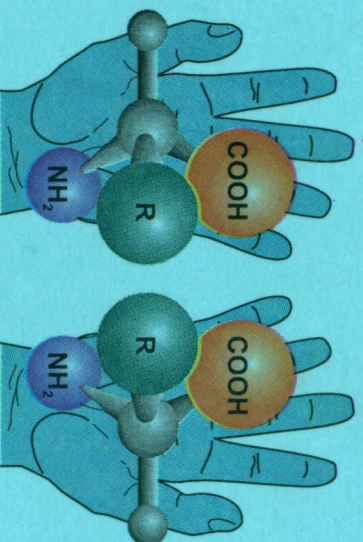


Gordana Stojanović

Organska stereochemija



Gordana Stojanović

Organska stereochemija

2007.

Naslovna strana:

Gornja slika: Energetski profil konformacione inverzije cikloheksana
Donja slika: Hiralni objekti: Leva i desna šaka i molekuli aminokiselina

Recenzenti:

Dr Radosav Palić, redovni profesor Prirodno-matematičkog fakulteta u Nišu
Dr Rastko Vukićević, redovni profesor Prirodno-matematičkog fakulteta u Karagujevcu

Izdavač: Prirodno-matematički fakultet u Nišu i autor

Štampa: Grafičko preduzeće "Grafis" – Niš

ISBN: 978-86-83481-35-4

Odlukom Nastavno-naučnog veća Prirodno-matematičkog fakulteta u Nišu, broj 425/1-01 odobreno je štampanje rukopisa "Organska stereochemija" kao univerzitetskog udžbenika za predmet "Organska stereochemija".

Tiraž: 150 primeraka

Copyright: Autor

1. Uvod



Emil Fischer (1852-1919) je rođen nadomak Kelna, Nemačka. Postao je hemičar protiv volje svog oca, uspešnog trgovca, koji je hteo da Emil nastavi porodični posao. Bio je profesor hemije na Univerzitetima u Erlangen-u, Würzburg-u i Berlin-u. Dobio je Nobelovu nagradu 1902. godine za doprinos razvoju hemije šećera. U tok prvog svetskog rata organizovao je proizvodnju u hemijskoj industriji Nemačke. Dva, od tri njegova sina, su poginula u ratu.



Jacobus Hendricus van't Hoff (1852-1911), holandski hemičar, bio je profesor na univerzitetima u Amsterdam-u i Berlin-u. Dobio je Nobel-ovu nagradu 1901. godine za svoje radove o rastvorima.

1.1. Molekulski modeli

Za stereochemijsku analizu neophodno je "videti" molekul u prostoru. To omogućavaju različiti tipovi molekulskih modela¹. Da bi modeli bili slika realnih molekula, neophodno je da budu konstruisani u odgovarajućoj razmeri prema stvarnim dimenzijama molekula uzimajući u obzir kovalentne² i van der Waals-ove poluprečnike³, kao i uglove veza. Zavisno od toga koji od navedenih parametara je uzet u obzir prilikom konstrukcije modela, molekulski modeli se dele na "izdužene" i "kompaktne".

Izduženi modeli "kuglica i štapić" sastoje se od različito obojenih plastičnih kuglica koje predstavljaju atome i štapića ili opruga koji predstavljaju veze. Dimenzije kuglica i veza nisu u srazmeri sa odgovarajućim vrednostima u realnom molekulu. Jedino valencioni uglovi odgovaraju vrednostima uglova u molekulu. Belo obojena kuglica predstavlja atom vodonika, crna - atom ugljenika, crvena - atom kiseonika, plava - atom azota, zelena - atom hlora, žuta atom - sumpora, a metali su predstavljeni sivom bojom. Model molekula se gradi povezivanjem kuglica štapićima ili oprugama. Dvostruke veze se formiraju kao savijene proste veze.

Izduženi skeletni (engleski: *framework*) modeli sastoje se od metalnih ili plastičnih cevčica i profila čiji oblik odgovara različito hibridizovanim atomima. Na njima se mogu videti korektna rastojanja i uglovi među atomima, ali ne i sami atomi. Ovoj grupi modela pripadaju: Dreiding-ovi, Prentice-Hall-ovi i Cochrane-ovi modeli. Sa modela se može odrediti i rastojanje među atomima koji nisu neposredno vezani jer dužine (u tačno datoj razmeri za svaki model) i uglovi veza odgovaraju onima u realnom molekulu.

Kompaktni modeli su verna slika molekula. Atomi su predstavljeni različito obojenim kalotama čiji je poluprečnik jednak 80% van der Waals-ovog poluprečnika. Na zasečenim delovima kalota se nalaze otvori pod uglovima koji odgovaraju različito hibridizovanom atomima. Kalote se spajaju štapićima. U ovu grupu modela spadaju: Stuart-Briegleb-ovi, Catalin-ovi, Courtauld-ovi, Godfrey-evi i Fisher-Hirschfelder-Taylor-ovi.

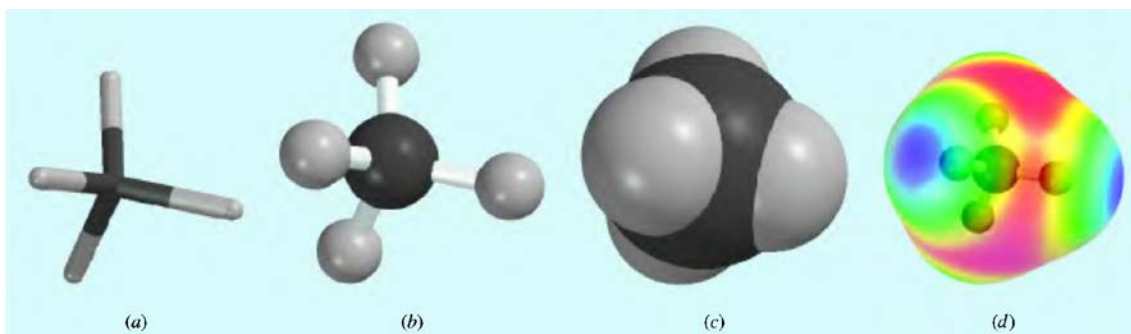
Programi molekulskog modelovanja na računarima potiskuju upotrebu mehaničkih modela jer omogućavaju prikazivanje ne samo trodimenzionalnog izgleda molekula već i elektronsku gustinu oko pojedinih atoma, tzv. elektrostatičku potencijalnu mapu, merenje uglova i dužina veza, izračunavanje energija za pojedine geometrijske oblike molekula, čak i simulaciju nekih spektara.

Na primeru molekula metana predstavljeni su neki od navedenih tipova molekulskih modela (Slika 1.1.).

¹ Model je materijalna ili virtuelno realizovana predstava o stvarnom predmetu ili procesu.

² Kovalentni poluprečnik je polovina rastojanja između ravnotežnih položaja istovrsnih atoma vezanih kovalentnom vezom.

³ Van der Waals-ov poluprečnik je polovina rastojanja na kojem su privlačne London-ove sile jednake odbojnim između dva istovrsna atoma koji se dodiruju a nisu međusobno vezani hemijskom vezom.



Slika 1.1. Molekul metana. a. skeletni model; b. model pomoću kuglica i štapića; c. kalotni model i d. elektrostatička potencijalna mapa superponirana na model pomoću kuglica i štapića. Crvena boja označava najveću, a plava najmanju elektronsku gustinu.

1.2. Stereoformule

Hemijska komunikacija zasniva se ne samo na hemijskim imenima već i strukturnim formulama. Tokom razvoja hemije, postojale su različite konvencije za grafičku prezentaciju trodimenzionalnih hemijskih struktura na dvodimenzionalnim medijumima (papir, tabla, ekran, projekciono platno). Često je dolazilo do konfuzije, jer su davaoci i primaoci informacija koristili različite konvencije za crtanje, odnosno, tumačenje strukturnih formula. Da se to ne bi desilo prilikom čitanja ovog udžbenika, poštovane su IUPAC-ove preporuke⁴ za grafičku prezentaciju konfiguracije, koje su ukratko date u tekstu koji sledi.

Stereoformule su kategorisane kao one koje se preporučuju (najbolje, engleski: *preferred*) zatim dobre (dozvoljene, engleski: *acceptable*), neprihvatljive (zabranjene, engleski: *not acceptable*) i pogrešne (engleski: *wrong*). Prihvatljive se koriste kada strogo poštovanje pravila dovodi do preklapanja delova struktura kompleksnog molekula ili nije uočljiv bitan deo strukture. Neprihvatljive su date radi očiglednosti kako ne treba pisati stereoformule. I na kraju, kao pogrešne su označene one strukturne formule koje predstavljaju drugo jedinjenje od onoga koje je trebalo biti prikazano tom formulom. U organskoj hemiji se najčešće koriste četiri tipa stereoformula: klinaste, dijagonalne, Newman-ove i Fischer-ove.

1.2.1. Klinaste formule

Klinaste formule su najčešće korišćeni način crtanja struktura organskih molekula. Molekul se posmatra spreda, veze koje su u ravni se crtaju punom linijom, veze iznad ravni (prema posmatraču) punim klinom (—▲), a veze ispod ravni (od nas) klinom sastavljenim od niza paralelnih linija (••••••••••).

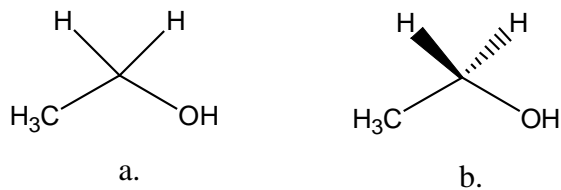
Ne preporučuje se korišćenje pune podebljane linije za crtanje veza iznad ravni papira. Takođe, veze ispod ravni papira ne treba predstavljati nizom paralelnih kratkih linija, isprekidanim linijama ili klinom sa širim krajem na stereogenom centru koji je u ravni papira⁵.

Puna podebljana linija ili niz kratkih paralelnih linija zahtevaju dodatni napor da se zaključi na kom kraju veze se nalazi stereogeni centar, dok je korišćenje punog ili isprekidanog klina jednoznačno (uži kraj klina je vezan za stereogeni centar). Sa aspekta perspektive (što je objekat udaljeniji to je manji), ispravna je upotreba isprekidanog klina sa širim krajem na stereogenom centru koji je u ravni papira, no IUPAC-ova preporuka je da se prilikom ovog načina predstavljanja veza (puna linija i klinovi) izbegne pristup zasnovan na perspektivi koji je osnova perspektivnih strukturnih formula. Isprekidanu liniju ne treba koristiti za predstavljanje konfiguracije. Ona se koristi za predstavljanje parcijalne, vodonične ili delokalizovanih veza. Prilikom crtanja klinastih stereoformula poštovati sledeća pravila:

⁴ J. Brecher, IUPAC Recommendations of configuration, 2005.

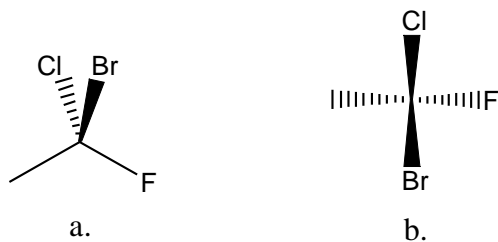
⁵ Za razliku od IUPAC preporuka iz 1996. godine.

1. Sve jednostruke veze nestereogenih atoma treba crtati kao punu crticu, sem u slučajevima kada se želi istaći osobina strukture koja je posledica trodimenzionalnosti (prohiralnost, torzioni ugao).



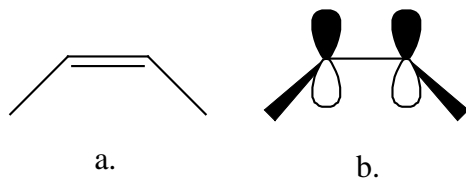
Slika 1.2. Ako se u molekulu etanola razmatra prohiralnost vodonikovih atoma metilenske grupe crta se klinasta formula (b.)

2. Veze stereogenog atoma se crtaju sa maksimalanim brojem veza prikazanim u ravni papira.



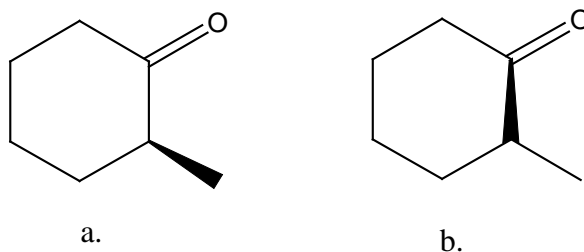
Slika 1.3: a. Pravilno nacrtana stereofornula i b. Nepravilno nacrtana stereofornula

3. Dozvoljene su i stereofornule sa manjim brojem veza u ravni papira ako je neophodno istaći neki drugi važan aspekt strukture.



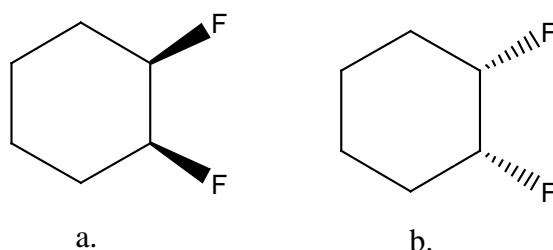
Slika 1.4. Ako se želi prikazati preklapanje *p* orbitala dozvoljeno je crtati stereofornulu sa manjim brojem veza u ravni papira.

4. Prilikom crtanja prstenova, veze prstena crtati u ravni papira, a egzociklične supstituente klinovima.



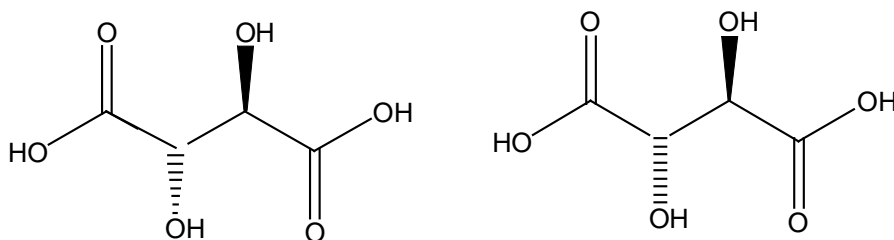
Slika 1.5: a. Pravilno nacrtana strukturna formula 2-metilcikloheksanona. b. Nepravilno nacrtana stereoformula 2-metilcikloheksanona

5. Zbog ranijeg različitog prikazivanja veze ispod ravni papira (niz kratkih paralelnih vertikalnih linija, isprekidani klin sa širim krajem na atomu u ravni papira ili isprekidana linija) prilikom crtanja stereoformula puni klinovi imaju prednost nad isprekidanim.



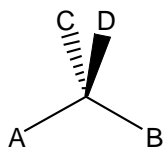
Slika 1.6: a. Najbolja stereoformula *cis*-1,2-difluorocikloheksana. b. dozvoljena stereoformula *cis*-1,2-difluorocikloheksana

6. Dozvoljena je upotreba niza kratkih paralelnih vertikalnih linija ili isprekidanog klina sa širim krajem na atomu u ravni papira ako se njome atom u ravni papira povezuje sa jednoatomskim ili jednostavnom supstituentom kao što je hidroksilna, amino, metoksi metil ili etil grupa.

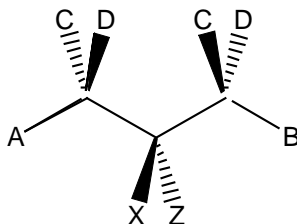


Slika 1.7 Dozvoljene stereoformule vinske kiseline

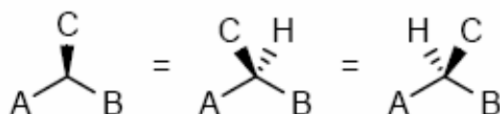
7. Idealno je dve veze u ravni nacrtati pod uglom od 120° , a veze ispod i iznad ravni pod uglom od 60° . Simetrale uglova između tih veza treba da budu kolinearne.



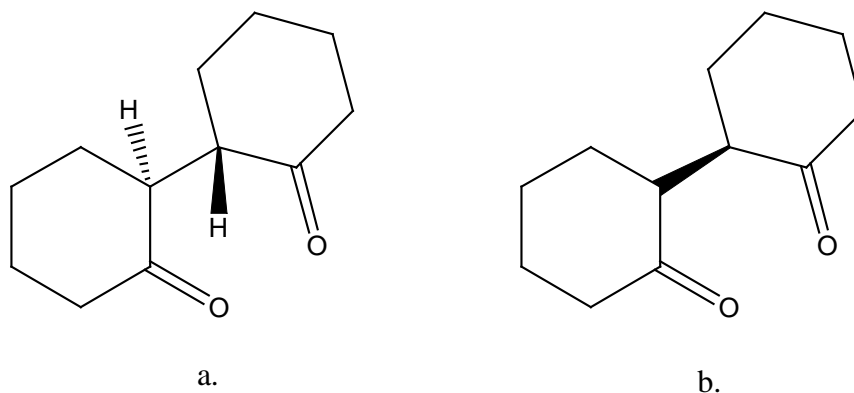
8. Uobičajeni način predstavljanja acikličnih molekula je cik-cak stereohemijska projekcija u kojoj se osnovni lanac nalazi u ravni u obliku cik-cak linije, a supstituenti ispod i iznad ravni.



9. Ako je jedan od supstituenata na stereogenom centru vodonik, veza sa njim se ne mora eksplicitno nacrtati. Veze između preostala tri liganda se crtaju pod uglom od 120° . Izostavljeni vodonik se nalazi sa suprotne strane supstituenta vezanog klinom.

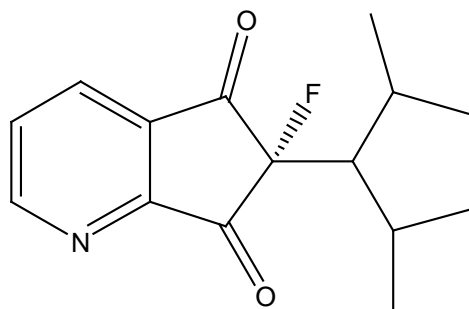


10. Veze sa vodonikom se ne smeju izostaviti kada su preostali neposredno vezani atomi hiralni centri, pošto klinove ne treba koristiti za veze između hiralnih centara kada je moguća bilo koja alternativa.



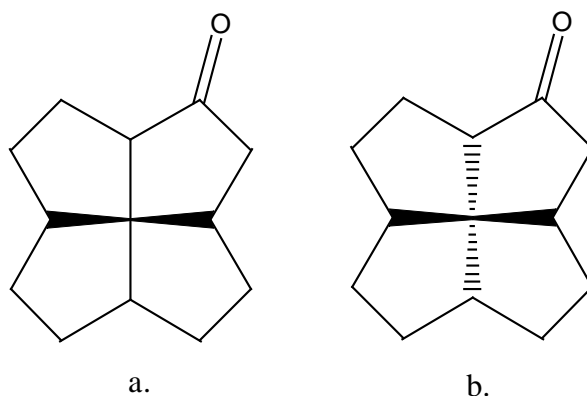
Slika 1.8: a. Pravilno nacrtana stereoformula 2,2'-bi-cikloheksanona. b. Nepravilno nacrtana stereoformula 2,2'-bi-cikloheksanona

11. Kod jedinjenja sa prstenovima dozvoljeno je crtanje stereoformula sa tri veze u ravni papira ako je supstituent složen (Slika 1.9.) i/ili je prsten neposredno vezan za hiralni centar (slika 1.8.a). Veza sa supstituentom u ravni papira polovi spoljašnji ugao veza prstena. Preostali supstituent se crta punim ili isprekidanim klinom tako da polovi ugao između veze prstena i supstituenta vezanog linijom u ravni papira. (Slika 1.9.).



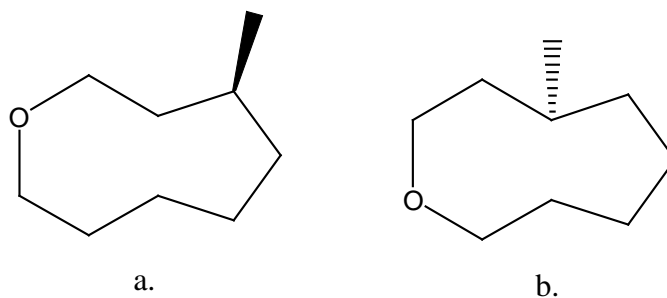
Slika 1.9. Egzociklični složeni supstituent se crta linijom u ravni papira koja polovi spoljašnji ugao prstena, a preostali supstituent klinom koji polovi ugao veze prstena i složenoj supstituenta

12. Dozvoljeno je koristiti klinove za povezivanje hiralnih centara kod policikličnih jedinjenja ako ne postoji druga mogućnost.



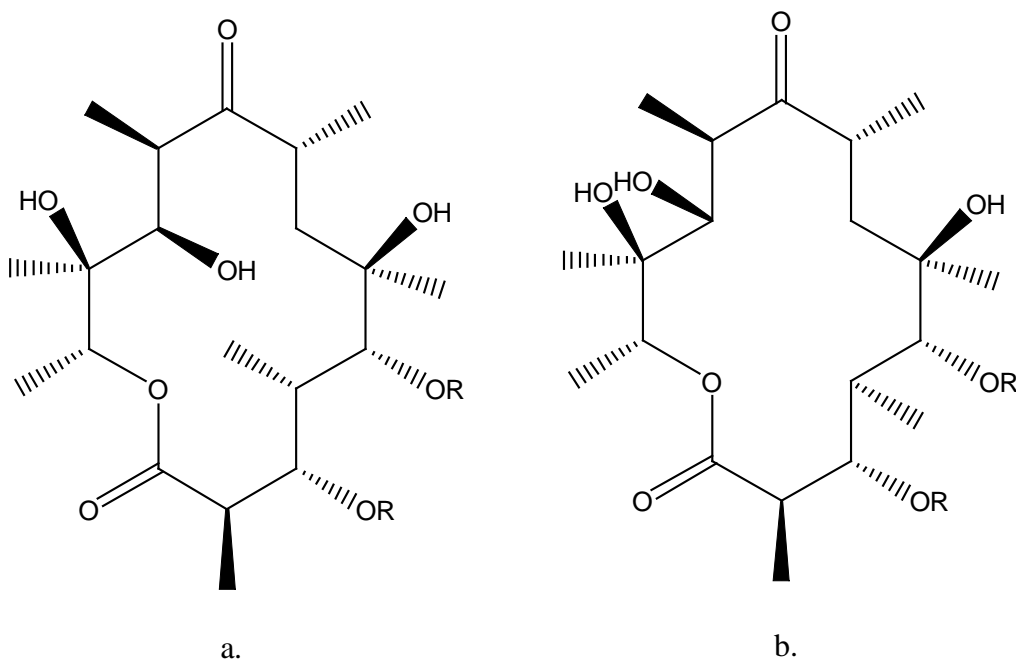
Slika 1.10: a. Najbolja stereoformula policikličnog ketona jer ima minimalan broj veza sa hiralnim centrima prikazanim klinovima. b. Dozvoljena formula policikličnog ketona

13. a. Prstenovi sa 9 i više atoma se često crtaju kao nekonveksni poligoni sa jednim ili više atoma orijentisanim ka unutrašnjosti prstena. Ti atomi se nazivaju "unutrašnjim" atomima. Stereoformule crtati tako da unutrašnji atom ne bude hiralni centar. Kada se unutrašnji atom konvertuje u spoljašnji puni klin se konvertuje u isprekidani i obrnuto.



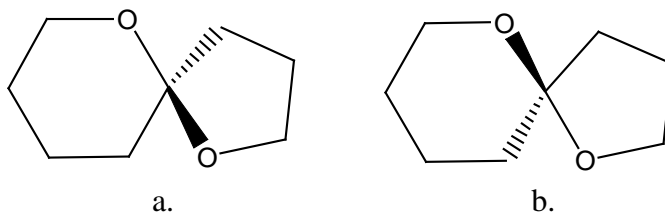
Slika 1.11: a. Dozvoljena stereoformula cikličnog etra (hiralni centar je spoljašnji atom). b. Nedoželjena formula cikličnog etra (hiralni centar je unutrašnji atom)

13. b. Uobičajeni način crtanja antibiotika eritromicina A četrnaestočlani poligon sa unutrašnjim hiralnim centrom. Dozvoljena je stereoformula sa supstytutom orijentisanim unutar prstena.

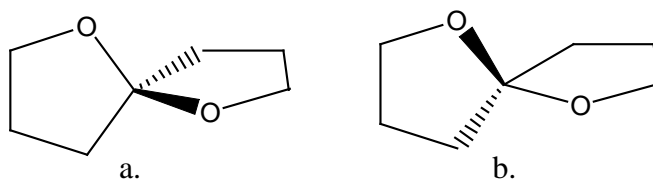


Slika 1.12: a. Dozvoljena stereoformula eritromicina A (supstytutenti na unutrašnjim hiralnim centrima orijentisani unutar prstena). b. Nedoželjena stereoformula eritromicina A (supstytutenti na unutrašnjim hiralnim centrima orijentisani van prstena)

14. Hiralni spiranski centar se tretira kao atom iz prstena sa dva egzociklična supstytutenta. Dve veze koje su deo jednog prstena se crtaju u ravni papira, a preostale dve koje su deo drugog prstena, kao puni i isprekidani klin. U spiranskim sistemima sa prstenovima različite veličine puni i isprekidani klinovi su u manjem prstenu. Ako spiran ima prstenove iste veličine i predstavljen je tako da je jedan od prstenova deformisan, klinovi su deo deformisanog prstena.

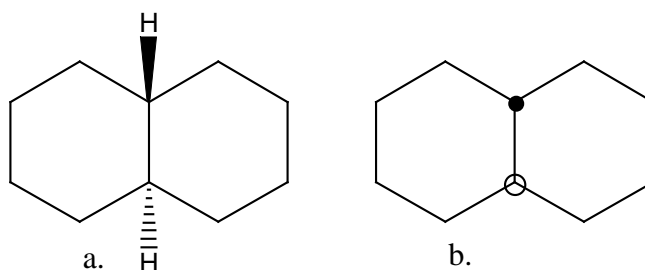


Slika 1.13: a. Najbolja stereoformula spiranskog etra (klinovi su veze u manjem prstenu). b. Dozvoljena stereoformula spiranskog etra (klinovi su veze u većem prstenu)



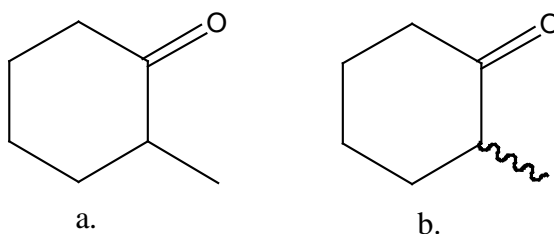
Slika 1.14: a. Najbolja stereoformula spiranskog etra (klinovi su veze u deformisanom prstenu). b. Nedoželjena stereoformula spiranskog etra (klinovi su veze u nedeformisanom prstenu)

15. Ne preporučuje se upotreba tačke i kruga za prikazivanje orijentacije vodonika u čvornim atomima kondenzovanih jedinjenja.



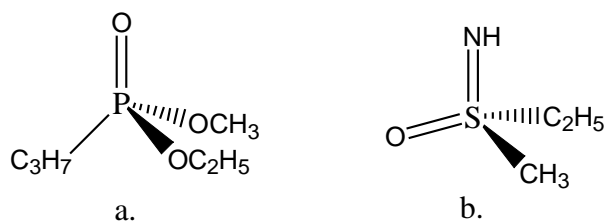
Slika 1.15: a. Najbolja stereoformula *trans*-dekalina (veze sa vodikom prikazane klinovima). b. Nedoželjena stereoformula *trans*-dekalina (veza sa vodikom iznad ravni papira prikazana tačkom, a veza ispod ravni papira prikazana krugom)

16. Ako je konfiguracija stereogenog centra nepoznata ili se radi o smeši enantiomera ili diastereoizomera veza se prikazuje u ravni papira ili talasastom linijom. Preporučuje se upotreba pune linije, sem u slučajevima kada se želi istaći da je konfiguracija nepoznata.



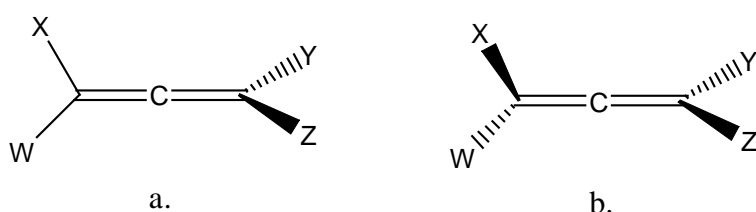
Slika 1.16: a. Najbolja stereoformula 2-metilcikloheksanona (nepoznata konfiguracija prikazana vezom u ravni). b. Dozvoljena stereoformula 2-metilcikloheksanona (nepoznata konfiguracija prikazana talasastom linijom)

17. Dvostruke veze stereogenih centara kod hiranih fosfonata, sulfoksimida i sličnih jedinjenja se predstavljaju vezama u ravni, a ostali supstituenti punim linijama ili klinovima.



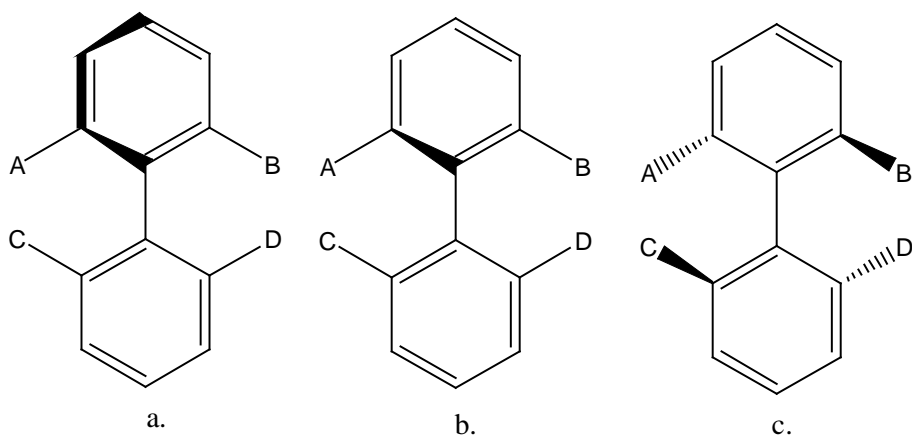
Slika 1.17. Pravilno nacrtane stereoformule fosfonata (a.) i sulfoksimida (b.) sa dvostrukim vezama u ravni papira

18. Stereoformule kumulena sa parnim brojem kumulovanih dvostrukih veza crtati sa vezama u ravni na jednom kraju kumulovanog sistema, a na drugom veze predstaviti klinovima. Ne koristiti klinove za prikazivanje veza na oba kraja kumulenskog sistema.



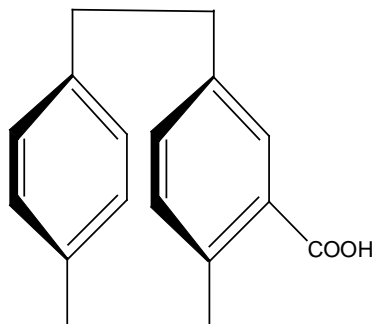
Slika 1.18: a. Pravilno nacrtana stereoformula supstutuisanog kumulena (na jednom kraju kumulenskog sistema veze u ravni papira, a na drugom prikazane klinovima). b. Nepravilno nacrtana stereoformula supstutuisanog kumulena (na oba kraja kumulenskog sistema veze prikazane klinovima)

19. Jedan od prstenova biarila crtati sa vezama u ravni, a drugi sa klinovima. Nije dozvoljeno crtati oba prstena u ravni, a supstituente klinovima.

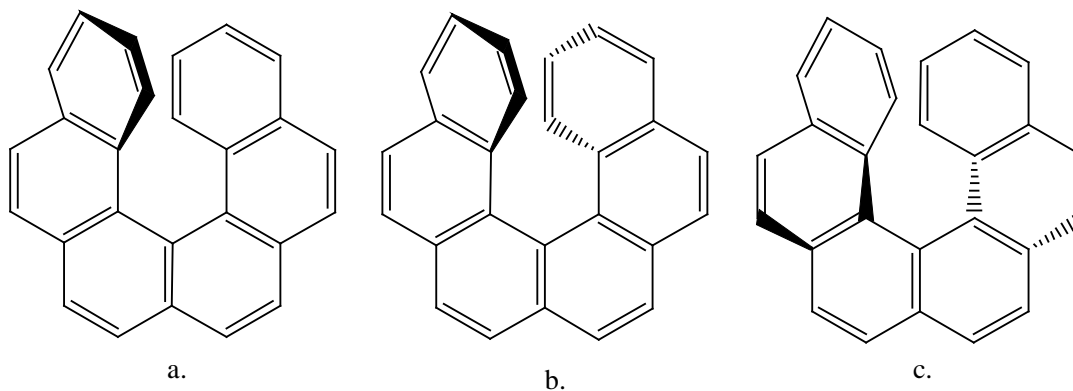


Slika 1.19: a. Najbolja stereoformula *orto*-tetrasupstutuisanog biarila (jedan prsten u ravni, drugi prikazan punim klinovima). b. Dozvoljena stereoformula *orto*-tetrasupstutuisanog biarila (jedan prsten u ravni, samo jedna veza drugog prstena prikazan punim klinovima i to ona koja je neposredno vezana za vezu koja spaja dva prstena). c. Nepravilno nacrtana stereoformula *orto*-tetrasupstutuisanog biarila (oba prstena u ravni, a supstituenti prikazani klinovima)

20. Stereoformule jedinjenja sa planarom hiralnošću treba crtati sa planarnim delom normalnim na ravan papira što se označava punim klinovima.

