj vezi. Kemijski pomak (spektar NMR ^1H) protona N–H, u DMSO-u, za derivate pentan-2-4-diona i 1-fenil-but-2-en-1-ona, očekuju se pri nižim vrijednostima s povećanjem temperature, kako je već nađeno za spoj 3-(2-hidroksi-fenil-amino)-1-fenil-but-2-en-1-on,¹⁹ gdje je kemijski pomak (spektar NMR ^1H) protona N–H pri nižim temperaturama pomaknut prema višim vrijednostima u acetonu i dimetilformamidu.

Kako bi se okarakterizirale intra- i intermolekulske vodikove veze derivata pentan-2-4-diona i 1-fenil-but-2-en-1-ona provedena su temperaturna mjerenja u DMSO-u, u temperaturnom području od 298-353 K.

U tablici 4-5 možemo vidjeti kemijske pomake ^1H derivata pentan-2-4-diona u DMSO-u pri različitim temperaturama, a pripadajuće spektre ^1H u dodatku na slici 7-1. U tablici 4-6 nalaze se kemijski pomaci ^1H derivata 1-fenil-but-2-en-1-ona u DMSO-u pri različitim temperaturama, a spektri ^1H u dodatku na slici 7-2.

Tablica 4-5: Kemijski pomaci $\delta(^1\text{H})$ derivata pentan-2,4-diona u DMSO-u pri različitim temperaturama.

Atom	1a			1b			1c			1d		
	$\delta(^1\text{H})/\text{ppm}$			$\delta(^1\text{H})/\text{ppm}$			$\delta(^1\text{H})/\text{ppm}$			$\delta(^1\text{H})/\text{ppm}$		
	298 K	313 K	353 K	298 K	313 K	353 K	298 K	313 K	353 K	298 K	313 K	353 K
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	6,68	6,67	6,68	6,81	6,81	6,82	6,72	6,73	6,75	7,07	7,08	7,08
4	-	-	-	6,81	6,81	6,82	-	-	-	7,96	7,94	7,94
5	6,60	6,60	6,62	-	-	-	6,60	6,60	6,60	-	-	-
6	6,97	6,94	6,93	6,96	6,94	6,93	7,02	7,00	6,98	8,07	8,04	8,02
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	5,17	5,17	5,17	5,18	5,18	5,18	5,17	5,17	5,17	5,32	5,32	5,32
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2 Me*	2,08	2,07	2,01	2,19	2,20	2,21	2,21	2,22	2,23	-	-	-
7 Me	1,75	1,76	1,76	1,95	1,95 (1,97)	1,94 (1,97)	1,91	1,91	1,90	2,12	2,12	2,15
9 Me	1,96	1,97	1,97	1,95	1,95 (1,97)	1,94 (1,97)	1,95	1,96	1,96	2,01	2,01	2,03
OH	9,43	9,31	9,17	9,62	9,44	9,31	9,76	9,62	9,45	11,69	11,43	11,24
NH	12,05	12,02	11,99	12,09	12,05	12,01	12,04	12,01	11,96	12,28	12,21	12,16

*u spoju 1b signal pripada skupini 5 Me, a u spoju 1c signal pripada skupini 4 Me

Tablica 4-6: Kemijski pomaci $\delta(^1\text{H})$ derivata 1-fenil-but-2-en-1-ona u DMSO-u pri različitim temperaturama.

Atom	2a			2b		2c			2d		
	$\delta(^1\text{H})/\text{ppm}$			$\delta(^1\text{H})/\text{ppm}$		$\delta(^1\text{H})/\text{ppm}$			$\delta(^1\text{H})/\text{ppm}$		
	298 K	313 K	353 K	298 K	313 K	298 K	313 K	347 K	298 K	313 K	353 K
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	6,72	6,71	6,72	6,85	6,87	6,77	6,77	6,78	7,12	7,13	7,13
4	-	-	-	6,85	6,87	-	-	-	8,00	8,00	8,00
5	6,64	6,64	6,64	-	-	6,64	6,64	6,66	-	-	-
6	7,06	7,00	7,00	7,06	7,03	7,11	7,08	7,06	8,17	8,13	8,11
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	6,02	5,95	5,94	6,02	5,96	6,00	5,96	5,94	6,16	6,13	6,11
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1'	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2'; 6'	7,91	7,89	7,88	7,91	7,9	7,90	7,88	7,88	7,95	7,96	7,96
3'; 5'	7,46	7,41	7,43	7,47	7,45	7,46	7,44	7,43	7,49	7,47	7,47
4'	7,48	7,44	7,45	7,48	7,46	7,48	7,46	7,45	7,51	7,49	7,49
2 Me*	2,15	2,17	2,17	2,22	2,23	2,23	2,24	2,25	-	-	-
7 Me	1,96	1,97	1,98	2,14	2,12	2,10	2,08	2,07	2,28	2,24	2,22
OH	9,49	9,26	9,14	9,74	9,54	9,76	9,69	9,49	11,76	11,53	11,31
NH	12,73	12,66	12,64	12,78	12,71	12,73	12,66	12,60	12,92	12,85	12,80

*u spoju 2b signal pripada skupini 5 Me, a u spoju 2c signal pripada skupini 4 Me

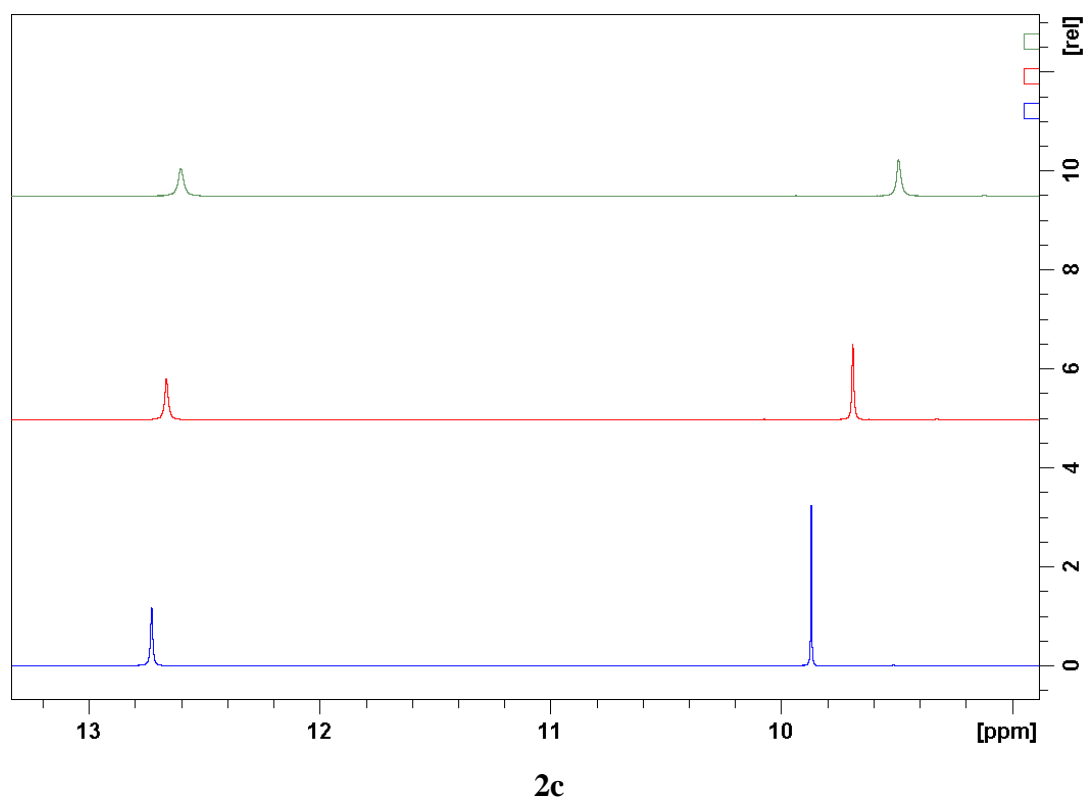
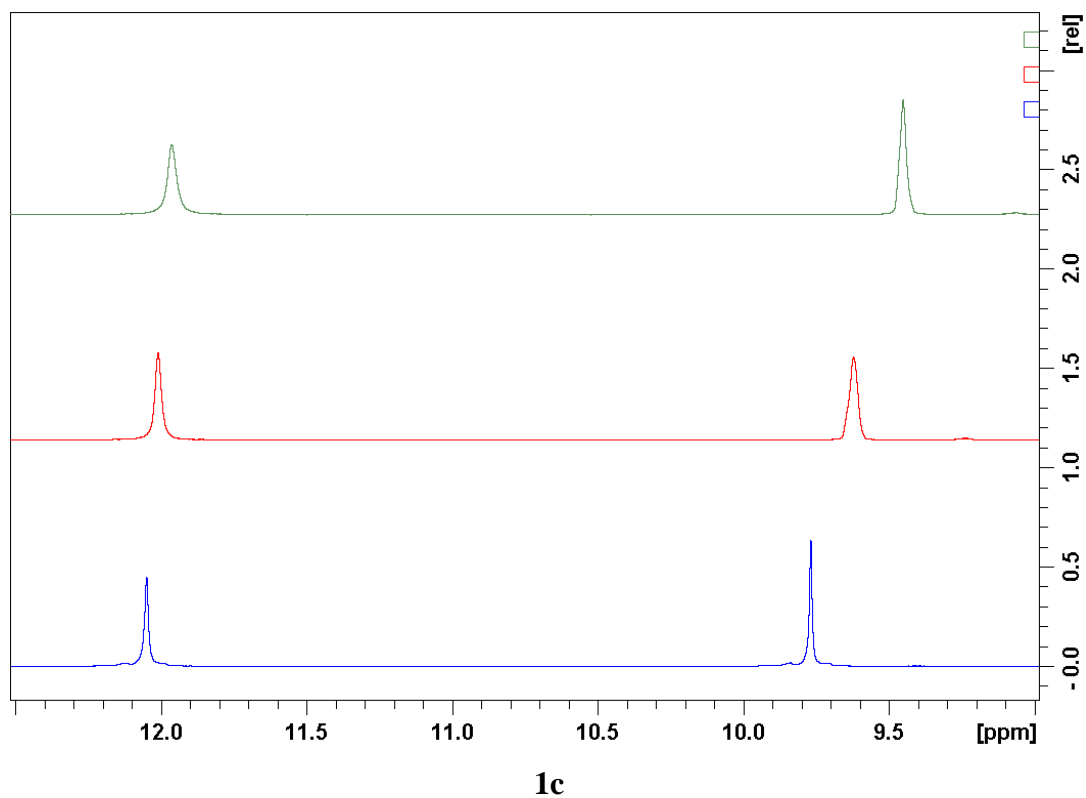
U tablici 4-7 prikazane su razlike kemijskih pomaka pri različitim temperaturama (353 K i 298 K), za hidroksilni i amski proton u DMSO-u, a prošireni dio spektra s hidroksilnim i amskim protonima za spoj 1c i 2c prikazan je na slici 4-4. Prošireni spektri za ostale spojeve 1a-1d i 2a-2d nalaze se u dodatku, na slici 7-3 i 7-4.

Tablica 4-7: Razlika kemijskih pomaka ${}^T\Delta\delta$ pri različitim temperaturama (353 K i 298 K), protona skupina OH i NH u derivatima 1a-1d i 2a-2d, u DMSO-u.

Spoj	${}^T\Delta\delta$ / ppm	
	OH	NH
1a	-0,26	-0,07
1b	-0,32	-0,09
1c	-0,32	-0,09
1d	-0,45	-0,12
2a	-0,35	-0,09
2b	-0,21*	-0,07*
2c	-0,38	-0,13
2d	-0,45	-0,12

$${}^T\Delta\delta = \delta({}^1\text{H}, 353 \text{ K}) - \delta({}^1\text{H}, 298 \text{ K}),$$

$$* {}^T\Delta\delta = \delta({}^1\text{H}, 313 \text{ K}) - \delta({}^1\text{H}, 298 \text{ K})$$



Slika 4-4: Prošireni dio spektra NMR ^1H (protoni NH i OH) spoja 1c i 2c, u DMSO-u, pri različitim temperaturama (plavo-298 K, crveno-313 K, zeleno-353 K).

Budući da hidroksilni i aminijski protoni mogu sudjelovati u intra- i intermolekulskim vodikovim vezama, posebna pažnja bila je usmjerena na kemijske pomake upravo tih protona. Kao što je već spomenuto, manje promjene kemijskog pomaka s promjenom temperature, najčešće pokazuju protoni koji sudjeluju u intramolekulskim vodikovim vezama, dok oni koji sudjeluju u intermolekulskim vodikovim vezama pokazuju veće promjene kemijskog pomaka. Značajno proširenje kemijskog pomaka NH protona, te pomak signala prema nižim vrijednostima magnetskog polja (područje 12-13 ppm) koji je opažen u istraživanim derivatima 1a-1d i 2a-2d, jasno potvrđuju postojanje jakih intramolekulskih interakcija u kojima sudjeluju spomenuti protoni. Ovi rezultati u slaganju su s rezultatima dobivenim u čvrstom stanju.⁷⁰ Nadalje, protoni hidroksilne skupine također imaju prošireni signal te se nalaze na puno nižim vrijednostima magnetskog polja (oko 9,4 ppm), što upućuje na postojanje slabih intermolekulskih interakcija.

U DMSO-u, povećanje temperature od 298 K do 353 K utječe na pomak oba protona, NH i OH, prema višem polju, tj. dolazi do efekta zasjenjenja od najviše 0,13 ppm za proton NH i 0,45 ppm za proton OH, što je prikazano u tablici 4-7. Ova činjenica jasno potvrđuje sudjelovanje protona NH u stvaranju intramolekulskih vodikovih veza, dok proton OH najvjerojatnije sudjeluje u intermolekulskim interakcijama.

U slučaju derivata salicilidenanilina, koji tvori jaku intramolekulsku vodikovu vezu $O-H\cdots N$ s duljinom $d(N\cdots O) = 2,615 \text{ \AA}$,¹⁸ proučavan je utjecaj supstituenta na stabilizaciju forme N–H anilina. Ovisno o svojstvima samog supstituenta (elektron privlačećim ili donirajućim svojstvima) elektron donirajući supstituent stabilizira formu N–H i time jača vodikovu vezu. Tako je kod istraživanih derivata salicilidenanilina detektirano produljenje veze za supstituent $-NO_2$ ($d(N\cdots O) = 2,651 \text{ \AA}$), a skraćivanje veze za supstituent $-OH$ ($d(N\cdots O) = 2,546 \text{ \AA}$) i supstituent $-NMe_2$ ($d(N\cdots O) = 2,564 \text{ \AA}$), u odnosu na salicilidenanilin ($d(N\cdots O) = 2,615 \text{ \AA}$).¹⁸ Nadalje, u derivatima pentan-2,4-diona možemo vidjeti da je razlika u kemijskom pomaku protona NH, izmjenom na najvišoj i najnižoj temperaturi, nešto veća u spoju 1d, u odnosu na spojeve 1a-1c, što se može povezati s prirodom supstituenta na benzenskom prstenu. Kod spojeva 1a-1c supstituenti na benzenskom prstenu su OH i metilna skupina, dok je kod spoja 1d metilna skupina zamijenjena skupinom $-NO_2$. Veći kemijski pomak protona NH u spoju 1d upućuje na postojanje slabije intramolekulske vodikove veze. Kod spojeva 2a-2d ne uočava se znatna razlika u kemijskom pomaku protona NH, izmjenom na najvišoj i najnižoj temperaturi, što upućuje na to da nema razlike u jačini intramolekulske vodikove veze spojeva

2a-2d, neovisno o prirodi supstituenta na benzenskom prstenu. Razlika u kemijskom pomaku protona OH znatno je veća za spojeve 1d i 2d (supstituent je skupina $-\text{NO}_2$) u odnosu na spojeve 1a-1c i spojeve 2a-2c (supstituent je metilna skupina) te upućuje na postojanje slabije intermolekulske vodikove veze, što se može povezati s prirodom supstituenta.

Još jedna metoda za proučavanje vodikovih veza u otopini je spektroskopija UV. U apsorpcijskim spektrima, koji su okarakterizirani $\pi-\pi^*$ prijelazom, može se opaziti veliki crveni pomak i povećanje ukupnog apsorpcijskog signala sa sniženjem temperature kada se formiraju intermolekulske vodikove veze. Spojevi koji pokazuju takav temperaturni efekt su fenol, anilin i difenilamin. Za apsorpcijsku vrpcu acetona, u etanolu, koja je okarakterizirana $n-\pi^*$ prijelazom, uočljiv je plavi pomak, što je u dobrom slaganju s činjenicom da vodikove veze uzrokuju plavi pomak za $n-\pi^*$ prijelaze.^{71,72} U otopini n-heksana, za aceton, nema pomaka apsorpcijskog maksimuma uvjetovanog promjenom temperature.

Da bi se dobio daljnji uvid u prirodu i jačinu vodikovih veza u derivatima pentan-2-4-diona i 1-fenil-but-2-en-1-ona snimljeni su spektri UV, u DMSO-u u temperaturnom rasponu od 298 do 368 K, te u kloroformu u temperaturnom rasponu od 298 do 308 K. U tablici 4-8 prikazane su izmjerene vrijednosti λ_{max} u spektru UV/VIS derivata pentan-2-4-diona i 1-fenil-but-2-en-1-ona pri različitim temperaturama u DMSO-u, a u tablici 4-9 u kloroformu.

Tablica 4-8: Izmjerene vrijednosti λ_{max} u spektru UV/VIS derivata pentan-2-4-diona i 1-fenil-but-2-en-1-ona u DMSO-u pri različitim temperaturama (298 K-368 K).

<i>T/K</i>	λ/nm (DMSO)							
	1a	1b	1c	1d	2a	2b	2c	2d
298	313	329	333	332	354	366	368	369
303	312	327	331	332	354	366	367	369
318	312	327	330	328	354	365	366	369
328	312	326	329	328	353	364	365	368
338	311	325	327	327	352	363	365	366
348	311	324	326	325	352	362	364	366
358	310	323	327	323	352	362	363	365
368	310	322	325	321	351	361	362	364

*koncentracije spojeva 1a-1d i spojeva 2a-2d bile su od 10,7 -16,7 mg L⁻¹

Tablica 4-9: Izmjerene vrijednosti λ_{max} u spektru UV/VIS derivata pentan-2-4-diona i 1-fenil-but-2-en-1-ona u kloroformu pri različitim temperaturama (298 K-328 K).

<i>T/K</i>	λ/nm (CHCl ₃)							
	1a	1b	1c	1d	2a	2b	2c	2d
298	314	306	306	303	350	341	343	netopljiv
303	314	306	305	303	350	341	343	
318	314	305	305	302	350	341	342	
328	313	305	304	301	350	340	342	

*koncentracije spojeva 1a-1d i spojeva 2a-2d bile su od 9,5 -17,6 mg L⁻¹

Kao što je navedeno ranije, jaki apsorpcijski maksimumi nalaze se u području raspona valnih duljina gdje apsorbira karbonilna skupina koja je konjugirana s dvostrukom vezom C=C. Za otopine derivata pentan-2,4-diona, opaženi su jaki apsorpcijski maksimumi u području između 310 i 332 nm, odnosno u području između 351 i 369 nm za derivate 1-fenil-but-2-en-1-ona u DMSO-u. U kloroformu, maksimumi su pomaknuti prema nižim vrijednostima i to između 301 i 314 nm za derivate pentan-2,4-diona i između 340 i 350 nm za derivate 1-fenil-but-2-en-1-ona.

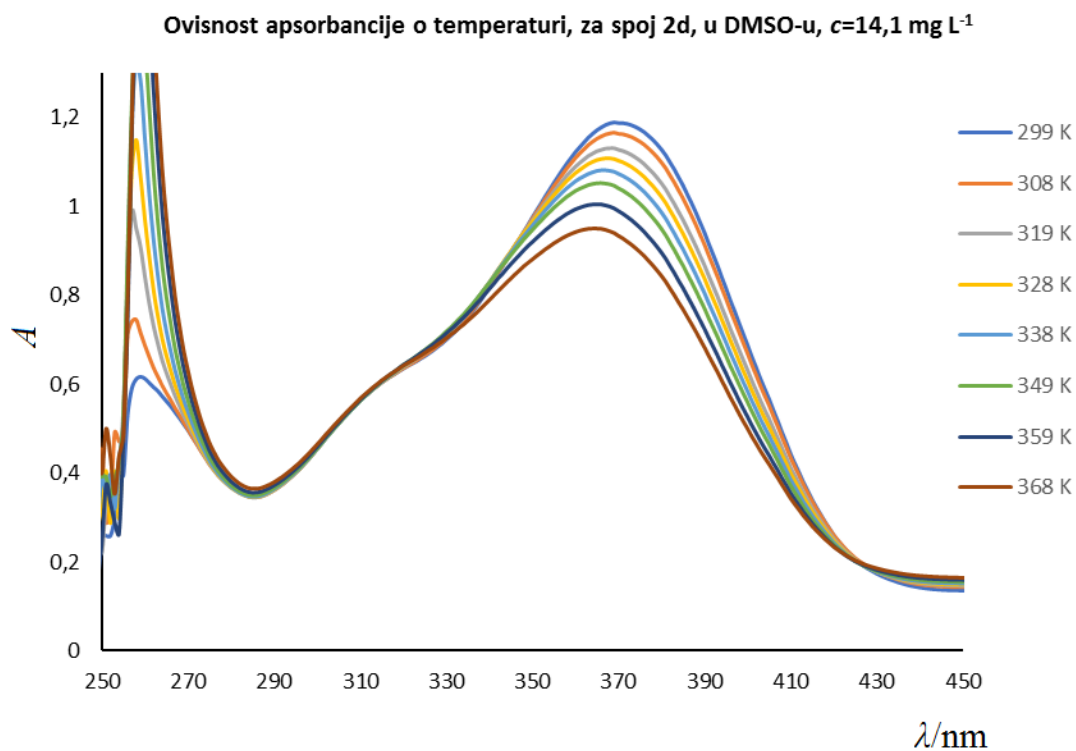
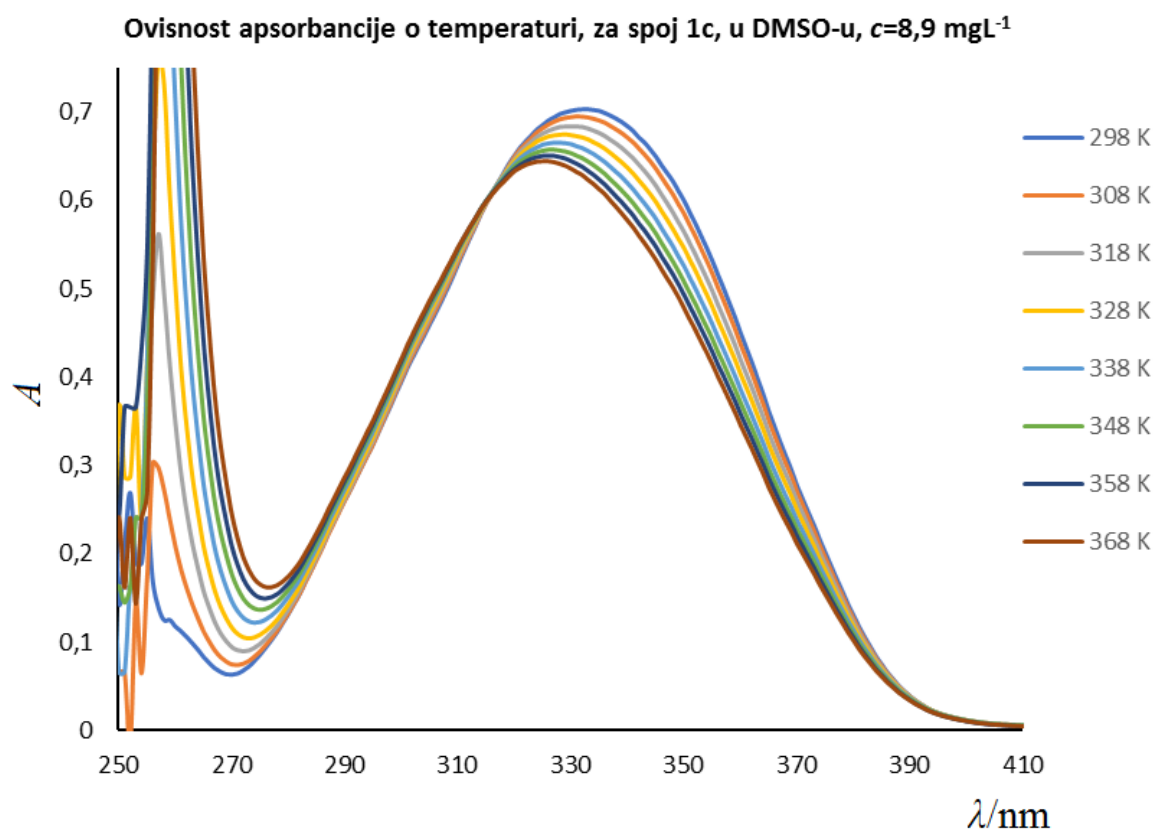
U tablici 4-10 prikazane su razlike apsorpcijskih maksimuma pri različitim temperaturama (368 K i 298 K, u DMSO-u, 308 K i 298 K, u kloroformu), za derivate pentan-2,4-diona i derivate 1-fenil-but-2-en-1-ona. Na slici 4-5 prikazani su spektri UV spojeva 1c i 2d u DMSO-u, a na slici 4-6, spojeva 1b i 2c, u kloroformu pri različitim temperaturama. Ostali spektri UV spojeva 1a-1d i 2a-2d, nalaze se u dodatku na slici 7-5 i 7-6.

Tablica 4-10: Razlika apsorpcijskih maksimuma ${}^T\Delta\lambda_{\max}$ u spektrima UV/VIS pri različitim temperaturama (368 K i 298 K, u DMSO-u, 308 K i 298 K, u kloroformu) derivata 1a-1d i 2a-2d.

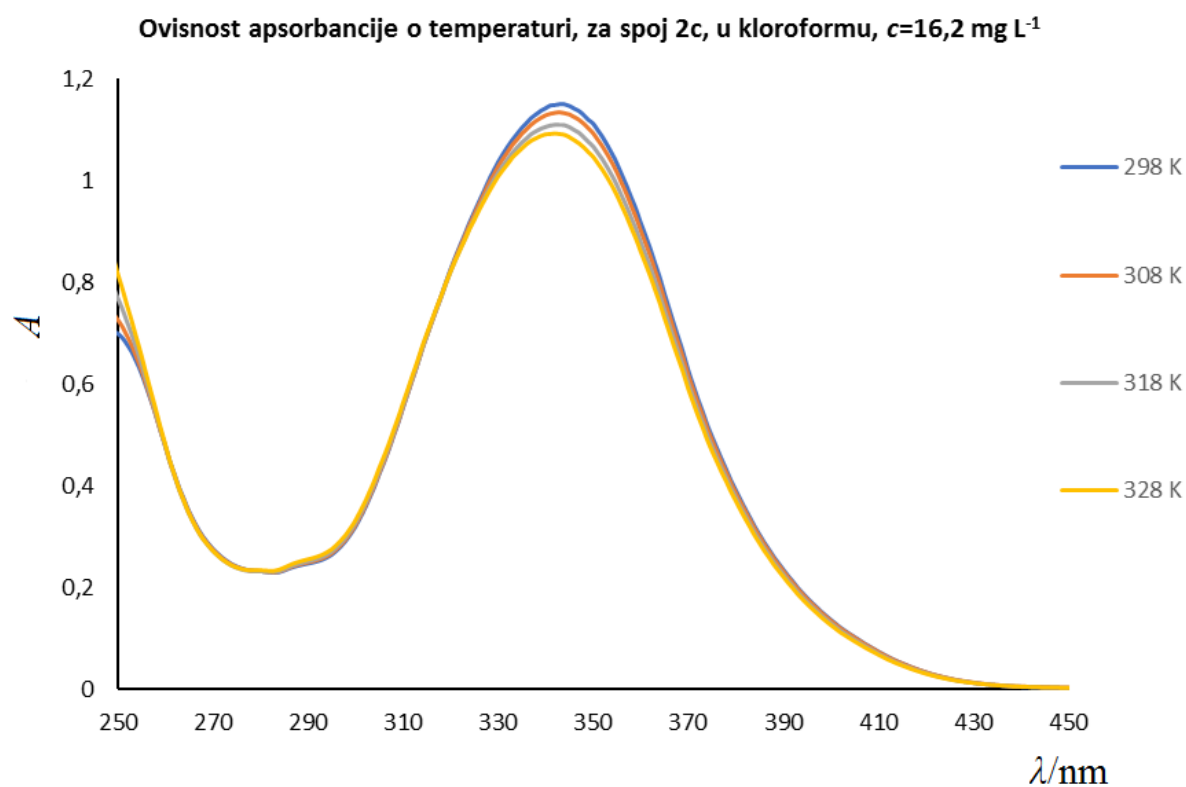
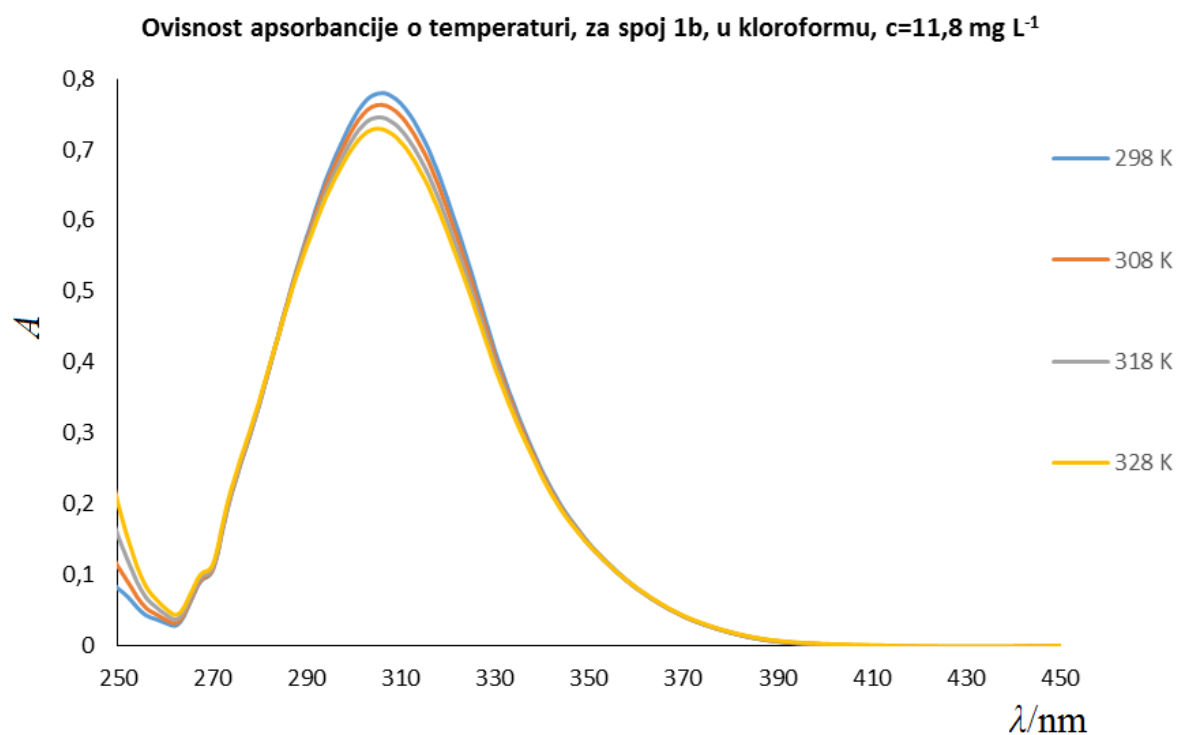
Spoj	${}^T\Delta\lambda_{\max} / \text{nm}$	
	DMSO	Kloroform
1a	-3	-1
1b	-7	-1
1c	-8	-2
1d	-11	-2
2a	-3	0
2b	-5	-1
2c	-6	-1
2d	-5	-

$${}^T\Delta\lambda_{\max} = \lambda_{\max}(368 \text{ K}) - \lambda_{\max}(298 \text{ K}), \text{ u DMSO-u,}$$

$${}^T\Delta\lambda_{\max} = \lambda_{\max}(308 \text{ K}) - \lambda_{\max}(298 \text{ K}), \text{ u kloroformu}$$



Slika 4-5: Spektri UV/VIS spojeva 1c i 2d, u DMSO-u pri različitim temperaturama.



Slika 4-6: Spektri UV/VIS spojeva 1b i 2c, u kloroformu pri različitim temperaturama.

U spektrima UV mjerenim pri različitim temperaturama opaža se crveni pomak apsorpcijskog maksimuma sa sniženjem temperature kao posljedica slabljenja vodikovih veza i njihovog kidanja. Najveći pomak opažen je za spoj 1d, koji za razliku od ostalih spojeva, umjesto metilne skupine, kao supstituent ima skupinu $-\text{NO}_2$. Pomaci derivata pentan-2-4-diona, u DMSO-u, su znatno veći od pomaka derivata 1-fenil-but-2-en-1-ona. U kloroformu pomaci derivata pentan-2-4-diona i derivata 1-fenil-but-2-en-1-ona su mali i ne razlikuju se međusobno.

4.2.2. Utjecaj koncentracije na kemijske pomake ^1H amidnih i hidroksilnih skupina derivata pentan-2-4-diona i 1-fenil-but-2-en-1-ona u otopini

Kako bi se istražio utjecaj koncentracije na strukturu i prirodu vodikovih veza derivata pentan-2-4-diona i derivata 1-fenil-but-2-en-1-ona u otopini, izmjerena je koncentracijska ovisnost kemijskih pomaka ^1H . Koncentracijska mjerenja provedena su u DMSO-u i CDCl_3 -u u koncentracijskom području od 0,5-20 g L^{-1} . Kemijski pomaci ^1H derivata pentan-2-4-diona u DMSO-u prikazani su u tablici 4-11, a kemijski pomaci ^1H derivata 1-fenil-but-2-en-1-ona u DMSO-u u tablici 4-12. Prošireni dio spektra NMR ^1H za spojeve 1c i 2c prikazan je na slici 4-7. Prošireni spektri za ostale spojeve 1a-1d i 2a-2d nalaze se u dodatku, na slici 7-7 i 7-8.

Tablica 4-11: Kemijski pomaci $\delta(^1\text{H})$ derivata pentan-2-4-diona u DMSO-u pri različitim koncentracijama u rasponu od 2 do 20 g L⁻¹.

Atom	1a $\delta(^1\text{H})/\text{ppm}$				1b $\delta(^1\text{H})/\text{ppm}$			
	2 g L ⁻¹	5 g L ⁻¹	10 g L ⁻¹	20 g L ⁻¹	2 g L ⁻¹	5 g L ⁻¹	10 g L ⁻¹	20 g L ⁻¹
1	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-
3	6,68	6,68	6,68	6,68	6,82	6,82	6,82	6,81
4	-	-	-	-	6,82	6,82	6,82	6,81
5	6,60	6,60	6,60	6,62	-	-	-	-
6	6,97	6,97	6,97	6,97	6,97	6,97	6,97	6,97
7	-	-	-	-	-	-	-	-
8	5,18	5,18	5,18	5,18	5,19	5,19	5,19	5,18
9	-	-	-	-	-	-	-	-
2 Me*	2,09	2,09	2,09	2,09	2,20	2,20	2,20	2,20
7 Me	1,77	1,76	1,76	1,76	1,96	1,96	1,96	1,96
9 Me	1,96	1,96	1,96	1,96	1,96	1,96	1,96	1,96
OH	9,44	9,44	9,44	9,44	9,63	9,62	9,63	9,62
NH	12,05	12,05	12,05	12,06	12,10	12,10	12,10	12,10

*u spoju 1b signal pripada skupini 5 Me, a u spoju 1c signal pripada skupini 4 Me

Atom	1c $\delta(^1\text{H})/\text{ppm}$				1d $\delta(^1\text{H})/\text{ppm}$			
	2 g L ⁻¹	5 g L ⁻¹	10 g L ⁻¹	20 g L ⁻¹	2 g L ⁻¹	5 g L ⁻¹	10 g L ⁻¹	20 g L ⁻¹
1	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-
3	6,73	6,73	6,73	6,73	7,07	7,07	7,07	7,07
4	-	-	-	-	7,96	7,96	7,96	7,96
5	6,60	6,60	6,61	6,60	-	-	-	-
6	7,02	7,02	7,02	7,02	8,07	8,08	8,07	8,07
7	-	-	-	-	-	-	-	-
8	5,17	5,17	5,17	5,17	5,33	5,33	5,32	5,32
9	-	-	-	-	-	-	-	-
2 Me*	2,22	2,22	2,22	2,21	-	-	-	-
7 Me	1,92	1,92	1,92	1,92	2,12	2,12	2,12	2,12
9 Me	1,96	1,96	1,96	1,95	2,02	2,02	2,02	2,01
OH	9,77	9,79	9,77	9,76	11,67	11,68	11,68	11,67
NH	12,05	12,04	12,05	12,05	12,28	12,28	12,28	12,28

*u spoju 1b signal pripada skupini 5 Me, a u spoju 1c signal pripada skupini 4 Me

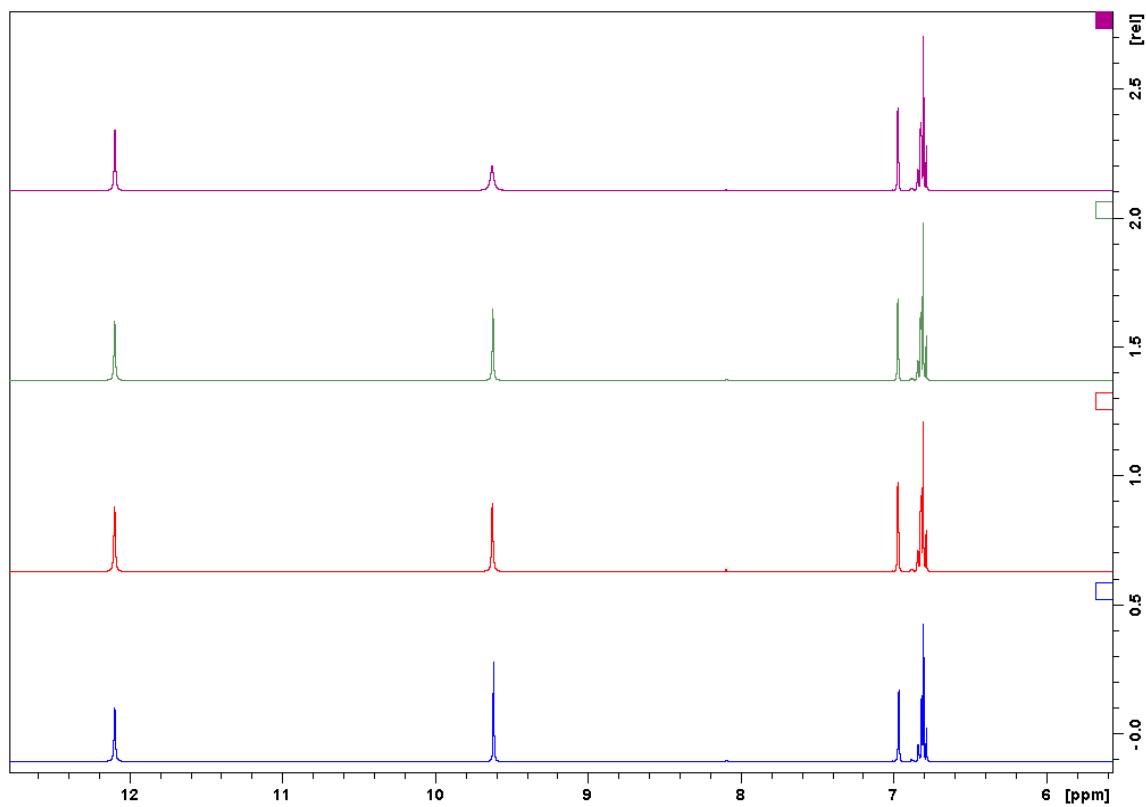
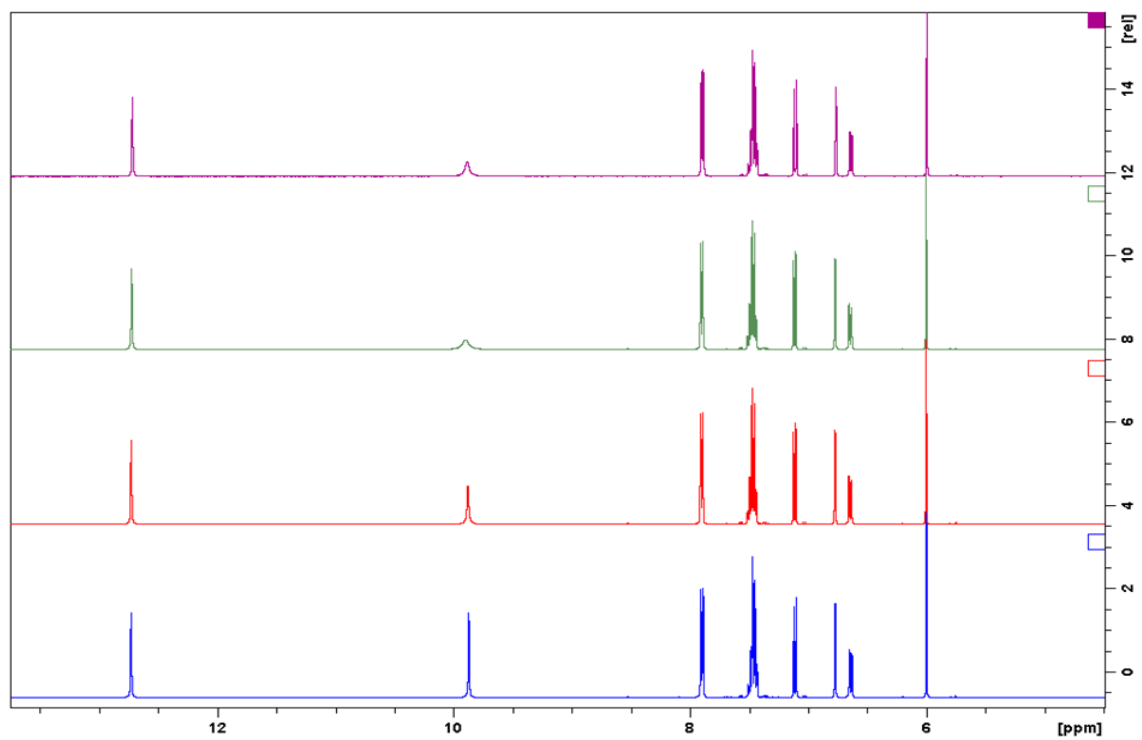
Tablica 4-12: Kemijski pomaci $\delta(^1\text{H})$ derivata 1-fenil-but-2-en-1-ona u DMSO-u pri različitim koncentracijama u rasponu od 2 do 20 g L⁻¹.

