

Sigmatropno pregrađivanje

Tokić, Nina

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

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:217:052871>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Nina Tokić

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

SIGMATROPNO PREGRADIVANJE

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivan Kodrin

Zagreb, 2019. godina

Datum predaje prve verzije Završnog rada: 05. srpnja 2019.
Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita: 20. rujna 2019.

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivan Kodrin

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	VII
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. PERICIKLIČKE REAKCIJE.....	3
2.1. Cikloadicijske reakcije	5
2.2. Elektrocikličke reakcije	9
2.3. Sigmatropna pregrađivanja	10
2.3.1. <i>Nomenklatura.....</i>	<i>10</i>
§ 3. PRISTUPI PROMATRANJA PERICIKLIČKIH REAKCIJA.....	12
3.1. Teorija graničnih molekularnih orbitala	12
3.1.1. <i>FMO analiza na primjeru cikloadicijskih reakcija.....</i>	<i>13</i>
3.2. Orbitalni korelacijski dijagrami.....	15
3.2.1. <i>Molekularne orbitale alkena i konjugiranih poliena</i>	<i>15</i>
3.2.2. <i>Simetrijska svojstva σ- i π-molekularnih orbitala</i>	<i>17</i>
3.2.3. <i>Očuvanje simetrije molekularnih orbitala</i>	<i>19</i>
3.2.4. <i>Crtanje orbitalno-korelacijskih dijagrama.....</i>	<i>19</i>
3.2.5. <i>Woodward–Hoffmannova pravila.....</i>	<i>20</i>
3.2.6. <i>Korelacijski dijagrami na primjeru cikloadicijskih reakcija</i>	<i>21</i>
3.3. Teorija o aromatskom prijelaznom stanju	23
3.3.1. <i>Pravila aromatičnosti</i>	<i>25</i>
3.3.2. <i>Hückel–Möbiusova teorija na primjeru cikloadicijskih reakcija</i>	<i>25</i>
3.4. Poopćena orbitalno simetrijska pravila	26
3.4.1. <i>Suprafacijalna i antarafacijalna topologija orbitala.....</i>	<i>26</i>
3.4.2. <i>Poopćeno orbitalno simetrijsko pravilo.....</i>	<i>28</i>
§ 4. SIGMATROPNO PREGRADIVANJE	29
4.1. Teorijska analiza reakcija sigmatropnog pregrađivanja	29
4.2. Vrste sigmatropnih pomaka.....	31
4.2.1. <i>[1,5] pomak.....</i>	<i>31</i>
4.2.2. <i>[1,7] pomak.....</i>	<i>32</i>
4.2.3. <i>[1,2] pomak.....</i>	<i>34</i>
4.2.4. <i>[1,3] pomak.....</i>	<i>34</i>
4.2.5. <i>[2,3] pomak.....</i>	<i>36</i>
4.3. [3,3] sigmatropno pregrađivanje	37

4.3.1. Otkriće Copeove pregradnje	38
4.3.2. Mehanizam Copeove pregradnje	39
4.3.3. Otkriće Claisenove pregradnje	44
4.3.4. Mehanizam Claisenove pregradnje.....	45
4.3.5. Primjena Copeove i Claisenove pregradnje	47
§ 5. ZAKLJUČAK	49
§ 6. LITERATURNI IZVORI.....	L

§ Sažetak

Pericikličke reakcije su usklađene reakcije cikličkog pomaka elektrona u sustavu σ - i π -veza. Pericikličke reakcije mogu se podijeliti na: cikloadicije, elektrocikličke reakcije i sigmatropna pregrađivanja. Te reakcije pronalaze vrlo čestu primjenu, stoga je od velike važnosti poznavati njihov mehanizam. Na temelju toga se može zaključiti o tome je li neka periciklička reakcija dozvoljena ili ne. Tijekom druge polovice 20. stoljeća razvijene su mnoge teorije, koje nastoje objasniti na koji se način odvijaju pericikličke reakcije. Prva u nizu je teorija graničnih molekularnih orbitala, koja promatra interakciju najviše popunjene i najniže nepopunjene molekularne orbitale. Nakon te teorije uslijedilo je crtanje orbitalno korelacijskih dijagrama, a malo kasnije na temelju dijagrama su osmišljena pojednostavnjena pravila, *Woodward-Hoffmannova* pravila, koja se zasnivaju na središnjem načelu o očuvanju orbitalne simetrije tijekom reakcije. Kao posljednja u nizu teorija, obrađenih u ovom radu, je teorija o aromatskom prijelaznom stanju. Ova teorija promatra topologiju prijelaznog stanja i na osnovu pravila za aromatičnost, odnosno antiaromatičnost određuje je li reakcija dozvoljena ili nije. Sumarno gledano, sigmatropno pregrađivanje predstavlja premještanje σ -veze preko π -sustava orbitala, pri čemu broj σ - i π -veza u polaznom i krajnjem spoju ostaje jednak. Postoji puno vrsta sigmatropnih pomaka, no vrlo su zanimljivi [3,3] pomaci, kojima pripadaju Copeova i Claisenova pregradnja. Njihova se važnost očituje u sintetskoj organskoj kemiji te mnogim biološkim procesima za koje su neophodne.

§ 1. UVOD

Sigmatropno pregrađivanje je vrsta pericikličkih reakcija, uz koje se u osnovnu podjelu ubrajaju još i cikloadicije i elektrocikličke reakcije. Te se reakcije temelje na usklađenom, cikličkom pomaku elektrona u sustavu koji se sastoji od σ - i π -veza. Prilikom odvijanja pomaka nastaje prijelazno stanje određene geometrije.

Mehanizam odvijanja pericikličkih reakcija i geometrija prijelaznog stanja niti danas nisu potpuno jasno utvrđeni, no postoji više različitih teorija koje vrlo dobro objašnjavaju tijek reakcije i dobivanje određenog produkta. Najranija takva teorija pojavljuje se 1952. godine, kada K. Fukui promatra interakciju najviše popunjene molekularne orbitale (HOMO) i najniže nepopunjene molekularne orbitale (LUMO). HOMO i LUMO su energijski najbliže orbitale te je ova teorija nazvana teorijom graničnih molekularnih orbitala. Na temelju njihovih simetrijskih svojstava i interakcije može se zaključiti o tome je li neka reakcija termalno ili fotokemijski dozvoljena ili nije. Nadalje, 1965. godine R. B. Woodward i R. Hoffmann naglašavaju važnost očuvanja orbitalne simetrije tijekom pericikličkih reakcija. Na temelju toga su nastala *Woodward-Hoffmannova* pravila, koja određuju je li reakcija dozvoljena ili ne. Prvobitno su bili osmišljeni orbitalno korelacijski dijagrami, koji su nastajali tako da bi se korelirale orbitale polazne tvari i orbitale produkta iste simetrije. Kako bi se pojednostavnila ta teorija, razvijena su *Woodward-Hoffmannova* pravila. Posljednja teorija za objašnjenje mehanizma pericikličkih reakcija, koja će se razmatrati u ovom radu, je *Hückel-Möbiusova* teorija. Još se naziva i teorija o aromatskom prijelaznom stanju. Kako i sam naziv govori, ova teorija promatra geometriju prijelaznog stanja i na temelju broja čvorova (mjesto gdje orbitale mijenjaju fazu) se sustavu elektrona pripisuje Hückelova (za paran broj čvorova ili kad ih nema) ili Möbiusova (za neparan broj čvorova) topologija. U skladu s pravilima za aromatičnost, odnosno antiaromatičnost prijelaznog stanja određene topologije može se zaključiti je li reakcija dozvoljena ili nije.

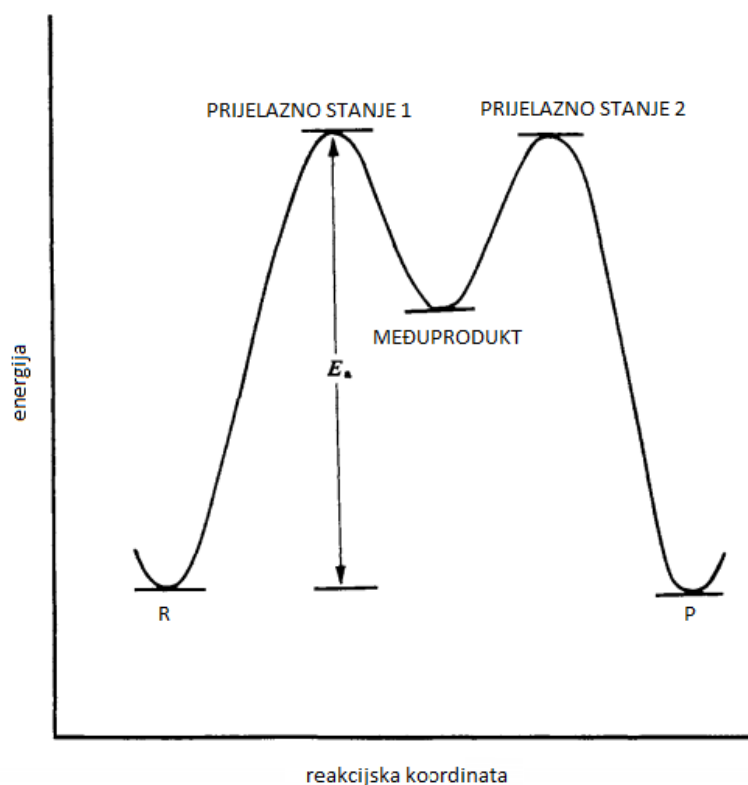
Sigmatropno pregrađivanje predstavlja premještanje σ -veze preko jednog ili više π -sustava orbitala. Broj σ - i π -veza u polaznom i krajnjem spoju je jednak. Pregradnje se označavaju izrazom $[i, j]$, što znači da σ -veza migrira na položaj i, j . Postoje mnoge vrste sigmatropnih pomaka, npr. $[1,5]$, $[2,3]$, $[3,3]$. Svaki se od tih pomaka treba razmatrati zasebno, budući da se ne odvijaju na jednak način. Jedan od zanimljivijih pomaka je $[3,3]$ pregradnja, zato što se u tu

vrstu ubrajaju Copeova i Claisenova pregradnja. Copeova i Claisenova sigmatropna pregradnja vrlo su sintetski važne i primjenjive. Mnogi biološki procesi uključuju korake [3,3] pomaka, koji su ključni za odvijanje tih reakcija. Prilikom sinteze vitamina A važan je korak nastajanja njegova prekursora, citrala. Za dobivanje citrala trebaju se odviti i Claisenova i Copeova pregradnja, odmah jedna za drugom. Još jedan zanimljiv primjer važnosti proučavanja [3,3] pomaka je biosinteza aminokiselina fenilalanin i tirozin. Taj se sintetski put odvija isključivo u biljkama te iz korizmata Claisenovom pregradnjom, uz enzim korizmat-mutazu, nastaje prefenat, prekursor za dobivanje navedenih aminokiselina.

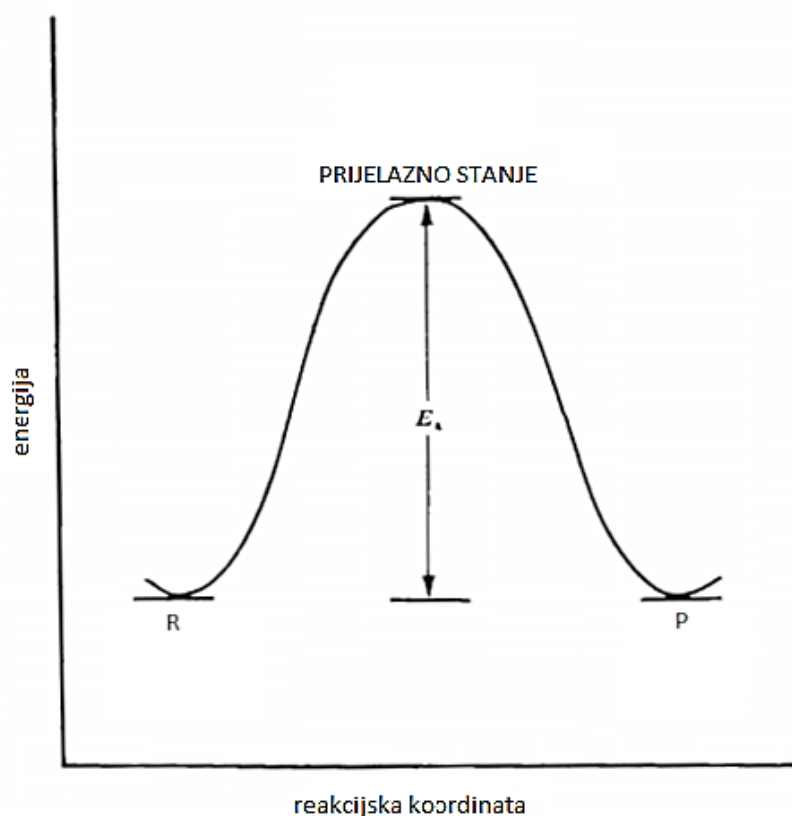
§ 2. PERIČIKLIČKE REAKCIJE

Pericikličke reakcije su reakcije koje se temelje na cikličkom pomaku elektrona u sustavu koji sadrži i σ - i π -veze pri čemu nastaje cikličko prijelazno stanje i potom produkt. Sam naziv „pericikličke“ potječe od grčkih riječi za okolo, oko (grč. *peri*) i ciklus (grč. *kýklos*).

Većina promatranih reakcija u organskoj kemiji odvija se u više stupnjeva (Slika 2.1), pri čemu nastaju razni međuprodukti (karbokationi, karbanioni, radikali i sl.), no pericikličke reakcije su usklađene reakcije. To znači da se odvijaju u jednom stupnju i da ne dolazi do stvaranja međuprodukta (Slika 2.2). Vrlo važno svojstvo usklađenih reakcija jest da je orbitalna simetrija pritom očuvana.¹ Pericikličke reakcije su vrlo često stereospecifične, što znači da ovisno o konfiguraciji reaktanata nastaju određeni stereoizomerni produkti.¹⁴



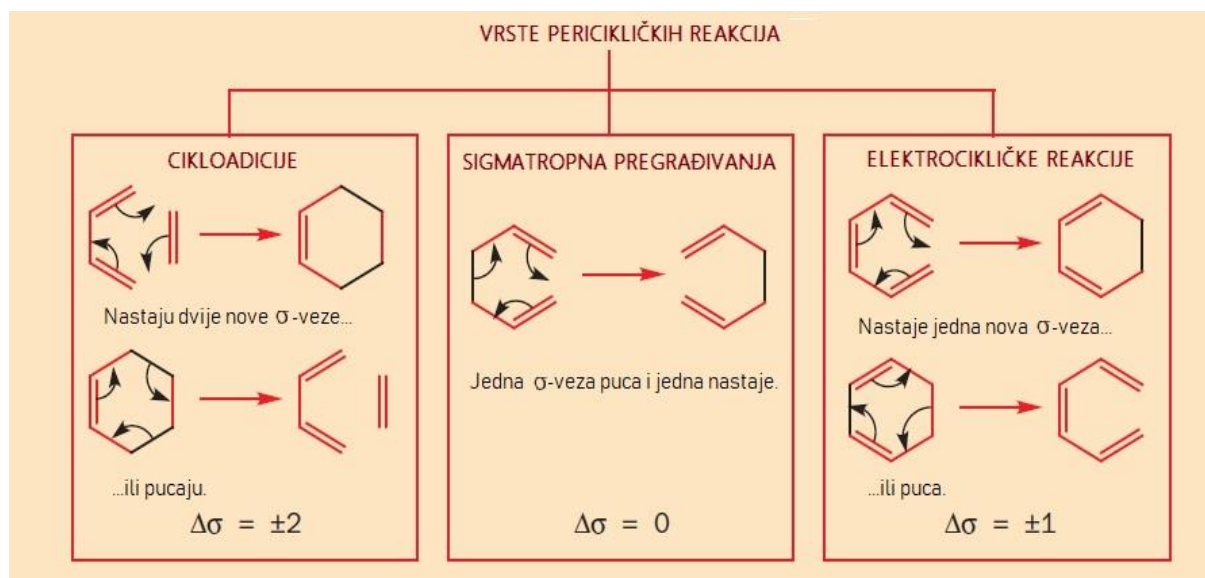
Slika 2.1 Općeniti prikaz mehanizma reakcije koja se odvija u dva stupnja (postoji međuprodukt).



Slika 2.2 Općeniti prikaz mehanizma usklađene reakcije (ne postoji međuprodukt).

Kako bi se pericikličke reakcije odvijale potreban je izvor energije, koji može biti u obliku topline ili svjetlosti. Ovisno o izvoru energije dolazi do različitih mehanizama reakcija. Pritom, ako je potrebna toplina za pokretanje reakcije, to ne znači da temperatura nužno treba biti vrlo visoka. Neke se pericikličke reakcije odvijaju i pri sobnoj temperaturi.

Osnovna podjela pericikličkih reakcija dana je na slici 2.3. Vrste tih reakcija razlikujemo na temelju nastalih, odnosno pokidanih σ -veza. U cikloadicijskim reakcijama nastaju ili nestaju po dvije σ -veze, dok u elektrocikličkim samo jedna. U sigmatropnom pregrađivanju jedna σ -veza nestaje dok druga nastaje pa ukupne promjene u broju σ -veza nema.



Slika 2.3 Podjela pericikličkih reakcija i njihova osnovna obilježja (prilagođeno prema *Organic Chemistry*, str. 956.).³

U svakoj od skupina reakcija na početku je bitno razmotriti broj π -elektrona u prijelaznom stanju i mogući položaj molekularnih orbitala. Broj π -elektrona iznosi $4n$ ili $4n + 2$, gdje je n pozitivni, cijeli broj. Na temelju raznih teorija, koje će biti detaljnije opisane u sljedećim poglavljima, objašnjava se zašto se pericikličke reakcije odvijaju na točno određeni način i zašto nastaju produkti određene stereokemije.

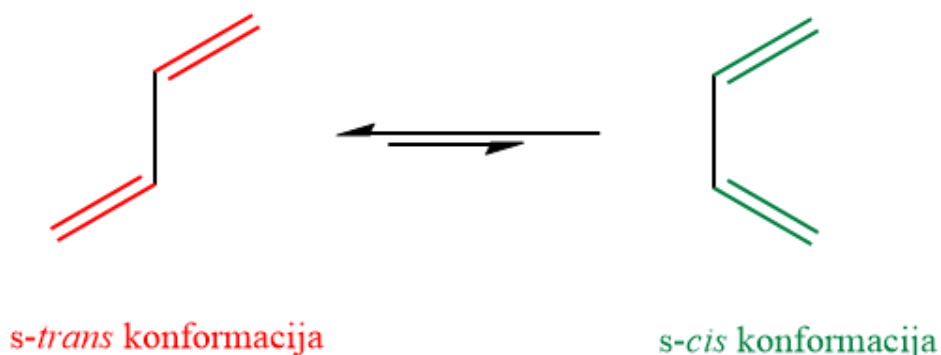
2.1. Cikloadicijske reakcije

Cikloadicijske reakcije su usklađene reakcije dvaju π -elektronskih sustava pri čemu nastaje produkt s cikličkim rasporedom atoma, koji sadrži dvije nove σ -veze te dvije π -veze manje kada se usporede s brojem veza u reaktantima. Prema IUPAC-u (engl. *International Union of Pure and Applied Chemistry*) notacija ovog tipa reakcija nalaže korištenje uglatih zagrada unutar kojih je zapisan broj π -elektrona prvog i drugog reaktanta.¹¹

Među najpoznatijim cikloadicijama je Diels-Alderova reakcija, [4+2] cikloadicija. Reaktante ove reakcije nazivamo konjugirani dien i dienofil (ima afinitet prema dienu). Dien je ciklički ili alifatski spoj s dvije dvostruke veze i može imati vezane razne supstituente.