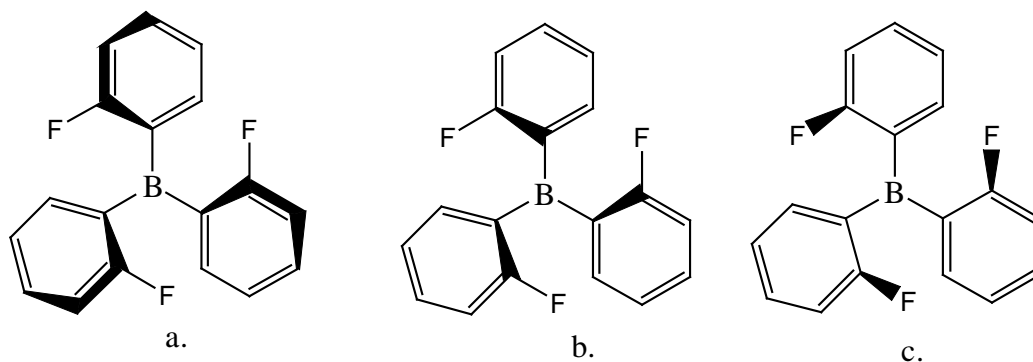


21. Stereoformule heksahelicena crtati punim klinovim na jednom od krajnjih prstenova heliksa. Dozvoljena je upotreba isprekidanih klinova na drugom kraju heliksa. Nije dozvoljeno koristiti klinove na neterminalnim prstenovima heliksa.



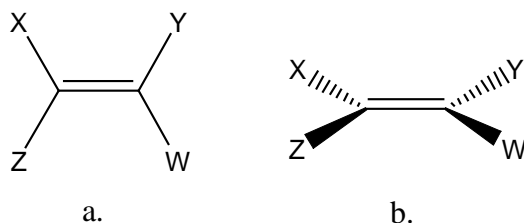
Slika 1.20: a. Najbolja stereoformula heksahelicena (klinovi samo na jednom kraju heliksa). b. Dozvoljena stereoformula heksahelicena (klinovi na oba kraja heliksa). c. Nepravilna stereoformula heksahelicena (klinovi na neterminalnim prstenovima)

22. Stereoformule molekularnih propelera crtati sa klinovima direktno vezanim za veze u ravni oko kojih prstenovi rotiraju. Nije dozvoljeno klinovima predstavljati veze koje nisu direktno vezane za veze oko kojih prstenovi rotiraju.



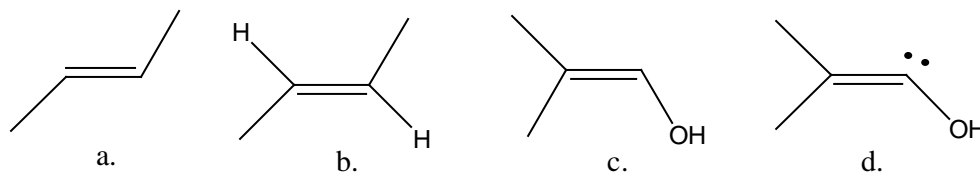
Slika 1.21: a. Najbolja stereoformula (klinovi na prstenovima neposredno vezanim za veze oko kojih rotiraju). b. Dozvoljena stereoformula (klinovi samo na jednoj vezi prstenova neposredno vezanoj za veze oko kojih prstenovi rotiraju) i c. Nepravilna stereoformula (klinovi na vezama udaljenim od veza oko kojih prstenovi rotiraju)

23. a. Stereoformule dvostruke veze treba crtati sa vezama u ravni papira. Dozvoljena je i upotreba klinova ukoliko je povoljnije takvom formulom objasniti razmatranu osobinu alkena.



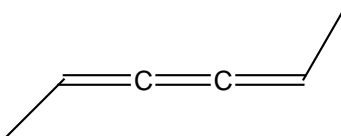
Slika 1.22: a. Najbolja stereoformula alkena (svi supstituenti u ravni papira). b. Dozvoljena stereoformula alkena (supstituenti prikazani klinovima)

23. b. Vodonikovi atomi kao i slobodni elektronski parovi mogu biti izostavljeni iz stereoformula pri čemu se podrazumeva da je njihova pozicija sa suprotne strane u odnosu na nacrtani supstituent.



Slika 1.23: a. Najbolja stereoformula disupstituisanog alkena (izostavljeni H atomi). b. Dozvoljena stereoformula disupstituisanog alkena (prikazani H atomi). c. Najbolja stereoformula oksima (izostavljen nevezivni elektronski par). d. dozvoljena stereoformula oksima (prikazan nevezivni elektronski par)

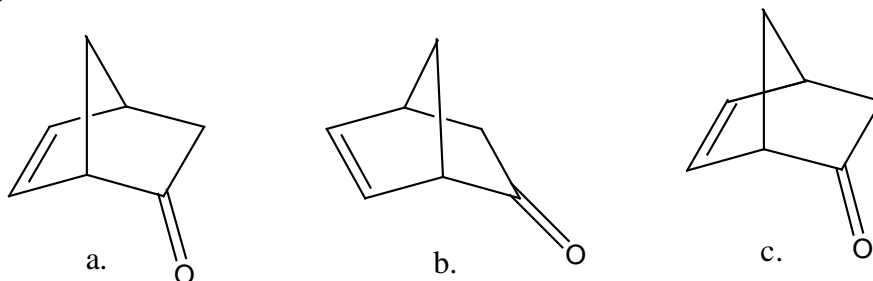
23. c. Pravila 23. a. i 23. b. se primenjuju na kumulene sa neparnim brojem dvostrukih veza.



24. Izbegavati upotrebu zvezdica (engleski: *asterisks*) za označavanje hiralnog centra jer se ona koristi i za označavanje izotopa ili pobuđenog stanja. Svaka upotreba zvezdice mora biti praćena dodatnim opisom u tekstu koji objašnjava njenu upotrebu.

1.2.2. Perspektivne formule (dijagonalne, engleski: *sawhorse projection*)

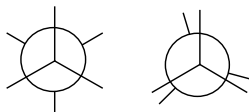
U dijagonalnim formulama veza između dva atoma se predstavlja dijagonalnom linijom pri čemu donji levi kraj predstavlja atom bliži posmatraču, a gornji desni kraj udaljeniji atom. Perspektivne formule se preporučuju za prezentaciju cikličnih sistema. Perspektivni crteži cikličnih sistema treba uvek da budu crtani odozgo i na desno⁶, tako da su bliži atomi horizontalnog prstena (prsten normalan na ravan papira) pozicionirani niže od udaljenijih. Poredak veza koje se ukrštaju mora biti naznačen malim prekidom na udaljenijoj vezi.



Slika 1.24: a. Najbolja stereoformula bicikličnog ketona crtana odozgo i na desno. b. Dozvoljena stereoformula bicikličnog ketona crtana odozgo i na levo c. Nepravilna stereoformula bicikličnog ketona (nije nacrtan prekid na vezi ispod ravni papira)

1.2.3. Newman-ove formule

Newman-ova formule se crtaju tako što se molekul posmatra duž veze između dva atoma. Prednji atom je prikazan tačkom u centru kruga, a "zadnji" kao kružnica. Veze prednjeg atoma se seku u centru kružnice, a "zadnjeg" se zaustavljaju na kružnici. Kada se dve veze prednjeg i zadnjeg atoma nalaze tačno jedna iza druge, crtaju se pod malim uglom. Ovaj tip formula se uglavnom koristi u konformacionoj analizi.

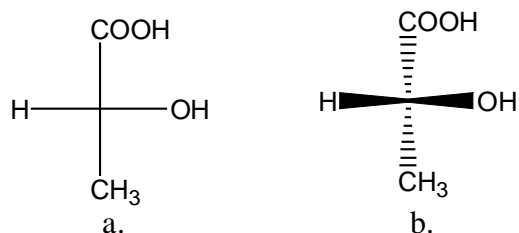


Slika 1.25. Newman-ove formule

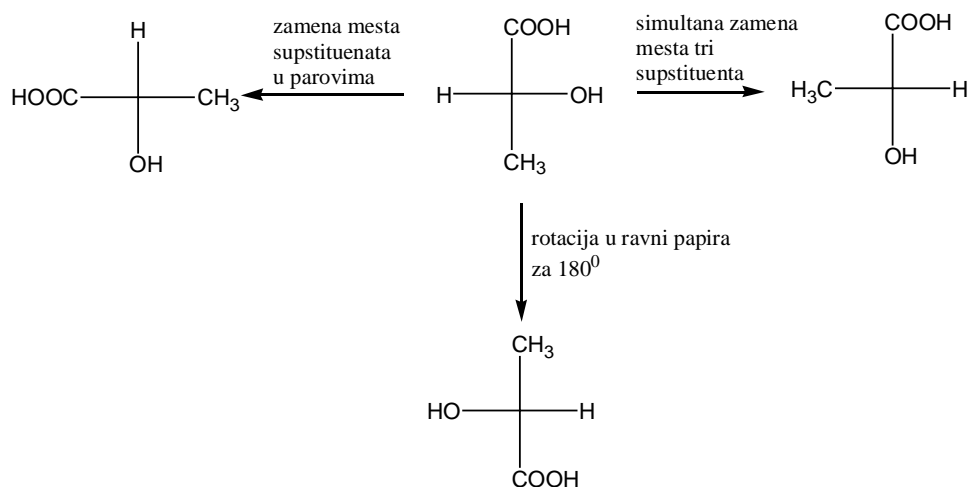
⁶ Bočne veze horizontalnog prstena su nagnute udesno.

1.2.4. Fischer-ove formule

U Fischer-ovim formulama sve veze se crtaju punim linijama. Najduži ugljovodonični niz se crta na vertikalnoj liniji tako da atom sa najmanjim brojem (obeležnim po IUPAC nomenklaturi) bude na vrhu, a supstituenti se crtaju levo ili desno u odnosu na osnovni niz. Atomi koji su ispod ili iznad posmatranog atoma u vertikalnom nizu leže ispod ravni papira, a oni koji su levo i desno iznad ravni papira. S obzirom na to da se radi o projekciji sa definisanim rasporedom sa ovim formulama je moguć samo određeni broj operacija pri kojima ne dolazi do promene konfiguracije molekula. Dozvoljene operacije su rotacija u ravni papira za 180° , zamena mesta sva četiri supstutuenta u parovima i simultana zamena mesta tri supstituenta u jednom smeru uz mirovanje četvrtog supstituenta.

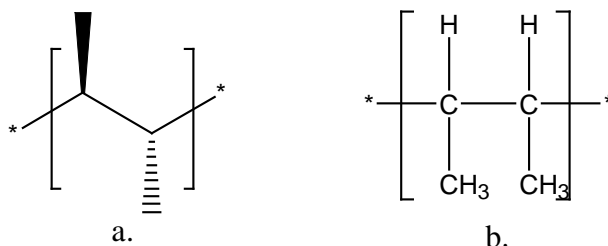


Slika 1.26: a. Fischer-ova formula mlečne kiseline. b. Atomi koji su ispod ili iznad posmatranog atoma leže ispod ravni papira, a oni koji su levo i desno iznad ravni papira



Slika 1.27. Dozvoljene operacije sa Fischer-ovim formulama

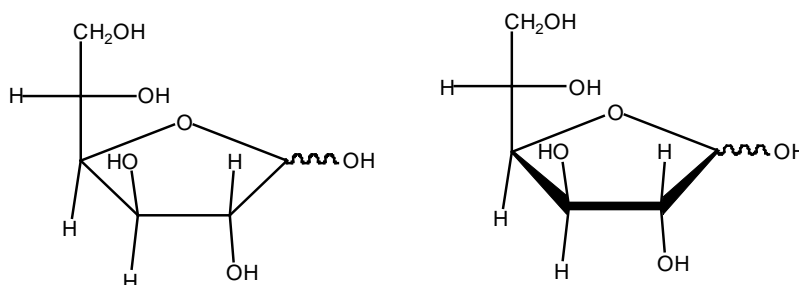
Fischer-ove projekcije se najčešće koriste u hemiji ugljenih hidrata. Odgovarajući horizontalni stil koristi se za prezentaciju polimera.



Slika 1.28: a. Najbolja stereoformula polimera (klinasta). b. Dozvoljena horizontalna Fischer-ova formula polimera

1.2.5. Haworth-ove formule

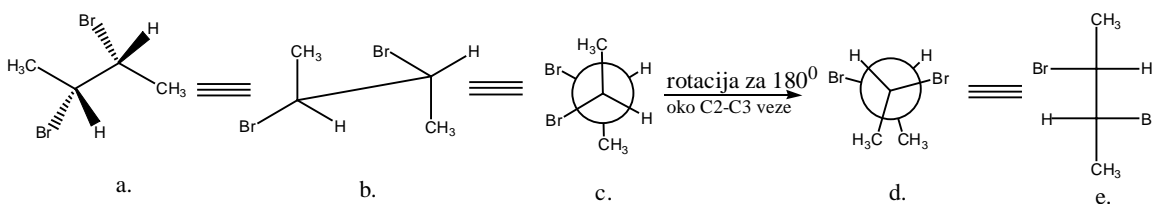
Haworth-ove projekcije se koriste za prezentaciju poluacetalnih oblika šećera i sličnih jedinjenja. Dozvoljena je upotreba punih klinova ili podebljanih linija za isticanje perspektive kao i prezentacija acikličnih supstituenata Fischer-ovim formulama.



Slika 1.29. Dozvoljene Haworth-ove formule D-glukofuranoze

1.2.6. Međusobno konvertovanje stereoformula

Kojom stereoformulom će biti prezentovana struktura zavisi od vrste molekula, stereochemijskog problema koji treba rešiti i ličnog afiniteta hemičara. Klinaste formule su dobre za određivanje konfiguracije, Newman-ove za konformacionu analizu, Fischer-ove za *eritro*- i *treo*- izomere, perspektivne za ciklična jedinjenja. Često je potrebno jedan tip stereoformule prevesti u drugi. Idealno je imati fizički ili virtuelni (kompjuterski) model molekula. Posmatranjem modela se nacrtava jedna od stereoformula, a zatim se konvertovaju u druge (Slika 1.30).



Slika 1.30. Konvertovanje stereoformula (*2R*, *3R*)-2,3-dibromobutana. a. klinasta formula. b. dijagonalna formula. c. i d. Newman-ove formule. e. Fischer-ova formula

2. Konfiguraciona analiza



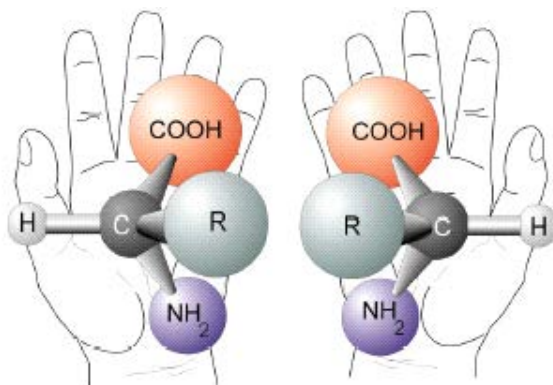
Francuski hemičar i mikrobiolog Louis Pasteur (1822-1895) prvi je pokazao da mikroorganizmi izazivaju razne bolesti. Pronašao je antitoksin za besnilo. Zamoljen od proizvođača vina da otkrije zašto se vino ukiseli stajanjem, utvrdio je da su mikroorganizmi uzrok ove pojave, i da se zagrevanjem vina mikroorganizmi mogu uništiti i na taj način se sprečiti ukišeljavanje vina. Ovaj proces konzerviranja hrane zagrevanjem naziva se pasterizacija.



Paul Walden (1863-1957) rođen je u Rigi, Letonija, u farmerskoj porodici. Roditelji su mu umrli dok je još bio dete. Radio je kao tutor da bi mogao da finansira svoje školovanje na Univerzitetima u Rigi i St. Petersburgu. Doktorirao je na Univerzitetu u Lajpcigu, zatim se vratio u Letoniju i radio kao profesor na Univerzitetu u Rigi sve do oktobarske revolucije, nakon koje se vraća u Nemačku i radi na Univerzitetima u Rostock-u i Tübingen-u. Prvi je otkrio da jedinjenja mogu promeniti konfiguraciju u supstitucionim reakcijama.

2.1. Hiralnost

Hiralnost je osobina predmeta da se taj predmet i njegov lik u ogledalu ne mogu međusobno poklopiti. Ako se leva i desna šaka postave jedna prema drugoj, vidi se da se odnose kao predmet i lik u ogledalu i da se ne mogu poklopiti. Dakle, šaka je hiralan⁷ predmet, kao i rukavice, cipele, stopala i mnogi drugi predmeti.



Slika 2.1. Leva i desna šaka se međusobno odnose kao predmet i lik u ogledalu i ne mogu se poklopiti. Isti odnos postoji i među molekulima aminokiselina predstavljanim na slici

Često je potrebno odrediti da li je neki molekul hiralan. Najočiglednije je da se napravi model molekula i njegovog lika u ogledalu i da se ispita da li se mogu poklopiti. Ovakav način zahteva posedovanje modela i prilično vremena. Jednostavniji i brži način određivanja hiralnosti molekula se vrši na osnovu elemenata simetrije molekula. Hiralni molekuli nemaju refleksione elemente simetrije.

Simetričnost je osobina objekta poklapanja sa prvobitnim položajem posle određenog kretanja u odnosu na neki geometrijski oblik. Geometrijski oblik u odnosu na koji se vrši kretanje naziva se element simetrije. Elementi simetrije mogu biti tačka, prava ili ravan. Operacija simetrije je kretanje, radnja, koja se vrši u odnosu na element simetrije i može biti rotacija ili refleksija. Ako se objekat posmatra pre i posle izvršenja operacije simetrije, ali ne i za vreme operacije, onda se ne može znati da li je operacija izvršena ili ne.

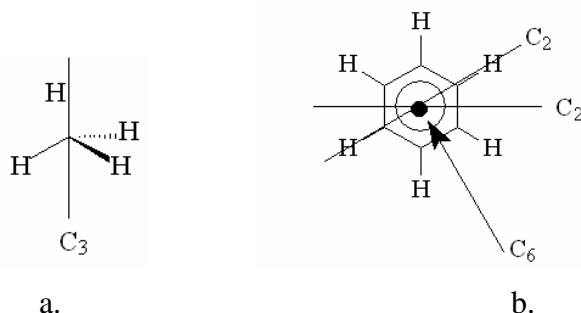
2.1.1. Elementi simetrije

Osa simetrije, C_n , je prava oko koje se rotacijom za određeni ugao predmet poklapa sa prvobitnim.

Red ose, n je:

$n = 360/\alpha$, gde je α ugao za koji se vrši rotacija.

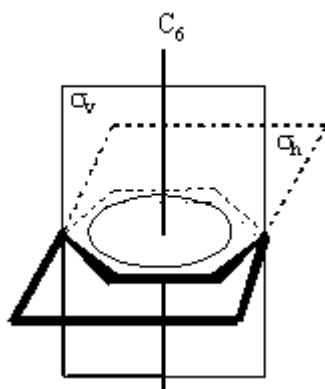
⁷Reč "chiral" potiče od grčke reči "cheir" (χείρ), što znači šaka ili "jednoj šaci svojstven".



Slika 2.2: a. Molekul metana, pored ostalih elemenata simetrije, ima osu simetrije trećeg reda, C_3 b. Molekul benzena ima, pored ostalih elemenata simetrije, ose simetrije drugog (C_2) i šestog reda (C_6)

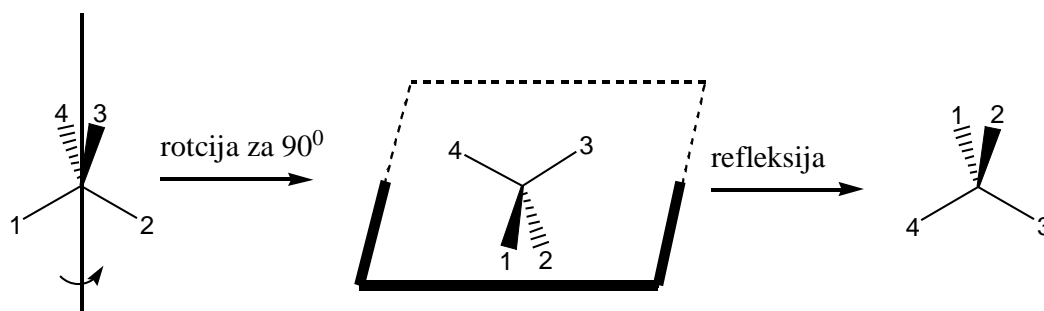
Ako molekul ima više osa simetrije, glavna osa simetrije je osa najvišeg reda. Po konvenciji ona se poklapa sa z osom koordinatnog sistema. U slučaju benzena glavna osa je osa šestog reda.

Ravan simetrije, σ , deli molekul na dve jednake polovine. Odgovarajuća operacija simetrije je refleksija koja podrazumeva preslikavanje onoga što se nalazi sa jedne strane ravni na drugu stranu. Zavisno od odnosa ravni i glavne ose simetrije ona može biti vertikalna (σ_v , sadrži glavnu osu simetrije) i horizontalna (σ_h , normalna na glavnu osu simetrije).

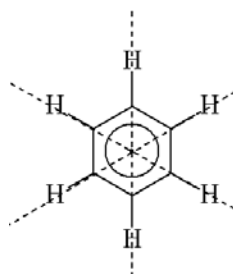


Slika 2.3. Molekul benzena ima, pored ostalih elemenata simetrije, horizontalnu ravan simetrije (σ_h , normalnu na glavnu C_6 osu simetrije) i vertikalnu ravan simetrije (σ_v , sadrži glavnu osu simetrije)

Naizmjenična (rotaciono-refleksiona, nesvojstvena) osa simetrije S_n , je prava oko koje se vrši rotacija za određeni ugao i refleksija u ravni normalnoj na tu osu. Red ose, n , određuje se na isti način kao i za osu rotacije C_n .

Slika 2.4. Rotaciono-refleksiona osa četvrtog reda (S_4) molekula metana

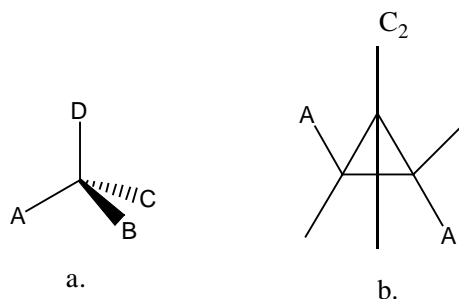
Centar simetrije ili centar inverzije, i , je tačka kroz koju se sve tačke u molekulu preslikavaju u njima ekvivalentne tačke na suprotnoj strani molekula.



Slika 2.5. Molekul benzena ima centar simetrije

Na primeru molekula benzena se vidi da molekuli mogu imati više elemenata simetrije. Sve operacije simetrije ostavljaju na molekulu bar jednu tačku nepomičnom. Skup svih elemenata simetrije molekula se naziva grupa simetrije tačke ili tačkasta grupa simetrije (engleski: *point group of symmetry*). Širok je dijapazon vrsta molekula, od onih koji imaju samo osu simetrije C_1 ⁸, (rotacija za 360°) do onih koji imaju veliki broj elemenata simetrije.

Hiralni molekuli nemaju refleksione elemente simetrije (ravan, refleksionu osu i centar simetrije) i mogu biti asimetrični (imaju samo osu simetrije C_1) ili disimetrični (imaju jednu ili više C_n osa).

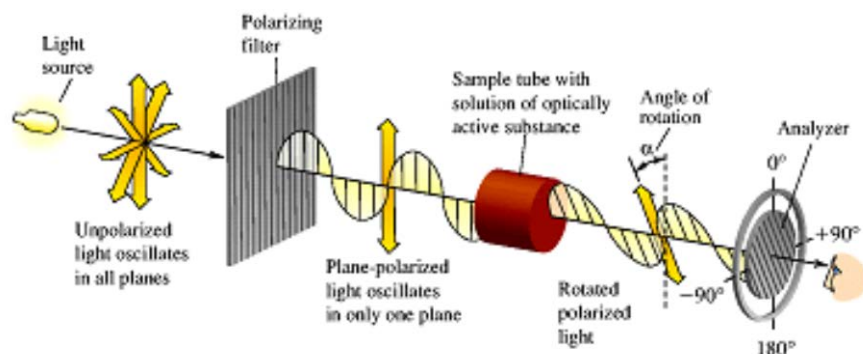


Slika 2.6: a. Četvorovalentni atom za koji su vezana četiri različita nehiralna liganda je asimetričan. b. Molekul 1,2-*trans*-disupstituiranog (istim ligandima) ciklopropana je disimetričan molekul jer ima osu simetrije C_2 . Oba molekula su hiralna jer nemaju refleksione elemente simetrije

⁸ Osa simetrije C_1 je element identičnosti, poseduju ga svi predmeti jer se rotacijom za 360° svaki predmet vraća u svoj prvobitni položaj.

2.1.2. Optička aktivnost

Optička aktivnost je osobina uzorka čiste supstance ili njenog rastvora da obrće ravan planarno polarizovane svetlosti⁹. Aparat kojim se meri optička aktivnost zove se polarimetar (Slika 2.7.).



Slika 2.7¹⁰. Natrijumova lampa (engleski: *light source*) emituje svetlost koja osciluje u svim ravnima. Nakon prolaska kroz filter engleski: *polarizing filter*) dobija se planarno polarizovana svetlost koja osciluje samo u jednoj ravni. Polarizovana svetlost prolazi kroz uzorak (engleski: *sample tube*) koji rotira ravan oscilovanja. Okretanjem analizatora (engleski: *analyzer*) odredi se ugao za koji je uzorak zarotirao ravan oscilovanja.

Posle prolaska kroz optički aktivan uzorak ravan oscilovanja elektromagnetnog zračenja biva zarotirana¹¹ za određeni ugao (α). Ako uzorak obrće ravan u smeru kretanja kazaljke na satu on je dekstrorotatorni (desnogiri) a ako rotira u suprotnom smeru on je levorotatorni (levogiri). Za označavanje dekstrorotatornih i levorotatornih jedinjenja koriste se oznake + i – (respektivno) koje se pišu u zagradi spred imena i odvajaju se crticom od njega. U starijoj literaturi su korišćene oznake *d* za dekstrorotatorna i *l* za levorotatorna jedinjenja. Po IUPAC-ovim pravilima upotreba ovih deskriptora je zabranjena.

Ugao rotacije planarno-polarizovane svetlosti (α) zavisi od:

- prirode supstance,
- dužine puta (*l*),

⁹ Svetlost je elektromagnetni talas čije električno i magnetno polje osciluju u svim pravcima. Prolaskom kroz polarizator (npr. Nicol-ova prizma) nastaje planarno polarizovana svetlost čije polje osciluje samo u jednoj ravni

¹⁰ P. Bruice, *Organic Chemistry*, Prentice Hall, New Jersey, 2001.

¹¹ Molekuli u tečnostima i gasovima su raspoređeni haotično, nasumice. Kod uzoraka molekula sa refleksionim elementima simetrije određeni broj molekula je orijentisan tako da se njihova ravan simetrije poklapa sa ravni u kojoj osciluje planarno polarizovana svetlost. Tako orijentisani molekuli ne rotiraju ravan polarizovane svetlosti, ali svi ostali rotiraju iako su ahiralni. Ipak, nakon prolaska svetlosti kroz ahiralni uzorak nema rezultujuće rotacije ravni jer zbog velikog broja molekula u uzorku i nasumičnog rasporeda ako ravan biva zarotirana na levu stranu od strane jednog molekula na svom daljem putu, interakcijom sa suprotno orijentisanim molekulom, biva vraćena u prvobitnu ravan. Kod hiralnih molekula postoji samo jedna orijentacija tako da planarno polarizovana svetlost interakcijom sa svakim hiralnim molekulom biva zarotirana za određeni ugao na istu stranu.

- koncentracije rastvora (c) ili gustine čiste supstance(d),
- temperature (t),
- rastvarača i
- talasne dužine (λ).

Da bi podaci, mereni na različitim aparatima, mogli da se porede uvedena je veličina specifična rotacija, $[\alpha]_D^t$, za čije izračunavanje se koriste izrazi:

- $[\alpha]_D^t = \alpha/cl$ za rastvore ili
- $[\alpha]_D^t = \alpha/dl$ za čiste supstance.

gde D označava talasnu dužinu od 589 nm, t temperaturu na kojoj je vršeno merenje, l dužinu kivete izraženu u dm, c koncentracija supstance izraženu u gcm^{-3} i d gustinu izraženu, takođe u gcm^{-3} . Specifična rotacija je ugao rotacije rastvora jedinjenja koncentracije 1 gcm^{-3} koji se nalazi u kiveti dužine 1 dm pri određenim vrednostima temperature i talasne dužine elektromagnetog zračenja. To je fizička konstanta jedinjenja koja se može koristiti kao kriterijum njihove čistoće. Često je potrebno uporediti vrednosti rotacije sličnih jedinjenja sa različitim molekulskim masama. U tu svrhu se koristi veličina molarna rotacija koja je definisana sledećom relacijom:

$[\Phi] = [\alpha] M/100$, gde je:

$[\Phi]$ - molarna rotacija, a M molekulska masa.

Ugao rotacije se može meriti na jednoj talasnoj dužini ili u funkciji promene talasne dužine svetlosti. Ako se merenje vrši na jednoj talasnoj dužini onda se, po konvenciji, koristi natrijumova D linja (589 nm). Tehnika merenja ugla rotacije kao funkcije promene talasne dužine naziva se optička rotaciona disperzija (ORD). Na apscisi se nanose vrednosti talasne dužine, a na ordinati vrednosti molarne rotacije. Grafik se zove ORD kriva. Enantiomeri daju krive koje se odnose kao predmet i lik u ogledalu u odnosu na apsicu.

Često dolazi do konfuzije pri upotrebi pojmova optička aktivnost i hiralnost. Izraz optička aktivnost treba koristiti za opisivanje fizičke, merljive osobine uzorka koji se sastoji iz nejednakog broja hiralnih molekula. Uzorak se može sastojati od molekula istog znaka rotacije, homohiralnih molekula, ali i od molekula suprotnih znaka rotacije, heterohiralnih. Hiralnost je osobina svakog pojedinačnog molekula. Za određivanje hiralnosti molekula dovoljno je analizirati njegove elementarne simetrije, nisu potrebna nikakva eksperimentalna merenja. Ako se u rastvoru nalazi jednak broj desno- i levorotirajućih molekula, rastvor nije optički aktivan iako je svaki pojedinačni molekul rastvorene supstance hiralan.

2.2. Stereoizomeri

Molekuli sa istom molekulskom formulom čiji se redosled vezivanja ili prostorni raspored atoma razlikuju zovu se izomeri (grčki: *isos*-jednako, isto; *meros*-deo). Konstiticioni izomeri se međusobno razlikuju po redosledu vezivanja atoma, konstituciji. Kada jedinjenja imaju istu konstituciju, ali se razlikuju po prostornom rasporedu atoma nazivaju se stereoizomeri. Ako se stereoizomeri odnose kao predmet i lik u ogledalu, onda su oni enantiomeri¹². Stereoizomeri čije se strukture ne odnose kao predmet i lik u ogledalu su diastereoizomeri¹³.

Osobine enantiomera:

- Strukture enantiomera se odnose kao predmet i lik u ogledalu i ne mogu se preklopiti.
- Nemaju refleksione elemente simetrije (ravan, refleksionu osu i centar simetrije), hiralni su.
- Reaguju jednako sa ahiralnim hemijskim i fizičkim agensima.
- Imaju iste fizičke konstante izuzev znaka ugla rotacije planarno polarizovane svetlosti.

Osobine diastereoizomera:

- Njihove strukture se ne odnose kao predmet i lik u ogledalu.
- Mogu biti hiralni ili ahiralni.
- Reaguju različito i sa hiralnim i sa ahiralnim hemijskim i fizičkim agensima.
- Imaju različite fizičke konstante.

¹² Koriste se i izrazi optički izomeri ili optički antipodi.

¹³ Često se koristi i izraz diastereomeri.

2.3. Racemat

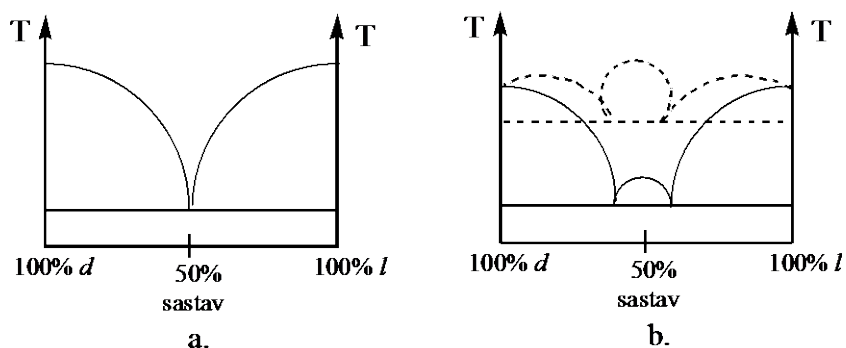
Rastvor koji sadrži jednake količine oba enantiomera ne pokazuje optičku aktivnost i zove se racemat. Označava se sa (\pm) ili (*RS*)¹⁴. U starijoj literaturi su se koristili izrazi: racemski oblik i racemska modifikacija.

Racemat u gasnoj i tečnoj fazi ima, izuzev optičke aktivnosti, osobine jednake osobinama enantiomera. Osobine kristala racemata zavise od međusobnog rasporeda molekula enantiomera u jediničnoj ćeliji kristalne rešetke. Postoje tri tipa kristalnih racemata.