Atom	2a $\delta(^1\text{H})/\text{ppm}$				2b $\delta(^1\text{H})/\text{ppm}$			
	2 g L ⁻¹	5 g L ⁻¹	10 g L ⁻¹	20 g L ⁻¹	2 g L ⁻¹	5 g L ⁻¹	10 g L ⁻¹	20 g L ⁻¹
1	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-
3	6,71	6,72	6,72	6,72	6,86	6,86	6,86	6,86
4	-	-	-	-	6,86	6,86	6,86	6,86
5	6,64	6,65	6,65	6,64	-	-	-	-
6	7,06	7,07	7,06	7,06	7,07	7,07	7,07	7,07
7	-	-	-	-	-	-	-	-
8	6,01	5,97	6,02	6,02	6,02	6,02	6,02	6,02
9	-	-	-	-	-	-	-	-
1'	-	-	-	-	-	-	-	-
2'; 6'	7,91	7,92	7,91	7,91	7,91	7,91	7,92	7,91
3'; 5'	7,46	7,46	7,46	7,45	7,46	7,46	7,46	7,46
4'	7,47	7,48	7,48	7,48	7,48	7,48	7,48	7,48
2 Me*	2,16	2,16	2,16	2,16	2,22	2,23	2,23	2,23
7 Me	1,98	1,98	1,98	1,98	2,14	2,15	2,15	2,14
OH	9,48	9,49	9,49	9,48	9,73	9,74	9,74	9,74
NH	12,72	12,73	12,73	12,73	12,76	12,77	12,78	12,78

*u spoju 2b signal pripada skupini 5 Me, a u spoju 2c signal pripada skupini 4 Me

Atom	2c $\delta(^1\text{H})/\text{ppm}$				2d $\delta(^1\text{H})/\text{ppm}$			
	2 g L ⁻¹	5 g L ⁻¹	10 g L ⁻¹	20 g L ⁻¹	2 g L ⁻¹	5 g L ⁻¹	10 g L ⁻¹	20 g L ⁻¹
1	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-
3	6,77	6,78	6,78	6,77	7,12	7,12	7,12	7,12
4	-	-	-	-	8,00	8,02	8,00	8,00
5	6,64	6,65	6,65	6,64	-	-	-	-
6	7,12	7,11	7,11	7,11	8,17	8,17	8,18	8,18
7	-	-	-	-	-	-	-	-
8	6,00	6,01	6,01	6,00	6,16	6,17	6,17	6,17
9	-	-	-	-	-	-	-	-
1'	-	-	-	-	-	-	-	-
2'; 6'	7,91	7,91	7,90	7,90	7,95	7,94	7,95	7,95
3'; 5'	7,45	7,46	7,46	7,45	7,48	7,49	7,49	7,48
4'	7,48	7,48	7,48	7,47	7,50	7,51	7,50	7,50
2 Me*	2,24	2,25	2,25	2,24	-	-	-	-
7 Me	2,10	2,11	2,11	2,10	2,29	2,30	2,29	2,29
OH	9,89	9,90	9,88	9,88	11,77	11,79	11,78	11,78
NH	12,72	12,73	12,73	12,73	12,92	12,93	12,92	12,92

*u spoju 2b signal pripada skupini 5 Me, a u spoju 2c signal pripada skupini 4 Me

**1c****2c**

Slika 4-7: Prošireni dio spektra NMR ^1H za spoj 1c i 2c, u DMSO-u, pri različitim koncentracijama (plavo- 20 g L^{-1} , crveno- 10 g L^{-1} , zeleno- 5 g L^{-1} , ljubičasto- 2 g L^{-1}).

U tablici 4-13 prikazane su razlike kemijskih pomaka pri najvišoj i najnižoj koncentraciji (2 g L^{-1} i 20 g L^{-1}), za hidroksilni i amski proton u DMSO-u.

Tablica 4-13: Razlika kemijskih pomaka ${}^c\Delta\delta$ (2 g L^{-1} i 20 g L^{-1}) skupina OH i NH u derivatima 1a-1d i 2a-2d, u DMSO-u.

Spoj	${}^c\Delta\delta / \text{ppm}$	
	OH	NH
1a	0,00	-0,01
1b	0,01	0,00
1c	0,01	0,00
1d	0,00	0,00
2a	0,00	-0,01
2b	-0,01	-0,02
2c	0,01	-0,01
2d	-0,01	0,00

$({}^c\Delta\delta = \delta({}^1\text{H}, 2 \text{ g L}^{-1}) - \delta({}^1\text{H}, 20 \text{ g L}^{-1}))$

Kemijski pomaci ${}^1\text{H}$ derivata pentan-2-4-diona u CDCl_3 -u prikazani su u tablici 4-14, a kemijski pomaci ${}^1\text{H}$ derivata 1-fenil-but-2-en-1-ona u CDCl_3 -u u tablici 4-15. Prošireni dio spektra NMR ${}^1\text{H}$ za spoj 1b i 2b prikazan je na slici 4-8. Prošireni spektri za ostale spojeve 1a-1d i 2a-2d nalaze se u dodatku, na slici 7-9 i 7-10.

Tablica 4-14: Kemijski pomaci $\delta(^1\text{H})$ derivata pentan-2-4-diona u CDCl_3 -u pri različitim koncentracijama u rasponu od 0,5 do 20 g L^{-1} .

Atom	1a				1b			
	$\delta(^1\text{H})/\text{ppm}$				$\delta(^1\text{H})/\text{ppm}$			
	2 g L^{-1}	5 g L^{-1}	10 g L^{-1}	20 g L^{-1}	2 g L^{-1}	5 g L^{-1}	10 g L^{-1}	20 g L^{-1}
1	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-
3	6,89	6,89	6,76	6,77	6,91	6,88	6,89	6,89
4	-	-	-	-	7,01	6,98	6,97	6,97
5	6,66	6,67	6,69	6,72	-	-	-	-
6	6,74	6,75	6,87	6,86	6,87	6,83	6,82	6,81
7	-	-	-	-	-	-	-	-
8	5,18	5,18	5,18	5,19	5,27	5,19	5,15	5,14
9	-	-	-	-	-	-	-	-
2 Me*	-	2,12	2,12	2,12	2,28	2,25	2,24	2,24
7 Me	-	1,80	1,81	1,81	1,85	1,83	1,83	1,83
9 Me	-	2,10	2,09	2,08	2,12	2,07	2,06	2,05
OH	6,45	7,26	7,93	8,36	6,31	7,60	8,38	8,81
NH	12,05	12,05	12,05	12,06	11,74	11,68	11,67	11,66

*u spoju 1b signal pripada skupini 5 Me, a u spoju 1c signal pripada skupini 4 Me

Atom	1c				1d		
	$\delta(^1\text{H})/\text{ppm}$				$\delta(^1\text{H})/\text{ppm}$		
	0,5 g L^{-1}	1 g L^{-1}	1,5 g L^{-1}	20 g L^{-1}	0,5 g L^{-1}	1 g L^{-1}	1,6 g L^{-1}
1	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-
3	6,83	6,83	6,83	6,81	-	7,10	7,10
4	-	-	-	-	-	8,10	8,10
5	6,71	6,70	6,70	6,67	-	-	-
6	6,93	6,92	6,92	6,89	-	8,06	8,06
7	-	-	-	-	-	-	-
8	5,27	5,25	5,24	5,21	-	5,35	5,34
9	-	-	-	-	-	-	-
2 Me*	2,33	2,33	2,33	2,31	-	-	-
7 Me	1,83	1,83	1,83	1,80	-	2,02	2,03
9 Me	2,12	2,11	2,11	2,08	-	2,17	2,17
OH	6,30	6,76	7,03	7,20	-	9,66	9,89
NH	11,66	11,66	11,65	11,62	-	12,04	12,04

*u spoju 1b signal pripada skupini 5 Me, a u spoju 1c signal pripada skupini 4 Me

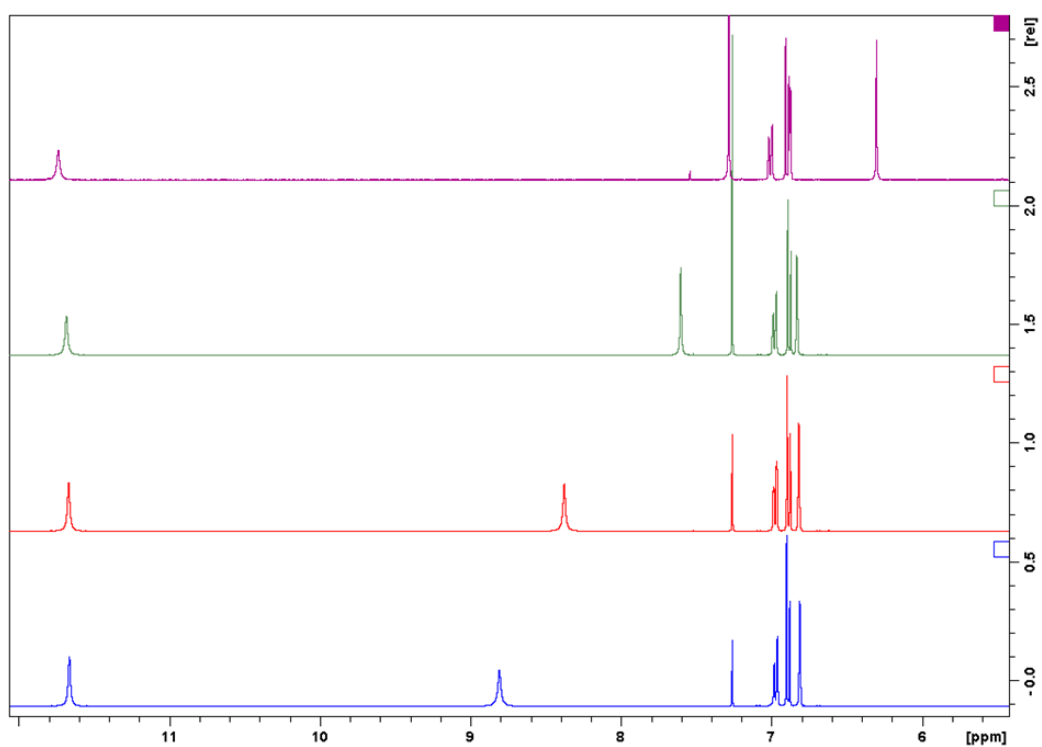
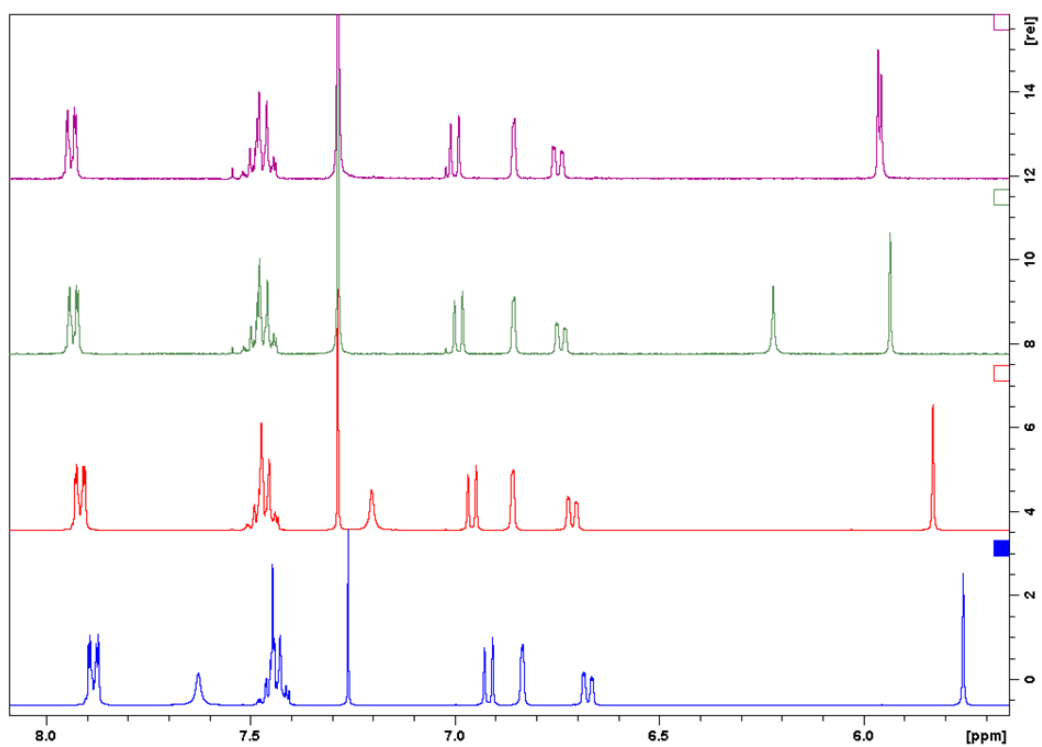
Tablica 4-15: Kemijski pomaci $\delta(^1\text{H})$ derivata 1-fenil-but-2-en-1-ona u CDCl_3 -u pri različitim koncentracijama u rasponu od 0,5 do 20 g L^{-1} .

Atom	2a				2b			
	$\delta(^1\text{H})/\text{ppm}$				$\delta(^1\text{H})/\text{ppm}$			
	1g L ⁻¹	2 g L ⁻¹	4 g L ⁻¹	20 g L ⁻¹	2 g L ⁻¹	5 g L ⁻¹	10 g L ⁻¹	20 g L ⁻¹
1	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-
3	6,77	6,77	6,78	6,75	6,99	6,94	6,95	6,92
4	-	-	-	-	7,02	7,01	7,00	6,97
5	6,70	6,70	6,70	6,57	-	-	-	-
6	7,0	6,98	6,96	6,90	6,90	6,89	6,87	6,83
7	-	-	-	-	-	-	-	-
8	5,90	5,90	5,90	5,88	5,87	5,81	5,74	5,68
9	-	-	-	-	-	-	-	-
1'	-	-	-	-	-	-	-	-
2'; 6'	7,94	7,94	7,94	7,90	7,91	7,91	7,90	7,87
3'; 5'	7,45	7,45	7,45	7,43	7,41	7,45	7,45	7,42
4'	7,47	7,47	7,47	7,45	7,48	7,47	7,47	7,43
2 Me*	2,20	2,20	2,17	2,10	2,27	2,28	2,28	2,24
7 Me	1,97	1,97	1,97	1,95	1,87	1,80	1,74	1,67
OH	-	-	-	-	6,30	7,22	7,79	8,17
NH	12,66	12,64	12,63	12,56	12,35	12,36	12,35	12,32

*u spoju 2b signal pripada skupini 5 Me, a u spoju 2c signal pripada skupini 4 Me

Atom	2c				2d			
	$\delta(^1\text{H})/\text{ppm}$				$\delta(^1\text{H})/\text{ppm}$			
	0,5g L ⁻¹	3,3g L ⁻¹	6 g L ⁻¹	20 g L ⁻¹	2 g L ⁻¹	5 g L ⁻¹	10 g L ⁻¹	20 g L ⁻¹
1	-	-	-	-				
2	-	-	-	-				
3	6,85	6,85	6,85	6,83				
4	-	-	-	-				
5	6,74	6,73	6,70	6,67				
6	7,00	6,98	6,95	6,91				
7	-	-	-	-				
8	5,95	5,93	5,83	5,75				
9	-	-	-	-				
1'	-	-	-	-				
2'; 6'	7,93	7,93	7,91	7,88				
3'; 5'	7,46	7,46	7,45	7,43				
4'	7,48	7,48	7,47	7,44				
2 Me*	2,35	2,34	2,33	2,30				
7 Me	1,59	1,60	1,63	1,63				
OH	5,96	6,22	7,21	7,63				
NH	12,32	12,32	12,32	12,30				

*u spoju 2b signal pripada skupini 5 Me, a u spoju 2c signal pripada skupini 4 Me

**1b****2c**

Slika 4-8: Prošireni dio spektra NMR ^1H spoja 1b i 2c, u CDCl_3 -u, pri različitim koncentracijama (1b::plavo 20 g L^{-1} , crveno 10 g L^{-1} , zeleno 5 g L^{-1} , ljubičasto 2 g L^{-1} , 2c:plavo 20 g L^{-1} , crveno 6 g L^{-1} , zeleno $3,3 \text{ g L}^{-1}$, ljubičasto $0,5 \text{ g L}^{-1}$).

U tablici 4-16 prikazane su razlike kemijskih pomaka pri najvišoj i najnižoj koncentraciji (pri 2 g L^{-1} i 20 g L^{-1}), za hidroksilni i aminijski proton u CDCl_3 -u.

Tablica 4-16: Razlika kemijskih pomaka $^c\Delta\delta$ (pri 2 g L^{-1} i 20 g L^{-1}) skupina OH i NH u derivatima 1a-1d i 2a-2d, u CDCl_3 -u.

Spoj	$^c\Delta\delta / \text{ppm}$	
	OH	NH
1a	-1,91	-0,01
1b	-2,50	0,08
1c	-0,17	0,03
1d	-0,44*	-0,01
2a	-	0,08
2b	-1,87	0,03
2c	-1,67**	0,02

$(^c\Delta\delta = \delta(^1\text{H}, 2 \text{ g L}^{-1}) - \delta(^1\text{H}, 20 \text{ g L}^{-1}))$, $(^*\Delta\delta = \delta(^1\text{H}, 0,5 \text{ g L}^{-1}) - \delta(^1\text{H}, 1,6 \text{ g L}^{-1}))$,
 $(^{**}\Delta\delta = \delta(^1\text{H}, 0,5 \text{ g L}^{-1}) - \delta(^1\text{H}, 20 \text{ g L}^{-1}))$

Vrijednosti kemijskih pomaka protona NH i OH u DMSO-u ne pokazuju bitne promjene s promjenom koncentracije spojeva 1a-1d i 2a-2d. S druge strane, u CDCl_3 -u, vrijednost kemijskog pomaka protona OH se s povećanjem koncentracije pomiče prema višim ppm vrijednostima. Najveća razlika kemijskog pomaka $^c\Delta\delta$ ($^c\Delta\delta = \delta(^1\text{H}, 2 \text{ g L}^{-1}) - \delta(^1\text{H}, 20 \text{ g L}^{-1})$) za OH proton iznosi $-2,50 \text{ ppm}$ za spoj 1b. Za protone NH razlika u vrijednosti kemijskih pomaka s promjenom koncentracije spoja 1a-1d i 2a-2c je nezamjetna. Ova zapažanja upućuju na činjenicu da protoni NH formiraju jaku intramolekulsku vodikovu vezu tipa $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$, u oba otapala. U DMSO-u nema razlike u kemijskim pomacima protona OH, s promjenom koncentracije, što upućuje na postojanje relativno jake intermolekulske vodikove veze između molekula otapala i molekula spojeva 1a-1d i 2a-2d. Ukoliko postoje dodatne interakcije između dviju molekula samih spojeva (1a-1d i 2a-2d) na ovaj način ih teško možemo detektirati zbog velikog suviška molekula DMSO-a.

Vrijednosti kemijskog pomaka protona OH u kloroformu upućuju na prisutnost intermolekulske vodikove veze između molekula spojeva 1a-1d i 2a-2c, obzirom da povećanjem koncentracije spoja intermolekulska vodikova veza jača (kemijski pomak se

pomiče prema višim vrijednostima ppm). Prisutnost intermolekulske vodikove veze između molekula kloroforma i molekula spojeva 1a-1d i 2a-2c ne mogu se isključiti, ali je očito ta intermolekulska vodikova veza preslaba da bi mogla konkurirati intermolekulske vodikove vezi između dvije molekule spojeva 1a-1d i 2a-2c. Kako je topljivost spojeva 1a-1d i 2a-2c u kloroformu različita, koncentracijska mjerenja su napravljena u skladu s time. Iz dobivenih rezultata možemo zaključiti kako priroda samog supstituenta na benzenskom prstenu nema značajan utjecaj na jačinu intermolekulske vodikove veze u kloroformu, za spojeve 1a-1d i 2a-2c.

Općenito, vodikove veze $N-H\cdots O$ u enaminonima dovode do nastanka šesteročlanog cikličkog prstena i prisutnosti klasičnog RAHB sustava. Pregledom kristalografske baze podataka ustanovljeno je da se intramolekulska RAHB veza $N-H\cdots O/O-H\cdots N$ najčešće povezuje s tautomernim sustavima enaminon \leftrightarrow iminoenol (slika 2-22-b₁), ketohidrazon \leftrightarrow azoenol (slika 2-22-b₂). Koji tautomer će egzistirati i koliko jaka će biti vodikova veza, ne ovisi o samom tautomernom sustavu, već je puno češće posljedica prisutnih supstituenata.⁴⁴

Efekt RAHB se opaža u čvrstom stanju, što se eksperimentalno utvrđuje podacima dobivenim iz kristalne strukture, ali se isto tako opaža i u otopini pomoću spektroskopskih parametara. Prilikom stvaranja vodikve veze u keto-aminskoj tautomernoj formi β -enaminona može doći do slabljenja intenziteta signala IR istezanja $\tilde{\nu}(N-H)$ i $\tilde{\nu}(C=O)$ te pomaka $\delta(N-H)$ i $\delta(=C_1-H)$ signala NMR 1H prema višim ppm vrijednostima. S druge strane ako je enol-iminska tautomerna forma dominantna, prilikom stvaranja vodikve veze dolazi do smanjenja intenziteta signala IR istezanja $\tilde{\nu}(O-H)$ i pomaka $\delta(O-H)$ i $\delta(=C_2-H)$ signala NMR 1H prema višim ppm vrijednostima, što jasno upućuje na prisutnost efekta RAHB (slika 2-20). Tako već spomenuti derivati β -enaminona s tautomernom formom (slika 2-27- spojevi a-d) posjeduju jednu od najkraćih intermolekulskih vodikovih veza $N-H\cdots O$ ikad ustanovljenih ($2,522 \text{ \AA} \leq d(N\cdots O) \leq 2,563 \text{ \AA}$), što je povezano s delokalizacijom π -konjugiranog β -enaminonskog sustava $O=C-C=C-NH$.¹⁸ To je potvrđeno i na temelju podataka dobivenih spektroskopijom NMR i IR (Tablica 2-4). U spektru NMR 1H derivata β -enaminona (slika 2-27- spojevi a-d) opažene su vrijednosti kemijskih pomaka od 14,2-15,9 ppm (u odnosu na 7-9 ppm za slabe vodikove veze) i crveni pomak $\tilde{\nu}_{NH}$ frekvencije istezanja od 2602-2870 cm^{-1} (u odnosu na otprilike 3400 cm^{-1} za slobodne $N-H$).¹⁸ Analiza kristalne strukture obično prati duljinu vodikove veze $N-H\cdots O$ koja se kreće u rasponu od 2,53-2,72 \AA , i jako je ovisna o kemijskoj prirodi supstituenata. Dolazi do skraćivanja takve veze, u odnosu na nerezonantne sustave,

kao posljedica jačanja veze. Rezultati dobiveni NMR spektroskopijom ukazuju na prisutnost intramolekulske RAHB veze $N-H\cdots O/O-H\cdots N$ u istraživanim spojevima 1a-1d i 2a-2d, što je u suglasju s rezultatima dobivenim u čvrstom stanju.⁷⁰

Rezultatima NMR istraživanja jasno je pokazano da u istraživanim sustavima protoni NH formiraju jaku intramolekulsku vodikovu vezu tipa $NH\cdots O=C$, u oba otapala. S druge strane, protoni OH sudjeluju u intermolekularnoj vodikovoj vezi s molekulama otapala u DMSO-u, dok se u kloroformu najvjerojatnije formiraju intermolekulske vodikove veze između dvije molekule, iako se interakcije s molekulama otapala ne mogu u potpunosti isključiti. To se slaže i s rezultatima konformacijske analize koji će biti raspravljani u poglavlju 4.4.

Još jedna metoda kojom možemo istraživati utjecaj koncentracije na strukturu vodikovih veza u otopini je spektroskopija UV, pa je tako izmjerena koncentracijska ovisnost apsorpcijskih maksimuma λ_{max} . Koncentracijska mjerenja provedena su u DMSO-u i kloroformu, u koncentracijskom području od 1,24 do 24,64 mg L⁻¹. Izmjerene vrijednosti λ_{max} u spektru UV/VIS derivata pentan-2-4-diona i derivata 1-fenil-but-2-en-1-ona u DMSO-u prikazane su u tablici 4-17, a izmjerene vrijednosti λ_{max} u spektru UV/VIS derivata pentan-2-4-diona i derivata 1-fenil-but-2-en-1-ona u kloroformu prikazane su u tablici 4-18.

Tablica 4-17: Izmjereni λ_{max} spektara UV/VIS derivata pentan-2-4-diona i 1-fenil-but-2-en-1-ona u DMSO pri različitim koncentracijama (točne koncentracije prikazane su u tablici 7-1).

<i>c</i> /mg L ⁻¹	λ /nm (DMSO)							
	1a	1b	1c	1d	2a	2b	2c	2d
c5	310	327	330	338	358	372	368	372
c4	309	327	331	337	356	369	367	372
c3	311	327	329	332	355	368	367	371
c2	311	327	330	331	355	368	368	369
c1	311	329	333	331	355	368	368	369

* c₁- najveća koncentracija, c₅-najmanja koncentracija

Tablica 4-18: Izmjereni λ_{max} spektara UV/VIS derivata pentan-2-4-diona i 1-fenil-but-2-en-1-ona u kloroformu pri različitim koncentracijama (točne koncentracije prikazane su u tablici 7-2).

$c/\text{mg L}^{-1}$	$\lambda/\text{nm (CHCl}_3\text{)}$							
	1a	1b	1c	1d	2a	2b	2c	2d
c5	312	304	306	303	350	344	342	
c4	313	305	305	303	350	342	343	netopljiv
c3	314	305	306	303	350	342	343	
c2	315	304	306	303	350	342	343	
c1	313	305	306	304	350	342	343	

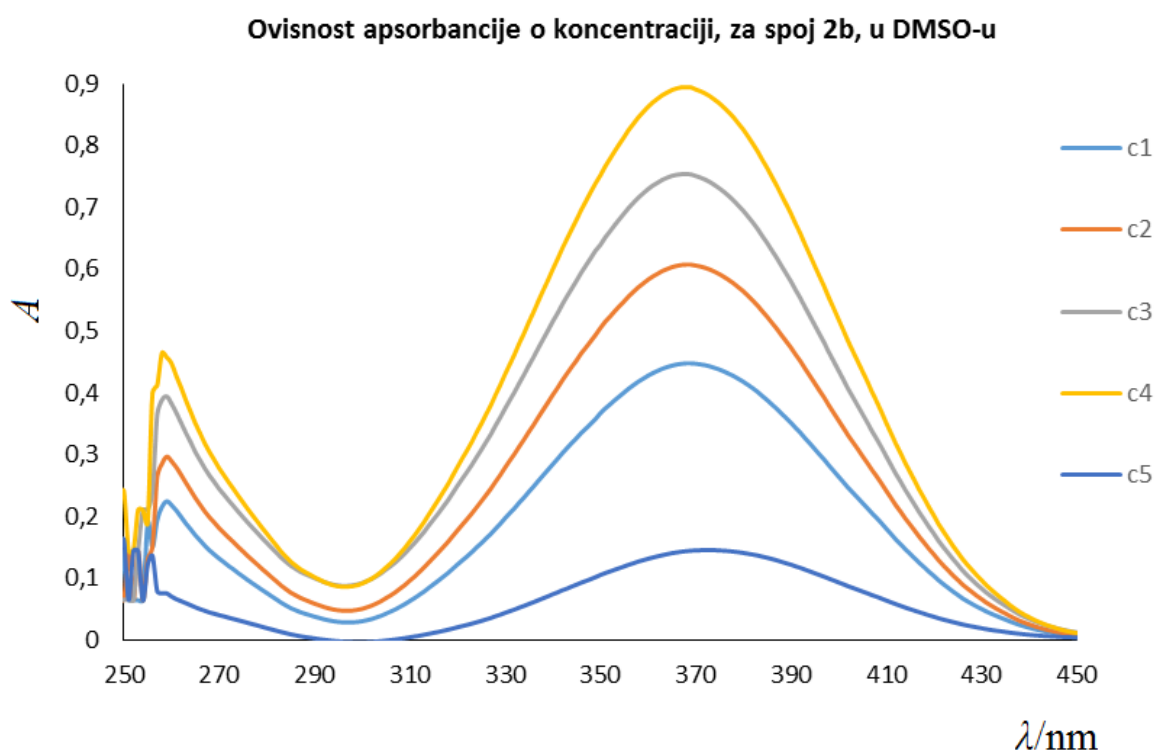
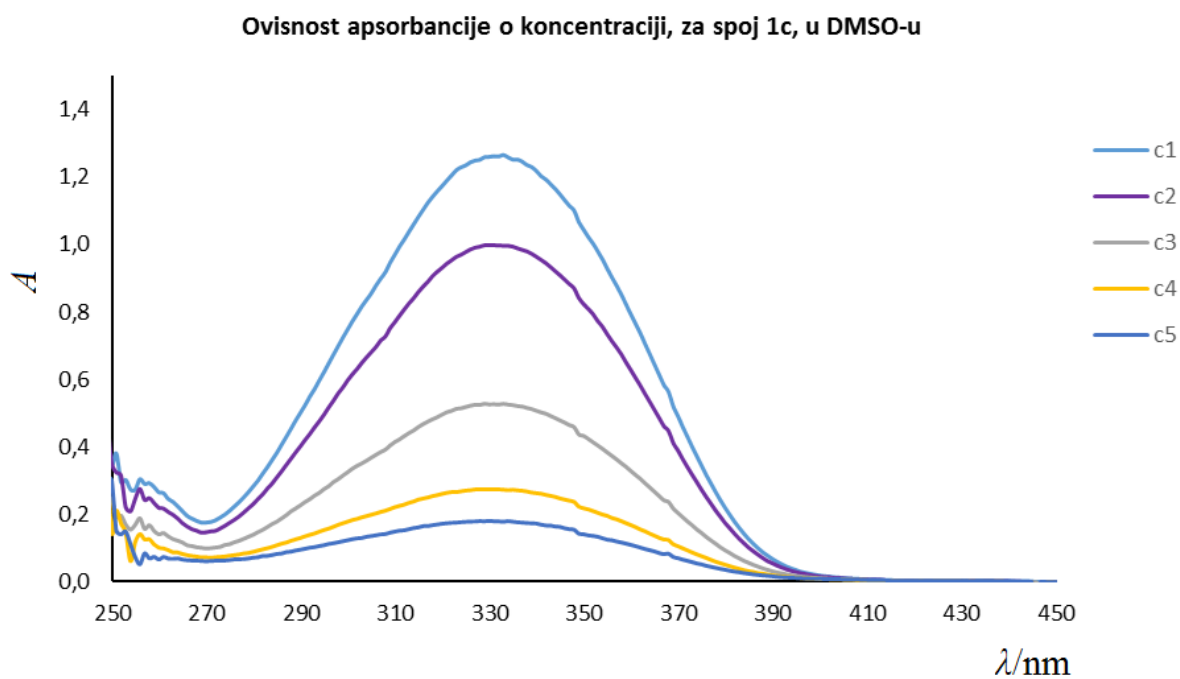
* c₁- najveća koncentracija, c₅-najmanja koncentracija

U tablici 4-19 prikazane su razlike apsorpcijskih maksimuma pri najvišoj i najnižoj koncentraciji, u DMSO-u i kloroformu, za derivate pentan-2,4-diona i derivate 1-fenil-but-2-en-1-ona. Na slici 4-9 prikazani su spektri UV spojeva 1c i 2b, u DMSO-u pri različitim koncentracijama, a na slici 4-10 prikazani su spektri UV spojeva 1b i 2c, u kloroformu pri različitim koncentracijama. Spektri UV ostalih spojeva 1a-1d i 2a-2d nalaze se na slikama 7-11 i 7-12.

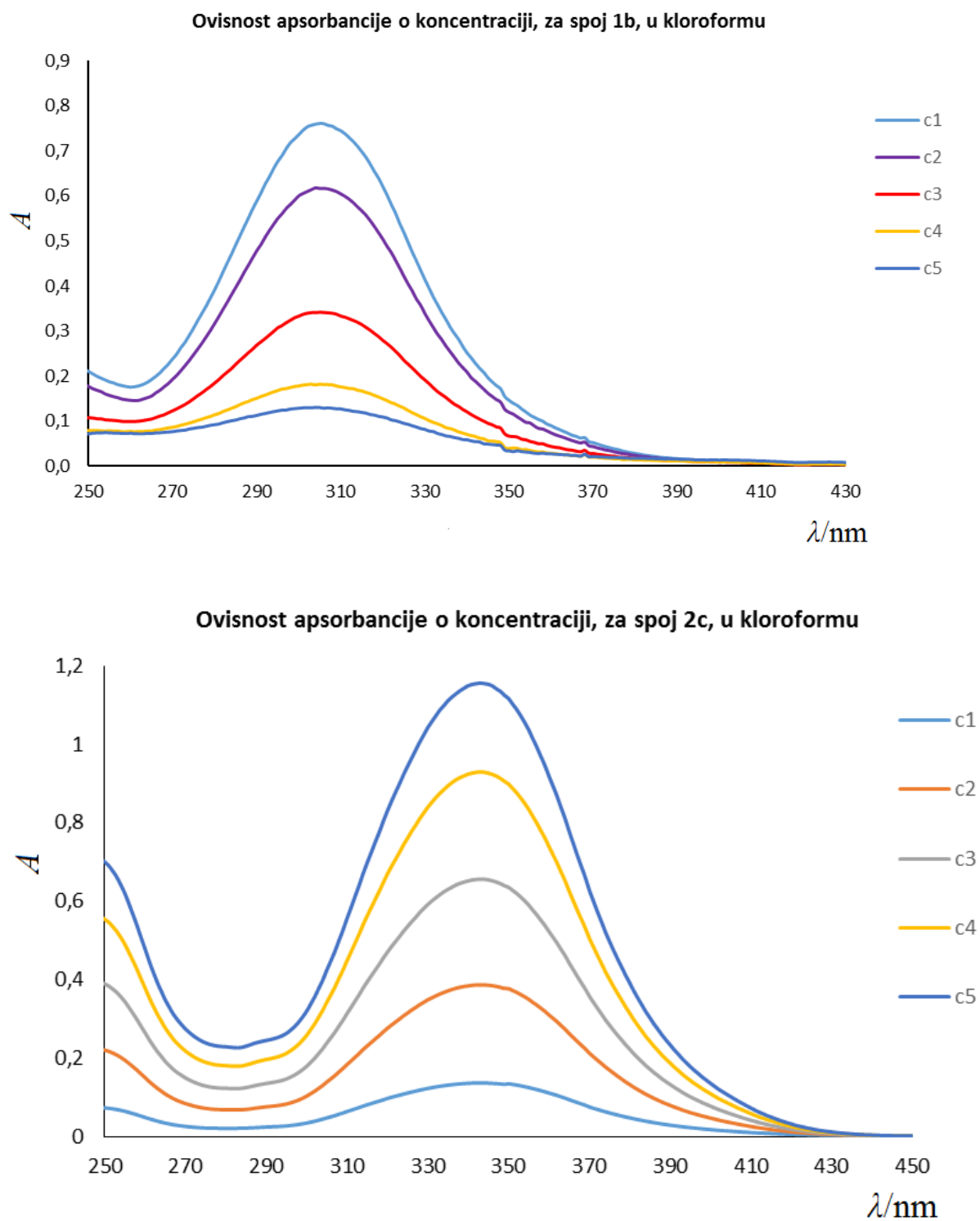
Tablica 4-19: Razlika apsorpcijskog maksimuma ${}^T\Delta\lambda_{max}$ (pri različitim koncentracijama (c₁ i c₅) koje su prikazane u tablicama 7-1 i 7-2) u spektrima UV/VIS derivata 1a-1d i 2a-2d, u DMSO-u i kloroformu.