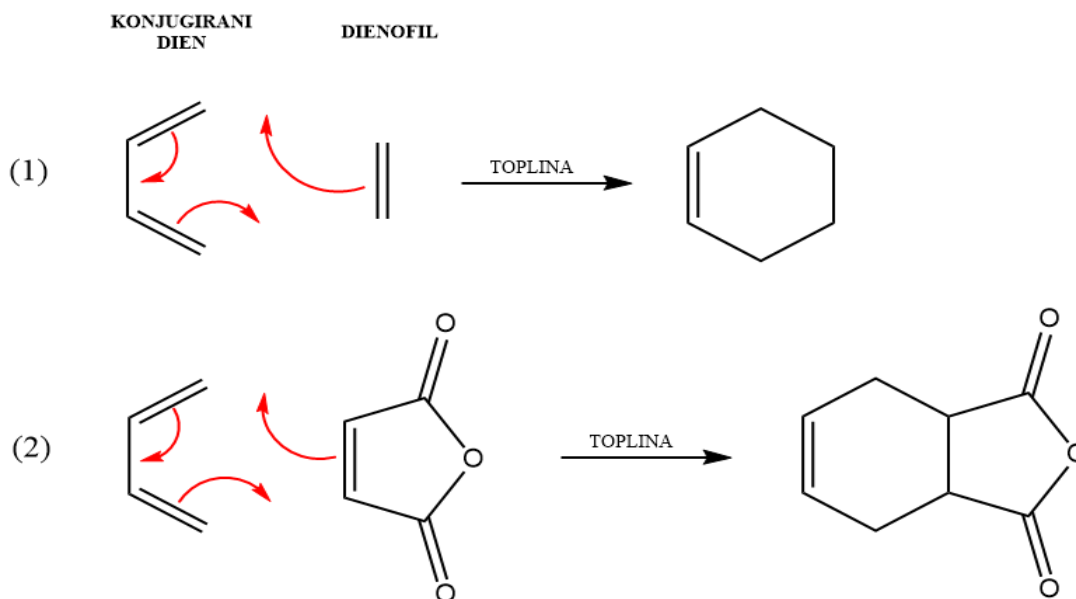
Najvažnije je da se nalazi u *s-cis* konformaciji, kako bi uopće moglo doći do reakcije. Oznaka *s* u nazivu *s-cis* potječe od riječi „*single bond*“ ili „*sigma*“ kako bi se naglasilo da *cis* konformacija nastaje u odnosu na jednostruku vezu, koja se nalazi između dvije dvostruke.

Butadien je primjer spoja čija je preferirana konformacija *s-trans* (Slika 2.4), no razlika u energiji između *s-cis* i *s-trans* za taj spoj nije velika (oko 30 kJ mol⁻¹). Butadien vrlo brzo prelazi u *s-cis* konformaciju i može biti prikladan reaktant u Diels-Alderovoj reakciji, dok *trans* oblik tog spoja neće reagirati s dienofilom, jer su krajnji ugljikovi atomi predaleko (oko 3,7 Å udaljeni) da bi ih premostio dienofil (dug oko 1,3 Å).



Slika 2.4 Ravnotežni odnos konformacija butadiena, energijska barijera iznosi oko 30 kJ mol⁻¹.

Dienofil je drugi reaktant u Diels-Alderovoj reakciji. Dobri dienofili imaju vezane elektron-odvlačeće supstituente (koji djeluju kao π -akceptori), kao npr. C \equiv N, C=O, NO₂. Reakcija butadiena i etena, (1) na slici 2.5, nije toliko povoljna, budući da dienofil nema vezanu nikakvu elektron-odvlačeću skupinu. Eksperimentalno je utvrđeno da takva reakcija ima slab prinos. Reakcija butadiena i anhidrida maleinske kiseline, (2) na slici 2.5, kinetički je povoljnija i koeficijent brzine te reakcije je za nekoliko redova veličine veći od koeficijenta brzine prethodno spomenute reakcije.

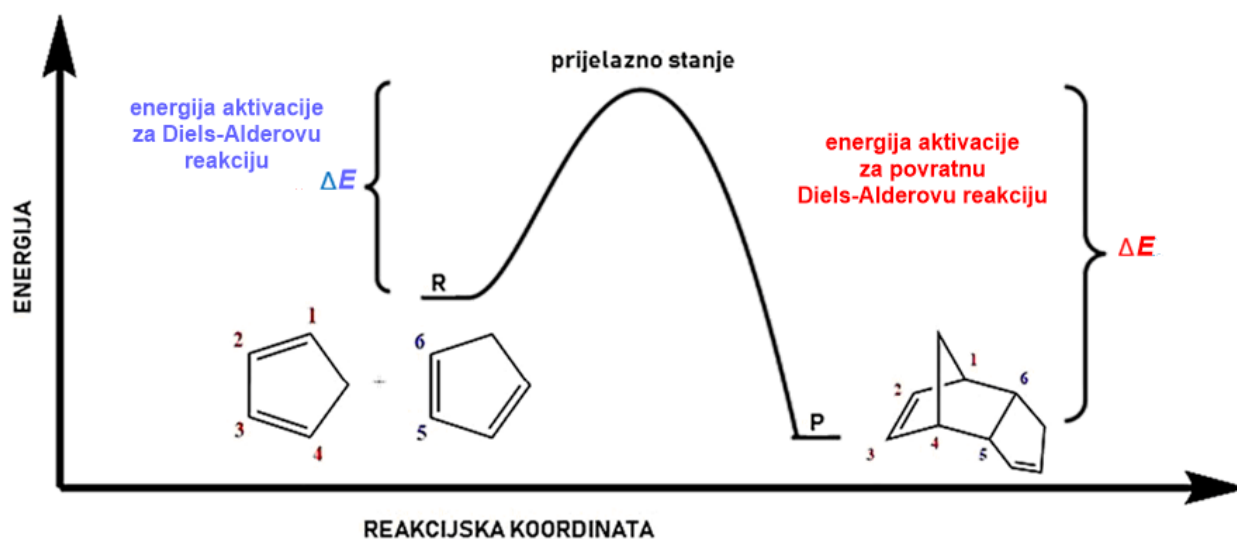


Slika 2.5 Primjeri Diels-Alderove reakcije: (1) butadien + eten, (2) butadien + anhidrid maleinske kiseline.

Diels-Alderova reakcija je stereospecifična. Ako dienofil ima određenu stereokemiju, a dien nema, onda nastali produkt zadržava stereokemiju dienofila. No, ako dien ima određenu stereokemiju, a dienofil nema, onda može postojati više stereokemijskih ishoda takve reakcije. Dien ima dvije dvostruke veze, stoga može postojati u *cis-cis*, *trans-trans* ili *cis-trans* obliku, a ovisno o tome nastaju *cis/trans* produkti.

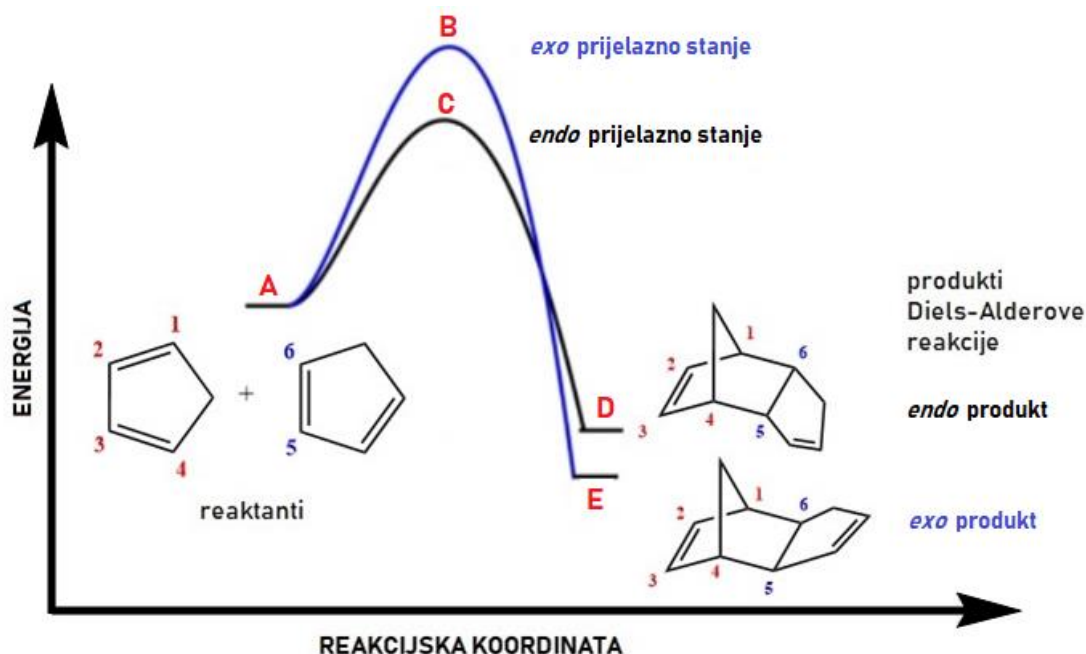
Kad oba reaktanta imaju određenu stereokemiju, općenito, mogući produkti su *endo* i *exo*, budući da dolazi do nastajanja premoštenog prstena. Supstituenti koji su se nalazili na dienofilu nakon reakcije mogu biti s iste ili sa suprotne strane od premoštenja. Kad se supstituenti nalaze na istoj strani kao i premoštenje, onda se radi o *endo* produktu. Međutim, kad su supstituenti sa suprotne strane u odnosu na premoštenje, tada nastali produkt dobiva oznaku *exo*.

U Diels-Alderovoj reakciji nastaje isključivo *endo* produkt, unatoč tome što je termodinamički manje povoljan. Ta se reakcija odvija pri sobnoj temperaturi, no ako je temperatura povišena, onda dolazi do povratne Diels-Alderove reakcije. Stoga, kako bismo uopće mogli promatrati nastajanje produkata, reakcija treba biti ireverzibilna. Na slici 2.6 vidljivo je da za povratnu reakciju treba uložiti više energije s obzirom da je i povezana energijska barijera veća. Zato se pri sobnoj temperaturi reakcija smatra ireverzibilnom, nema dovoljno energije za odvijanje povratne reakcije.



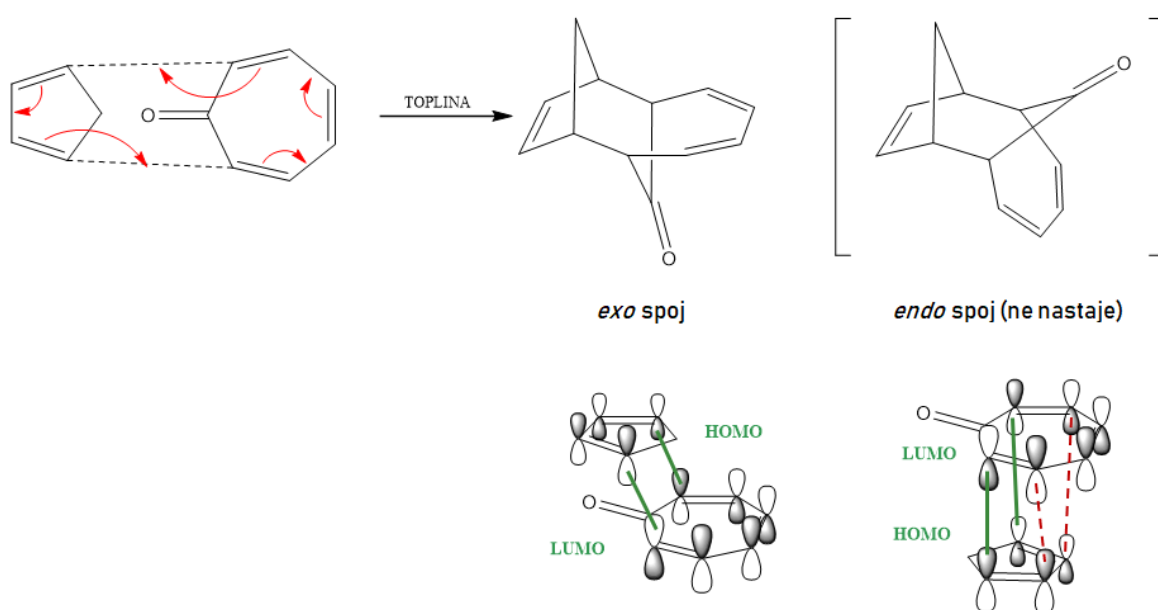
Slika 2.6 Usporedba energijske barijere za Diels-Alderovu reakciju i njezinu povratnu reakciju.¹⁵

Ta se pojava naziva *endo* pravilo Diels-Alderove reakcije, a do nje dolazi zbog toga što je *endo* produkt kinetički povoljniji, dakle brže nastaje. Energijska barijera koja dijeli reaktante od prijelaznog stanja je manja (Slika 2.7), nego u slučaju nastanka *exo* produkta, jer su manje steričke smetnje.



Slika 2.7 Termodinamička i kinetička usporedba nastanka *endo* i *exo* produkta.¹⁵

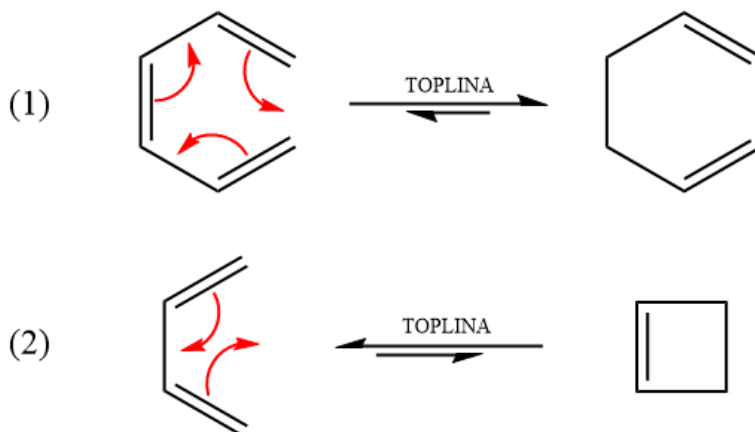
Još jedan, nešto kompleksniji, primjer ove vrste reakcija prikazan je na slici 2.8. Eksperimentalno je opaženo da u ovoj reakciji nastaje samo *exo* spoj, što se može objasniti povoljnim orbitalnim interakcijama. U *endo* prijelaznom stanju dolazi do nepovoljne sekundarne interakcije orbitala, odnosno interakcije orbitala koje ne sudjeluju izravno u nastanku σ -veze. Kao posljedica tog efekta nastaju nepovoljne protuvezne interakcije (crvene isprekidane linije na slici 2.8), budući da je elektronska gustoća vrlo mala među jezgrama atoma koji se nalaze blizu atoma koji stvaraju σ -veze. To dodatno povisuje energiju potrebnu za nastanak *endo* spoja, stoga je povoljnije da nastane *exo* spoj u ovoj reakciji.



Slika 2.8 [6 + 4] cikloadicijska reakcija te prikaz interakcije molekularnih orbitala.

2.2. Elektrocikličke reakcije

Elektrocikličke reakcije su reakcije u kojima uvijek dolazi do nastajanja (ili pucanja) prstena. U tom procesu nastaje (ili puca) jedna σ -veza na krajevima π -sustava elektrona. Primjer ove vrste reakcije je zagrijavanje heksatriena, prikazano na slici 2.9, (1). Nastaje σ -veza, koja je jača od pokidane π -veze te se stvara šesteročlani prsten kao produkt. Na slici 2.9, (2), prikazana je reakcija zagrijavanja ciklobutena. U ovom slučaju povoljnija je reakcija otvaranja prstena, budući da postoji velika napetost unutar četveročlanog prstena.



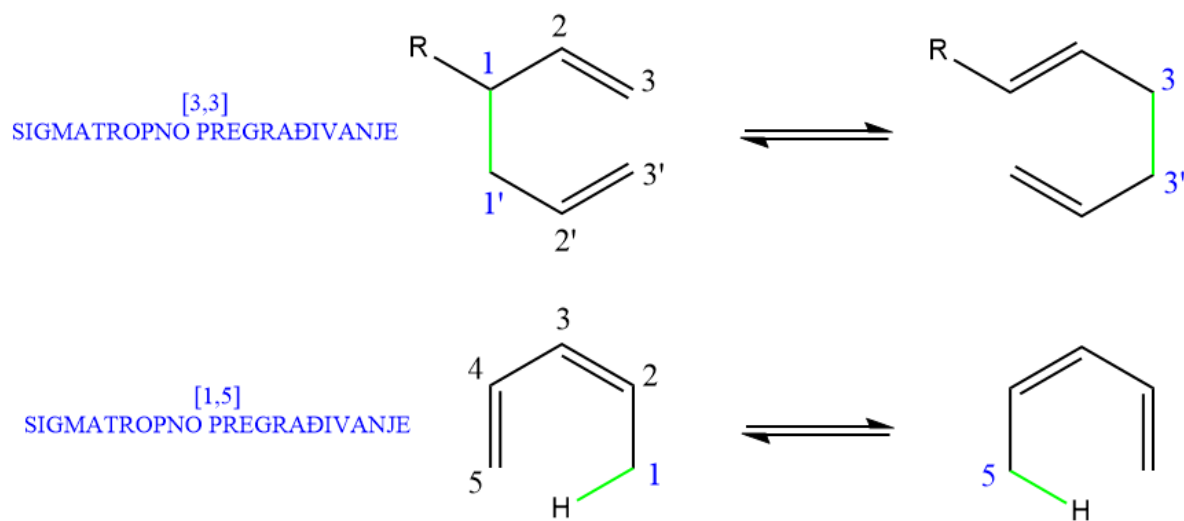
Slika 2.9 Elektrociklička reakcija heksatriena (1) i ciklobutena (2), uz zagrijavanje.

2.3. Sigmatropna pregrađivanja

Sigmatropna pregrađivanja su intramolekularne reakcije u kojima σ -veza migrira preko jednog ili više π -sustava pri čemu se kidaju π -veze i ponovno nastaje konjugirani sustav. Naziv „sigmatropno“ potječe iz grčkog jezika u kojem je *sigma* slovo grčkog alfabeta i odnosi se na jednostruku C–C vezu, dok se *tropos* prevodi kao okret, smjer. Ukupan broj σ - i π -veza reaktanta i produkta je jednak.

2.3.1. Nomenklatura

Sigmatropni pomaci označavaju se izrazom $[i, j]$, što znači da σ -veza migrira na mjesto i i j . Ako se radi o $[1, j]$ pomaku, onda 1 označava originalnu poziciju σ -veze, a j označava novu poziciju. U slučaju da vrijedi $i = j$, tad se od svakog ruba σ -veze atomi redom označavaju brojkama. Krajnji položaj označen brojem određuje naziv te pregradnje. Na slici 2.10 prikazani su primjeri radi lakšeg razumijevanja definicije.



Slika 2.10 Primjeri [3,3] i [1,5] sigmatropnog pregrađivanja.

§ 3. PRISTUPI PROMATRANJA PERICIKLIČKIH REAKCIJA

Kenichi Fukui objašnjava tijekom pericikličkih reakcija 1952. godine teorijom graničnih molekularnih orbitala pomoću koje promatra interakciju nepopunjene orbitale najniže energije i popunjene orbitale najviše energije.

Zatim 1965. godine Robert Burns Woodward i Roald Hoffmann nude objašnjenje za nastanak produkata određene stereokemije pomoću skupa pravila.⁵ Njihovo se objašnjenje temeljilo na očuvanju orbitalne simetrije u usklađenim reakcijama pri čemu su definirane simetrijski dozvoljene i nedozvoljene reakcije. Energijska barijera za prijelazno stanje dozvoljene reakcije manja je od one koja bi postojala u simetrijski nedozvoljenoj reakciji. Hoffmann i Fukui su primili Nobelovu nagradu za područje kemije 1981. godine.

Još jedna važna teorija za proučavanje ove vrste reakcija je teorija aromatskog prijelaznog stanja, odnosno *Hückel-Möbiusova* teorija. Ta teorija promatra geometriju prijelaznog stanja i broj čvorova koji postoje (ako postoje) u prijelaznom stanju te na temelju toga klasificira sustav kao Hückelov, odnosno Möbiusov.