Ako je jedinična kristalna ćelija izgrađena od nasumično raspoređenih molekula enantiomera, onda je to čvrst rastvor. Ako se jedinična ćelija sastoji samo od molekula jednog enantiomera onda se radi o konglomeratu. Jedinične kristalne ćelije racemskog jedinjenja se sastoje od parova enantiomera.

Najjednostavniji način prepoznavanja tipa kristalnih racemata je pomoću binarnih faznih dijagrama gde se na ordinati nanosi temperatura, a na apscisi sastav (Slika 2.7.) Tačka topljenja konglomerata je uvek niža od tačke topljenja enantiomera. Dodatkom jednog od enantiomera tačka topljenja raste.

Racemsko jedinjenje može imati nižu (Slika 2.7: b puna linija) ili višu tačku topljenja (Slika 2.7: b. isprekidana linija) od enantiomera. Tačka topljenja je uvek na maksimumu krive, a dodatak male količine jednog od enantiomera snižava tačku topljenja racemskog jedinjenja.



Slika 2.7: a. Fazni dijagram konglomerata; b. Fazni dijagram racemskog jedinjenja

Oko 90% racemata kristališe u obliku racemskog jedinjenja, preostalih 10% u obliku konglomerata. Broj racemata koji kristališe kao idealan čvrst rastvor je zanemarljiv. Tip kristalne forme racemata zavisi, ne samo od vrste jedinjenja već, i od uslova kristalizacije (temperature, pritiska, rastvarača).

IR spektri racemskog jedinjenja u čvrstoj fazi se razlikuju od odgovarajućih za enantiomere, dok su IR spektri konglomerata i enantiomera isti.

Ako smešu čine jednake količine levorotatornih (-) i dekstrorotatornih (+) enantiomera bliske strukture i sličnih uglova rotacije onda se takva smeša naziva kvaziracemat. Kvaziracemati obično pokazuju optičku aktivnost, izuzev kada se slučajno dogodi da

¹⁴ Ranije se koristila oznaka (*d,l*).

2. Konfiguraciona analiza

imaju iste vrednosti specifične rotacije. Primer kvaziracemata je ekvimolarna smeša (+)-2-bromobutana i (-)-2-hlorobutana.

Racemati se dobijaju:

- mešanjem jednakih količina enantiomera,
- sintezom iz ahiralnih prekursora pod ahiralnim uslovima ili
- racemizacijom jednog od enantiomera u reakcijama koje se odvijaju preko ahiralnih intermedijera ili prelaznih stanja.

Ako odnos enantiomera u smeši nije ekvimolarnan, enantiomerni višak, ee, odnosno optička čistoća se može izračunati na osnovu specifične rotacije smeše i enantiomera ili poznavanjem procentnog sastava smeše.

$$\% \text{ optičke čistoće} = 100[\alpha_{\text{izmereno}}] / [\alpha_{\text{enantiomera}}]$$

ili

$$ee_{\text{dekstrorotatornog enantiomera}} = (d-l)/(d+l), \text{ gde su}$$

d i l udeli jednog odnosno drugog enantiomera.

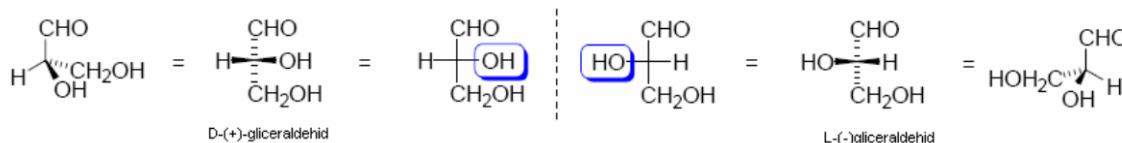
Sastav smeše neekvimolarnih količina enantiomera ili diastereoizomera se eksperimentalno može odrediti merenjem optičke aktivnosti, snimanjem NMR spektara u hirlnim rastvaračima, sa hirlnim "shift" ili "relaxation" reagensima, hromatografijom na enantioselektivnim stacionarnim fazama hromatografskih kolona, elektroforezom sa enantioselektivnim elektrolitima ili kinetičkim metodama baziranim na specifičnosti dejstva enzima.

2.4. Konfiguracija

Victor Meyer (1888. godina) je konfiguraciju definisao kao geometrijski aspekt strukture. Prema IUPAC (1979. godina) definiciji konfiguracija je prostorni raspored atoma u molekulu definisane konstitucije, ne uzimajući u obzir prostorni raspored koji nastaje kao posledica rotacije oko jedne ili više prostih veza.

Nepreciznost ove definicije je u samom pojmu proste veze¹⁵ i problema klasifikacije bifenila i sličnih struktura, kao i acikličnih amina. Ukoliko bi bio izostavljen deo definicije koji se odnosi na prostu vezu onda bi i svi konformacioni (Poglavlje 3.) stereoisomeri bili konfiguracioni. U ovom udžbeniku pojam konfiguracija se koristi u sledećem smislu: konfiguracija je prostorni raspored atoma u molekulu definisane konstitucije ne uzimajući u obzir prostorni raspored koji nastaje kao posledica toliko brze rotacije oko jedne ili više prostih veza da je nemoguće izolovati te hemijske vrste pod normalnim uslovima¹⁶. Prostom vezom se smatra ona koja ima takav karakter u najstabilnijoj Lewis-ovoj strukturi molekula. Ako je energetska barijera za transformaciju jedne hemijske vrste u drugu dovoljno visoka¹⁷, veća od 66,9 kJ/mol (16 kcal/mol), te hemijske vrste je moguće izolovati pod normalnim uslovima i njihovo puluvreme života je dovoljno dugo (0,2 s) da se mogu okarakterisati.

Do 1951. godine bila je poznata međusobna korelacija velikog broja hiralnih supstanci. Konfiguracija bilo kog hiralnog centra određena u odnosu na drugi hiralni centar nizom reakcija čiji je mehanizam poznat¹⁸ naziva se relativna konfiguracija¹⁹. Relativna konfiguracija je određivana u odnosu na (+)-gliceraldehid, hiralnu aldozu sa najmanjim brojem ugljenikovih atoma. Po konvenciji, dekstrorotatornom gliceraldehidu je pripisana struktura sa OH grupom na C2 sa desne strane Fischer-ove formule (orijentisane tako da se aldehidna grupa nalazi na vrhu formule) i označen je kao D-(+). Levorotatornom gliceraldehidu je pripisana struktura sa OH grupom na C2 sa leve strane u Fischer-ovoj formuli i označen je kao L-(-).



D i **L** su velika slova iste veličine kao i mala slova ostatka imena. Stereodeskriptore **D** i **L** ne treba mešati sa oznakama *d* i *l* ili + i - kojima se označava da li neki uzorak rotira ravan polarizovane svetlosti na desno ili levo. Uzorak koji se sastoji od molekula **D** konfiguracije može rotirati ravan polarizovane svetlosti na levo. Dakle, ne postoji korespondencija između **D** i **L** i *d* i *l* ili + i - oznaka. D-mlečna kiselina rotira ravan polarizovane svetlosti na levo.

¹⁵ Da li delokalizovane veze (primer C-N veze u amidima) tretirati kao proste ili dvostruke?

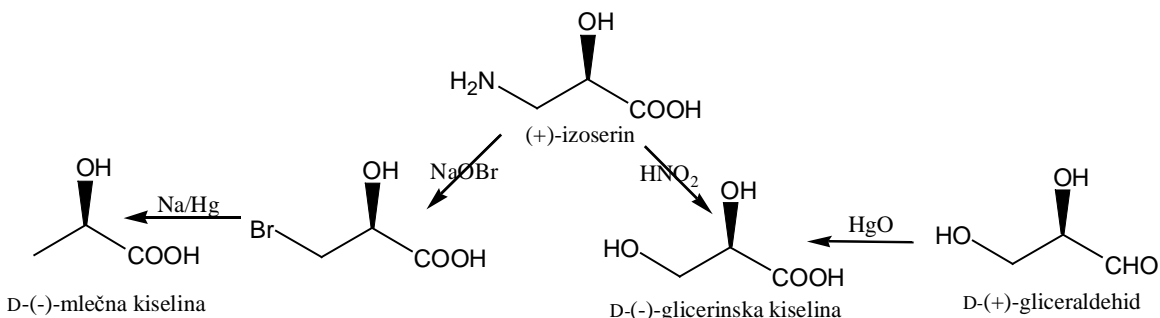
¹⁶ Sobna temperatura, 25°C i atmosferski pritisak, 760 mbar.

¹⁷ Neki autori za granicu uzimaju vrednost od 14, 20 ili 24 kcal/mol.

¹⁸ Poznat u tom smislu da li na hiralnom centru dolazi do promene konfiguracije ili ne.

¹⁹ Danas se pojam relativna konfiguracija koristi da se u jedinjenjima čija apsolutna konfiguracija nije poznata označi konfiguracija jednog hiralnog centra u odnosu na drugi hiralni centar u istom jedinjenju, tako da se pretpostavi da hiralni centar sa najnižim brojem ima *R* konfiguraciju.

2. Konfiguraciona analiza

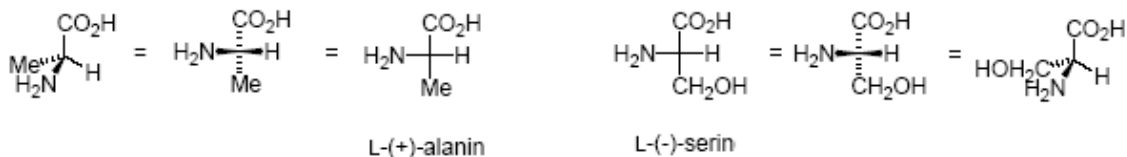


Shema 2.1. Reakcioni niz kojim je određena relativna konfiguracija (-)-mlečne kiseline

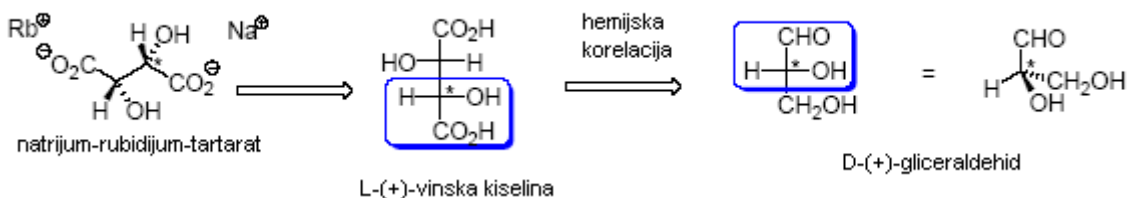
Fischer-ova konvencija, D, L- nomenklatura stereoisomera, se danas koristi samo u hemiji ugljenih hidrata i aminokiselina.

Kod monosaharida posmatra se hiralni C atom²⁰ koji je najudaljeniji od karbonilne grupe. Često se stavlja oznaka Dg i Lg da se naglasi referentno jedinjenje u odnosu na koje je izvršeno određivanje konfiguracije. Ako je supstituent na hiralnom centru na desnoj strani Fischer-ove formule radi se o **D** izomeru, a ako je na levoj strani radi se o **L** izomeru.

Za amino kiseline se koristi korelacija sa serinom. Posmatra se hiralni C atom koji je u susedstvu karboksilne grupe. Mogu se, ali ne moraju, koristiti stereodeskriptori Ds i Ls da se naglasi da je referentno jedinjenje serin. Ako je amino grupa na levoj strani Fischer-ove formule radi se o L-izomeru, a ako je na desnoj strani reč je o D-izomeru.



Bijvoet je 1951. godine primenom anomalnog rasipanja x-zraka²¹ na kristalima natrijumrubidijum-tartarata odredio njegovu apsolutnu konfiguraciju. S obzirom da je relativna konfiguracija tartarata bila poznata, ispostavilo se da je nasumice izabrana konfiguracija (+)-gliceraldehida tačna.



²⁰ C atom vezan za supstituente na takav način da se izmenom mesta bilo koja dva supstituenta dobija stereoisomer prvobitnog jedinjenja.

²¹ Ako je u molekulu prisutan atom velike atomske mase i koriste se x zruci talasne dužine bliske talasnoj dužini koju apsorbuje taj atom, dolazi do anomalnog rasipanja zračenja, dobijaju se dve trake nejednakog intenziteta na osnovu čega se određuje položaj supstituenta

Fischer-ova konvencija je, bez dodatnih pravila, primenljiva samo na jedinjenja sa jednim hiralnim C atomom. Chan, Ingold i Prelog su definisali pravila sistematske nomenklature apsolutne konfiguracije koja se naziva *R,S*-nomenklatura, *R,S*-sistem ili CIP sistem (Cahn and Ingold, 1951; Cahn et al., 1956, 1966; Prelog and Helmchen, 1982)²².

2.4.1. Apsolutna konfiguracija

Hiralnost molekula je uzrokovana prisustvom elementa hiralnosti: centar hiralnosti (hiralni, asimetrični centar), osa hiralnosti (hiralna osa) ili ravan hiralnosti (hiralna ravan). Hiralni centar je atom za koji je vezan set liganada u takvom prostornom rasporedu da onemogućava poklapanje sa slikom u ogledalu. Četvorovalentni atom je hiralni centar ako su za njega vezana četiri različita liganda. Jedinjenja sa hiralnim centrom se nazivaju centro-hiralnim jedinjenjima.

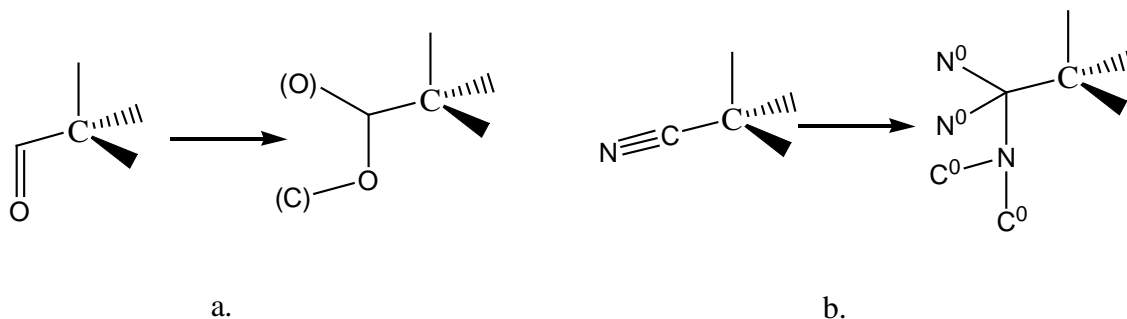
Osa hiralnosti je osa oko koje je prostorni raspored supstituenata takav da onemogućava poklapanje sa slikom u ogledalu. Jedinjenja sa osom hiralnosti se zovu aksijalno-hiralna jedinjenja. Primer aksijalno-hiralnih jedinjenja su tetrasupstituisani aleni sa parnim brojem kumulovanih dvostrukih veza ($abC=C=Cab$). Osa hiralnosti je prava koja prolazi kroz C atome kumulenskog sistema.

Ravan hiralnosti je planarni deo molekula povezan za ostatak molekula vezama koje sprečavaju torziju kojom bi taj planarni deo molekula ležao u ravni simetrije. Ravan hiralnosti *trans*-ciklooktena je ravan u kojoj se nalaze C atomi dvostruke veze i sva četiri atoma vezana za njih. Jedinjenja sa hiralnom ravni se zovu planarno-hiralna jedinjenja. Kod svih tipova hiralnosti potrebno je odrediti prioritet liganada koji se određuje na osnovu sekvencionih pravila. Opšta sekvencionna pravila su data u tekstu koji neposredno sledi, a posebna u poglavljima posvećenim pojedinim vrstama hiralnosti.

Opšta sekvencionna pravila:

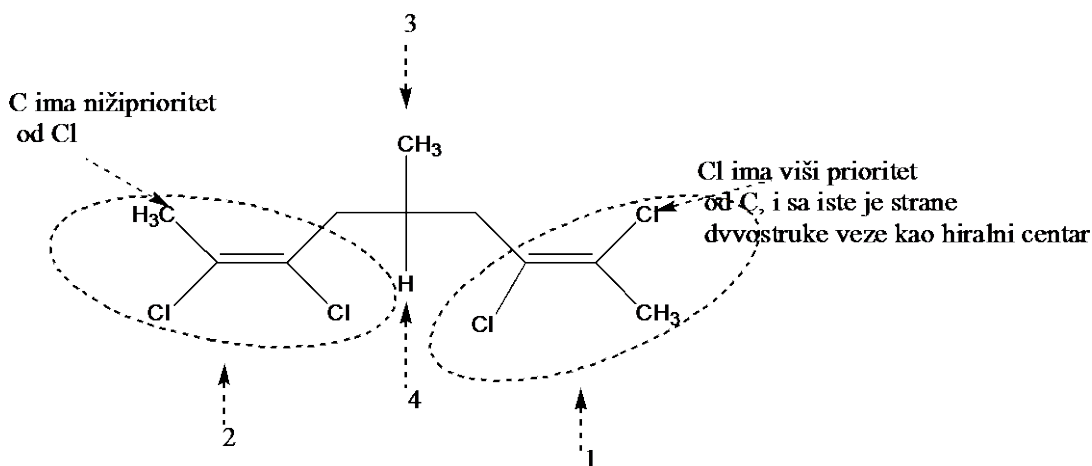
1. Neposredno vezani atom većeg atomskog broja ima viši prioritet u odnosu na atom manjeg atomskog broja. Primer: $H- < C- < N- < O- < Cl-$. (Izotopi istog elementa imaju viši prioritet ako imaju veću masu, ako je to jedina tačka razlike nakon primene ostalih pravila). Prilikom određivanja prioriteta nevezivnom elektronskom paru se pripisuje najniži prioritet. Tretira se kao supstituent sa atomskim brojem 0.
2. Ako dva neposredno vezana atoma imaju isti atomski broj posmatramo sledeći krug atoma do prve razlike, upoređujući najpre atome najvišeg prioriteta i idući putem najvišeg prioriteta. Primer: $CH_3- < C_2H_5- < ClCH_2- < BrCH_2-$.
3. Dvostruke i trostruke veze se tretiraju kao zasićene tako da se na svakom od atoma u dvostrukoj ili trostrukoj vezi dočrtaju još jedna ili dve veze i za njih se veže udvostručeni atom s drugog kraja veze. Udvostručeni atom se tretira kao atom za koji su vezana još tri liganda sa rednim brojem nula. Udvostručeni (fantomski) atom beleži se u zagradi ili sa indeksom 0 (Slika 2.8.).

²² Citirano iz E. Eliel, S. Wilen, L. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, New York, 1994.



Slika 2.8: a. Određivanje prioriteta karbonilne grupe. b. Određivanje prioriteta cijano grupe

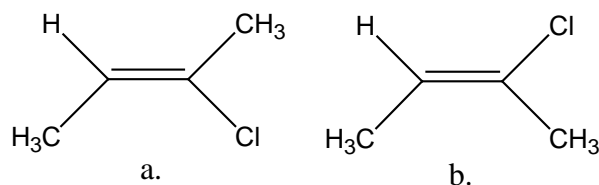
4. I realni i multiplicirani atom se tretiraju jednako sem u slučaju kada je to jedina tačka razlike posle primene svih ostalih pravila. U tom slučaju multiplicirani atom ima manji prioritet u odnosu na realni atom iste vrste.
5. Kod cikličnih jedinjenja, ako se prioritet ne može odrediti do tačke kada se posmatrana grana počne duplicirati, za zadnji atom u grani se veže fantomski atom jednak onome sa kojim je raskinuta veza.
6. Kod alkenkih liganda, ako je sve ostalo isto, veći prioritet ima alkenki ligand čiji se supstituent većeg prioriteta nalazi sa iste strane dvostruke veze kao i hiralni centar.



7. Aromatični prsteni se posmatraju kao Kekule-ove strukture.

2.4.1.1. Konfiguracija izolovane dvostruke veze

Imenom 2-hlor-2-buten definisana su dva jedinjenja, koja imaju isti redosled vezivanja atoma (istu konstituciju), ali različit prostorni raspored. Oni su međusobno stereoizomeri koji se ne odnose kao predmet i lik u ogledalu, dakle, oni su dijastereoizomeri. Oba jedinjenja imaju ravan simetrije pa nisu optički aktivna. Ova vrsta izomerije se naziva *cis-trans*-, *Z-E* - ili geometrijska izomerija.



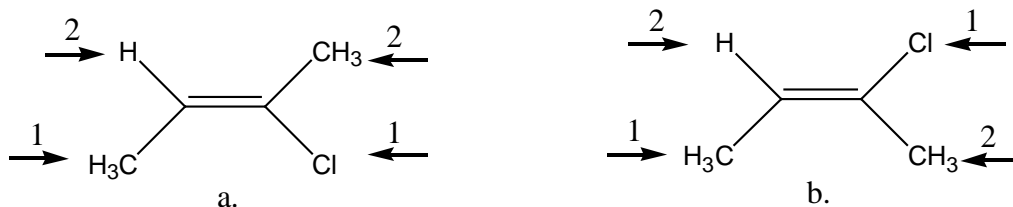
Slika 2.9. Stereoizomeri 2-hlor-2-butena

Za opisivanje relativnog položaja supstituenata vezanih za atome dvostruke veze dugo su se koristili deskriptori *cis* i *trans*. Ako se dva posmatrana supstituenta nalaze sa iste strane dvogube veze taj stereoizomer ima *cis* konfiguraciju (Slika 2.9.b.). Ako se dva posmatrana supstituenta nalaze sa suprotnih strana dvogube veze taj stereoizomer ima *trans* konfiguraciju (Slika 2.9.a.).

Cis i *trans* deskriptore je moguće jednoznačno primeniti samo ako se na atomima dvostruke veze nalazi makar jedan par istih supstituenata. U protivnom se mora definisati koja su dva supstituenta odabrana za određivanje konfiguracije. Za jednoznačno definisanje stereohemije na dvostrukoj vezi se koriste stereodeskriptori *Z* i *E*. Ova nomenklatura zasnovana je na primeni sekvencionih pravila.

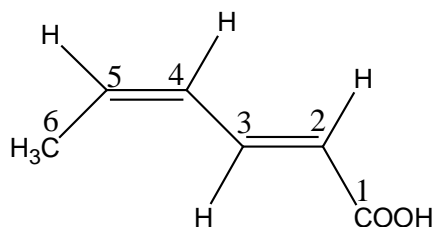
Postupak za određivanja *Z*, *E* konfiguracije:

1. Odrediti prioritet supstituenata vezanih za svaki atom alkenskog sistema primenjujući sekvencionna pravila.
2. Ako se supstituenti istog prioriteta nalaze sa iste strane dvostruke veze radi se o *Z* izomeru (nemački: *zusammen*, zajedno).
3. Ako se supstituenti istog prioriteta nalaze sa suprotnih strana dvostruke veze radi se o *E* izomeru (nemački: *entgegen*, nasuprot).
4. *Z* i *E* se pišu u *italic-u*, ispred celog imena, u zagradi i odvajaju crticom od ostatka imena.



Slika 2.10: a. *Trans*-2-hlor-2-buten (isti ligandi sa suprotne strane dvogube veze); (*Z*)-2-hlor-2-buten (ligandi stog prioriteta sa iste strane dvogube veze). b. *Cis*-2-hlor-2-buten (isti ligandi sa iste strane dvogube veze); (*E*)-2-hlor-2-buten (ligandi stog prioriteta sa suprotnih strana dvogube veze). Supstituent većeg prioriteta je označen sa 1, a supstituent manjeg prioriteta sa 2. Kao što se vidi, ne postoji podudaranje između oznaka konfiguracije *cis* i *Z* i *trans* i *E*.

5. Ako molekul sadrži nekoliko dvostrukih veza, tada se neposredno ispred svakog stereodeskriptora piše oznaka položaja za dotičnu dvostruku vezu po rastućoj vrednosti.

(2*E*,4*Z*)-2,4-heksadien-kiselina

2.4.1.2. Konfiguracija centrohiralnih jedinjenja

Uzrok asimetrije ili disimetrije centrohiralnih jedinjenja je centar hiralnosti²³. Atom za koji su vezani supstituenti u takvom prostornom rasporedu da onemogućavaju poklapanje sa slikom u ogledalu jeste centar hiralnosti. U tetraedarskoj strukturi (Xabcd) to je atom X za koji su vezana četiri različita supstituenta. Hiralni centri mogu biti: četvorokoordinacioni C, Si, Ge, N, P i As; trokoordinacioni S, P, As, Sb i azot sa fiksiranom strukturom, kao i metali u kompleksima.

Hiralni centar je specifičan slučaj stereogenog centra. Stereogeni centar je takav atom da promena mesta bilo koja dva supstituenta vezana za njega, pretvara to jedinjenje u njegov stereoisomer. Svaki hiralni centar je i stereogeni centar ali svaki stereogeni centar nije i hiralni. C2 i C3 u 2-hlor-2-butenu (Slika 2.9.) su stereogeni centri jer promena mesta dva supstituenta na C2 ili C3, ali ne i na C2 i C3 istovremeno, pretvara *Z* izomer u *E* i obrnuto. C2 i C3 Nisu hiralni centri jer je raspored liganada oko njih takav da je moguće poklapanje (*Z*)-2-hlor-2-butena sa njegovim ogledalskim odrazom. Isto važi i za (*E*)-2-hlor-2-buten.

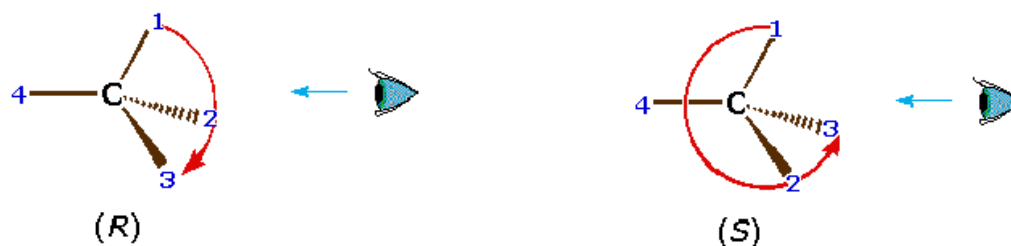
Za određivanje konfiguracije centrohiralnih jedinjenja potrebno je primeniti:

1. Sekvenciona pravila i
2. Pravilo posmatranja (engleski: *The Viewing Rule*).

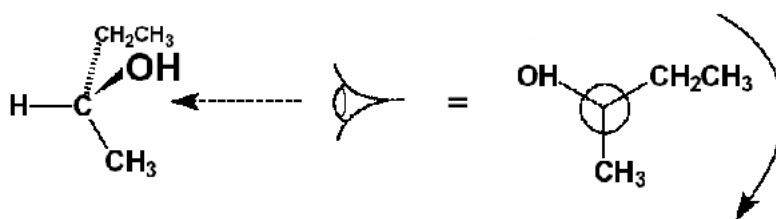
Primenom sekvencionih pravila se određuje prioritet supstituenata. Pravilo posmatranja kaže da se molekul posmatra duž veze hiralni centar-supstituent najnižeg prioriteta, pri čemu je hiralni centar bliži posmatraču.

Ako prioriteti opadaju u smeru kretanja kazaljke na satu radi se o *R* (latinski: *rectus*-desno) konfiguraciji, ako prioritet opada u smeru suprotnom od smera kretanja kazaljke na satu radi se o *S* (latinski: *sinister*-levo) konfiguraciji. Stereodeskriptori *R* i *S* se pišu u *italic*-u, u zagradi ispred celog imena i odvajaju se crticom od ostatka imena. Ako molekul sadrži nekoliko hiralnih centara, tada se neposredno ispred svakog stereodeskriptora koji se odnosi na dati stereocentar piše broj, po rastućoj vrednosti, koji označava položaj tog stereocentra, a zatim se ti isti brojevi ponavljaju u imenu jedinjenja da označe položaj supstituenata.

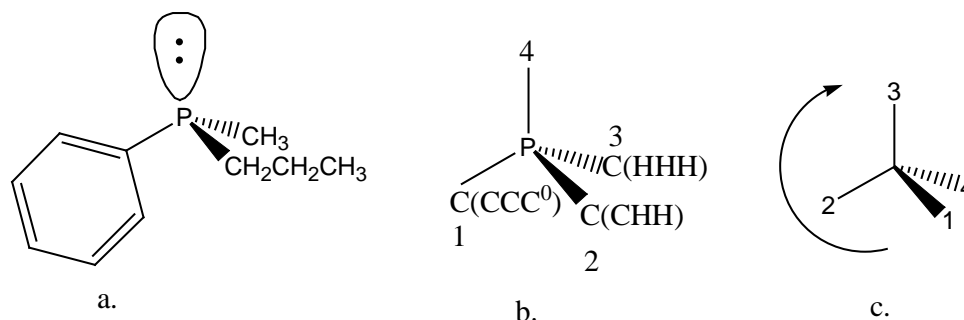
²³ Koriste se i izrazi hiralni centar ili asimetrični centar. Za njihovo označavanje na stereoformulama korišćena je zvezdica pisana kao superscript uz simbol elementa čiji atom je hiralni centar.



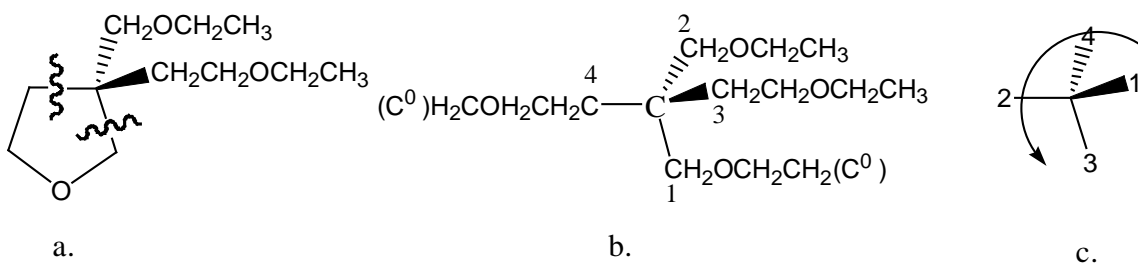
Slika 2.11. Ako prioriteta supstituenata, gledano sa suprotne strane od strane supstituenta sa najmanjim prioriteta (supstituent 4), opadaju u smeru kretanja kazaljke na satu radi se o *R* konfiguraciji, a ako opadaju u suprotnom smeru, hiralni centar ima *S* konfiguraciju



Slika 2.12. Konfiguracija hiralnog centra (atom C2) 2-butanola je *R* jer prioritet supstituenata [$O > C(CHH) > C(HHH) > H$] opada u smeru kretanja kazaljke na satu. Naziv prikazanog enantiomera 2-butanola je (*R*)-2-butanol.



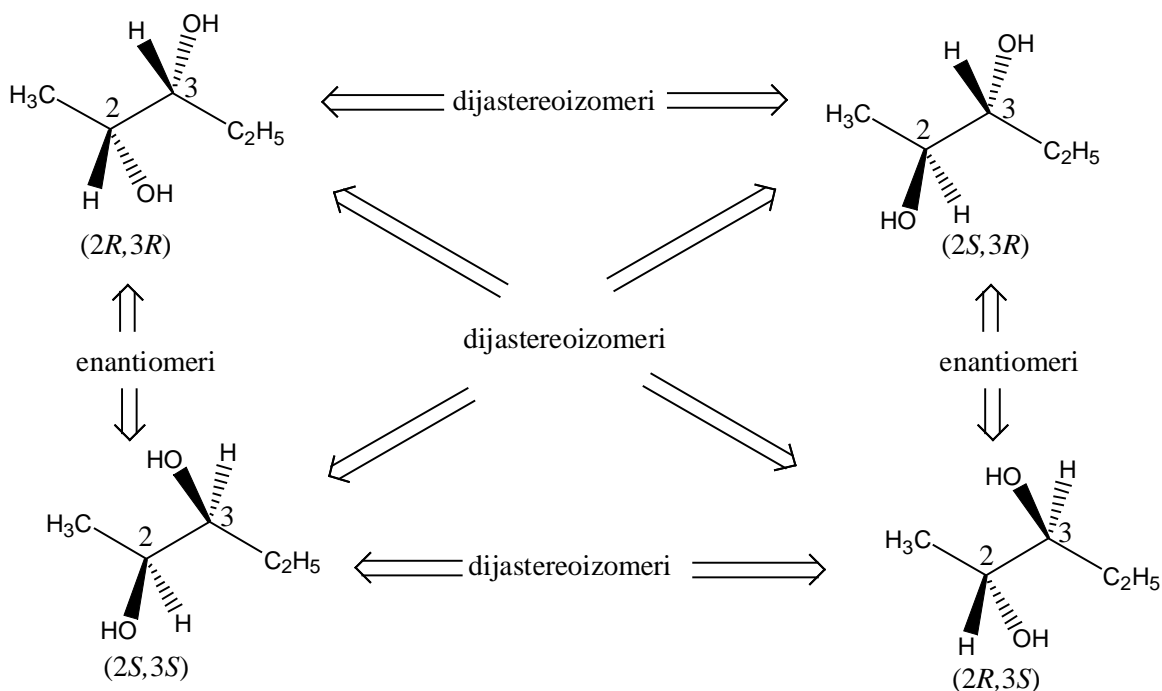
Slika 2.13: a. Fosfor je hiralni centar u molekulu fenil(metil)propilfosfina. Energetska barijera konverzije enantiomera trisupstituisanih fosfina je oko 30-35 kcal/mol (125,4-146,3 kJ/mol). b. Određivanje pririteta liganada u molekulu fenil(metil)propilfosfina. Nevezivni elektronski par ima najniži prioritet jer mu se pripisuje atomski broj 0. Najviši prioritet ima C atom fenil grupe jer je vezan za tri C atoma od kojih je jedan sa indeksom 0 (videti sekvenciona pravila). c. Simultanom zamenom mesta po dva supstituenta u parovima u formuli b. dobijena je formula u kojoj je supstituent najmanjeg prioriteta ispod ravni papira. Posmatranjem sa suprotne strane od supstituenta sa najmanjim prioriteta, dakle, odozgo, vidi se da prioritet supstituenata opada u smeru kretanja kazaljke na satu pa prikazani enatiomer ima *R* konfiguraciju.



