

Enantioselektivne fotokemijske reakcije

Blažević, Stipe

Undergraduate thesis / Završni rad

2022

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:217:174858>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-17**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijски odsjek

Stipe Blažević

Student 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

Enantioselektivne fotokemijske reakcije

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Đani Škalamera

Zagreb, 2022.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

15. srpnja 2022.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

23. rujna 2022.

Mentor rada: doc. dr. sc. Đani Škalamera

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	VII
§ 1. UVOD.....	8
1.1. Tijek kemijske reakcije	8
1.2. Povijesni pregled fotokemije	9
1.3. Značaj fotokemije kao znanosti	10
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME	11
2.1. Temelji enantioselektivnih fotokemijskih reakcija	11
2.1.1. <i>Općenito o stereokemiji</i>	11
2.1.2. <i>Općenito o fotokemiji</i>	12
2.2. Fotosenzibilizatori	15
2.2.1. <i>Osnovne karakteristike fotosenzibilizatora</i>	15
2.2.2. <i>Fotosenzibilizatori kao prenositelji kiralne informacije</i>	16
2.3. [2 + 2] fotocikloadicija	17
2.4. Aza Paternò-Büchijeva reakcija	20
2.5. Deracemizacija	22
2.6. Dodatni primjeri reakcija.....	26
2.7. Zaključak	xxvii
§ 3. LITERATURNI IZVORI.....	XXVIII

§ Sažetak

Kroz evoluciju, organizmi su se prilagodili svojoj okolini i iz nje crpili potrebne hranjive tvari i energiju. Sunčeva svjetlost od davnih vremena obasjava Zemlju svojim zrakama, što je potaklo živi svijet da se na neki način prilagodi i krene ih koristiti. Fotosinteza kojom biljke dobivaju energiju i hranjive tvari, konverzija 7-dehidrokolesterola u vitamin D te izomerizacija 11-*cis*-retinala u 11-*trans*-retinal, čime nam je omogućen vid, samo su neke od fotokemijskih reakcija bez kojih bi naš život na Zemlji bio nemoguć.

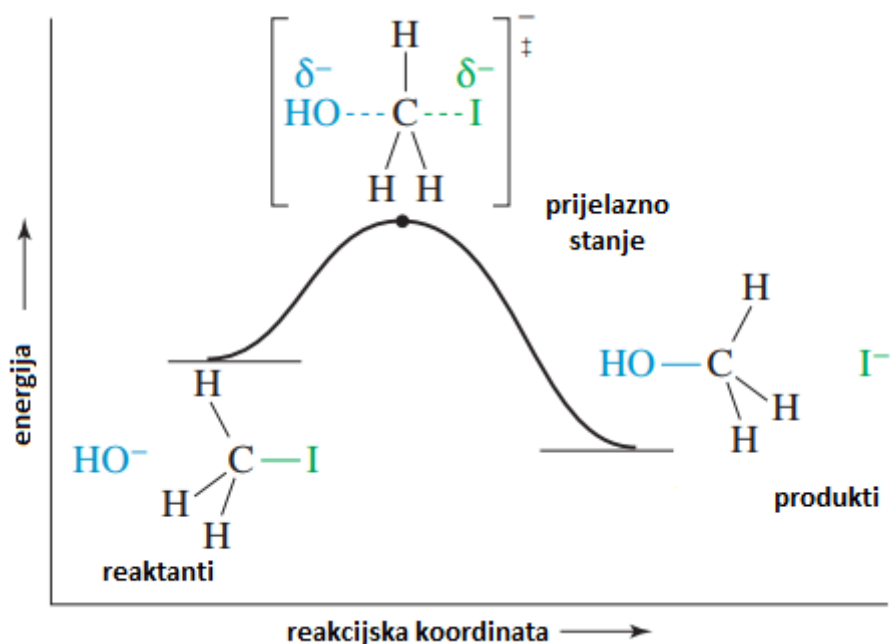
Još jedna od evolucijskih prilagodbi živih organizama vidljiva je i na najnižim građevnim jedinicama živih organizama te se tiče stereokemije tih spojeva. Radi se o korištenju isključivo desnih šećera i lijevih aminokiselina u svim živim organizmima na Zemlji, dok istovremeno njihovi stereoizomeri nemaju velik značaj.

Ovaj rad prolazi povijest te osnove fotokemije i stereokemije, uz obradu tematike enantioselektivnih fotokemijskih reakcija. Međutim, zbog postojanja velikog broja takvih reakcija njihovo sistematiziranje bio bi veoma težak zadatak, te će se rad baviti samo nekim od poznatijih reakcija iz literature.

§ 1. UVOD

1.1. Tijek kemijske reakcije

Prema teoriji prijelaznog stanja, produkti kemijske reakcije su u kvazi-ravnoteži s reaktantima preko prijelaznog stanja koje predstavlja međukorak na putu prelaska reaktanta u produkt. Da bi se kemijska reakcija uopće dogodila, reaktant mora imati određenu količinu energije da bi mogao preći energetska barijeru (koja predstavlja prijelazno stanje). Daljnjim napredovanjem reakcije iz prijelaznog stanja nastaje produkt. Često reaktanti ne stupaju u reakciju miješanjem, pa se koriste različite metode povišenja njihove energije do one od prijelaznog stanja, a ta razlika u energiji naziva se energija aktivacije, E_a . Pregled zbivanja reakcije preko prijelaznog stanja dan je na slici 1.



Slika 1. Ploha potencijalne energije u reakciji nukloefilnog napada hidroksidnog iona na jodmetan u kojoj je prikazano prijelazno stanje¹

Najlakši način dovođenja energije aktivacije je povišenjem temperature sustava (kondukcijski), no osim toga, moguća je i induksijska pobuda elektromagnetskim zračenjem kojim redovito nastaju prijelazna stanja više energije pa i produkti različiti od onih koji bi

nastali termičkom pobudom (bez apsorpcije zračenja), što je razlog postojanja fotokemije kao zasebne grane kemije.²

1.2. Povijesni pregled fotokemije

Fotokemijske reakcije na Zemlji koje koriste Sunčevu svjetlost odvijaju se puno dulje nego što postoji život. Kroz povijest, kao jedan od prvih ljudi koji je naučio rabiti svjetlost u svoju korist spominje se Aleksandar Veliki. Njegovi su vojnici u 4. stoljeću p.n.e. nosili narukvice s fotokromičnim bojilom koje je nakon određenog vremena izloženosti Suncu mijenjalo boju i time im signaliziralo vrijeme napada.³

Prva osoba bitna spomena u otkrivanju utjecaja svjetlosti na zbivanje reakcije je Joseph Priestley koji je u 18. stoljeću proučavao utjecaj Sunčeve svjetlosti na dušičnu kiselinu.⁴ Suncu izložena dušična kiselina promjenila bi boju, stoga je Priestley došao do zaključka da svjetlost igra ulogu u reakciji. Brojni znanstvenici nakon njega su kroz 19. stoljeće došli do mnogo otkrića u toj, tada sporednoj grani kemije. Ovdje se ističu Johann Trommsdorff koji je prvi došao do ideje da neće sve valne duljine svjetlosti potaknuti reakciju,⁴ William H. Perkin koji je proučavao geometrijsku izomerizaciju alkena,⁵ pri čemu je koristio različito obojene otopine kao filtere svjetlosti utječući na ishod reakcije, i leće kojima je fokusirao snop svjetlosti na uzorak. Louis Pasteur je 1848. godine otkrio da se kristali vinske (tartarne) kiseline odnose kao zrcalne slike jedan drugoga^{6,7} te da zakreću linearno polariziranu svjetlost u dva suprotna smjera, te je zaključio da se radi o razlici u razmještanju atoma u prostoru, što je postavilo temelj teoriji simetrije u kemiji (slika 4).

Najveći napredak u fotokemiji postignut je početkom 20. stoljeća. U to vrijeme Giacomo Ciamician i Paul Silber svojim istraživanjem na karbonilnim spojevima⁸ te njihovim reakcijama poput fotopinakolizacije i fotoredukcije prvi su bili uspješni u sistematiziranju fotokemijskih organskih reakcija poznatih do tada. Time su otkrivene nove reakcije, poput fotoredukcije kinolona i nitro spojeva te fotodimerizacija i fotokemijska cikloadicija olefina. Ciamician (koji je također poznat kao osnivač zelene kemije)⁹ i Silber nagovijestili su važnost fotokemije i pomaknuli je od njezine dotadašnje uloge nepoznatog, nepredvidivog noviteta u kemiji prema zasebnoj poddisciplini kemije.

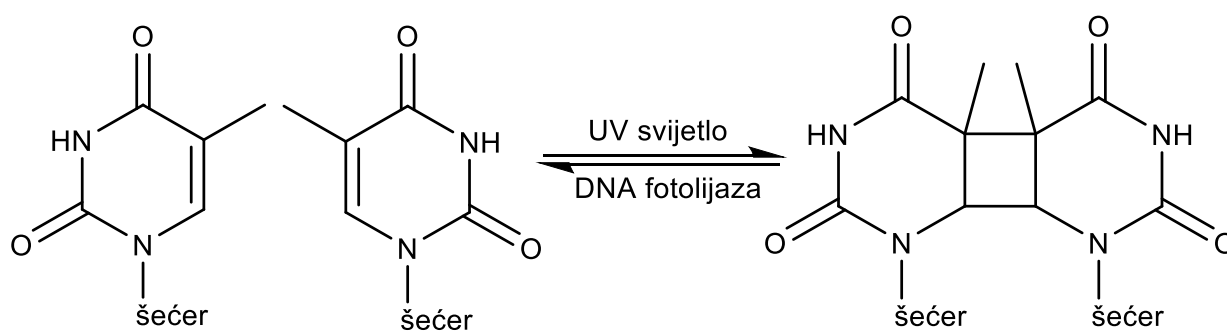
Razvitkom dualističke teorije svjetlosti i kvantne mehanike dobiven je bolji uvid u samu prirodu svjetlosti, što je desetljećima kasnije (sredinom 20. stoljeća) omogućilo drugi nalet

velikih napredaka u fotokemiji. 1940-ih G.N. Lewis i M. Kasha prepoznali su ulogu tripletnog stanja u odvijanju fotokemijskih reakcija.¹⁰ M. Eigen, R. Norrish i G. Porter 1949. osmislili su tehniku flash fotolize u kojoj kratak puls svjetlosti obasjava uzorak te potiče kemijsku reakciju.¹¹ Kroz godine ova tehnika, no i druge poput kromatografije i spektroskopije razvijale su se čime su omogućile lakše istraživanje novih fotokemijskih reakcija.