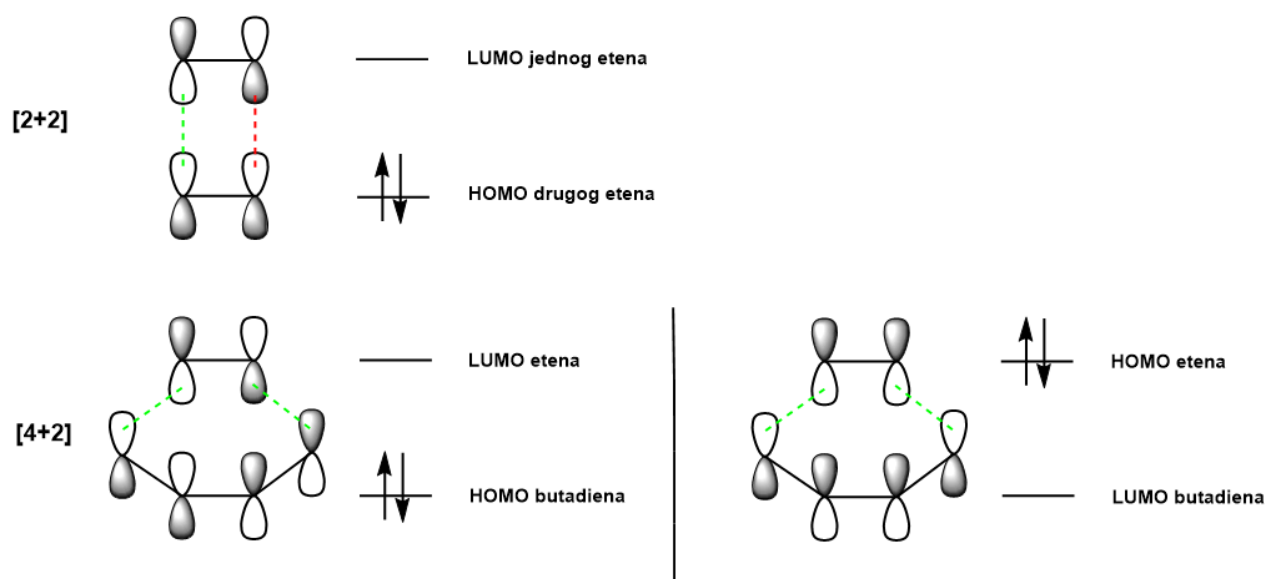
3.1. Teorija graničnih molekularnih orbitala

Teorija graničnih molekularnih orbitala (engl. *Frontier molecular orbital theory*, FMO) relativno je jednostavna². Povoljna interakcija nastaje između prazne i popunjene orbitale, koje su istih predznaka valne funkcije (odnosno, kažemo da su u fazi). Teorija graničnih molekularnih orbitala temelji se na interakciji najviše popunjene molekularne orbitale (engl. *highest occupied molecular orbital*, HOMO) jednog reaktanta i najniže nepopunjene molekularne orbitale (engl. *lowest unoccupied molecular orbital*, LUMO) drugog reaktanta. Pojmovi najviša i najniža MO odnose se na energijsku razinu orbitale. Između HOMO i LUMO najmanja je energijska razlika, stoga njihovom interakcijom dolazi do najboljeg preklapanja orbitala i najveće stabilizacije.

U slučaju da su orbitale različite simetrije (odnosno, nisu u fazi), reakcija je zabranjena. Ovisno o tome je li interakcija graničnih orbitala veznog/protuveznog tipa u osnovnom ili pobuđenom stanju, reakcija može biti termalno, odnosno fotokemijski dozvoljena/zabranjena.

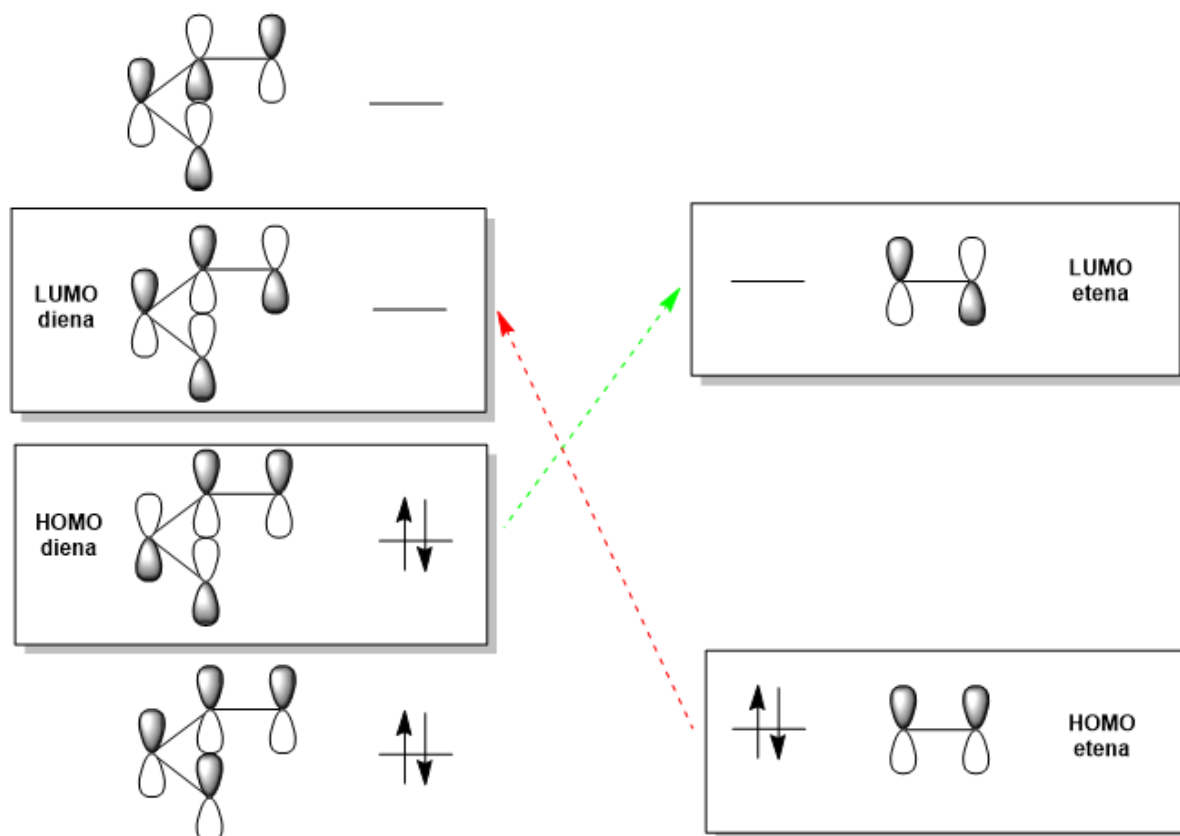
3.1.1. FMO analiza na primjeru cikloadicijskih reakcija

Na slici 3.1 prikazane su granične orbitale za termalne [2+2] i [4+2] cikloadicije. Jasno je da HOMO jednog etena ne može povoljno interagirati s LUMO drugog etena, jer orbitale nisu u fazi (crvena isprekidana linija na slici 3.1). Kod primjera [4+2] cikloadicije u oba slučaja (ovisno o tome čiju HOMO, a čiju LUMO promatramo) dolazi do povoljne interakcije i nastanka σ -veza, jer su orbitale u fazi. Stoga, [2+2] cikloadicija je termalno zabranjena, a [4+2] cikloadicija termalno dozvoljena.



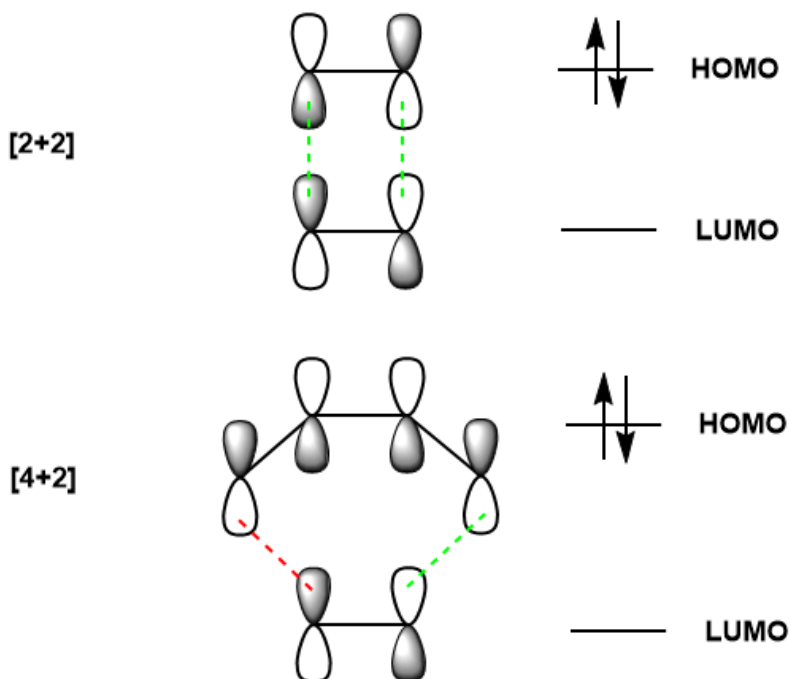
Slika 3.1 Analiza [2+2] i [4+2] cikloadicijskih reakcija pomoću teorije graničnih orbitala uz termalni izvor energije.²

Iako su oba načina odvijanja HOMO-LUMO interakcije moguća, onaj koji je vjerojatniji da se odvije je interakcija HOMO butadiena i LUMO etena, jer je energijska razlika HOMO-LUMO u tom slučaju manja pa je preklapanje orbitala bolje. Na slici 3.2 prikazane su energijske razlike HOMO-LUMO za oba slučaja.



Slika 3.2 Moguće kombinacije HOMO-LUMO interakcija između etena i diena.

Promatrajući iste reakcije u fotokemijskim uvjetima, elektroni se pobuđuju iz HOMO u LUMO, koja postaje nova HOMO. Na slici 3.3 prikazane su orbitale za već spomenute reakcije, ali u slučaju da se kao izvor energije koristi svjetlost. [2+2] cikloadicija sad postaje dopuštena reakcija, budući da se mijenja orbitalna simetrija jednog etena i nastaju vezne interakcije. No, kod [4+2] cikloadicije pritom dolazi do stvaranja protuveznih interakcija (crvena isprekidana linija na slici 3.3) i reakcija je fotokemijski zabranjena.



Slika 3.3 Analiza [2+2] i [4+2] cikloadicijskih reakcija pomoću teorije graničnih orbitala uz fotokemijski izvor energije.⁵

3.2. Orbitalni korelacijski dijagrami

Orbitalni korelacijski dijagrami (ili orbitalni simetrijski dijagrami) predstavljaju relativno jednostavan način za predviđanje ishoda pericikličkih reakcija, odnosno transformacija molekularnih orbitala reaktanta u molekularne orbitale produkata bez korištenja složenih kvantno-mehaničkih računa.

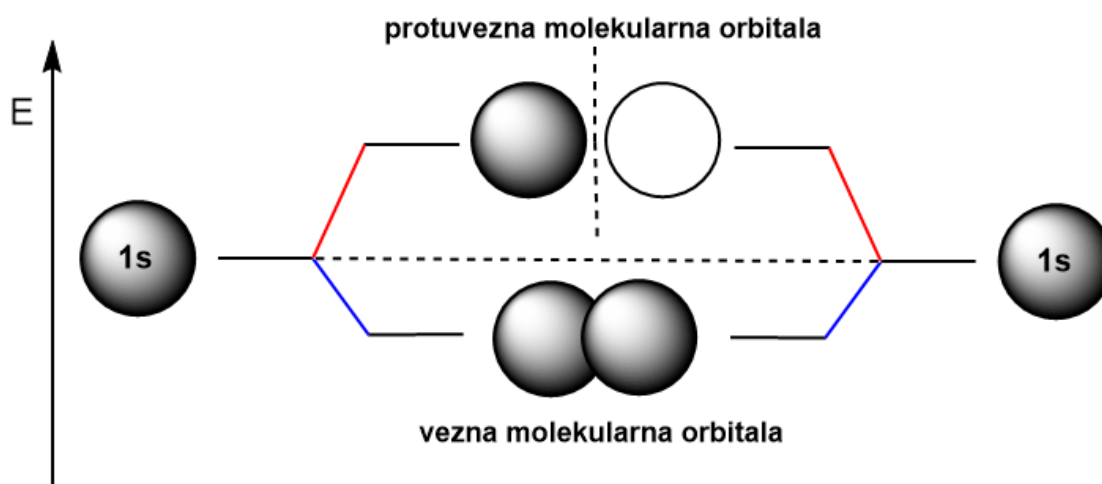
3.2.1. Molekularne orbitale alkena i konjugiranih poliena

Kako bi se moglo proučavati na koji se način odvijaju pericikličke reakcije, potrebno je prvo razumjeti osnovne pojmove, molekularne orbitale spojeva s π -vezama i njihova simetrijska svojstva.

Molekularno-orbitalna teorija kaže da linearnom kombinacijom atomskih orbitala (LCAO) nastaju molekularne orbitale (MO). Interakcijom dvije atomske orbitale sličnih iznosa energija

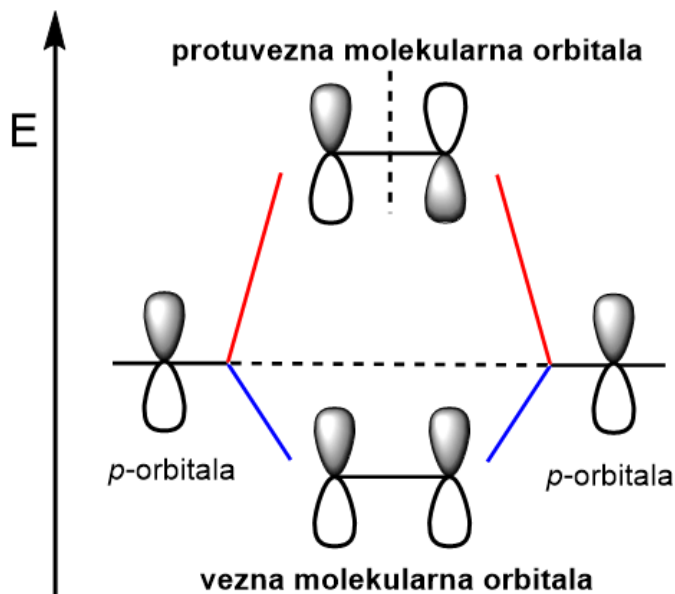
nastaju dvije molekularne orbitale – vezna i protuvezna. Vezna molekularna orbitala niže je energije od protuvezne te predstavlja stabilizaciju u odnosu na energijsku razinu atomskih orbitala. Molekularna orbitala najniže energije nikad nema čvorove, dok prva sljedeća ima jedan čvor, zatim iduća dva čvora i tako dalje redom pa dolazimo do zaključka da n -ta MO ima $(n - 1)$ čvorova.

Molekula vodika jednostavan je primjer gdje dolazi do interakcije dvije 1s atomske orbitale pri čemu nastaju dvije MO. Vezne orbitale (σ) posljedica su konstruktivnog preklapanja orbitala, što znači da se elektronska gustoća nalazi u području između jezgara atoma. Kod nastanka protuveznih orbitala (σ^*) dolazi do destruktivnog preklapanja orbitala zbog čega nastaje čvorna ravnina između dviju jezgara te je elektronska gustoća među njima vrlo mala (Slika 3.4).



Slika 3.4 Nastajanje vezne i protuvezne molekularne orbitale vodika.

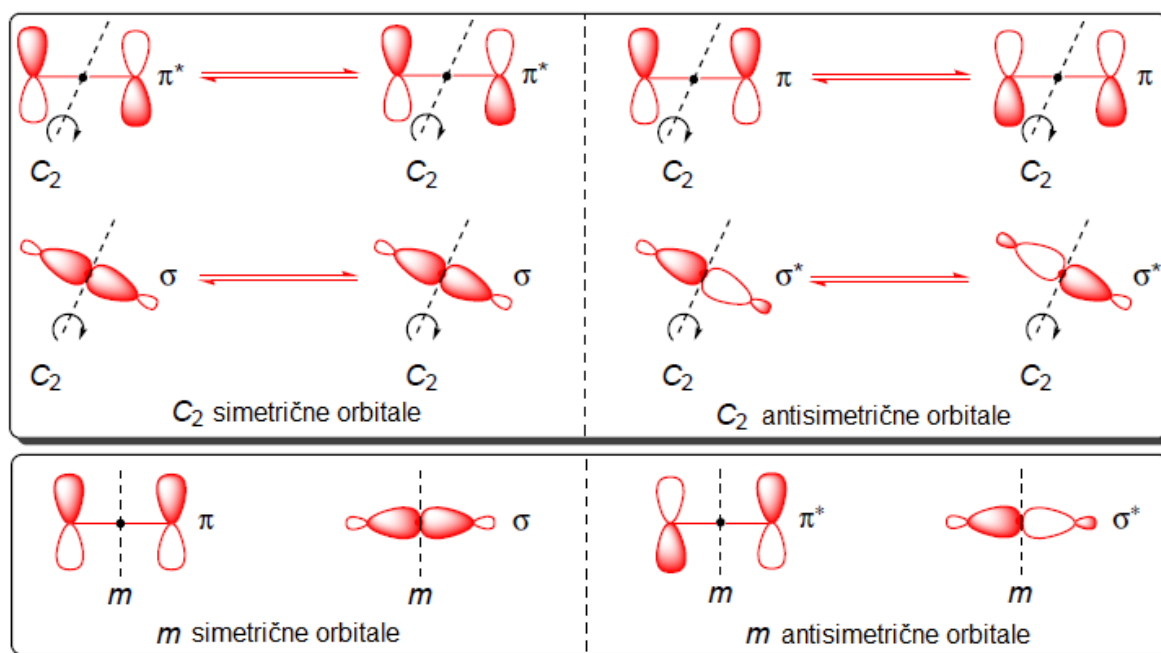
Slično, promatrajući interakciju p -orbitala ugljikovih atoma može nastati vezna (π) i protuvezna molekularna orbitala (π^*), kao što je prikazano na slici 3.5. Bitna razlika kod p -orbitala u odnosu na s -orbitale je sam izgled orbitale budući da p -orbitala ima čvor u svojem središtu, gdje je vjerojatnost nalaženja elektrona jednaka nuli. Stoga, valna funkcija (koja određuje oblik orbitale) mijenja svoj predznak nakon čvora.



Slika 3.5 Interakcija p -orbitala ugljikovih atoma pri čemu nastaju molekularne orbitale.

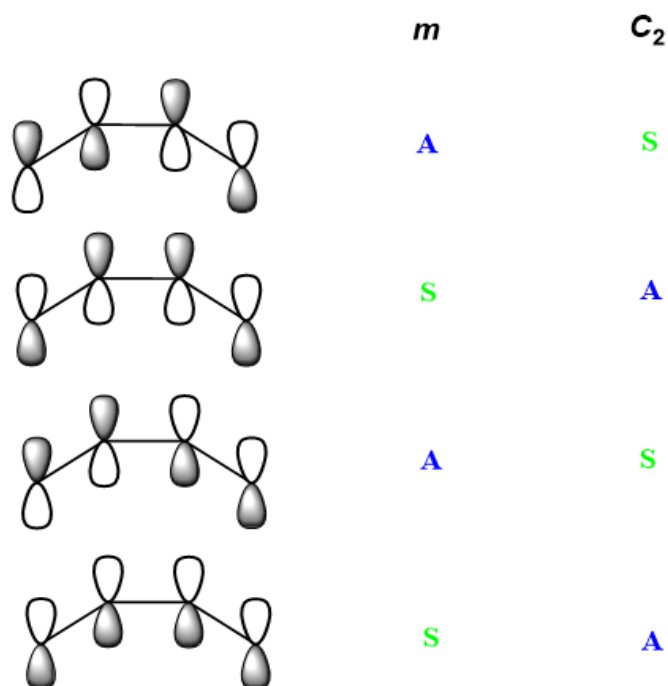
3.2.2. Simetrijska svojstva σ - i π -molekularnih orbitala

Simetrijski elementi koji su korišteni za opis orbitala su ravnina simetrije m_n i rotacijska os drugog reda, C_2 (Slika 3.6). Ravnina simetrije prolazi kroz vezu između dva ugljikova atoma i okomita je na ravninu u kojoj leže atomi pri čemu nastaju zrcalne slike molekularnih orbitala. Os rotacije C_2 je prisutna ako se, rotirajući molekulu za 180° ($360^\circ/2$) oko te osi, ona dovede u položaj koji nije moguće razlikovati od početnog položaja.



Slika 3.6 Simetrijska svojstva σ - i π -molekularnih orbitala (prilagođeno prema *Pericyclic Reactions: A Mechanistic and Problem-Solving Approach*, str. 11.).⁵

Na slici 3.7 prikazane su π -molekularne orbitale *s-cis* butadiena i navedeni slučajevi simetrije u odnosu na simetrijske elemente.



Slika 3.7 Simetrijski elementi π -molekularnih orbitala *s-cis* butadiena.