Slika 2.14. Prioritet liganada na hiralnom C3 3-(2-etoksietil)-3-(1-etoksimetil)-oksaciklopentana ne može se odrediti do tačke kada se posmatrana grana počne duplicirati pa se za C4 i C2 veže fantomski C, videti sekvenciona pravila). b. Prioritet supstituenata na C3 (fantomski C ima prednost u odnosu na H). c. Simultanom zamenom mesta po dva supstituenta u parovima u formuli b. dobijena je formula u kojoj je supstituent najmanjeg prioriteta ispod ravni prstena. Posmatranjem sa suprotne strane od supstituenta sa najmanjim prioritetom, dakle, odozgo, vidi se da prioritet supstituenata opada u smeru suprotnom od kretanja kazaljke na satu pa prikazani enatiomer ima *S* konfiguraciju.

2.4.1.2.a. Konfiguracija jedinjenja sa dva i više hiralnih centara

Molekul koji ima n konstituciono različitih hiralnih centara može egzistirati u maksimalno 2^n prostorno različitih oblika, stereoizomera. 2,3-Pentandiol ima dva hiralna centra (C2 i C3). Ukupan broj stereoizomera je 2^2 .

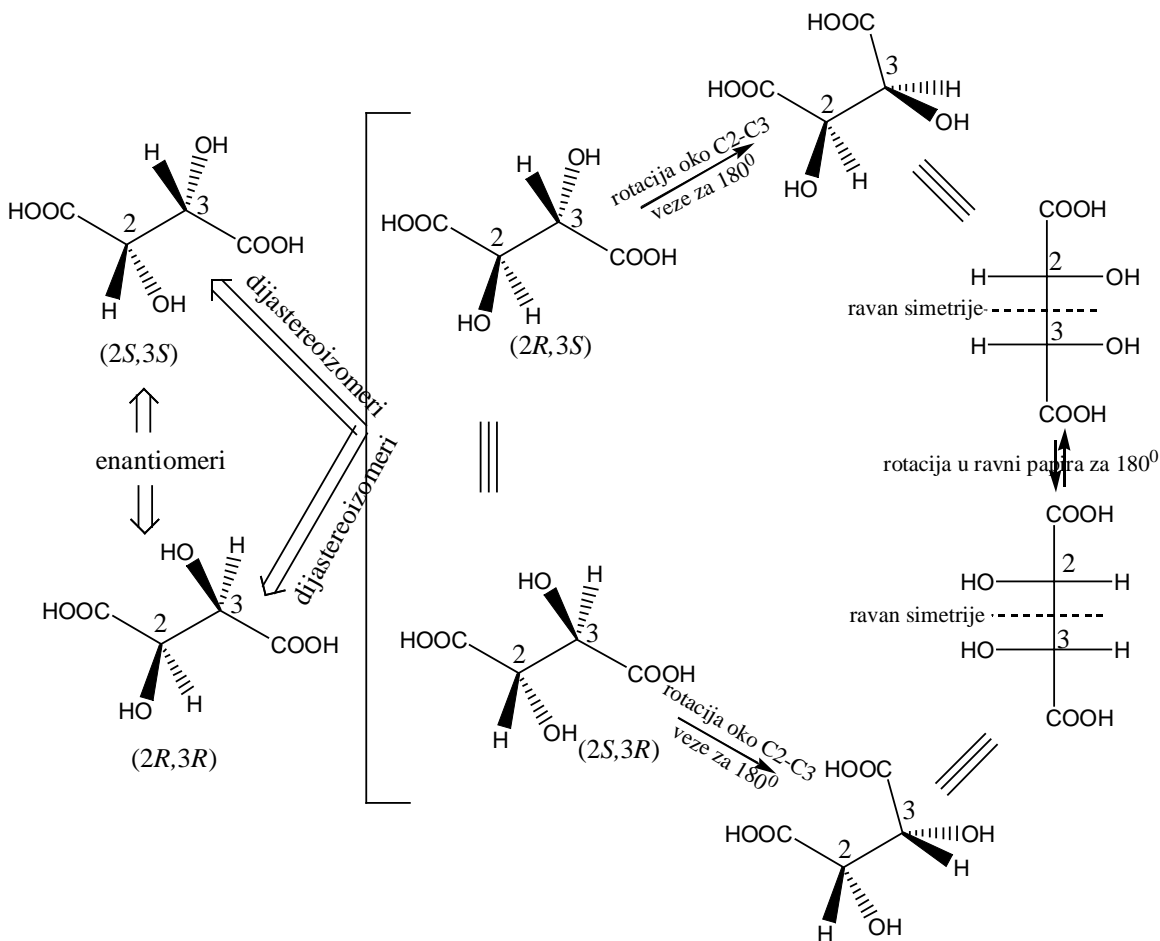


Slika. 2.15. Stereoizomeri 2,3-pentandiola i njihov međusobni odnos

Dijastereoizomeri koji imaju suprotnu konfiguraciju samo na jednom od dva ili više hiralnih centara nazivaju se epimeri²⁴.

Ako su stereocentri konstituciono jednaki broj stereoizomera je manji od 2^n , jer su neki od izomera simetrični. Broj stereoizomera je manji od 2^n i u slučajevima kada neki od stereoizomera ne može postojati usled velikog sternog napona.

²⁴ Prvobitno se ovaj pojam koristio da se njime označe aldopentoze suprotnih konfiguracija na C2.

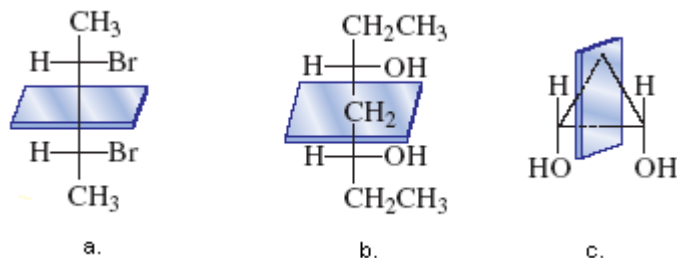


Slika 2.15. Stereoizomeri vinske kiseline (2,3-dihidroksibutan-1,4-dikiselina) i njihov međusobni odnos

Vinska kiselina ima dva hiralna centra, a samo tri stereoizomera. $(2S,3S)$ -2,3-dihidroksibutan-1,4-dikiselina i $(2R,3R)$ -2,3-dihidroksibutan-1,4-dikiselina su enantiomeri. $(2S,3R)$ -Vinska kiselina je ahiralan molekul koji se može poklopiti sa svojim likom u ogledalu ($2R,3S$)-vinskom kiselinom, što znači da su $(2S,3R)$ - i $(2R,3S)$ -vinska kiselina isto jedinjenje koje se imenuje se kao *mezo*-vinska kiselina. Stereodeskriptor *mezo* se piše u *italic*-u i odvojen je crticom od ostatka imena, a označava ahiralni diastereoizomer iz grupe stereoizomera od kojih je najmanje jedan hiralan. Treba razlikovati *mezo* jedinjenja od racemata. Kod *mezo*-jedinjenja odsustvo optičke aktivnosti je posledica simetrije molekula. Kod racemata odsustvo optičke aktivnosti potiče od intermolekulske kompenzacije jednakog broja levo i dekstrorotirajućih molekula.

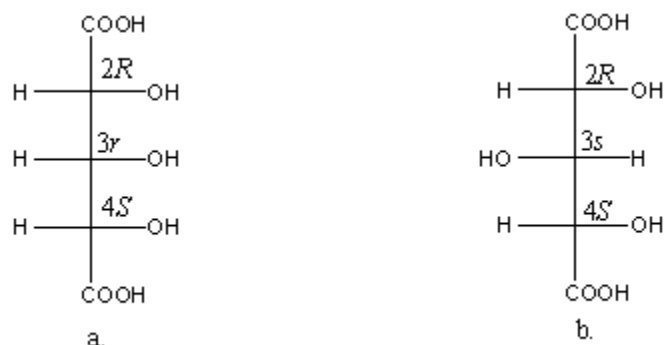
Za identifikaciju *mezo*-jedinjenja su pogodne Fischer-ove formule. Iz Fischer-ovih formula $(2S,3R)$ - i $(2R,3S)$ -vinske kiseline (Slika 2.15) je očigledno da one predstavljaju isti molekul i da taj molekul ima ravan simetrije. Na Fischer-ovim formulama *mezo*-vinske kiseline hidroksilne grupe se nalaze sa iste strane vertikalnog niza. Za ovakav položaj supstituenata na dva susedna hiralna centra organski hemičari često koriste

stereodeskriptor *eritro*²⁵. Ako se isti ili slični supstituenti na susednim hiralnim centrima na Fischer-ovoj formuli nalaze sa suprotnih strana vertikalnog niza koristi se stereodeskriptor *treo*. Ovi stereodeskriptori se pišu u italic-u i odvajaju se crticom od ostatka imena.



Slika 2.16: a. *mezo*-2,3-dibrombutan, b. *mezo*-3,5-heptandiol i c. *mezo*-1,2-ciklopropandiol

Ribarna i ksilarna kiselina su *mezo*-steroizomeri 2,3,4-trihidroksipentan-1,5-dikiseline. Za C3 obe kiseline, pored dva različita liganda (H i OH), vezana su i dva liganda koji se razlikuju samo po konfiguraciji. Ovakav atom koji je vezan za četiri različita liganda, od kojih se dva razlikuju jedino po konfiguraciji, se zove pseudohiralni centar. Za označavanje konfiguracije pseudoasimetričnog centra se koriste stereodeskriptori *r* i *s*, pri čemu se pored pravila za određivanje *R*- i *S*-konfiguracije, primenjuje i dodatno pravilo da supstituent *R*-konfiguracije ima prioritet u odnosu na supstituent *S*-konfiguracije.

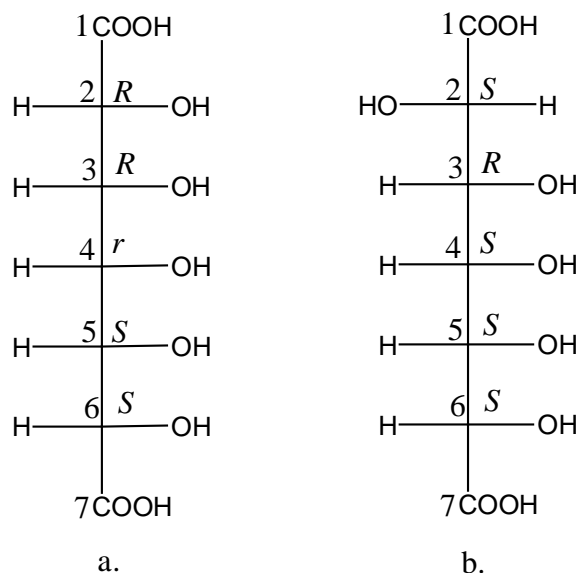


(2*R*,3*r*,4*S*)-2,3,4-trihidroksipentan-1,5-dikiselina

(2*R*,3*s*,4*S*)-2,3,4-trihidroksipentan-1,5-dikiselina

Slika 2.17. C3 u molekulu ribarne (a.) i ksilarne (b.) kiseline je pseudohiralni centar

²⁵ Raspored liganada kao u eritrozi.



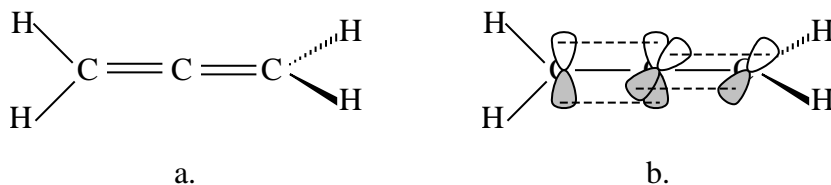
Slika 2.18: a. $(2R,3R,4r,5S,6S)$ -2,3,4,5,6-pentahidriksiheptan-1,7-dikiselina je ahiralna (*mezo*-). C4 je pseudohiralni centar i ima *r*-konfiguraciju jer $R,R > S,S$. b. $(2S,3R,4S,5S,6S)$ -2,3,4,5,6-pentahidriksiheptan-1,7-dikiselina je hiralna. Hiralni centar, C4, ima *S*-konfiguraciju jer supstituent sa hiralnim centrima iste konfiguracije ima prednost u odnosu na supstituent sa hiralnim centrima različitih konfiguracija ($S,S > R,S$). Ovo pravilo ima prednost u odnosu na pravilo da supstituent *R*-konfiguracije ima prednost u odnosu na supstituent *S*-konfiguracije.

2.4.1.3. Konfiguracija aksijalnih jedinjenja

Stereoizomerizam koji je posledica neplanarnog rasporeda četiri grupe u parovima oko ose hiralnosti se zove aksijalna hiralnost. Osa hiralnosti je osa oko koje je prostorni raspored supstituenata takav da onemogućava poklapanje sa slikom u ogledalu. U ovu grupu jedinjenja spadaju neki: aleni, spirani, alkilidencikloalkani i bifenili.

2.4.1.3.a. Konfiguracija alena

Aleni tj., kumuleni su jedinjenja sa kumulovanim (neposredno jedna do druge) dvostrukim vezama. Prvi član tog homologog niza je alen.

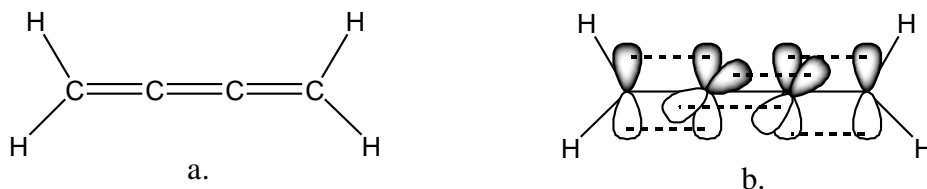


Slika 2.19: a. Strukturna formula alena, 1,2-propadiena b. Način preklapanja *p* orbitala u molekulu alena

Središnji ugljenikov atom alena je *sp* hibridizovan. Sigma veze na krajnjim C atomima se nalaze u ravnima koje su normalne jedna na drugu. Kod svih kumulovanih poliena koji sadrže paran broj dvostrukih veza supstituenti na krajnjim C atomima leže u međusobno

normalnim ravnima.

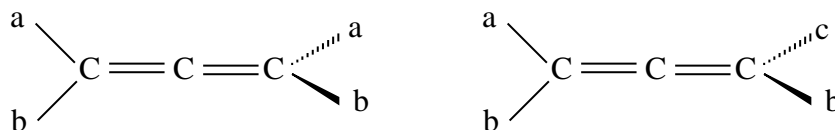
Kod kumulovanih diena sa neparnim brojem dvostrukih veza supstituenti na krajnjim C atomima leže u istoj ravni. Zato, kumulovani dieni sa neparnim brojem dvostrukih veza pokazuju *cis-trans* izomeriju ali ne i aksijalnu hiralnost jer kao i kod alkena sa izolovanim dvostrukim vezama uvek postoji ravan simetrije u kojoj leže supstituenti na krajnjim C atomima kumulenskog dela molekula.



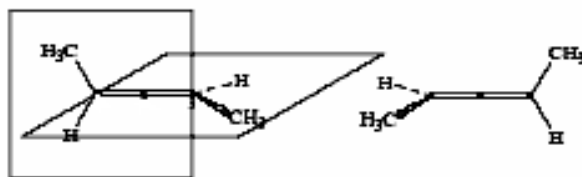
Slika 2.20: a. U molekulu 1,2,3-butatriena H atomi na krajnjim C atomima leže u istoj ravni. b. Način preklapanja p orbitala u molekulu 1,2,3-butatriena



Slika 2.21: a. Supstituisani alen sa dva ista supstituenta (a i a) na jednom kraju molekula. b. Supstituisani alen sa dva ista supstituenta na jednom kraju molekula nije hiralan jer ima ravan simetrije u kojoj leže različiti supstituenti (b i c) i polovi ugao na kraju molekula sa istim supstuentima (a i a)



Slika 2.22. Kumuleni sa parnim brojem C atoma pokazuju aksijalnu hiralnost ako su na oba kraja jedinjenja vezani različiti supstituenti.



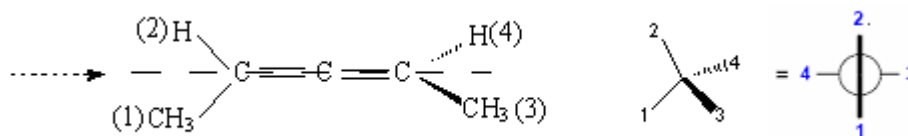
Slika 2.23. Enantiomerni par 2,3-pentadiena.

Određivanje R , S konfiguracije optički aktivnih alena zasniva se na sledećim pravilima:

1. Posmatra se u pravcu ose hiralnosti. Svejedno je koji se smer izabere, s leva na desno ili obrnuto. Važno je samo izabrati smer pre određivanja prioriteta supstuentata.

2. Konfiguraciona analiza

2. Prioritet supstituenata se određuje tako da par supstituenata bližih posmatraču ima prioritet u odnosu na udaljeniji par, bez obzira na sekvenciona pravila. Prioritet supstituenta u okviru bližeg, odnosno udaljenijeg para se određuje na osnovu sekvencionih pravila.
3. Nacrtati klinastu ili Newman-ovu formulu tako da su atomi kumulenskog sistema superponirani u jedan.
4. Posmatrati sa suprotne strane od strane supstituenta sa najnižim prioritetom.
5. Ako prioriteti supstituenata opadaju u smeru kazaljke na satu, posmatrano iz suprotnog pravca od strane supstituenta sa najmanjm prioritetom, kumulen ima *R*-konfiguraciju. Ako prioritet opada u smeru suprotnom od smeru kretanja kazaljke na satu kumulen je *S*-konfiguracije.

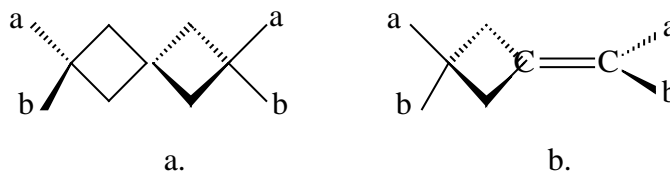


Slika 2.24. (*R*)-2,3-dien penta [(*M*)- penta-2,3-dien]

Mogu se, ali ne moraju, koristiti stereodeskriptori *Ra* i *Sa* da se naglasi da se radi o aksijalnoj hiralnosti. Konfiguracija aksijalno hiralnih jedinjenja se može označiti i stereodeskriptorima *P* i *M*. Posmatraju se samo ligandi najvećeg prioriteta na bližem (1) i udaljenijem kraju (3) kumulenskog dela molekula. Ako prioritet opada u smeru kretanja kazaljke na satu radi se o *P* (plus) konfiguraciji a ako opada u suprotnom o *M* (minus). Podudaranje *Ra* i *M*, kao i *Sa* i *P* konfiguracije je opšte.

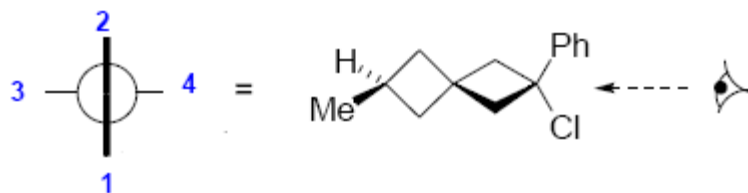
2.4.1.3.b. Konfiguracija spirana i alkiledencikloalkana

Ako su supstituenti u spiranskom ili cikloalkilidenskom molekulu raspoređeni na takav način da se molekul ne može poklopiti sa svojim likom u ogledalu onda je takav molekul aksijalno hiralan.



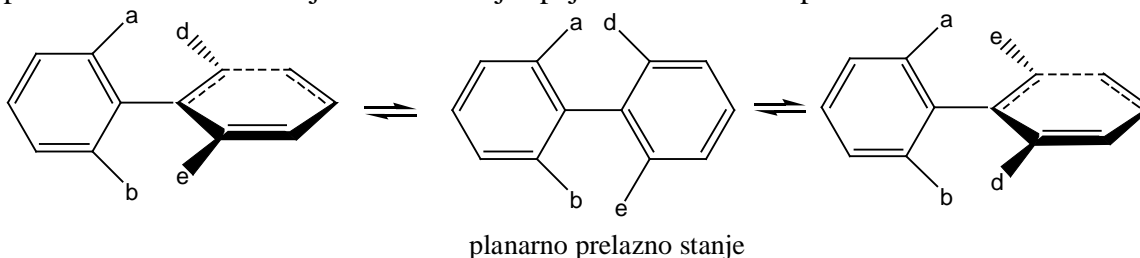
Slika 2.25: a. Hiralni tetrasupstituisani spiro[3.3]heptan. b. Hiralni tetrasupstituisani alkilidenciklobutan

Konfiguracija spirana i alkilidenspirana se određuje kao kod kumulena.

Slika 2.26. (*S*)-2-fenil-2-hlor-6-metilspiro[3.3]heptan

2.4.1.3.c. Konfiguracija bifenila

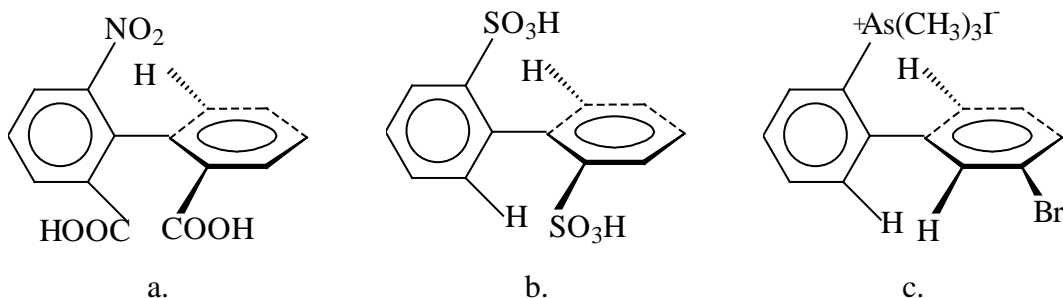
Ako *orto*-supstituisani bifenil ima takav raspored supstituenata da nije moguće poklapanje sa njegovom slikom u ogledalu i ako su supstituenti voluminozni toliko da je njegovo poluvreme života dovoljno dugo²⁶ onda je takav bifenil aksijalno hiralan. Ovaj oblik stereoizomerije zove se atropizomerija (grčki: *a-ne* i *tropos*-obrtanje) jer je posledica otežane rotacije oko veze koja spaja dva benzenova prstena.

Slika 2.27. Interkonverzija enantiomera tetra-*orto*-supstituisanih bifenila preko planarnog prelaznog stanja

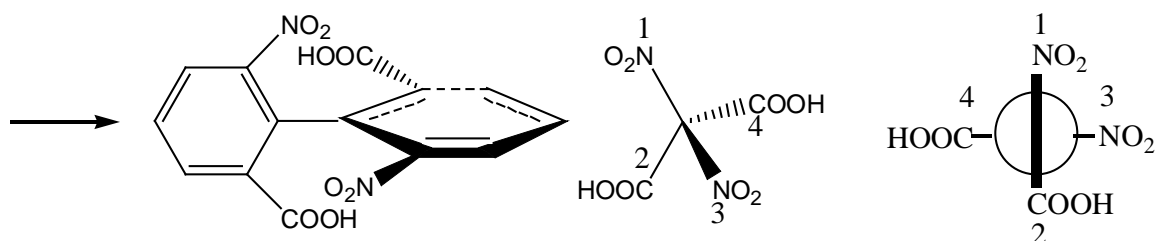
Većina *orto*-tetrasupstituisanih bifenila pokazuje atropizomeriju, sem ako je na svakom od prstena jedan od *orto*-supstituenata fluor ili metoksi grupa, jer ove grupe nisu toliko voluminozne da poluvreme života bude dovoljno dugo. Mera voluminoznosti supstituenata su njihovi van der Waals-ovi poluprečnici. Voluminoznost supstituenata opada u nizu: I>Br>>CH₃>Cl>NO₂>COOH>>OCH₃>F>H. Neki supstituenti su dovoljno voluminozni da su i tri-, di- i mono-*orto*-supstituisani bifenili aksijalno hiralni (Slika 2.28.). Apsolutna konfiguracija se određuje kao kod kumulena.

Racemizacija atropizomera podrazumeva prolazak kroz planarno prelazno stanje u kome su uglovi *orto*-veza jako deformisani zbog voluminoznosti supstituenata. Ako je u *meta*-položaju vezan supstituent on otežava tu deformaciju, pa je energetska barijera interkonverzije enantiomera veća u odnosu na bifenil bez *meta*-supstituenta. Ovaj efekat *meta*-supstituenata se zove potporni efekat.

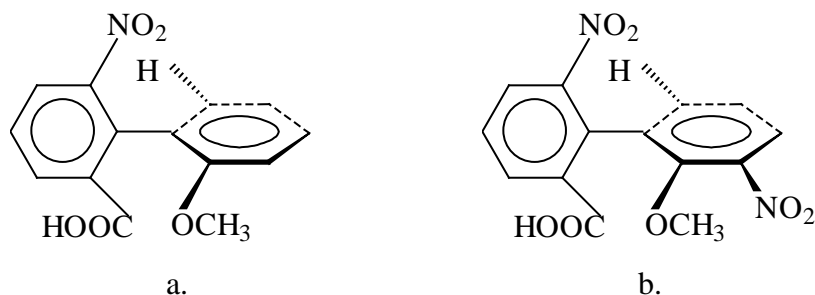
²⁶ Predloženo je (Öki, 1983) da se pod dovoljno dugim poluvremenom života za atropizomere smatra 1000 s (16,7 min). Energetska barijera interkonverzije enantiomera za ovo poluvreme je 22,3 kcal/mol (93,3 kJ/mol) na 300 K; 26,2 kcal/mol (109,6 kJ/mol) na 350 K i 14,7 kcal/mol (61,5 kJ/mol) na 200 K. Većina autora smatra da je energetska barijera interkonverzije atropizomera od oko 19 kcal/mol (oko 80 kJ/mol) na 298 K (25 °C, sobna temperatura) dovoljna za postojanje atropizomerizma.



Slika 2.28.: a. 6-nitrodifenil-2,2'-dikiselina je hiralni trisupstituisani biphenilni derivat; b. bifenil-2,2'-disulfonska kiselina je hiralni disupstituisani biphenilni derivat i c. 3'-bromdifenil-2-(trimetilarsonijum-jodid) je mono-*orto*-supstituisani optički aktivan biphenilni derivat

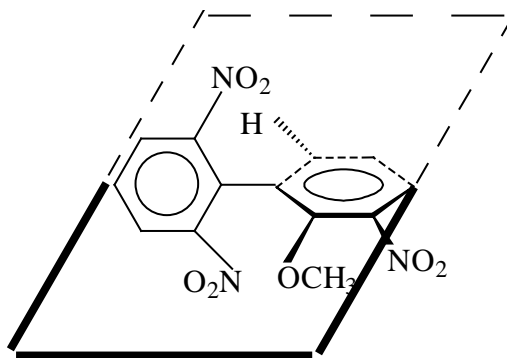


Slika 2.29. (-)-6,6'-dinitrobifenil-2,2'-dikiselina je *S* konfiguracije



Slika 2.30. Poluvreme života (*S*)-2'-metoksi-6-nitrobifenil-2-kiseline (a.) u etanolu na 25°C je 9,4 minuta, dok je za (*S*)-2'-metoksi-3',6-dinitrodifenil-2-kiselinu pod istim uslovima poluvreme života 1905 minuta zbog meta-potpornog efekta nitro-grupe

Rotacija oko proste veze koja spaja dva benzenova prstena *orto*-supstituisanih biphenila može biti sprečena voluminoznošću supstituenata, a da jedinjenje ipak ne bude hiralno ako ima ravan simetrije. Takav slučaj je kod biphenila koji makar na jednom prstenu imaju tako raspoređene supstituente koji omogućavaju postojanje ravni simetrije koja je normalna na ravan prstena koji sadrži iste supstituente.



Slika 2.31. 2`-metoksi-2,6,3`-trinitrobifenil nije hiralan jer ima ravan simetrije

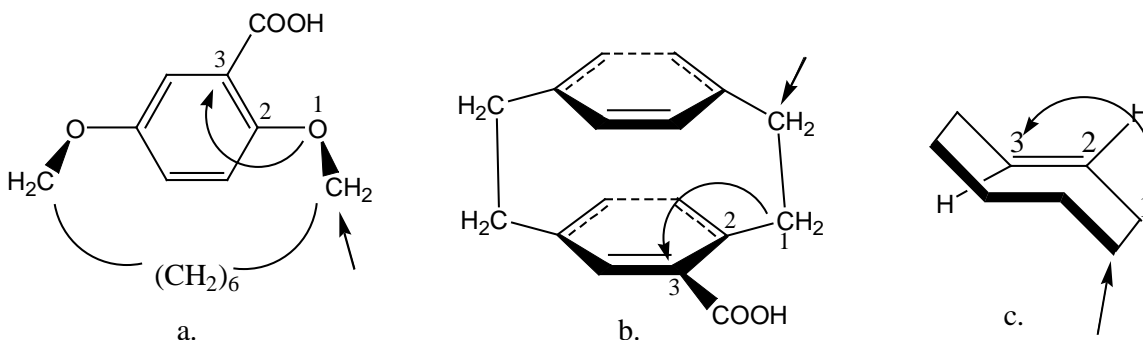
2.4.1.4. Konfiguracija planarno-hiralnih jedinjenja

Element hiralnosti planarno-hiralnih jedinjenja je ravan hiralnosti odnosno hiralna ravan. Hiralna ravan sadrži najveći broj atoma molekula i tako je locirana da uvođenje supstituenta u toj ravni eliminiše ravan simetrije koja je normalna na tu ravan. Deo molekula koji leži u hiralnoj ravni je povezan za ostatak molekula tako da je otežana rotacija, uvrtnje oko hiralne ravni. Planarnu hiralnost pokazuju neka *ansa*-jedinjenja, paraciklofani i *trans*-ciklookten (Slika 2.32.).

Ansa-jedinjenja (latinski: *ansa*, ručica, drška) imaju most $-O-(CH_2)_n-O-$ čiji su krajevi vezani za *para*-pložaje benzenovog prstena. Ako je $n \leq 10$ rotacija benzenovog prstena oko dioksametilenskog mosta je toliko spora da jedinjenje pokazuje atropizomeriju. Hiralna ravan *ansa*-jedinjenja je ravan u kojoj se nalazi benzenov prsten sa neposredno za njega vezanim supstituentima (Slika 2.32: a.). Jedinjenje ne bi bilo hiralno da nema karboksilnu grupu na benzenovom jezgru jer bi imalo ravan simetrije normalnu na ravan u kojoj leži benzenov prsten.

Paraciklofani su jedinjenja u kojima su *para*-položaji dva benzenova prstena povezana metilenskim mostovima. Najmanji izolovani paraciklofan je [2.2]paraciklofan (Slika 2.32:b.). Brojevi u uglastoj zagradi označavaju broj metilenskih grupa u mostovima. Hiralna ravan paraciklofana je više supstituisani benzenov prsten.

Ravan hiralnosti *trans*-ciklooktena je ravan u kojoj se nalaze trigonalno hibridizovani C atomi i atomi neposredno vezani za njih.



Slika 2.32: a. Ansa-jedinjenje ima *R*- odnosno *P*-konfiguraciju b. paraciklofan ima *S*-odnosno *M*-konfiguraciju i c. *trans*-ciklooktenu *S*- odnosno *M*-konfiguraciju. Pilot-atom je označen strelicom.

Konfiguracija planarno-hiralnih jedinjenja se određuje na osnovu sledećih pravila:

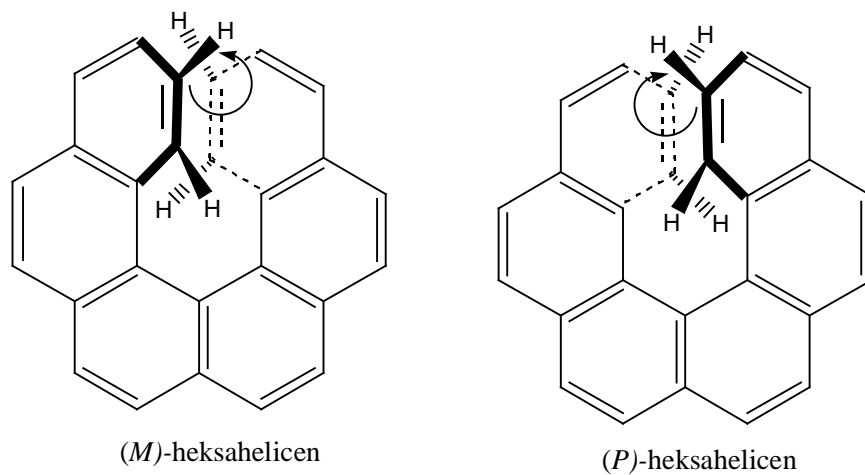
- Odredi se pilot-atom (na slici 2.32. označen strelicom). To je atom koji nije u hiralnoj ravni ali je vezan za atom koji je u hiralnoj ravni. Ako postoji više mogućnosti bira se onaj atom koji je najbliži atomu višeg prioriteta u skladu sa sekvencionim pravilima.
- Odredi se niz od tri atoma u hiralnoj ravni po sekvencionim pravilima, počevši od atoma neposredno vezanog za pilot-atom.
- Ako prioriteti opadaju u smeru kretanja kazaljke na satu, posmatrano od pilot atoma, jedinjenje ima *R* konfiguraciji. Ako prioritet opada u suprotnom smeru od smera kretanja kazaljke na satu radi se o *S* konfiguraciji.
- Za označavanje stereochemije planarnih jedinjenja mogu se, ali ne moraju, koristiti i stereodeskriptori: *R_p* i *S_p*.
- Konfiguracija planarno hiralnih jedinjenja se može označiti i stereodeskriptorima *P* i *M*.
- Posmatra se opadanje prioriteta iz pravca pilot atoma.
- Ako prioritet opada u smeru kretanja kazaljke na satu radi se o *P* konfiguraciji, a ako opada u suprotnom o *M*. Podudaranje *R_p* i *P*, kao i *S_p* i *M* konfiguracije je opšte.