Spoj	${}^c\Delta\lambda / \text{nm}$	
	$\lambda_{max}(\text{DMSO})$	$\lambda_{max}(\text{kloroform})$
1a	1	-1
1b	2	-1
1c	3	0
1d	-7	-1
2a	-3	0
2b	-4	+2
2c	0	-1
2d	-3	-

$$({}^c\Delta\lambda = \lambda_{max}(c_5) - \lambda_{max}(c_1))$$



Slika 4-9: Spektri UV/VIS spojeva 1c i 2b, u DMSO-u pri različitim koncentracijama.



Slika 4-10: Spektri UV/VIS spojeva 1b i 2c, u kloroformu pri različitim koncentracijama.

Vrijednosti apsorpcijskih maksimuma λ_{max} u spektrima UV/VIS, u kloroformu ne pokazuju bitne promjene u ovisnosti o koncentraciji otapala. U DMSO-u spojevi 1a-1c pokazuju slabi crveni pomak do 3 nm, dok spojevi 1d, 2a, 2b i 2d pokazuju nešto veći plavi pomak do 7 nm. S obzirom da se radi o vrlo malim pomacima apsorpcijskog maksimuma prilikom povećanja koncentracije spojeva nije moguće jednoznačno pojasniti ove promjene.

4.3. Istraživanje vodikove veze u čvrstom stanju

Vibracijska spektroskopija, je još jedna učinkovita metoda kojom se mogu izučavati vodikove veze. Na položaj vibracijske vrpce mogu utjecati konjugacija, induktivni i rezonantni efekti, ali i postojanje intra- odnosno intermolekulske vodikove veze. Tako se vibracije funkcijskih skupina koje sudjeluju u vodikovoj vezi, konjugaciji ili rezonanciji nalaze pri nižim valnim brojevima od funkcijskih skupina koje se ne nalaze u navedenim interakcijama.

Kao što je poznato iz literature, karakteristična apsorpcijska vrpca karbonilne skupine (C=O) očekuju se u području od 1750 do 1650 cm^{-1} , a karakteristična apsorpcijska vrpca dvostruke veze (C=C) očekuju se u području od 1670 do 1610 cm^{-1} . Karbonilni atom (C=O) u konjugaciji s dvostrukom vezom (C=C) rezultira pomakom apsorpcijske vrpce u područje 1685-1666 cm^{-1} .

Kako bi se dobio bolji uvid u strukturu i prirodu vodikovih veza u istraživanim derivatima, snimljeni su spektri IR i Ramanovi spektri, u čvrstom stanju. U spektrima svih istraživanih derivata, 1a-1d i 2a-2d, opažena je apsorpcijska vrpca jakog intenziteta u području 1606-1584 cm^{-1} koja odgovara karbonilnoj skupini (C=O) uključenoj u intramolekulsku vodikovu vezu. Još jedna apsorpcijska vrpca jakog intenziteta opažena je u području između 1554-1528 cm^{-1} te je pripisana vibraciji istezanja dvostruke veze (C=C). U tom području pomak $\tilde{\nu}$ prema nižim vrijednostima karakterističan je za sustave s proširenom π -konjugacijom. Vibracijske vrpce spojeva 1a-1c i spojeva 2a-2c imaju sličnu vrijednost za skupinu C=O, 1584-1606 cm^{-1} , dok za spojeve 1d i 2d ta vrijednost iznosi 1502 odnosno 1500 cm^{-1} , što možemo pripisati prirodi supstituenta, s obzirom da spojevi 1d i 2d imaju na benzenskom prstenu supstituiranu skupinu $-\text{NO}_2$, a ostali spojevi metilnu skupinu. Slično je i s vibracijskim vrpčama istezanja dvostruke veze (C=C), gdje se vrijednosti za spojeve 1a-1c i spojeve 2a-2c kreću u rasponu od 1554 do 1528 cm^{-1} , dok za spojeve 1d i 2d ta vrijednost iznosi 1440 odnosno 1441 cm^{-1} , što možemo pripisati utjecaju supstituenta. U području 3600-2700 cm^{-1} nalazi se široka apsorpcijska vrpca manjeg intenziteta koja se pripisuje vibracijama istezanja skupine N-H u vodikovoj vezi. Vrpce između 700-800 cm^{-1} pripisuju se vibracijama savijanja keto-enaminske forme C=C-H i aromatskim protonima fenilnog prstena.

U tablici 4-20 nalaze se IR i Raman karakteristične apsorpcijske vrpce za derivate pentan-2-4-diona, a u tablici 4-21 za derivate 1-fenil-but-2-en-1-ona. Spektri IR prikazani su na slici 4-11 za spojeve 1c i 2c, a Ramanovi spektri za spojeve 1c i 2c prikazani su na slici 4-12. Spektri IR ostalih spojeva 1a-1d i 2a-2d nalaze se na slici 7-13 a Ramanovi spektri na slici 7-14. Asignacija je napravljena analogno literaturnim podacima.

Tablica 4-20: Karakteristične vibracijske vrpce ($\tilde{\nu}$) u spektrima IR i Raman derivata pentan-2-4-diona.

Način vibriranja	1a		1b		1c		1d	
	$\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$		$\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$		$\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$		$\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$	
	IR	Raman	IR	Raman	IR	Raman	IR	Raman
$\delta(=\text{CH})_{\text{o.o.p.}}$ *	779 m, 919 m	732 m	778 m, 944 m	794 w	746 m, 940 m	744 m, 787 m	745 m, 822 m, 966 m	806 w, 826 w
$\nu(\text{C}-\text{O})$	1197 s, 1295 s	1206 m, 1289 s	1197 m, 1286 s	1213 w, 1291 s	1210 s, 1285 s	1203 m	872 m, 886 m	889 w
$\nu(\text{C}-\text{N})$	1313 s	–	1319 s	–	1303 s	1302 s	1226 s, 1293 s	1212 w, 1298 s
$\delta(\text{CH}_3),$ $\delta(\text{CH}_2)$	1361 s, 1429 m	1362 w, 1376 w	1360 m, 1429 m	1380 w	1360 m, 1376 m, 1430 m	1356 m	1329 s	1326s
$\nu(\text{C}=\text{C})$	1538s	1531 m	1554 s	1530 m	1528 s	–	1379 m, 1440 m	1386 w, 1442 w
$\nu(\text{C}=\text{O})$	1595 s	1596 m	1606 s	1613 s	1596 s	1599 s	1502 s	1503 w
$\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{alifatski}}$	2919 m, 2973 m	2910 m	2878 m, 2978 m	2918 m	2749 m, 2791 m	2931 s, 2966 m	1533 m	1534 m
$\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{aromatski}}$	3030 m	3047 w	3010 m, 3082 m	3032 w, 3082 w	3008 m, 3070 m	3017 w, 3063 w	1596 s	1609 m
$\nu(\text{O}-\text{H}),$ $\nu(\text{N}-\text{H})$	(2500– 3600) s	–	(2400– 3600) s	–	(2400– 3500) s	–	2927 w, 2973 w	2921 m, 2966 w

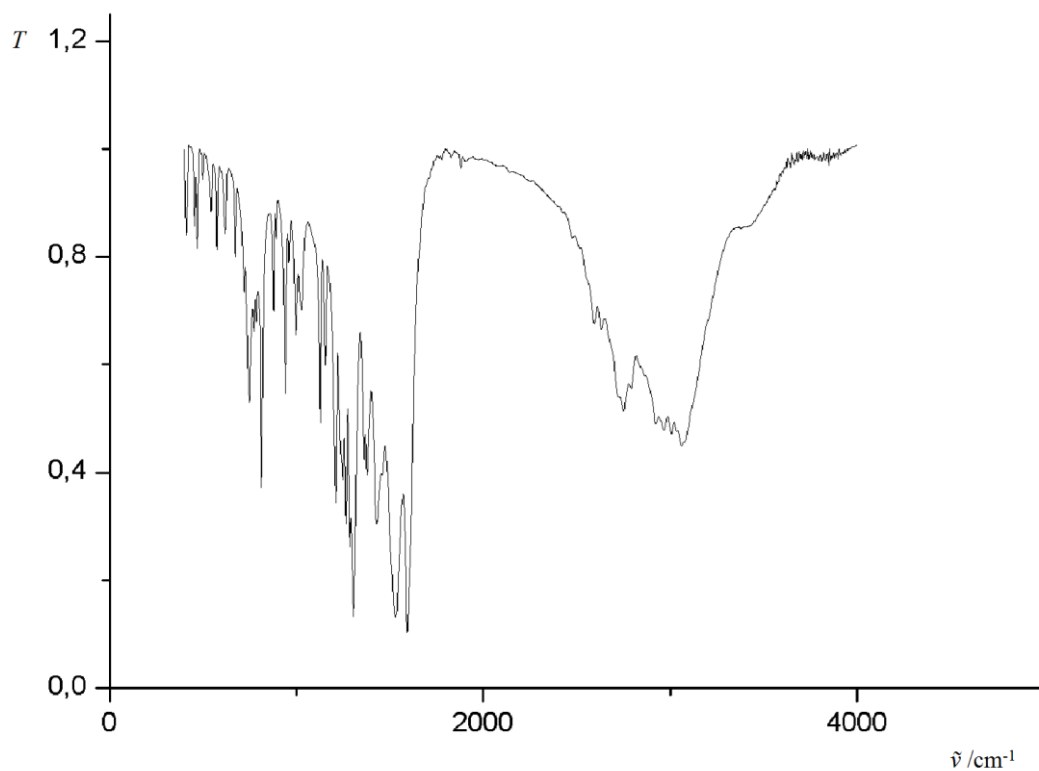
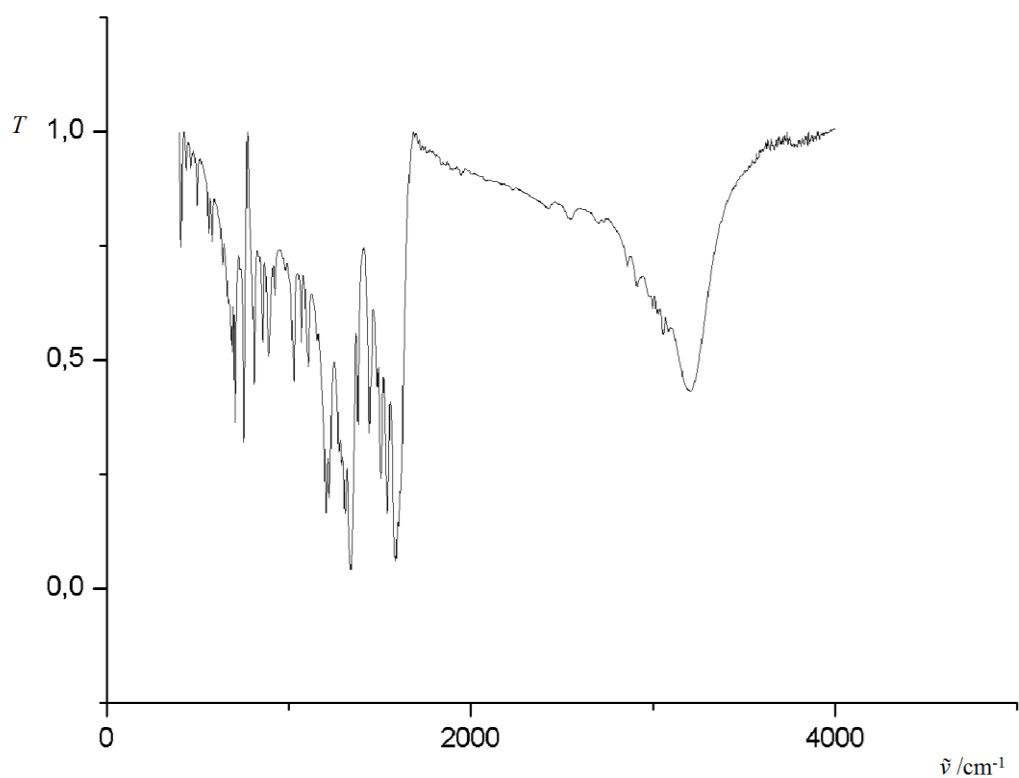
*o.o.p. – izvan ravnine ('out of plane')

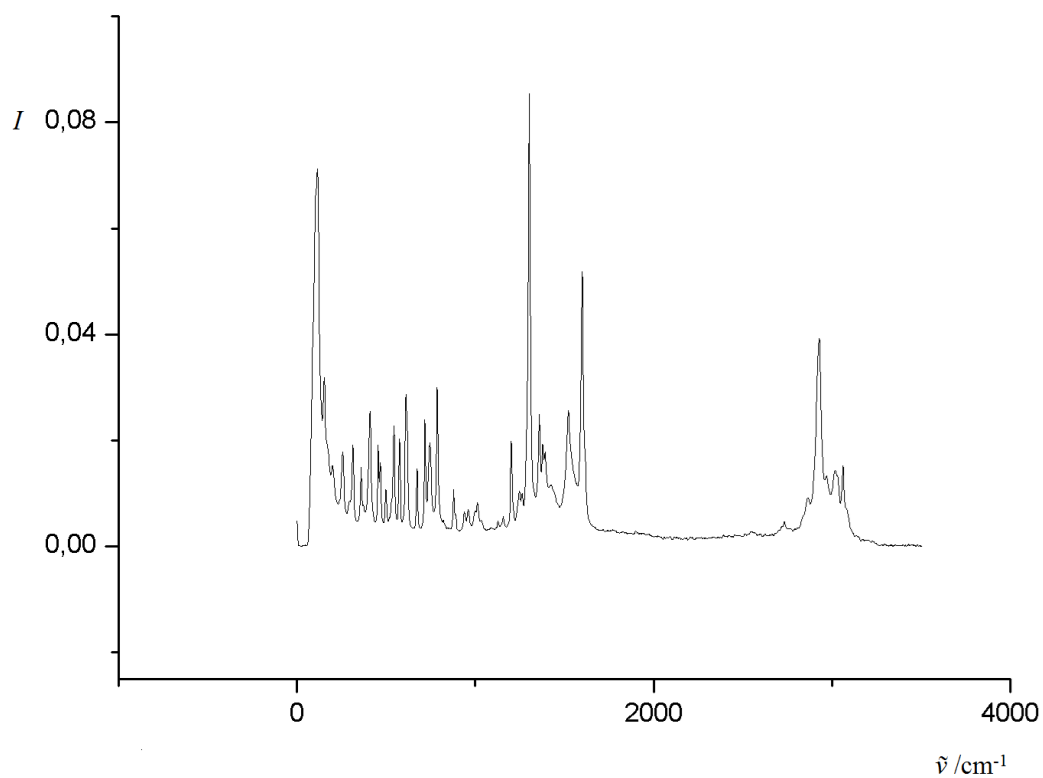
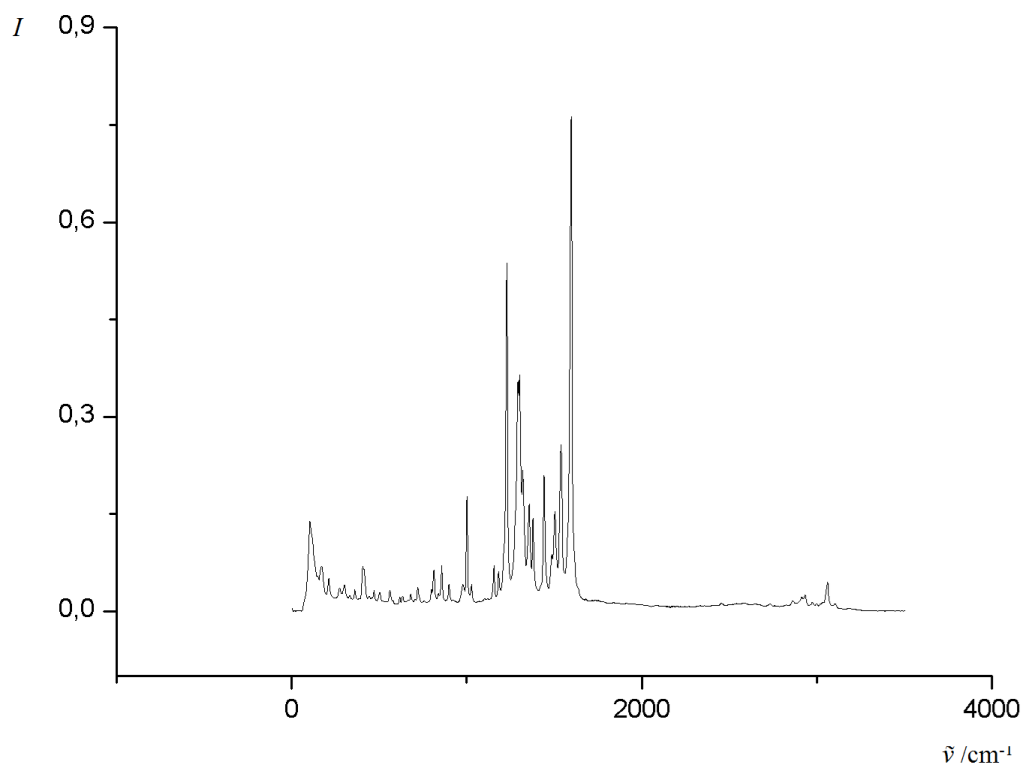
Tablica 4-21: Karakteristične vibracijske vrpce ($\tilde{\nu}$) u spektrima IR i Raman derivata 1-fenil-but-2-en-1-on.

Način vibriranja	2a		2b		2c		2d	
	$\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$		$\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$		$\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$		$\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$	
	IR	Raman	IR	Raman	IR	Raman	IR	Raman
$\delta(=\text{CH})_{\text{o.o.p.}}$ *	758 m, 833 m	793 m, 808 m	727 m, 798 m, 961 m	735 m, 855 m	704 m, 889 m	813 w, 899 w	744 m, 746 m	–
$\nu(\text{C}-\text{O})$	1197 s, 1301 s	1281 s, 1308 s	1220 m, 1308 s	1217 m, 1290 s	1223 s, 1309 s	1229 s, 1302 s	857 m, 871 m	856 w, 903 w
$\nu(\text{C}-\text{N})$	1326 s	–	1327 s	1321 m	1340 s	1320 m	1239 s, 1293 s	1235 s, 1301 s
$\delta(\text{CH}_3)$, $\delta(\text{CH}_2)$	1440 m	1376 m, 1439 m	1378 m, 1429 s	1379 w, 1441 w, 1484 w	1378 m, 1442 m	1355, 1379, 1442	1325 s	1327 s
$\nu(\text{C}=\text{C})$	1536 s	1570 m	1538 s	1534 m	1542 s	1537 m	1397 m, 1441 m	1394 m, 1439 m
$\nu(\text{C}=\text{O})$	1584 s	1594 s	1602 s	1596 s	1588 s	1596 s	1500 s	1494 m
$\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{alifatski}}$	2916 m, 2970 m	2927 m	2919 w, 2965 w	2926 w, 2967 w	2912 m, 2990 m	2914 w, 2934 w	1547 s	1540 s
$\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{aromatski}}$	3056 m, 3159 m	3062 m	3030 m, 3049 m	3055 w, 3070 w	3057 m, 3087 m	3059 w	1592 s	1593 s
$\nu(\text{O}-\text{H})$, $\nu(\text{N}-\text{H})$	(2400– 3600) s	–	(2700– 3500) s	–	(2800– 3500) s	–	2973 m	2930 w

*o.o.p. – izvan ravnine ('out of plane')

Iz dobivenih podataka možemo zaključiti da su svi derivati pentan-2,4-diona i derivati 1-fenil-but-2-en-1-ona prisutni u keto-aminskoj formi u čvrstom stanju, što je u slaganju s rezultatima dobivenim rendgenskom difrakcijom.⁷⁰ Rezultati dobiveni spektroskopijom NMR i spektroskopijom UV ukazuju na prisutnost keto-aminske tautomerne forme i u otopini. Prisutnost apsorpcijske vrpce jakog intenziteta u području 1606-1584 cm^{-1} pripisana je karbonilnoj skupini C=O koja je uključena u intramolekulsku vodikovu vezu. Postojanje intramolekulske vodikove veza tipa $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$, u otopini, potvrđena je i spektroskopijama NMR i UV.

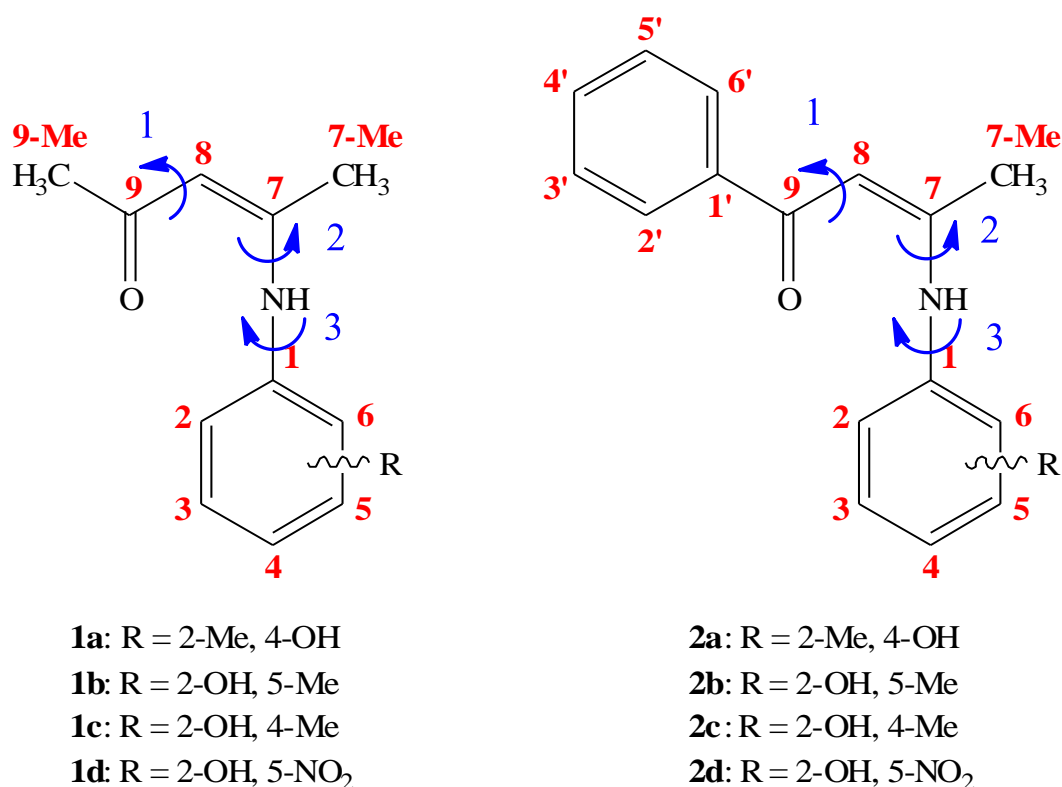
**1c****2c****Slika 4-11:** Spektri IR spojeva 1c i 2c.

**1c****2c****Slika 4-12:** Ramanovi spektri spojeva 1c i 2c.

4.4. Konformacijska analiza

Korištenjem kvantno-mehaničkih proračuna optimizirane su strukture te je proučavan konformacijski prostor odabranih modelnih spojeva 1a-1d i 2a-2d. Konformacijska analiza spojeva 1a-1d i 2a-2d dobivena je računanjem ukupne energije potencijala površine (PES)¹⁰¹ korištenjem *moonee* programa.¹⁰² Svi lokalni minimuni reoptimizirani su na teoretskom modelu B3LYP/6-31G(d).¹⁰³⁻¹⁰⁹ Svi kvantno-kemijski izračuni dobiveni su korištenjem Gaussian 09 programa.¹¹⁰ PES, za spojeve 1a-1d i 2a-2d, obuhvaća prostor 4 torzijske koordinate, od kojih je ϕ_4 torzijska koordinata koja predstavlja rotaciju –OH (slika 4-13). Račun pretražuje lokalne minimume koristeći “bruteforce” pretragu u n-dimenzionalnom prostoru. Lokalni minimumi nađeni pomoću semiempirijske metode, optimizirani su pomoću teorije funkcionala gustoće.

Konformacijski prostor spoja 1a sastoji se od 8 konformera. Tih 8 konformera predstavlja 4 enantiomerna para (tablica 4-22 i slika 4-14).⁶⁹



Slika 4-13: Strukture istraživanih derivata pentan-2,4-diona i 1-fenil-but-2-en-1-ona i odgovarajuće brojanje atoma, s prikazom torzijskih koordinata (označeno plavo).

Tablica 4-22: Izračunate Gibbsove energije formiranja, $\Delta_r G^\circ$ za enantiomerne parove konformera 1a-1d (B3LYP/6-31G(d) teoretski model) u odnosu na prvi par konformera.⁶⁹

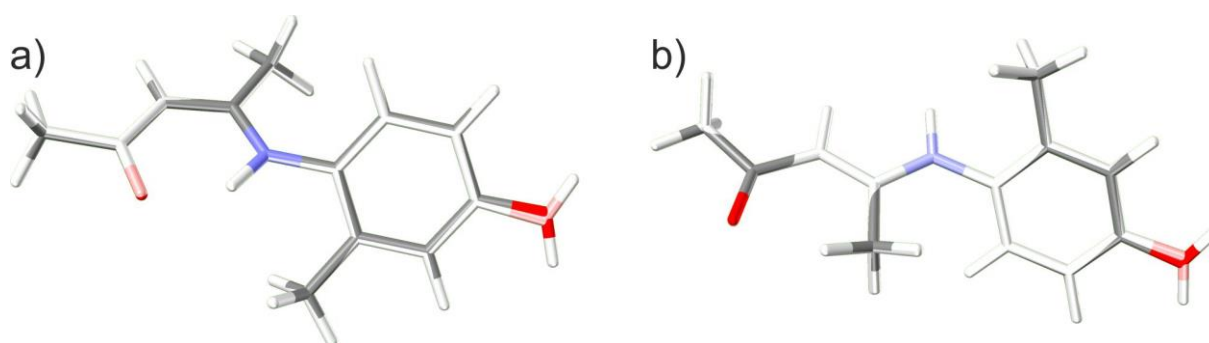
Enantiomerni par konformera	$\Delta_r G^\circ(\mathbf{1a}) / \text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_r G^\circ(\mathbf{1b}) / \text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_r G^\circ(\mathbf{1c}) / \text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_r G^\circ(\mathbf{1d}) / \text{kJ mol}^{-1}$
1	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,46	10,13	13,10	12,59
3	30,04	11,92	33,72	15,52
4	30,50	32,22	40,84	36,11
5	–	38,37	45,40	40,84
6	–	43,47	58,45	48,87

Tablica 4-23: Izračunate Gibbsove energije formiranja, $\Delta_r G^\circ$ za enantiomerne parove konformera 1a-1d (B3LYP/6-31G(d) teoretski model, efekt otapala inkorporiran je koristeći IEFPCM model s kloroformom kao otapalom) u odnosu na prvi par konformera.⁶⁹

Enantiomerni par konformera	$\Delta_r G^\circ(\mathbf{1a}) / \text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_r G^\circ(\mathbf{1b}) / \text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_r G^\circ(\mathbf{1c}) / \text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_r G^\circ(\mathbf{1d}) / \text{kJ mol}^{-1}$
1	0,00	0,00	0,00	0,00
2	1,09	4,69	11,92	5,77
3	25,82	6,07	34,60	7,57
4	25,56	23,72	35,15	26,99
5	–	26,57	36,65	30,59
6	–	30,29	48,91	32,59

Tablica 4-24: Izračunate Gibbsove energije formiranja, $\Delta_r G^\circ$ za enantiomerne parove konformera 1a-1d (B3LYP/6-31G(d) teoretski model, efekt otapala inkorporiran je koristeći IEFPCM model s DMSO-om kao otapalom) u odnosu na prvi par konformera.⁶⁹

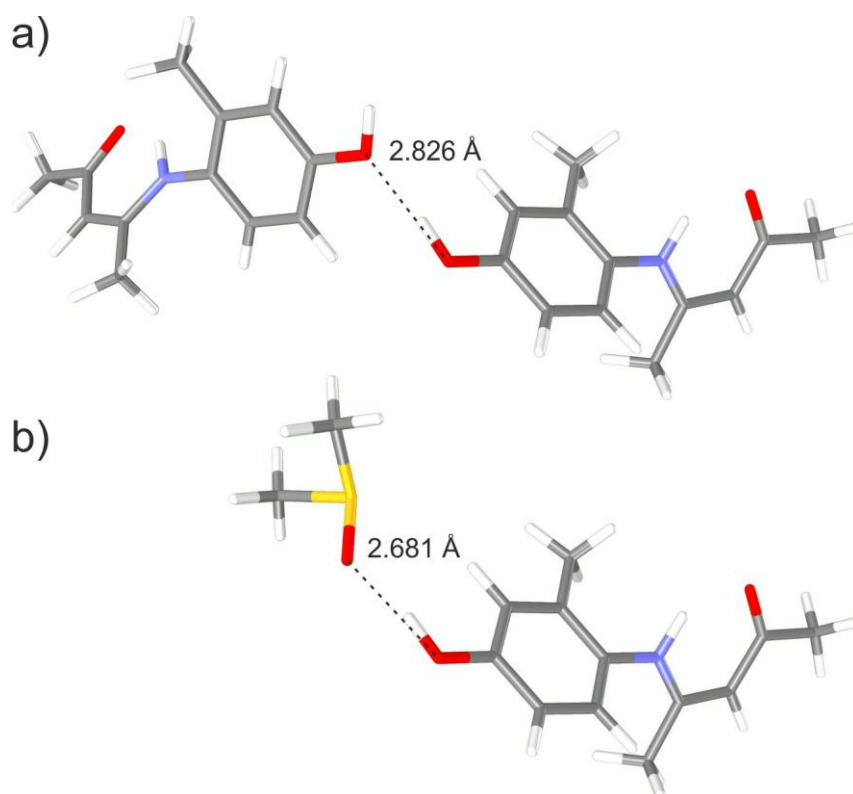
Enantiomerni par konformera	$\Delta_r G^\circ(\mathbf{1a}) / \text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_r G^\circ(\mathbf{1b}) / \text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_r G^\circ(\mathbf{1c}) / \text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_r G^\circ(\mathbf{1d}) / \text{kJ mol}^{-1}$
1	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,25	4,77	12,22	8,45
3	21,76	8,45	24,94	10,50
4	21,80	25,52	32,76	25,48
5	–	27,78	35,02	30,42
6	–	29,20	46,32	32,72



Slika 4-14: Konformer 1a dobiven pretraživanjem četverodimenzijskog PES-a i optimiziranjem B3LYP/6-31G(d) teoretskog modela, a) konformer s intramolekulskom vodikovom vezom (konformer s najnižom energijom prikazan je intenzivnom bojom) i b) konformer bez intramolekulske vodikove veze (konformer s najnižom energijom prikazan je intenzivnom bojom).⁶⁹

U drugom konformeru spoja 1a, jedino je orijentacija –OH grupe promijenjena (slika 4-14 a), a treći i četvrti konformer predstavljaju strukture bez intramolekulske vodikove veze (slika 4-14 b). Prema ovim podacima, jačina intramolekulske N-H···O=C vodikove veze u spoju 1a može se procijeniti na oko 30 kJ mol⁻¹ u vakuumu i oko 26 kJ mol⁻¹ u kloroformu te oko 22 kJ mol⁻¹ u DMSO-u. Ovo je bilo očekivano zbog formiranja intermolekulskih vodikovih veza s okružujućim molekulama otapala.

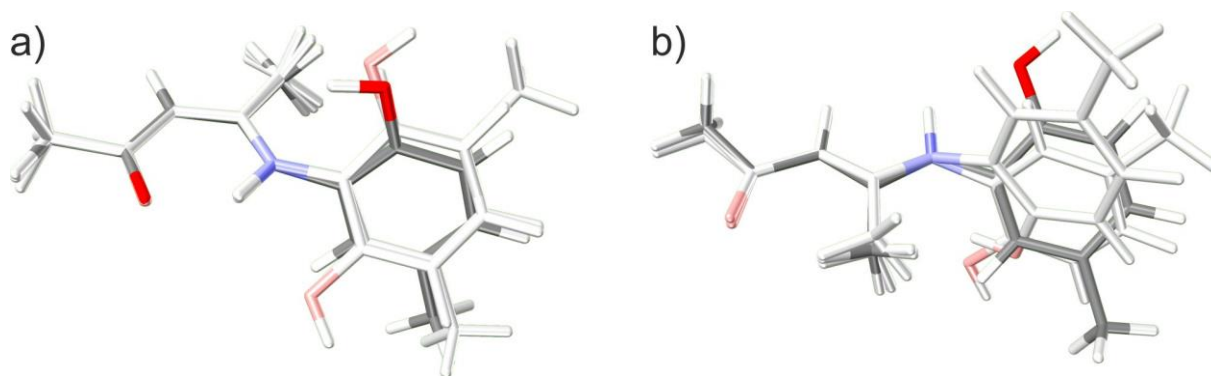
Kako bi se istražio efekt moguće intermolekulske vodikove veze na Gibbsovu energiju formiranja kompleksa molekule 1a, konstruiran je dimer 1a molekule i kompleks 1a molekule s jednom molekulom DMSO-a te je napravljena optimizacija. Geometrijski optimizirane navedene molekule prikazane su na slici 4-15.



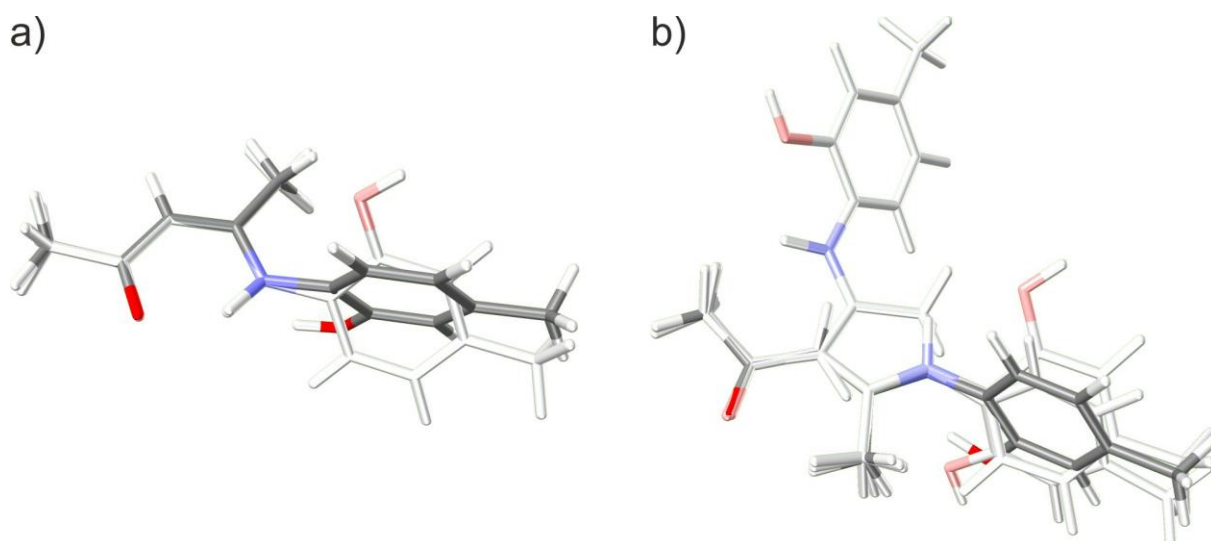
Slika 4-15: Optimizirane geometrije a) 1a dimera i b) kompleksa 1a s jednom molekulom DMSO-a (B3LYP/6-31G(d) teoretski model, efekt otapala inkorporiran je koristeći IEFPCM model s DMSO-om kao otapalom).⁶⁹

Izračunata vrijednost OHO kuta kompleksa 1a s molekulom DMSO-a iznosi 166° i OH \cdots O udaljenost iznosi 2,681 Å, dok u dimeru molekule 1a vrijednost OHO kuta iznosi 173° i OH \cdots O udaljenost iznosi 2,826 Å (slika 4.15). Nadalje izračunata standardna Gibbsova energija formiranja za kompleks spoja 1a s molekulom DMSO-a je za otprilike 18 kJ mol^{-1} niža od standardne Gibbsove energije izračunate za formiranje dimera spoja 1a. Ovi rezultati potvrđuju da je teže formiranje intermolekulske vodikove veze dimera 1a zbog stabilizacije – OH grupe s molekulama otapala, što je u skladu s podacima dobivenim NMR spektroskopijom.

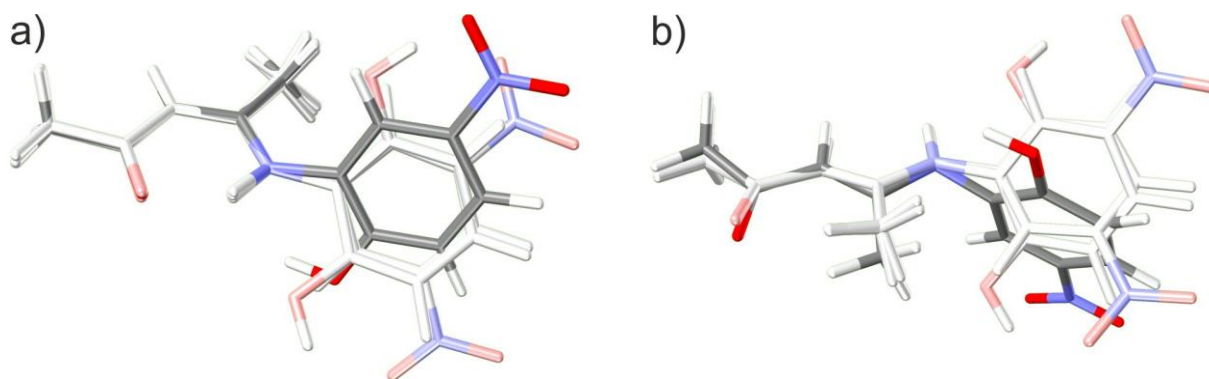
Konformacijski prostor spojeva 1b-1d sastoji se od 12 konformera (6 enantiomernih parova, tablica 4-22 do 4-24 i slika 4-16 do 4-18). Ugrubo možemo ih podijeliti u dvije skupine, prvu koja se sastoji od konformera s intramolekulskom vodikovom vezom (slika 4-16 a do 4-18 a) i drugu grupu koja se sastoji od konformera bez intramolekulske vodikove veze (slika 4-16 b do 4-18 b).



Slika 4-16: Konformer 1b dobiven pretraživanjem četverodimenzijskog PES-a i optimiziranjem B3LYP/6-31G(d) teoretskog modela, a) konformer s intramolekulskom vodikovom vezom (konformer s najnižom energijom prikazan je intenzivnom bojom) i b) konformer bez intramolekulske vodikove veze (konformer s najnižom energijom prikazan je intenzivnom bojom).⁶⁹



Slika 4-17: Konformer 1c dobiven pretraživanjem četverodimenzijskog PES-a i optimiziranjem B3LYP/6-31G(d) teoretskog modela, a) konformer s intramolekulskom vodikovom vezom (konformer s najnižom energijom prikazan je intenzivnom bojom) i b) konformer bez intramolekulske vodikove veze (konformer s najnižom energijom prikazan je intenzivnom bojom).⁶⁹



Slika 4-18: Konformer 1d dobiven pretraživanjem četverodimenzijskog PES-a i optimiziranjem B3LYP/6-31G(d) teoretskog modela, a) konformer s intramolekulskom vodikovom vezom (konformer s najnižom energijom prikazan je intenzivnom bojom) i b) konformer bez intramolekulske vodikove veze (konformer s najnižom energijom prikazan je intenzivnom bojom).⁶⁹

Prema izračunatim podacima standardne Gibbsove energije formiranja, jačina intramolekulske N-H···O=C vodikove veze u spoju 1b može se procijeniti na oko 32 kJ mol⁻¹ u vakuumu i oko 24 kJ mol⁻¹ u kloroformu te oko 26 kJ mol⁻¹ u DMSO-u (tablica 4-22 do 4-24). Za spoj 1c jačina intramolekulske N-H···O=C vodikove veze može se procijeniti na oko 34 kJ mol⁻¹ u vakuumu i oko 35 kJ mol⁻¹ u kloroformu te oko 25 kJ mol⁻¹ u DMSO-u, a za spoj 1d oko 36 kJ mol⁻¹ u vakuumu i oko 27 kJ mol⁻¹ u kloroformu te oko 26 kJ mol⁻¹ u DMSO-u (tablica 4-22 do 4-24).