3.2.3. Očuvanje simetrije molekularnih orbitala

Očuvanje orbitalne simetrije očituje se u tome da se orbitala reaktanta vrlo lako transformira u orbitalu produkta jednake simetrije. Kažemo da su takve orbitale korelirane i otuda potječe sam naziv ove metode za promatranje odvijanja pericikličkih reakcija.

Ako simetrija MO reaktanta u osnovnom stanju odgovara energijski najbližoj MO produkta, tad je reakcija dozvoljena uz korištenje topline kao izvora energije koji pokreće reakciju. Međutim, ako simetrija MO reaktanta u osnovnom stanju odgovara MO produkta u prvom pobuđenom stanju, tad je reakcija fotokemijski dozvoljena, a termalno zabranjena. U slučaju da se simetrijska svojstva molekularnih orbitala reaktanta i produkta razlikuju, reakcija se ne odvija usklađenim putem. Elementi simetrije postaju nevažni za crtanje korelacijskih dijagrama ako su sve orbitale, koje sudjeluju u reakciji, simetrične ili ako su sve antisimetrične.

Očuvanje orbitalne simetrije primjenjuje se i u konstrukciji korelacijskog dijagrama stanja, koji daje uvid u praćenje kako tijekom pericikličke reakcije utječe na pobuđena stanja, a ne samo na osnovno stanje. Dijagrami stanja koriste se za detaljniju analizu pericikličkih reakcija. Stanja se odnose na kvantno-mehanička stanja, koja su definirana kao rješenja *Schrödingerove* jednadžbe. Stanja predstavljaju prava rješenja *Schrödingerove* jednadžbe (parove energijskih vrijednosti i valnih funkcija), dok orbitale predstavljaju valne funkcije izračunate uz korištene aproksimacije. Važno je naglasiti da postoji tzv. *non-crossing* pravilo, koje tvrdi da se stanja iste simetrije ne smiju križati, već se prvobitno energijski približavaju pa zatim razilaze.

3.2.4. Crtanje orbitalno-korelacijskih dijagrama

Kako bi se ispravno nacrtao korelacijski dijagram, potrebno je pratiti određena pravila crtanja. Molekula reaktanta mora se uvijek pojednostavniti do svog analoga, što znači da se supstituenti mogu zanemariti. Supstituenti ne utječu na simetrijska svojstva π -sustava koji direktno sudjeluje u reakciji, iako možda čine molekulu asimetričnom. Sve promjene do kojih dolazi tijekom reakcije moraju se razmatrati i analizirati zasebno da ne bi došlo do predviđanja pogrešnog ishoda reakcije. Naime, moguće je da bi superpozicija dva zabranjena, neovisna procesa rezultirala pogrešnim zaključkom da je ukupni proces simetrijski dozvoljen. Također, vrlo je važno da simetrijski elementi, koje se promatra prilikom analize, sijeku veze koje nastaju

ili nestaju. U suprotnom bismo mogli pogrešno zaključiti da je, recimo, neka reakcija simetrijski dozvoljena. Postoje i polieni koji sadrže heteroatome pa u takvom slučaju heteroatom treba smatrati ugljikovim atomom.

Zatim se može crtati korelacijski orbitalni dijagram tako da se nacrtaju orbitale, koje su uključene u reakciju, od one najniže energije do one najviše energije. MO reaktanta crtaju se s lijeve strane, a MO produkta s desne. Molekularne orbitale reaktanta i produkta povežu se linijama tako da se spoje energijski najbliže orbitale koje su iste simetrije.

3.2.5. Woodward–Hoffmannova pravila

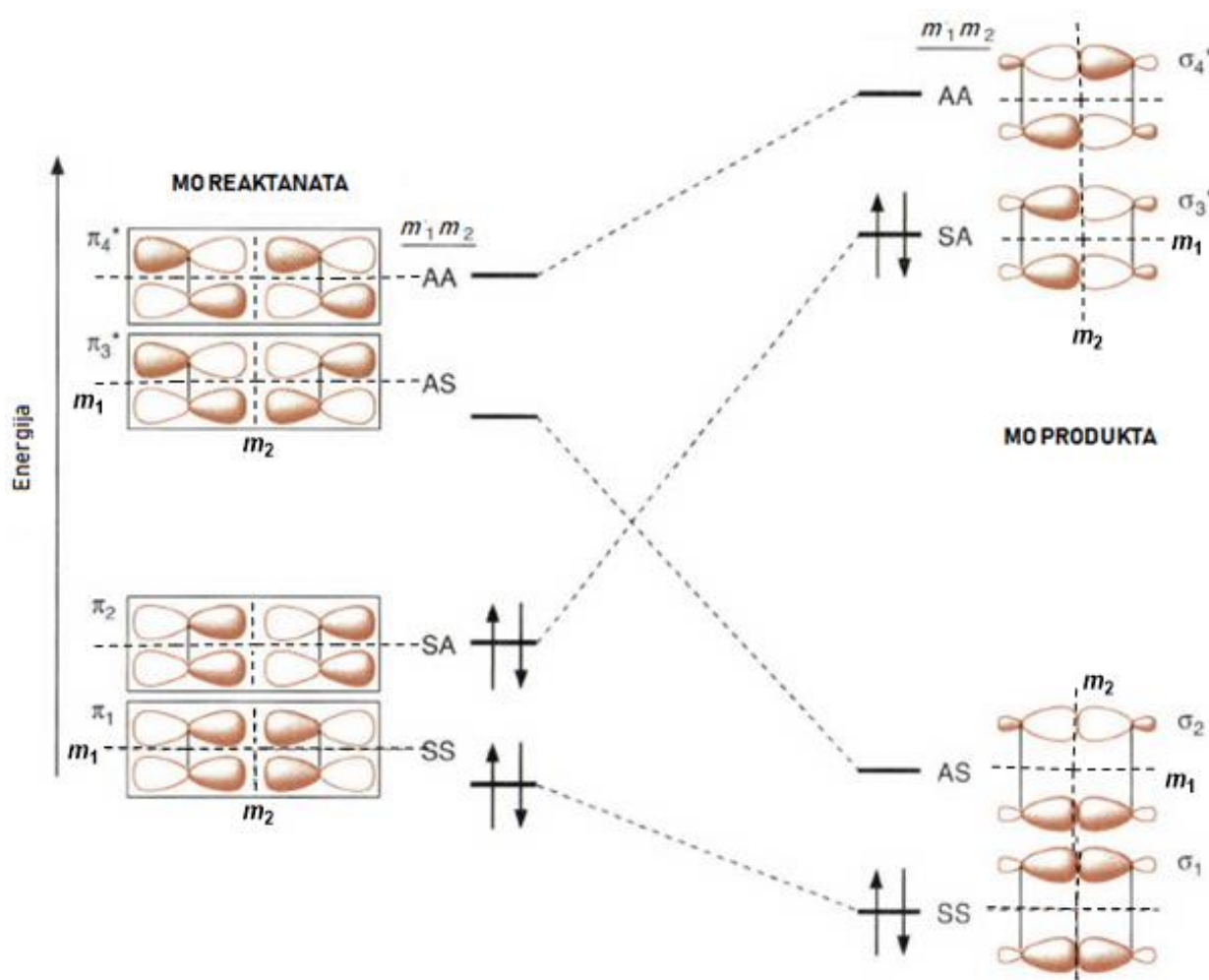
Na temelju orbitalno-korelacijskih dijagrama i očuvanja simetrije tijekom pericikličkih reakcija 1965. godine osmišljena su *Woodward-Hoffmannova* pravila, koja sažimaju korelacijske dijagrame i pojednostavnjuju analizu pericikličkih reakcija. R. B. Woodward i R. Hoffmann htjeli su objasniti visoku stereospecifičnost elektrocikličkih reakcija u slučaju termalne i fotokemijske kontrole izvora energije. Woodward je u to vrijeme proučavao sintezu vitamina B₁₂ i opažanja stečena tijekom tog rada uvelike su pridonijela sastavljanju *Woodward-Hoffmannovih* pravila.¹⁰ Poopćeni oblik njihovih pravila glasi:

Za pericikličke reakcije, kod kojih se koristi termalni izvor energije, vrijedi da je u osnovnom elektronskom stanju reakcija simetrijski dozvoljena ako je ukupni broj komponenata $(4q+2)_s$ i $(4r)_a$ neparan, pri čemu su q i r pozitivni cijeli brojevi, dok su a i s oznake za antarafacijalne/suprafacijalne komponente u odnosu na elemente simetrije.

Za pericikličke reakcije, kod kojih se koristi fotokemijski izvor energije, vrijedi da je u prvom pobuđenom elektronskom stanju reakcija simetrijski dozvoljena ako je ukupni broj komponenata $(4q+2)_s$ i $(4r)_a$ paran.

3.2.6. Korelacijski dijagrami na primjeru cikloadicijskih reakcija

Kao prvi primjer za lakše shvaćanje korelacijskih dijagrama opisana je [2+2] cikloadicija dvije molekule etena. Preklapanjem njihovih HOMO i LUMO nastaju orbitale produkta. Slaba interakcija reaktanata narušava degeneriranost energijskih razina HOMO i LUMO, koja postoji kod neinteragirajućih etena. Na slici 3.8 primjećujemo da se niže na dijagramu nalaze kombinacije orbitala koje su u fazi (jednake predznake valne funkcije), a više kombinacije orbitala koje su izvan faze (različitih predznaka valne funkcije).

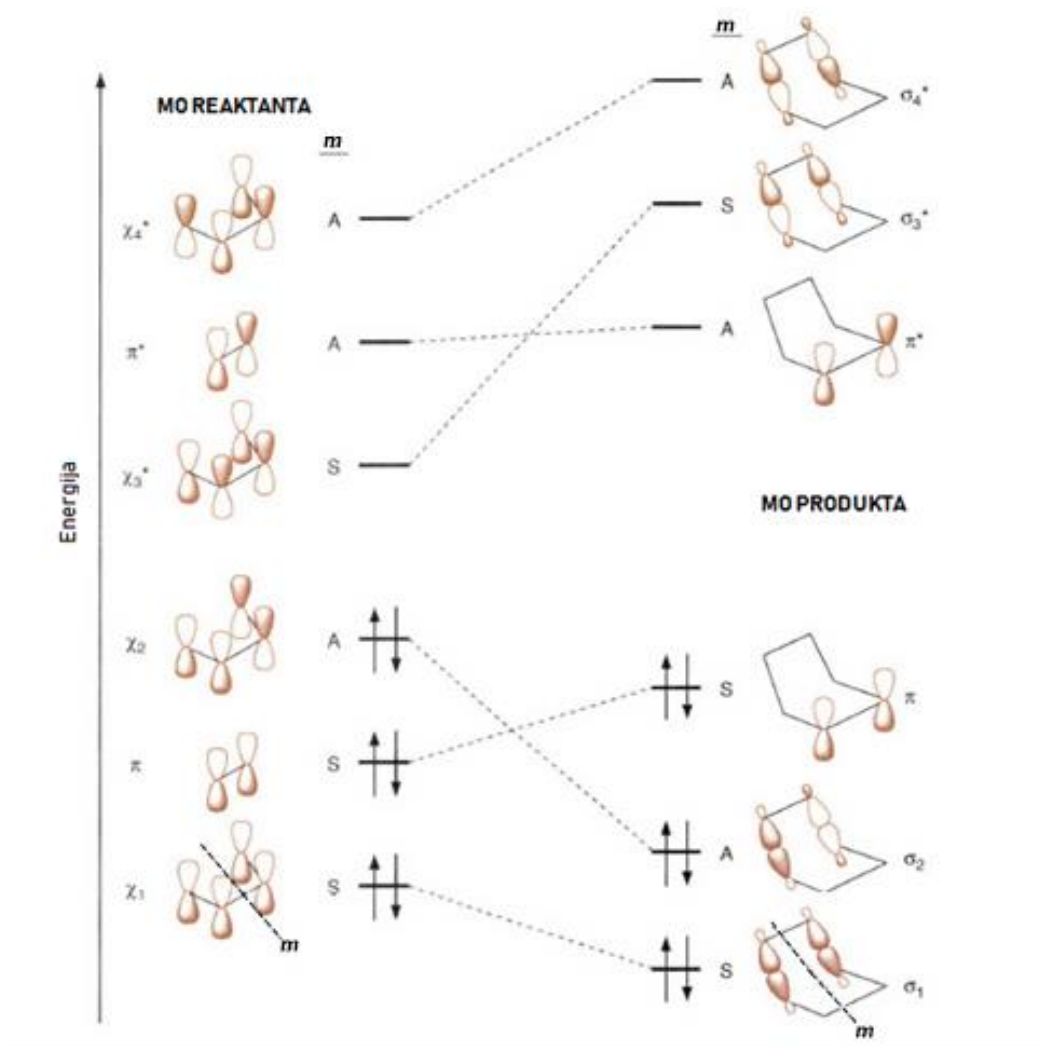


Slika 3.8 Orbitalno korelacijski dijagram za reakciju [2+2] cikloadicije dvije molekule etena (prilagođeno prema *Modern Physical Organic Chemistry*, str. 880).²

Nastali produkt je ciklobutan i na slici 3.8 prikazane su samo orbitale koje su sudjelovale u nastajanju produkta. Ostale veze, one koje ne sudjeluju u pericikličkoj reakciji se izostavljaju iz modela, budući da bi se dobio isti rezultat kao kad bi bile uključene, a osnovna razlika bi bila veća složenost modela kojim se opisuje reakcija.

Prilikom analize ove cikloadicijske reakcije prate se svojstva dva simetrijska elementa, a to su dvije, međusobno okomite, ravnine simetrije (m_1 i m_2). Ti elementi ostaju očuvani i u orbitalama produkta. Važne su samo simetrije orbitala koje sudjeluju u reakciji. Razlikujemo simetrične i antisimetrične molekularne orbitale u odnosu na pojedinu ravninu simetrije. Stoga, npr. oznaka SS znači da su orbitale simetrične u odnosu na obje ravnine, a oznaka SA značila bi da postoji simetrija s obzirom na jednu ravninu, a antisimetrija s obzirom na drugu. Na dijagramu sa slike 3.8 primjećujemo da osnovno stanje reaktanata korelira s dvostruko pobuđenim stanjem produkta. No, dva su elektrona u veznoj SS orbitali i dva elektrona u protuveznoj SA orbitali, stoga je jasno da je interakcija dva etena poprilično slaba. Takva reakcija je termalno zabranjena, jer je vrlo nepovoljno da nastane produkt u višem pobuđenom stanju.

S druge strane, promatrajući [4+2] cikloadiciju primjećujemo da postoji samo jedan simetrijski element koji ostaje očuvan tijekom reakcije, a to je ravnina zrcaljenja (m). Orbitale u tom slučaju označavamo samo s A ili S. Na slici 3.9 vidljivo je da ne nastaje produkt u pobuđenom stanju, već su orbitale reaktanata u osnovnom stanju korelirane s orbitalama produkta u osnovnom stanju. Takva reakcija geometrijski je dozvoljena, unatoč tome što daje vrlo mali prinos (kao što je ranije već objašnjeno).



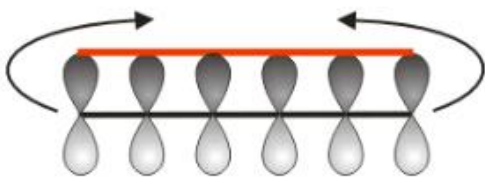

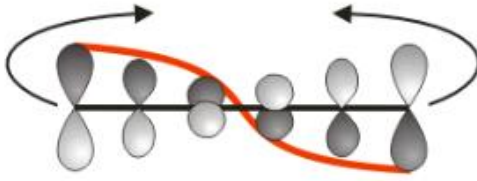

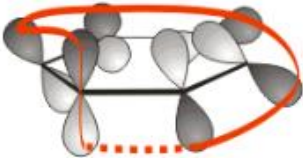



Slika 3.9 Orbitalno korelacijski dijagram za reakciju [4+2] cikloadicije butadiena i etena (prilagođeno prema *Modern Physical Organic Chemistry*, str. 882).²

3.3. Teorija o aromatskom prijelaznom stanju

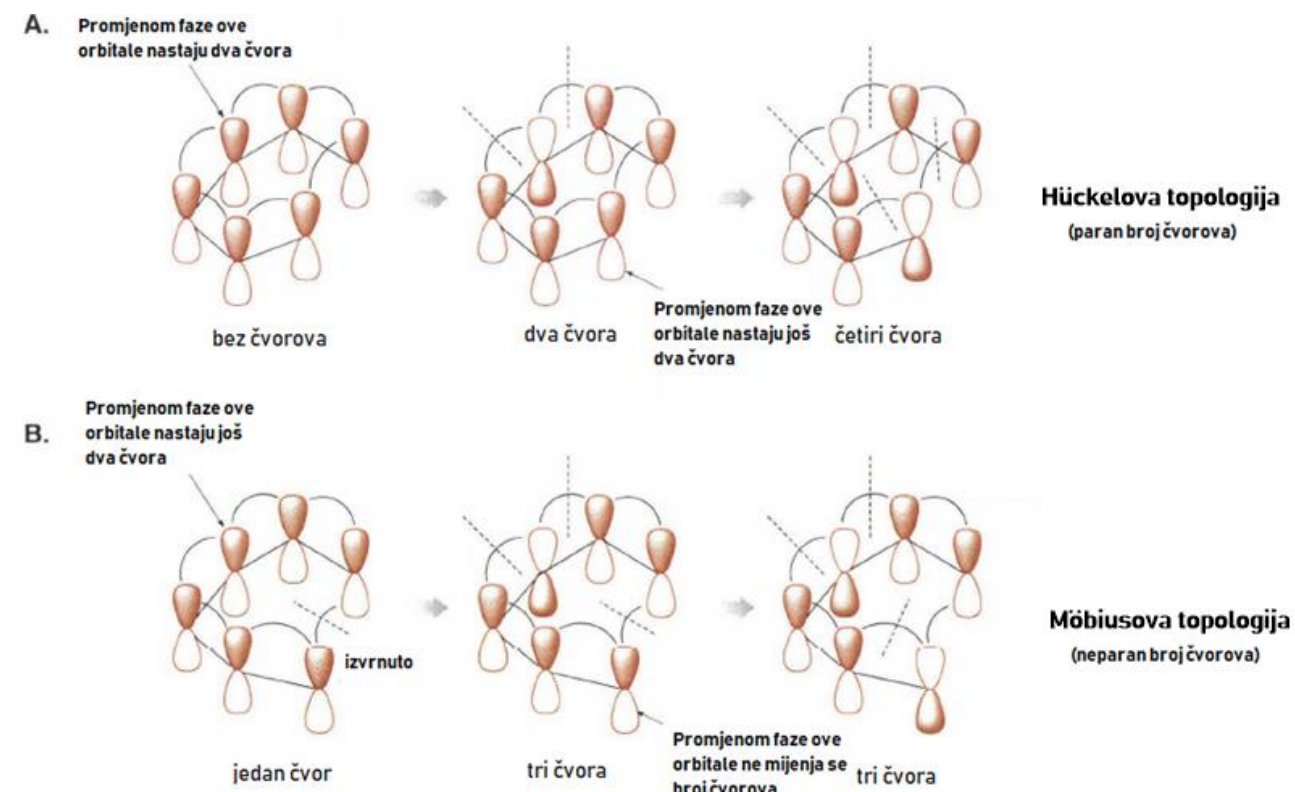
Teorija o aromatskom prijelaznom stanju ili *Hückel-Möbiusova* teorija je još jedna teorija koja na temelju svojih načela predviđa je li neka periciklička reakcija zabranjena ili dozvoljena. Ova teorija promatra aromatičnost, odnosno antiaromatičnost prijelaznog stanja. Elektroni, koji se nalaze u cikličkom rasporedu, ne moraju nužno biti u π -orbitalama, već je moguće i sudjelovanje σ -veza. Ovisno o topologiji orbitalnih interakcija, mijenja se značaj aromatičnosti, odnosno dozvoljenosti reakcije. U Tablici 1. prikazan je prijelaz iz Hückelova sustava orbitala

u Möbiusov, na način da se promjenom faze jedne orbitale prekine niz orbitala koje jesu u fazi i zatim se jedan kraj zarotira za 180° i „zalijepi“ čineći ponovno ciklički sustav, koji je sad izvrnut.