Sav taj napredak, osim što je bio presudan za npr. otkriće potpunog mehanizma fotosinteze, omogućio je kemičarima sintezu novih spojeva te veću kontrolu nad reakcijama.

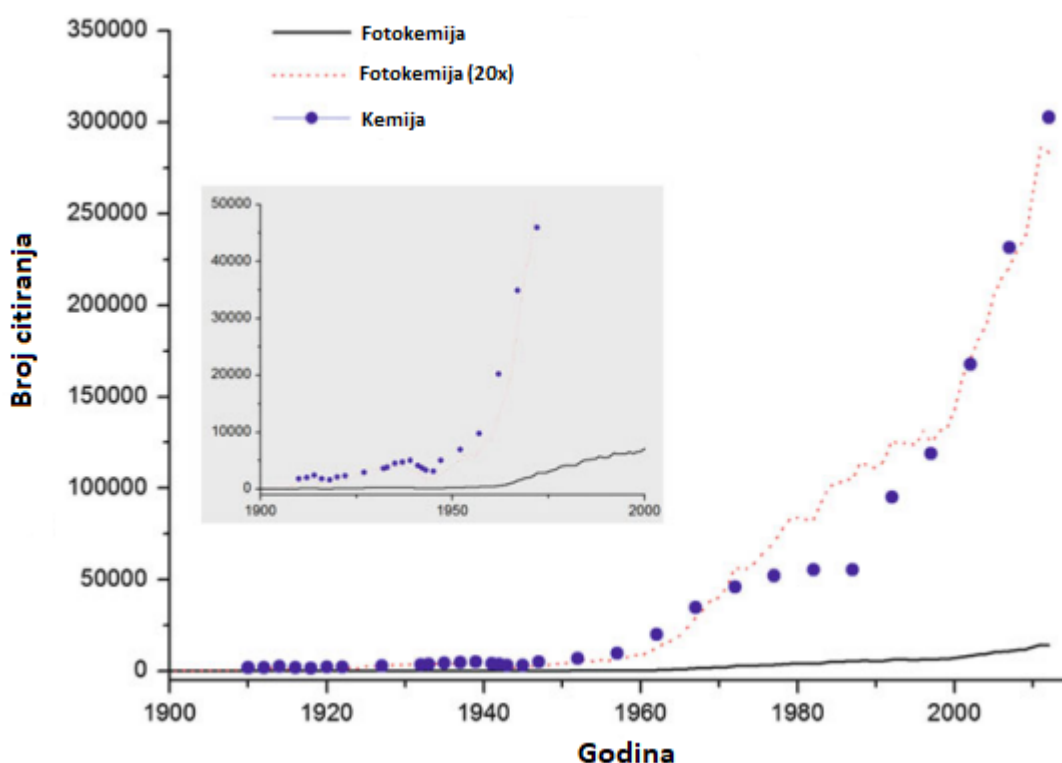
1.3. Značaj fotokemije kao znanosti

S neprestano rastućim potencijalom, ova grana kemije pronalazi primjenu u mnogim područjima. Neka od njih su fotoresponzivni materijali,¹² u kojima molekule mijenjaju svoja svojstva kao odgovor na apsorbirane fotone, fotokataliza,¹³ u kojoj se svjetlošću obasjava ili reaktant ili katalizator te tako ubrzava reakcija, kemijski laseri,¹⁴ te kvantne točke¹⁵. Primjene i potencijalne primjene mogu se nabrajati u nedogled. Naravno, osim korisnih reakcija, postoje i one štetne, npr. raspadanje polimera,¹⁶ zagađenje zraka (fotokemijski smog)¹⁷ te dimerizacija pirimidinskih baza DNA pod utjecajem Sunčeve svjetlosti (slika 2).¹⁸



Slika 2. UV zračenje potiče dimerizaciju timina, čime nastaje ciklobutanski prsten¹⁸

Važnost fotokemije možda je najbolje dočarati grafičkim prikazom. Na slici 3 prikazan je broj radova koji se mogu naći na SciFinderu upisujući pojam „kemija“ ili „fotokemija“. Vidljivo je da broj radova na temu fotokemije predstavlja otprilike jednu dvadesetinu ukupnih radova u kemiji kroz svoju povijest te tako čvrsto drži svoje mjesto kao važna grana kemije. Umetnuti graf proširen je na dulje razdoblje tako da se može vidjeti promjena ove znanosti kroz povijest.



Slika 3. Godišnji broj objavljenih znanstvenih radova o kemiji i fotokemiji. Točke predstavljaju godišnji broj radova na temu fotokemije (isti broj kao crna krivulja) pomnožen s 20^{19}

§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

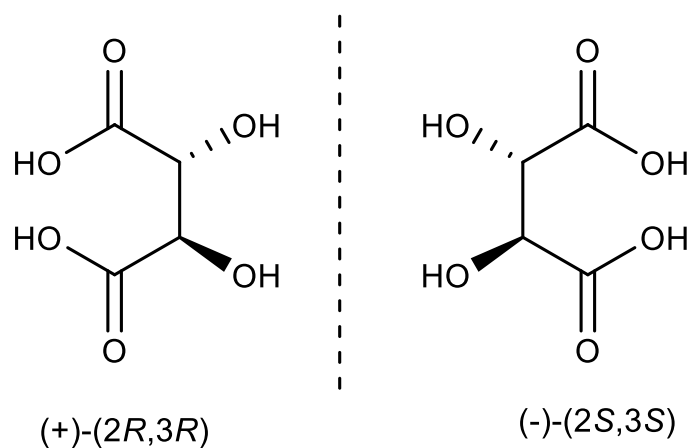
2.1. Temelji enantioselektivnih fotokemijskih reakcija

2.1.1. Općenito o stereokemiji

Od molekula pa sve do galaksija, kiralnost je sveprisutna. U kemiji se najlakše objašnjava uvođenjem pojma izomera. To su spojevi iste molekulske formule, ali različitog rasporeda atoma u prostoru. Dije se na konstitucijske izomere, koji se razlikuju po konektivnosti atoma, te na stereoizomere, koji imaju jednaku konektivnost, ali različit geometrijski razmještaj atoma. Stereoizomeri su specifični po tome što svi posjeduju stereogenu jedinicu, čiju funkciju može preuzeti središte, os ili ravnina.

Nadalje, stereoizomeri se dijele na enantiomere, što su spojevi koji se odnose kao predmet i slika u zrcalu, te diastereoizomere koji se definiraju kao svi stereoizomeri, tj. spojevi s različitim razmještajem atoma u prostoru, koji se ne odnose kao predmet i slika u zrcalu.

Ako je moguće, reakcija će uvijek rezultirati smjesom stereoizomera kao produktima, osim kada u njoj već postoji kiralna informacija koja će utjecati na reakciju tako da bude stereoselektivna. Kiralna informacija najčešće je stereocentar u molekuli, no može biti kiralnost drugog reaktanta, katalizatora ili npr. kiralnost otapala.



Slika 4. L-(+)-vinska kiselina (lijevo) i D(-)-vinska kiselina (desno) čije je kristale Pauster odvojio

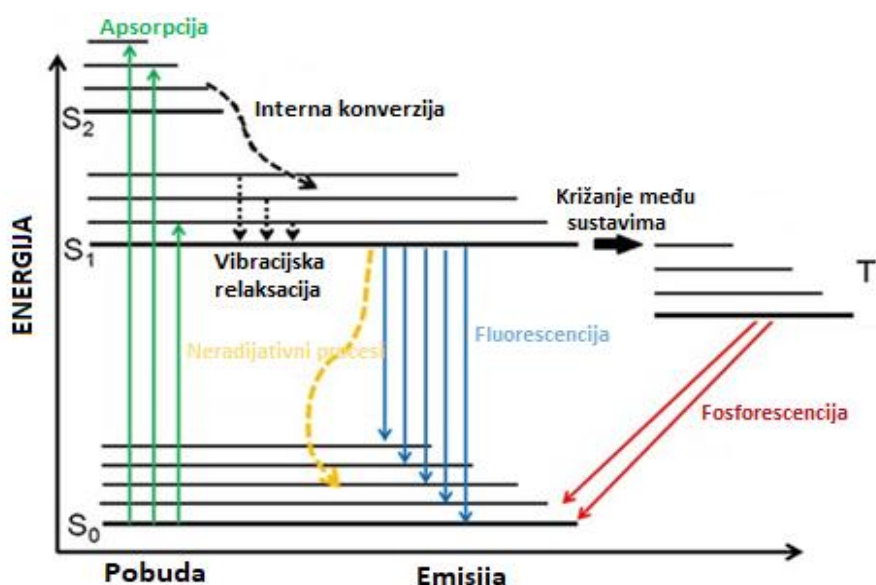
Posebna važnost stereokemiji krenula se pridonositi nakon 60-ih godina prošlog stoljeća kada se trudnicama često pripisivao lijek protiv mučnine – talidomid. Ono što se nije znalo u to vrijeme je da samo *R* enantiomer ima željeni učinak suzbijanja mučnine, dok *S* enantiomer ima teratogen učinak,²⁰ što je rezultiralo deformacijama na, procjenjuje se, preko 10 000 novorođenčadi u SAD-u. Ovaj događaj osvjestio je kemičare o važnosti stereokemije, no ne samo to, nego je i započeo novu eru u testiranju toksičnosti lijekova koja se danas strogo regulira.