Rezultati DFT pokazuju prisutnost intramolekulske N-H···O=C vodikove veze u spojevima 1a-1d u oba otapala (u DMSO-u i kloroformu). Prisutnost intermolekulske vodikove veze vjerojatnija je u kompleksu molekule spoja 1a-1d i molekule DMSO-a nego u dimeru spoja 1a-1d. Dobiveni rezultati su u suglasju s rezultatima dobivenim spektroskopijom NMR.

Slični rezultati dobiveni su za spojeve 2a-2d.

5. ZAKLJUČAK

Korištenjem tehnika 1D i 2D spektroskopije NMR određena je struktura derivata pentan-2,4-diona i 1-fenil-but-2-en-1-ona u otopini te je pokazano da su dominantno prisutni u keto-aminskoj tautomernoj formi. Korelacijski signali asignirani u spektru HMBC između atoma vodika u skupini NH i ugljika karbonilne skupine s atomima C-8 i H-8, jasno upućuju na prisutnost keto-aminskog tautomera u svim istraživanim spojevima. Prisutnost keto-aminskog tautomera neovisna je o otapalu i o temperaturi. Rezultati dobiveni IR i Ramanovom spektroskopijom ukazuju na prisutnost keto-aminske forme i u čvrstom stanju, što je u suglasju s rezultatima dobivenim rendgenskom difrakcijom u čvrstom stanju.⁷⁰

Nadalje, rezultati istraživanja nedvojbeno su pokazali da u svim derivatima pentan-2,4-diona i 1-fenil-but-2-en-1-ona postoje intra- i intermolekulske vodikove veze u otopini i u čvrstom stanju. Značajan pomak protona skupine NH prema višim vrijednostima ppm ukazuje na prisutnost intramolekulske vodikove veze tipa N–H···O, u DMSO-u i kloroformu. Proširen signal protona skupine OH u benzenskom prstenu posljedica je nastajanja vodikove veze, a njihov položaj u spektru upućuje na slabiju intermolekulsku interakciju. U spektrima UV opažen je plavi pomak pri povećanju temperature što ukazuje na postojanje vodikove veze. Na prisutnost intramolekulske vodikove veze, u čvrstom stanju, upućuju vibracijske vrpce jakog intenziteta istežanja skupine C=O detektirane u području 1606-1584 cm⁻¹.

Sudjelovanje protona skupina NH i OH u intra- i intermolekulskim vodikovim vezama potvrđeno je rezultatima dobivenim istraživanjem utjecaja temperature na kemijski pomak. Povećanje temperature od 298 K do 353 K, u DMSO-u, rezultiralo je pomakom protona NH i OH prema višem polju, tj. dolazi do efekta zasjenjenja od najviše 0,13 ppm za proton NH i 0,45 ppm za proton OH, što ukazuje na činjenicu da povećanjem temperature dolazi do kidanja vodikovih veza. Isto tako spektri UV mjereni pri različitim temperaturama pokazuju plavi pomak apsorpcijskog maksimuma s povećanjem temperature, kao posljedicu slabljenja vodikovih veza i njihovog kidanja.

Na temelju svih sakupljenih eksperimentalnih podataka može se zaključiti da u istraživanim sustavima postoje jake intramolekulske veze N–H···O/O–H···N tipa RAHB u otopini, kao što je to slučaj i u čvrstom stanju.

Nadalje, rezultati istraživanja pokazali su da priroda supstituenta na benzenskom prstenu nema značajniji utjecaj na svojstva intramolekulske i intermolekulske vodikove veze. Međutim, razlika u kemijskom pomaku protona OH (izmjenom na najvišoj i najnižoj temperaturi), u DMSO-u, upućuje na postojanje slabije intermolekulske vodikove veze u spojevima 1d i 2d (supstituent je skupina $-\text{NO}_2$), u odnosu na spojeve 1a-1c i 2a-2c (supstituent je metilna skupina), što bi se moglo pripisati utjecaju prirode supstituenta na benzenskom prstenu.

Rezultati dobiveni kvantno-mehaničkim računima u suglasju su s onima dobivenim eksperimentalno te su potvrdili postojanje jake intramolekulske $\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}$ vodikove veze u otopini.. Nadalje, iz računa proizlazi da su moguće i slabije intermolekulske vodikove veze između istraživanih spojeva i molekula otapala te da su one vjerojatnije od interakcija između dviju molekula spojeva.

6. LITERATURNI IZVORI

1. I.O. Edafiogho, C.N Hinko, H. Chang, J.A. Moore, D. Mulzac, J. M. Nicholson, K.R. Scott, "Synthesis and anticonvulsant activity of enamines" *J.Med.Chem.* **35** (1992) 2798-2805
2. M.A. El-Borai, H.F. Rizk, D.M. Beltagy, I.Y. El-Deeb, Microwave-assisted synthesis of some new pyrazolopyridines and their antioxidant, antitumor and antimicrobial activities, *Eur. J. Med. Chem.* **66** (2013) 415–422.
3. N. Eleftheriadis, C.G. Neochoritis, C.A. Tsoleridis, J. Stephanidou-Stephanatou, Z. Iakovidou-Kritsi, One-pot microwave assisted synthesis of new 2-alkoxycarbonylmethylene-4-oxo-1,5-benzo-, naphtho-, and pyridodiazepines and assessment of their cytogenetic activity, *Eur. J. Med. Chem.* **67** (2013) 302–309.
4. G. Dannhardt, P. Dominiak, S. Laufer, Hypertensive effects and structure-activity relationships of 5-omega-aminoalkyl isoxazoles. *Arzneimittelforschung* **43** (1993) 441-444
5. M. Patzel, J. Liebscher Ring transformation with bridged 1,3-dicarbonyl heteroanalogues, III: 5-(omega-aminoalkyl)-1,2,4-oxadiazoles by ring-transformation of 3-methylthio-2-aza-3-propeniminium salts *Arch Pharm (Weinheim)* **324** (1991) 963-965
6. J.N. Dominguez, S. Lopez, J. CharrisL. Jarruso, G. Lobo, A. Semenov, J.E. Olsen P.J. Rosenthal Synthesis and antimalarial effects of phenothiazine inhibitors of a *Plasmodium falciparum* cysteine protease *J. Med. Chem.* **40** (1997) 2726-2732
7. I.O. Edafiogho, J. A. Moore, V.A. Farrar, J.M. Nicholson, K.R. Scott Synthesis, reactions and preliminary evaluations of enamine esters *J. Pharm Sci* **83** (1994) 79-84
8. N. D. Eddington, D.S. Cox, R.R. Roberts, J.P. Stables, C.B. Powell, K.R. Scott Enamines-versatile therapeutic pharmacophores: Further advances *Curr Med Chem* **7** (2000) 417-436
9. K.R. Scott, I.O. Edafiogho, E.L. Richardson, V.A. Farrar, J.A. Moore, E.I. Teitz, C.N. Hinko, H. Chang, A. El-Assadi, J.M: Nicholson synthesis and anticonvulsant activity of enamines. 2. Further structure-activity correlations *J Med Chem* **36** (1993) 1947-1955
10. I.O. Edafiogho, J.A. Moore, M.S. Alexander, K.R. Scott Nuclear magnetic resonance studies of anticonvulsant enamines *J Pharm Sci* **83** (1994) 1155-1170
11. B. Govindh, B.S. Diwakar, Y.L.N. Murthy, A brief review on synthesis & applications of β -enamine carbonyl compounds, *Org. Commun.* **5:3** (2012) 105-119
12. M. Cindrić, V. Vrdoljak, T. Kajfež, P. Novak, A. Brbot-Šaranović, N. Strukan, B. Kamenar, Synthesis and characterization of new dinuclear complexes of molybdenum (V) with β' -hydroxy- β -enamines, *Inorg. Chim. Acta* **328** (2002) 23-32
13. M. Cindrić, V. Vrdoljak, T. Kajfež Novak, M. Čurić, A. Brbot-Šaranović, B. Kamenar, Synthesis and characterization of two dehydroacetic acid derivatives and molybdenum(V) complexes: an NMR and crystallographic study, *J. Mol. Struct.* **701** (2004) 111–118.
14. M. Shamsipur, A.R. Ghiasvand, H. Sharghi, H. Naeimi, Solid phase extraction of ultra trace copper(II) using octadecyl silica membrane disks modified by a naphthol-derivative Schiff's base, *Anal. Chim. Acta* **408** (2000) 271–277.
15. V. Drevenkar, Z. Štefanac, A. Brbot, A new selective reagent for the spectrofluorometric determination of beryllium, *Microchem. J.* **21** (1976) 402–410.
16. J. Dąbrowski, J. Terpinski, Imine-enamine tautomerism. VIII. The imine tautomer as an intermediate in the cis-trans isomerization of enamino-ketones, *Tetrahedron Lett.* **6** (1965) 1363-1367
17. G. Gilli, F. Bellucci, V. Ferretti, V. Bertolasi, Evidence for resonance-assisted hydrogen bonding from crystal structure correlations on the enol form of the β -diketone fragment, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 1023–1028.

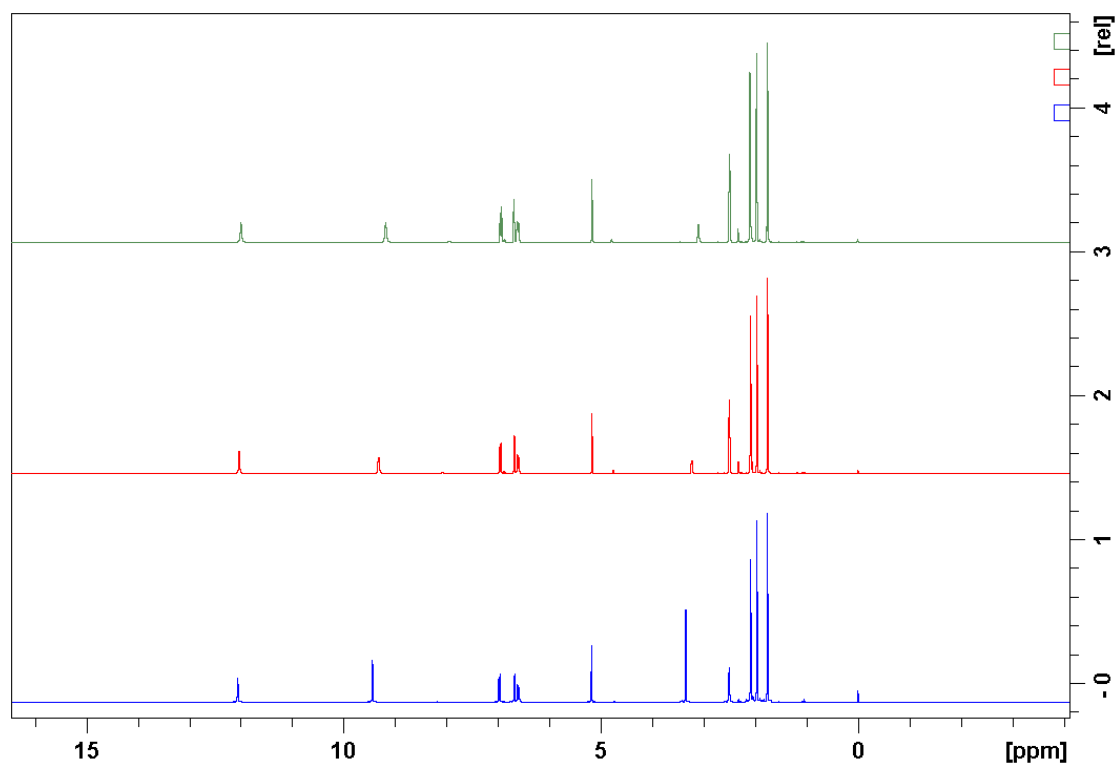
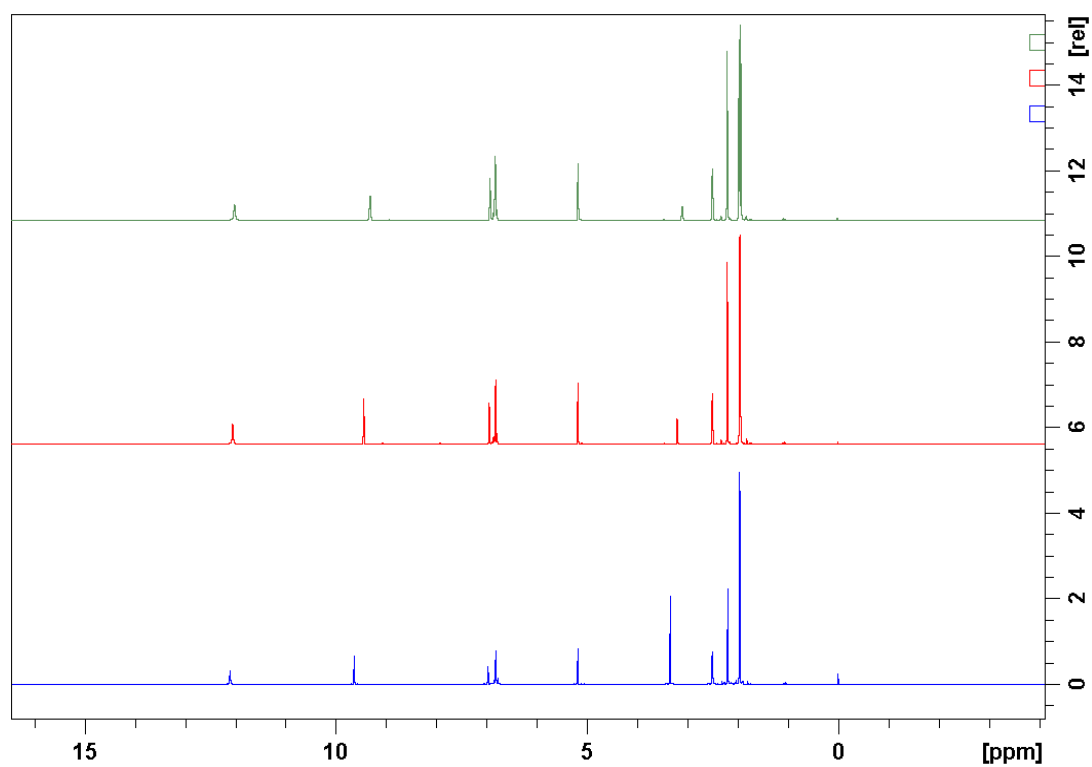
18. P. Gilli, V. Bertolasi, V. Ferretti, G. Gilli, Evidence for intramolecular N–H···O resonance-assisted hydrogen bonding in β -enaminones and related heterodienes. A combined crystal-structural, IR and NMR spectroscopic, and quantum-mechanical investigation, *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000) 10405–10417.
19. M. Rodriguez, R. Santillan, Y. Lopez, N. Farfan, V. Barba, K. Nakatani, E.v. Garcia Baez. I.I. Padilla-Martinez *Supramolecular Chemistry* **19(8)** (2007) 641-653
20. Edafiogho, I.O.; Phillips, O. A.; Abdel-Hamid, M; Ali, A. A. M.; Matowe, W. C. ; El-Hasim, A.; Kobian, S. B. *Bioorg. Med. Chem.* **10**, (2002) 593
21. Kuicki, M.; Bassyuoni, H. A. R.; Codding, P. W. *J. Mol. Struct.* **525**(2000) 141
22. A.Geuther, *Z.Chem. Jena* **2** (1866) 8
23. C.F.Rassweiler, R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **46** (1924) 2758
24. V.Drevenkar, Z.Štefanac, A. Brbot, *Microchem. J.* **21** (1976) 402
25. A. Gertner, D. Pavišić, *Microchem. J.* **23** (1978) 336
26. E. Mikami, T. Goto, T. Ohno, H. Matsumoto, M. nishida, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **28** (2002) 261-267
27. M. Z. Chalaça, J. D. Figueroa-Villar, *J.Mol. Struct.* (2000) 225-231
28. V. Bertolasi, P. Gilli, V. Ferretti, G. Gilli, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2** (1997) 945-952
29. A.-Z. A Elassar, A.A. El-Khair, Recent developments in the chemistry of enaminones, *Tetrahedrone* **59** (2003) 8463-8480
30. A.R. Katrizky, O. Meth-Cohn, C.W.Rees, *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, **3** (1995)
31. K.M. Al-Zaydi, L. M. Nhari Synthesis and Chemistry of Enaminones *Cheminform* (2006)
32. Mansour S. Alsaid, Mostafa M. Ghorab, Maureen Higgins, Albena t. Dinkova-Kostova, Abdelaaty A. Shahat; *Bioemdicinal Research* **26(1)** (2015) 7-12
33. Smith, D.; Taylor, P. J. ; *Spectrochim. Acta, Part A* **32** (1976) 1477;
34. A. Martinez-Richa, G. Mendoza-Diaz, P. Joseph-Nathan "Keto-Enol Tautomerism of Dimedone studied by Dynamic NMR" *Applied spectroscopy* **50(11)** (1996) 1408-1412
35. A. Saeed, A. W. A. Sultan, S. A. Selman, N. A. Abood, *Can. J. Spectrosc.* **28** (1983) 104
36. A. Saeed, M. N. Al-Zagoum, M. H. Waton, *Can. J. Spectrosc.* **25** (1980) 137
37. N. A. Abood, N. A. Al- Mansoudi, A. A. Saeed, *J. Iraqi Chem. Soc.* **2** (1986) 149
38. A. E. Gilliam, E. S. Stern 1954 "An introduction to Electron Absorption Spectroscopy in Organic Chemistry", Edward Arnold Ltd. London, P. 100
39. K.M. Al-Zaydi, L. M. Nhari Synthesis and Chemistry of Enaminones *Cheminform* (2006)
40. J. P. Hofmann, F. Duus, A. D. Bond, P. E. Hansen "A spectrochemometric approach to tautomerism and hydrogen-bonding in 3-acyltetronic acids" *J. Mol. Struct.* **790** (2006) 80-88
41. J. Emsley, *Struct. Bonding* **57** (1984) 147.
42. V. H. Naringrekar, V. J. Stella *Journal of Pharmaceutical Sciences* **79(2)** (1990) 138-146
43. Roman I. Zubatyuk, Yulian M. Volovenko, Oleg V. Shishkin, Leonid Gorb, Jerzy Leszczynski; *J. Org. Chem.* **72** (2007) 725-735
44. P. Gilli, G. Gilli, *The Nature of the Hydrogen Bond*, Oxford University Press, Oxford (2009)
45. M. Zahedi-Tabrizi, F. Tayyari, Z. Moosavi-Tekyeh, A. Jalali, S. F. Tayyari *Spectrochim. Acta* **A65** (2006) 387
46. S. F. Tayyari, F. Milani-Nejad, H. Rahemi, *Spectrochim. Acta* **58A** (2002) 1669
47. S. F. Tayyari, F. Milani-Nejad, I. S. Butler, *Vibr. Spectrosc.* **26** (2001) 187
48. S. F. Tayyari, Z. Moosavi-Tekyeh, M. Zahedi-Tabrizi, H. Edhghi, J. S. Emampour, H. Rahemi, H. Hassanpour, *J. Mol. Struct.* **782** (2006) 191
49. V. Bertolasi, P. Gilli, V. Ferretti, G. Gilli, *J. Am. Soc.* **113**(1991) 4917-4925
50. H. C. Caldwell, H. J. Adams, R. G. Jones, W. A. Mann, L. W. Dittert, C. W. Chong, J. V. Swintosky Enamine prodrugs *J. Pharm. Sci.* **60** (1971) 1810
51. R. W. Brockman, R. W. Sidewell, G. Arnett, S. Shaddix, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **133** (1970) 609-614

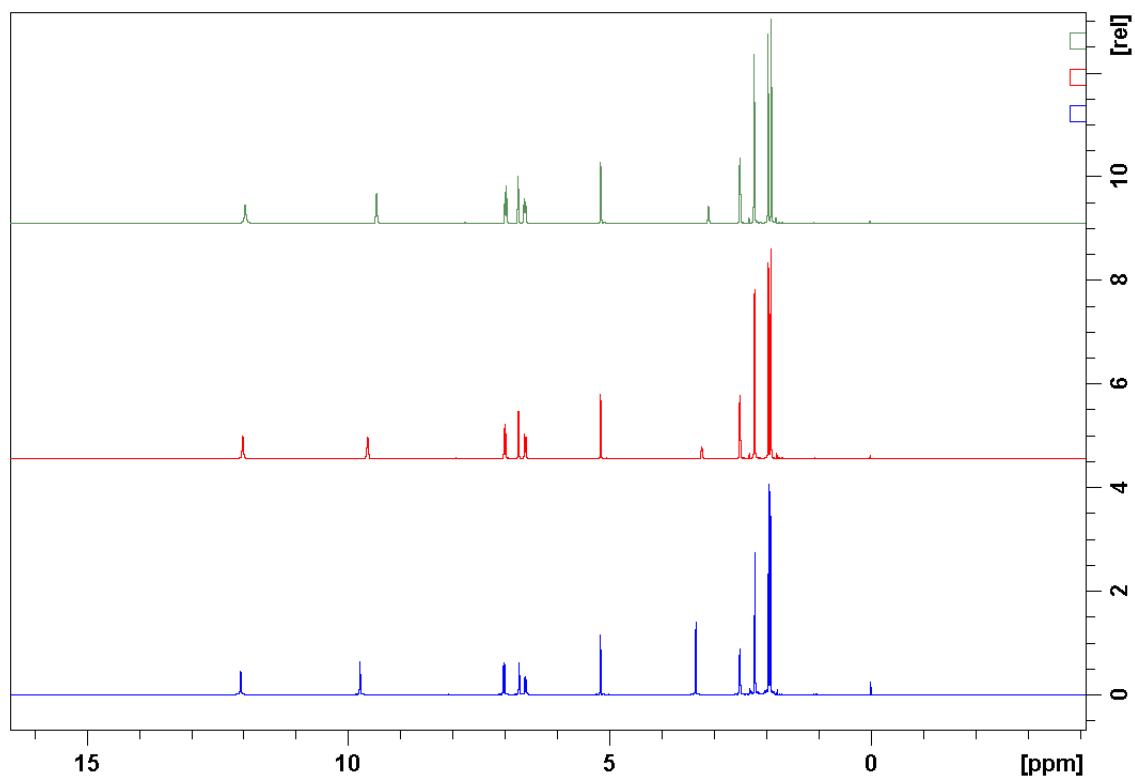
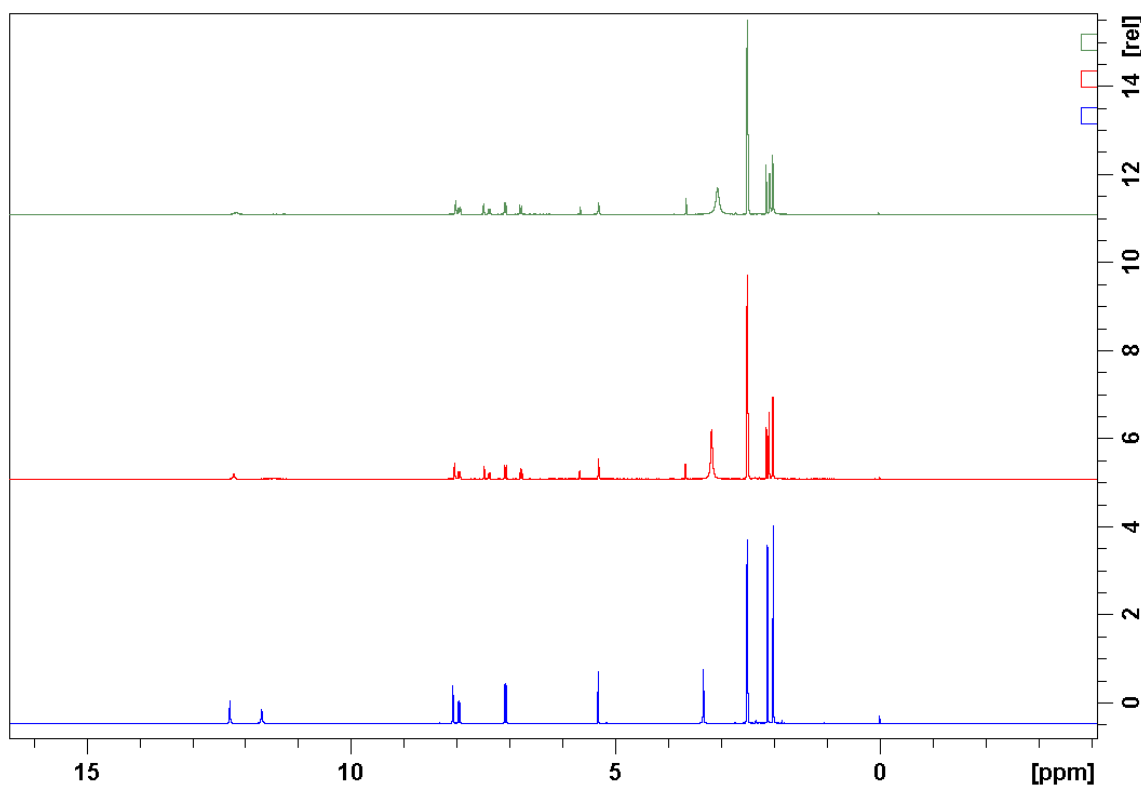
52. J. Bakir, A.Z.A. Elassar Enaminone complexes: Synthesis, Characterization and bioactivity *Chem Sci Trans.* **4** (1) (2015) 113-120
53. K.R. Scott, I.O. Edafiogho, E.L. Richardson, V.A. Farrar, J.A. Moore, E.I. Teitz, C.N. Hinko, H. Chang, A. El-Assadi, J.M: Nicholson synthesis and anticonvulsant activity of enaminones. 2. Further structure-activity correlations *J Med Chem* **36** (1993) 1947-1955
54. M. Cindrić, V. Vrdoljak, N. Strukan, A. Brbot-Šaranović, P. Novak, B. Kamenar The new molybdenum (V) complexes with differently N-substituted β' -hydroxy- β -enaminones *Inorganica Chimica Acta* **357** (2004) 931-938
55. T. Mahmud, R. Rehman, A. Gulzar, A. Khalid, J. Anwar, U. Shafique, W.-uz-Zaman, M. Salman Synthesis, characterization and study of antibacterial activity of enaminone complexes of zinc and iron *Arabian Journal of Chemistry* **3** (2010) 219-224
56. J.V. Greenhill, Enaminones *Chem.Soc. Rev.* **6** (1997) 277-294
57. Chaaban, J. V. Greenhill, P. Akhtar Enaminones in the mannich reaction. Part 2. Further investigation of internal mannich reactions *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **6** (1979) 1593-1596
58. J.P.Michael, C.b. De Koning, D. Gravestock, G.D. Hosken, A. S. Howard, C. M. Jungmann, R. W. M. Krause, A. S. Parson, S. C. Pelly, T. V. Stanbury, Enaminones: versatile intermediates for natural product synthesis *Pure Appl. Chem.* **71** (1999) 979-988
59. A.C. Spivey, R. Srikanan, C.M. Diaper, D. J. Turner Traceless solid phase synthesis of 2-substituted pyrimidines using an 'off-the-shelf' chlorogermane-functionalised resin *Org. Biomol. Chem* **1** (2003) 1638-1640
60. F.R. Souza, V.T. Souza, V. Ratzlaff, L.P. Borges, M. R. Oliveira, H. G. Bonacorso, N. Zanatta, M.A.P. Martins, C. F. Mello, Hypothermic and antipyretic effects of 3- methyl- and 3-phenyl-5-hydroxy-5-trichloromethyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carboxyamides in mice *Eur. J. Pharmacol* **451** (2002) 141-147
61. L. F. Tietze, E. Vob, Synthesis of 3-amino sugars of the daunosamine type through Hetero-Diels-Alder reaction of enaminones *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 6181-6184
62. L. J. O. Figueiredo, C. Kascheres, Quinone Diazides and Enaminones as a Source of New Azo Compounds with potential Nonlinear Optical Properties *J.Org. Chem.* **62** (1997) 1164-1167
63. R. S. Martin, E. M. De Marigota, E. Dominguez, A convenient alternative route to β -aminoketones *Tetrahedron* **50** (1991) 2255-2264
64. R. Aumann, I. Gotlkr-Schnetmann, R. Frotlich, P.S. Enketo, C. Holst, Organic synthesis via transition metal complexes, part 107. Enaminone substituents attached to Cyclopentadienes: *3E/3Z* Stereochemistry of 1-Metalla-1,3,5-hexatriene Intermediates (M=Cr, W) as a Functional Criterion for the formation of Cyclopentadienes and Six-Membered Heterocycles, Respectively *Chem. Eur. J.* **7** (2001) 711-720
65. J. P. Michael, D. Gravestock, Enaminones as intermediates in the synthesis of indolizidine alkaloids, *Pure Appl. Chem.* **69** (1997) 583-588
66. Rashed, N.; Sayed, M.; El-Ashry, E.S.H. *J. Chin. Chem. Soc.* **119** (1993) 139194k
67. Vanden Eynde, J. J.; Mayence, A.; Maquestiau, A.; Anders, E.; E. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **118** (1992) 80907u
68. L. J. Missio, H. S. Braibante, M. E. F. Braibante, *J. Heterocycl. Chem.* **33**(1996) 1243
69. V. Lazić, M. Jurković, T. Jednačak, T. Hrenar, J. Parlov Vuković, P. Novak; *J. Mol. Structure* **1079** (2015) 243-249
70. M.Cindrić-neobjavljeni rezultati
71. M. Kasha, *Disc. Faraday Soc.* **9** (1950) 14
72. H. McConnell, *J. Chem. Phys.* **20** (1952) 700
73. P. Novak, D Škare, S. Sekušak, D. Vikić-Topić, Substituent, temperature and solvent effects on keto-enol equilibrium in symmetrical pentane-1,3,5-triones. Nuclear magnetic resonance and theoretical studies, *Croat. Chem. Acta* **73** (2000) 1153-1170.

74. P. Novak, T. Jednačak, NMR spectroscopy for studying interactions of bioactive molecules, in: Z. Mandić (Ed.), *Physico-chemical methods in drug discovery and development*, IAPC Publishing, Zagreb, Croatia, 2012, pp. 189–231.
75. F. Hibbert, J. Emsley, Hydrogen bonding and chemical reactivity, *Adv. Phys. Org. Chem.* **26** (1990) 255–379.
76. M. D. Joesten, Hydrogen bonding and proton transfer, *J. Chem. Educ.* **59** (1982) 362–366.
77. G.S. Denisov, J. Mavri, L. Sobczyk, Potential energy shape for the proton motion in hydrogen bonds reflected in infrared and NMR spectra, in: S. J. Grabowski (Ed.), *Hydrogen bonding - new insights*, Springer Verlag, Dordrecht, The Netherlands, 2006, pp. 377–416.
78. S. Scheiner, Calculating the properties of hydrogen bonds by *ab initio* methods, in: K.B. Lipkowitz, D.B. Boyd (Eds.), *Reviews in Computational Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, 2007, pp. 165–217.
79. Kashima, C.; Aoyama, H.; Yamamoto, Y; Nishio, T. ; Yamada, K. ; *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* (1975) 665; Gomez-Sánchez, A. ; Valle, A. M. ; Bellanato, J.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* (1973) 15;
80. Kozerski, L.; von Philipsborn, W.; *Org. Magn. Reson.* **17** (1981) 301,
81. Dabrowski, J.; Kamienska-Trela, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **98** (1976) 2826;
82. Ostercamp, D. L. ; *J. Org. Chem.* **35** (1970) 1632;
83. Kozerski, L.; Kamienska-Trela, K. ; Kania, L.; von Philipsborn, W. ; *Helv. Chem. Acta* **66** (1986) 2113
84. P. Novak, D. Vikić- Topić, Z. Meić, S.Sekušak, a.Sabljić, Investigation of hydrogen bonded structure in benzoic acid solution, *J. Mol.Struct.* **356** (1995) 131-141
85. T. Steiner, *JCS Chem. Commun.* 1998 411
86. P. Novak, K.Pičuljan, T. Hrenar, T. Biljan, Z. Meić "Hydrogen bonding and solution state structure of salicylaldehyde-4-phenylthiosemicarbazone: A combined experimental and theoretical study" *J. Mol. Struct.* **919** (2009) 66-71
87. T.Sedaghat, F. Jalilian, *J. Iran. Chem.Soc.* **6** (2009) 271-276
88. E. Kwiatkowski, M.Kwiatkowski, *Inorg. Chim. Acta* **42** (1980) 197-202
89. D.K. Dey, S.P. Dey, N.K.Karan, A.Datta, A.Lycka,G.M. Rosair, *J.Organomet.Chem.* **694** (2009) 2434-2441
90. T. Sedaghat, M.Naseh, H.R.Khavasi, H.Motamedi, *Polyhedron* **33** (2012) 435-440
91. C. Arici, M.N. Tahir, D. Ulku, O. Atakol, *Acta Crystallogr., C* **55** (1999) 1691-1692
92. A.R. Katritzky, I.Ghiviriga, D. C. Oniciu, R. A. More O' Ferrall, S. M. Walsh *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* (1997) 2605-2608
93. F. Imashiro, S. Maeda, K. Takegoshi, T. Terao, A. Saika, *Chem. Phys. Lett* **92** (1982) 642
94. C. M. Kascheres *Braz. Chem. Soc* **14** (2003) 945
95. Y. Kase', M.Saita. K. Takahama, K. Masaki,T. Miyata Pharmacological studies on centrally/acting drugs belonging to enamionone Mannich bases II Pharmacology of MK 1-203 and 1-907, new potent analgesics *Jpn. J. Pharmacol* **24 (Suppl.)** (1974) 86
96. Z. Feng, DM Durand Low-calcium epileptiform activity in the hippocampus in vivo *J. Neurophysiol* **90** (2003) 2253-2260
97. SF Traynelis, R. Dingledine Potassium-induced spontaneous electrgraphic seizures in the rat hippocampal slice *J. Neurophysiol* **59** (1988) 259-276
98. Y. Gu, T. Kar, S. Scheiner, *J. Am. Chem. Soc.* **121** (1999) 9411-9422
99. J. E. Del Bene, M. J. Frisch, J. A. Pople, *J. Phys. Chem.* **89** (1988) 3669-3674
- 100.S. Gronet, *J. Am. Chem. Soc.* **115** (1993) 10258-10266
- 101.J.J.P.Stewart, *J. Mol. Model.* **13** (2007) 1173-1213
- 102.T. Hrenar, moonee, Code for manipulation and analysis of multi- and univariate data, rev. 0.6826
- 103.S. Miertuš, E. Scrocco, J. Tomasi, *Chem. Phys.* **55** (1981) 117-129
- 104.J. Tomasi, M. Persico, *Chem. Rev.* **94** (1994) 2027-2094
- 105.E. Cancès, B. Mennucci, *J. Math. Chem.* **23** (1998) 309-326
- 106.E. Cancès, B. Mennucci, J. Tomasi, *J.Chem. Phys.* **107** (1997) 3032-3041

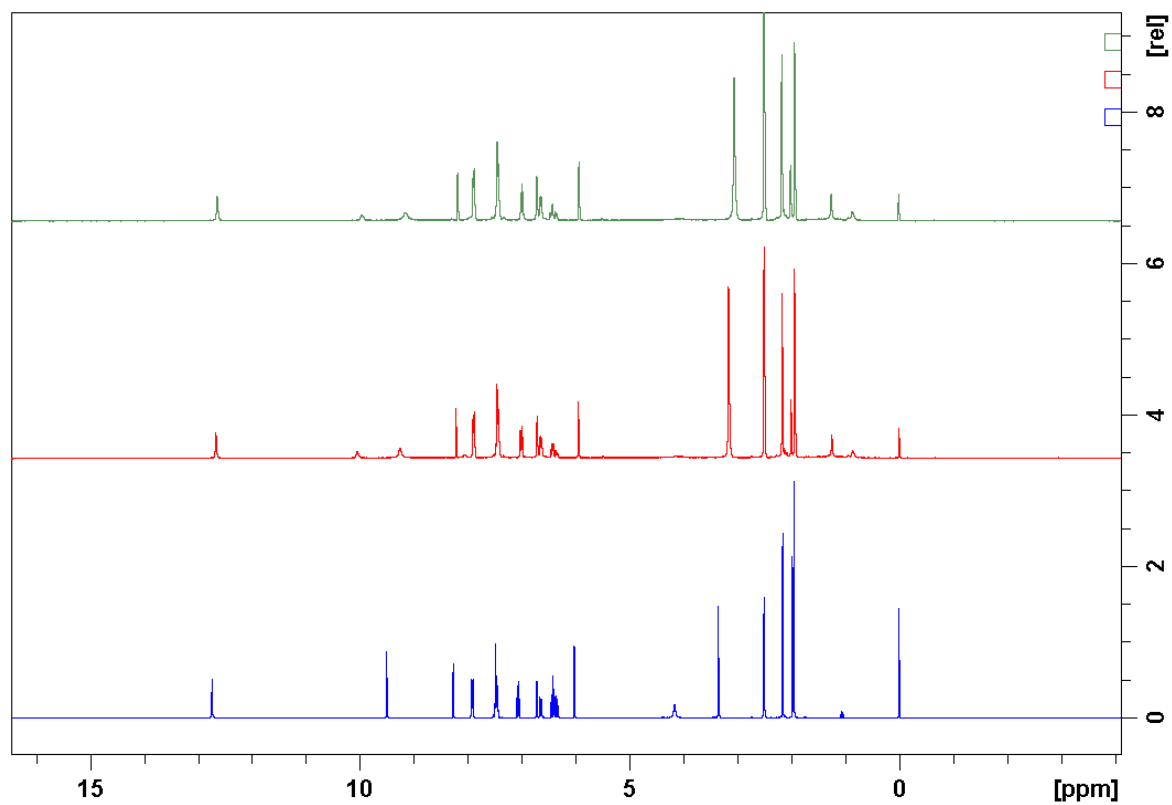
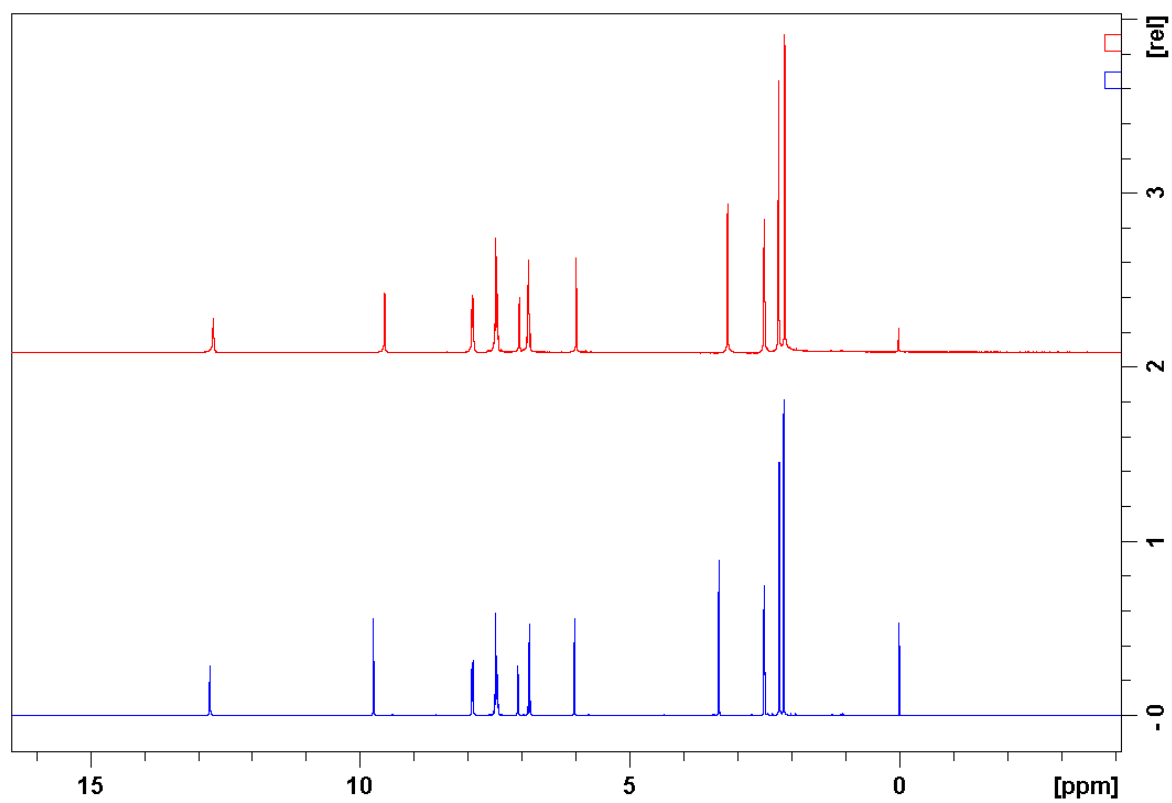
107. B. Mennucci, E. Cancès, J. Tomasi, *J. Phys. Chem.* **B 101** (1997) 10506-10517
108. B. Mennucci, R. Cammi, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* **109** (1998) 2798-2807
109. A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem.* **B 113** (2009) 6378-6396
110. Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M.A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pornelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zarkzewski, G.A.Voth, P. Salvador, J.J. dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O.Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioclowski, D.J, Fox, Gaussian inc., Wallingford CT, 2013