	ORBITALNI PRIKAZ	ANALOGIJA SVRPCOM
Ciklički Hückelov sustav		
Uobičajeni planarni sustav orbitala		
Sustav zaokrenut za 180°		
Ciklički Möbiusov sustav		

Tablica 1. Prikaz transformacije topologije iz Hückelova sustava orbitala u Möbiusov.¹⁶

Na slici 3.10 detaljnije je prikazana topologija Hückelova, odnosno Möbiusova sustava orbitala. U slučaju Hückelova sustava raspored orbitala najniže energije ne sadrži čvorove, stoga svako novo mijenjanje faze jedne orbitale uvodi po dva čvora (Slika 3.10, A.). Zaključujemo da u Hückelovoj topologiji ne postoji čvor ili postoji paran broj istih. Važno je istaknuti da se čvorovi ovdje odnose na čvorove između orbitala te da se zanemaruju čvorovi unutar samih p -orbitala. S druge strane, promatrajući Möbiusov ciklički sustav primjećujemo da će uvijek postojati neparan broj čvorova (Slika 3.10, B.), budući da početni sustav sadrži jedan čvor.



Slika 3.10 Hückelova i Möbiusova topologija orbitalnih interakcija (prilagođeno prema *Modern Physical Organic Chemistry*, str. 889.).²

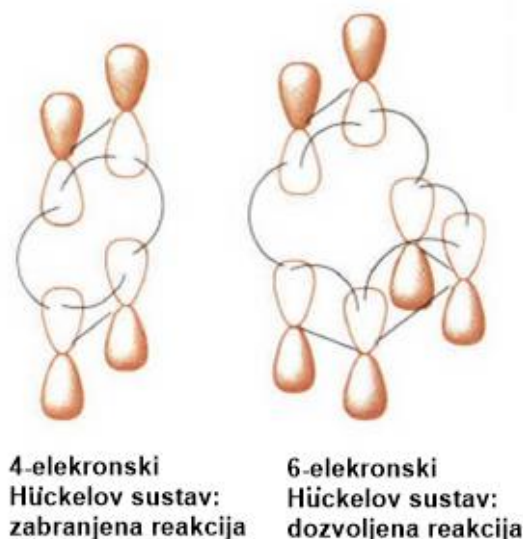
3.3.1. Pravila aromatičnosti

Ako promatramo ciklički Hückelov sustav elektrona, onda vrijedi da je sustav aromatičan kad je broj elektrona koji se nalaze u prijelaznom stanju jednak $4n + 2$, gdje je n cijeli broj. Ako vrijedi da je broj elektrona jednak $4n$, tada kažemo da je sustav antiaromatičan. Nadalje, ako se radi o Möbiusovom sustavu elektrona, tada vrijede obrnuta pravila. Dakle, sustavi s brojem elektrona $4n + 2$ su antiaromatični, dok su oni s brojem elektrona $4n$ aromatični.

3.3.2. Hückel-Möbiusova teorija na primjeru cikloadicijskih reakcija

Nakon što se nacrtaju raspored orbitala, nevažno kojih su faza, odredi se je li sustav Hückelove ili Möbiusove topologije, ovisno o tome je li broj čvorova paran ili neparan. Potom se, promatrajući prijelazno stanje, odredi je li sustav aromatičan ili antiaromatičan. Na temelju tih

informacija lako se zaključi je li reakcija dozvoljena (aromatičan sustav) ili nije (antiaromatičan sustav). Primjer [2+2] i [4+2] cikloadicije sa slike 3.11 prikazuje Hückelov sustav orbitala. [2+2] reakcija je termalno zabranjena, budući da se u prijelaznom stanju nalaze 4 elektrona, a to odgovara $4n$ broju elektrona (gdje je $n = 1$) te je sustav antiaromatičan. No, [4+2] cikloadicija je termalno dozvoljena, jer prijelazno stanje sadrži 6 elektrona i to odgovara $4n + 2$ broju elektrona, odnosno sustav je aromatičan, što doprinosi njegovoj stabilizaciji.



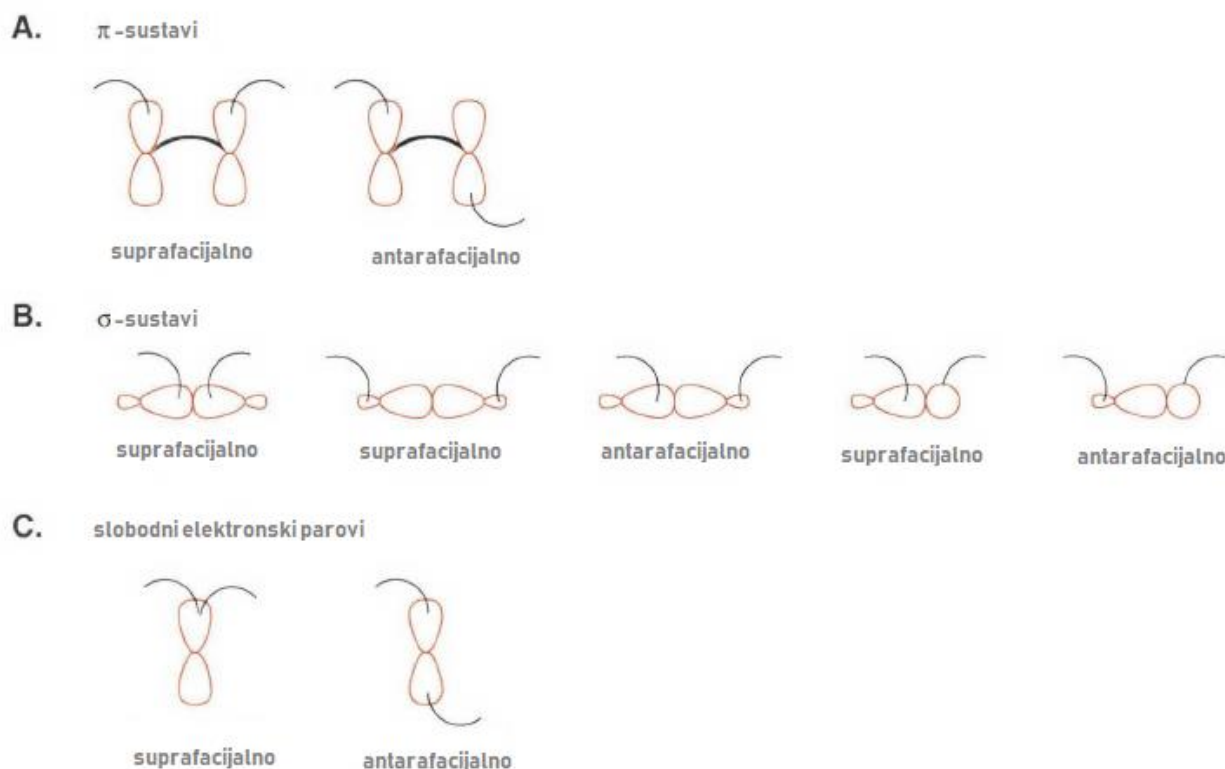
Slika 3.11 Primjena teorije o prijelaznom aromatskom stanju na [2+2] i [4+2] cikloadicije (prilagođeno prema *Modern Physical Organic Chemistry*, str. 890.).²

3.4. Poopćena orbitalno simetrijska pravila

3.4.1. Suprafacijalna i antarafacijalna topologija orbitala

Termini suprafacijalno i antarafacijalno opisuju topologiju interakcija cikličkog prijelaznog stanja, kad dolazi do neke vrste promjene dviju veznih interakcija u tom sustavu. Za π -sustav relativno je jednostavno prepoznati radi li se o suprafacijalnoj ili antarafacijalnoj interakciji, kao što je prikazano na slici 3.12 (A). Oznaka antarafacijalno koristi se kad do orbitalnih interakcija dolazi sa suprotnih strana π -sustava, a oznaka suprafacijalno kad do interakcija dolazi s iste strane π -sustava. Na sličan način se ponašaju i orbitale slobodnih elektronskih parova (Slika 3.12, C.). Kod σ -sustava manje je očito kakve bi interakcije predstavljale

suprafacijalno, a kakve antarafacijalno ponašanje. Ako do promjena interakcija orbitala dolazi kod orbitala istih faza, radi se o suprafacijalnoj interakciji. U suprotnom, ako su uključene orbitale različitih faza, radi se o antarafacijalnoj interakciji (Slika 3.12, B.).¹³



Slika 3.12 Objašnjenje termina suprafacijalno i antarafacijalno na primjeru različitih tipova orbitala (prilagođeno prema *Modern Physical Organic Chemistry*, str. 891.).²

Komponentama reakcije nazivamo dijelove molekule ili više molekula kod kojih dolazi do neke vrste promjene tijekom pericikličke reakcije. Potom, važno je znati koliko elektrona sudjeluje u prijelaznom stanju za pojedinu komponentu pa se zatim odredi je li ta komponenta suprafacijalne ili antarafacijalne topologije te radi li se o σ - ili π -vezama. Ako uzmemo primjer 4-elektronskog π -sustava, čije orbitale interagiraju suprafacijalno, oznaka koja se pritom koristi jest $\pi 4_s$.

3.4.2. *Poopćeno orbitalno simetrijsko pravilo*

Woodward i Hoffmann osmislili su općenito orbitalno simetrijsko pravilo, koje vrijedi za sve vrste pericikličkih reakcija, a glasi:

Periciklička reakcija je dozvoljena ako je broj $4q+2$ suprafacijalnih komponenata zbrojen s brojem $4r$ antarafacijalnih komponenata neparan. Ako je taj zbroj jednak parnom broju, tada je reakcija zabranjena. Pritom q i r označavaju pozitivne, cijele brojeve.

§ 4. SIGMATROPNO PREGRAĐIVANJE

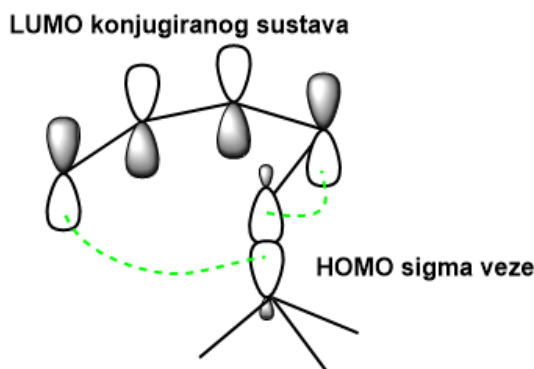
Reakcije sigmatropnog pregrađivanja su molekularne pregradnje u kojima dolazi do premještanja σ -veze preko jednog ili više π -sustava orbitala. Pri takvim pregradnjama broj σ - i π -veza ostaje jednak. Sigmatropni pomaci označavaju se izrazom $[i, j]$, što znači da σ -veza migrira na mjesto i i j . Ovisno o broju elektrona mijenja se stereokemija produkata koji nastaju. Stereokemiju produkata mogu objasniti mnoge teorije, navedene u prethodnom poglavlju.

4.1. Teorijska analiza reakcija sigmatropnog pregrađivanja

Reakcije sigmatropnih pregrađivanja mogu se analizirati pomoću raznih teorija na sličan način kao i preostale pericikličke reakcije. Na primjeru $[1,5]$ sigmatropnog pomaka prikazat će se analiza ove vrste pericikličkih reakcija pomoću različitih teorija.

1. Teorija graničnih molekularnih orbitala

HOMO σ -veze u fazi je s LUMO π -sustava te dolazi do povoljnih interakcija. Migrirajuća skupina izravno se pomiče prema drugom kraju π -sustava (Slika 4.1 **Pogreška! Izvor reference nije pronađen.**). Dolazi do suprafacijalnog pomaka i retencije konfiguracije, budući da prijelazno stanje sadrži migrirajuću skupinu, koja je i dalje piramidalne geometrije.



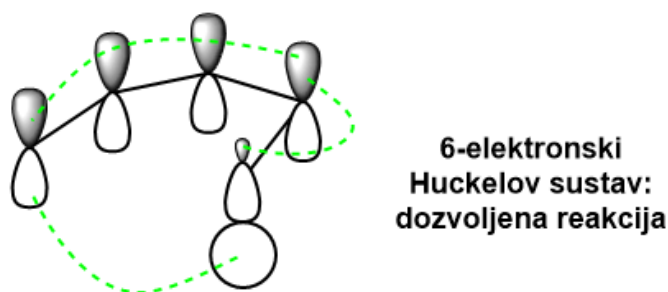
Slika 4.1 FMO analiza $[1,5]$ ugljikova pomaka.

2. Orbitalno korelacijski dijagram

Za crtanje orbitalno korelacijskih dijagrama ključno je pronaći barem jedan element simetrije koji je očuvan tijekom reakcije. Kod reakcija sigmatropnog pregrađivanja rijetko se može pronaći takav element, stoga nije jednostavno nacrtati korelacijski dijagram.

3. Teorija o aromatskom prijelaznom stanju

[1,5] sigmatropni pomak sadrži 6 elektrona u cikličkom prijelaznom stanju, što odgovara broju $4n + 2$, gdje je $n = 1$. Topologija pomaka opisana je kao Hückelova, budući da je broj čvorova jednak 0. Pomak je dozvoljen ako se odvija suprafacijalno (Slika 4.2).



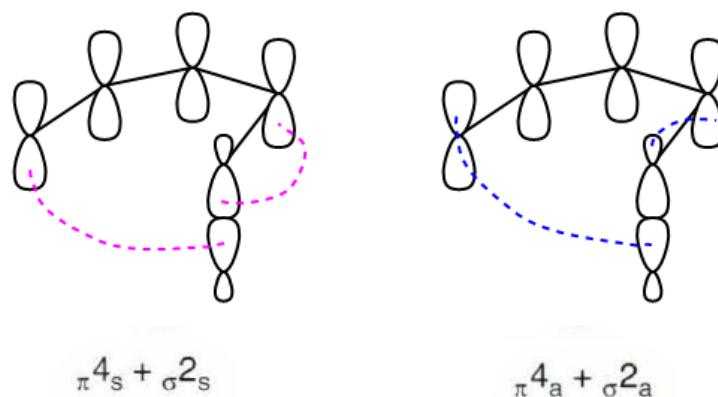
Slika 4.2 Analiza [1,5] pomaka pomoću teorije o aromatskom prijelaznom stanju.

4. Općenito orbitalno simetrijsko pravilo

Za pomak koji uključuje 6 elektrona u prijelaznom stanju bit će dozvoljene reakcije u kojima su obje komponente ili suprafacijalne ili antarafacijalne (Tablica 2.). Na slici 4.3 prikazane su orbitalne sheme takvih interakcija, uz navedene pojedine komponente sustava.

$i + j$	dozvoljeno	zabranjeno
$4q$	s+a a+s	s+s a+a
$4q+2$	s+s a+a	s+a a+s

Tablica 2. Poopćena orbitalno simetrijska pravila za sustave s dvije komponente.



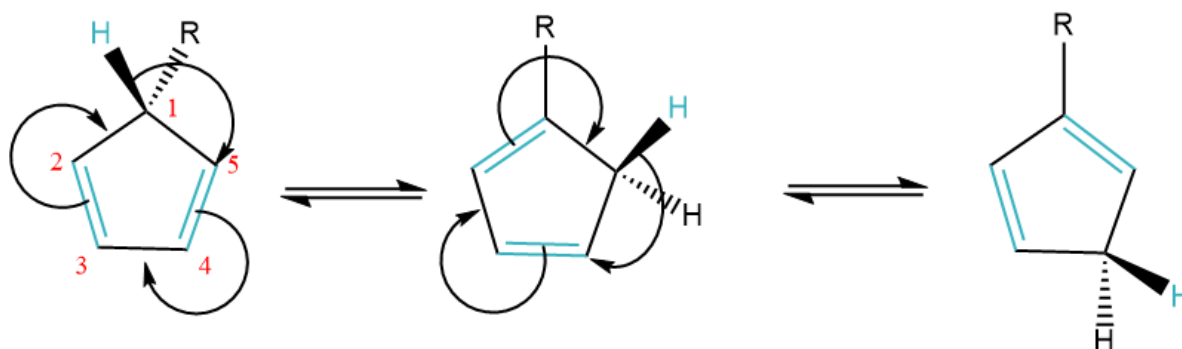
Slika 4.3 Primjena poopćenog orbitalno simetrijskog pravila na reakciju [1,5] sigmatropnog pomaka.

4.2. Vrste sigmatropnih pomaka

4.2.1. [1,5] pomak

U [1,5] sigmatropnom pregrađivanju nužno dolazi do suprafacijalnog pomaka, zato što je broj elektrona koji sudjeluju u tom procesu jednak 6, a to odgovara broju $(4n + 2)$, gdje je $n = 1$.

Jedan od najčešćih primjera ove vrste sigmatropnog pregrađivanja je pomak vodikova atoma u ciklopentadienu. Do reakcije (Slika 4.4) dolazi već pri sobnoj temperaturi, budući da σ -veza između ugljikovih atoma 1 i 5 drži te atome vrlo blizu.

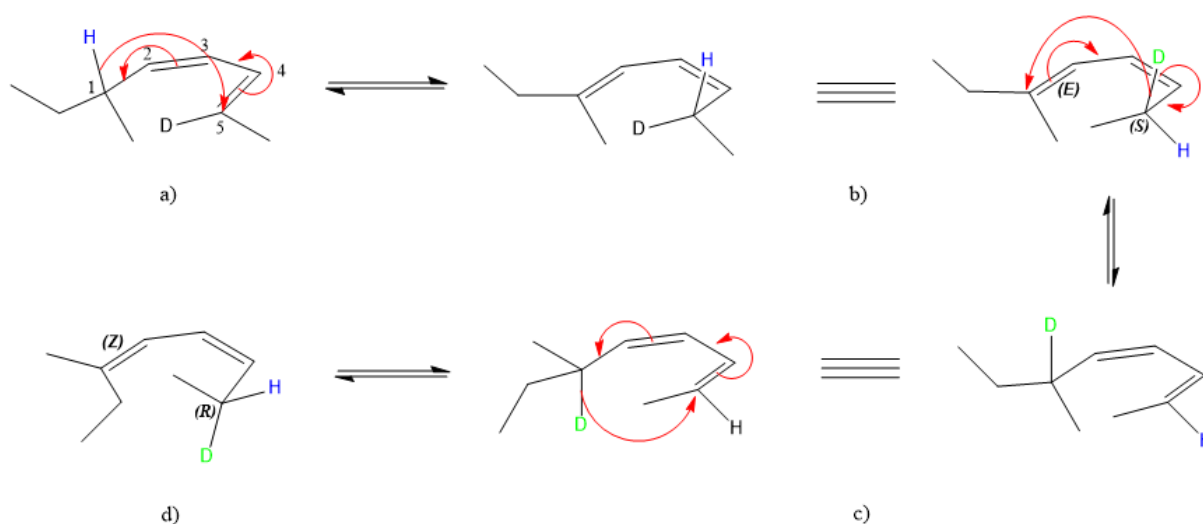


Slika 4.4 Suprafacijalni pomak atoma vodika u ciklopentadienu.

Vrlo je važno da se ovaj primjer pregrađivanja ne zamijeni s [1,2] pomakom. Pregradnja je moguća jedino ako σ -veza migrira preko konjugiranog π -sustava do petog ugljikovog atoma.

Prisutnost σ -veze između prvog i petog ugljikovog atoma nije nužna, već ona samo ima ulogu približavanja reakcijskih središta čime ubrzava reakciju, no ne mijenja tijek reakcije.

Ako bismo promatrali reakciju koja ne sadrži σ -veze između prvog i petog ugljikovog atoma, odnosno pomak vodikova atoma u alifatskom dienu, onda bismo primijetili da je taj pomak isto suprafacijalan. Takva reakcija odvija se pri nešto višoj temperaturi, oko 250 °C. Na slici 4.5. uočavamo da zagrijavanjem spoja a) dolazi do pomaka vodikova atoma na peti ugljikov atom, pri čemu nastaje spoj b). Potom dolazi do pomaka atoma deuterija dva puta te nastaje spoj d). Ravnoteža u tim reakcijama pomaknuta je prema izomerima pod b) i d). Dakle, antarafacijalni pomak nije se dogodio, budući da drugi izomeri ne nastaju.