2.1.2. Općenito o fotokemiji

Za zbivanje fotokemijske reakcije ključno je znati da samo ona svjetlost koju sustav apsorbira može pridonijeti nekoj promjeni te da jedan foton može uzrokovati promjenu samo jedne molekule. Prvo od ta dva načela poznato je kao Grotthus-Droperov, a drugi kao Stark-Einsteinov zakon.

Da bi se fotokemijska reakcija zbila, mora doći do pobude elektrona iz osnovnog elektronskog stanja u neko stanje više energije. U pobuđenom stanju može doći do gubitka energije u obliku topline, čime se elektron spušta u niže vibracijsko stanje, proces poznat kao vibracijska relaksacija, često se događa odmah nakon apsorpcije zbog svog kratkog trajanja.

Osim vibracijske relaksacije, elektron može prijeći s vibracijske razine jednog elektronskog stanja u vibracijsku razinu drugog elektronskog stanja, što se naziva interna konverzija. Treći proces koji se može zbiti je fluorescencija, što je emisija fotona, često se događa kad se elektroni relaksiraju iz prvog pobuđenog stanja u osnovno stanje jer je interna konverzija u osnovno stanje vrlo spora. Uz navedene procese valja spomenuti međusustavno križanje – promjenu spina elektrona kojim se prelazi iz singletnog u tripletno stanje. Iz tripletnog stanja spinski je zabranjena relaksacija što je razlog njegove relativne stabilnosti. Radijativni proces relaksacije iz tripletnog u osnovno singletno stanje naziva se fosforescencija. Navedeni procesi prikazani su na slici 5.



Slika 5. Mogući procesi elektronskih prijelaza u molekuli, prikaz poznat kao dijagram Jablonskog²¹

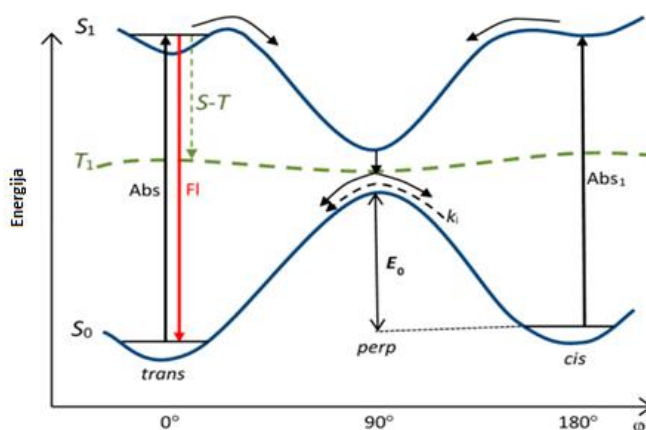
Važnost već navedenih pobuđenih stanja dolazi iz činjenice da se fotokemijske reakcije događaju upravo iz njih. Singletno stanje je kratkoživuće pa nema dovoljno vremena da bi se zbila rotacija veza unutar molekula te su reakcije iz singletnog stanja najčešće stereospecifične. Tripletno stanje je stabilnije i dulje živuće te se time vezama daje više vremena potrebnog za rotaciju, što najčešće rezultira smjesom diastereomera kao produkata.

Da bi se dobile informacije o energijama različitih elektronskih stanja, koristi se Born-Oppenheimerova aproksimacija. Zbog mnogo manje mase elektrona od mase jezgre, elektroni se gibaju brže od jezgre koja se tretira kao lokalizirana točka. Time elektroni parametarski ovise o koordinatama jezgre te se olakšava rješavanje Schrödingerove jednadžbe. Kao rješenje

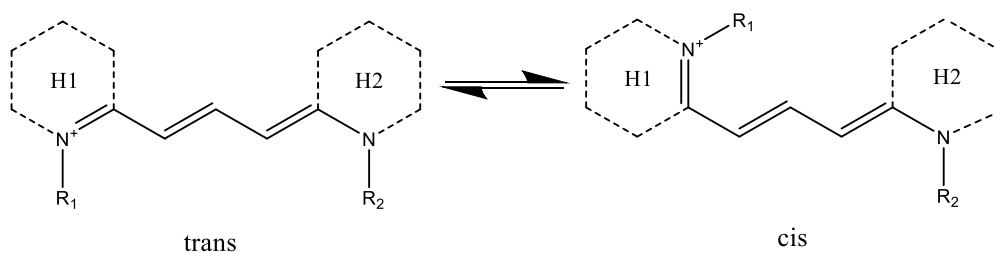
jednadžbe za svaku elektronsku valnu funkciju dobiva se njezina energija, sva rješenja se prikažu grafički kao ovisnost energije elektrona o nuklearnim koordinatama, a takav prikaz zove se ploha potencijalne energije.

Na slici 6 dan je primjer jednostavne plohe potencijalne energije. Radi se o izomerizaciji dvostruke veze C=N u karbocijaninskim bojilima. Vidljivo je da dolazi do apsorpcije svjetlosti kod cis- i trans-spojeva iz S_0 u prvo pobuđeno stanje S_1 . Iz tog stanja moguće je vraćanje u osnovno stanje (fluorescencija), ali i vibracijska relaksacija rotacijom oko veze čime se prelazi u energetski minimum prvog pobuđenog stanja, koji je energetski blizak maksimumu osnovnog stanja iz kojeg je moguć prelazak u drugi ili vraćanje u originalni izomer.

a)



b)



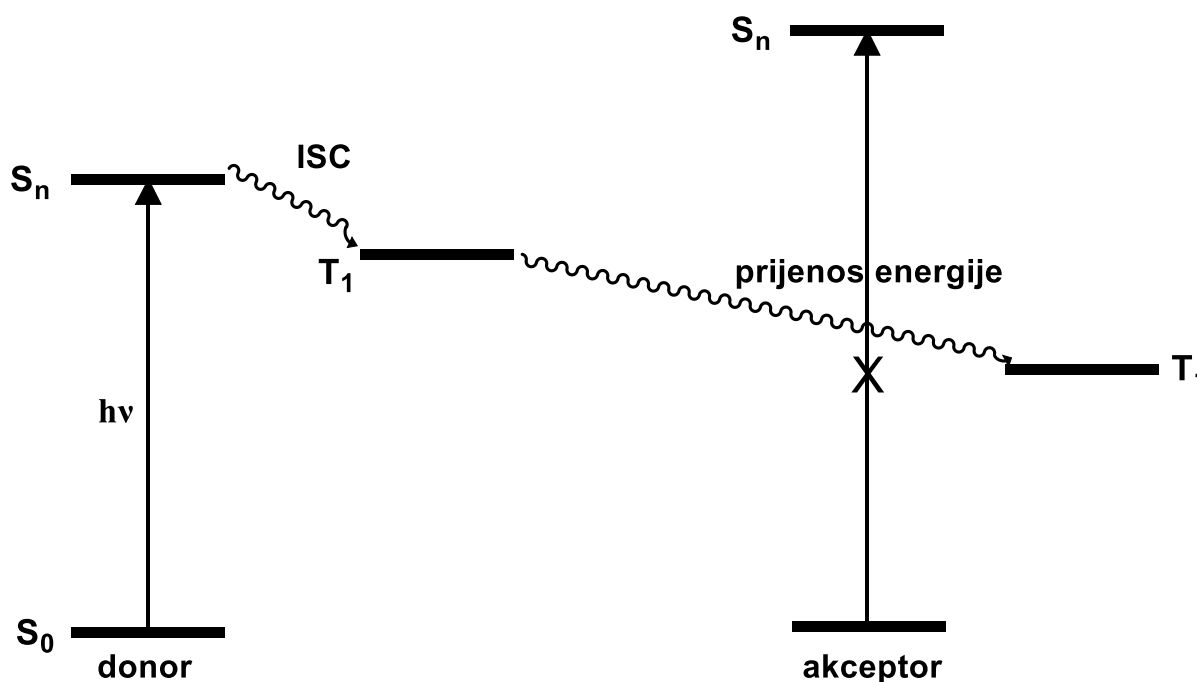
Slika 6. a) Krivulja potencijalne energije cis-trans izomerizacije oko dvostruke veze karbocijaninskih bojila,²² **b)** Izomerizacija dvostruke veze u karbocijaninskim bojilima, gdje su H1 i H2 neki od mogućih heterocikličkih prstena²²

2.2. Fotosenzibilizatori

2.2.1. Osnovne karakteristike fotosenzibilizatora

Kada reaktant slabo apsorbira svjetlost ili pri apsorpciji prelazi u neželjena stanja, često se koristi fotosenzibilizator,²³ odnosno tvar koja apsorbira svjetlost (najčešće u infracrvenom, vidljivom i ultraljubičastom dijelu elektromagnetskog spektra zračenja) i tu energiju zračenja donira slaboapsorbirajućem akceptoru (reaktantu) pritom se vraćajući u svoje početno stanje. Navedeni proces naziva se senzibilizacija i odvija se tako da primanjem energije u donoru (fotosenzibilizatoru) dolazi do pobude elektrona iz osnovnog u viša stanja, no najčešće završe u tripletnom stanju te iz tog stanja dolazi do prijenosa energije na akceptor, dok se donor vraća u osnovno stanje.

Ono što razlikuje fotosenzibilizirane od uobičajenih fotokemijskih reakcija je to što se mogu dobiti mnogo kompleksniji spojevi od onih koji bi se dobili uobičajenim fotokemijskim putem. Na slici 7 prikazan je triplet-triplet prijenos. Vidljivo je da triplet donora mora imati energiju stanja elektrona veću od stanja u kojem akceptor prima taj elektron, osim toga poželjno je pobuditi isključivo donor tako da ne dođe do nikakvih apsorpcijskih prijelaza u akceptoru koji bi smetali u provođenju reakcije. Za uspješan prijenos energije poželjno je da donor ima relativno stabilan triplet te da mu se apsorpcijski spektar ne poklapa s onim od akceptora.