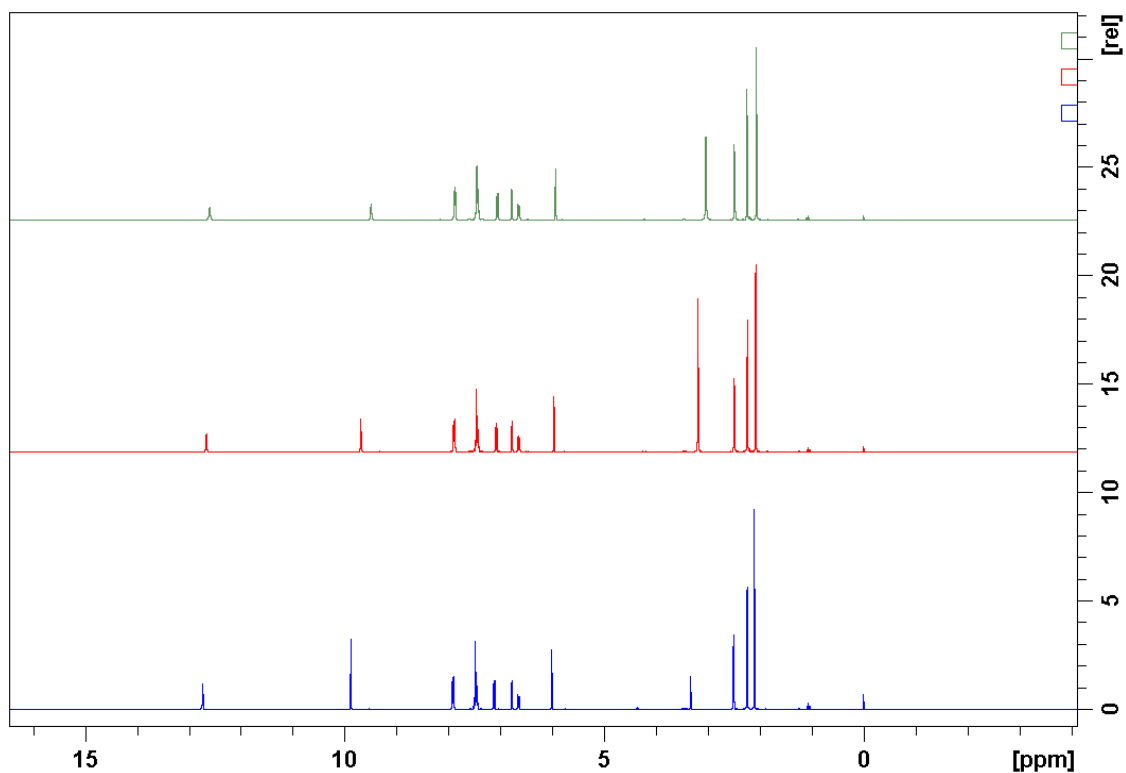
7. PRILOZI

**1a****1b**

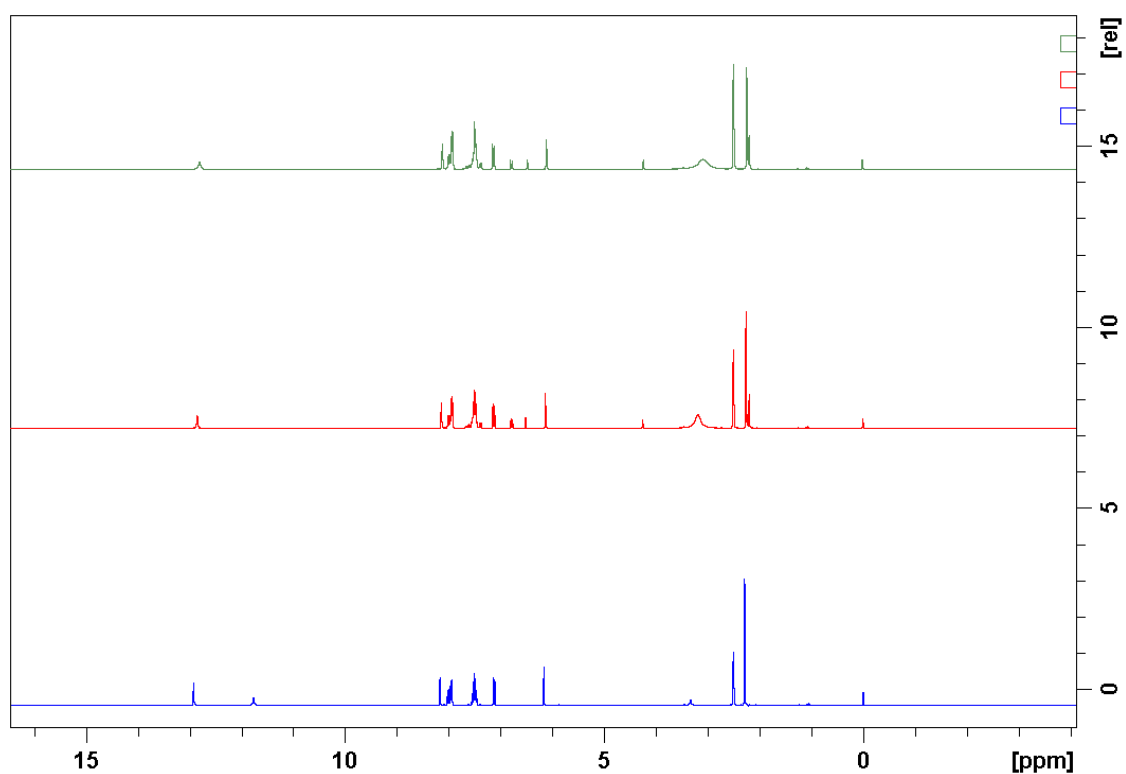
**1c****1d**

Slika 7-1: Spektri ^1H spojeva **1a**, **1b**, **1c** i **1d**, u DMSO-u pri različitim temperaturama (plavo- 298 K, crveno- 313 K, zeleno- 353 K)

**2a****2b**

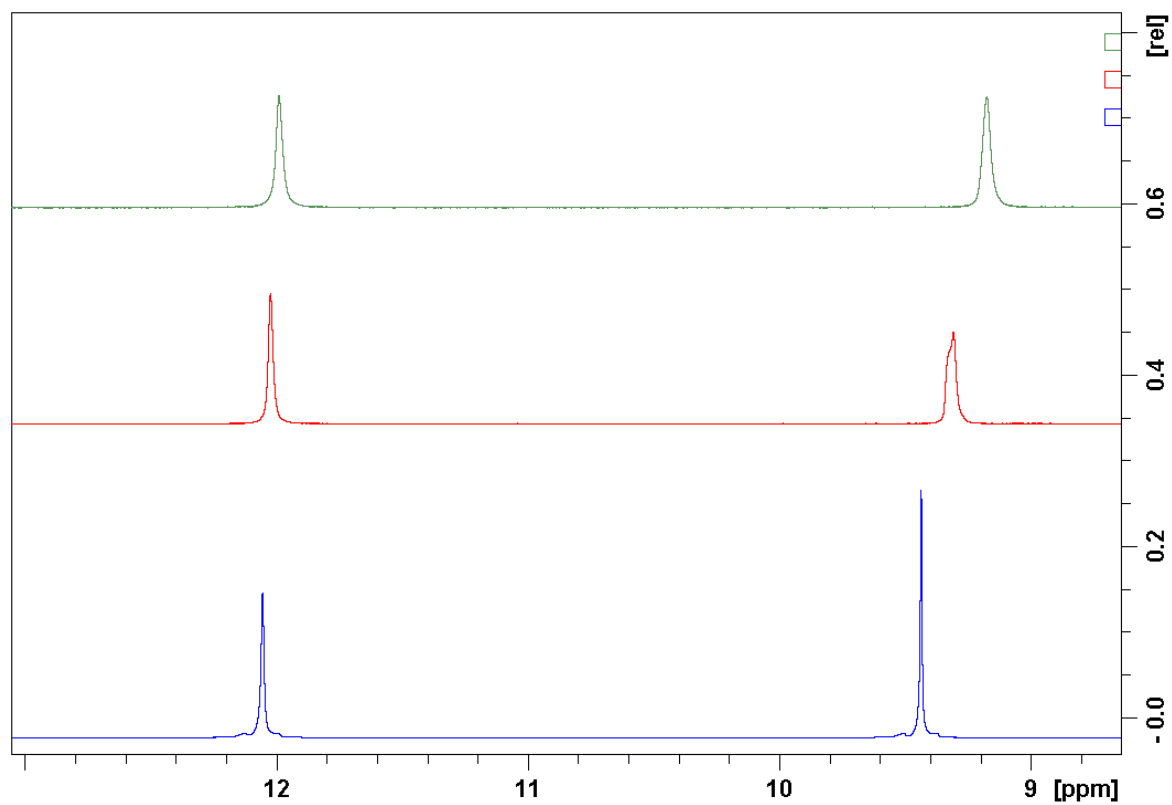
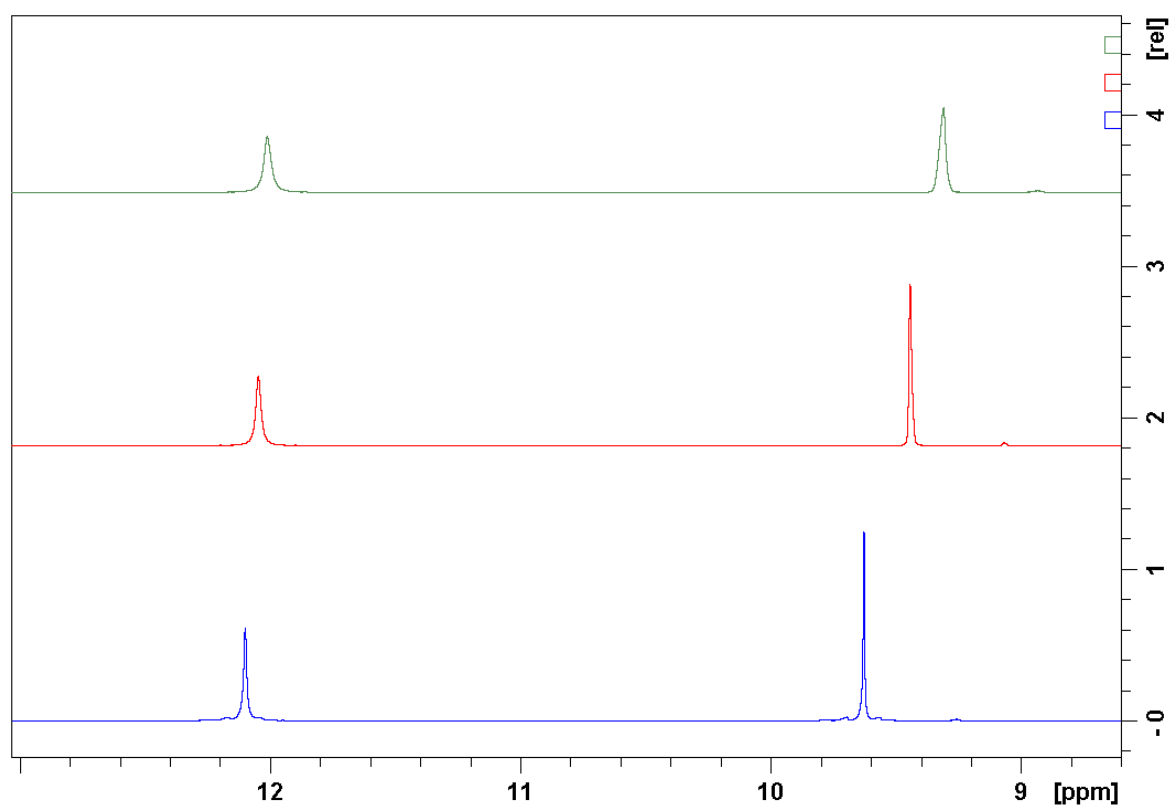


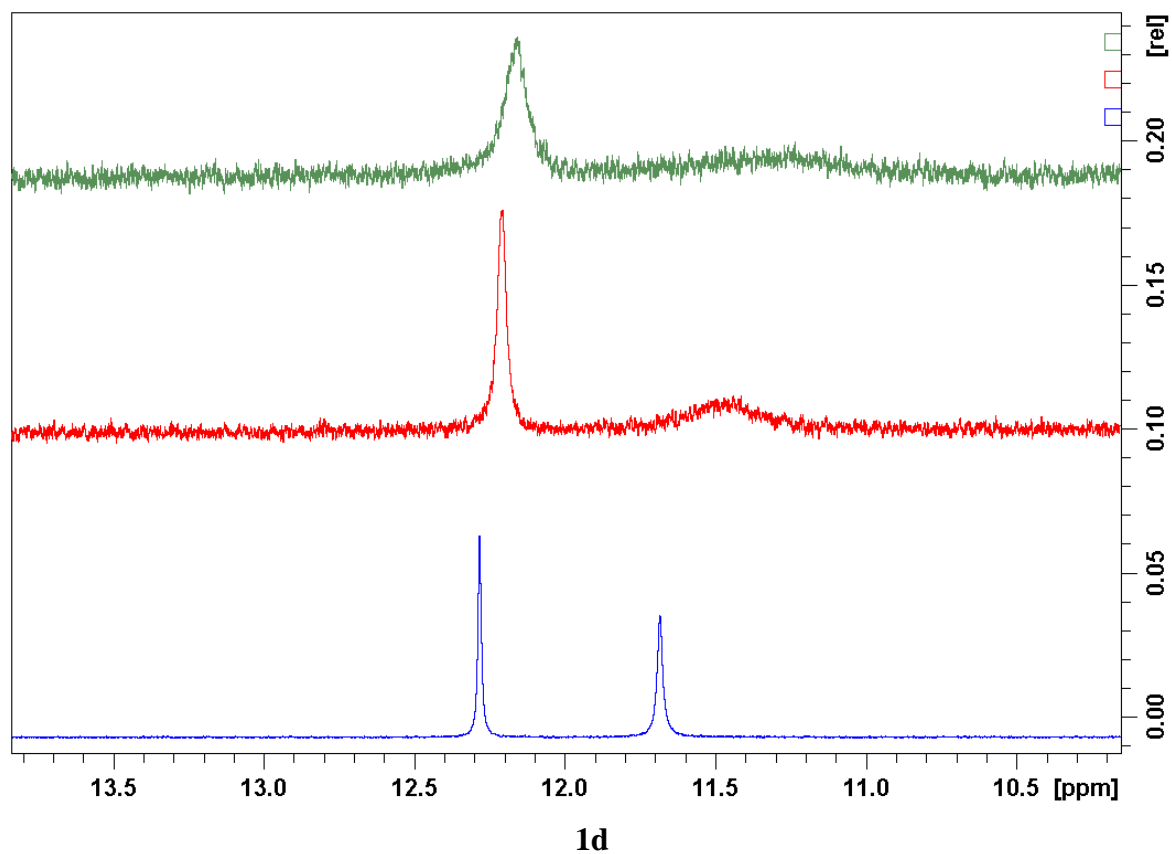
2c



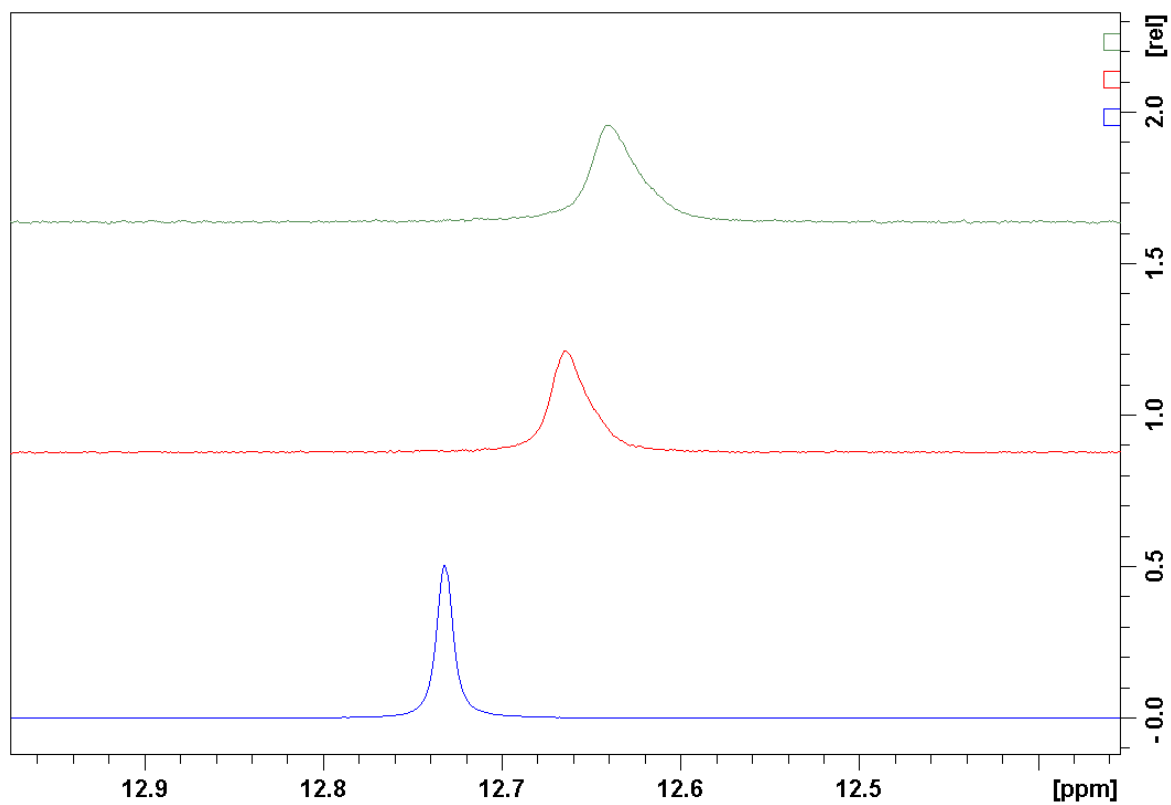
2d

Slika 7-2: Spektri ^1H spojeva 2a, 2b, 2c i 2d, u DMSO-u pri različitim temperaturama. (plavo- 298 K, crveno- 313 K, zeleno- 353 K (za spoj 2c zeleno-347 K)).

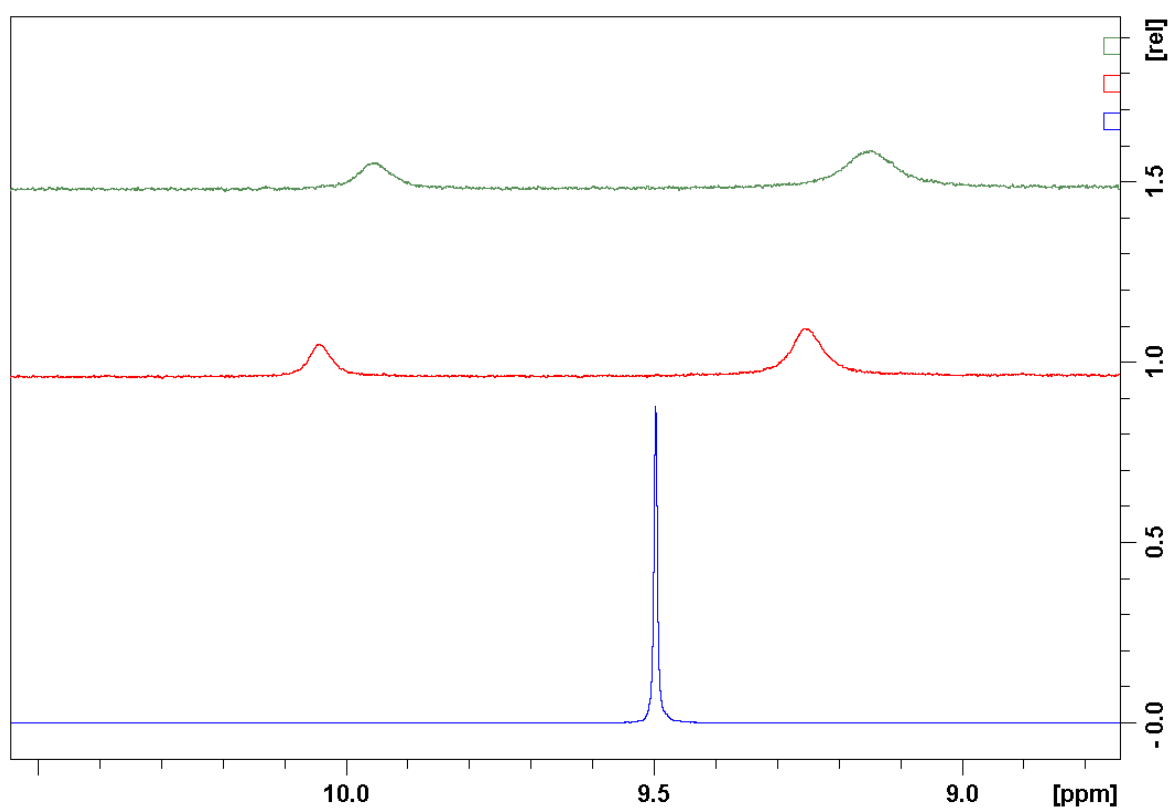
**1a****1b**



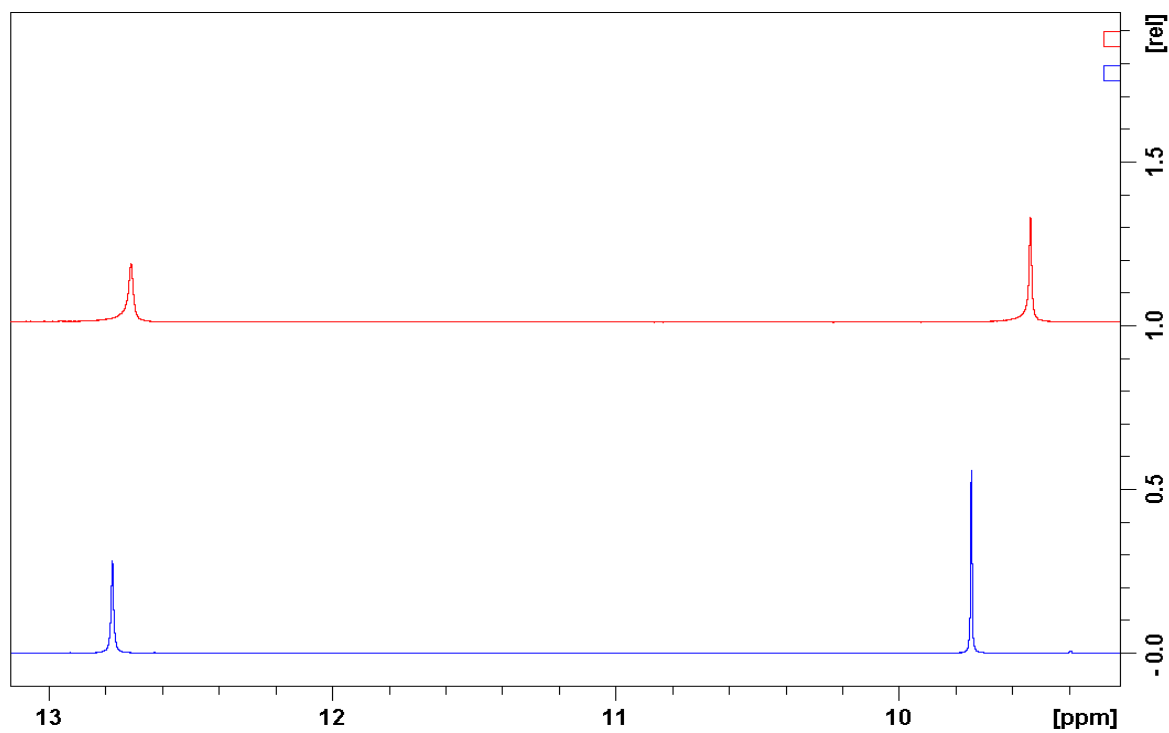
Slika 7-3: Prošireni dio spektra NMR ^1H spojeva 1a, 1b i 1d, u DMSO-u pri različitim temperaturama (plavo- 298 K, crveno- 313 K, zeleno- 353 K), protoni NH i OH.



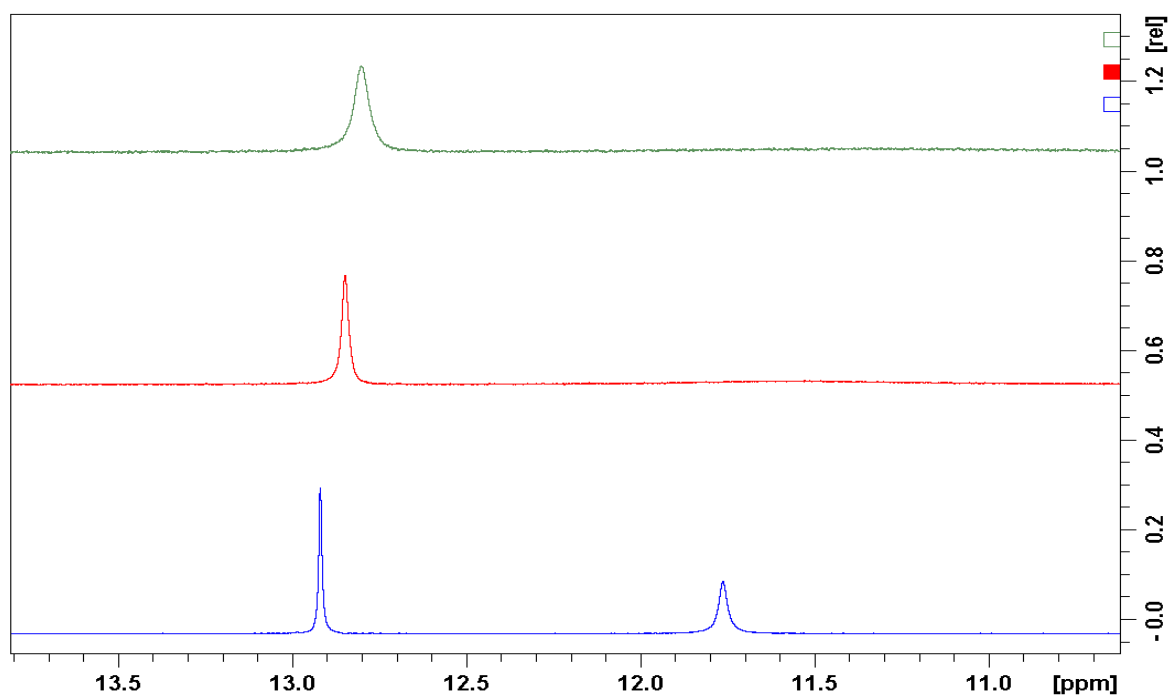
2a- NH



2a- OH

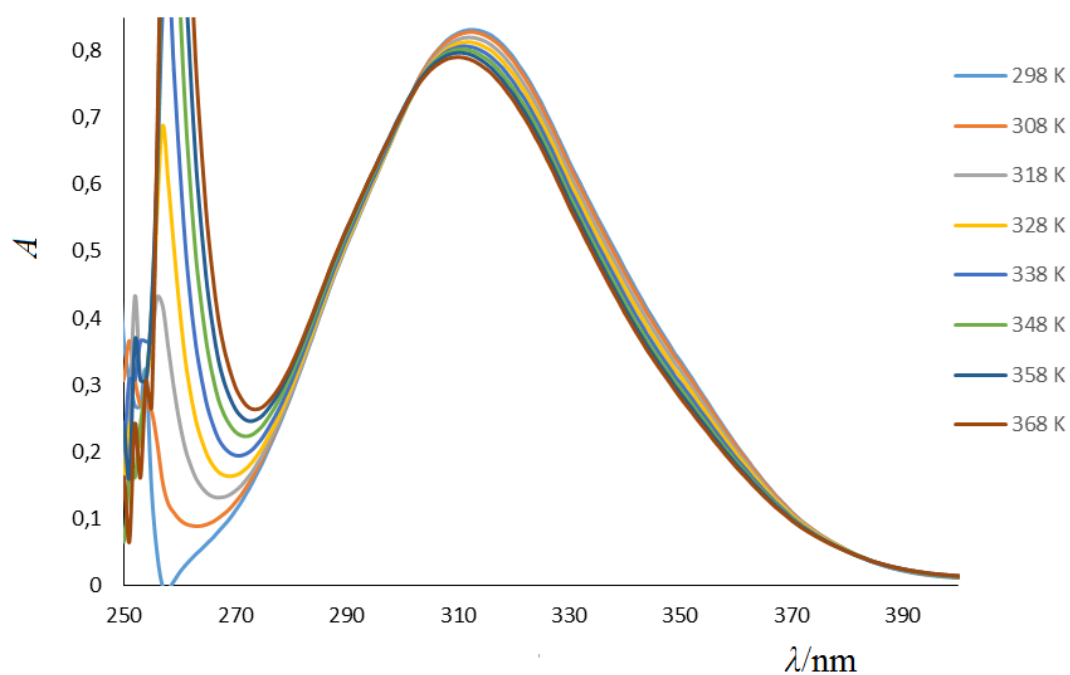
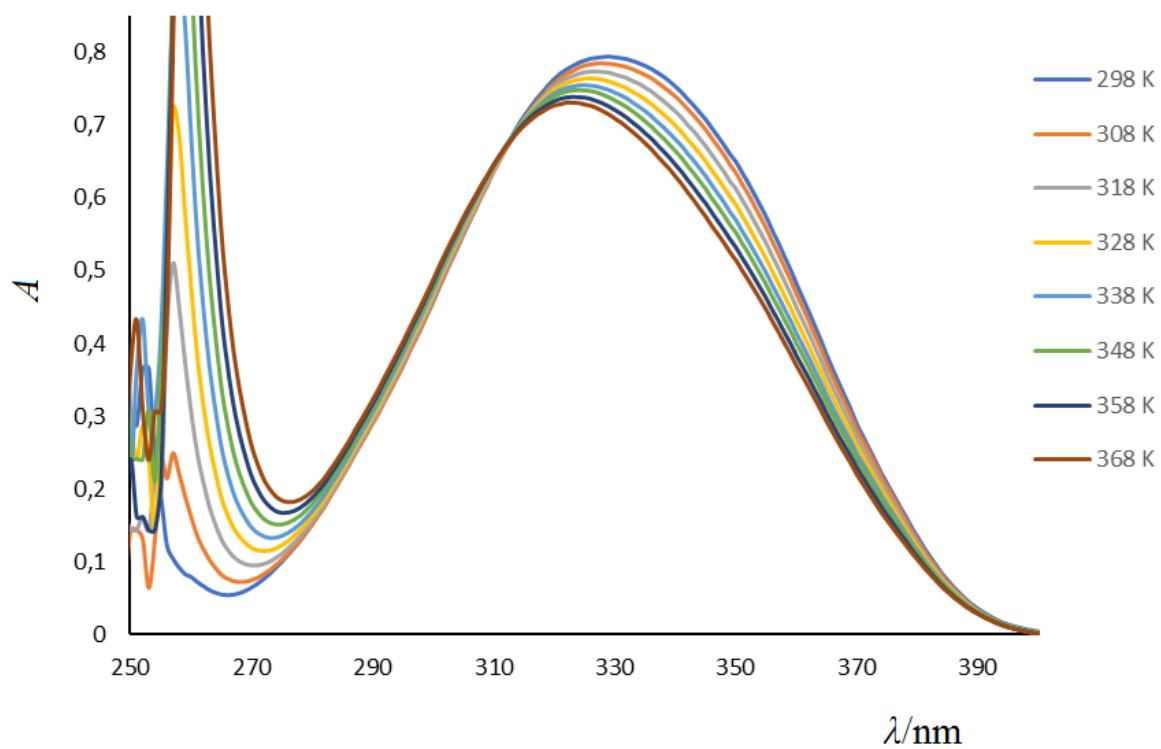


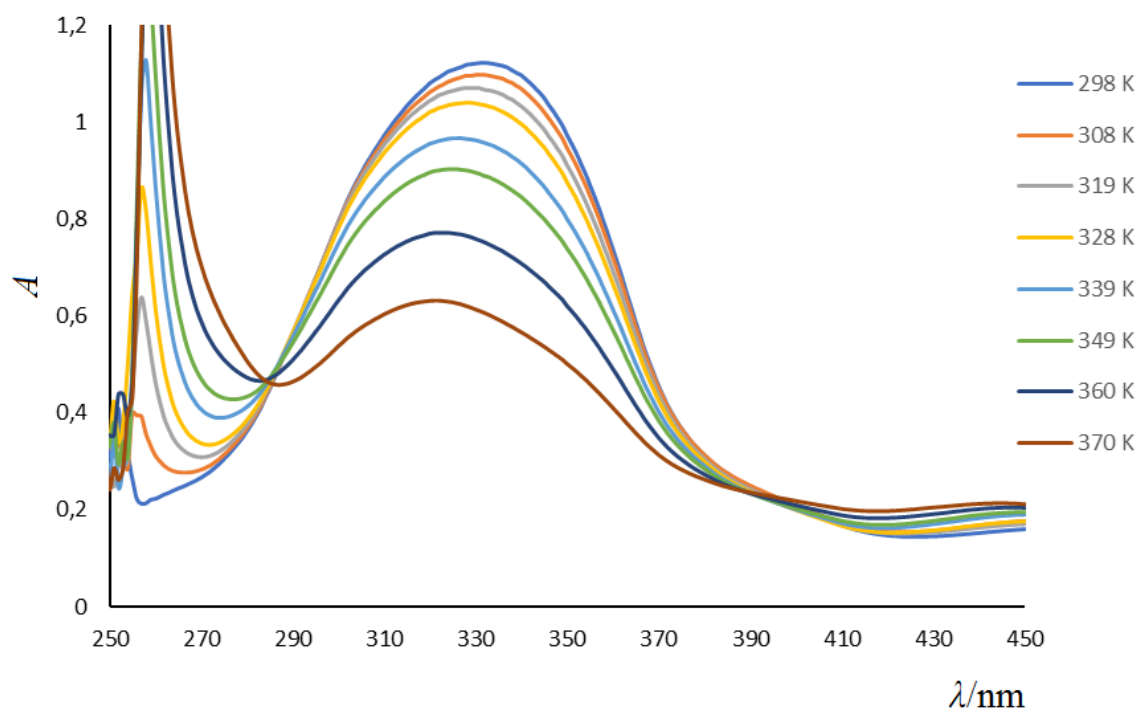
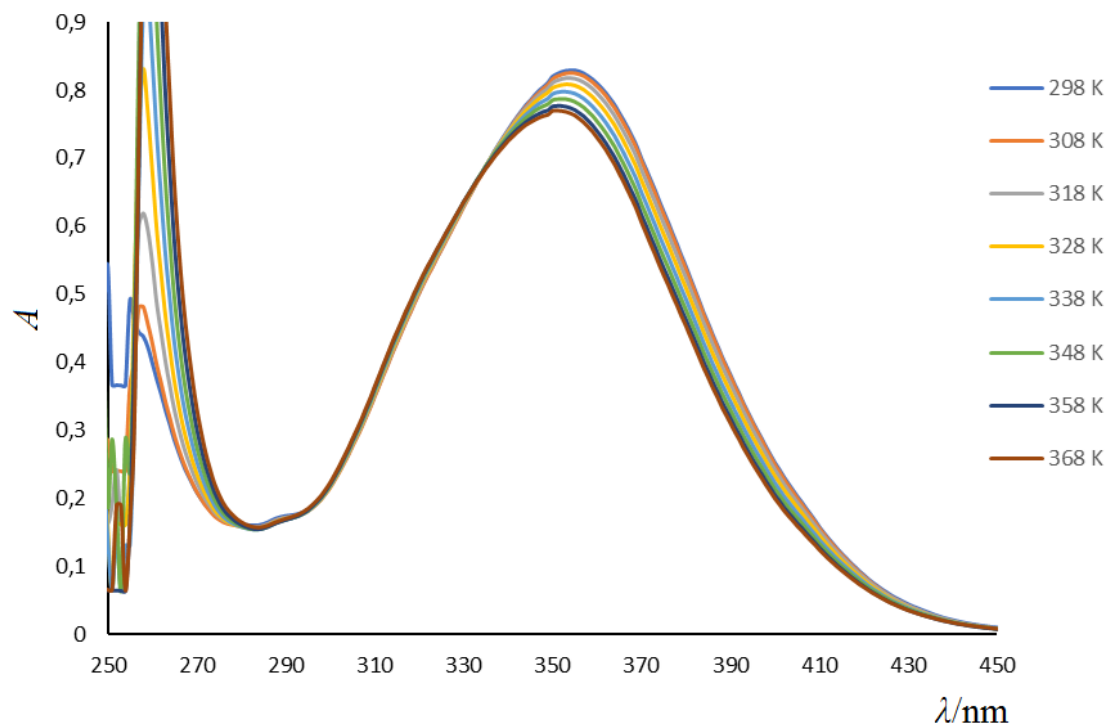
2b