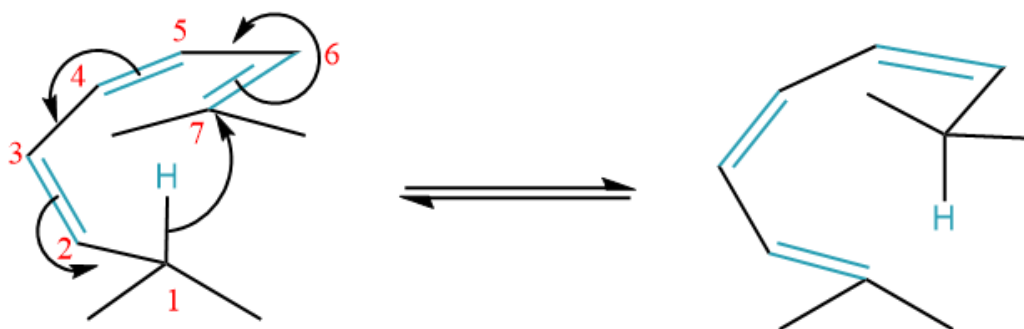


Slika 4.5 Suprafacijalni pomak vodikova i deuterijeva atoma u alifatskom pentadienu.

Alkilni pomaci u [1,5] sigmatropnoj pregradnji rijetki su i zahtijevaju visoku temperaturu kako bi se odvijali. Njihovo postojanje u alifatskim spojevima zasad još nije utvrđeno. Zanimljivo je da se opaža suprotna vrsta pomaka atoma vodika – antarafacijalni pomak kad se kao izvor energije za pokretanje reakcije koristi svjetlost.

4.2.2. [1,7] pomak

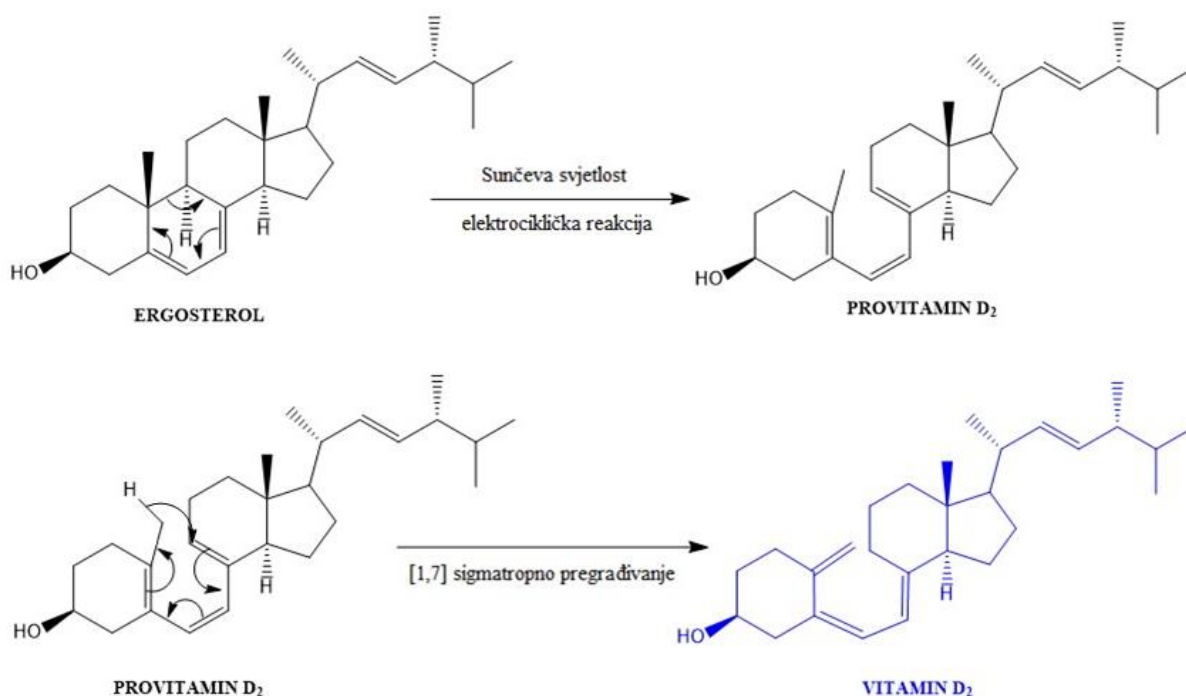
U [1,7] sigmatropnom pregrađivanju opažen je antarafacijalni pomak, gdje se vodikov atom premješta na položaj koji je sa suprotne strane u odnosu na početnu poziciju. Budući da u toj reakciji sudjeluje 8 elektrona, to odgovara višekratniku broja 4, ($4n$).



Slika 4.6 Antarafacijalni pomak u heptatrienu.

Kad bi se reakcija odvijala fotokemijskim putem, koristeći svjetlost kao izvor energije, onda bi nastao suprafacijalni produkt.

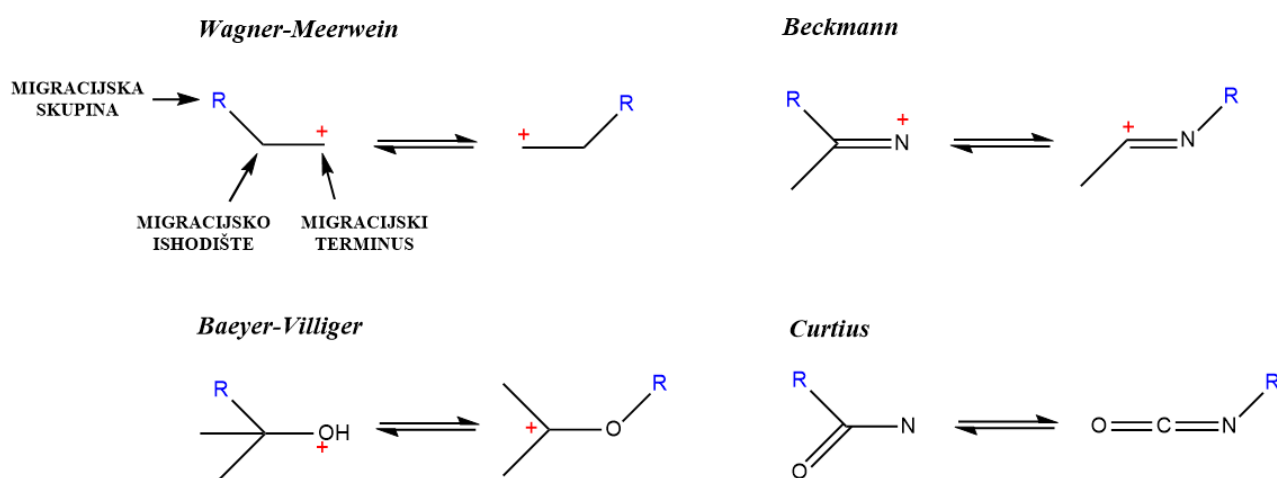
Spontani [1,7] pomak posljednji je korak biosinteze vitamina D iz kolesterola u ljudskom tijelu. Kao inicijator reakcije nije potrebna svjetlost, stoga je zaključeno da se odvija antarafacijalno. Međutim, preposljednji korak odvija se isključivo uz korištenje sunčeve svjetlosti i ta reakcija je electrociklička. Iz tog razloga je potrebna sunčeva energija kako bismo sintetizirali vitamin D (Slika 4.7).³



Slika 4.7 Posljednja dva koraka biosinteze vitamina D iz kolesterola.

4.2.3. [1,2] pomak

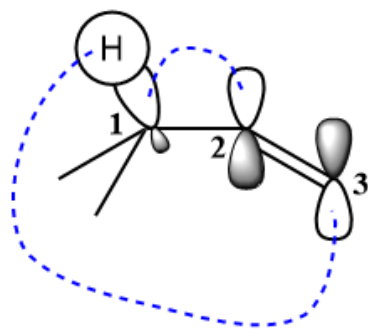
Najčešći primjeri [1,2] sigmatropnog pregrađivanja pronalaze se u reakcijama u kojima sudjeluju kationi. Kad su migracijsko ishodište, skupina i terminus (Slika 4.8) ugljikovi atomi, onda govorimo o *Wagner-Meerwein*ovoj pregradnji. U slučaju da je migracijski terminus dušikov atom, radi se o *Curtius*ovoj ili o *Beckmann*ovoj pregradnji. Međutim, ako je terminus kisikov atom, dolazi do *Baeyer-Villiger*ove pregradnje. Na slici 4.8 općenito su prikazani produkti tih reakcija. [1,2] sigmatropna pregradnja odvija se suprafacijalno, uz retenciju kao stereokemijski ishod.



Slika 4.8 Općeniti prikaz ključnog koraka u mehanizmu [1,2] pregrađivanja za različite vrste reakcija.

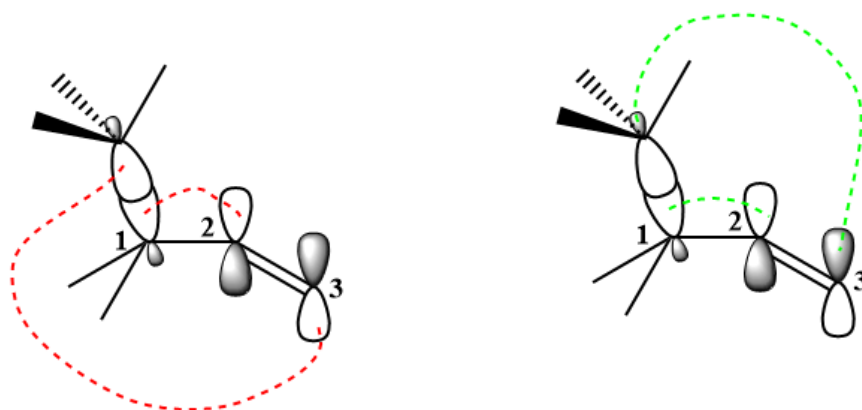
4.2.4. [1,3] pomak

[1,3] sigmatropni pomak odvija se antarafacijalno, budući da je ukupan broj uključenih elektrona jednak 4. Termalni pomak vodika u ovim reakcijama je teorijski dozvoljen, no vrlo je mala vjerojatnost da će do njega doći, jer je otežano održavanje preklapanja π -orbitala prvog i drugog ugljikovog atoma istovremeno s migracijom vodikova atoma sa suprotne strane do trećeg ugljikovog atoma (Slika 4.9).



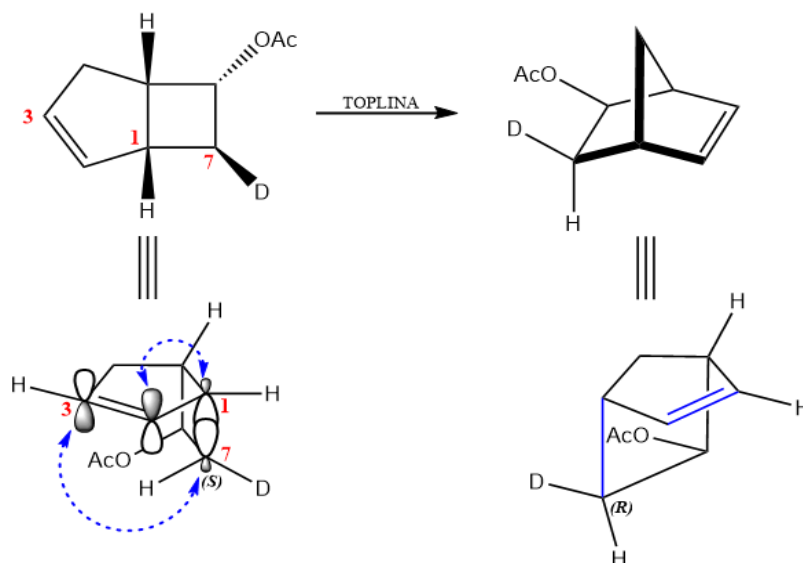
Slika 4.9 Termalni [1,3] antarafacijalni pomak vodikova atoma (teorijski).

Termalni [1,3] pomak alkilne skupine također je dozvoljen ako se odvija antarafacijalno, iako se pojavljuje sličan problem kao s pomakom vodikova atoma. Međutim, u ovom slučaju postoji moguće rješenje, tako da dođe do suprafacijalnog pomaka uz inverziju konfiguracije ugljikova atoma (Slika 4.10). Takav je ishod nemoguć kad je u pitanju vodikov atom, budući da ima samo *s*-orbitalu.



Slika 4.10 Termalni [1,3] antarafacijalni (lijevo) i suprafacijalni (desno) pomak ugljikova atoma.

Primjer inverzije konfiguracije ugljikova atoma kako bi došlo do [1,3] sigmatropnog pregrađivanja je zagrijavanje spoja biciklo[3.2.0]heptena, koji sadrži deuterij i acetatnu skupinu kao supstituente preko kojih se može pratiti promjena konfiguracije (Slika 4.11).

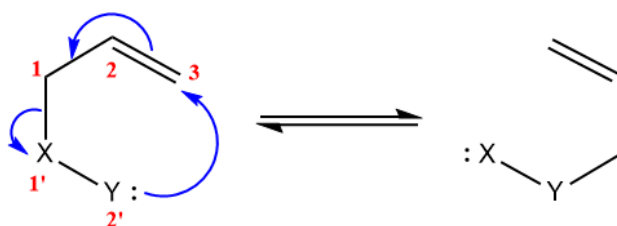


Slika 4.11 Inverzija konfiguracije ugljikova atoma uslijed povoljne interakcije orbitala.

Fotokemijski pomak [1,3] je suprafacijalan, što je dozvoljeno. Ne pojavljuju se problemi kao kod termalnog pomaka, budući da se σ -veza premješta preko π sustava s iste strane u odnosu na početni položaj.

4.2.5. [2,3] pomak

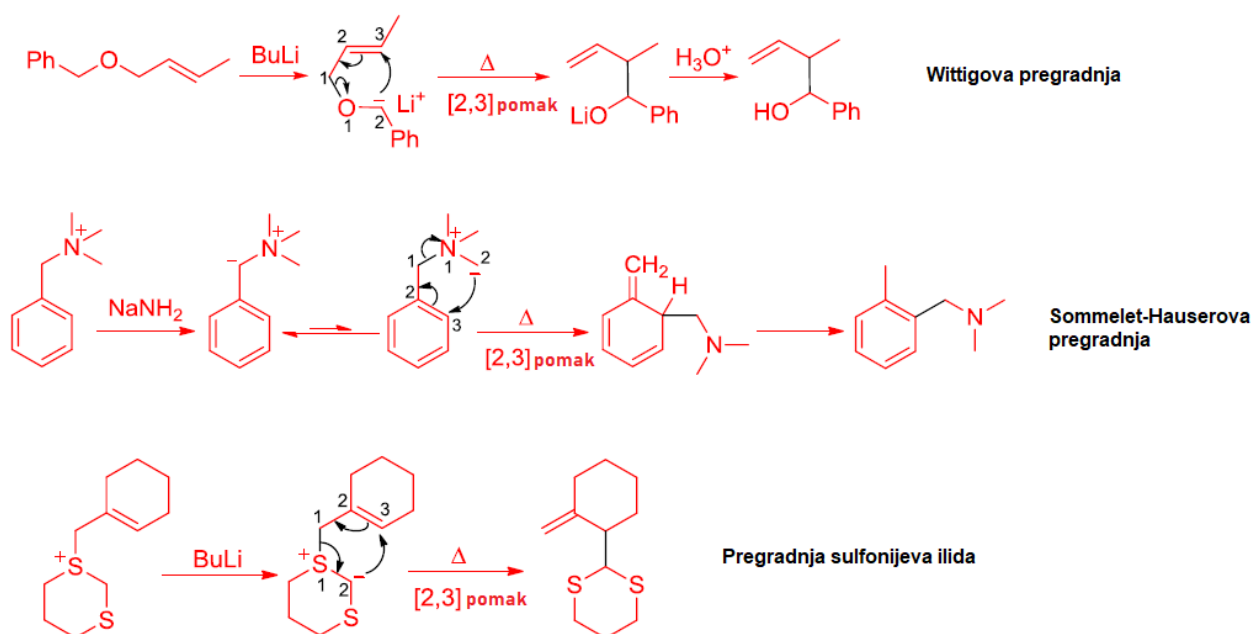
U slučaju [2,3] sigmatropnog pomaka proces termalne izomerizacije uključuje 6 elektrona, od čega dva elektrona potječu od slobodnog elektronskog para. Dakle, u tom procesu sudjeluje 5 atoma. Općenita shema reakcije dana je na slici 4.12.



Slika 4.12 Općeniti prikaz odvijanja [2,3] sigmatropne pregradnje.

Prikazani pomak ima vrlo široku primjenu, a samo neke od reakcija navedene su na slici 4.13. Wittigova pregradnja označava pretvorbu deprotoniranog alil-etera u homoalilni alkohol. Somelet-Hauserova pregradnja je pregradnja amonijeva ilida. Benzilna kvaterna amonijeva sol

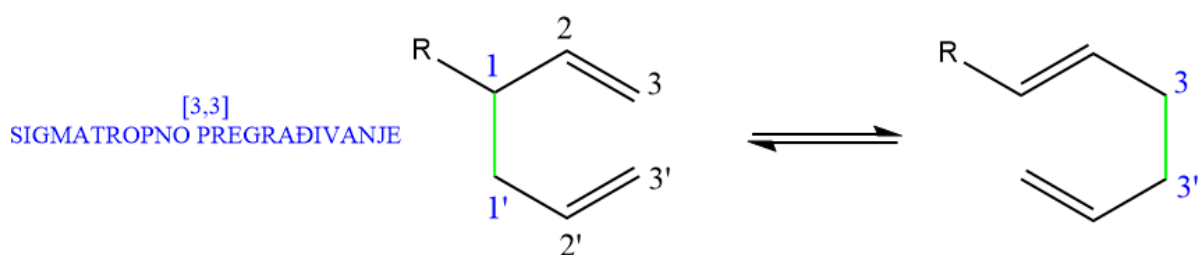
nakon dodatka jake baze podložna je [2,3] sigmatropnoj pregradnji. Pritom nastaje *N*-dialkil benzil amin. Posljednji navedeni primjer je pregradnja sulfonijeva ilida.



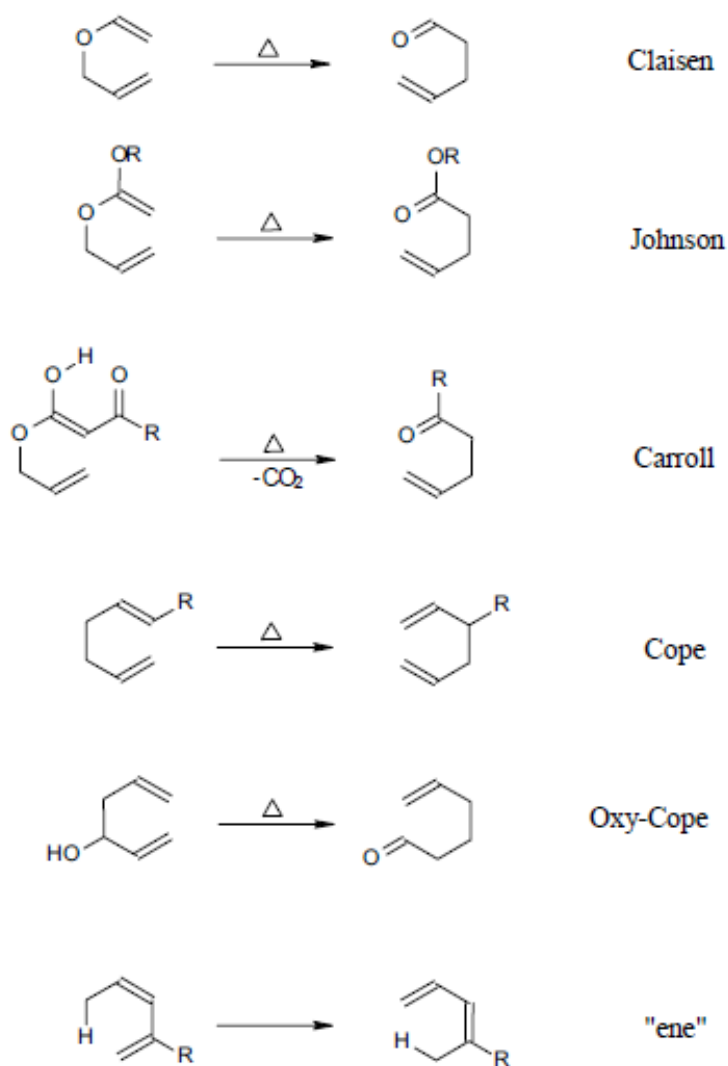
Slika 4.13 Primjeri [2,3] sigmatropnog pomaka (prilagođeno prema *Pericyclic Reactions: A Mechanistic and Problem-Solving Approach*, str. 136.,137.).⁵

4.3. [3,3] sigmatropno pregrađivanje

Kod [3,3] sigmatropnog pregrađivanja oba kraja σ -veze migriraju za 2 ugljikova atoma preko π -sustava orbitala (Slika 4.14). Dakle, ukupan broj σ - i π -veza ostaje jednak. Na slici 4.15 prikazani su samo neki od primjera [3,3] sigmatropnog pregrađivanja. Dvije najpoznatije, sintetski najvažnije i najbolje istražene [3,3] sigmatropne pregradnje su Copeova i Claisenova.