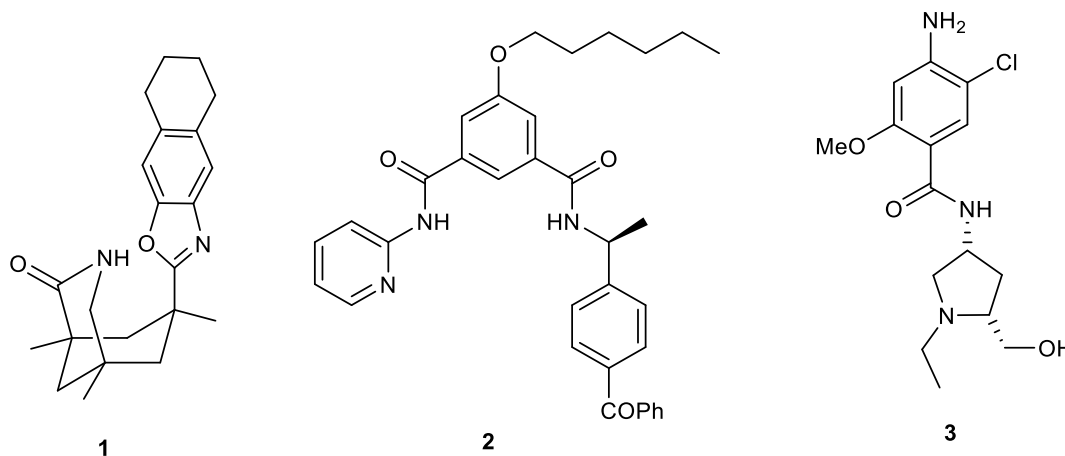


Slika 7. Triplet-triplet prijenos energije (triplet senzibilizacija)²⁴, ISC – međusustavno križanje

2.2.2. Fotosenzibilizatori kao prenositelji kiralne informacije

U izvođenju fotokemijskih reakcija lampa živinih para pri niskom tlaku koristi se još od 1940-ih.²⁵ Dugo se vremena koristila svjetlost u kiralnom obliku, odnosno cirkularno polarizirana svjetlost za provođenje enantioselektivnih fotokemijskih reakcija, ali ovaj način pobude nije dovodio do visokih enantioselektivnosti. Problem niskih enantioselektivnosti zaobišli su G. S. Hammond i R. S. Cole koji su 1965. godine objavili rad u kojem su pokazali da je moguć prijenos kiralne informacije s optički aktivnog senzibilizatora na supstrat fotosenzibilizacijom.²⁶ Taj rad može se smatrati kao početak moderne kiralne organske fotokemije.

Bez obzira na svoje otkriće u šezdesetim godinama, kiralne molekule kao fotosenzibilizatori zaživjele su tek 2000-ih godina stvaranjem senzibilizatora koji potiču stvaranje vodikovih veza.²⁷ Na slici 8 dani su njihovi primjeri.²⁸ Laktam **1** sadrži karbonilnu i amino skupinu koji služe kao akceptor i donor u nastajanju vodikove veze. Bisamid **2** potencijalno stvara tri vodikove veze, piridin je akceptor, a dva amida služe kao donori vodikove veze. Pirolidin **3** sposoban je stvoriti dvije vodikove veze, amidni protoni i oni s alkoholne skupine ponašaju se kao donori vodikove veze.



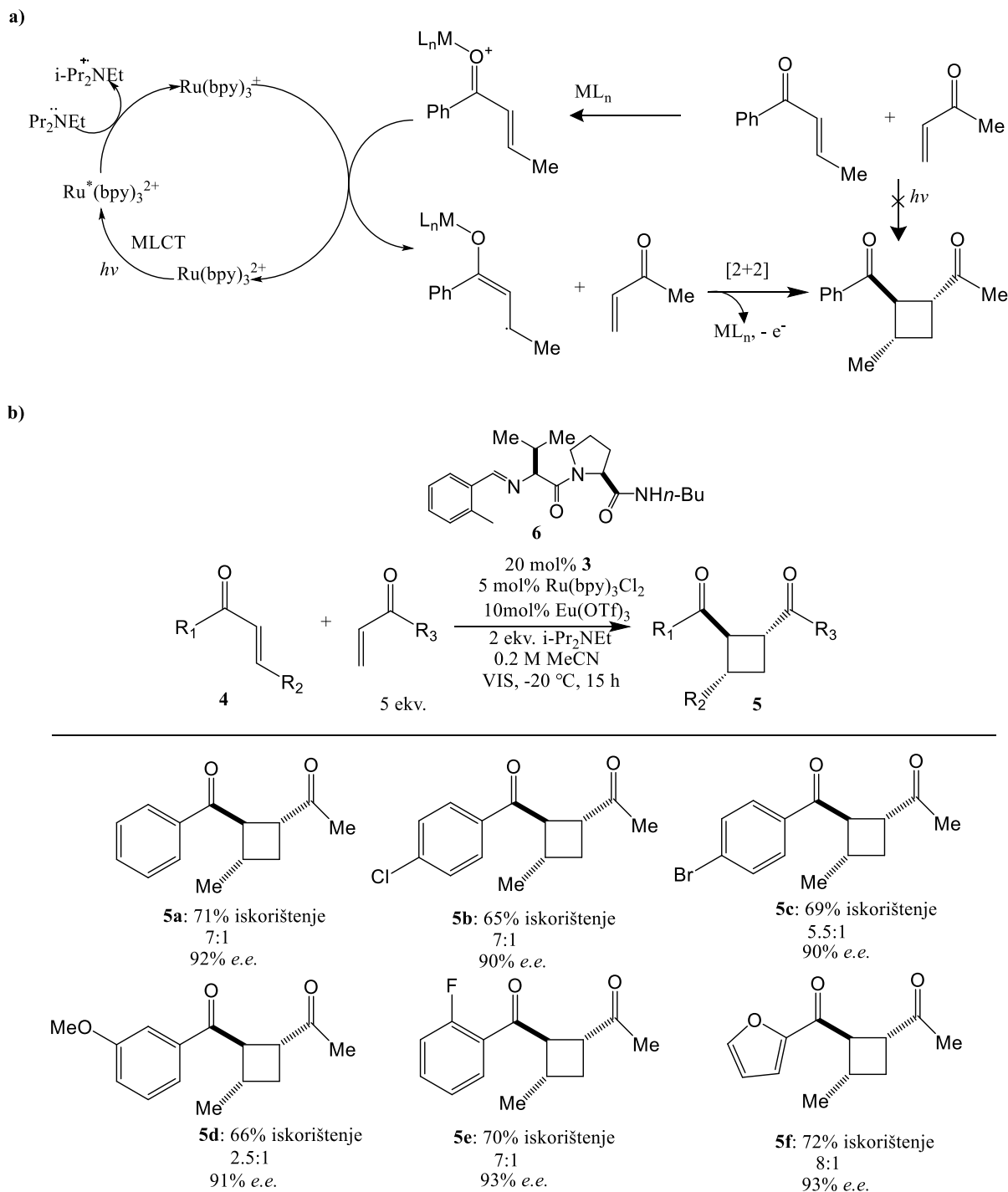
Slika 8. Kiralne molekule korištene kao fotosenzibilizatori u enantioselektivnim fotokemijskim reakcijama

U nastavku će biti navedeno nekoliko primjera takvih, enantioselektivnih fotokemijskih reakcija. Primjeri su odabrani prema svojoj dostupnosti u literaturi, a i po zanimljivosti autoru ovog rada.

2.3. [2 + 2] fotocikloadicija

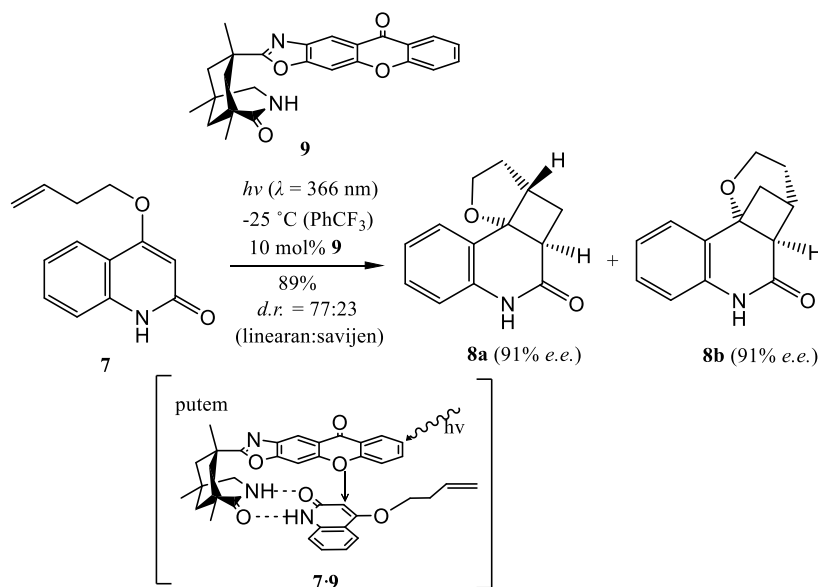
Cikloadicijske reakcije su one reakcije u kojima nastaje prsten adicijom π elektrona jednog reaktanta na drugi reaktant, koji također sudjeluje u vezanju pomoću svojih π elektrona. Reakcije [2+2] fotocikloadicije naziv su dobile jer sudjeluju 2 π elektrona jednog i 2 π elektrona drugog alkena, od kojih je jedan od njih u pobuđenom stanju, a drugi u osnovnom stanju (za razliku od cikloadicije, npr. Diels-Alder, gdje su oba reaktanta u osnovnom stanju). Predstavljaju jednostavne i vrlo česte načine za dobivanje kompleksnijih spojeva ciklobutana koje je teško dobiti zatvaranjem prstena. Najčešća reakcija uključuje α,β -nezasićene karbonilne necikličke spojeve, laktone i laktame u reakciji cikloadicije s alkenima. Kada se takve reakcije izvode, zbog odvijanja sporednih reakcija već pri kratkim valnim duljinama zračenja, često se koristi niža temperatura ili fotokemijska senzibilizacija. Na taj način dobiva se niža energije tripleta, što dovodi do znatno većeg iskorištenja.