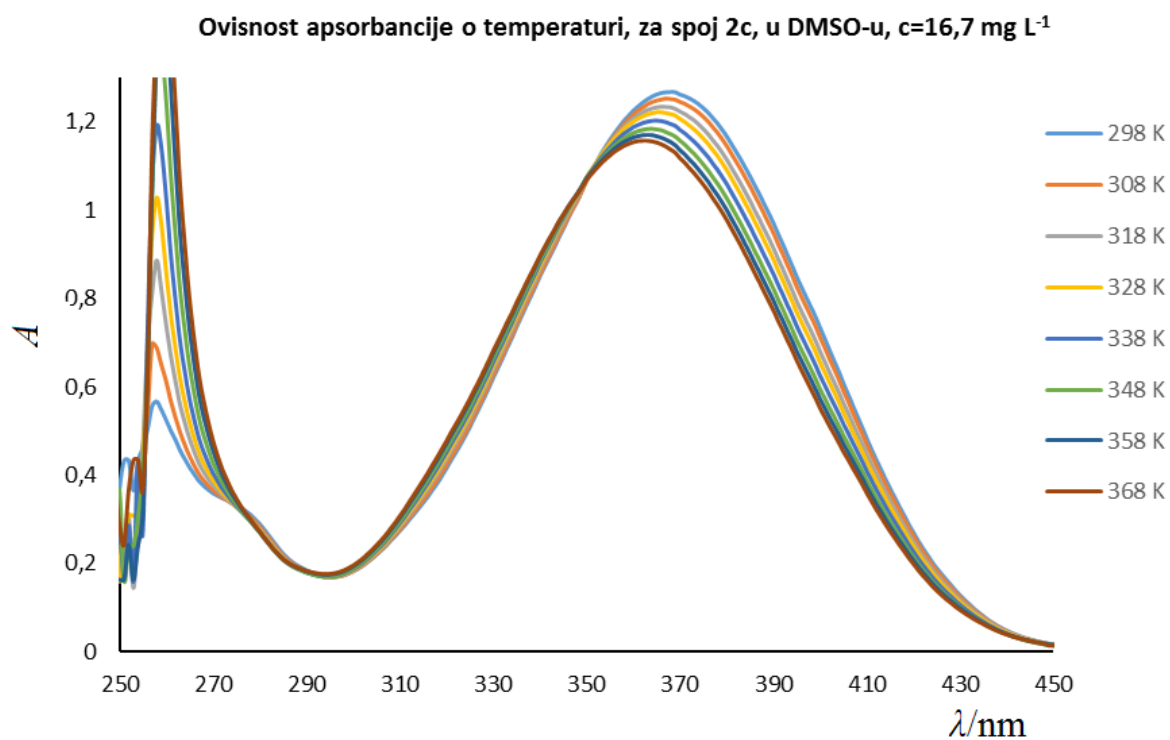
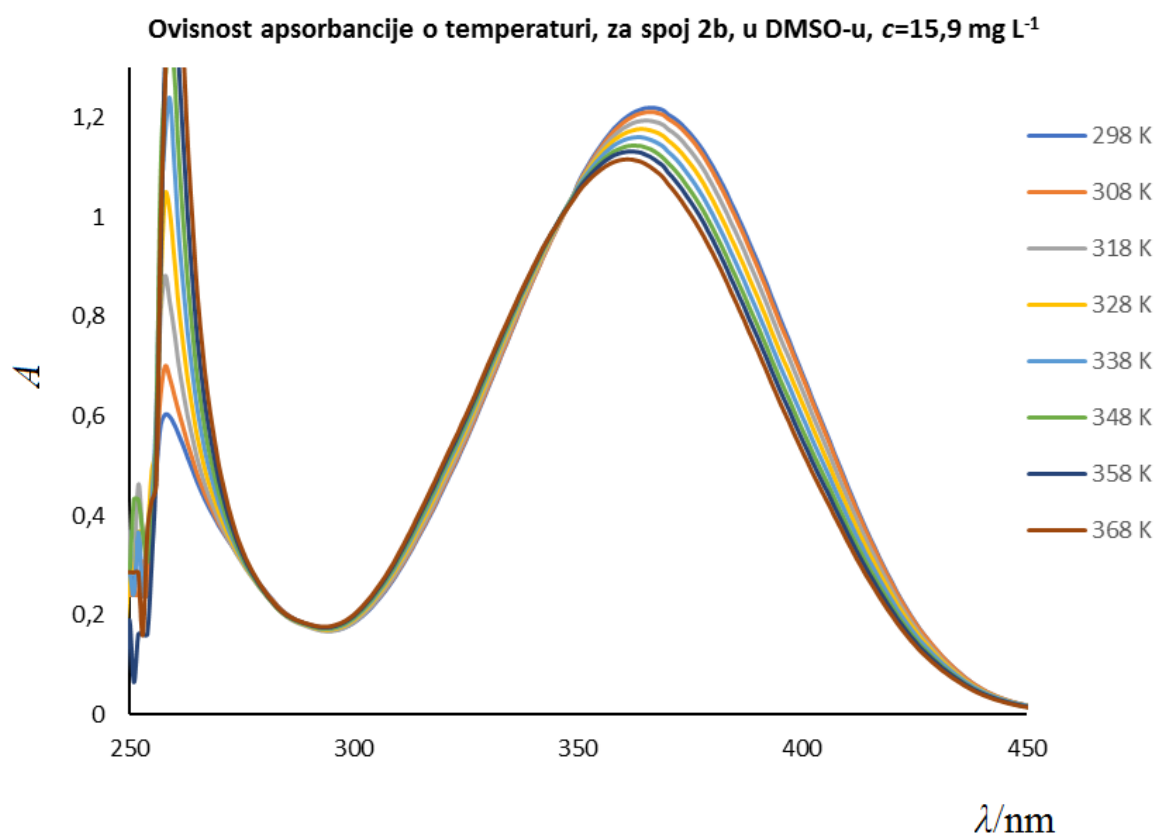


2d

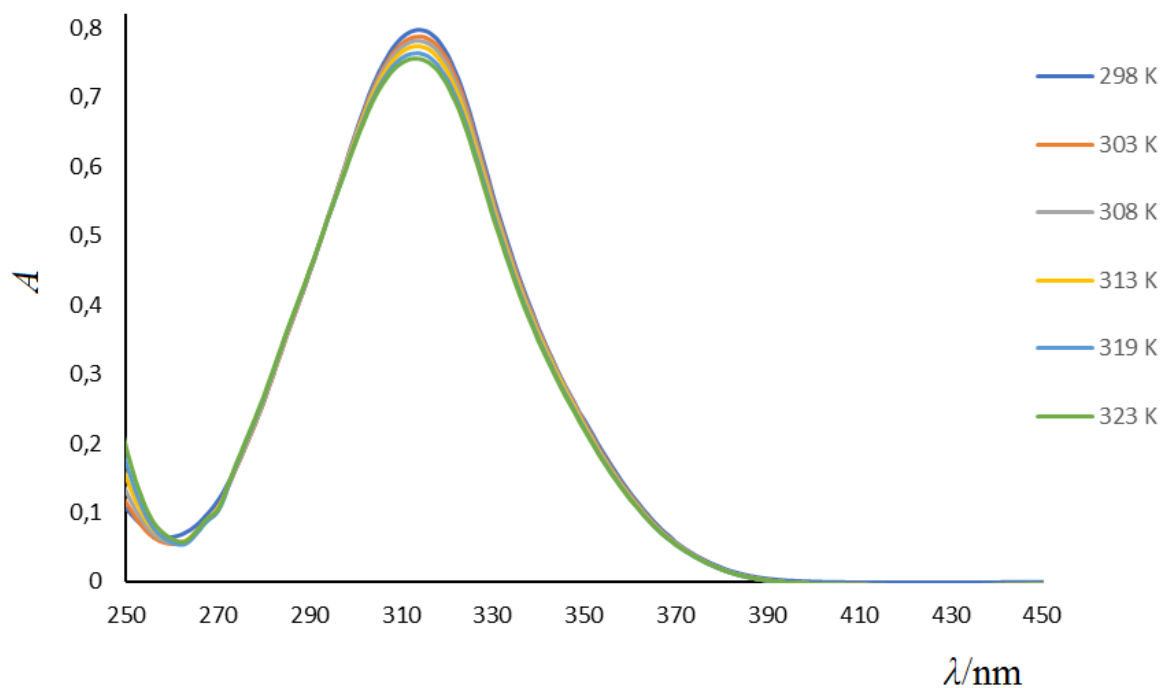
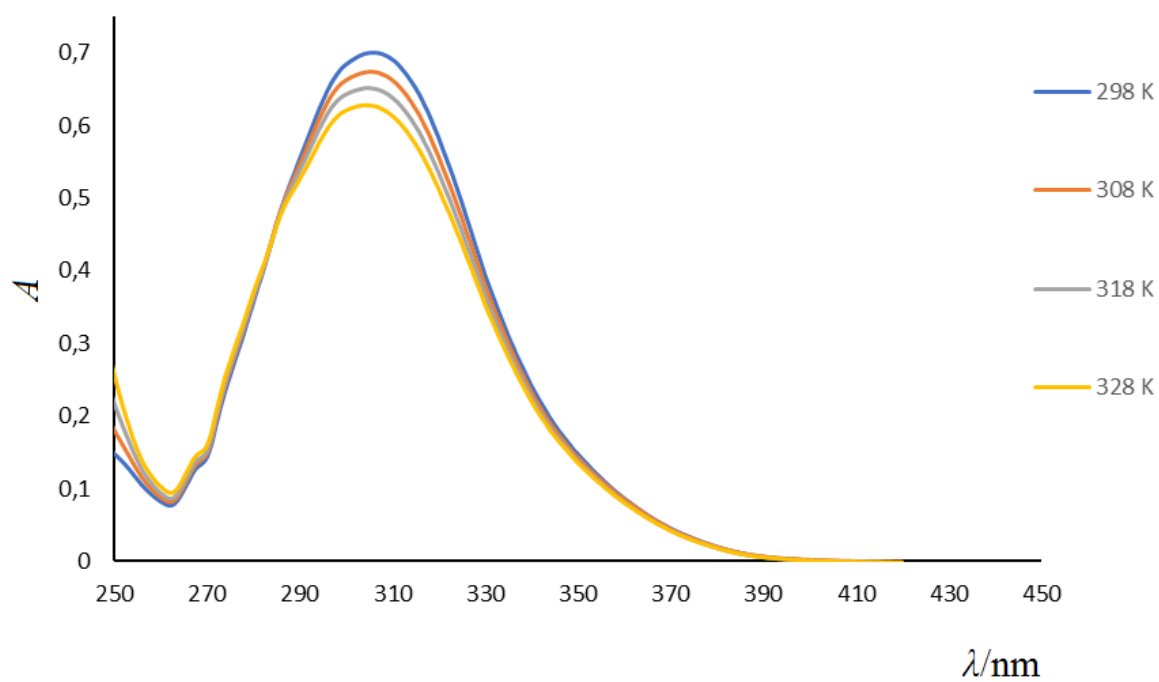
Slika 7-4: Prošireni dio spektra NMR ^1H spojeva 2a, 2b i 2d, u DMSO-u pri različitim temperaturama (plavo- 298 K, crveno- 313 K, zeleno- 353 K), protoni NH i OH.

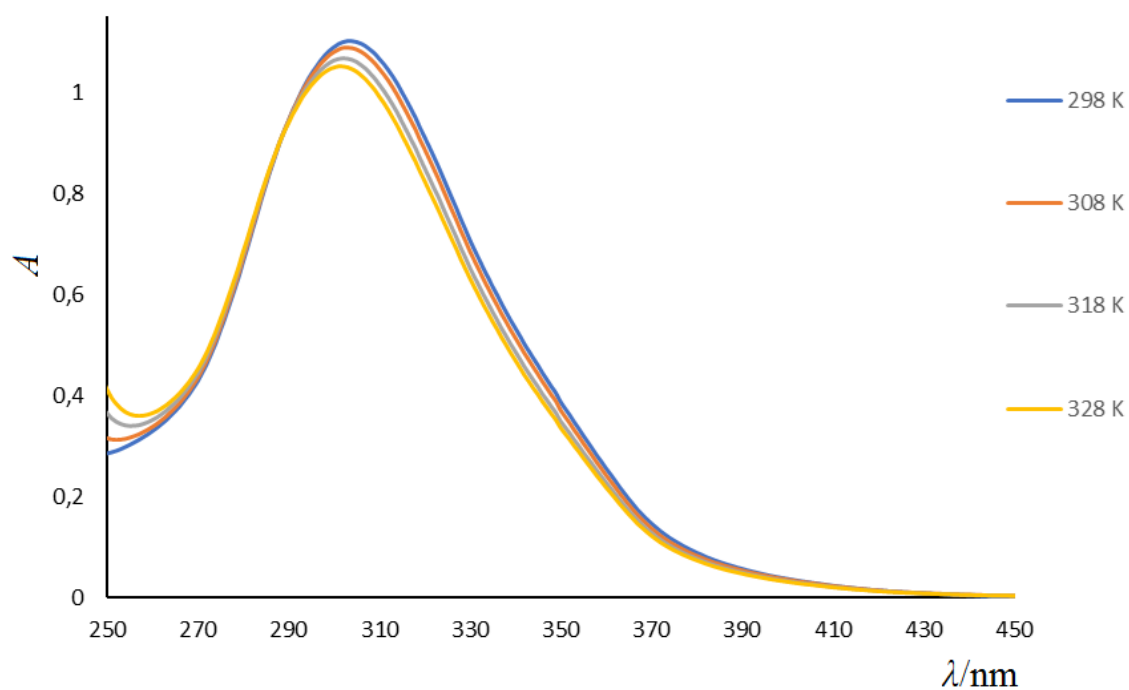
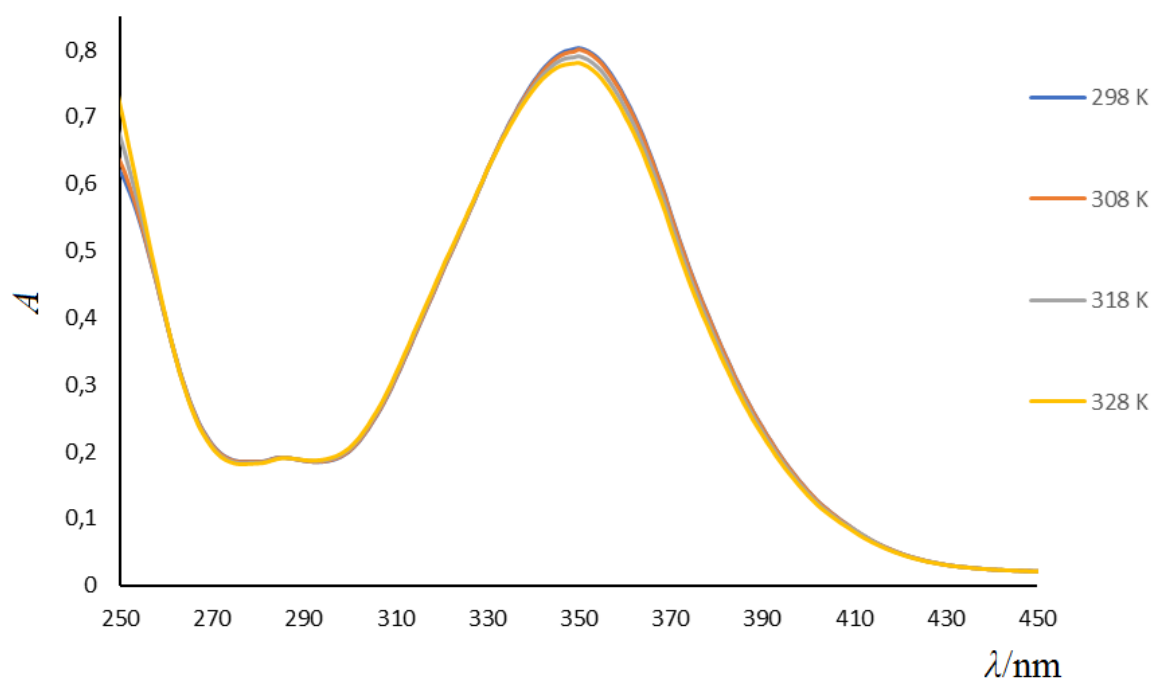
Ovisnost apsorbancije o temperaturi, za spoj 1a, u DMSO-u, $c=10,7 \text{ mg L}^{-1}$ Ovisnost apsorbancije o temperaturi, za spoj 1b, u DMSO-u, $c=11,2 \text{ mg L}^{-1}$ 

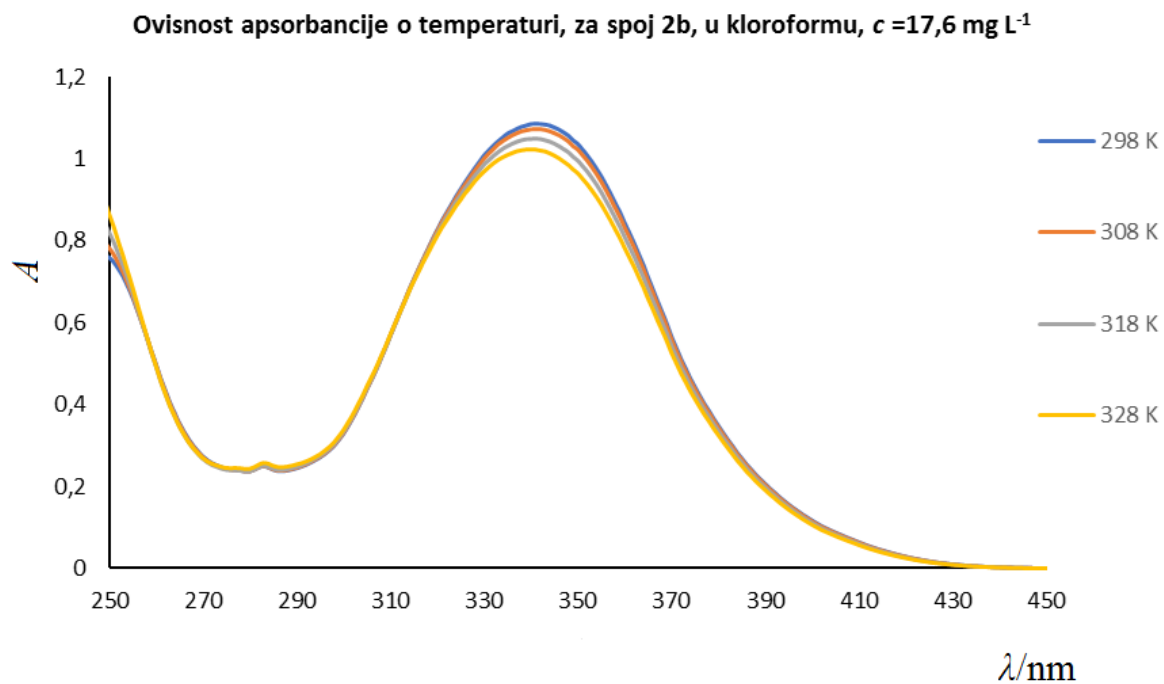
Ovisnost apsorbancije o temperaturi, za spoj 1d, u DMSO-u, $c=13,9 \text{ mg L}^{-1}$ Ovisnost apsorbancije o temperaturi, za spoj 2a, u DMSO-u, $c=15,2 \text{ mg L}^{-1}$ 



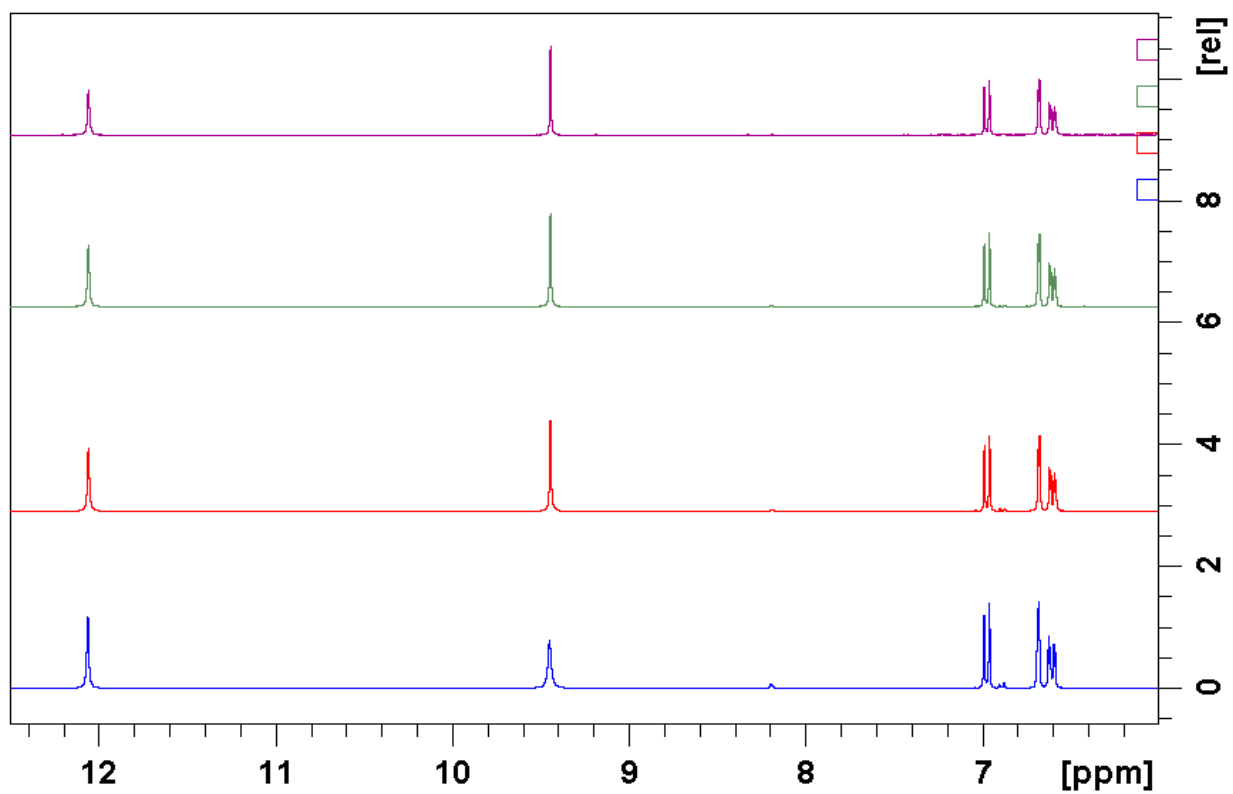
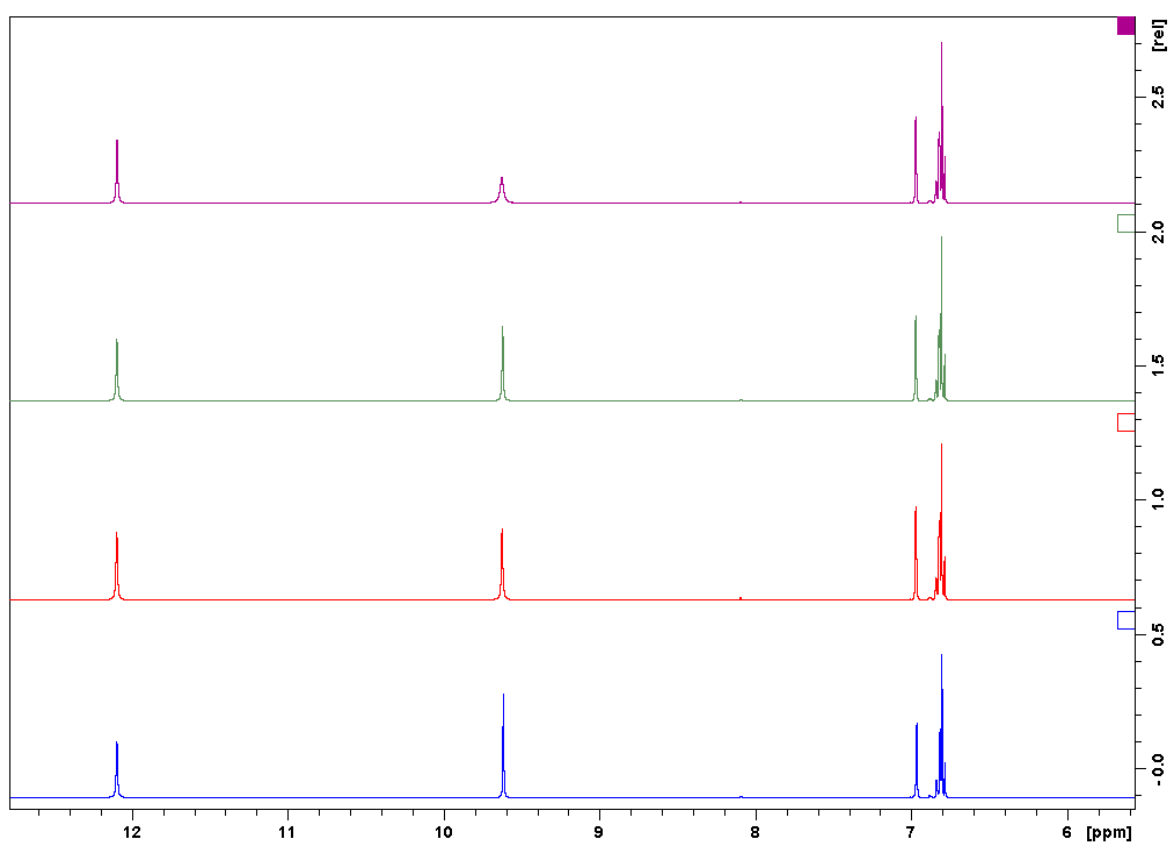
Slika 7-5: Spektri UV/VIS spojeva 1a,1b i 1d, te spojeva 2a, 2b i 2c, u DMSO-u pri različitim temperaturama.

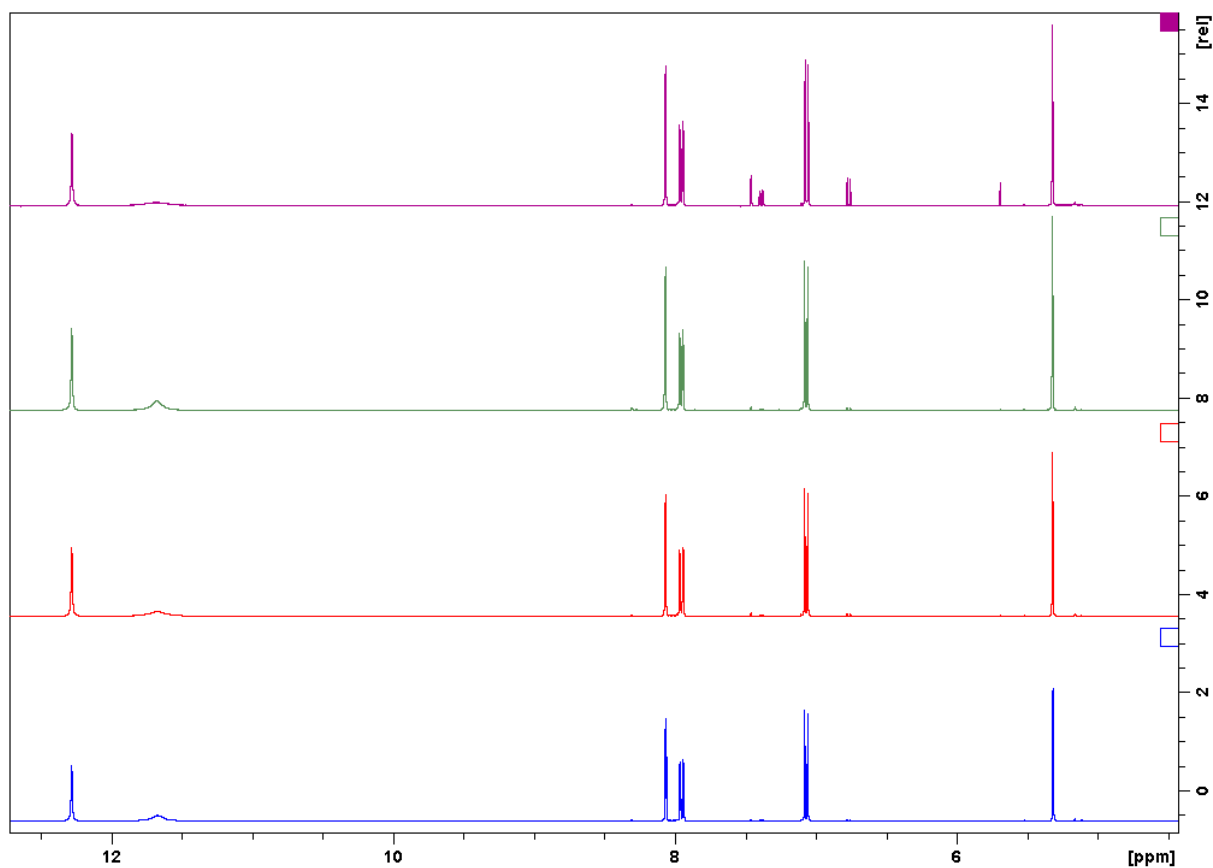
Ovisnost apsorbancije o temperaturi, za spoj 1a, u kloroformu, $c=9,5\text{mg L}^{-1}$ Ovisnost apsorbancije o temperaturi, za spoj 1c, u kloroformu, $c=11,8\text{ mg L}^{-1}$ 

Ovisnost apsorbancije o temperaturi, za spoj 1d, u kloroformu, $c=12,4 \text{ mg L}^{-1}$ Ovisnost apsorbancije o temperaturi, za spoj 2a, u kloroformu, $c=14 \text{ mg L}^{-1}$ 

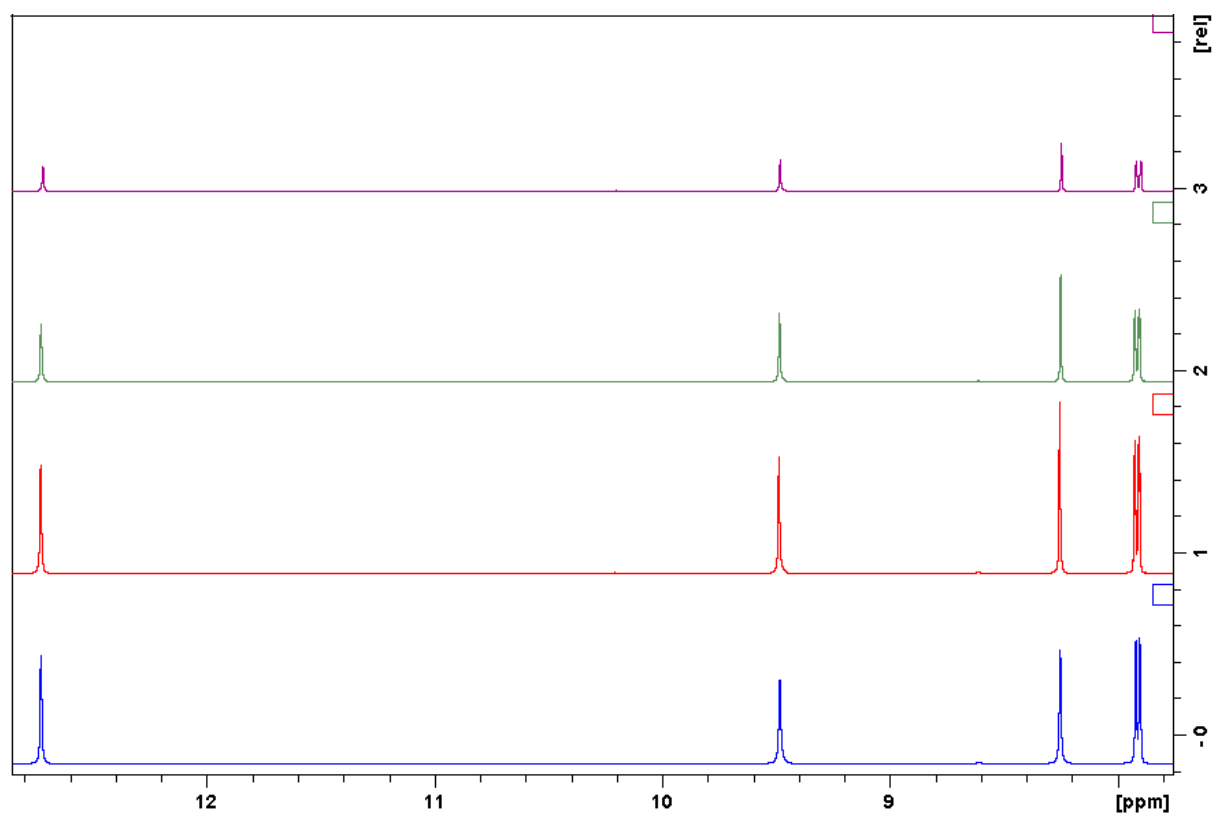
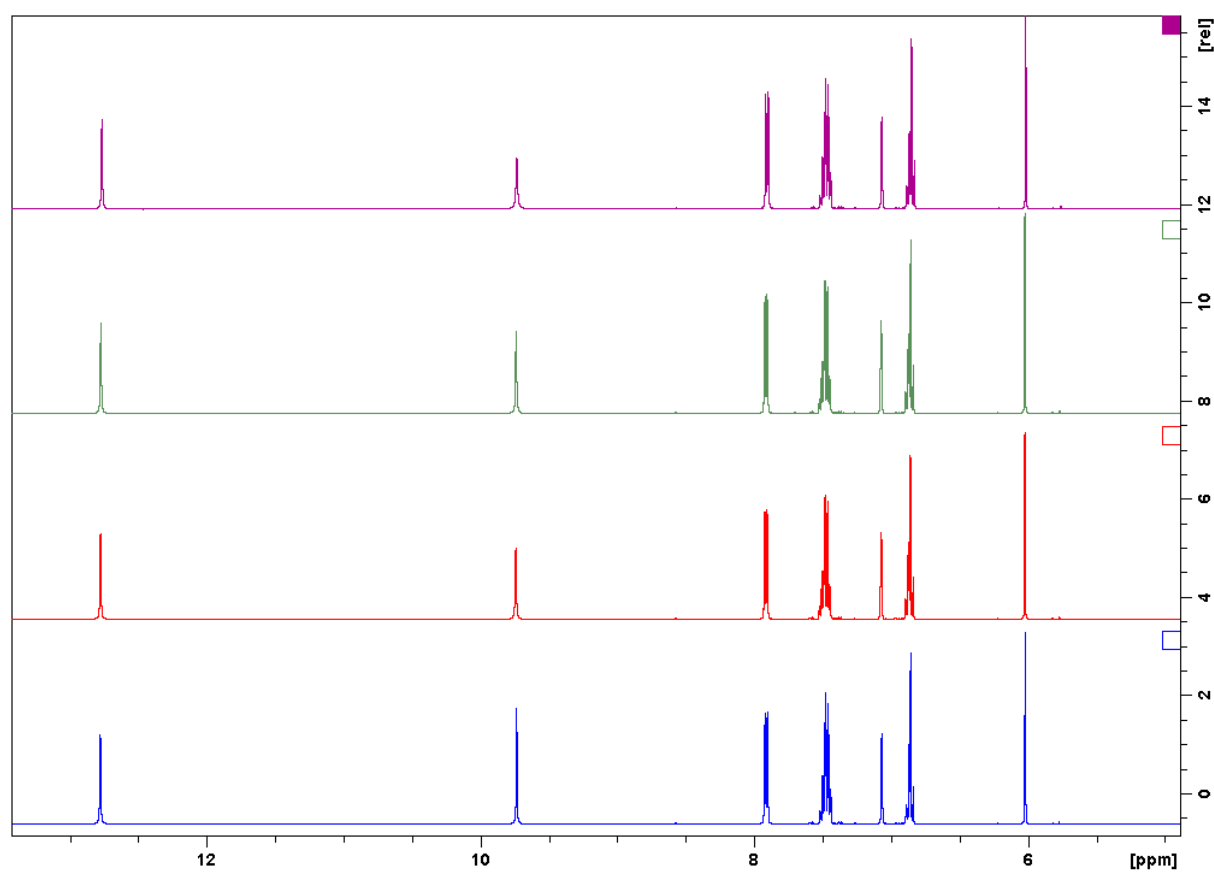


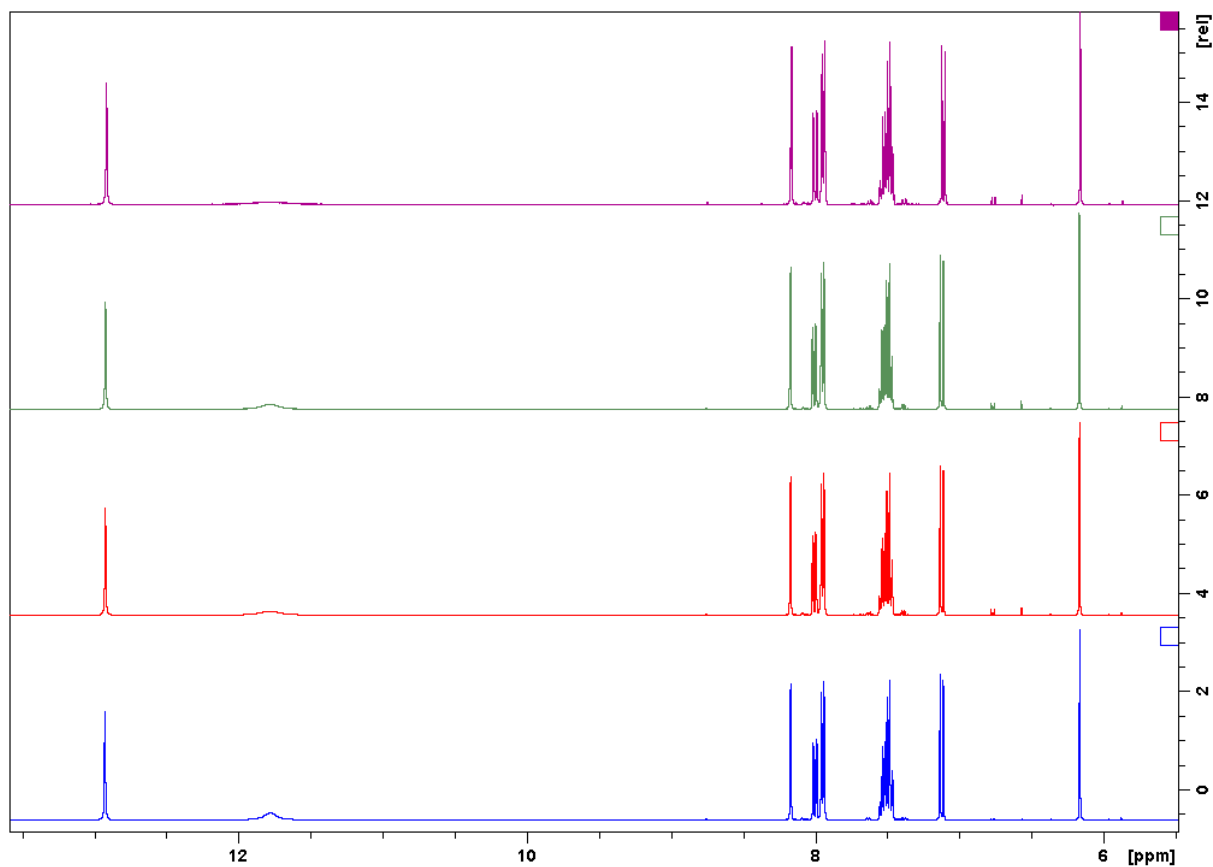
Slika 7-6: Spektri UV/VIS spojeva 1a,1c i 1d, te spojeva 2a i 2b, u kloroformu pri različitim temperaturama.