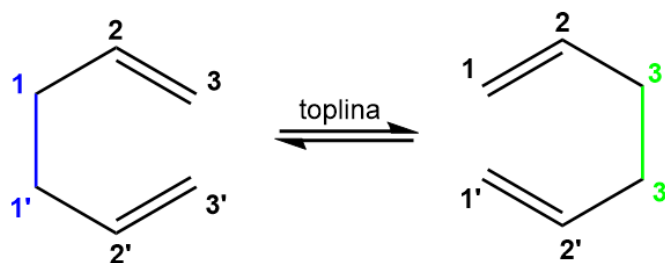
Slika 4.14 Klasični primjer [3,3] sigmatropnog pregrađivanja.

Slika 4.15 Primjeri [3,3] sigmatropnog pregrađivanja.⁷

4.3.1. Otkriće Copeove pregradnje

Arthur Cope je 1940. godine opazio da zagrijavanjem etil-1-metilpropenil-alilcijanoacetata dolazi do pomaka alilne skupine i nastaje izomer tog spoja. Zato je ova reakcija [3,3] pregradnje nazvana prema njemu (Slika 4.16). Copeova pregradnja jedna je od najvažnijih reakcija u organskoj kemiji budući da ima široku sintetsku primjenu te je sastavni dio ključnih reakcija u biološkim procesima. Još jedan razlog, koji pridonosi njezinoj izuzetnoj važnosti, je taj da je mehanizam te reakcije prototip za mnoge druge pericikličke reakcije, koje u cikličkom prijelaznom stanju sadrže 6 elektrona.

Ova reakcija otkrivena je prije nego što su se razvile teorije koje objašnjavaju tijek pericikličkih reakcija, stoga je postojalo mnogo pokušaja objašnjenja mehanizma pregradnje. Prilikom objašnjenja mehanizma bilo je važno razjasniti geometriju prijelaznog stanja.

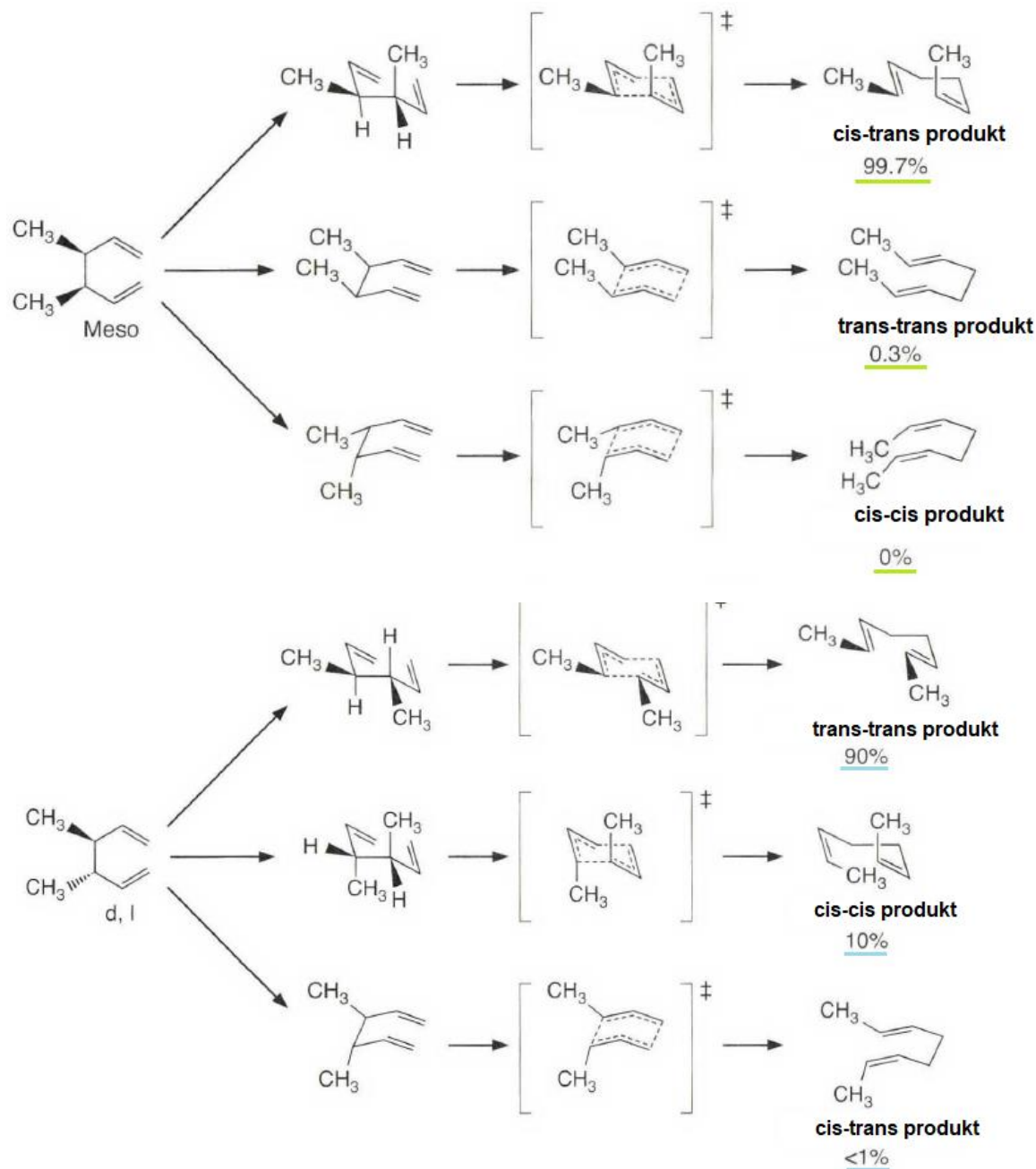


Slika 4.16 Najjednostavniji primjer Copeove pregradnje.

4.3.2. Mehanizam Copeove pregradnje

Kako bi se objasnio tijek Copeove pregradnje i mehanizam same reakcije provedeni su mnogi eksperimenti. Jedan od prvih takvih eksperimenata proveli su Doering i Roth 1962. godine. Oni su promatrali reakciju zagrijavanja 3,4-dimetil-1,5-heksadiena pri čemu nastaje 2,6-oktadien (Slika 4.17). Kao polazni spojevi koristili su se stereoizomeri navedenog reaktanta. Ispostavilo se da iz oba izomera nastaje prijelazno stanje u obliku stolca ili čamca, analogno istoimenim cikloheksanskim strukturama. Prinos reakcije je veći za reakcije koje se odvijaju preko stolca kao prijelaznog stanja, iako se promatranjem orbitalne simetrije ne može predvidjeti koje je prijelazno stanje preferirano.

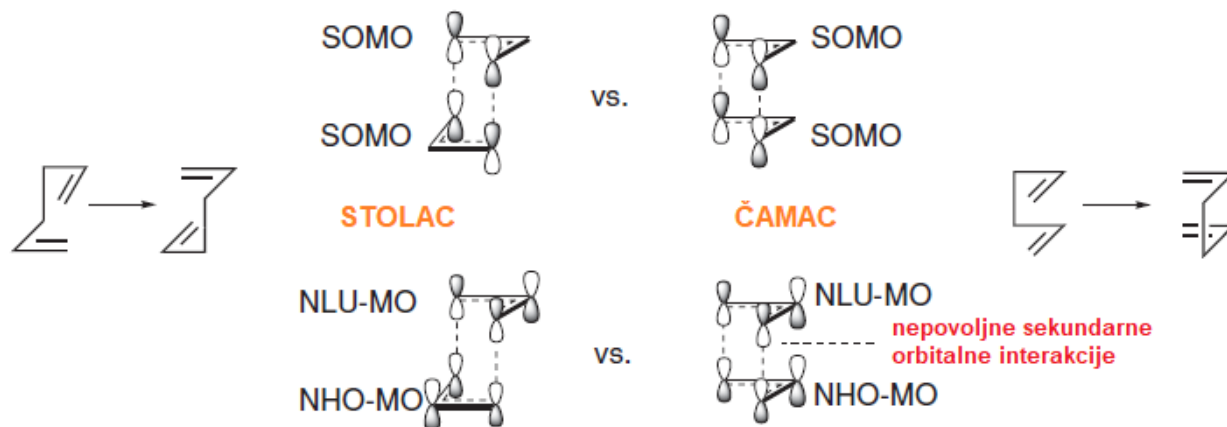
U kasnijim istraživanjima eksperiment je ponavljan, ali uz korištenje deuterija umjesto vodika u metilnim skupinama i to je dovelo do jednakog zaključka. Procjena razlike promjena Gibbsovih energija između produkata, koji nastaju iz različitih prijelaznih stanja, iznosi oko 5,8 kcal mol⁻¹.²



Slika 4.17 Eksperiment Doering-Rotha – zagrijavanje 3,4-dimetil-1,5-heksadiena pri čemu nastaje 2,6-oktadien (prilagođeno prema *Modern Physical Organic Chemistry*, str. 917.).²

Orbitalno simetrijskom analizom prijelaznih stanja, prema *Woodward-Hoffmannu*, nije jasno zašto je povoljnije da se reakcija odvija nastajanjem stolca. Također, niti analizom prema teoriji graničnih molekularnih orbitala ne dolazimo do jasnog objašnjenja, budući da SOMO (engl. *singly occupied molecular orbital*) imaju čvor na mjestu središnjeg ugljikovog atoma. Potom je Fukui promatrao prvu sljedeću najvišu popunjenu orbitalu (engl. *next highest*

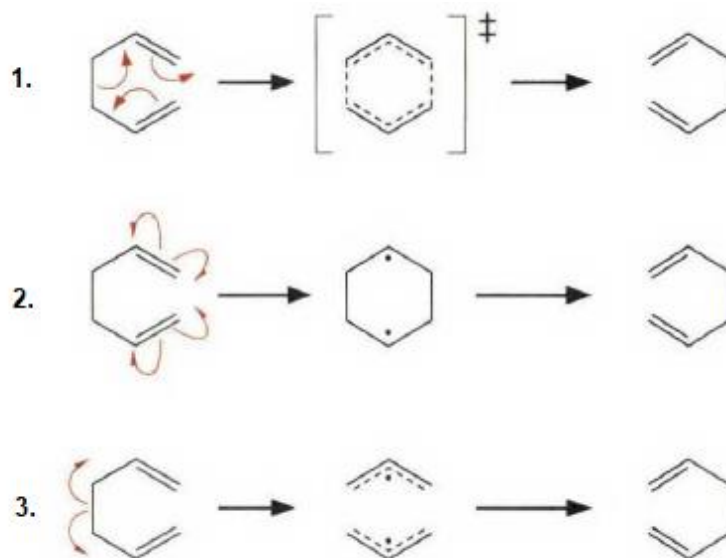
occupied molecular orbital, NHOMO) i prvu sljedeću najnižu nepopunjenu molekularnu orbitalu (engl. *next lowest unoccupied molecular orbital*, NLUMO).⁸ Na slici 4.18 uočavamo da se pri nastanku prijelaznog stanja čamac pojavljuju sekundarne orbitalne interakcije, koje su protuveznog tipa i samim time nepovoljne.



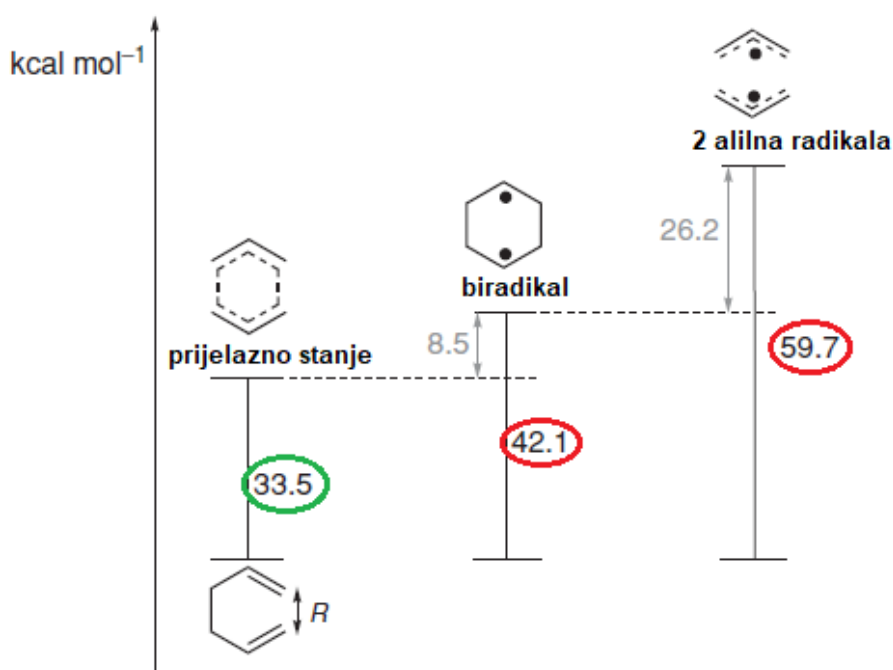
Slika 4.18 Prikaz molekularno orbitalnih interakcija prijelaznog stanja u Copeovoj pregradnji.⁸

U idućim se eksperimentima, 1970-ih godina, htjelo preispitati je li Copeova pregradnja uopće usklađena reakcija i postavljala su se mnoga pitanja. Odvija li se u više koraka, u kojima nastaju biradikalni međuproducti? Potom, ako se odvija u više koraka, dolazi li prvo do kidanja σ -veze na jednoj strani sustava ili pak prvo nastaje σ -veza na suprotnoj strani? Dakle, tri su se opcije mehanizma nametale kao moguće (Slika 4.19):

1. Copeova pregradnja je usklađena reakcija, koja se odvija preko aromatskog prijelaznog stanja.
2. Copeova pregradnja odvija se u više koraka, pri čemu je prvi nastanak σ -veze na jednoj strani sustava. U tom procesu nastaje međuproduct, cikloheksan-1,4-dilni biradikal.
3. Copeova pregradnja odvija se u više koraka, pri čemu je prvi nestanak σ -veze na jednoj strani sustava. U tom procesu nastaju međuproducti, dva alilna radikala.

Slika 4.19 Pretpostavljeni mehanizmi Copeove pregradnje.²

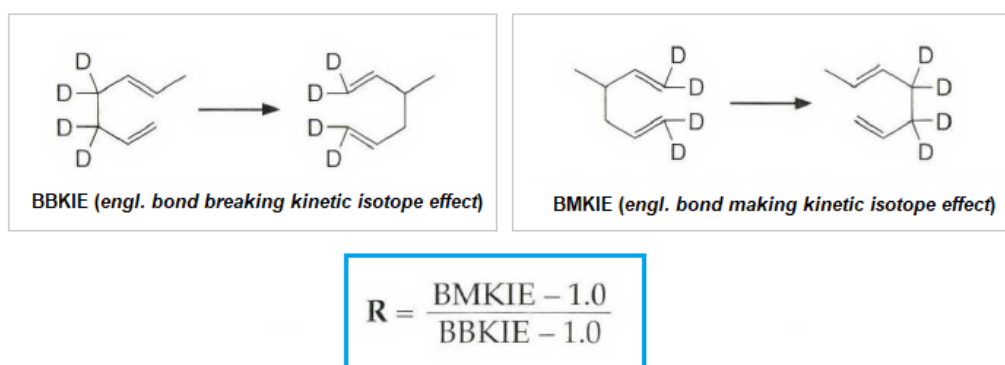
Na temelju termodinamičkih izračuna određeni su iznosi energijskih barijera (Slika 4.20). Prema tim izračunima najveća barijera pripada reakciji u kojoj nastaju dva alilna radikala, a nešto manja reakciji u kojoj nastaje biradikal kao međuprodukt. Najpovoljnije je odvijanje Copeove pregradnje preko aromatskog prijelaznog stanja.

Slika 4.20 Energijski dijagram s iznosima energijskih barijera za tri pretpostavljena mehanizma Copeove pregradnje.⁸

Razlog zašto je pregradnja u kojoj nastaje biradikal povoljnija od opcije u kojoj nastaju dva radikala je u efektu koji stvaraju određeni supstituenti. Kad bi se na biradikalu nalazili supstituenti koji ga stabiliziraju, onda bi se upravo taj reakcijski put odvijao.

J. Gajewski predložio je promatranje eksperimenata preko sekundarnog kinetičkog izotopnog efekta. Kinetički izotopni efekt (KIE) je pojava kod koje izotopno supstituirane molekule pokazuju različita kinetička svojstva u odnosu na reakciju s nesupstituiranim spojevima. Koristi se za određivanje mehanizma reakcije tako što se na temelju tih kinetičkih mjerenja može zaključiti o tome koji je korak reakcije najsporiji, odnosno onaj koji određuje brzinu reakcije (RDS, engl. *rate determining step*). Efekt se najčešće mjeri pomoću nuklearne magnetske rezonancije (NMR), kojom se može utvrditi gdje se nalazi izotop ili kombiniranjem plinske kromatografije i masene spektrometrije (GC/MS), koje detektiraju promjene u masi spoja. Vrlo često se koristi deuterij, kao izotop vodika, jer je njegova masa dvostruko veća pa je detekcija olakšana.

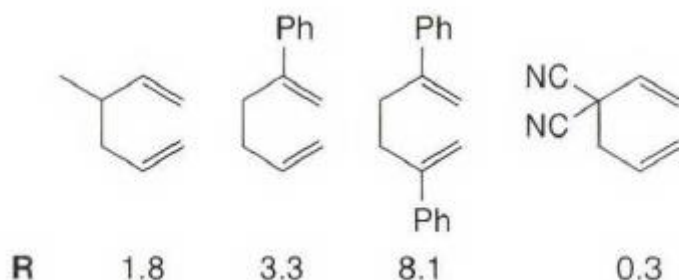
Primarni kinetički izotopni efekt odnosi se na izotopnu supstituciju na mjestu kidanja veze u koraku koji određuje brzinu reakcije, dok je sekundarni kinetički izotopni efekt definiran za izotopnu supstituciju na bilo kojem mjestu, osim onog gdje veza nestaje. Gajewski je uveo veličinu R kao omjer KIE za veze koje nestaju i KIE za veze koje nastaju (Slika 4.21).



Slika 4.21 Definicija veličine R prema J. Gajewskom.

Veličina R povezana je i s brojem i s vrstom supstituenata na proučavanom spoju. Na slici 4.22 navedeni su neki primjeri s izmjerenim R . Primjećujemo da je R viši kad se na spoju nalaze fenilni supstituenti. To nam govori da je u prijelaznom stanju izraženije nastajanje veza, a ne kidanje. Na taj se način povećava biradikalni karakter, jer fenili u tim pozicijama stabiliziraju biradikalni međuprodukt. U posljednjem slučaju sa iste slike primjećujemo da je R vrlo nizak.

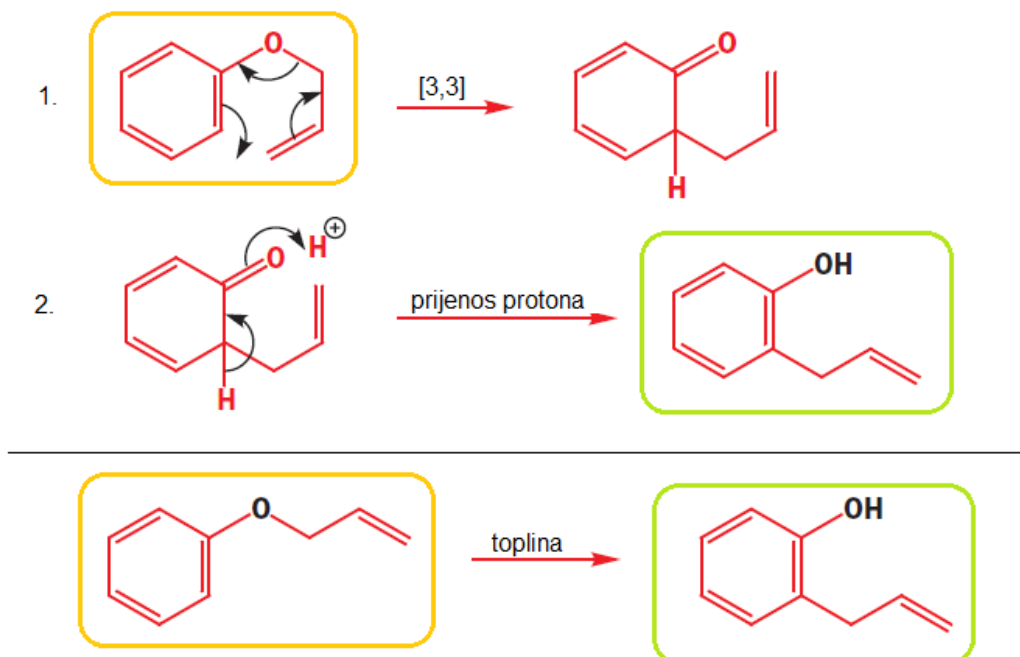
Cijano skupine imaju jako stabilizirajući učinak na radikale. Mali iznos R govori nam da će se prvo odvijati kidanje veze, stoga će prijelazno stanje biti u obliku dva alilna radikala.