[2+2] fotocikloadicija α,β -nezasićenih karbonilnih necikličkih spojeva često je otežana zbog cis/trans izomerizacije koja kompetira s glavnom reakcijom. J. Du *et al.*²⁹ osmislili su pristup reakciji cikloadicije na necikličke enone u kojoj maksimalno pokušavaju minimizirati pozadinske reakcije koje rezultiraju racemičnim produktima. Koristeći dvojni katalizu pomoću $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$, koji apsorbira u vidljivom području, te različitim Lewisovim kiselinama kao kokatalizatorima, koje kontroliraju stereokemiju, dobili su visoka iskorištenja i enantioselektivnosti. Ono što u ovoj reakciji onemogućava pozadinske reakcije je činjenica da je katalizator $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ aktiviran vidljivom svjetlošću ($\lambda = 450 \text{ nm}$) pri kojoj supstrat (enon) ne apsorbira.³⁰ Uz to, korištena je pretpostavka da će kation iz Lewisove kiseline aktivirati enon te ga nakon redukcije stabilizirati. Prednost dvojne katalize je pokazana na slici 9, a to je pokrivanje širokog spektra supstrata.



Slika 9. a) Mehanizam dvojne katalize u reakciji [2+2] fotocikloadicije na enone, bpy - 2,2'-bipiridin; MLCT (metal-ligand charge transfer) - prijenos naboja s metala na ligand, b) primjeri nekih od produkata dobivenih iz raznih supstrata u reakciji [2+2] fotocikloadicije

C. Muller *et al.*³¹ proučavali su reakciju [2+2] fotocikloadicije 4-supstituiranog kinolona **7** kataliziranu kiralnim derivatom ksantonina **9** kojeg su sintetizirali (slika 10).

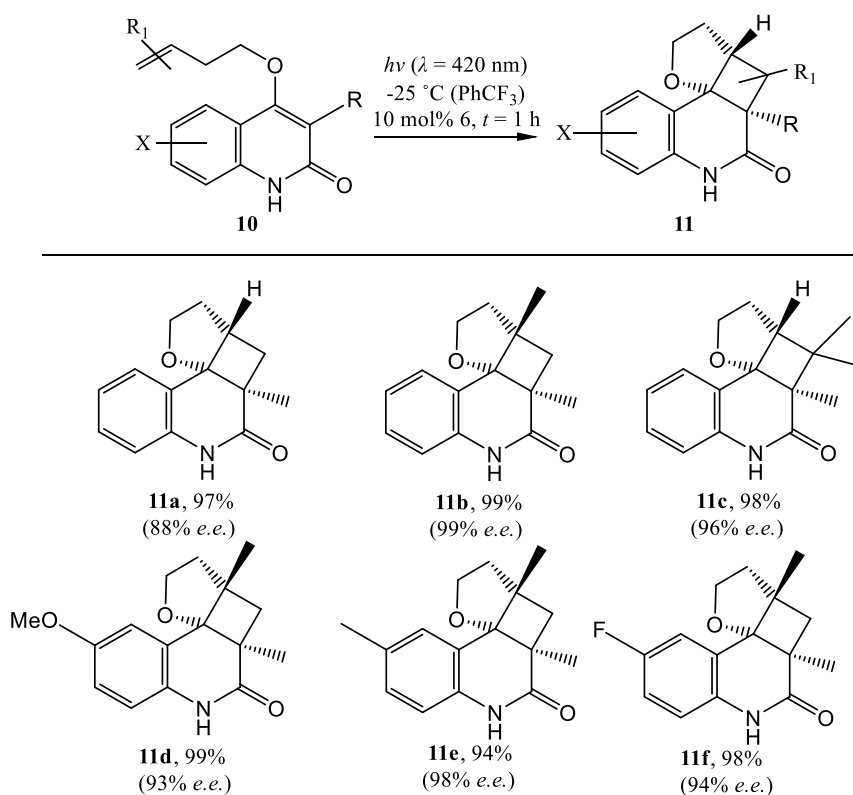


Slika 10. [2+2] fotocikloadicijska reakcija katalizirana ksantoninom **9**

Eksperimentirano je s različitim koncentracijama supstrata i tioksantonina te s različitim vremenima reakcije,³² te je u svakom od eksperimenata opažena regioselektivnost i visok stupanj enantioselektivnosti. Razlog ovakvom ishodu reakcije je ksantonin koji s gornje strane kinolonskog prstena otežava pristup alkenoksilnog lanca te dugačko vrijeme poluživota kompleksa **7·9**, što omogućuje stvaranje C-C veze u supstratu brže nego što taj supstrat disocira iz kompleksa. Na slici 10 uočljivo je što čini ovaj katalizator toliko efikasnim, a to su dvije vodikove veze koje stabiliziraju nastali kompleks **7·9**. Trifluorotoluen korišten je kao otapalo da bi se pojačale spomenute vodikove veze, dodatna prednost je njegovo nisko talište pa se reakcija može izvoditi pri nižoj temperaturi. U drugom radu C. Muller provodeći istu reakciju s različitim 4-supstituiranim kinolonskim supstratima pokazali su da enantioselektivnost ovisi o strukturi samog supstrata, njegovoj asocijaciji u kompleks **7·9**, senzibilizaciji tog kompleksa te ciklizaciji dodatnog prstena.

2020. godine pokazano je da alkilna skupina na C3 atomu kinolona neće sterički ometati reakciju, nego baš obrnuto, snižava energiju tripleta.³³ Provedena je ista reakcija [2+2] fotocikloadicije uz kiralni derivat tioksantonina koji se već pokazao kao vrlo dobar tripletni senzibilizator.³² Dobiveno je visoko iskorištenje koje je s nekim supstratima iznosilo čak 99%,

također je dobivena značajna enantioselektivnost s nekim supstratima također iznoseći 99%. Reakcija je prikazana na slici 11.



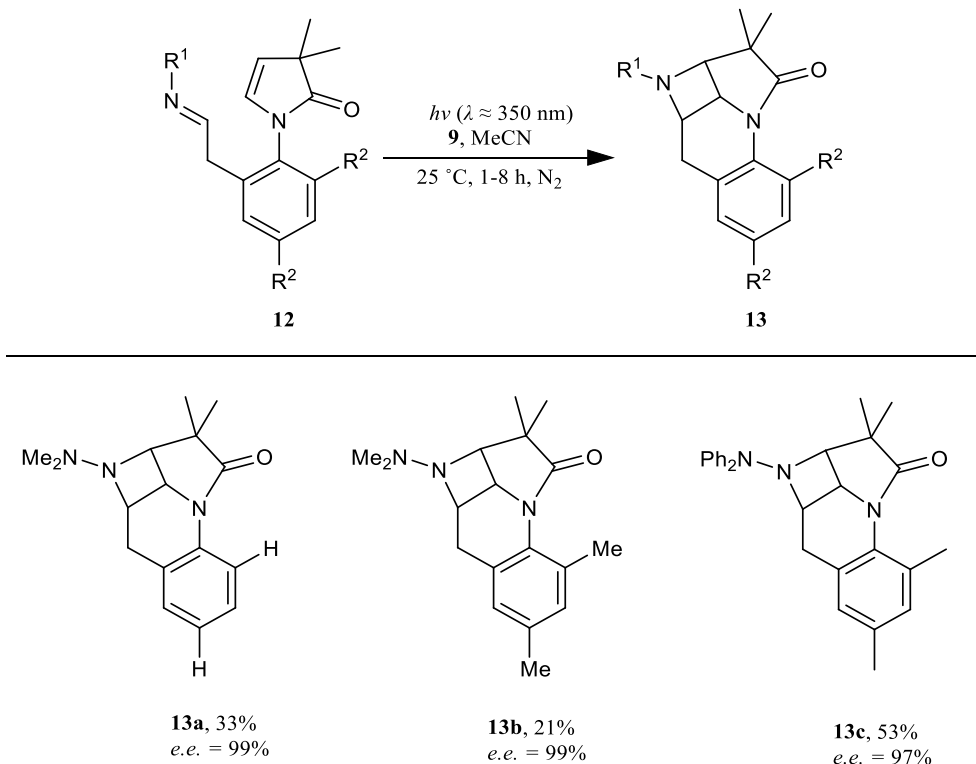
Slika 11. Produkti dobiveni iz različitih supstrata intramolekulskom enantioselektivnom [2+2] fotocikloadicijom 3-alkil-4-alkeniloksikinolona³³

2.4. Aza Paternò-Büchijeva reakcija

Azetidini su četveročlani heterocikli koji sadrže dušik. Obećavajući su spojevi u medicini zbog svojih farmakoloških učinaka.³⁴ Problem je u njihovoj sinzezi, naime tročlani, peteročlani i šesteročlani dušični heterocikli lako se sintetiziraju intramolekulskom nukleofilnom supstitucijom iz amina, ali četveročlani prsteni ne nastaju lako.³⁵