**1a****1b**

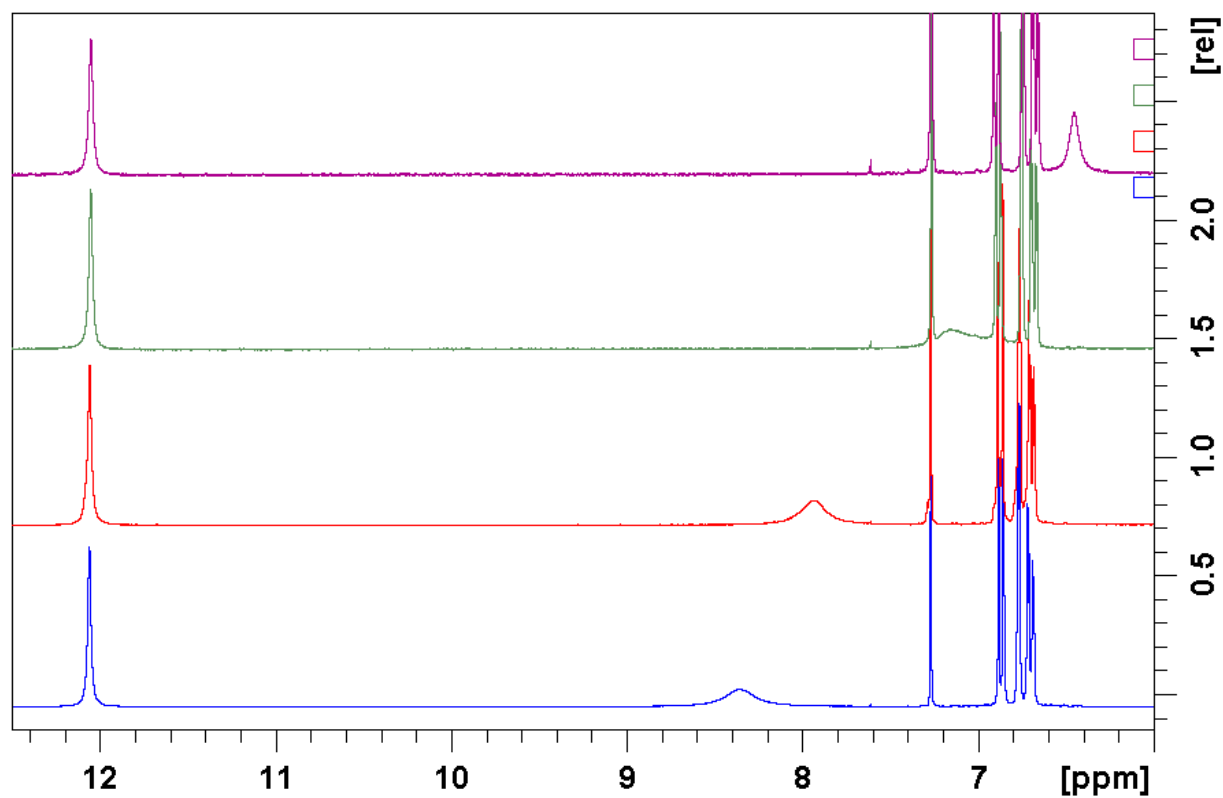
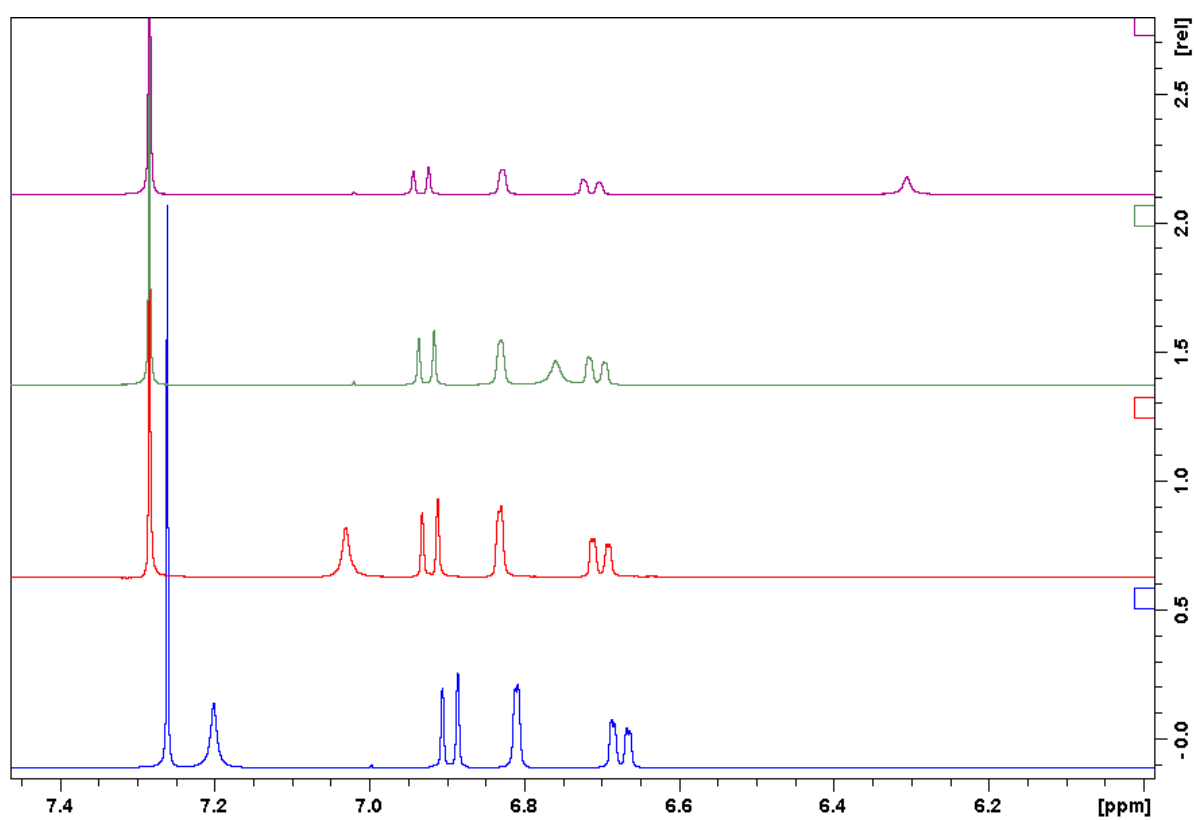
**1d**

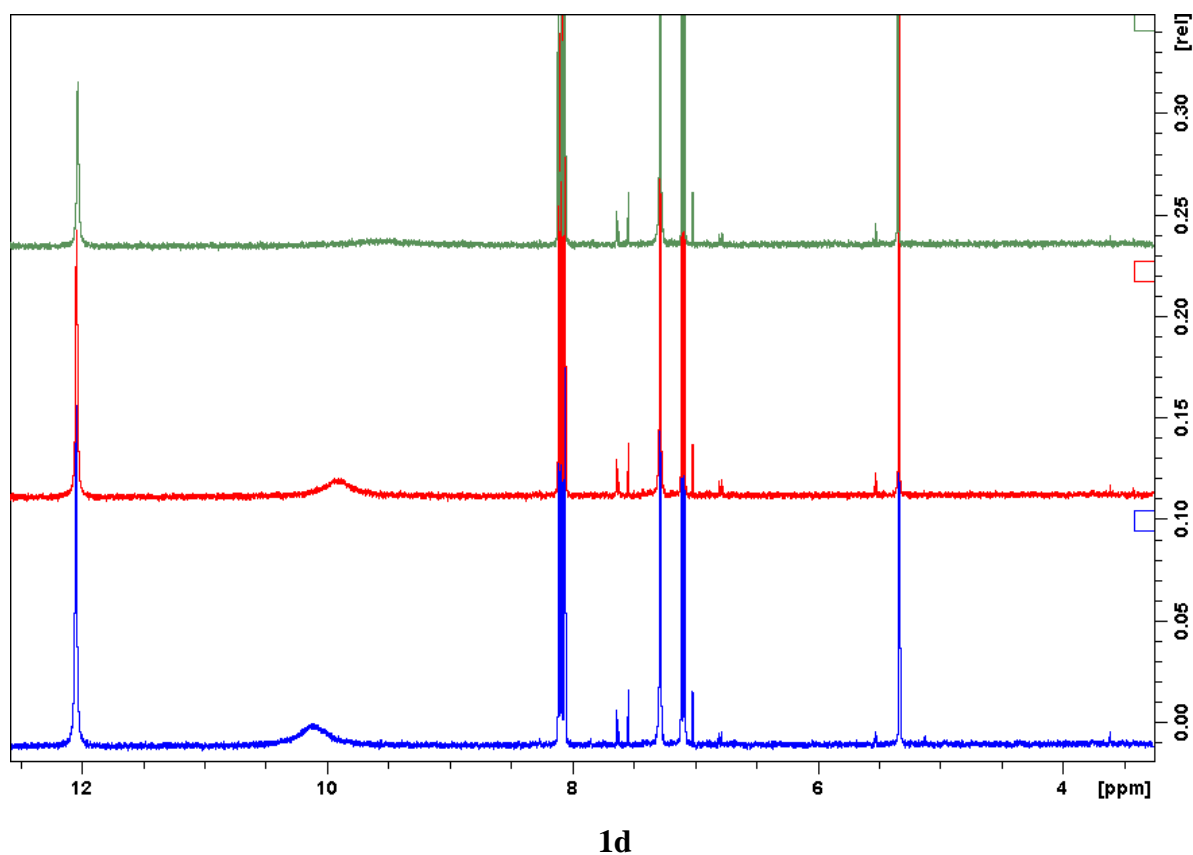
Slika 7-7: Prošireni dio spektra NMR ^1H spojeva 1a, 1b i 1d, u DMSO-u, pri različitim koncentracijama (plavo- 20 g L^{-1} , crveno- 10 g L^{-1} , zeleno- 5 g L^{-1} , ljubičasto- 2 g L^{-1}).

**2a****2b**

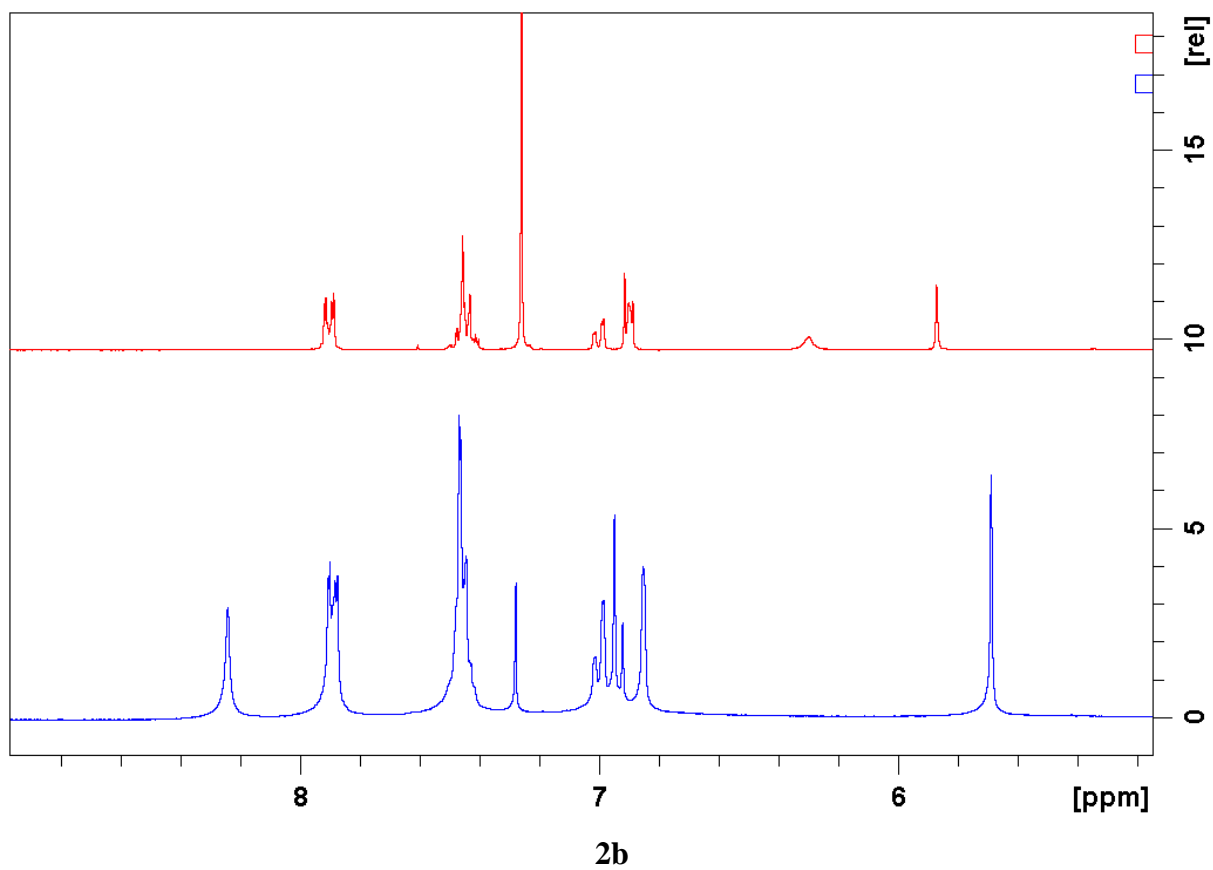
**2d**

Slika 7-8: Prošireni dio spektra NMR ^1H spojeva 2a, 2c i 2d, u DMSO-u, pri različitim koncentracijama (plavo- 20 g L^{-1} , crveno- 10 g L^{-1} , zeleno- 5 g L^{-1} , ljubičasto- 2 g L^{-1}).

**1a****1c**



Slika 7-9: Prošireni dio spektra NMR ^1H spojeva 1a, 1c i 1d, u CDCl_3 -u, pri različitim koncentracijama.



Slika 7-10: Prošireni dio spektra NMR ^1H spoja 2b, u CDCl_3 -u, pri različitim koncentracijama (plavo-20 g L⁻¹, crveno-2 g L⁻¹).

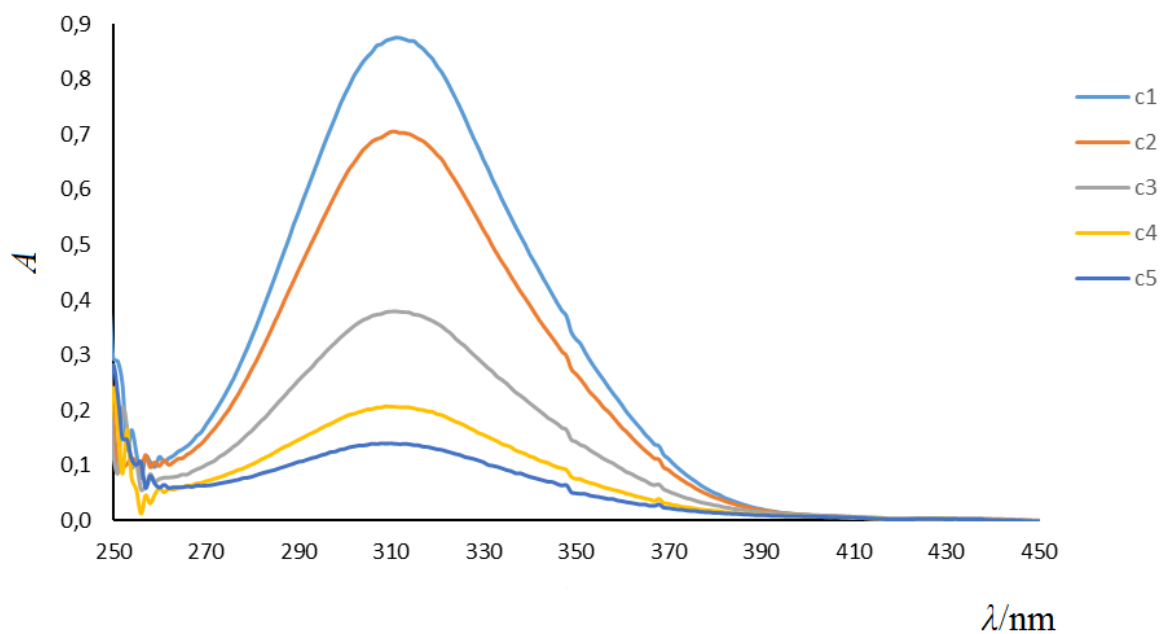
Tablica 7-1: Koncentracije derivata pentan-2-4-diona i 1-fenil-but-2-en-1-ona pri kojima je izmjerena apsorbancija UV/VIS spektara u DMSO-u.

	<i>c/mg L⁻¹</i>							
	1a	1b	1c	1d	2a	2b	2c	2d
c5	1,30	1,40	1,96	1,74	3,08	2,01	2,55	1,76
c4	2,13	2,36	3,26	3,48	9,24	6,03	5,10	3,52
c3	4,26	4,72	6,52	6,96	12,32	8,04	7,65	7,04
c2	8,52	9,44	13,04	12,18	18,47	10,05	10,20	10,56
c1	10,65	11,80	16,30	13,92	24,64	12,06	15,30	14,08

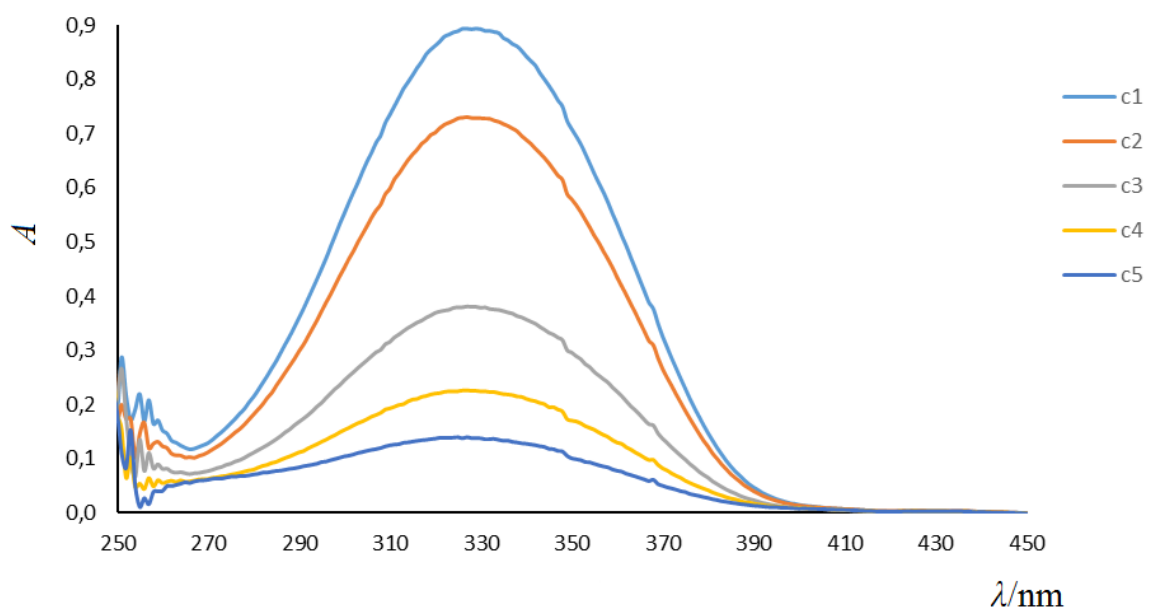
Tablica 7-2: Koncentracije derivata pentan-2-4-diona i 1-fenil-but-2-en-1-ona pri kojima je izmjerena apsorbancija UV/VIS spektara u kloroformu.

	<i>c/mg L⁻¹</i>							
	1a	1b	1c	1d	2a	2b	2c	2d
c5	1,24	1,32	1,54	1,55	1,76	1,95	1,80	
c4	2,06	2,22	2,56	3,10	3,51	5,85	5,40	
c3	4,12	4,44	5,12	6,20	7,02	9,75	9,00	netopljiv
c2	8,24	8,88	10,24	9,30	10,53	13,65	12,60	
c1	10,30	11,10	12,80	12,4	14,04	17,55	14,40	

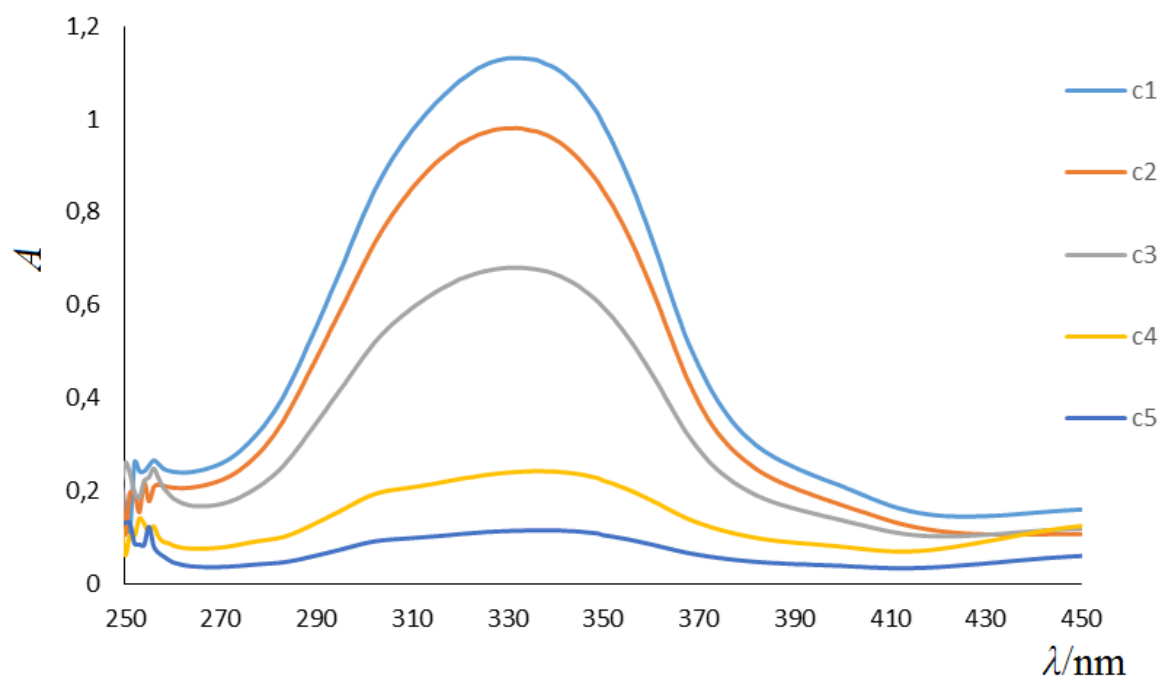
Ovisnost apsorbancije o koncentraciji, za spoj 1a, u DMSO-u



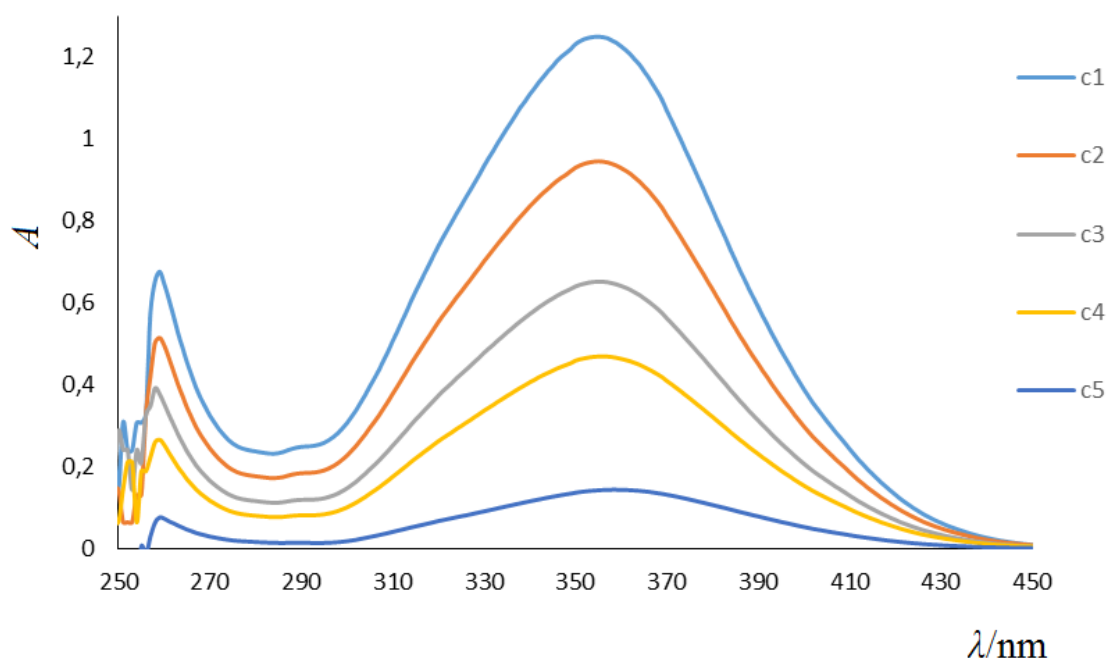
Ovisnost apsorbancije o koncentraciji, za spoj 1b, u DMSO-u

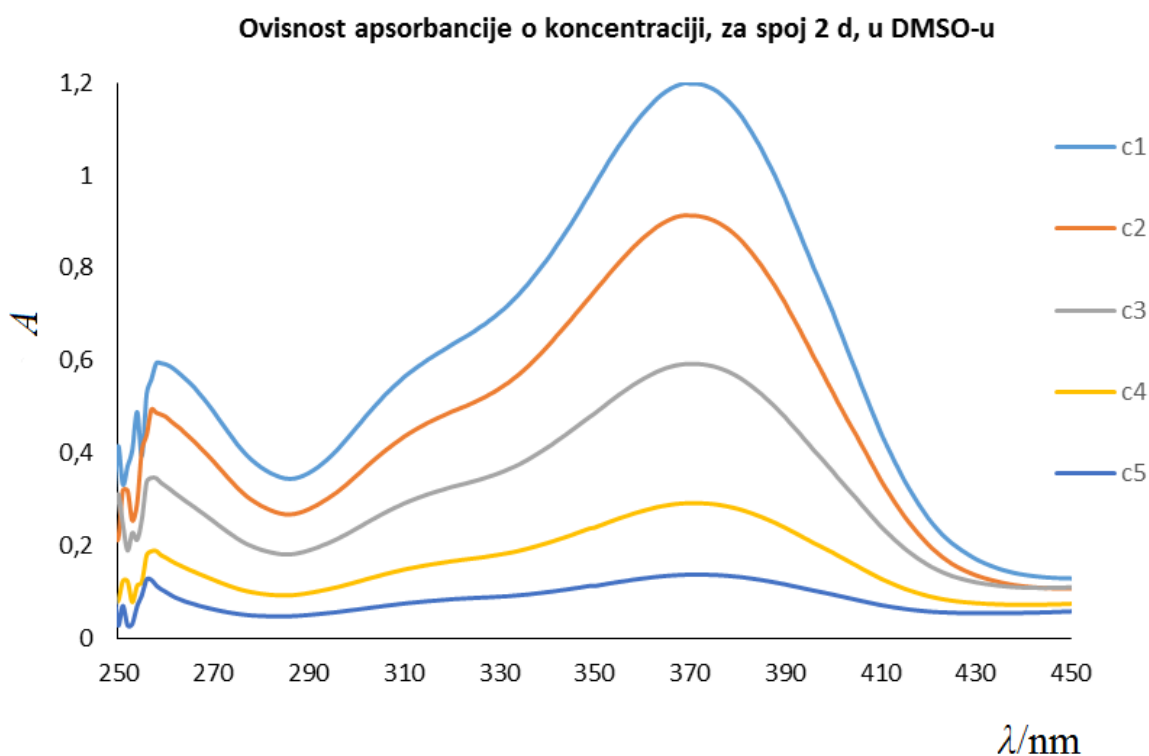
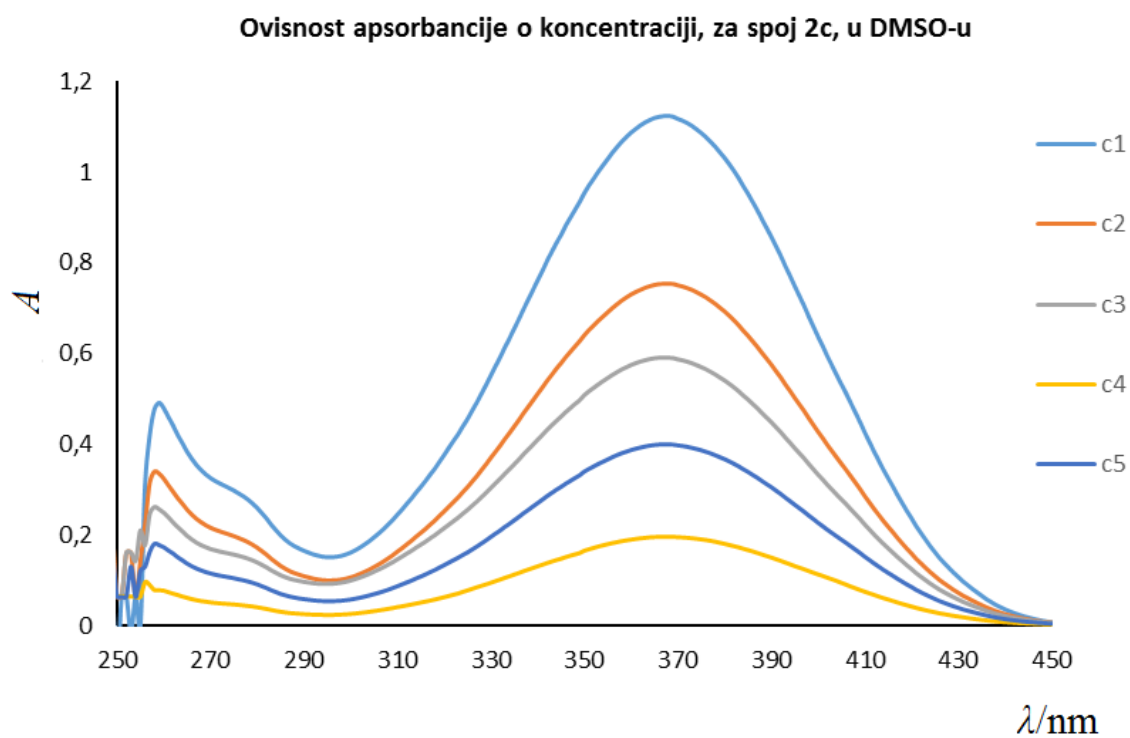


Ovisnost apsorbancije o koncentraciji, za spoj 1 d, u DMSO-u



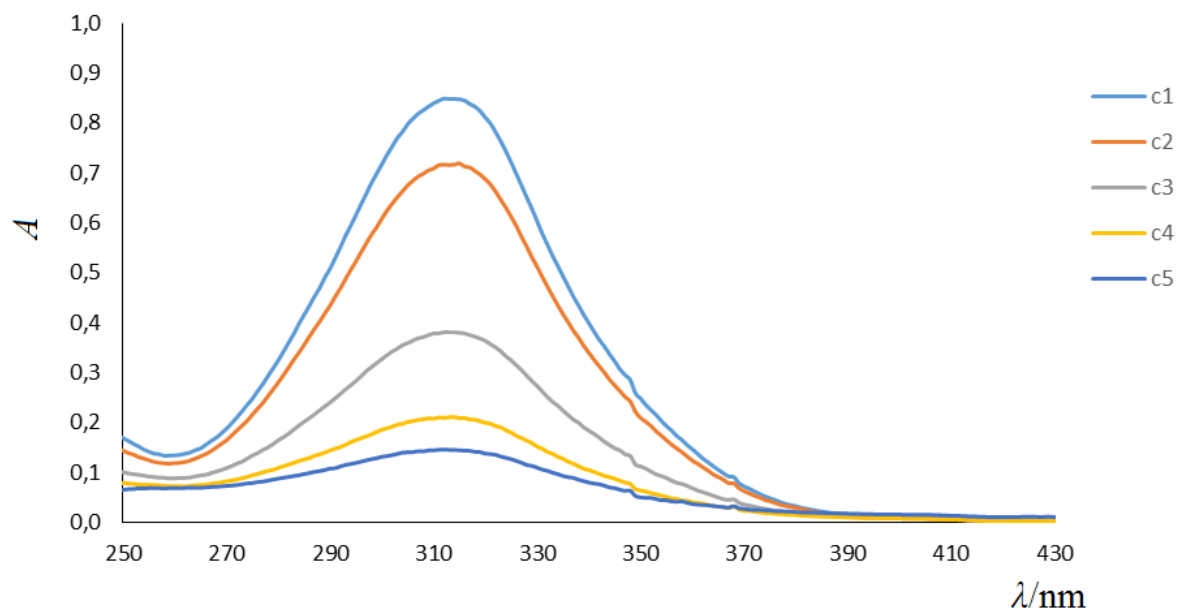
Ovisnost apsorbancije o koncentraciji, za spoj 2a, u DMSO-u



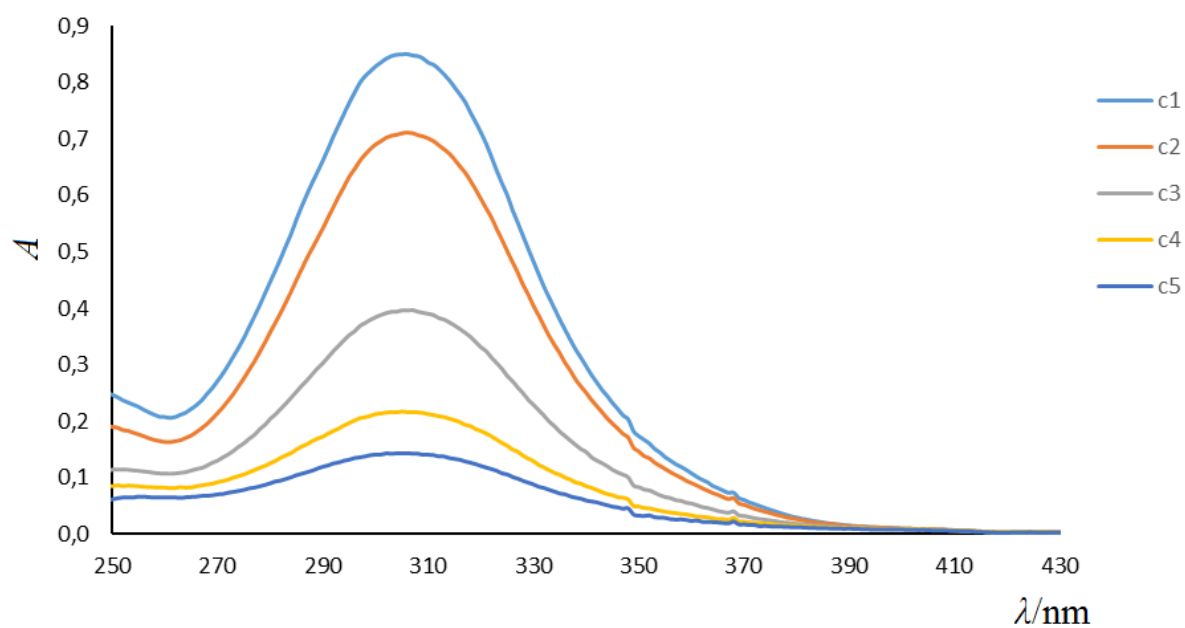


Slika 7-11: Spektri UV/VIS spojeva 1a,1b i 1d, te spojeva 2a,2c i 2d u DMSO-u pri različitim koncentracijama.