2.4.1.4. Konfiguracija heksahelicena

Molekul heksahelicena ne može bit planaran, jer bi se vodonikovi atomi na krajnjim benzenovim prstenovima preklopili. Zato zauzima oblik zavrtanja (heliksa) sa uglom od $58,5^{\circ}$ između krajnjih benzenovih prstenova. Molekul heksahelicena koji se uvrće ulevo i molekul koji se uvrće udesno se odnose kao predmet i lik u ogledalu i ne mogu se poklopiti, enantiomeri su. Heksahelicen ima vrlo visoku vrednost specifične rotacije od 3600° . Ova vrsta hiralnosti se naziva helikoidna hiralnost. Za opisivanje konfiguracije helikoidno-hiralnih jedinjenja se koriste stereodeskriptori *P* i *M*.

Heliks se posmatra iz pravca ose oko koje se vrši uvrtnje (za molekul heksahelicena na

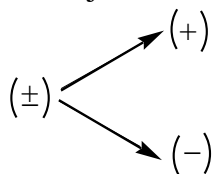
slici to je osa koja je normalna na ravan papira). Veći prioritet ima kraj heliksa koji je bliži posmatraču (za molekul heksahelicena na slici to je benzenov prsten iznad ravni papira). Posmatra se udaljavanje spirale uzimajući u obzir manji torzioni ugao. Heliks ima *M* (*minus*) konfiguraciju ako se spirala udaljava od posmatrača u smeru suprotnom od smeru kretanja kazaljke na satu, a *P* (*plus*) konfiguraciju ako se udaljava u smeru kretanja kazaljke na satu.



Slika 2.33. Enantiomerni par heksahelicena

2.5. Razlaganje racemata

Razdvajanje racemata na enantiomere naziva se razlaganje racemata ili rezolucija. Enantiomeri imaju iste tačke ključanja i rastvorljivost u ahiralnim rastvaračima, pa ih je nemoguće razdvojiti frakcionom destilacijom, kristalizacijom ili hromatografijom na ahiralnoj stacionarnoj fazi. Jedine mogućnosti koje se mogu iskoristiti su osobina racemata da kristališe kao konglomerat i svojstvo enantiomera da u reakcijama sa hiralnim reagensima reaguju različitim brzinama dajući dijastereoizomerne proizvode. Postoje tri načina rezolucije: mehaničko odvajanje kristala (spontano razlaganje), biohemijska metodam i razlaganje preko dijastereoizomera.



Shema 2.2. Razlaganje racemata

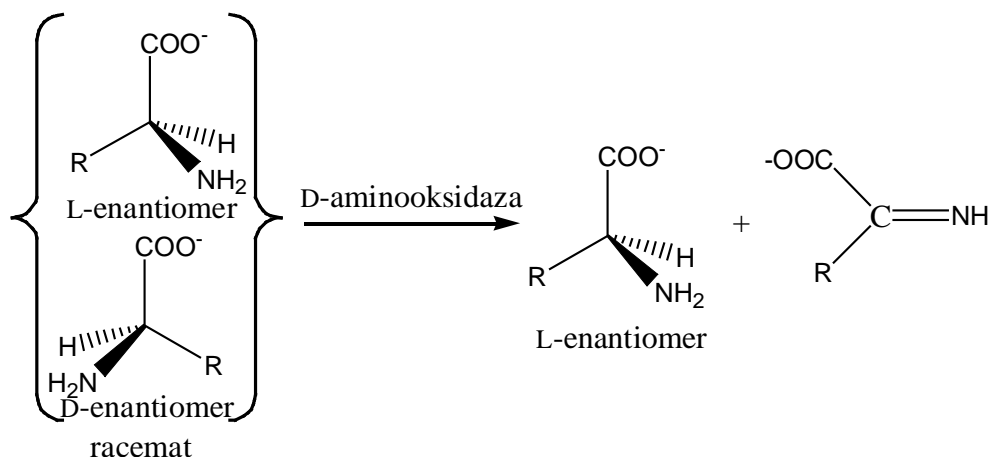
Mehaničko odvajanje kristala se primenjuje za razlaganje racemata koji kristališu u obliku konglomerata jer se jedinične kristalne ćelije sastoje samo od jednog enantiomera. Ima ograničenu primenu s obzirom na to da u obliku konglomerata kristališe samo 5-10% racemata²⁷. Pored toga, zahteva mnogo vremena i strpljenja. Danas se koristi inokulaciona odnosno metoda preferencijalnog taloženja. Presićeni rastvor racemata se pelcuje dodatkom kristala jednog enantiomera. Oko dodatog kristala kristališe samo taj enantiomer, dok drugi zaostaje u rastvoru. Ponekad se primenjuje kristalizacija iz hiralnih rastvarača, ali vrlo retko jer je razlika u rastvorljivosti enantiomera mala, a hiralni rastvarači skupi.

Biohemijska metoda rezolucije je u svojoj osnovi kinetička jer se zasniva na različitim brzinama kojima enzimi transformišu svaki od enantiomera. Nema široku primenu zato što enzimi deluju samo na određeni broj jedinjenja, u vrlo razblaženim rastvorima pri određenom pH i temperaturi i skupi su. Pored toga, može se izolovati samo onaj enantiomer na koji enzim ne deluje ili deluje sporije, dok je drugi transformisan²⁸ (Shema 2.3.).

Metoda frakcionog razdvajanja dijastereoizomera se sastoji u tome da se racematu dodaje hiralni reagens koji je čist enantiomer. Proizvodi reakcije su dijastereoizomeri koji se mogu razdvojiti kristalizacijom ili destilacijom. Razdvojeni dijastereoizomeri se pogodnom reakcijom razlažu na reaktante (čist enantiomer i reagens) (Shema 2.4.). Poželjno je da hiralni reagens ne izaziva racemizaciju, da bude jeftin, stabilan, i da se lako regeneriše nakon razdvajanja.

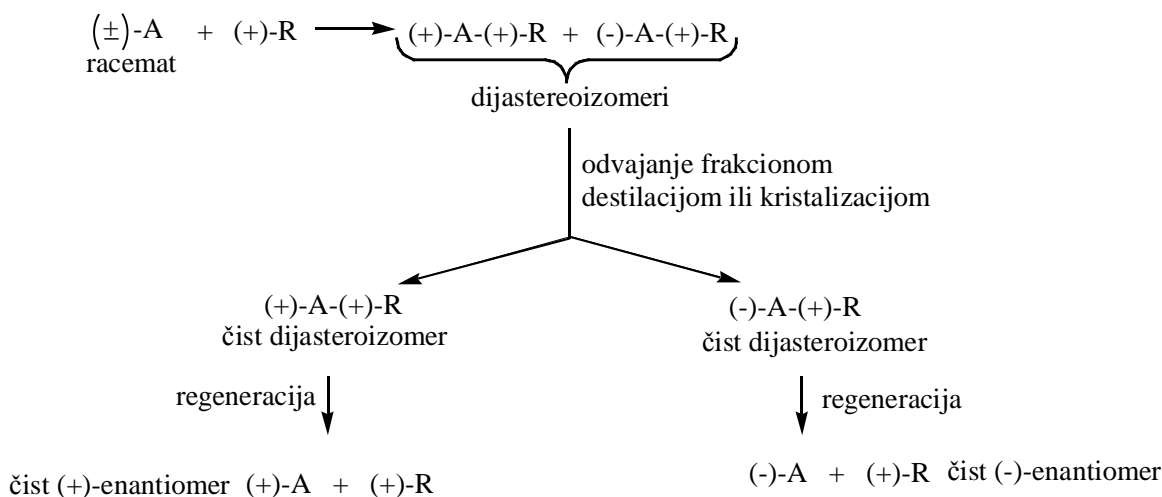
²⁷ Pasteur je 1848. godine odvojio enantiomere amonijum-natrijum-tartarata.

²⁸ Pasteur je 1858. godine primetio da gljivica *Penicillium glaucum* metaboliše samo (+)-vinsku kiselinu dok (-)-vinska kiselina ostaje u rastvoru.



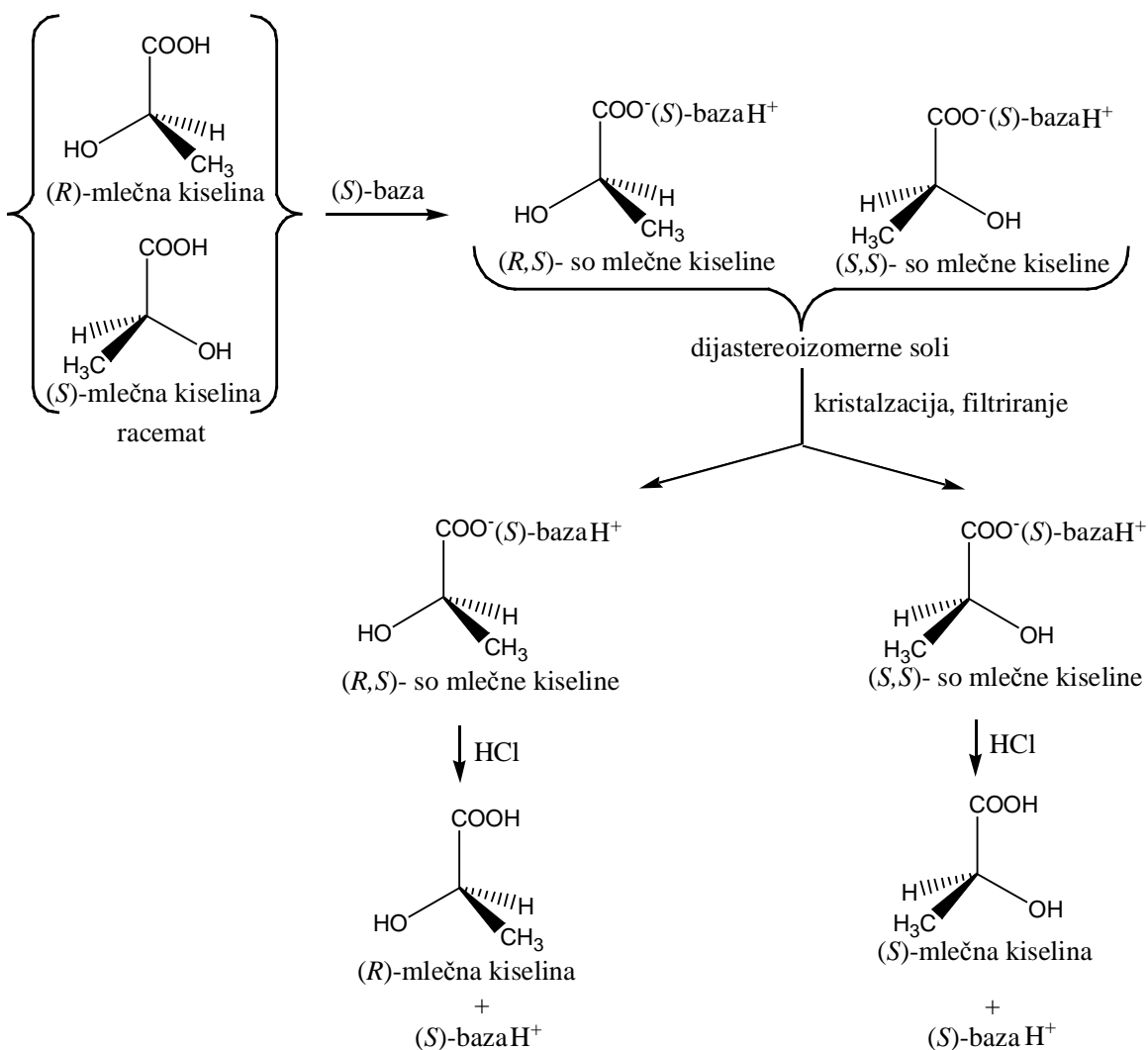
Shema 2.3. D-aminooxidaza oksiduje samo D-enantiomer aminokiseline. U rastvoru ostaje neoksidovani L-enantiomer.

Postoje dve metode rezolucije preko diastereoizomera, metoda frakcionog razdvajanja diastereoizomera i kinetička metoda.



Shema 2.4. Razlaganje racemata frakcionim razdvajanjem diastereoizomera

Najčešće korišćeni hiralni reagensi za razlaganje racemata kiselina su amini (alkaloidi: brucin, strihnin, hinin, morfin itd.). U reakciji nastaju soli koje se razdvajaju frakcionom kristalizacijom, a polazne komponente se regenerišu dodatkom jače kiseline (Shema 2.5.).

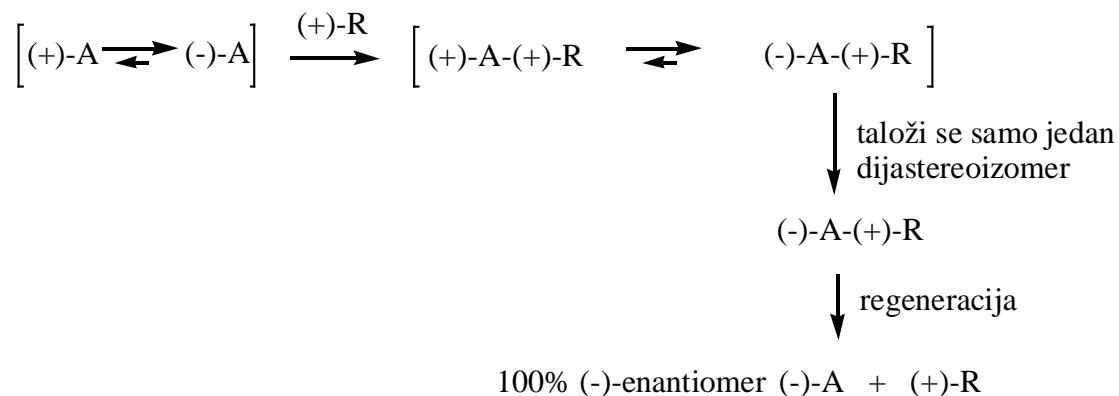


Shema 2.5. Razlaganje racemata mlečne kiseline pomoću *S*-baze preko dijastereoizomernih soli različite rastvorljivosti

Dijastereoizomerni estri se, takođe, koriste za razlaganje racemata kiselina. Aldehidi i ketoni se razdvajaju preko dijastereoizomernih hidrazona, acetala i ketala, a alkeni i areni preko dijastereoizomernih π -kompleksa.

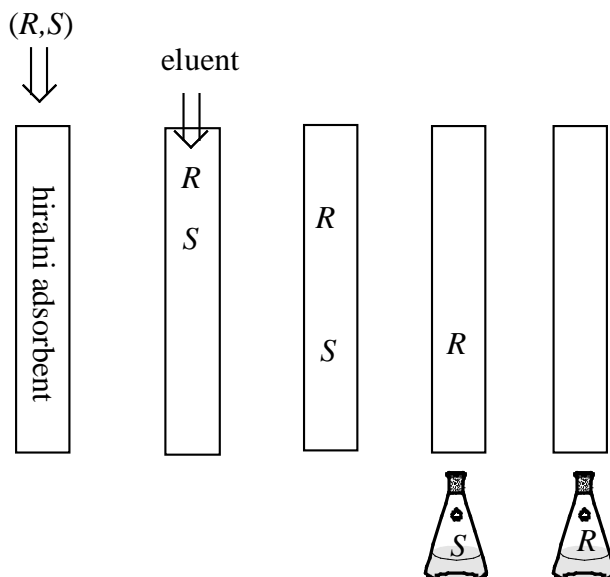
Teorijski prinos svakog od enantiomera pri rezoluciji preko dijastereoizomera je 50% u odnosu na količinu polaznog racemata. Maksimalni eksperimentalni prinosi su oko 30%, jer pri svakoj fazi razlaganja dolazi do izvesnih gubitaka. Međutim, neke racemate je moguće razložiti tako da se dobije jedan od enantiomera u prinosu većem od 50%, pa čak i blizu 100%. Ako između dva enantiomera hiralnog supstrata A u rastvoru postoji ravnoteža i ako se u taj rastvor doda čist enantiomer reagensa R, rezultujuća reakciona smeša sadrži nejednake količine dijastereoizomernih proizvoda (Shema 2.6.). Između dijastereoizomernih proizvoda može, takođe, postojati ravnoteža. Ako se takva reakciona smeša dijastereoizomernih proizvoda odvoji onda se, nakon regeneracije, dobijaju nejednake količine čistih enantiomera. Ovaj proces razlaganja racemata se naziva asimetrična transformacija prvog reda.

Ako se diastereoizomerni proizvodi asimetrične transformacije prvog reda znatno razlikuju po rastvorljivosti i jedan od diastereoizomera se taloži iz reakcione smeše, onda se nakon određenog vremena celokupna količina racemata transformiše u diastereoizomer koji se taloži. Ova kristalizacijom indukovana asimetrična transformacija se naziva asimetrična transformacija drugog reda.



Shema 2.6. Teorijska shema asimetričnih transformacija

Razlaganje racemata je moguće izvršiti i hromatografijom na hiralnoj stacionarnoj fazi prema kojoj enantiomeri imaju različite afinitete i eluiraju se različitim brzinama (Slika 2.34.).

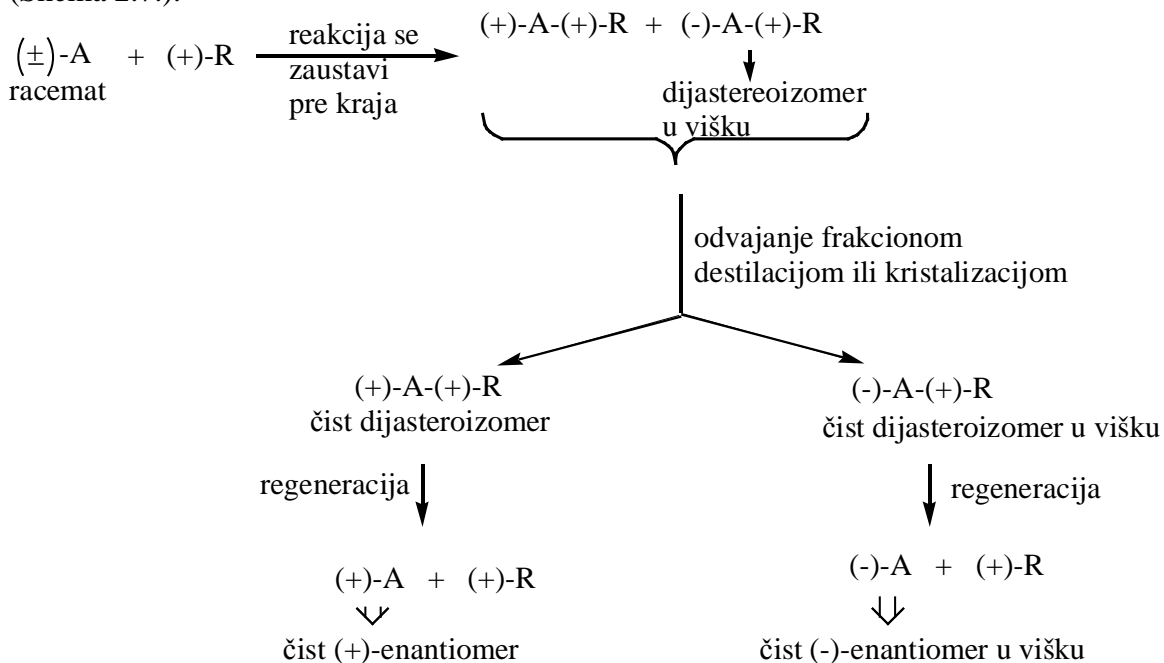


Slika 2.34. Razlaganje racemata hromatografijom na hiralnoj stacionarnoj fazi

Kinetička metoda razlaganja se zasniva na činjenici da je slobodna energija prelaznih

2. Konfiguraciona analiza

stanja dijastereoizomernih proizvoda različita. Ako se reakcija nastajanja dijastereoizomera prekine ili se upotrebi nedovoljna količina čistog hiralnog reagensa, reakciona smeša sadrži jedan od dijastereoizomera u višku. Regeneracijom se dobija jedan od enantiomera u višku. Na ovaj način izvršeno je parcijalno razlaganje racemata (Shema 2.7.).



Shema 2.7. Razlaganje racemata kinetičkom metodom

2.6. Poreklo enantiočistih jedinjenja u prirodi

Opšte je prihvaćeno objašnjenje da su danas prisutna čista enantiomerna jedinjenja u prirodi posledica hemijske reakcije katalizovane enantioselektivnim katalizatorima, enzimima. O poreklu enantiočistih aminokiselina, gradivnih jedinica enzima, postoji nekoliko hipoteza. Većina hipoteza se može podeliti u dve grupe, biotičke i abiotičke.

Zajedničko svim biotičkim teorijama je da su postojali racemski građevinski blokovi, a da su u enzime ugrađeni oni enantiomeri koji su bolje opstajali.

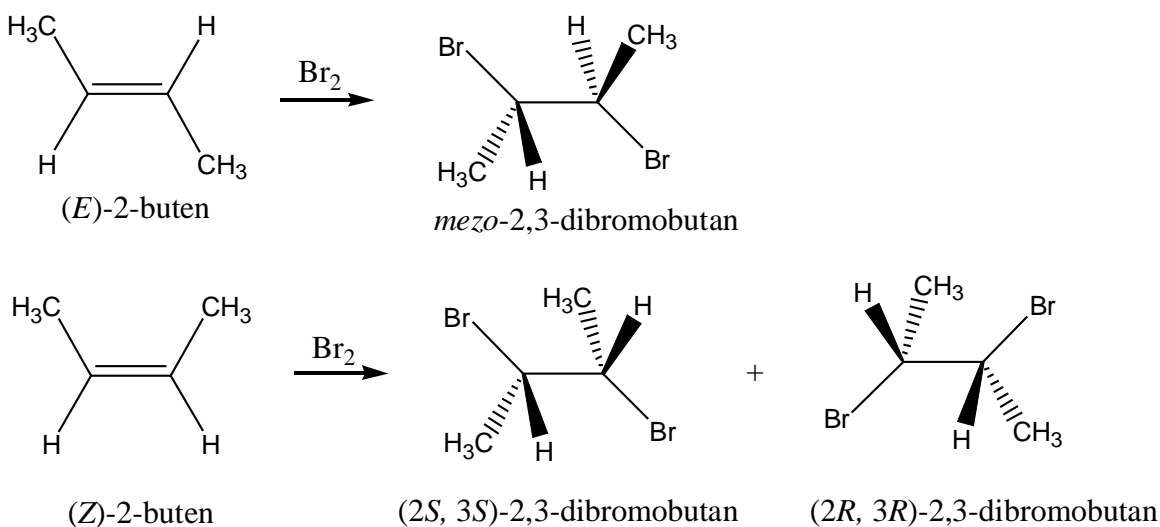
Abiotičke teorije kažu da je pre formiranja života postojao enantiomerni višak nastao u hemijskim reakcijama na hiralnim kristalima ili ozračivanjem hiralnom radijacijom, pa je u enzime ugrađivan onaj enantiomer koji se nalazio u višku.

2.7. Dinamička stereochemija

Dinamička stereochemija proučava stereochemijske aspekte hemijskih reakcija²⁹. Da bi se razumeo stereochemijski aspekt reakcije nije dovoljno znati samo stereochemijske odnose reaktanata i proizvoda već i prostorni oblik prelaznog stanja i intermedijera. Sa stereochemijskog aspekta mogu se razlikovati stereospecifične i stereoselektivne reakcije³⁰.

Stereospecifična je ona reakcija u kojoj se stereoizomerni reaktanti, koji se razlikuju samo po konfiguraciji, transformišu u stereoizomerno različite proizvode. U širem smislu, izraz stereospecifičan se može koristiti i za reakcije u kojima konfiguracija proizvoda zavisi od konfiguracije hiralnog katalizatora ili hiralnog reagensa. Ako isti supstrat sa jednim enantiomerom reagensa daje proizvod određene konfiguracije, a sa drugim enantiomerom proizvod suprotne konfiguracije radi se o stereospecifičnoj reakciji.

Primeri stereospecifičnih reakcija su adicija broma na alkene (Shema 2.8.), supstitucione reakcije koje se odvijaju po S_N2 mehanizmu (Shema 2.9.) i eliminacione reakcije po E2 mehanizmu (Shema 2.13.).



Shema 2.8. Adicija broma na 2-buten je stereospecifična reakcija

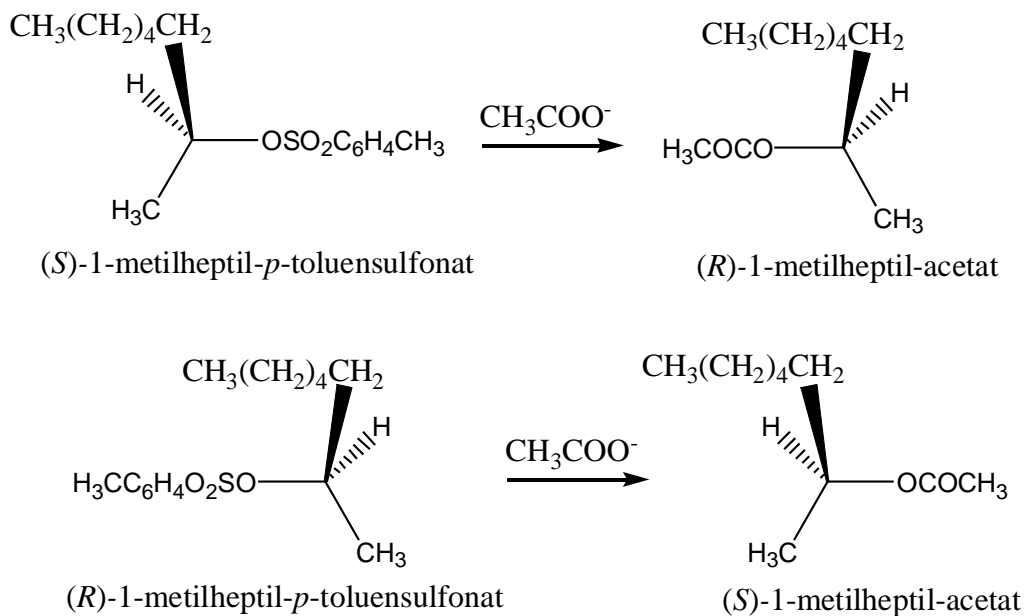
Stereoizomeri (Z)-2-buten i (E)-2-buten se razlikuju samo po konfiguraciji dvostruke veze. U reakciji bromovanja (E)-2-buten daje *mezo*-2,3-dibromobutan, a (Z)-2-buten smešu ekvimolarnih količina enantiomera, (2*S*, 3*S*)-2,3-dibromobutan i (2*R*, 3*R*)-2,3-dibromobutan. Pošto reaktanti koji se razlikuju samo po konfiguraciji daju stereoizomerno različite proizvode, reakcija bromovanja alkena je stereospecifična. Ovaj primer pokazuje da nije neophodno da supstrat daje samo jedan proizvod da bi reakcija bila stereospecifična. Iz (Z)-2-butena nastaju oba enantiomera 2,3-dibromobutana.

²⁹ U širem smislu dinamička stereochemija proučava stereochemijske aspekte ne samo hemijskih reakcija već i drugih procesa kao što su građenje nekovalentnih kompleksa, rotacija oko proste veze.

³⁰ Postoje reakcije koje ne pripadaju ni jednom od ova dva tipa.

Reakcija se klasifikuje kao stereospecifična jer su oba enantiomera različita od *mezo*-2,3-dibromobutana nastalog iz (*E*)-2-butena. Sa reakcione sheme se vidi da su atomi broma adirani sa suprotnih strana dvostruke veze. Ovaj način adicije se naziva *anti*-adicijom. Ukoliko se ligandi vezuju sa iste strane dvostruke veze radi se o *sin*-adiciji.

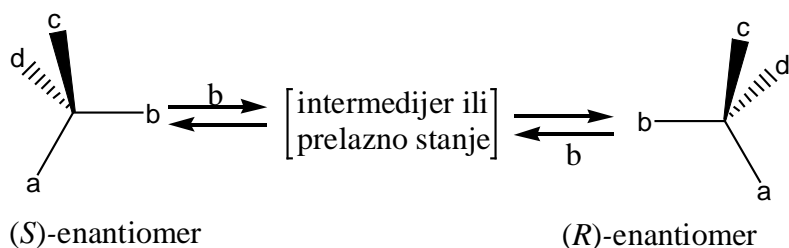
Supstitucijom (*S*)- i (*R*)-1-metilheptil-*p*-toluensulfonata acetatnim jonom nastaju (*R*)- i (*S*)-1-metilheptil-acetati, respektivno (Shema 2.9.). Enantiomerni par sulfonata daje enatiomerni par acetata, dakle reakcija je stereospecifična. Došlo je do promene konfiguracije na hiralnom centru, (*S*)-1-metilheptil-*p*-toluensulfonata daje (*R*)-1-metilheptil-acetati, a (*R*)-enantiomer-*p*-toluensulfonata daje (*S*)-enantiomerni acetat. Za ovakav način odvijanja reakcije se kaže da protiče uz inverziju konfiguracije³¹. Ligand koji vrši supstituciju se vezuje sa suprotne strane od veze hiralnog reakcionog centra sa odlazećom grupom. Ako se reakcija odvija tako da ne dolazi do promene konfiguracije na hiralnom reakcionom centru radi se o reakciji sa retencijom konfiguracije. Veza liganda u proizvodu supstitucione reakcije je sa iste strane kao i veza liganda u supstratu koji je supstituisan.



Shema 2.9. Supstitucija *p*-toluensulfonske grupe acetatnim jonom je stereospecifična reakcija

U reakcijama koje se odvijaju po S_N2 mehanizmu, ako je supstrat čist enantiomer, a nukleofil isti kao ligand koji se supstituiše, proizvod reakcije je racemat. Proces nastajanja racemata iz čistog enantiomera ili iz smeše sa enantiomernim viškom jednog od enantiomera naziva se racemizacija.

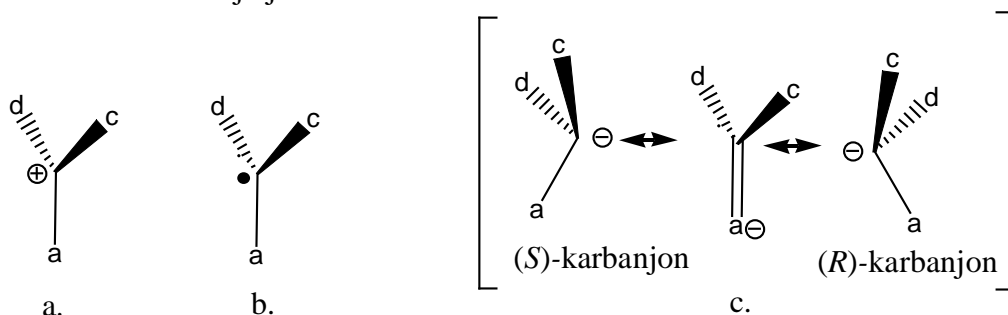
³¹ U starijoj literaturi se često koristio izraz "Walden-ova inverzija" po prezimenu hemičara Paul-a Walden-a koji je prvi otkrio da u nekim supstitucionim reakcijama dolazi do promene konfiguracije. Reakcija se odvija sa inverzijom konfiguracije na reakcionom centru uvek kada se dolazeća grupa vezuje sa suprotne strane od strane sa koje se raskida veza sa odlazećom grupom bez obzira na to da li i oznaka konfiguracije (*R* ili *S*) ostaje ista ili se i ona menja.



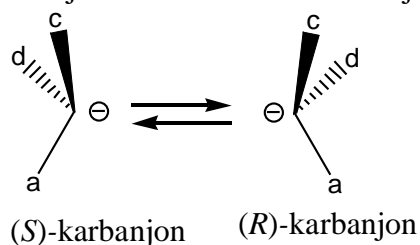
Shema 2.10. Racemizacija

Intermedijer ili prelazno stanje u reakcijama racemizacije imaju takav prostorni raspored atoma da postoji jednaka vjerojatnost vezivanja liganda sa iste strane sa koje je prethodno bio vezan, pri čemu nastaje polazni enantiomer ili sa suprotne strane od mesta prethodnog vezivanja pri čemu nastaje drugi enantiomer.

Intermedijeri mogu biti karbkatjoni, slobodni radikali i karbanjoni bilo da su stabilizovani delokalizacijom (Slika 2.35.) ili da postoji brza konverzija jednog enantiomernog karbanjona u drugi (Shema 2.11.). Karbkatjoni, slobodni radikali i karbanjoni stabilizovani rezonancijom su planarni. Vezivanje liganda se vrši jednakim brzinama i sa jedne i sa druge strane ravni u kojoj se nalaze ligandi vezani za reakcioni centar i sam reakcioni centar i nastaju jednake količine oba enantiomera.