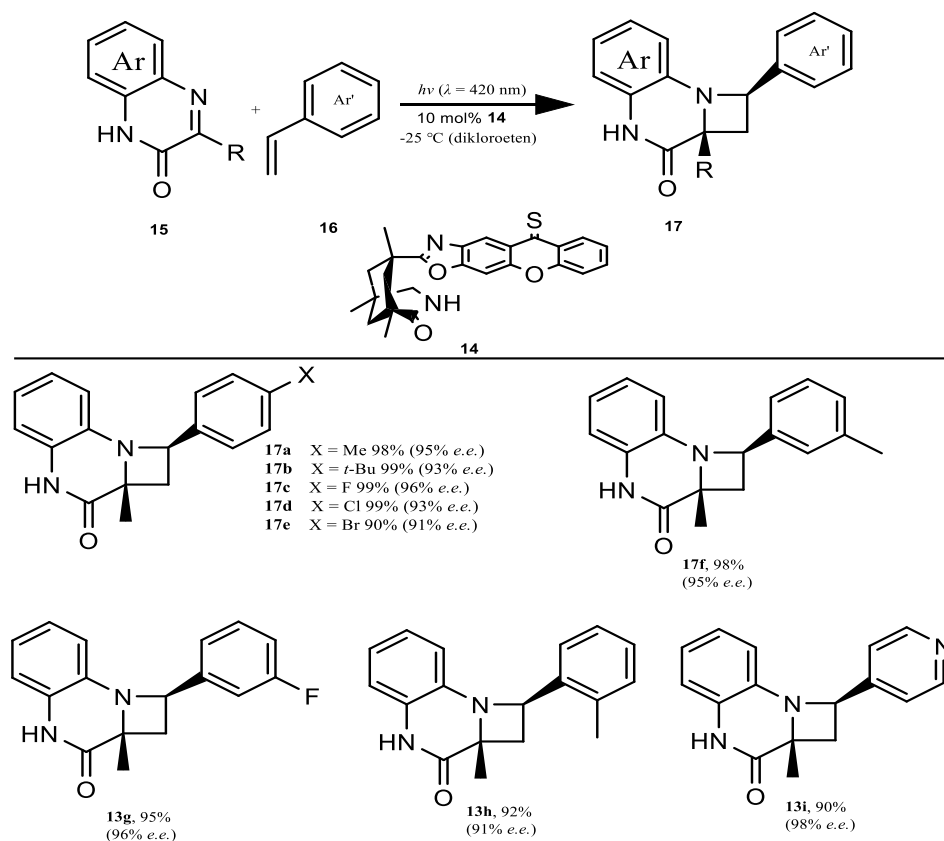
Najčešće korištena reakcija sinteze azetidina je Aza Paternò-Büchijeva reakcija u kojoj se zbiva [2+2] fotocikloadicija alkena na imin u pobuđenom stanju. Poteškoća na koju se ovdje nailazi su pobuđeni imini koji rotacijom svoje C=N π -veze gube elektronsku energiju i time postaju manje reaktivni,³⁵ izomerizacija imina često otežava provođenje njihovih reakcija, to je razlog puno češćim reakcijama s cikličkim iminima.

Sivaguruova grupa proučavala je hoće li doći atroposelektivne [2+2] fotocikloadicije enamida i imina privezanog na njega, te su dobili visoku enantioselektivnost.³⁶ Reakcija je prikazana na slici 12.



Slika 12. Reakcija i produkti dobiveni iz različitih supstrata intramolekulskom enantioselektivnom [2+2] fotocikloadicijom imina na enamid

T. Bach *et al.* pronašli su način kojim se mogu sintetizirati enantiomerno čisti kiralni azetidini. Koristili su kinoksalinone (u ulozi imina) u Aza-Paternò-Büchijevoj reakciji u prisutnosti tioksantonina **14** kao katalizatora.³⁷ Optimizacijom reakcijskih uvjeta u reakciji N-supstituiranih kinoksalinonina s arilalkenima, 1,2-dikloroeten izabran je kao otapalo, idealna temperatura iznosila je $-25\text{ }^\circ\text{C}$ te je korišteno 20 ekvivalenata stirena. Takvi reakcijski uvjeti doveli su do visoke enantioselektivnosti, postavljajući alkilne funkcijske skupine poput metilne i *tert*-butilne te halogenih funkcijskih skupina poput fluora, klora i broma na oba benzenska prstena spoja **15**. Bez obzira na poziciju, enantioselektivnost je ostala visoka. Razlog visokoj enantioselektivnosti su vodikove veze laktama koje potiču vezanje na katalizator koji prenosi energiju na supstrat te favorizira napad alkena s jedne strane prstena.



Slika 13. Produkti nastali u reakciji kinoksalinona s različitim arilalkenima³⁷

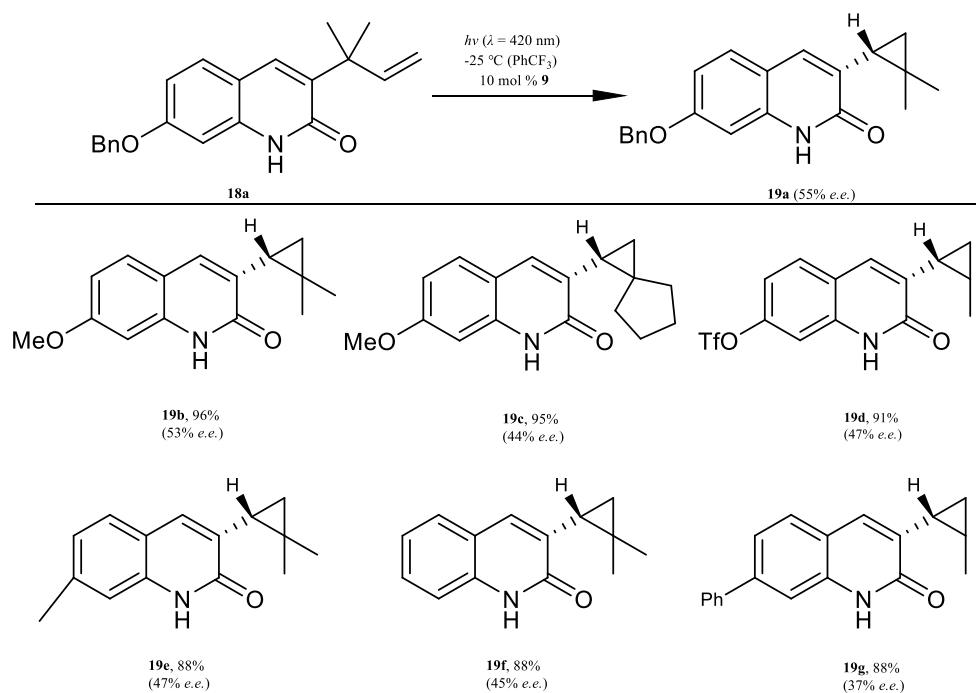
2.5. Deracemizacija

Deracemizacija je proces prevođenja jednog enantiomera u drugi tako da u njihovoj smjesi u konačnici bude prisutan samo jedan od njih. Deracemizacije u otopini rijetke su, djelomično jer dolazi do smanjenja entropije (iz dva enantiomera dobije se jedan), no ono što još više otežava ove reakcije njihova je reverzibilnost. Zbog jednakih energija enantiomera, prijelaz iz jednog od tih enantiomera u drugi jednako je lak kao i obrnuta reakcija. Zato je potrebna snažna pokretačka sila koja će s dovoljno energije prevesti jedan od tih enantiomer u svoj enantiomerni par, npr. (*S*) u (*R*), bez da se događa obrnuta reakcija.

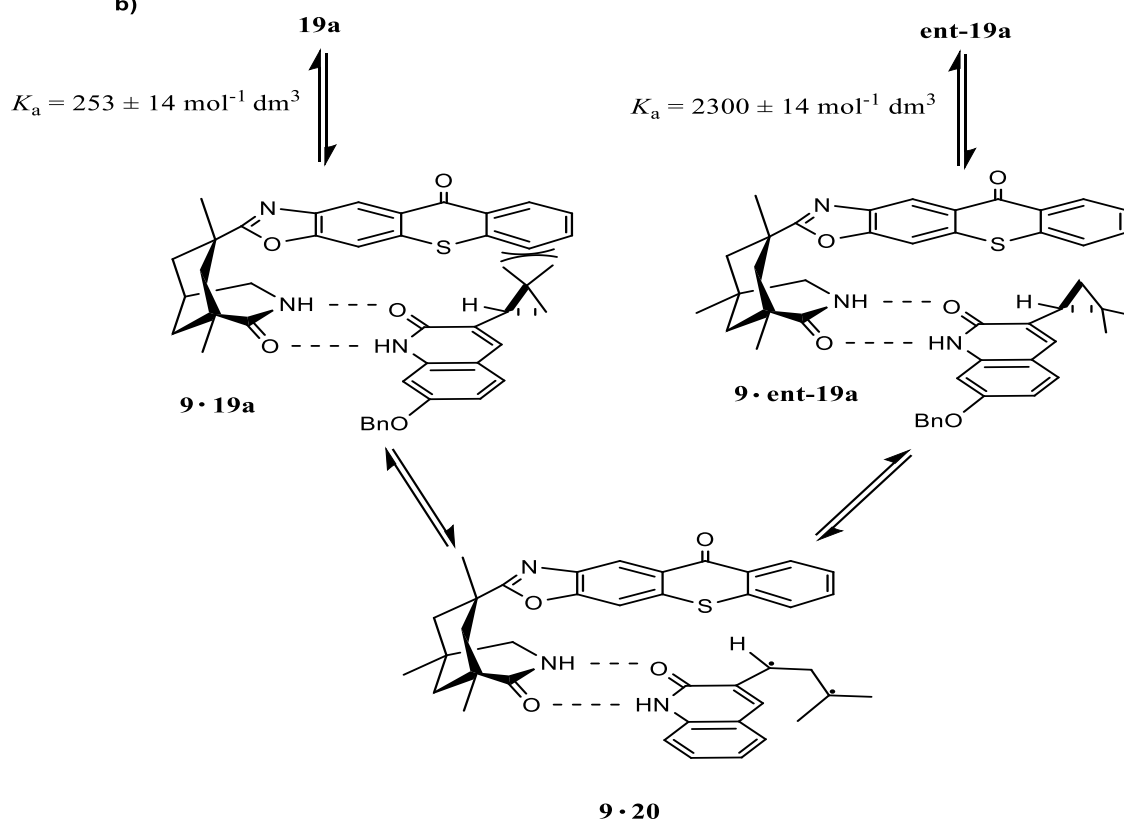
Bach et al.³⁸ izložili su kinolone supstituirane alilnim skupinama pobudi svjetlošću pri valnoj duljini od 420 nm te su proveli reakciju u kojoj navedeni kinoloni prelaze u 3-ciklopropilkinolone koristeći tioksantin kao senzibilizator. Naravno, moguće je nastajanje oba enantiomera **19a**, no s većinom supstrata pokazana je enantioselektivnost, a u slučaju **19a** je najveća te iznosi 55%. Razlog enantioselektivnosti objašnjen je deracemizacijom ciklopropanskih produkata. Zbog veće konstante asocijacije *ent*-**19a** (Slika 14) prelazi mnogo

brže u kompleks sa tioksantininom nego što to čini **19a**, prelazanjem u 1,3-diradikal (**9 · 20**) on se može ili vratiti u **9 · 19a** ili preći u **9 · ent-19a**.