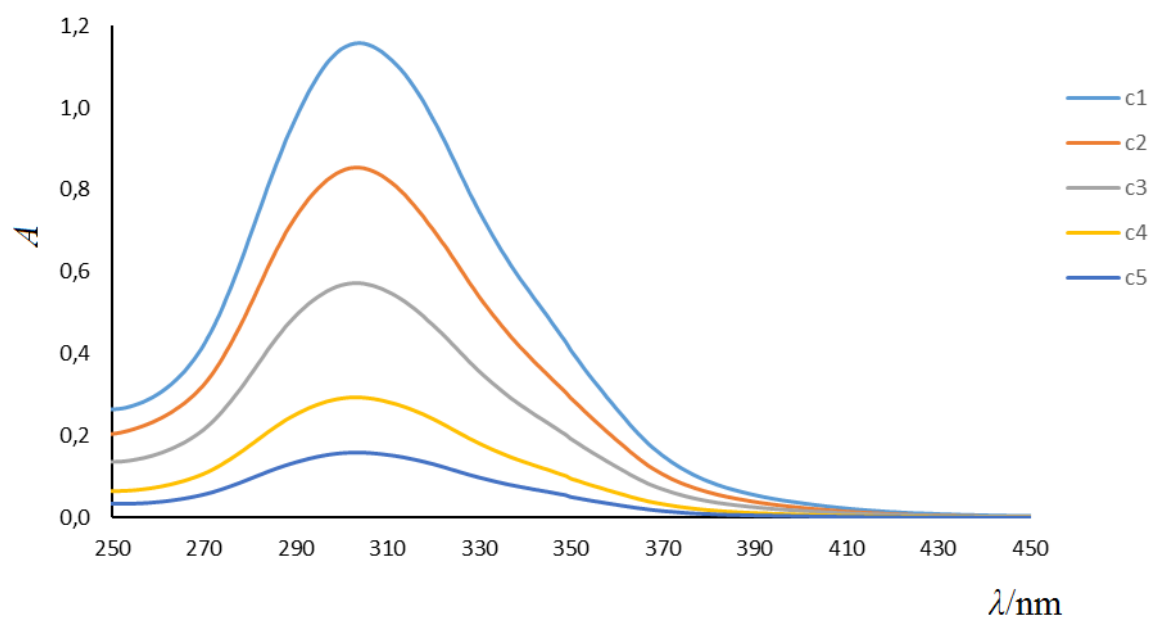
Ovisnost apsorbancije o koncentraciji, za spoj 1a, u kloroformu



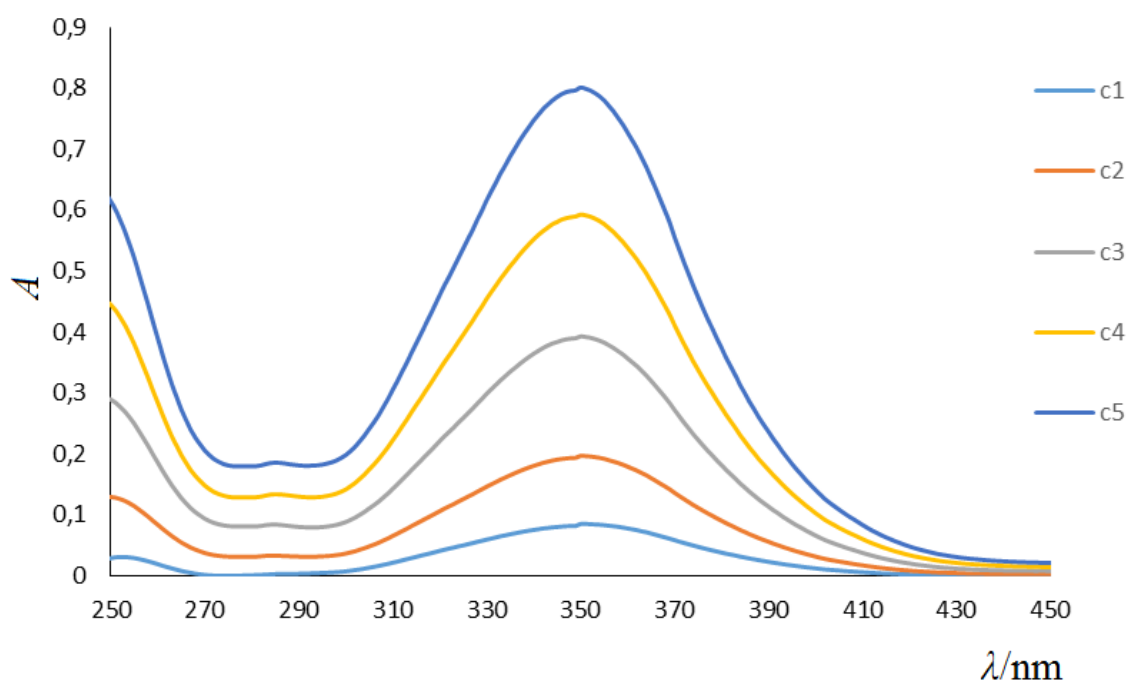
Ovisnost apsorbancije o koncentraciji, za spoj 1c, u kloroformu

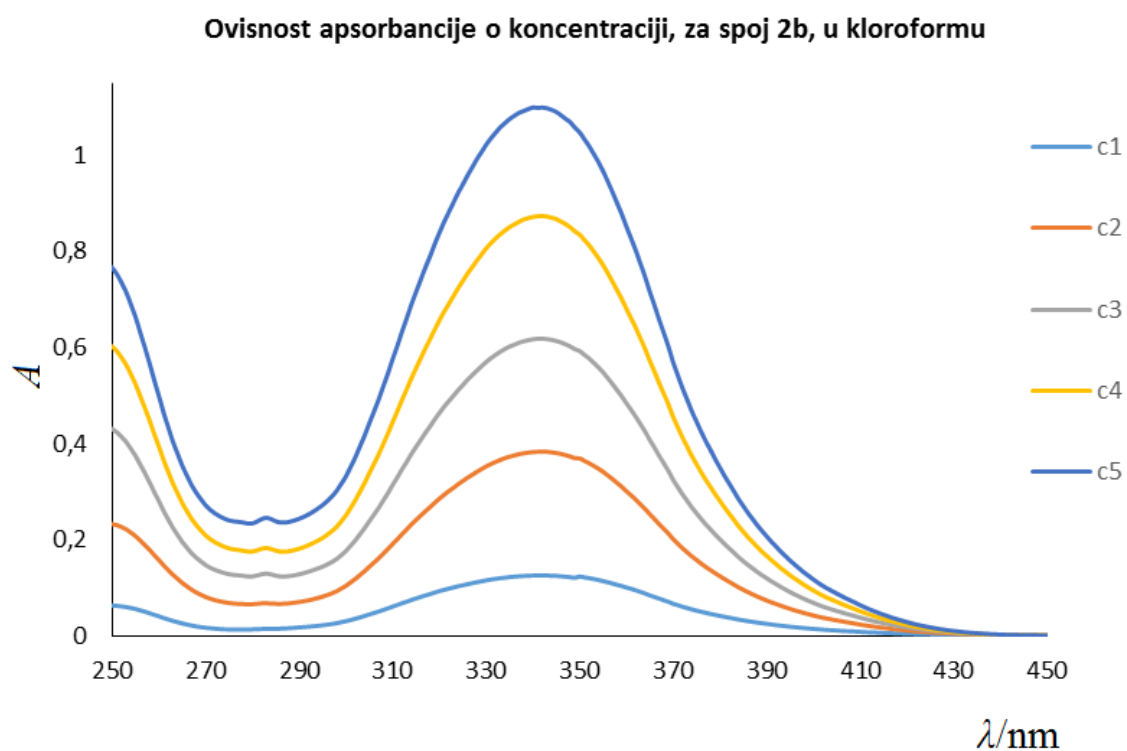


Ovisnost apsorbancije o koncentraciji, za spoj 1d, u kloroformu

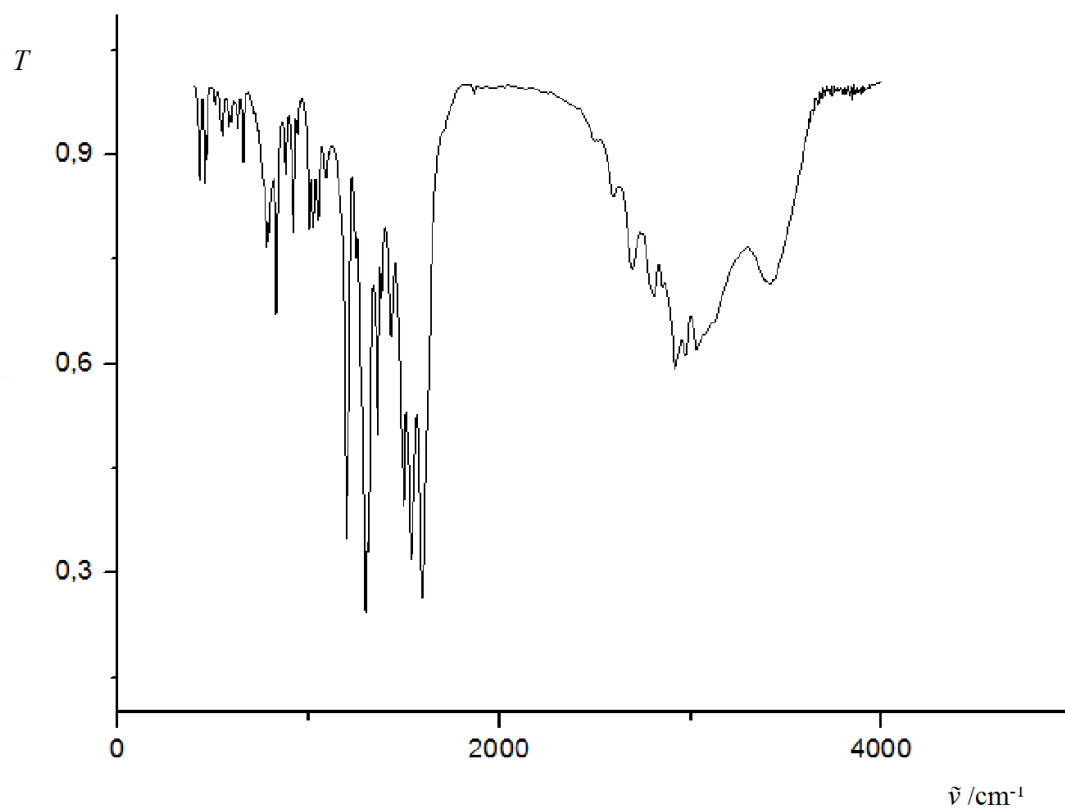
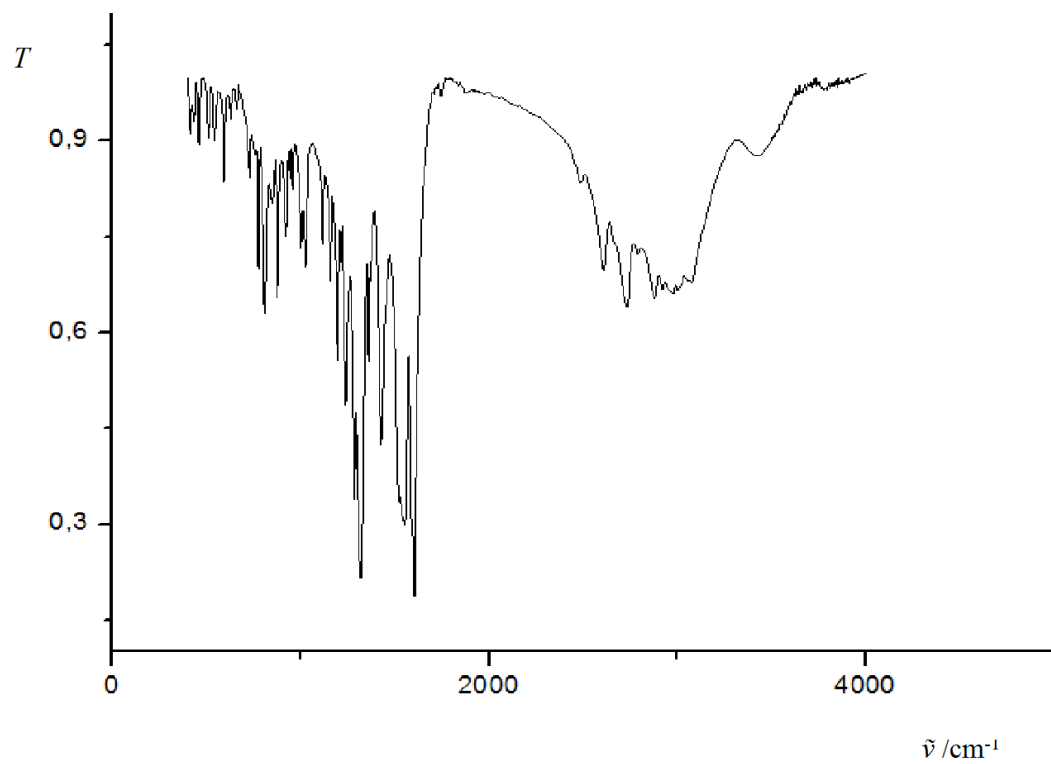


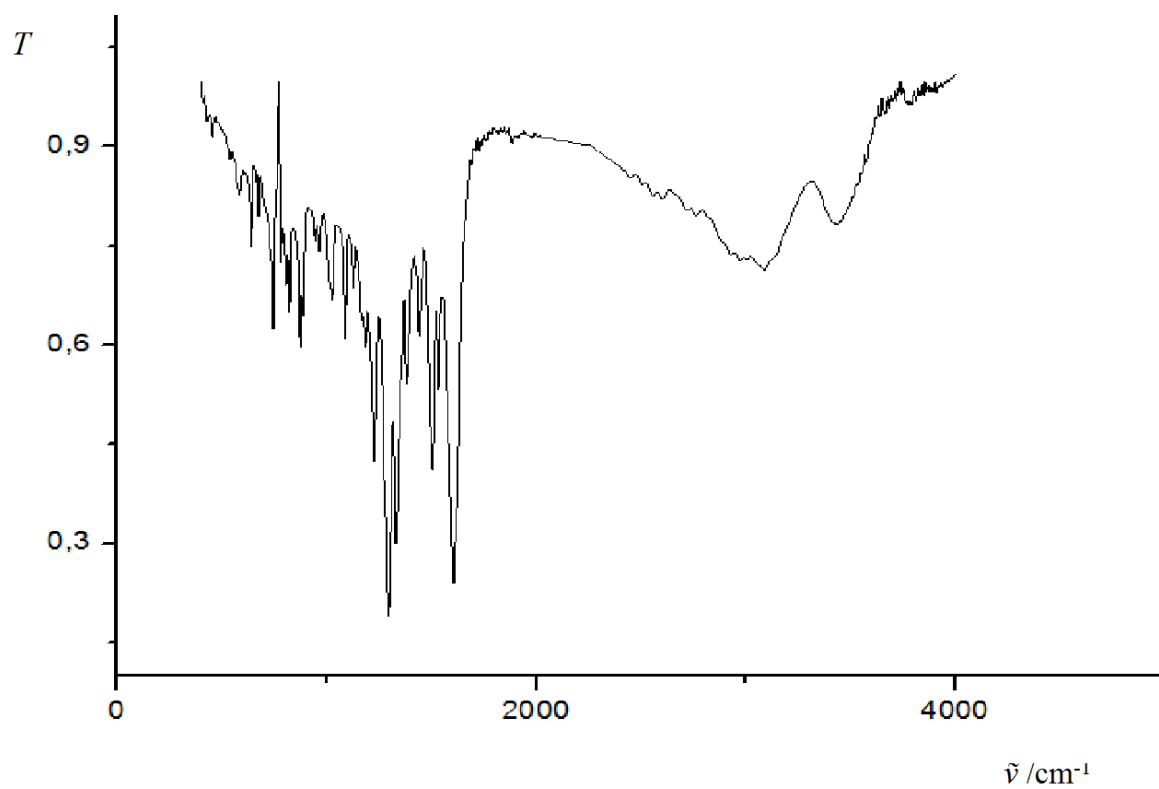
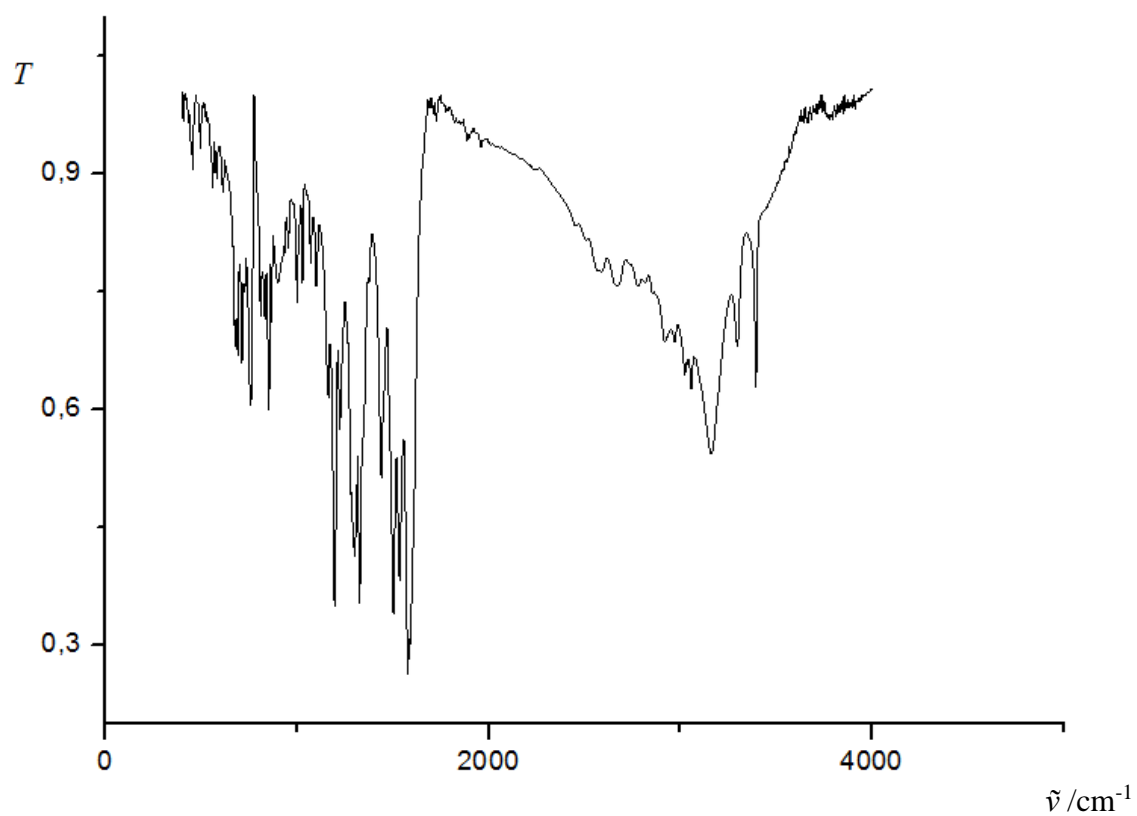
Ovisnost apsorbancije o koncentraciji, za spoj 2a, u kloroformu

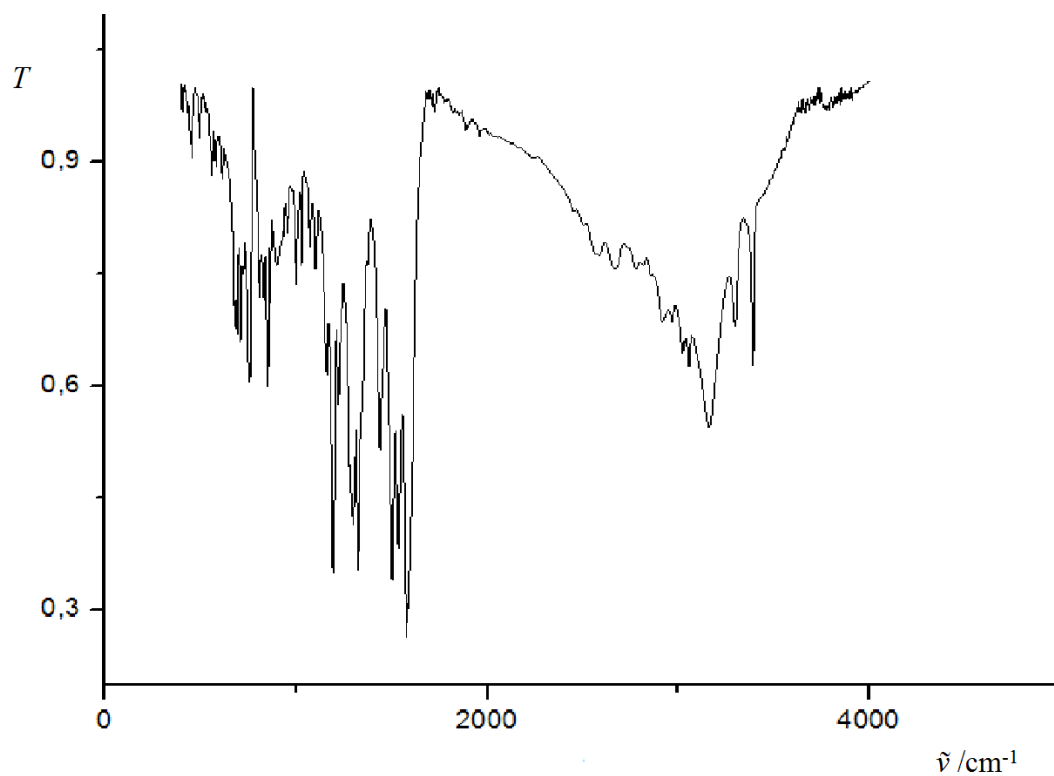
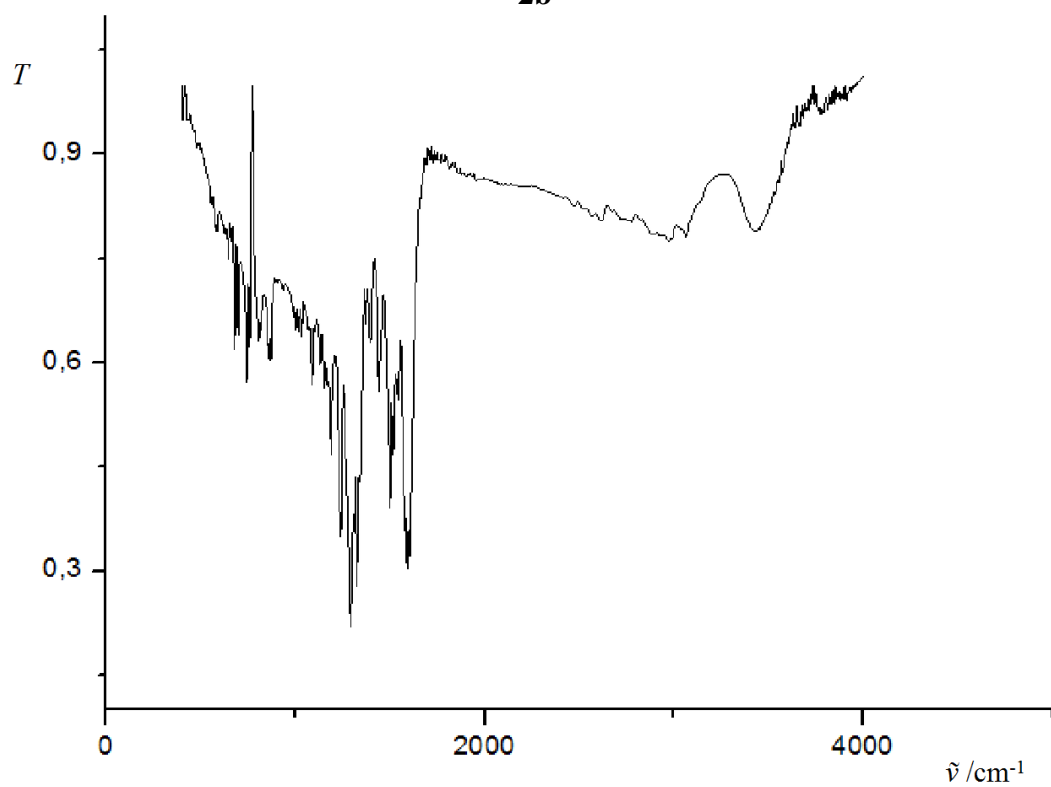


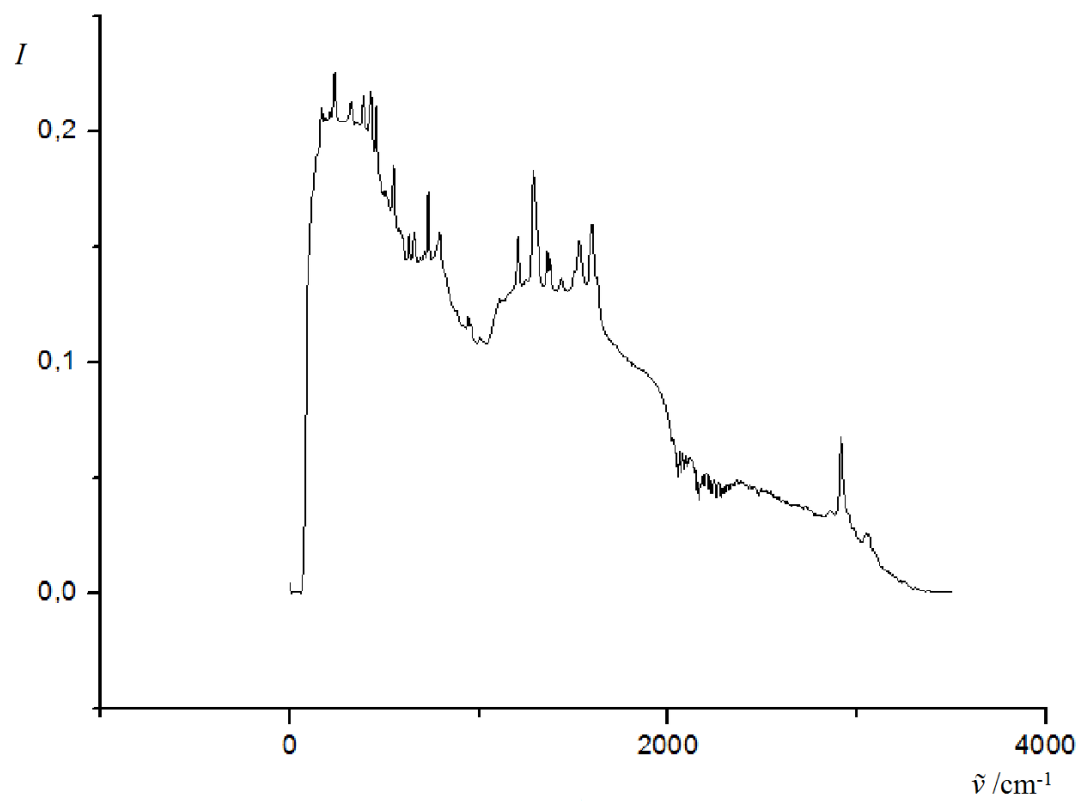
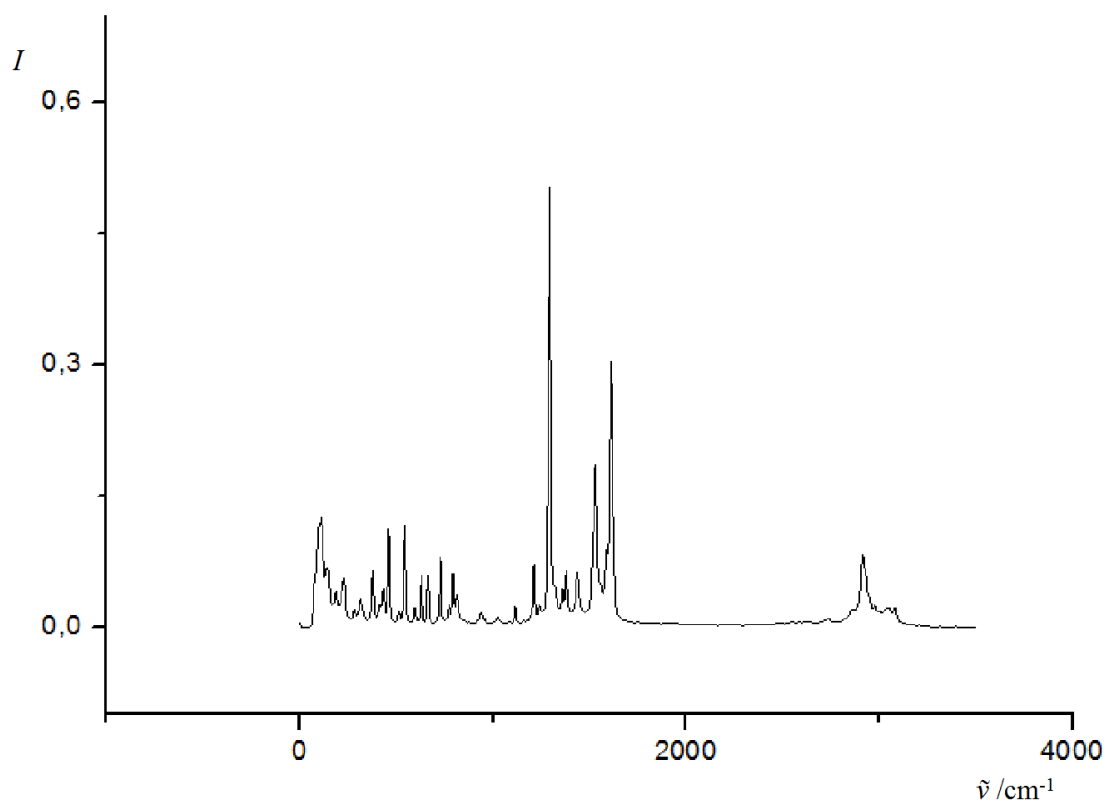


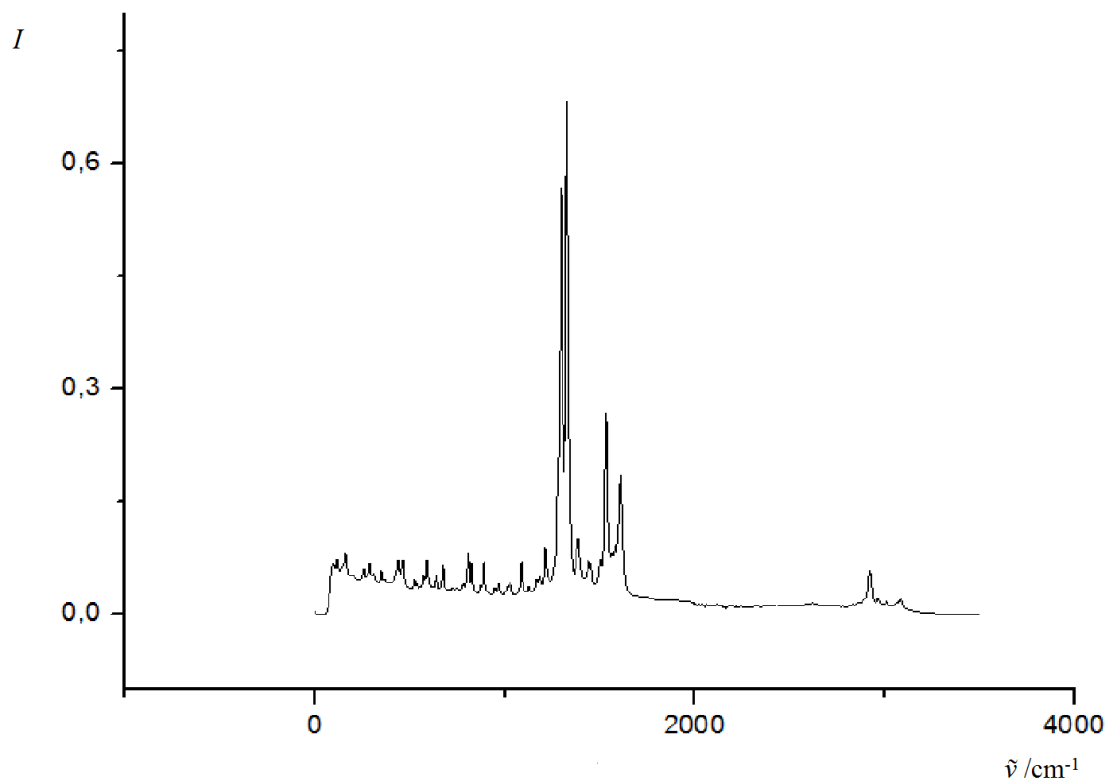
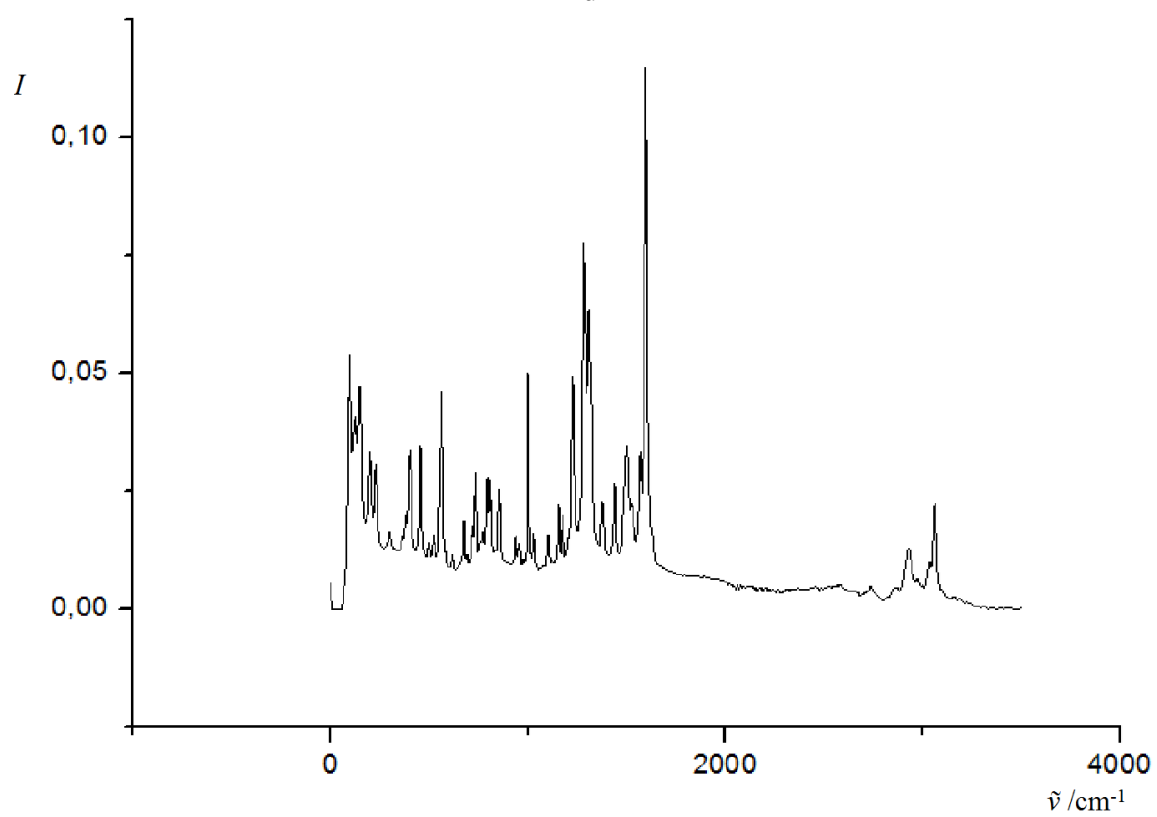
Slika 7-12: Spektri UV/VIS spojeva 1a,1c i 1d, te spojeva 2a i 2b, u kloroformu pri različitim koncentracijama.

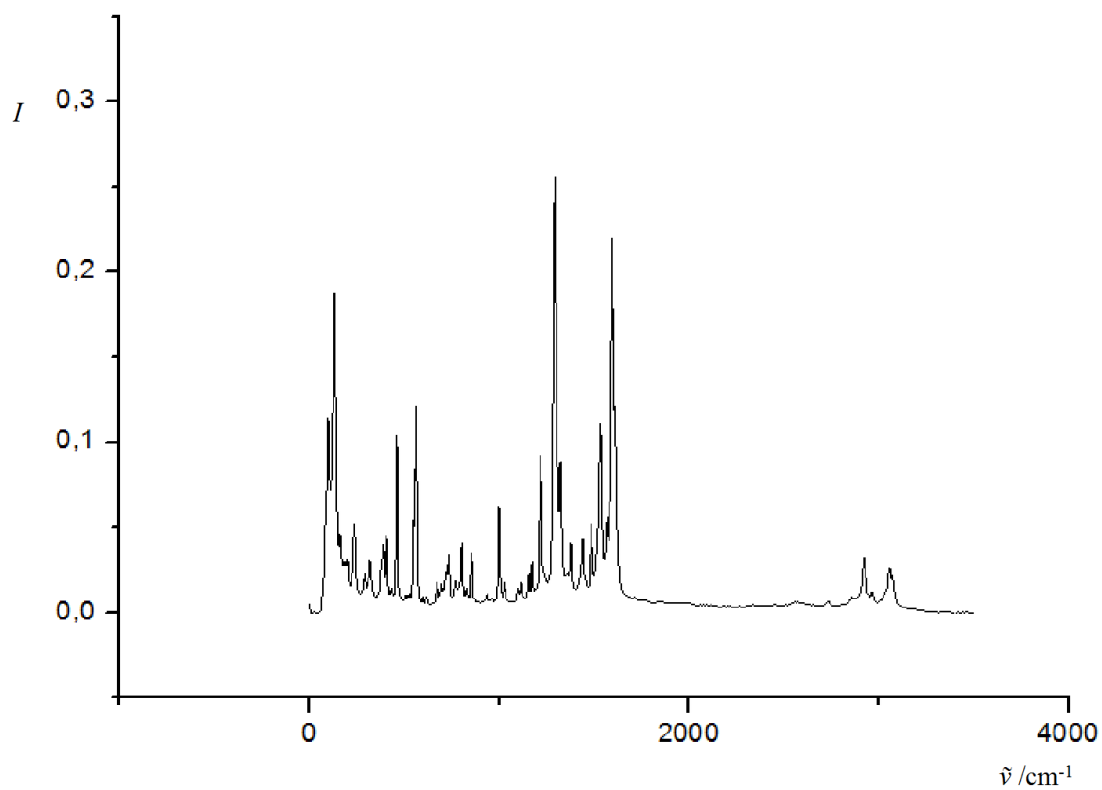
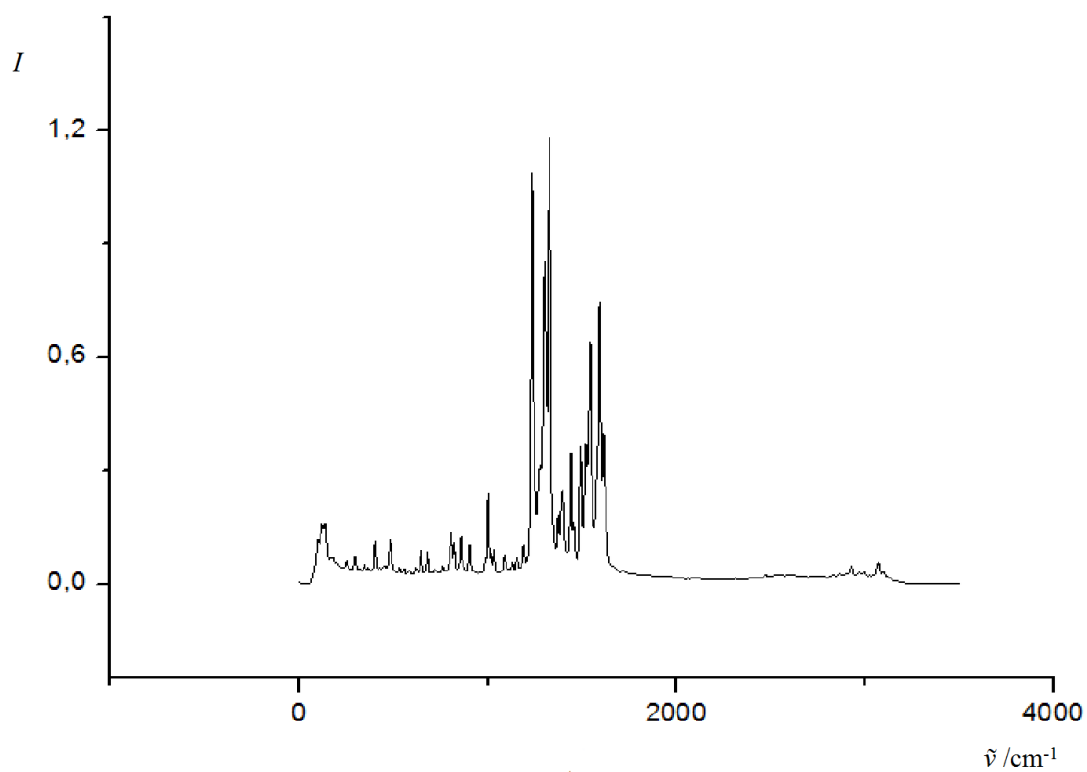
**1a****1b**

**1d****2a**

**2b****2d****Slika 7-13:** Spektri IR spojeva 1a,1b i 1d, te spojeva 2a, 2b i 2d.

**1a****1b**

**1d****2a**

**2b****2d****Slika 7-14:** Ramanovi spektri spojeva 1a,1b i 1d, te spojeva 2a, 2b i 2d.

8. ŽIVOTOPIS

Vedrana Lazić rođena je 16. srpnja 1979. godine u Zagrebu gdje je završila osnovnu i srednju školu. Nakon mature u XV. gimnaziji, 1998. godine upisala je Prirodoslovno–matematički fakultet u Zagrebu na Kemijskom odsjeku. Diplomirala je 2005. godine na Zavodu za analitičku kemiju na temu „Istraživanje interakcija makrolidnih antibiotika i albumina spektroskopijom NMR“. Početkom 2006. godine zapošljava se u Zavodu za javno zdravstvo grada Zagreba, u Službi za zdravstvenu ekologiju, gdje je radila do ožujka 2016. godine kada prelazi u Krka-farmu d.o.o. U međuvremenu upisala je Poslijediplomski studij prirodoslovnih znanosti, na Kemijskom odsjeku, Analitička kemija. Izradila je doktorsku disertaciju pod vodstvom prof. dr. sc. Marine Cindrić i prof. dr. sc. Predraga Novaka.

Objavljeni radovi:

1. Novak, P., Tepeš, P., Lazić, V. "Epitope Mapping of Macrolide Antibiotics to Bovine Serum Albumin by Saturation Transfer Difference NMR Spectroscopy" *Croatica chemica acta*, **80(2)**, (2007) 211-216.
2. V. Lazić, M. Jurković, T. Jednačak, T. Hrenar, J. Parlov Vuković, P. Novak, "Intra- and intermolecular hydrogen bonding in acetylacetone and benzoylacetone derived enamionone derivative", *J. Mol. Struct.*, **1079** (2015) 243-249.