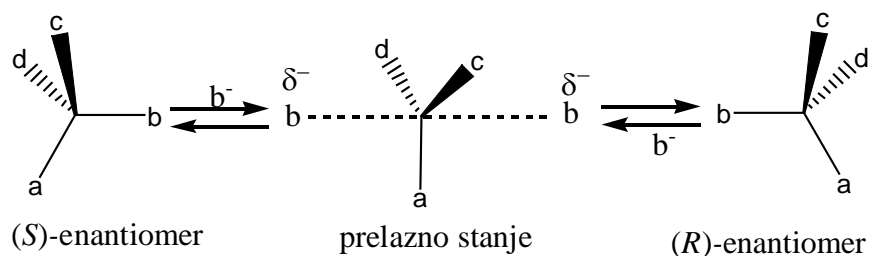


Slika 2.35. Intermedijeri u procesu racemizacije. a. Karbkatjon, b. Slobodni radikal i c. Karbanjon stabilizovan rezonancijom



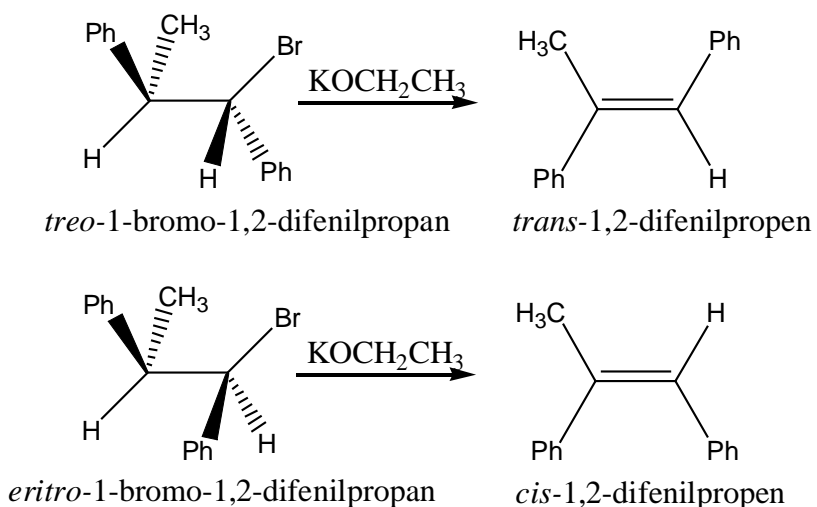
Shema 2.11. Brza konverzija enantiomernih karbanjona u procesu racemizacije

Iz prelaznog stanja (Shema 2.12.) supstitucionih reakcija koje se odvijaju po S_N2 mehanizmu, sa parcijalno vezanim istim ligandom sa obe strane ravni u kojoj se nalaze preostala tri liganda vezana za reakcioni centar i sam reakcioni centar, jednakim brzinama nastaju oba enantiomera.

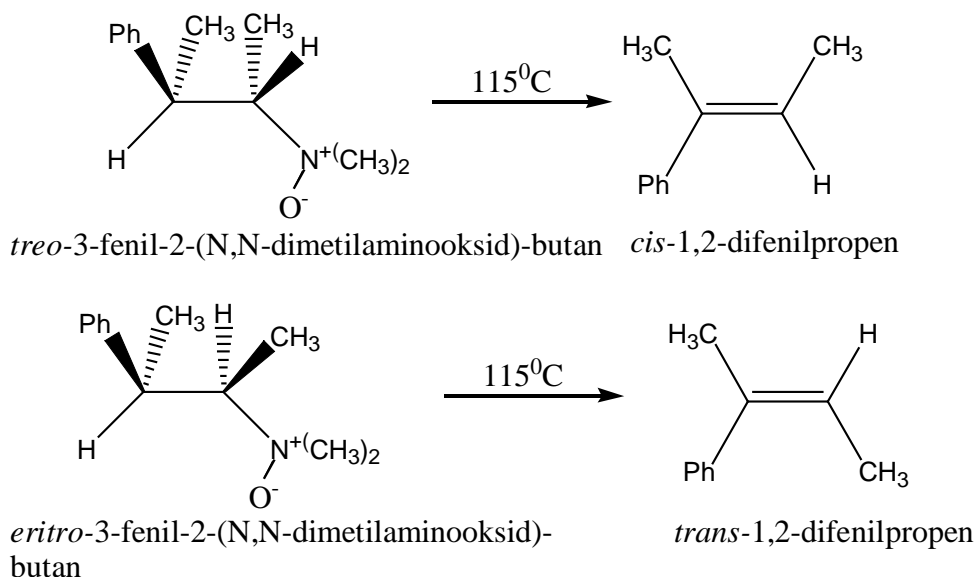


Schema 2.12. Racemizacija preko prelaznog stanja

Eliminacijom bromovodonika po E2 mehanizmu iz *eritro*- i *treo*-1-bromo-1,2-difenilpropana dobijaju se *cis*- i *trans*-1,2-difenilpropeni, respektivno (Schema 2.13.). Reakcija je stereospecifična, jer supstrati koji se razlikuju samo po konfiguraciji hiralnog centra, daju stereoisomerno različite proizvode. Međusobni odnos eliminisanih liganada je *anti*.

Schema 2.13. Stereospecifična eliminacija bromovodonika iz *treo*- i *eritro*-1-bromo-1,2-difenilpropana

Sin-orijentacija vodonika i aminooksidne grupe je potrebna za stereospecifično pirolitičko nastajanje alkena iz aminooksida (Schema 2.14.).

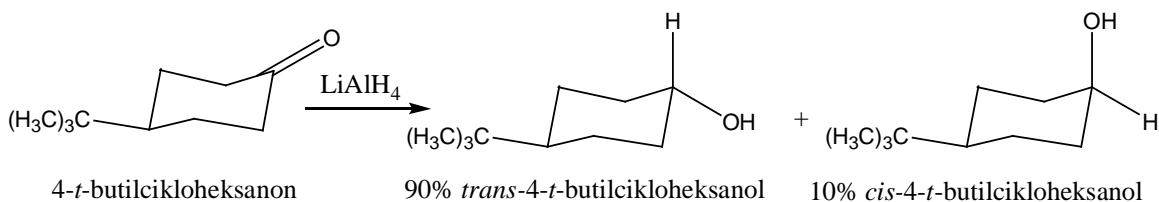


Shema 2.14. Stereospecifično nastajanje alkena iz aminooksida

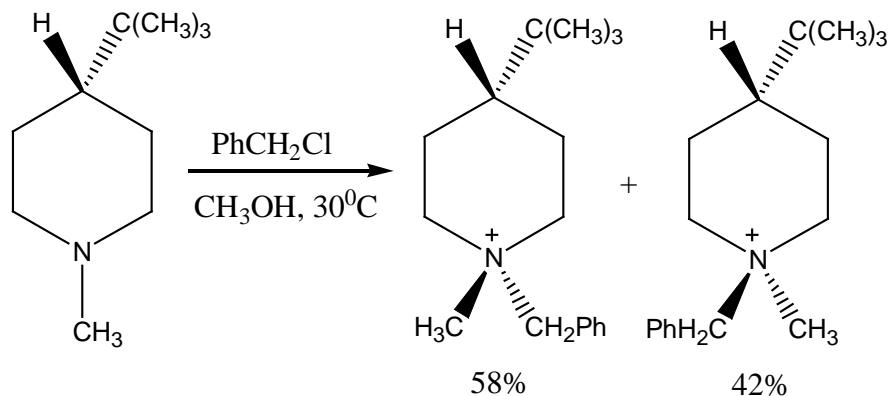
U svim prethodno navedenim primerima stereospecifičnih reakcija supstrati su parovi konfiguracionih izomera od kojih nastaju proizvodi koji su takođe stereoizomeri. Bitno je da nema zajedničkog proizvoda za oba supstrata. Uobičajeno je da se reakcija definiše kao stereospecifična, iako supstrat nema stereoizomere. U tom slučaju se pojam "stereospecifična reakcija" koristi da se definiše mehanizam reakcije takav da reagens i supstrat imaju samo jedan način međusobne prostorne orijentacije koji vodi do reakcije. Tako se za katalitičku hidrogenizaciju etena kaže da je *sin*-stereospecifična iako ne ispunjava uslove definicije stereospecifičnih reakcija jer eten nema stereoizomere.

Stereoselektivna reakcija je reakcija u kojoj jedan supstrat daje smešu (dva ili više) stereoizomernih proizvoda u nejednakim količinama. Ako su stereoizomerni proizvodi enantiomeri i jedan od njih nastaje u višku, onda je takva reakcija enantioselektivna. Reakcija je dijastereoselektivna ako su proizvodi dijastereoizomeri i ako su zastupljeni u nejednakim količinama u reakcionoj smeši.

Redukcijom 4-*t*-butilcikloheksanona nastaju *trans*- i *cis*-4-*t*-butilcikloheksanoli sa zastupljenošću u reakcionoj smeši od 90 i 10%, respektivno (Shema 2.15.). Reakcija je dijastereoselektivna, jer su proizvodi dijastereoizomeri i zastupljeni su u nejednakim količinama u reakcionoj smeši. Odnos dijastereoizomera je 9 : 1, što ovu reakciju svrstava u reakcije sa visokom dijastereoselektivnošću.

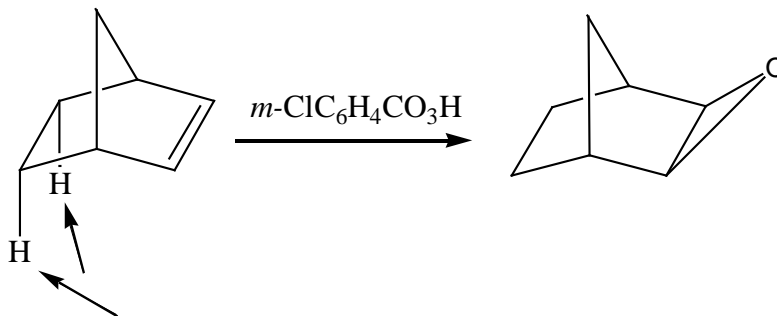
Shema 2.15. Redukcija 4-*t*-butilcikloheksanona je dijastereoselektivna reakcija

Alkilovanje 4-*t*-butil-N-metilpiperidina sa benzil-hloridom daje samo mali višak jednog od diastereoizomera. Reakcija je slabo diastereoselektivna.



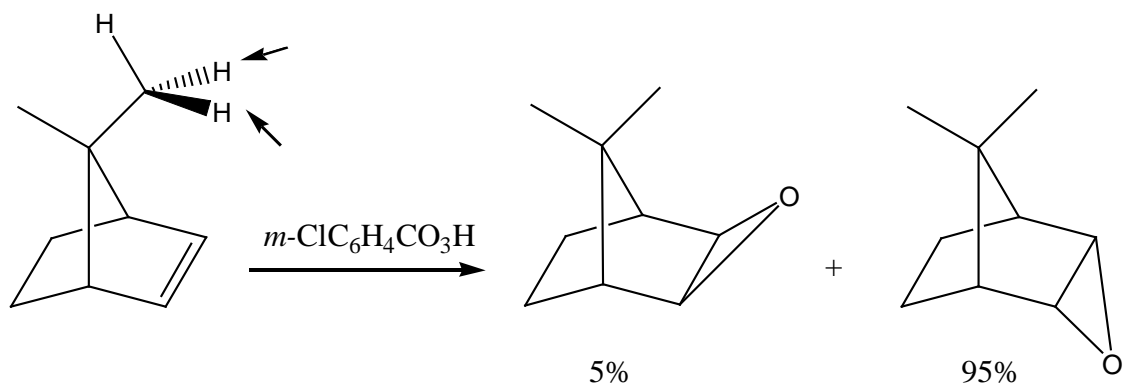
Shema 2.16. Stereoselektivno alkilovanje 4-*t*-butil-N-metilpiperidina

Epoksidacija norbornena (Shema 2.17.) se odvija sa potpunom stereoselektivnošću, naime, dobija se samo jedan od dva moguća stereoizomera. Ali ova reakcija nije stereospecifična jer reagens ima dve mogućnosti prilaska dvostrukoj vezi (sa gornje i sa donje strane dvostruke veze), od kojih je prilaz sa donje strane ometan vodonikovim atomima i nastaje isključivo proizvod napada sa gornje strane dvostruke veze.



Shema 2.17. Stereoselektivna epoksidacija norbornena

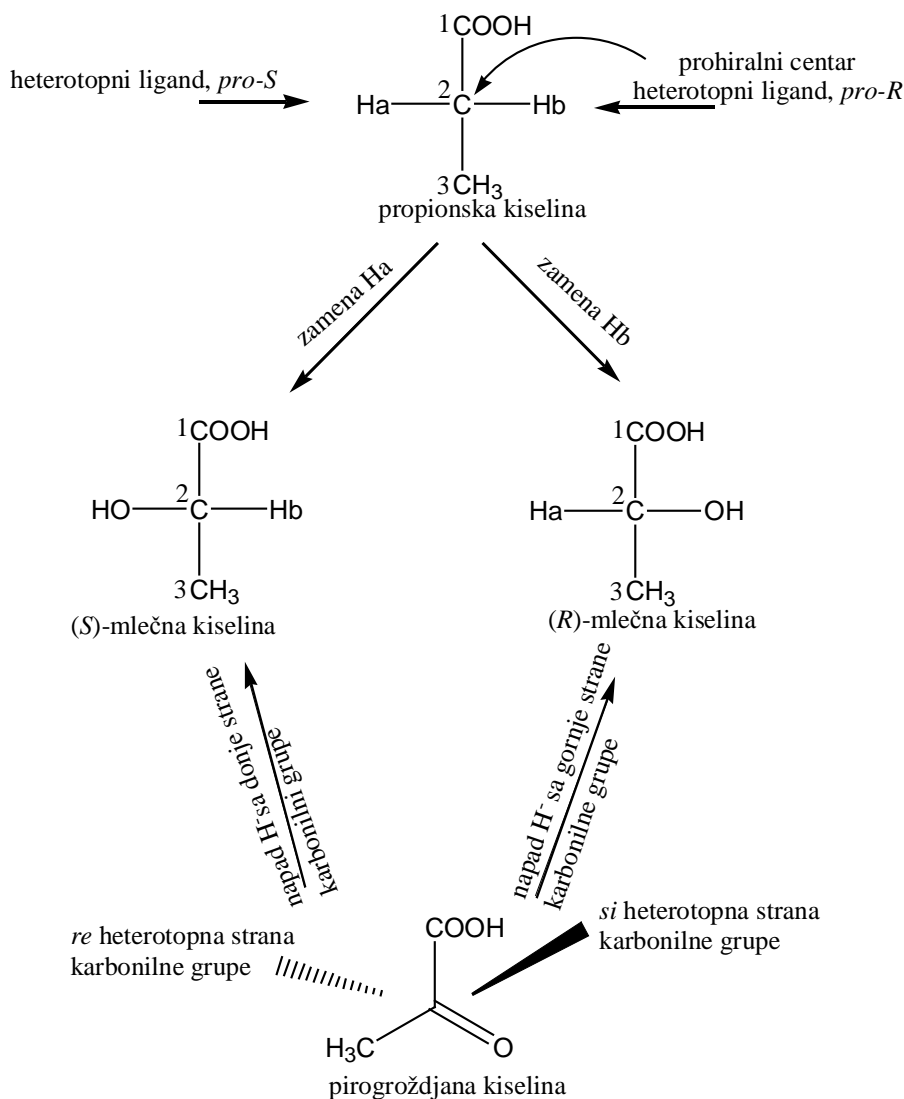
Epoksidacijom 7,7-dimetilnorbornena dobija se samo 5% epoksida koji je rezultat napada per kiseline sa gornje strane jer je prilaz per kiseline sa te strane sprečen prisustvom metil grupe (Shema 2.18.).



Shema 2.18. Stereoselektivna epoksidacija 7,7-dimetilnorbornena

2.8. Prostereoizomerizam. Prohiralnost

U molekulu propionske kiseline ahiralni C2 atom se supstitucijom vodonikovih atoma, H_a ili H_b, hidroksilnom grupom transformiše u hiralni centar (Shema 2.19.). Takav atom koji se u jednom koraku transformiše iz ahiralnog u hiralni naziva se prohiralni centar.

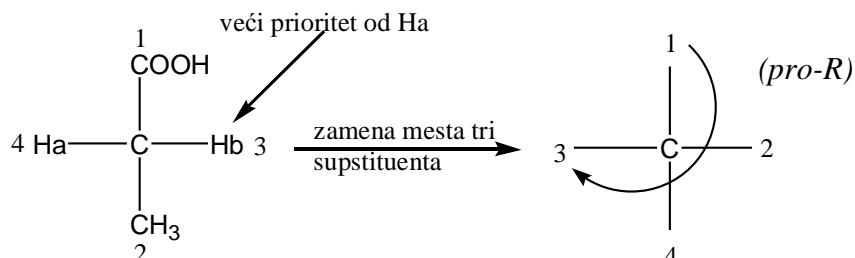


Shema 2.19. Prohiralni centar i heterotopni ligandi u molekulu propionske kiseline i prohiralne strane dvostruke veze karbonilne grupe u molekulu pirogroždane kiseline

Ligandi na takvom centru, u slučaju propionske kiseline vodonikovi atomi, Ha i Hb, se nazivaju heterotopni ligandi (grčki: *heterous*-različit i *topos*-mesto), jer se njihovom zamenom dobijaju različita jedinjenja. Ha i Hb, su heterotopni, ali radi se o atomima istog elementa koji se razlikuju samo po prostornom položaju u molekulu te su oni i homomorfni ligandi (grčki: *homos*-isto i *morphe*-oblik). Ako se zamenom heterotopnih liganada dobijaju jedinjenja koja su enantiomeri onda se radi o enantiotopnim ligandima. Ha i Hb u molekulu propionske kiseline su enantiotopni jer se njihovom zamenom dobijaju (R)- i (S)-mlečna kiselina.

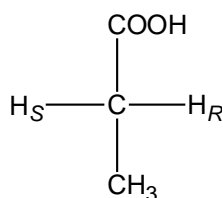
2. Konfiguraciona analiza

Za opisivanje heterotopnih liganada se koriste stereodeskriptori *pro-R* i *pro-S*. *Pro-R* atom ili grupa je onaj ligand čija zamena daje *R*-konfiguraciju nastalom hiralnom centru pri čemu veći prioritet ima ligand koji se supstituiše u odnosu na nesupstituisani, a preostala dva liganda zadržavaju prioritet koji su imala pre supstitucije. Realno dobijeni proizvod supstitucijom *pro-R* liganda nema uvek *R* konfiguraciju.



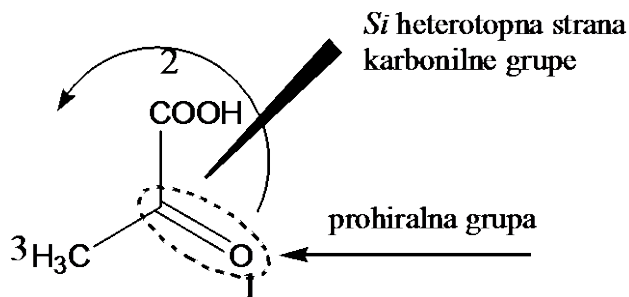
Shema 2.20. Toploška karakterizacija hetreotopnog Hb u molekulu propionske kiseline

U stereoformulama se toploški različiti ligandi mogu označiti slovom *R* ili *S* u indeksu simbola (Slika 2.36.).



Slika 2.36. Označavanje hetrotopnih liganada u stereoformuli propionske kiseline

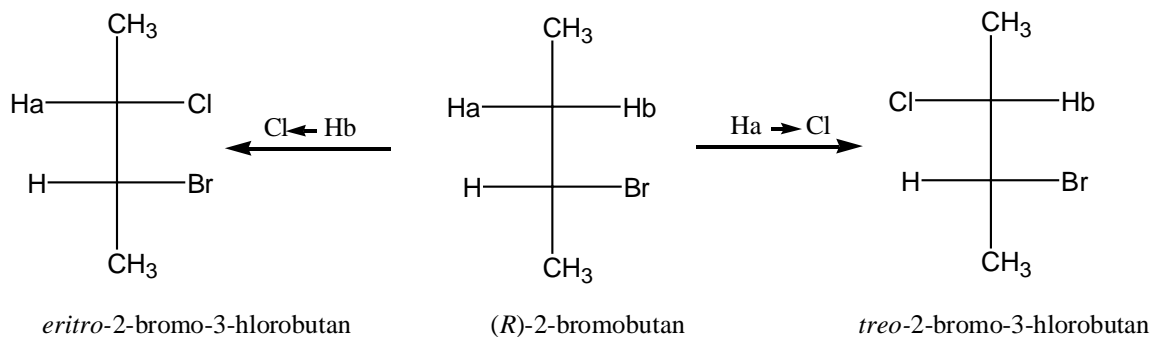
Adicijom hidridnog jona na karbonilnu grupu pirogroždane kiseline (Shema 2.19.) ahiralni ugljenik karbonilne grupe se transformiše u hiralni centar mlečne kiseline. Zavisno od toga da li se hidridni jon adirao sa gornje ili donje strane karbonilne grupe dobijaju se (*R*)- i (*S*)-mlečna kiselina, respektivno. Dve strane karbonilne grupe, donja i gornja se nazivaju heterotopne strane jer se adicijom regensa sa jedne ili druge strane dobijaju stereoizomeri. Ako su ti stereoizomeri enantiomeri onda su to enantiotopne strane karbonilne grupe. Ako se adicijom liganada dobijaju dijastereoizomeri onda se radi o dijastereotopnim stranama karbonilne grupe. Za opisivanje heterotopnih strana dvostruke veze se koriste stereodeskriptori *Re* i *Si*.



Slika 2.37. Posmatrano sa gornje strane, prioritet supstutuenata na C2 opada u smeru surotnom od smeru kretanja kazaljke na satu pa je gornja strana karbonilne grupe *Si*

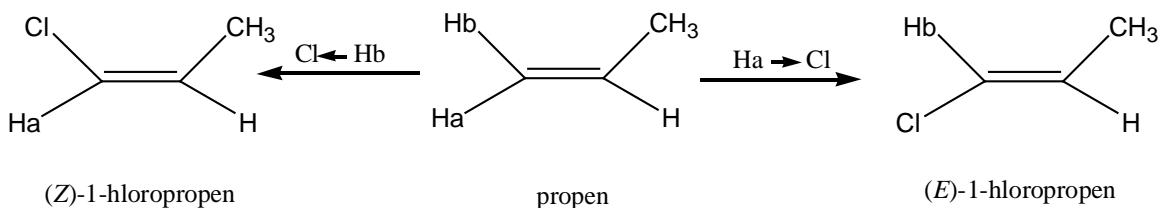
Ako prioritet supstituenata određen na osnovu sekvencionih pravila posmatranih sa date strane opada u smeru kretanja kazaljke na satu radi se o *Re* (latinski: rectus, desno) strani a ako opada u suprotnom smeru radi se o *Si* (latinski: sinister, levo) strani molekula.

Ako u molekulu već postoji hiralni centar, a zamenom homomorfnih liganada nastaju dijastereoizomeri onda se takvi ligandi nazivaju dijastereotopni ligandi (Slika 2.38.).



Slika 2.38. Ha i Hb u molekulu (*R*)-2-bromobutana su dijastereotopni ligandi

Vodonikovi atomi metilenske grupe u propenu su, takođe, dijastereotopni jer se njihovom zamenom dobijaju dijastereoizomeri (*Z*)-1-hloropropen i (*E*)-1-hloropropen (Slika 2.39.). Dobijeni dijastereoizomeri nisu hiralni pa se ne može govoriti o prohiralnosti C1 atoma propena. Za ovakav C atom se kaže da je prostereogeni, jer se zamenom jednog ili drugog homomorfniog liganda dobijaju različiti stereoizomeri. Prostereogeni ligandi alkena se opisuju stereodeskriptorima *pro-E* ili *pro-Z*, zavisno od toga koji stereoizomer nastaje njihovom zamenom *E* ili *Z*. U navedenom primeru sa slike Ha je *pro-E*, a Hb je *pro-Z*.



Slika 2.39. Ha i Hb u propenu su dijastereotopni ligandi

Eliel et al.³² prohiralnost definišu kao pojam koji se odnosi na postojanje stereoheterotopnih liganada ili strana u molekulu, takvih da zamenom liganada ili adicijom na strane molekula u ahiralnom prekursoru nastaje hiralni proizvod. Prostereoizomerizam definišu kao postojanje stereoheterotopnih liganada ili strana u molekulu, takvih da zamenom liganada ili adicijom na strane molekula u ahiralnom prekursoru nastaju dijastereoizomeri koji sadrže stereogene³³ ali ne i hiralne elemente.

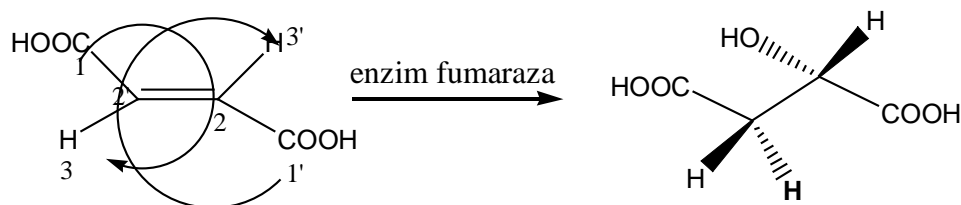
³² E. Eliel, S.Wilen, L. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, New York, 1994.

³³ Stereogeni element može biti centar, prava ili ravan i ima osobinu da zamena mesta dva liganda vezana za atom takvog molekula pretvara taj molekul u njegov stereoizomer. Ako su stereoizomeri hiralni onda je stereogeni element i hiralni element. Kod alkena zamenom mesta dva liganda na jednom od atoma dvostruke veze *E*-alken se pretvara u *Z*-alken.

2. Konfiguraciona analiza

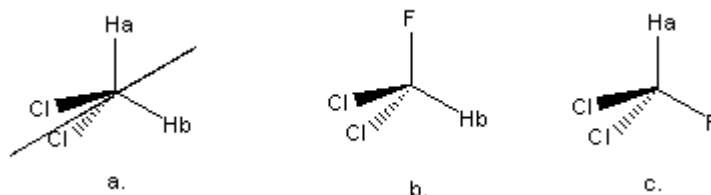
Prohiralne ligande i strane opisuju stereodeskriptorima *pro-R*, *pro-S*, *Re* i *Si*, dok prostereogene opisuju stereodeskriptorima *pro-r*, *pro-s*, *re* i *si*.

Hidratacijom fumarne kiseline u prisustvu enzima fumaraze dobija se samo L-jabučna kiselina. Pošto se adicija vrši na dva C atoma, za svaki od njih se određuje sa koje strane se vezuju ligandi. U slučaju navedene reakcije oba liganda, vodonik i hidroksilna grupa se vezuju sa donje strane. Topologija svake strane dvostruke veze se određuje tako što se odrede prioriteti supstituenata vezanih za posmatrani atom. Ako prioritet opada u smeru kretanja kazaljke na satu radi se o *Re* strani a ako opada u suprotnom smeru o *Si* strani. Za navedeni primer hidratacije fumarne kiseline, posmatrano sa gornje strane na oba C atoma prioritet opada u smeru kretanja kazaljke na satu. Dakle, gornja strana je *Re* što znači da je hidratacija izvršena sa *Si* strane dvostruke veze.



Shema 2.21. Hidratacija fumarne kiseline sa *Si* strane (odozdo) dvogube veze. Gornja strana je *Re*

Za razliku od heterotopnih postoje homotopni ligandi čijom zamenom se dobijaju jedinjenja koja su identična (Slika 2.40.).



Slika 2.40. U molekulu dihlormetana (a.) atomi vodonika Ha i Hb su homotopni.

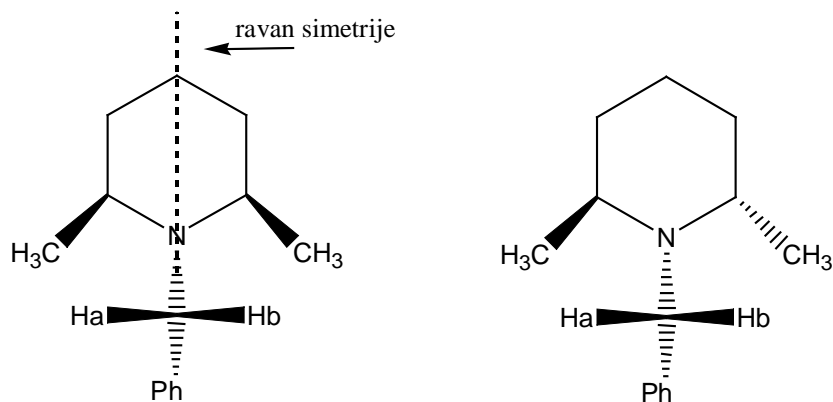
Zamenom bilo koga od njih dobija se dihlorfluormetan (b. i c.)

Pored supstitucionih kriterijuma za toplološku karakterizaciju liganada koriste se i simetrijski kriterijumi. U tabeli 2.1. su navedeni kriterijumi za karakterizaciju liganada.

Vodonikovi atomi metilenske grupe u N-benzil-*cis*-2,6-dimetilpiperidinu su enantiotopni jer su simetrični u odnosu na ravan simetrije i supstitucijom jednoga ili drugoga dobijaju se enantiomeri. Vodonikovi atomi metilenske grupe u N-benzil-*trans*-2,6-dimetilpiperidinu su diastereotopni jer nisu simetrični i supstitucijom jednoga ili drugoga dobijaju se diastereoizomeri.

Tabela 2.1. Topološka klasifikacija liganada

Vrsta liganda	Simetrijski kriterijum	Supsticioni kriterijum	Osobine
Homotopni	Konstituciono jednaki i simetrični u odnosu na osu n-tog reda	Zamenom novim ligandom različitim od onih koji su već vezani za centralni atom nastaju identična jedinjenja	Hemijski jednaki u reakcijama sa hiralnim i ahiralnim reagensima.
Heterotopni - enantiotopni	Konstituciono jednaki i simetrični u odnosu na neki od refleksionih elamanta simetrije (ravan simetrije, centar simetrije ili refleksiona osa simetrije).	Zamenom posmatranih atoma (grupa) novim ligandom različitim od onih koji su već vezani za centralni atom nastaju enantiomeri .	Hemijski jednaki sem u reakcijama sa hiralnim reagensima.
Heterotopni - dijastereotopni	Konstituciono jednaki i nisu simetrični.	Zamenom posmatranih atoma (grupa) novim ligandom različitim od onih koji su već vezani za centralni atom nastaju dijastereoisomeri .	Hemijski neekvivalentni i sa ahiralnim i sa hiralnim reagensima.

N-benzil-*cis*-2,6-dimetilpiperidin N-benzil-*trans*-2,6-dimetilpiperidin

Slika 2.41. Ha i Hb su enantiotopni u N-benzil-*cis*-2,6-dimetilpiperidinu, a dijastereotopni u N-benzil-*trans*-2,6-dimetilpiperidinu

3. Konformaciona analiza



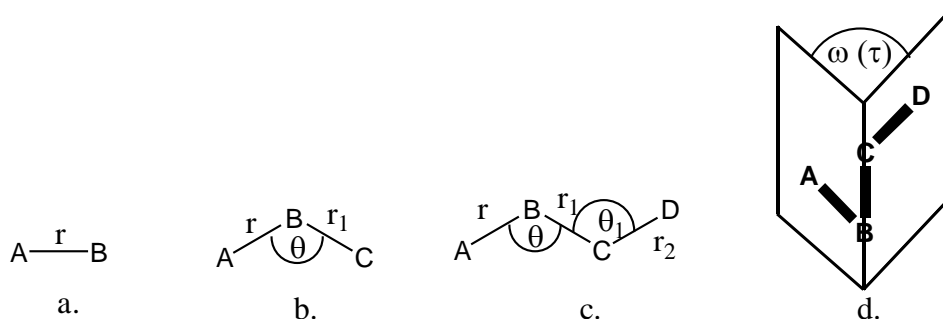
Johannes Diderik van der Waals (1837–1923), holandski fizičar, rođen je u Leiden-u u porodici drvodelja i uglavnom je bio samouk kada se upisao na Univerzitet u rodnom mestu gde je i doktorirao. Bio je profesor fizike na Univerzitetu u Amsterdamu od 1877. do 1903. godine. Dobio je Nobel-ovu nagradu 1901. za istraživanja gasnog i tečnog stanja supstanci.



Josiah Willard Gibbs (1839–1903) je rođen u New Haven-u, Connecticut. Njegov otac je bio profesor na Yale Univerzitetu. Na tom Univerzitetu Gibbs je i doktorirao iz oblasti inženjeringa 1863. godine i postao profesor za matematičku fiziku. Više od dvadeset godina njegova razmatranja slobodne energije su privlačila malo pažnje jer ih neki od njegovih savremenika nisu razumeli, a i zato što je svoje radove publikovao u malo poznatom lokalnom časopisu

3.1. Definisiranje prostornog rasporeda atoma u molekulu. Interne koordinate

Struktura molekula je određena pozicijom svih atoma molekula u prostoru. Za definisanje prostornog rasporeda atoma u molekulu koriste se interne koordinate: dužina veze (r), uglovi veza (θ) i torzioni ugao (ω ili τ). Struktura dvoatomnog molekula AB je potpuno definisana dužinom veze A-B (Slika 3.1.).