a)

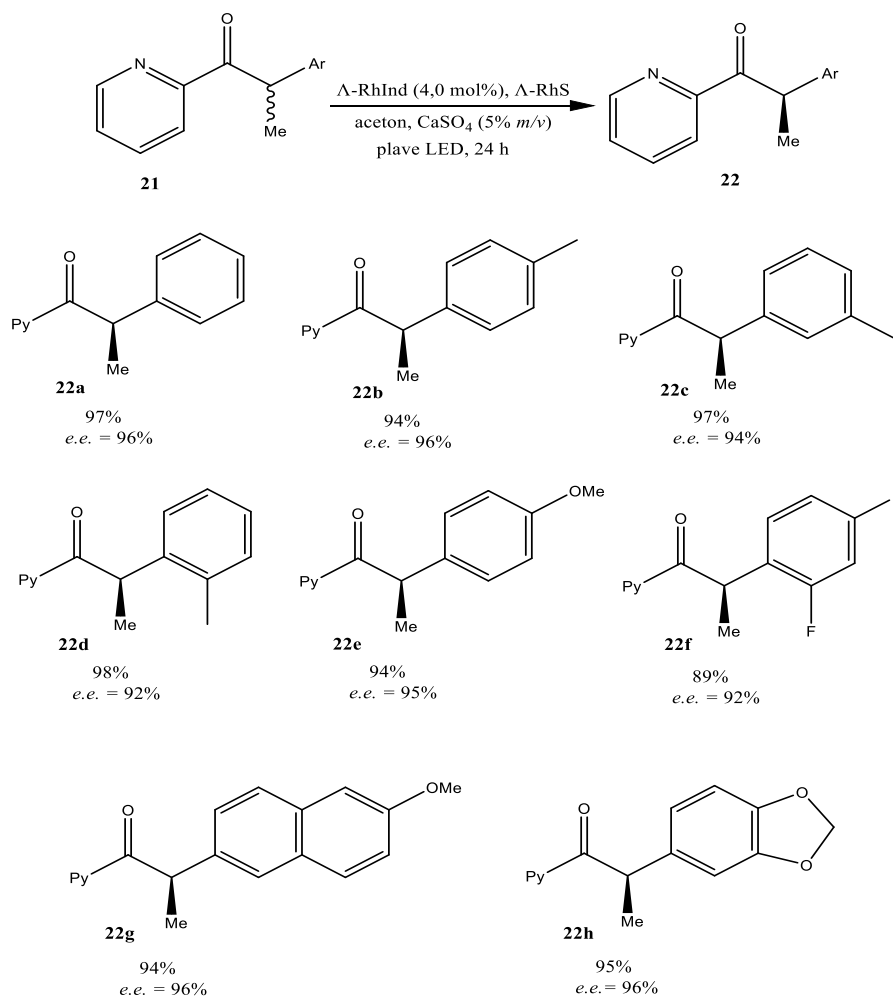


b)

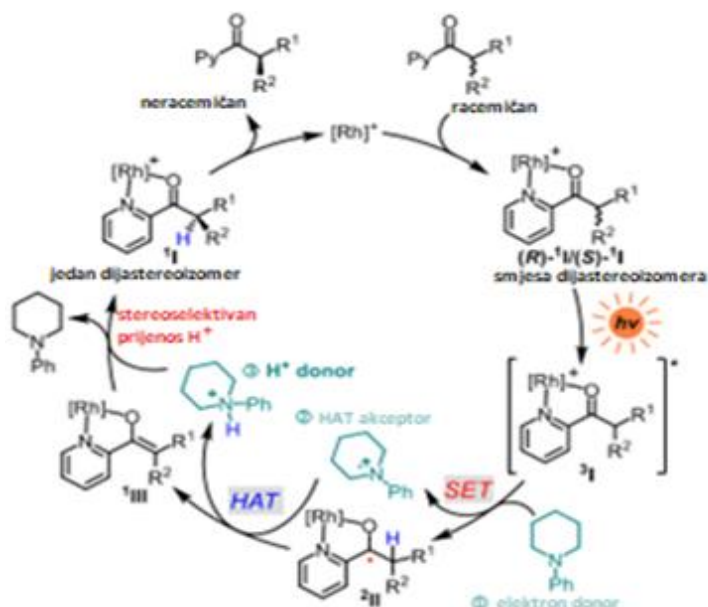


Slika 14. a) Enantioselectivna ciklizacija 3-alkilindolina, **b)** Deracemizacija *ent*-6a u 6a kiralnim tioksantoninom

2021. opisana je prva α -deracemizacija karbonilnih spojeva sa stereogenim centrom koja se događa u jednom koraku.³⁹ Naime, deracemiziran je piridilketon deprotonacijom te zatim protonacijom na α -C atomu. Nemogućnost provođenja ovakvih reakcija u prošlosti je postojala zbog reverzibilnosti protonacije enolata. Provođenjem reakcije dobio bi se racemat, ali reverzibilnost se ovdje zaobišla dvama odvojenim nereverzibilnim koracima. Na slici 16 vidljivo je da prvo dolazi do prijenosa jednog elektrona s amina na karbonilni ugljikov atom te se zatim događa prijenos atoma vodika sa supstrata na amin. Ukupni efekt od ta dva koraka je gubitak protona ($-H^+$), pri čemu nastaje isključivo jedan diastereoizomer. Disocijacijom katalizatora dobiva se neracemična smjesa originalnih supstrata. Analizom dobivenih produkata pokazano je da je u određenim reakcijama enantiomerni višak iznosio čak i do 97%, a mijenjanjem supstituenta vezanih na α -C atomu te onih na piridinskom prstenu iskorištenje i enantioselektivnost ostali su visoki.

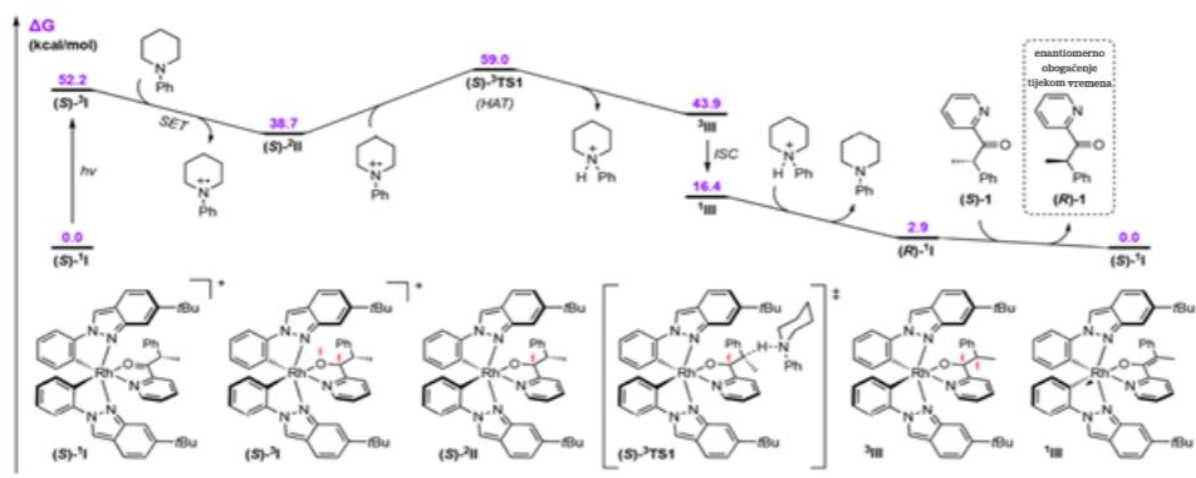


Slika 15. Primjeri nekih od produkata dobivenih u reakciji fotoderacemizacije piridilketona u kojoj se koristi dvojna kataliza³⁹



Slika 16. Mehanizam dvojne katalize korišten u reakciji fotoderacemizacije,³⁹ SET – prijenos jednog elektrona, HAT – prijenos atoma vodika

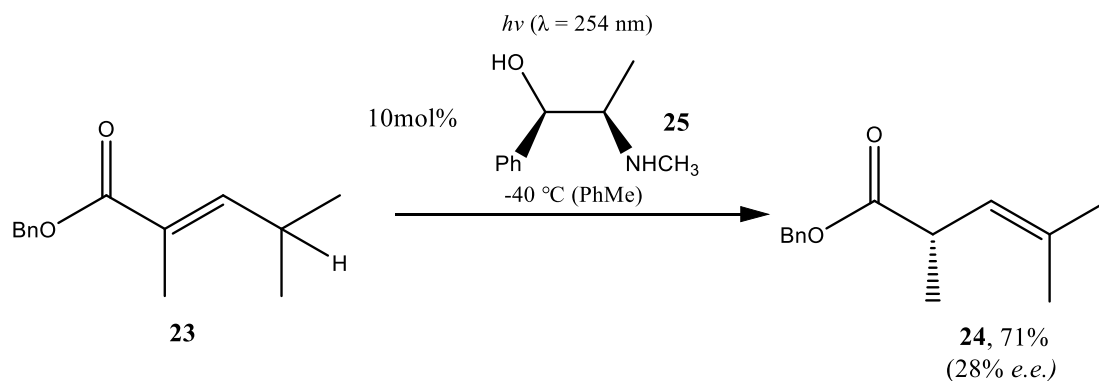
Na slici 17 prikazana je promjena Gibbsove slobodne energije u navedenoj reakciji. Nakon pobude katalizatora iz singletnog stanja (S)-¹I u tripletno stanje (S)-³I uz porast energije dolazi do primanja jednog elektrona od *N*-fenilpiperidina prelazeći u egzergonom koraku u (S)-²II. (S)-²II zatim prelazi u prijelazno stanje (S)-³TS1 dajući atom vodika *N*-fenilpiperidinu. Zatim dolazi do doniranja atoma vodika od strane *N*-fenilpiperidina prijelaznom stanju (S)-³TS1 te nastaje triplet ³III koji međusustavnim križanjem prelazi u ¹III. Takav singlet akceptor je protona s *N*-fenilpiperidina čime prelazi u (R)-¹I.