Slika 4.22 Utjecaj supstituenata polaznog spoja na kinetičke parametre reakcije.²

4.3.3. Otkriće Claisenove pregradnje

Reakciju [3,3] sigmatropne pregradnje aril-alil-etera uz zagrijavanje pri čemu nastaje *orto*-alil fenol otkrio je Ludwig Claisen 1912. godine (Slika 4.23). Pritom se [3,3] pomak odvija usklađeno (u jednom koraku), nakon kojeg slijedi protoniranje karbonila kako bi se uspostavila aromatičnost, a time i stabilnost spoja.



Slika 4.23 Claisenova pregradnja aril-alil-etera u *orto*-alil fenol, uz zagrijavanje (prilagođeno prema *Organic Chemistry*, str. 943.).³

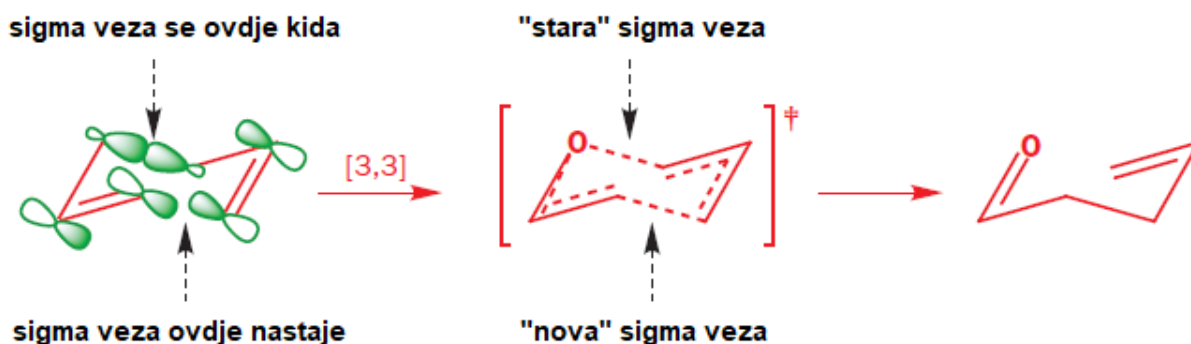
4.3.4. Mehanizam Claisenove pregradnje

Slično kao i za Copeovu pregradnju, postoje različiti prijedlozi mehanizma Claisenove pregradnje. Isprva je bilo prihvaćeno mišljenje da se [3,3] sigmatropna reakcija (Slika 4.24) odvija preko aromatskog prijelaznog stanja.



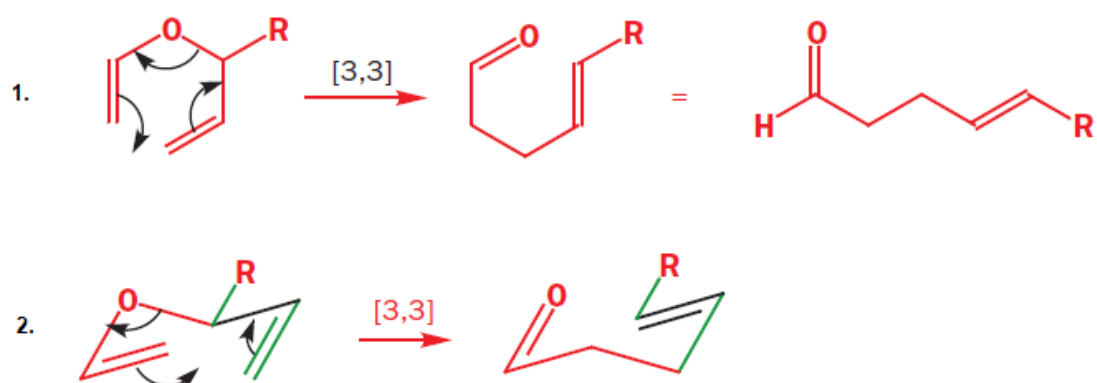
Slika 4.24 Najjednostavniji primjer Claisenove pregradnje.

Nova σ -veza nastaje preklapanjem dvije p -orbitale, a dvije nove π -veze nastaju iz orbitala koje su već međusobno paralelne (Slika 4.25). Prijelazno stanje moguće je u obliku stolca i čamca, slično kao što je objašnjeno kod analize Copeove pregradnje. Iako su oba stanja teorijski dozvoljena (supra-supra procesi), općenito je prihvaćeno da prijelazno stanje ovih reakcija nalikuje na cikloheksanski stolac.

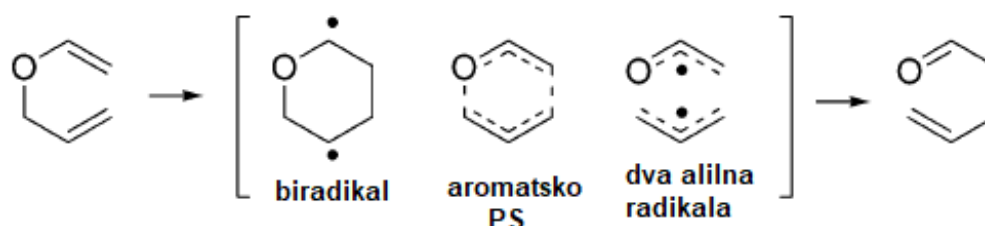


Slika 4.25 Shematski prikaz orbitalnih interakcija u Claisenovoj pregradnji.³

Stereokemija alkena u Claisenovoj pregradnji prisutna je ako se pokraj kisikova atoma nalazi neki supstituent. Produkt će uvijek biti *trans* (*E*) geometrije, jer će se supstituenti smještati u povoljniji, ekvatorijalni položaj (Slika 4.26, 2.).

Slika 4.26 Stereokemija Claisenove pregradnje.³

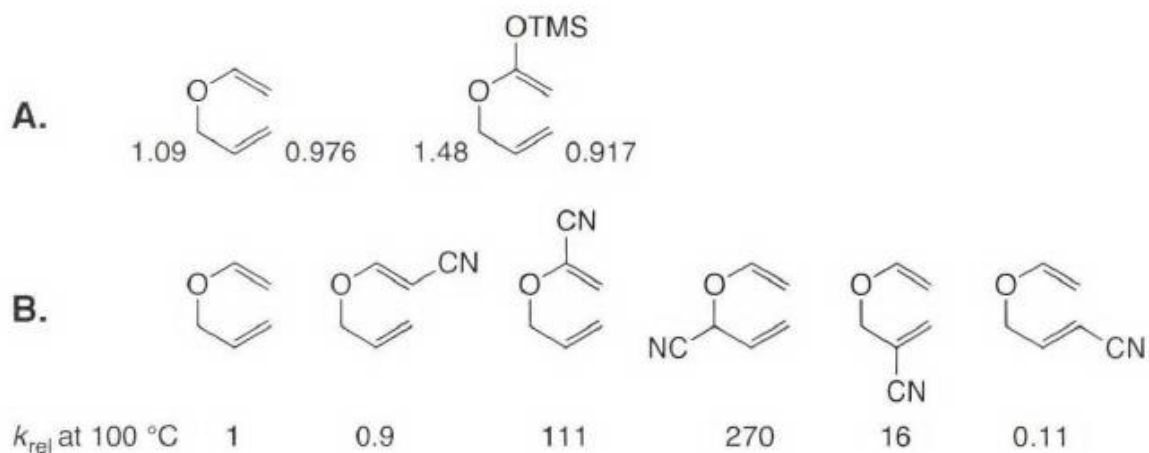
Unatoč tome, i dalje postoje neslaganja s tom teorijom i nije sigurno utvrđena geometrija prijelaznog stanja Claisenove pregradnje. Slično kao i kod Copeove reakcije, moguće su tri geometrije prijelaznog stanja (Slika 4.27). Ovisno o supstituentima na spoju i drugim okolnostima reakcije može doći do nastanka bilo kojeg od ta tri prijelazna stanja.

Slika 4.27 Moguće geometrije prijelaznog stanja Claisenove pregradnje.⁹

Kako bi se razjasnila geometrija prijelaznog stanja Claisenove pregradnje provedena su mnoga istraživanja i eksperimenti u kojima su često mjereni kinetički izotopni efekti. Na slici 4.28 (A.) prikazani su iznosi kinetičkih izotopnih efekata i može se primijetiti da je u prijelaznom stanju kidanje σ -veze izraženije od nastanka σ -veze na drugom kraju π -sustava. Kad se na polaznom spoju nalazi trimetilsiloksi supstituent, tad uočavamo da je kidanje σ -veze još više izraženo u odnosu na stanje kad nema supstituenta. Razlog tome je stabilizacija oksialilnog radikala koji pritom nastaje.

Na slici 4.28 (B.) ilustriran je efekt cijano skupine u različitim položajima na polaznom spoju. Najveći efekt cijano skupine primjećujemo kod četvrtog spoja na istoj slici ($k_{\text{rel}} = 270$), što je u skladu s time da u prijelaznom stanju većinom dolazi do pucanja σ -veze. Prijelazno

stanje je najvjerojatnije u obliku dva alilna radikala, budući da cijano skupina ima vrlo stabilizirajući učinak na radikale.

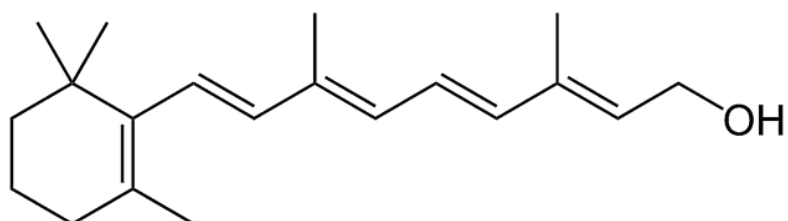


Slika 4.28 Utjecaj supstituenata i njihovog položaja na kinetički izotopni efekt.²

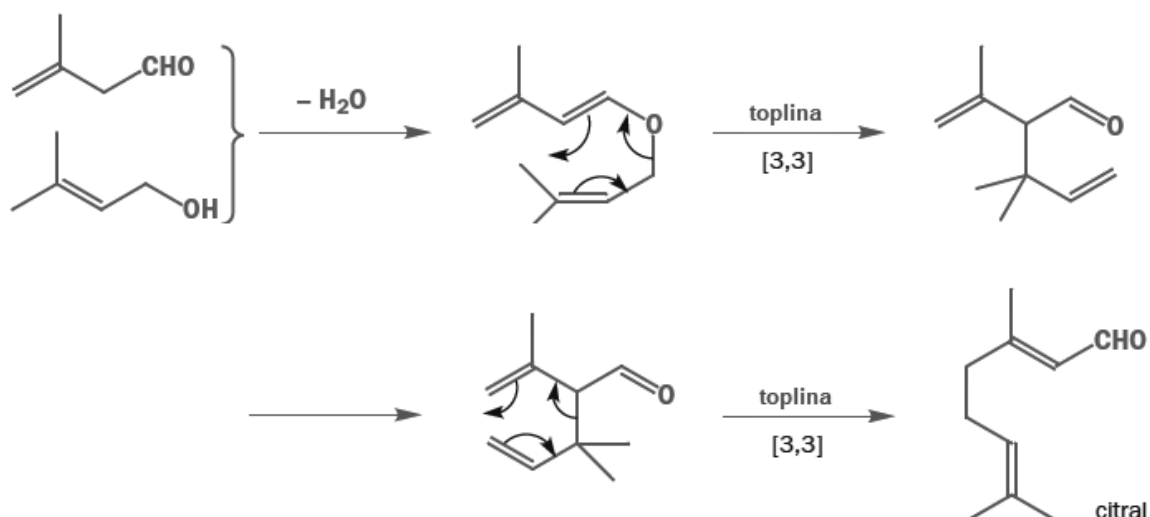
4.3.5. Primjena Copeove i Claisenove pregradnje

Copeova i Claisenova [3,3] sigmatropna pregradnja vrlo su sintetski korisne i česte. Produkt jedne pregradnje nerijetko je podložan ponovnoj pregradnji, stoga Claisenova i Copeova pregradnja dolaze jedna za drugom, u „domino efektu“.

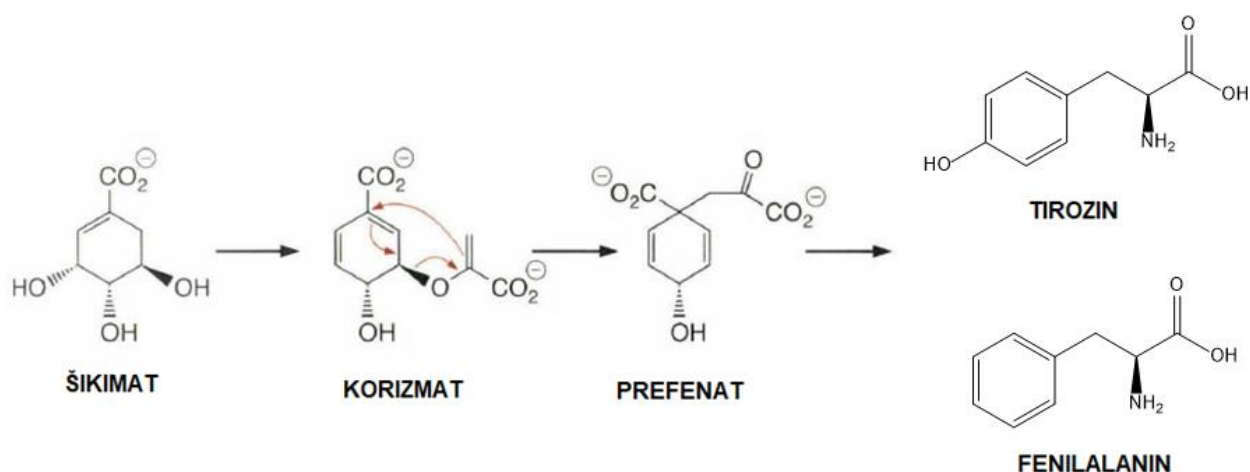
Citral je prekursor za sintezu vitamina A (Slika 4.29). Proces dobivanja citrala sastoji se od dvije [3,3] sigmatropne pregradnje, Claisenove i zatim Copeove (Slika 4.30). Kako bi se pripravio alil-vinil-eter, potreban za Claisenovu pregradnju, kao reaktanti se koriste nezasićeni alkohol i nezasićeni aldehid. Nastali enolni eter se zagrijava i dolazi do Claisenove pregradnje. Produkt ove pregradnje podložan je idućoj [3,3] pregradnji, Copeovoj. U toj reakciji nastaje citral, spoj koji sadrži dvije trisupstituirane dvostruke veze te je formilna skupina u konjugaciji s novonastalom dvostrukom vezom.



Slika 4.29 Struktura vitamina A.

Slika 4.30 Sinteza citrala, prekursora za sintezu vitamina A.³

Još jedna vrlo važna primjena Claisenove sigmatropne pregradnje je biosinteza dvije esencijalne aminokiseline, fenilalanina i tirozina (Slika 4.31). Taj se biološki put odvija isključivo u biljkama. Šikimat se dobiva iz eritroze, koja se koristi kao polazni spoj. Nadalje, iz šikimata nastaje korizmat. Korizmat podliježe Claisenovoj pregradnji, što rezultira prefenatom kao produktom. Iz prefenata, zajedničkog prekursora, se daljnjim reakcijama sintetiziraju fenilalanin i tirozin. Reakcija Claisenove pregradnje katalizirana je enzimom korizmatmutazom. Enzim postavlja korizmat u konformaciju nužnu za odvijanje pregradnje i stabilizira njegov negativni naboj.



Slika 4.31 Sinteza fenilalanina i tirozina.

§ 5. ZAKLJUČAK

Sigmatropna pregrađivanja vrsta su pericikličkih reakcija te zajedno s cikloadicijama i elektrocikličkim reakcijama čine osnovnu podjelu. Pericikličke reakcije su usklađene reakcije cikličkog pomaka elektrona u sustavu σ - i π -veza. Razvijene su mnoge teorije koje pokušavaju objasniti tijek pericikličkih reakcija. Jedna od prvih teorija je teorija graničnih molekularnih orbitala koja promatra interakciju najviše popunjene molekularne orbitale i najniže nepopunjene molekularne orbitale. Ubrzo nakon te teorije razvila se teorija o crtanju orbitalno-korelacijskih dijagrama koji se temelje na očuvanju orbitalne simetrije tijekom reakcije. Kao pojednostavnjeno tumačenje tih dijagrama osmišljena su *Woodward-Hoffmannova* pravila. Posljednja teorija u nizu je teorija o aromatskom prijelaznom stanju, koja proučava topologiju prijelaznog stanja. Potom, uz određena pravila za aromatičnost (odnosno antiaromatičnost) ovisno o topologiji određuje se je li neka reakcija dozvoljena ili nije. Sigmatropna pregrađivanja definirana su kao premještanje σ -veze preko π -sustava orbitala, pri čemu je broj σ - i π -veza u polaznom spoju i produktu jednak. Uz mnoge vrste sigmatropnih pomaka, najzanimljiviji su [3,3] pomaci, kojima pripadaju Copeova i Claisenova pregradnja. Te dvije pregradnje imaju vrlo široku sintetsku primjenu, npr. neophodne su za sintezu vitamina A, uz enzim korizmatmutazu omogućuju pretvorbu korizmata u prefenat (prekursor fenilalanina i tirozina) i slično.

§ 6. LITERATURNI IZVORI

1. I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley Interscience Publication, Cambridge, 1991., str. 86–106.
2. E. V. Anslyn, D. A. Dougherty, *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 2006., str. 877–928.
3. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, 2001., str. 905–967.
4. R. J. Quелlette, J. D. Rawn, *Organic Chemistry: Structure, Mechanism and Synthesis*, Elsevier Inc., San Diego, Waltham, 2014., str. 873–898.
5. S. Kumar, V. Kumar, S. P. Singh, *Pericyclic Reactions: A Mechanistic and Problem-Solving Approach*, Elsevier Inc., London, Oxford, San Diego, Waltham, 2016., str. 1.–19., 77–144.
6. J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, Wiley Interscience Publication, 1992., str. 1121–1143.
7. J. Nowicki, *Molecules* **5** (2000) 1033–1050.
8. N. Graulich, *WIREs Comput Mol Sci* **1** (2011) 172–190.
9. A. M. Martin Castro, *Chem. Rev.* **104** (2004) 2939–3002.
10. I. Fleming, *Pericyclic Reactions*, Oxford University Press, Oxford, 1998., str. 71–83.
11. <https://goldbook.iupac.org/terms/view/C01496> (datum pristupa 13. srpnja 2019.)
12. <https://www2.chemistry.msu.edu/faculty/reusch/VirtTxtJml/addene2.htm#dien3> (datum pristupa 12. srpnja 2019.)
13. <https://goldbook.iupac.org/terms/view/A00377> (datum pristupa 15. srpnja 2019.)
14. <https://goldbook.iupac.org/terms/view/S05994> (datum pristupa 19. srpnja 2019.)
15. <https://www.masterorganicchemistry.com/2018/09/03/diels-alder-kinetic-thermodynamic-exo-endo/> (datum pristupa 19. srpnja 2019.)
16. http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/en/ch/2/vlu/pericyclische_reaktionen/peri_roma.vlu/Page/vsc/en/ch/2/oc/reaktionen/formale_systematik/pericyclische_reaktionen/aromatizataet/hueckel_moebius.vscml.html (datum pristupa 23. kolovoza 2019.)