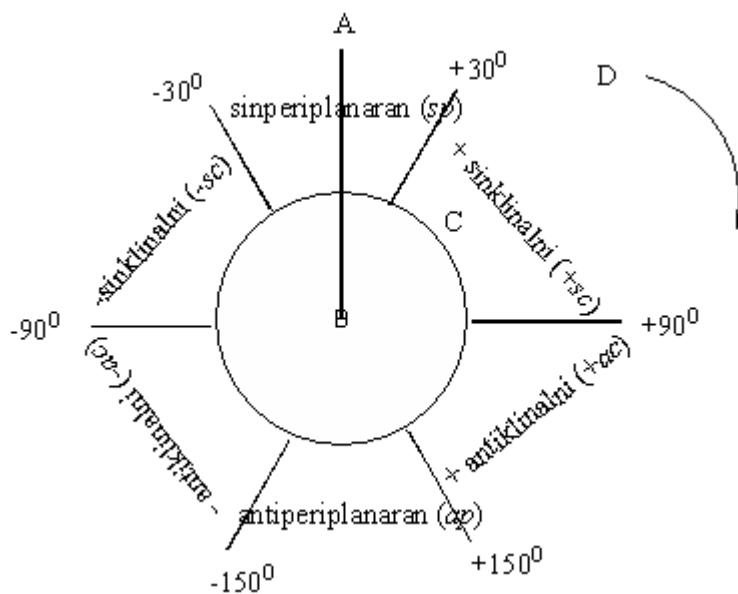


Slika 3.1: a. Prostorni raspored dvoatomnog molekula je definisan dužinom veze r . b. Prostorni raspored troatomnog molekula je definisan dužinom veza r i uglom veza θ . Prostorni raspored četvoroatomnog molekula je definisan dužinom veza r , r_1 i r_2 , uglovima veza θ i θ_1 (c) i torzionim uglom (ω ili τ) (d).

Za troatomni molekul ABC, pored dužina veza A-B i B-C potrebno je znati i ugao između tih veza. Za četvoroatomni molekul ABCD, gde su atomi povezani u nizu, pored dužina i uglova veza, potrebno je znati i torzioni ugao. Torzioni ugao je ugao između ravni ABC i BCD (Slika 3.1:d). Ukupan broj nezavisnih koordinata kojima je definisan prostorni raspored nelinearnog n -atomskog molekula je suma $(n-1)$ dužina veza, $(n-2)$ uglova veza i $(n-3)$ torzionih uglova što iznosi $(3n-6)$.

Međusobni odnos prostornog rasporeda atoma A i D molekula ABCD je definisan stereodeskriptorima³⁴ (Slika 3.2.): sinperiplanarni (*sp*), antiperiplanarni (*ap*), sinklinalni (*sc*) i antiklinalni (*ac*). Ako je torzioni ugao τ u intervalu od -30° do $+30^\circ$ koristi se stereodeskriptor sinperiplanaran, od $+150^\circ$ do -150° antiperiplanaran, od $+30^\circ$ do $+90^\circ$ i od -90° do -30° sinklinalni i od $+90^\circ$ do $+150^\circ$ i od -90° do -150° antiklinalni. Skraćenice stereodeskriptora se pišu fontom "italic". Izrazi *cis* i *trans* se ponekad koriste da se označi sinperiplanaran i antiperiplanaran (respektivno) položaj. Njihovu upotrebu treba izbegavati jer se isti izrazi koriste za označavanje konfiguracije alkena i cikličnih jedinjenja. Za sinklinalni raspored se koristi i izraz *goš* ili *kosi* (francuski: *gauche*, levo).

³⁴ Stereodeskriptor je prefiks kojim se označava konfiguracija ili konformacija.



Slika 3.2. Klyne-Prelog-ova nomenklatura međusobnog položaja atoma A i D molekula ABCD u funkciji torzionog ugla. Raspored atoma odgovara Newman-ovim formulam. Atom B se nalazi u centru kruga. Atom C je prikazan kružnicom. Veza CD je prikazana linijom čija je početna tačka na kružnici

3.2. Ukupni napon molekula

Molekul provodi najveći deo vremena u geometrijskom obliku koji minimizira njegovu ukupnu energiju. Govori se o vremenu, jer je molekul dinamički sistem u kojem, sem na apsolutnoj nuli, pored kretanja elektrona i nukleona unutar atoma, postoji i rotacija oko veza i oscilovnje atoma oko ravnotežnih položaja. Geometrijski oblik molekula sa minimumom energije ima određenu potencijalnu energiju koja se često naziva sterna energija. Izračunava se metodama molekulske mehanike kao suma energija nastalih zbog odstupanja strukturnih parametara molekula (dužina i uglova veza) od njihovih idealnih vrednosti. Koriste se i izrazi ukupni napon (engleski: *total strain energy*) i konformaciona energija. Po Eliel-u³⁵ pomovi sterna energija, ukupni napon i konformaciona enegrija su definisani na sledeći način:

- Sterna energija je razlika između energije molekula (npr. ciklobutana) izračunate metodama molekulske mehanike i energije molekula izračunate iz doprinosa grupa koje ulaze u njegov sastav (doprinos četiri metilenskih grupa).
- Ukupni napon je razlika između eksperimentalno određene energije molekula (npr. ciklobutana) i energije koja se dobija računanjem doprinosa grupa koje čine taj molekul (doprinos četiri metilenskih grupa).
- Konformaciona energija (slobodna energija, entalpija ili potencijalna energija, što se definiše u svakom specifičnom slučaju) posmatranog konformera je razlika u energiji između posmatranog konformera i konformacionog izomera sa minimalnom energijom.

Pošto je razlika u značenju sterne energije i ukupnog napona samo u tome što se u slučaju ukupnog napona koristi eksperimentalno određena vrednost energije, u ovom udžbeniku se koristi izraz ukupni napon da se označi i jedna i druga veličina.

Vrednost ukupnog napona (V_t) jednaka je sumi napona koji su posledica odstupanja dužina (V_r) i uglova veza [ugaoni, Bayer-ov napon (V_b)] od idealnih vrednosti, van der Waals-ovih sternih interakcija među atomima koji nisu međusobno vezani (V_w), napona usled odstupanja torzionog ugla od optimalne vrednosti [torzioni, Pitzer-ov (V_p) napon], ukupne intramolekulske elektrostatičke energije (V_e) i solvatacione energije (V_s).

$$V_t = V_r + V_b + V_w + V_p + V_e + V_s.$$

Polazi se od aproksimacije da je svaki od članova koji doprinose ukupnom naponu nezavistan, što u apsolutnom smislu nije tačno, ali je dovoljno dobra aproksimacija za većinu jedinjenja.

V_r i V_b su upravo proporcionalni kvadratu deformacije dužine odnosno ugla veze.

$V_r = 0,5k_r(r-r_0)^2$, k_r je konstanta sile istezanja; r je izmerena dužina veze a r_0 dužina veze izračunata iz kovalentnih poluprečnika atoma u vezi.

³⁵E. Eliel, S. Wilen, L. Mander, *Stereochemistry of organic compounds*, John Wiley & Sons, New York, 1994.

3. Konformaciona analiza

$V_b = 0,5k_\theta (\Delta\theta)^2$, k_θ je konstanta sile deformacije ugla; $\Delta\theta$ je odstupanje od vrednosti valencionog ugla.

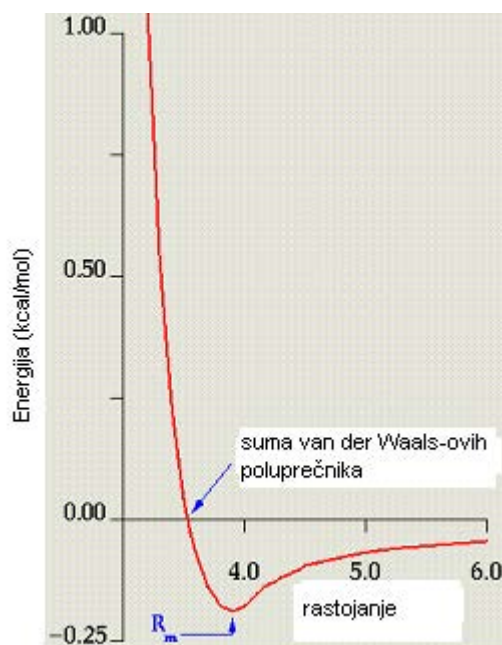
Torzioni napon je sinusoidna funkcija torzionog ugla. Za molekule tipa etana matematički izraz je: $V_p = 0,5V_0(1+\cos 3\tau)$; V_0 je energija rotacione barijere, a τ je torzioni ugao. Za ugljovodonike se za V_0 može uzeti vrednost rotacione barijere za etan 11,7 kJ/mol (2,8 kcal/mol).

Za procenu van der Waals-ovih interakcija (W_w) koriste se različiti matematički izrazi, a najčešće izraz za Lennard-Jones-ov potencijal.

$W_w \approx -ar^{-6} + br^{-12}$, a i b su konstante, r je internuklearno rastojanje.

Prvi član jednačine odgovara privlačnom dejstvu, a drugi odbojnom. Privlačne interakcije su rezultat polarizacije elektronskih oblaka atoma pri čemu se pozitivni kraj jednoga orijentiše prema negativnom kraju drugog atoma. Ove privlačne sile se zovu London-ove ili disperzione sile i obrnuto su proporcionalne šestom stepenu internuklearnog rastojanja. Koeficijent a je proporcionalan polarizabilnosti atoma.

Privlačnim London-ovim silama suprotstavlja se odbojnost među elektronima istog spina iz popunjenih orbitala dva različita atoma. Smanjenjem rastojanja odbojne sile vrlo brzo rastu. Ravnotežno rastojanje na kojem se privlačne sile izjednače sa odbojnim (rastojanje za nultu vrednost potencijalne energije) jednako je sumi polovina van der Waals-ovih poluprečnika posmatranih atoma.

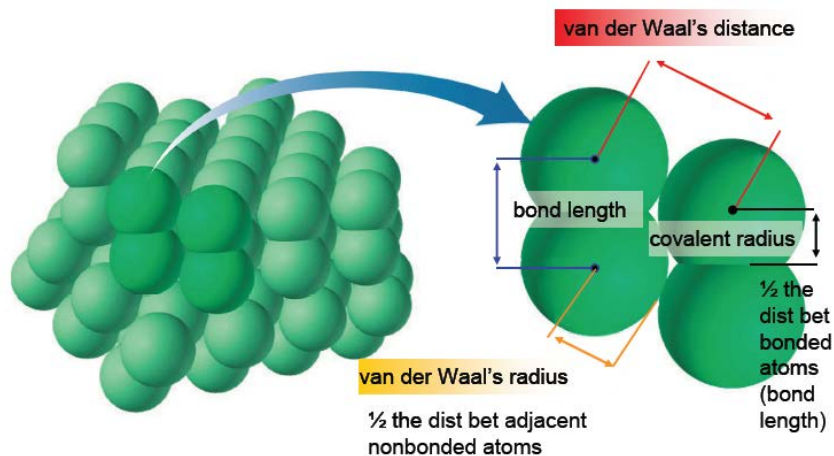


Slika 3.3. Energetski dijagram nevezivnih interakcija. Rastojanje R_m odgovara najjačim privlačnim interakcijama.

Tabela 3.1. Van der Waals-ovi poluprečnici nekih atoma koji ulaze u sastav organskih jedinjenja

Atom	van der Waals-ov poluprečnik (pm)
C	170
karbonilni O	140
alkoholni O	150
amidni N	152
aminski N	165
N u amonijum jonu	150
F	135
Cl	180
Br	195
I	215
S	185

Van der Waals-ovi poluprečnici se eksperimentalno mogu odrediti merenjem rastojanja između atoma susednih molekula u molekulskim kristalima (Slika 3.4.).



Slika 3.4³⁶. Molekulski kristal hlora. Engleski: *bond length*, dužina veze; *covalent radius*, kovalentni poluprečnik; *van der Waals-radius*, van der Waals-ov poluprečnik; *distance*, rastojanje; *adjacent*, susedni; *nonbonded*, nevezani.

Elektrostatičke interakcije su važne za molekule sa polarnim vezama. Upravo su

³⁶ M. Siberberg, *Chemistry*, Mc Graw Hill, New York, 2006

3. Konformaciona analiza

proporcionalne naelektrisanjima na posmatranim atomima, a obrnuto proporcionalne internuklearnim rastojanjima.

$V_e = e_A e_B r^{-1} \epsilon^{-1}$; e_A i e_B su naelektrisanja na atomima (obično se računaju iz dipolnog momenta), r je internuklearno rastojanje, a ϵ je efektivna dielektrična konstanta.

Ako je prostorni raspored atoma u molekulu takav da omogućava građenje vodonične veze, neophodno je i tu interakciju uzeti u obzir prilikom izračunavanja ukupnog napona.

Sve prethodno navedeno se odnosi na molekule u gasovitom stanju. Ako se razmatra ukupni napon molekula u rastvoru dodaje se član za solvatacionu energiju, V_s .

$V_s = kx (1-lx)^{-1} + 3hx (5-x)^{-1}$, gde je

$k = m^2 a^{-3}$, m je dipolni moment konformera, a a je poluprečnik sfere koju aproksimativno zauzima molekul konformera u rastvoru.

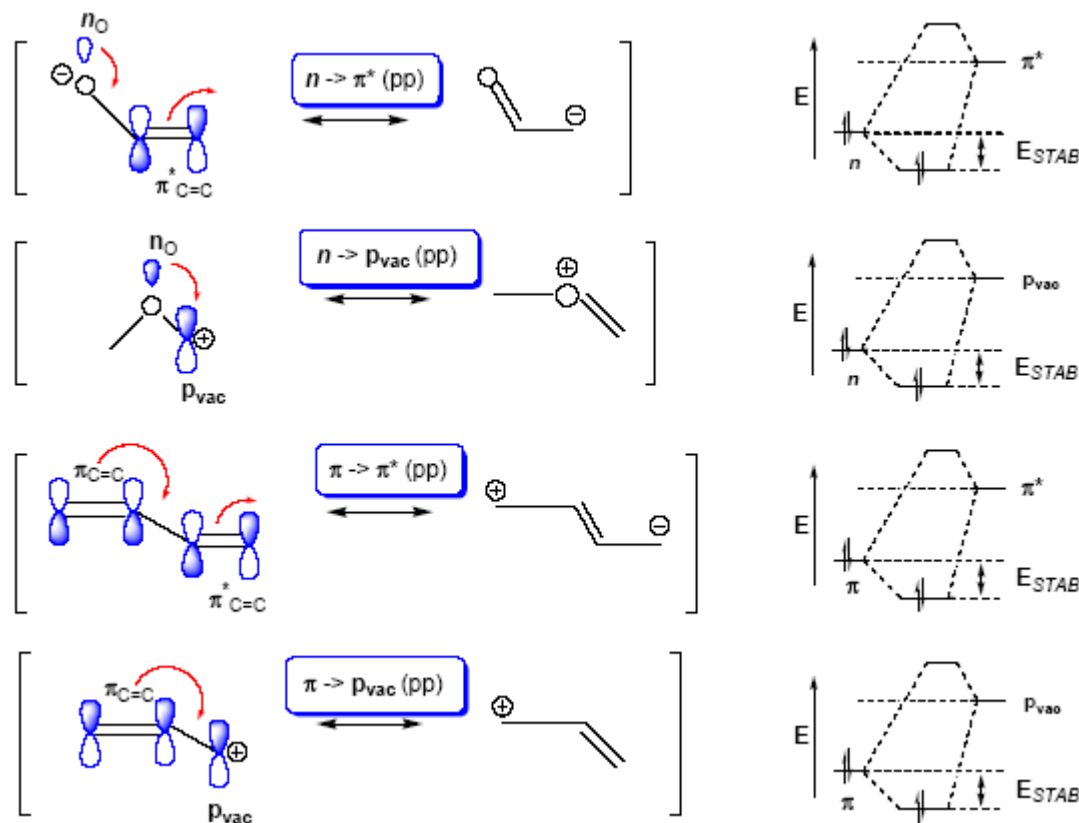
$x = (\epsilon - 1)(2\epsilon + 1)^{-1}$

$l = 2\alpha a^{-3}$, α je molekulska polarizabilnost konformera.

$h = 3q^2(2a^5)^{-1}$, q je kvadruplni moment konformera.

3.3. Stereoelektronski efekti³⁷

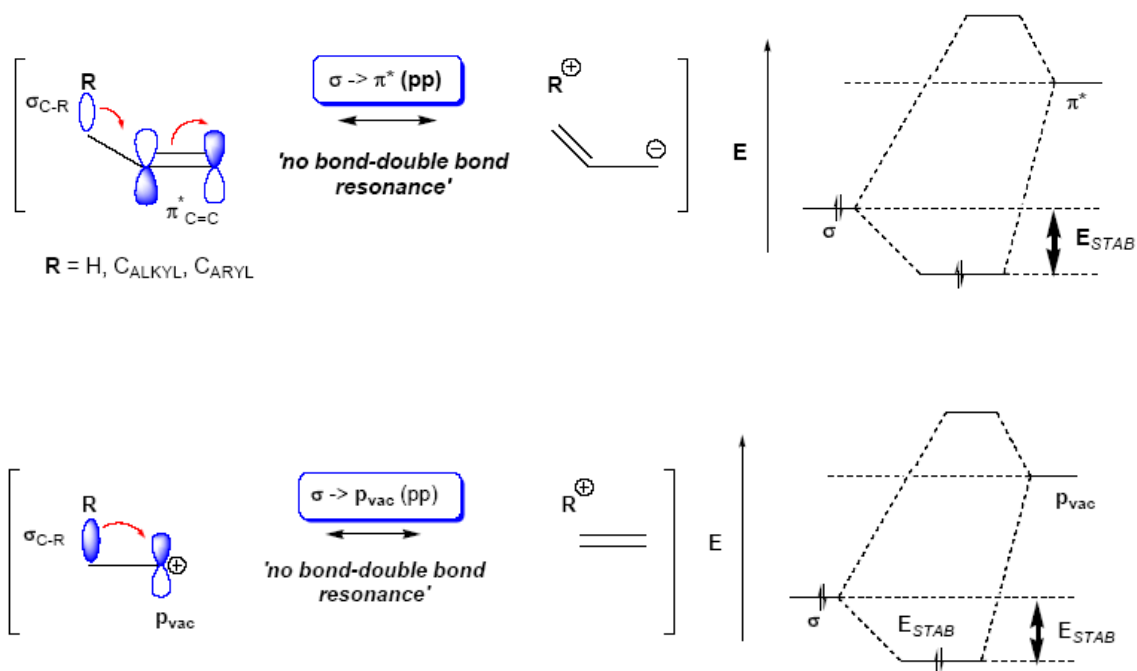
Struktura i reaktivnost organskih jedinjenja se može objasniti interakcijama elektronskih oblaka u njihovim molekulima. Elektroni molekula su svojevrsan nervni sistem preko kojeg jezgra osećaju prirodu supstituenta, približavanje drugog molekula ili raskidanje i stvaranje veza. Stereoelektronski efekti su posledica "sekundarnog" preklapanja³⁸ molekulskih orbitala susednih atoma koji zavise od prostorne orijentacije orbitala koje se preklapaju. U širem smislu, u stereoelektronske efekte se mogu svrstati: rezonancija (Slika 3.5.), hiperkonjugacija (Slika 3.6.), anomerni efekat (3.7.) i "cieplak" efekat (3.8.). U ovom udžbeniku pojam stereoelektronski efekti se koristi u užem smislu označavajući anomerni efekat i "cieplak" efekat.



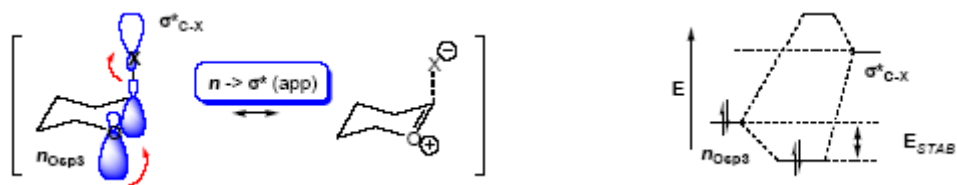
Slika 3.5. Primeri stabilizacije hemijskih vrsta rezonancijom. Preklapanje nevezivnog elektronskog para (n) i vezivnih π elektrona sa protivvezivnom π^* ili praznom orbitalom (p_{vac}) je efikasno jer se interagujuće orbitale nalaze u periplanarnom (pp) položaju. E_{STAB} je energija stabilizacije

³⁷A. Spivey, Handouts for Organic Chemistry Lectures given at Imperial College London, Chemistry, <http://www.ch.ic.ac.uk/local/organic/tutorial/spivey/OrgII>

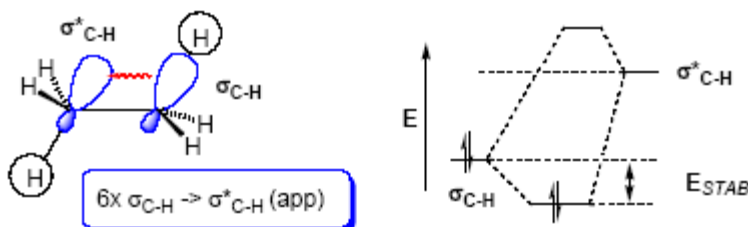
³⁸ "Primarnim" preklapanjem orbitala nastaju hemijske veze.



Slika 3.6. Primeri stabilizacije alkena i karbkatjona hiperkonjugacijom. Preklapanje vezivnih σ elektrona sa antivezivnom π^* ili praznom orbitalom (p_{vac}) je efikasno jer se interagujuće orbitale nalaze u periplanarnom (pp) položaju. E_{STAB} je energija stabilizacije

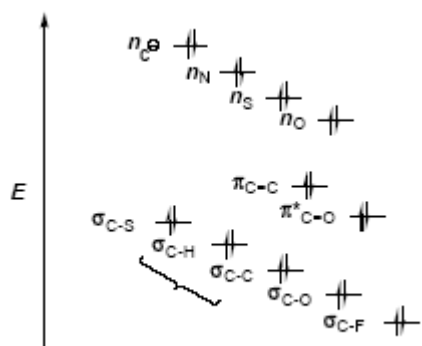


Slika 3.7. Anomerni efekat je posledica preklapanja nevezivnog elektronskog para sa antivezivnom σ^* molekulsom orbitalom. Preklapanje je efikasno jer se interagujuće orbitale nalaze u periplanarnom (app) položaju. E_{STAB} je energija stabilizacije

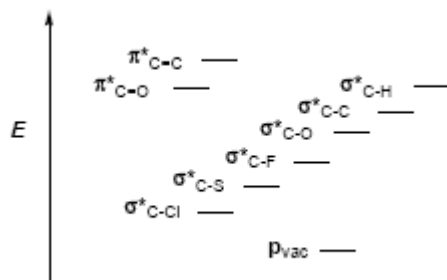


Slika 3.8. "Cieplak" efekat je posledica preklapanja vezivnog elektronskog para σ sa antivezivnom σ^* molekulskom orbitalom. Preklapanje je efikasno jer se interagujuće orbitale nalaze u periplanarnom (*app*) položaju. E_{STAB} je energija stabilizacije

Energija stabilizacije (E_{STAB}) opada u nizu rezonancioni, hiperkonjugacioni, anomerni i "cieplak" efekat. Ako postoji mogućnost stereoelektronskih efekta između većeg broja parova donor-akceptor, molekul zauzima geometrijski oblik u kojem su najbolji donor i najbolji akceptor u antiperiplanarnom položaju.



Slika 3.9. Molekulska orbitala je bolji donor ako se nalzi na višem energetskeom nivou. Najbolji donor na datom dijagramu je karbanjon (C). Redosled donorskih sposobnosti C-H i C-C veza zavisi od konkretnog jedinjenja, mada je u većini jedinjenja C-H veza bolji donor od C-C veze.

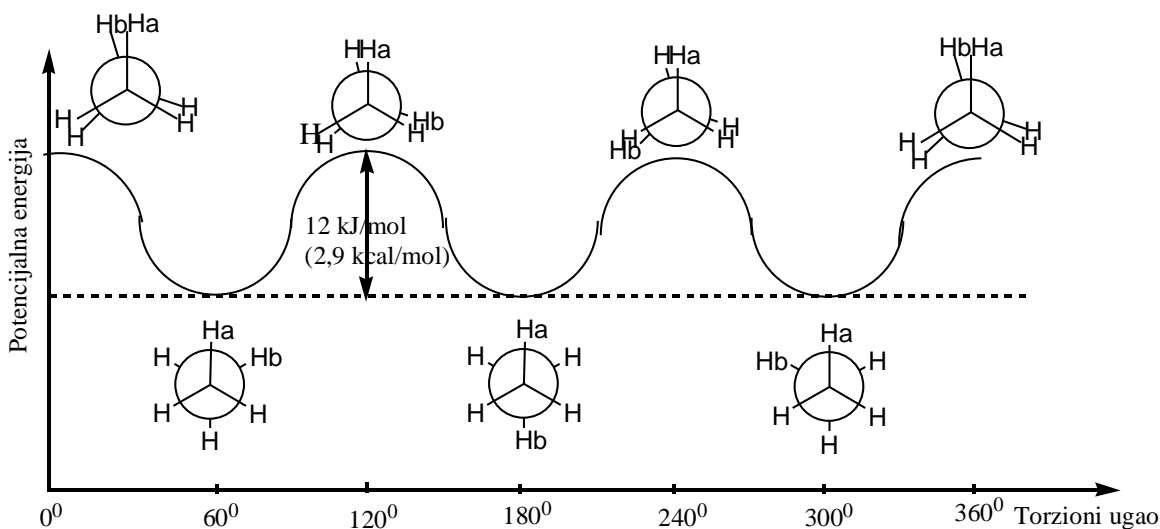


Slika 3.10. Molekulska orbitala je bolji akceptor ako se nalzi na nižem energetskeom nivou. Najbolji akceptor je prazna orbitala (p_{vac})

3.4. Konformaciona analiza acikličnih zasićenih ugljovodonika

Međusobni odnos atoma u molekulu metana ostaje isti bez obzira na rotaciju oko pojedinih veza. Međutim, ako se u molekulu etana vrši rotacija oko centralne C-C veze međusobni prostorni odnos vodonikovih atoma nije isti u pojedinim strukturama (Slika 3.11.). Ti različiti oblici istog molekula koji nastaju rotacijom oko proste veze zovu se konformacije. Deo organske stereochemije koji se bavi proučavanjem njihove termodinamičke stabilnosti, reaktivnosti i fizičkih karakteristika primenom kvantno-mehaničkih proračuna naziva se konformaciona analiza.

U konformacionoj analizi koriste se dijagrami koji prikazuju zavisnost ukupnog napona molekula u funkciji torzionog (diedralnog) ugla.

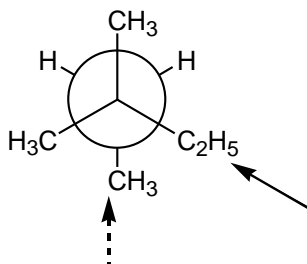


Slika 3.11. Dijagram potencijalne energije konformacija etana u funkciji torzionog ugla (τ)

Etan ima neograničen broj konformacija, ali se razmatra ukupni napon onih koje odgovaraju minimumima i maksimumima na dijagramu potencijalne energije. Konformacije čija energija odgovara minimumima krive zovu se stepeničaste konformacije, konformeri ili rotameri (za torzioni ugao od 60° , 180° i 300°). Konformacije čija energija odgovara maksimumima dijagrama (za vrednosti torzionog ugla od 0° , 120° , 240° i 360°) se nazivaju eklipsne konformacije. Ako se konformeri ne razlikuju po energiji kaže se da su degenerisani. Svi vodonikovi atomi u etanu su ekvivalentni, ali da bi bila određena vrednost torzionog ugla, jedan od H atoma na prednjem C atomu je obeležen sa Ha, a na zadnjem sa Hb. Kada su C atomi duž čije veze se posmatra rotacija supstituisani različitim supstytutentima, ili kada se posmatra rotacija duž veze ugljenik-heteroatom, ili heteroatom-heteroatom, vrednosti torzionog ugla se određuju na osnovu sledećih pravila:

- Ako se posmatra rotacija duž veze atoma sa različitim masama, Newman-ovu projekciju napisati tako da je atom veće mase ispred atoma manje mase.

- Torzioni ugao se meri od supstituenta na prednjem prema supstituentu na zadnjem atomu.
- Posmatra se međusobni odnos dva supstituenta najvišeg prioriteta određen po sekvencionim pravilima (videti poglavlje 2.4.1.).
- Ako na atomima duž čije veze se posmatra rotacija postoji samo po jedan različit supstituent (međusobno ne moraju biti isti) tada se torzioni ugao određuje prema položaju tog supstituenta bez obzira na prethodno pravilo.
- Ako se konformacija može definisati na više načina na osnovu prethodnih pravila tada se bira ona mogućnost za koju je torzioni ugao najmanji.



Slika 3.12. Torzioni ugao datog konformera 3,3-dimetilpentana je 60° . Prednji atom ima veći prioritet od zadnjeg. Na prednjem C atomu etil grupa je različit supstituent, a na zadnjem metil grupa. Istovremeno to su i grupe najvišeg prioriteta na atomima duž čije veze se posmatra rotacija.

Pojedine konformacije molekula se opisuju odgovarajućim stereodeskriptorima (Tabela 3.2., takođe videti poglavlje 3.1.). Skraćenice stereodeskriptora se pišu *Italic*-om.

Tabela 3.2. Stereodeskriptori konformacija

torzioni ugao, $\tau (^{\circ})$	0	60	120	180	240	300
stereodeskriptor (skraćénice)	sinperiplanarna (<i>sp</i>) ¹	sinklinalna (<i>sk</i>) ²	antiklinalna (<i>ak</i>)	antiperiplanarna (<i>ap</i>) ³	antiklinalna (<i>ak</i>)	sinklinalna (<i>sk</i>)

¹u starijoj literaturi i u hemiji polimera se koristi stereodeskriptor *cis*

²često se koristi izraz *gauche* (*goš*)

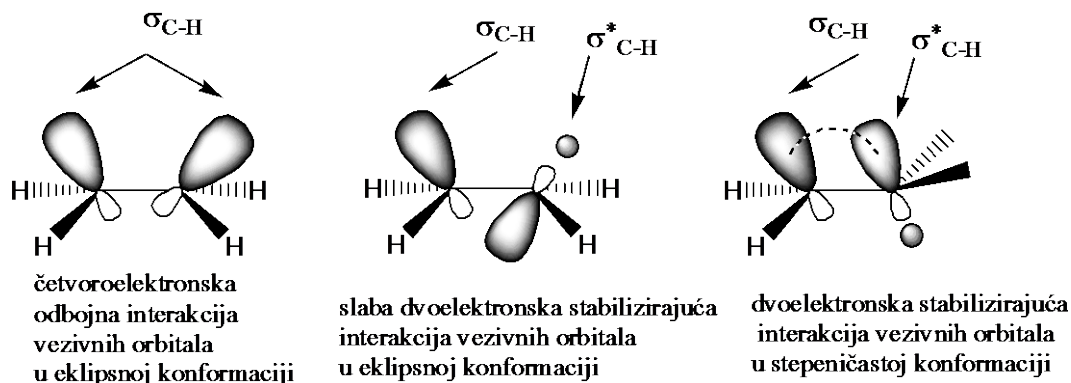
³u starijoj literaturi i u hemiji polimera se koristi stereodeskriptor *trans*

Razlika u energiji između konformacije sa najmanjim i najvećim ukupnim naponom se naziva konformaciona barijera. U slučaju etana ona iznosi 12 kJ/mol (2,9 kcal/mol). Zašto eklipsne konformacije etana imaju veći sadržaj potencijalne energije od stepeničastih konformera?

Atomi u molekulu date konstitucije zauzimaju prostorni raspored takav da molekul ima minimum ukupnog napona. Polarnost veza kao i deformacija uglova i veza u molekulu etana je zanemarljiva. Moglo bi se pretpostaviti da je eklipsna konformacija bogatija energijom zbog van der Waals-ovog odbijanja između H atoma. Međutim, model molekula etana pokazuje da su H atomi suviše mali da bi došlo do ovakvog odbijanja. Ustanovljeno je da manje od 10% od ukupne energetske barijere čini van der Waals-ov napon. Postoje dva druga uzroka koji doprinose ovoj energetskej razlici:

3. Konformaciona analiza

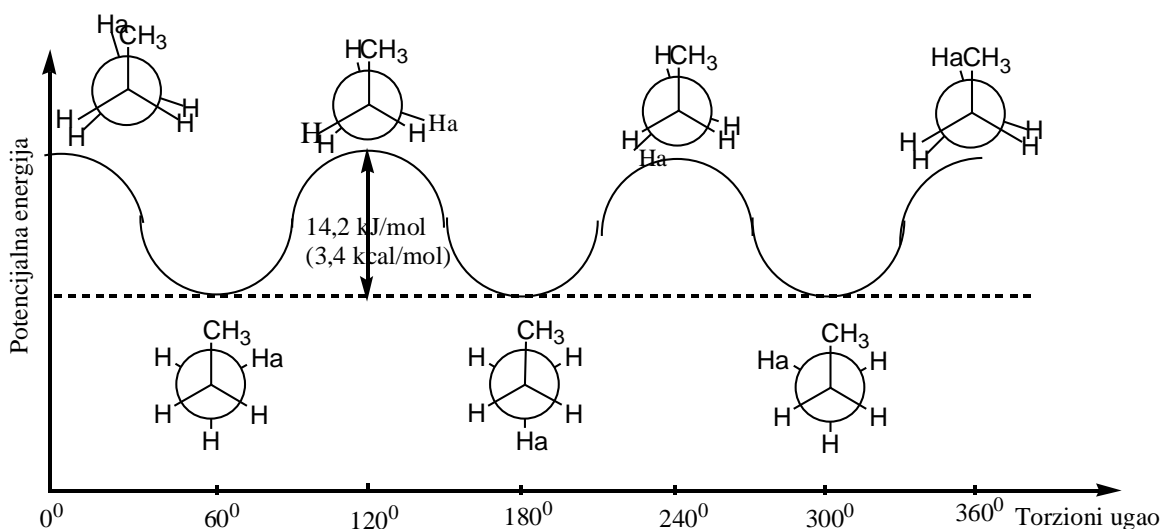
- odbijanje elektronskih oblaka vezivnih orbitala C-H veza (torzioni napon, odbojna četvoroelektronska interakcija) koje je najveće kada su veze u eklipsnom položaju.
- stabilizirajući efekat usled interakcije vezivne orbitale jedne C-H veze i antivezivne druge (dvoelektronska stabilizirajuća interakcija) koje je najjače ako su veze u antiperiplanarnom položaju (Slika 3.13.).