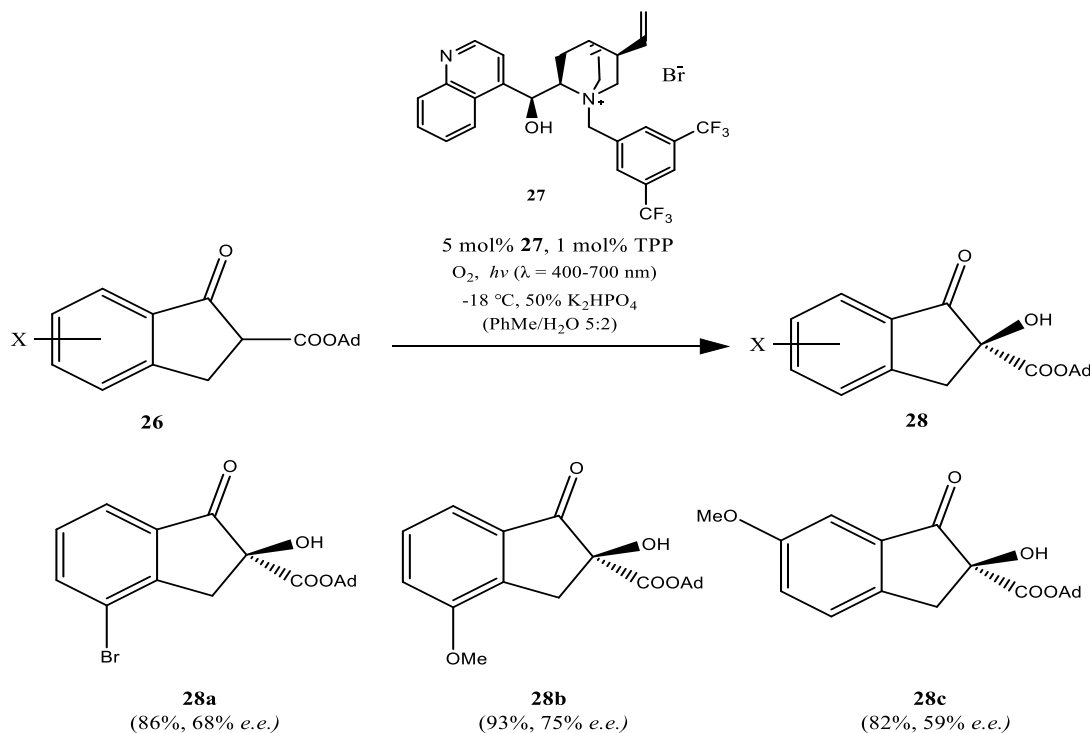
Slika 17. Dijagram promjene Gibbsove slobodne energije u reakciji fotoderacemizacije piridilketona³⁹

2.6. Dodatni primjeri reakcija

Protoniranje enola slabom Brønstedovom kiselinom jedna je od prvih enantioselektivnih fotokemijskih reakcija koja je bila proučavana 1980-ih i 1990-ih. Pete *et. al* proučavali su α , β -nezasićene derivate karboksilnih kiselina.⁴⁰ Prijenos γ -vodika potaknut je svjetlošću, čime prvo nastaje dienol, čija se deprotonacija događa istovremeno s korakom enantioselektivne protonacije.



Q. Meng *et al.* proveli su zelenu reakciju korištenjem kiralne amonijeve soli **27** kao katalizatora u reakciji fotooksigencije β -keto estera te su dobili visoka iskorištenja i enantioselektivnosti.⁴¹



2.7. Zaključak

Fotokemija kemičarima predstavlja neobičan, ali održiv način sinteze spojeva. Već je pokazala svoju važnost u sintezi onih spojeva koji se ne mogu sintetizirati uobičajenim termičkim reakcijama te je zbog tog dobila na popularnosti zadnjih desetljeća. Napredak naravno nije stao te se mnogo toga još ima za istražiti. Sve veće poticanje korištenja Sunčeve svjetlosti kao izvora energije u svakodnevnom životu omogućava razvoj ove grane kemije. Kako se društvo odmiče od neobnovljivih izvora energije, sve će veći naglasak biti na razvijanju tehnologije koja koristi Sunčevu svjetlost u čemu će fotokemijske reakcije nesumnjivo imati veliku ulogu. Reakcije obrađene u ovom radu i literatura vezana uz njih prikazuju širok spektar područja primjene enantioselektivnih fotokemijskih reakcija. Njihovo odvijanje uvelike su omogućili kiralni fotosenzibilizatori koji će kao dio fotokemije koji se stalno razvija zasigurno i u budućnosti imati ključnu ulogu u njenom napretku.

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. J. W. Simek, L. G. Wade, *Organic Chemistry*, Pearson, Harlow, 2017, str. 298.
2. K. L. Skubi, J. B. Kidd, H. Jung, I. A. Guzei, M. H. Baik, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **139** (2017) 17186–17192.
3. R. Dessauer, J. P. Paris, *Adv. in Photochemistry*, Vol. 1, Wiley & Sons, Inc., New York, 1963, str. 276.
4. H. D. Roth, *Angewandte Chemie International Edition in English* **28** (1989) 1193–1207.
5. B. W. H. Perkin, *J. Chem. Soc., Trans.* **39** (1881) 409–452.
6. G. Vantomme, J. Crassous, *Chirality* **33** (2021) 597–601.
7. B. Kahr, *Chirality* **30** (2018) 351–368.
8. N. D. Heindel, M.A. Pfau, *J. Chem. Educ.* **42** (1965) 383–386.
9. G. Nebbia, G. Kauffman, *Science* **317** (2007) 198–199.
10. G. N. Lewis, M. Kasha, *J. Am. Chem. Soc.* **66** (1944) 2100–2116.
11. R. G. W. Norrish, G. Porter, *Nature* **164** (1949) 658.
12. O. Bertrand, J.F. Gohy, *Polym. Chem* **8** (2017) 52–73.
13. P. Mandade, *Applied Physics Letters* **32** (1978) 469–470
15. Y. Zeng, D. F. Kelley, *ACS Nano* **9** (2015) 10471–10481.
16. E. Yousif, R. Haddad, *Springerplus* **2** (2013) 1–32.
17. A. Davidson, *Studies in Environmental Science* **72** (1998) 393–405.
18. R. P. Sinha, D. P. Häder, *Photochemical and Photobiological Sciences* **1** (2002) 225–236.
19. M. E. Sumner, *Soil Chemistry: Past, Present, and Future*, Springer, 2016, str. 135.
20. W. Lenz, *Teratology* **38** (1988) 203–215.
21. T. Schweizer, H. Kubach, T. Koch, *Automotive and Engine Technology* **6** (2021) 275–287.
22. P. Pronkin, A. Tatikolov, *Sci* **1** (2019) 19.
23. C. Michelin, N. Hoffmann, *ACS Catal* **8** (2018) 12046–12055.
24. Š. I. Odak, Ilijana, *Organska Fotokemija, Principi i Primjena*, 2017, str. 67.
25. F. H. Quina, G. T. M. Silva, *J Photochem. Photobiol.* **7** (2021) 100042.
26. G. S. Hammond, R. S. Cole, *J. Am. Chem. Soc.* **87** (1965) 3256–3257.
27. A. Bauer, F. Westkämper, S. Grimme, T. Bach, *Nature* **436** (2005) 1139–1140.
28. C. Müller, T. Bach, *Aust. J. Chem.* **61** (2008) 557–564.
29. J. Du, K. L. Skubi, D. M. Schultz, T. P. Yoon, *Science* **344** (2014) 392–396.
30. K. Kalyanasundaram, *Coord. Chem. Rev.* **46** (1982) 159–244.
31. C. Müller, A. Bauer, T. Bach, *Angewandte Chemie - Int. Edition* **48** (2009) 6640–6642.
32. R. Alonso, T. Bach, *Angewandte Chemie – Int. Edition* **53** (2014) 4368–4371.
33. X. Li, C. Jandl, T. Bach, *Org. Lett.* **22** (2020) 3618–3622.
34. D. R. Parmar, J. Y. Soni, R. Guduru, R. H. Rayani, R. V. Kusurkar, A.G. Vala, *Arch Pharm (Weinheim)* **354** (2021).
35. S. K. Kandappa, L. K. Valloli, S. Ahuja, J. Parthiban, J. Sivaguru, *Chem. Soc. Rev.* **50** (2021) 1617–1641.
36. E. Kumarasamy, S. K. Kandappa, R. Raghunathan, S. Jockusch, J. Sivaguru, *Angewandte Chemie – Int. Edition* **56** (2017) 7056–7061.
37. X. Li, J. Großkopf, C. Jandl, T. Bach, *Angewandte Chemie - Int. Edition* **60** (2021) 2684–2688.

38. A. Tröster, A. Bauer, C. Jandl, T. Bach, *Angewandte Chemie – Int. Edition* **58** (2019) 3538–3541.
39. C. Zhang, A. Z. Gao, X. Nie, C. X. Ye, S. I. Ivlev, S. Chen, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **143** (2021) 13393–13400.
40. O. Piva, F. Henin, J. Muzart, J. P. Pete, *Tetrahedron Letters*, **26**, (1986), 3001-3004
O.F. Of, U. Chiral, A. Esters, (1986) 3001–3004.
41. M. Lian, Z. Li, Y. Cai, Q. Meng, Z. Gao, *Chem. Asian J.* **7** (2012) 2019–2023.