Slika 3.13. Stereoelektronski efekti u eklipsnoj i stepeničastoj konformaciji etana

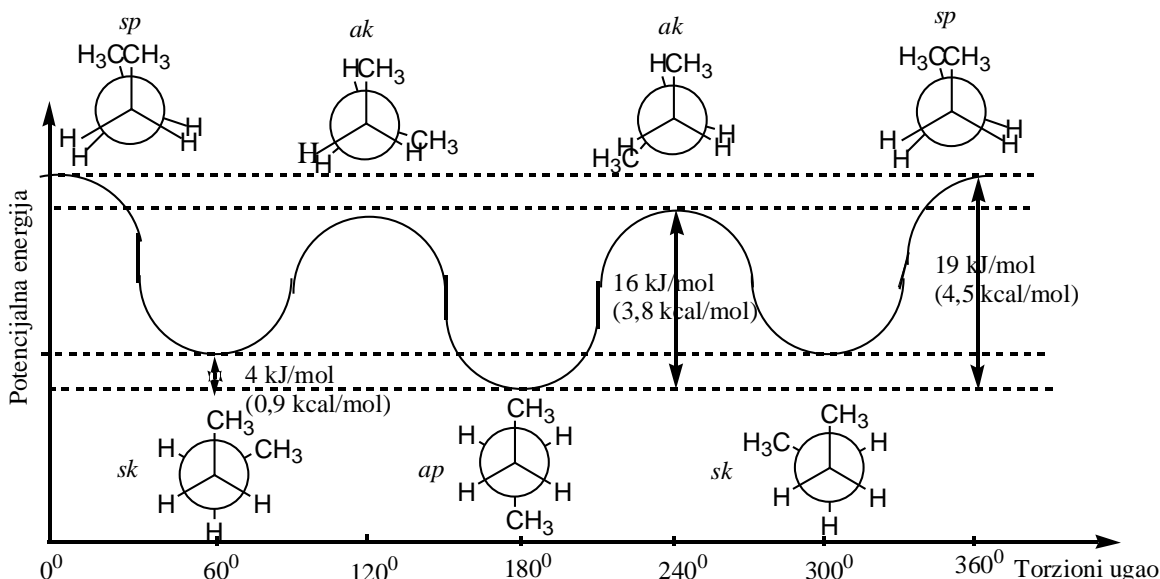
Pojedinačna vrednost odbojne interakcije za svaki par CH veza u eklipsnoj konformaciji etana je oko 4 kJ/mol (0,97 kcal/mol, ukupni napon podeljen sa tri, jer postoje tri para CH veza). Ova vrednost se uzima kao standard za doprinos torzionog napona CH veza ukupnom naponu molekula. Stereoelektronski stabilizirajući efekat koji je posledica preklapanja vezivne popunjene i antivezivne σ^* molekulske orbitale se naziva "cieplak" efekat. Konformaciona barijera etana je dovoljno velika da većina molekula u datom trenutku ima stepeničastu konformaciju. Na 100 molova etana samo jedan molekul se nalazi u eklipsnoj konformaciji.

Konformaciona barijera konverzije konformera propana je oko 14,2 kJ/mol (3,4 kcal/mol). Minimumima na dijagramu odgovaraju tri degenerisana konformera (Slika 3.14). Razlika u energiji između eklipsnih i stepeničastih konformacija je posledica istih efekata kao i kod etana. S obzirom na to da je doprinos dve CH interakcije ukupnom naponu oko 8 kJ/mol (1,9 kcal/mol), to je doprinos CH-CCH₃ interakcije oko 6,3 kJ/mol (1,5 kcal/mol).



Slika 3.14. Dijagram potencijalne energije propana u funkciji torzionog ugla

Dijagram potencijalne energije butana (Slika 3.15.) se razlikuje od odgovarajućih za etan i propan u tome što ima dve različite vrednosti za minimume ukupnog napona kao i za maksimume.



Slika 3.15. Dijagram potencijalne energije butana u funkciji torzionog ugla

Minimumima na dijagramu odgovaraju tri stepeničasta konformera od kojih su dva degenerisana (sinklinalni, *sk*, konformeri, $\tau = 60^\circ$ i $\tau = 300^\circ$). Antiperiplanarni, *ap*, konformer ($\tau = 180^\circ$) ima najmanji ukupni napon. Razlika u ukupnom naponu između sinklinalnog (*goš*) i anti konformera je oko 4 kJ/mol (0,9 kcal/mol) i pretežno je posledica repulzivne van der Waals-ove interakcije dve metil grupe u *goš* konformaciji. U gasnoj fazi butana ima 30% *goš* i 70% anti konformera.

Ekliptne konformacije za $\tau = 120^\circ$ i $\tau = 240^\circ$ su, takođe degenerisane, imaju isti sadržaj

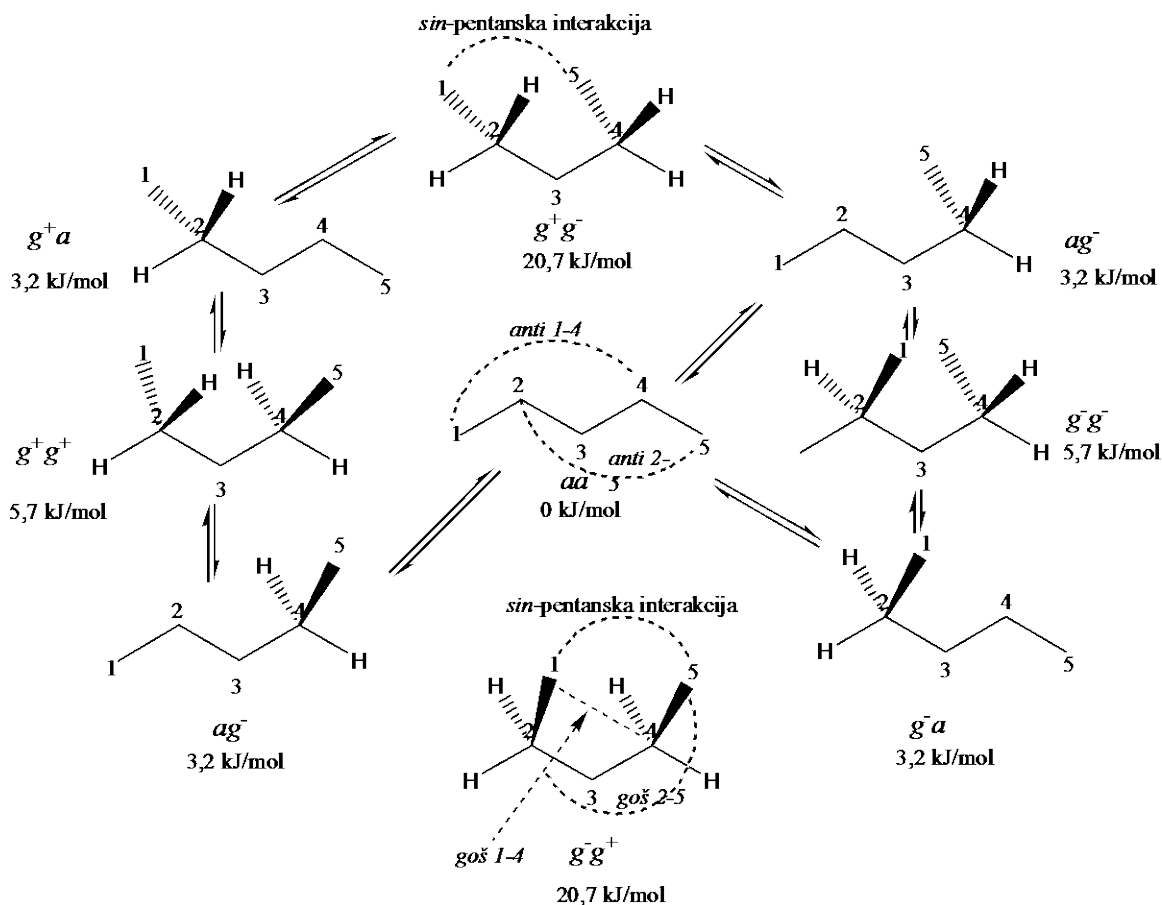
3. Konformaciona analiza

energije koji je manji od ukupnog napona sinperiplanarne konformacije ($\tau=0^0$ i 360^0) za oko 3 kJ/mol (0,7 kcal/mol). Ova razlika u energiji je pretežno posledica van der Waals-ovog odbijanja metil grupa. Konformaciona barijera za butan (razlika u ukupnom naponu između antiperiplanarne i sinperiplanarne konformacije je 19 kJ/mol (4,5 kcal/mol). Iz prethodno iznetih podataka o ukupnom naponu konformacija etana, propana i butana mogu se izračunati doprinosi pojedinih interakcija u eklipsnim i stepeničastim konformacijama (Tabela 3.3.).

Tabela 3.3. Doprinos pojedinih interakcija ukupnom naponu molekula

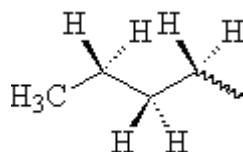
Konformacija	Interakcija	Energija
eklipsna	H-H	4 kJ/mol (0,97 kcal/mol)
eklipsna	H-CH ₃	6,2kJ/mol (1,4 kcal/mol)
eklipsna	CH ₃ -CH ₃	11kJ/mol (2,5 kcal/mol)
<i>goš</i>	CH ₃ -CH ₃	4 kJ/mol (0,9 kcal/mol)

Kod etana i propana sve stepeničaste konformacije imaju isti ukupni napon, kod butana postoje dve vrednosti ukupnog napona za stepeničaste konformacije, a kod pentana četiri. Naime, rotacijom oko C2-C3 i C3-C4 veze u molekulu pentana nastaje 9 stepeničastih konformacija, jedna *anti-anti*, 4 *goš-goš* i po dve, *anti-goš* i *goš-anti* (Slika). Najmanji ukupni napon ima *aa* konformer a najviši g^+g^- i g^-g^+ (g^+ , torzioni ugao 60^0 , g^- , torzioni ugao -60^0). Visoka vrednost konformacione energije g^+g^- i g^-g^+ konformacija (20,7 kJ/mol, odnosno 4,9 kcal/mol) je posledica odbojnog dejstva metil grupa koje se nalaze na rastojanju od 247 pm (2,47 Å) što je mnogo manje od sume njihovih van der Waals-ovih poluprečnika koja je 400 pm (4 Å).



Slika 3.16. Konformeri pentana

Najstabilniji konformeri acikličnih zasićenih ugljovodonika imaju strukturu parcijalnih antiperiplanarnih konformacija butana (Slika 3.17.)



Slika 3.17. Konformacioni oblici dugačkih ugljovodoničnih nizova imaju parcijalne stepeničaste konformacije butana

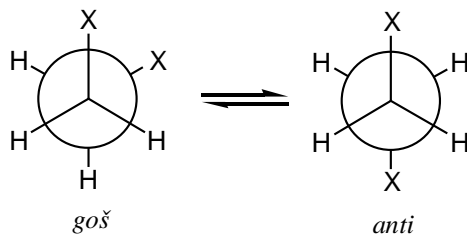
3.5. Konformacije acikličnih zasićenih molekula sa polarnim supstytutentima

Za razliku od zasićenih ugljovodonika, gde je doprinos konformacionoj energiji³⁹ dipol-dipol interakcija i solvatacione energije zanemarljiv, kod molekula sa polarnim supstytutentima, koji imaju lokalne a u većini slučajeva⁴⁰ i ukupne dipole, učešće elektrostatičke interakcije i solvatacione energije u ukupnom naponu je znatno.

3.5.1. Konformacije 1,2-dihaloetana (XCH₂CH₂X)

Za 1,2-dihloretan razlika u ukupnom naponu *anti-goš* je u opsegu 3,8-5,4 kJ/mol (0,9-1,3 kcal/mol), za 1,2-diborometan 5,9-7,5 kJ/mol (1,4-1,8 kcal/mol), za razliku od 1,2-difluoretana čiji *goš* konformer je za oko 0,6-0,9 kcal/mol (2,5-3,8 kJ/mol) stabilniji u odnosu na *anti*.

Veći ukupni napon *goš* konformera 1,2-dihloretana i 1,2-dibrombutana pripisuje se ne samo sternom naponu već i jakom dipol-dipol odbijanju. Zastupljenost *goš* konformera u polarnim rastvaračima raste u odnosu na njegovu zastupljenost u gasnoj fazi jer se razlika u ukupnom naponu smanjuje zbog jače intermolekulske interakcije polarnijeg *goš* konformera i polarnog rastvarača.



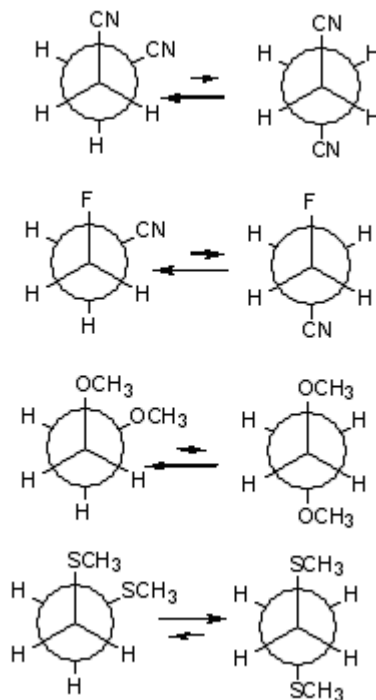
Slika 3.18. Konformeri 1,2-dihaloalkana

Manji ukupni napon *goš* konformera 1,2-difluoretana u odnosu na *anti*, uprkos jakom dipol-dipol odbijanju, je posledica malog van der Waals-ovog odbijanja i jakog "cieplak efekta". U *goš* konformeru u antiperiplanarnom položaju nalaze se dva para dobrih akceptora (σ^* CX) i dobrih donora (σ CH), dok se u *anti* konformeru u antiperiplanarnom položaju nalaze dobar akceptor (σ^* CX) i slab donor (σ CX).

³⁹Konformaciona energija posmatrane konformacije je energetska razlika između ukupnog napona te konformacije i konformacije sa najmanjim ukupnim naponom.

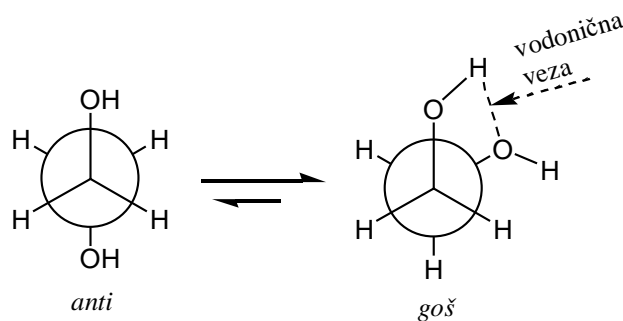
⁴⁰ Izuzev kad je geometrija molekula takva da vektorski zbir lokalnih dipola bude jednak nuli.

Veća zastupljenost *goš* konformera u jedinjenjima tipa A-B-D-E, gde su A i E mnogo elektronegativniji u odnosu na B i D ili su nevezivni elektronski parovi, naziva se "*goš efektom*".



Slika 3.19. Konformacione ravnoteže nekih 1,2-supstituisanih etana

Od svih navedenih primera na slici 3.19. jedino je kod 1,2-bis-metilsulfanil-etana zastupljenost *anti* konformera veća u odnosu *goš*, jer stereoelektronski efekti nisu dovoljno izraženi da bi kompenzovali van der Waals-ovo odbijanje u *goš* konformaciji. Pored stereoelektronskih efekata, i intramolekulska vodonična veza može da favorizuje *goš* konformaciju.



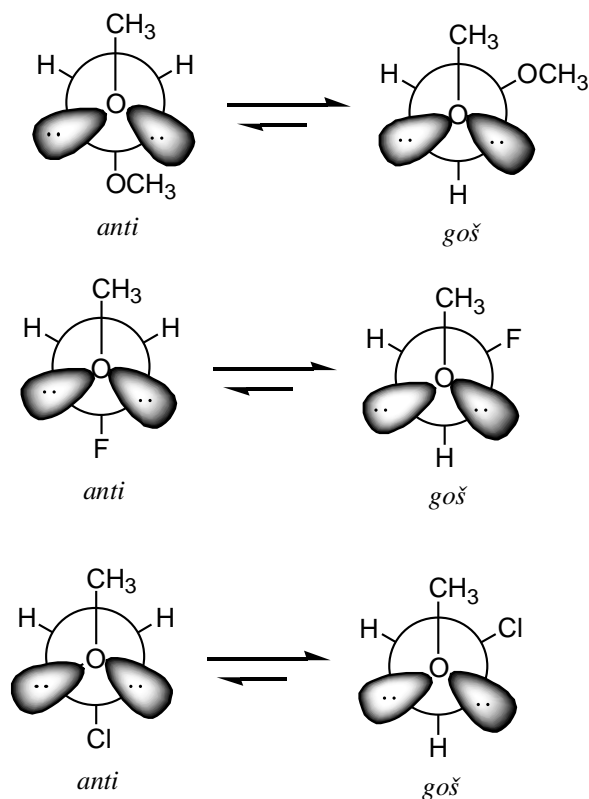
Slika 3.20. *Goš* konformer vicinalnih diola ima manji ukupni napon u odnosu na *anti*, pored ostalog, i zbog stabilizacije intramolekulskom vodoničnom vezom

3.5.2. Konformacije jedinjenja tipa $\text{CH}_3\text{-X-CH}_2\text{CH}_3$

Ako je $\text{X} = \text{O}$, veza C-O (143 pm) je kraća u odnosu na C-C (153 pm), metil grupe su bliže jedna drugoj u odnosu na metil grupe u butanu, odbijanje je veće i razlika u ukupnom naponu *anti-goš* konformera (4,6-6,3 kJ/mol odnosno 1,1-1,5 kcal/mol) je veća nego kod konformera butana (4 kJ/mol odnosno 0,9 kcal/mol). Slična situacija je za $\text{X} = \text{NH}$ (C-N, 147 pm). Ako je $\text{X} = \text{S}$ (C-S, 181 pm) razlika u ukupnom naponu *anti-goš* je približna nuli i konformeri su jednako zastupljeni.

3.6. Anomerni efekat

Konformacije jedinjenja tipa $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{X}$ ($\text{X} = \text{halogen, OR ili SR}$) su od značaja jer fragmente tog tipa sadrže šećeri i njihovi derivati.



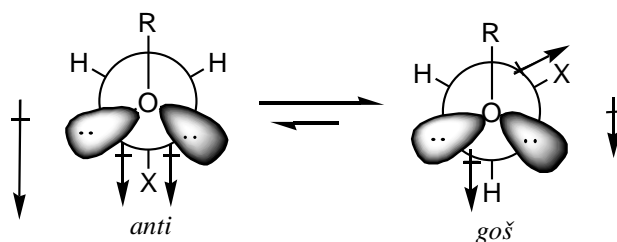
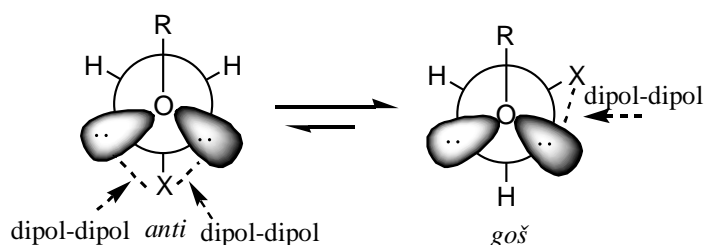
Slika 3.21. Konformeri jedinjenja tipa $\text{CH}_3\text{O-CH}_2\text{X}$. Zastupljeniji je *goš* konformer jer je najbolji donator (nevezivni elektronski par) antiperiplanaran sa najboljim akceptorom (σ^* CX).

Kod jedinjenja tipa $\text{RO-CH}_2\text{X}$ ($\text{X} = \text{halogen, OH, OCOR}^1, \text{OR}^1, \text{SR}^1$ ili NR^1R^2) *goš* konformer je zastupljeniji u odnosu na *anti*. Ova pojava se objašnjava *anomernim efektom*⁴¹ koji u širem smislu obuhvata razlike u dipolnim momentima, dipol-dipol odbijanju i stereoelektronskim efektima između *goš* i *anti* konformera. U užem smislu se pod anomernim efektom podrazumevaju samo stereoelektronski efekti.

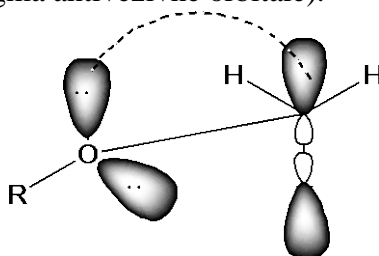
Anti konformer ima veći ukupni dipolni moment⁴² (Slika 3.22.) i nepovoljniju dipol-dipol interakciju (Slika 3.23.).

⁴¹ koristi se i termin *generalizovani anomerni efekat*.

⁴² Jedinjenja koja imaju manji dipolni moment su stabilnija.

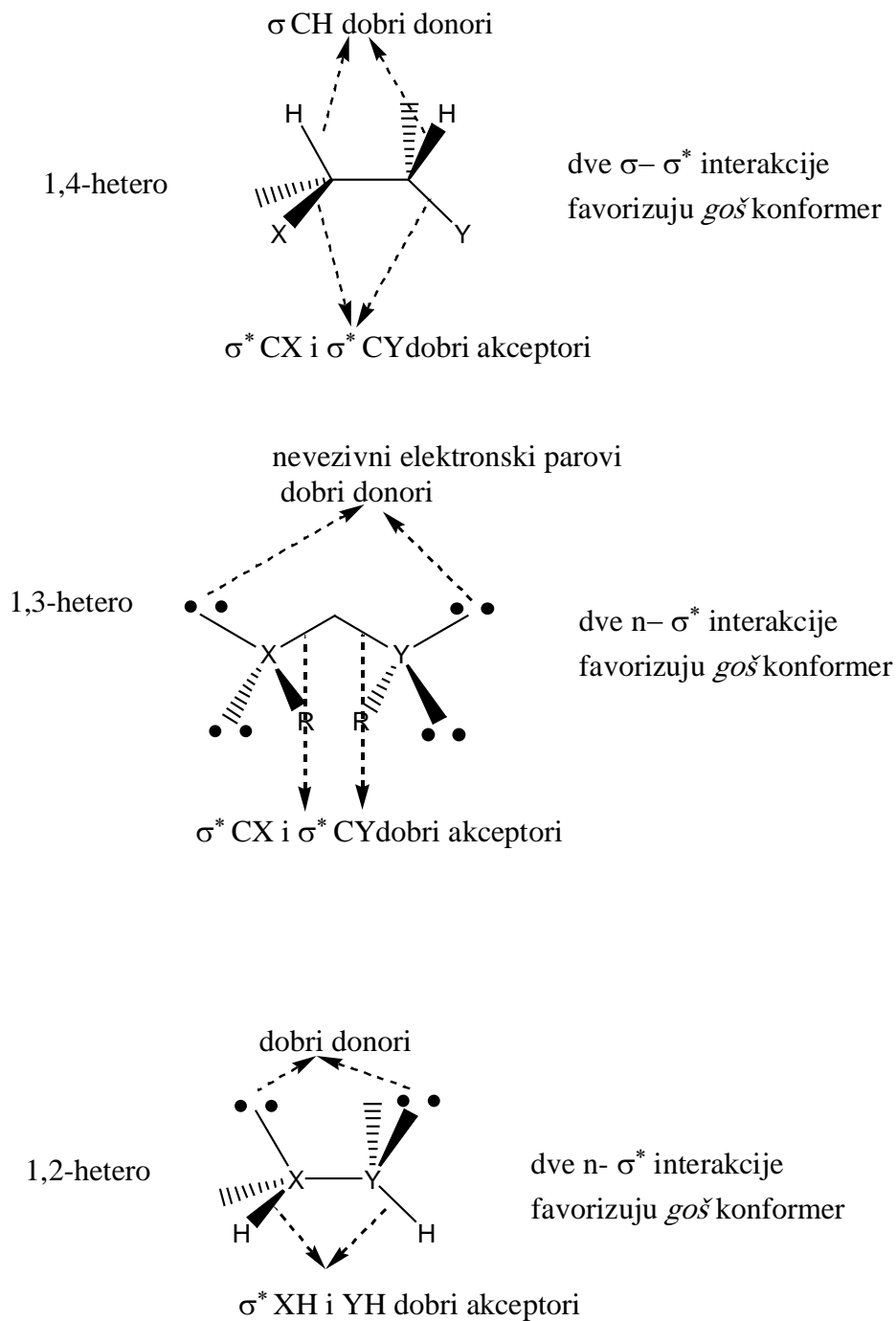
Slika 3.22. *Anti* konformer ima veći dipolni momentSlika 3.23. *Anti* konformer ima nepovoljniju dipol-dipol interakciju od *goš* konformera

U *anti* konformeru oba nevezivna elektronska para kiseonika su u antiperiplanarnom položaju sa σ^* CH, dok je u *goš* konformeru samo jedan nevezivni elektronski par antiperiplanaran sa σ^* CH, dok je drugi antiperiplanaran sa σ^* CX koja je bolji akceptor od σ^* CH. Dakle, *goš* ima optimalan raspored najboljih donora i akceptora i stabilniji je od *anti* konformera Ovo preklapanje nevezivni elektronski par-antivezivna sigma orbitala se naziva *anomerni efekat* u užem smislu i jače je od *cieplak efekta* (preklapanje popunjene sigma vezivne i sigma antivezivne orbitale).



Slika 3.24. Anomerni efekat. Nevezivni elektronski par kiseonika je u antiperiplanarnom položaju sa antivezivnom sigma C-X

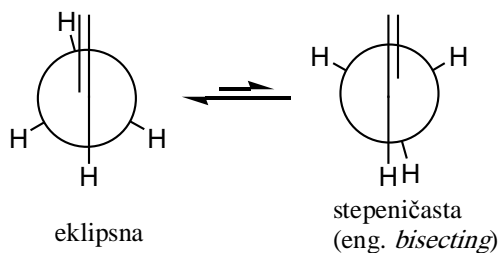
Stereoelektronski efekti koji utiču na stabilnost konformera sa polarnim supstituentima su prikazani na slici 3.25..



Slika 3.25. Stereoelektronske interakcije kod 1,4-, 1,3- i 1,2-heteroacikličnih jedinjenja

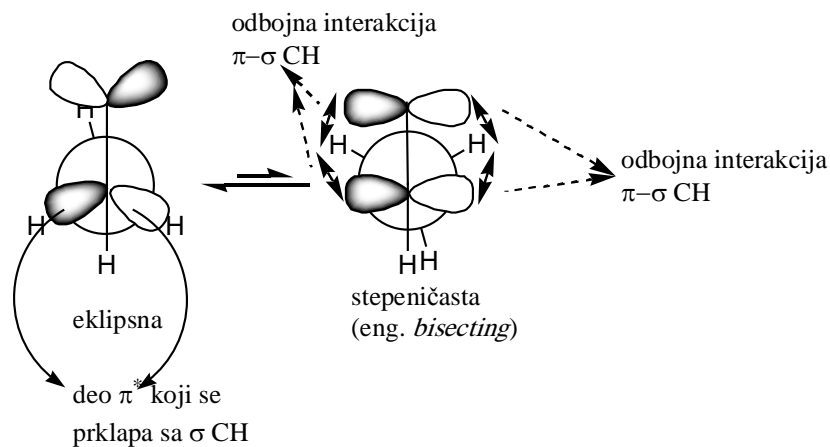
3.7. Konformacije acikličnih nezasićenih jedinjenja

Ako se posmatra rotacija oko C2-C3 veze propena uočava se da minimumu ukupnog napona odgovara konformacija u kojoj je dvostruka veza eklipsna sa jednom od CH veza sa C3 i konformacija sa maksimalnim ukupnim naponom u kojoj je dvostruka veza u stepeničastom rasporedu u odnosu na dve CH veze sa C3 (Slika 3.26.).



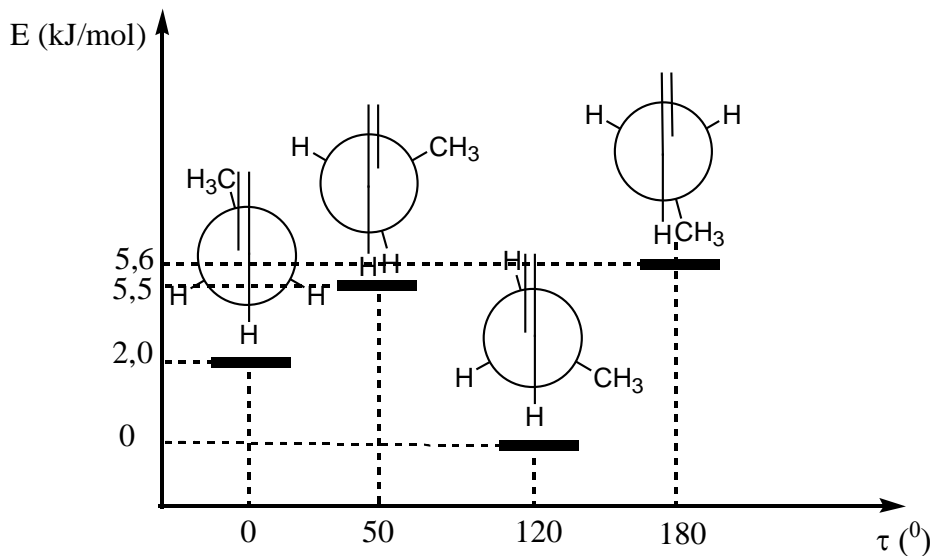
Slika 3.26. Konformeri propena

Energetska razlika između ova dva konformera je 8,4 kJ/mol (2 kcal/mol). Pošto u stepeničastoj konformaciji postoji samo jedna HH eklipsna interakcija što je oko 4 kJ/mol (0,97 kcal/mol) preostalih 4,4 kJ/mol mora biti rezultat odbojnih interakcija π MO sa σ CH u stepeničastoj konformaciji ili/i privlačnih interakcija u eklipsnoj konformaciji. Ako se nacrtaju π , π^* , i σ_{CH} vidi se da u eklipsnoj konformaciji postoji dvoelektronsko stabilizirajuće preklapanje σ_{CH} i π^* (hiperkonjugacija), dok u stepeničastoj konformaciji postoji odbojna četvoroelektronska interakcija vezivnih π elektrona i σ_{CH} (Slika 3.27.).



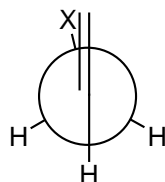
Slika 3.27. Stereoelektronski efekti u eklipsnoj i stepeničastoj konformaciji propena

Kod 1-butena moguće su dve eklipsne konformacije koje odgovaraju minimumima na energetsom dijagramu (Slika 3.28.), sa energetsom razlikom od samo 2,0 kJ/mol (0,5 kcal/mol). Stabilniji je antiklinalni konformer u kojem je dvostruka veza eklipsna sa CH ($\tau=120^\circ$) vezom od sinperiplanarnog konformera gde je dvostruka veza eklipsna sa C-C vezom. Mogući razlog je van der Waals-ov napon između vodonika metil- i vodonika metilenske grupe. Oba stepeničasta konformera imaju približno jednak ukupni napon, iako u antiperiplanarnom konformeru postoji eklipsna H-CH₃ interakcija.



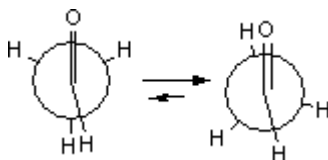
Slika 3.28. Energetski profil konformacione ravnoteže 1-butena

Ako je za C3 u molekulu 1-propena vezan mali elektronegativni supstituent (F, CN, metoksi) onda dominira sinperiplanarni konformer gde je dvostruka veza eklipsna sa C-X vezom, jer je C-X veza slabiji donator od C-H veza.



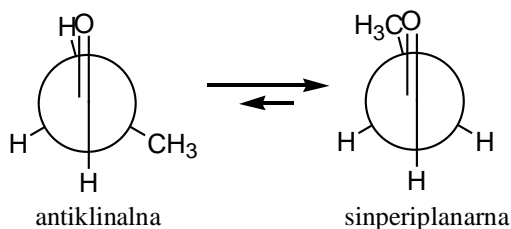
Slika 3.29. Sinperiplanarni konformer dominira ako je X mali elektronegativni supstituent (F, CN, metoksi)

Kao i kod alkena, kod većine acikličnih nespstituisanih aldehida i ketona manji ukupni napon imaju eklipsne konformacije. Eklipsna konformacija etanala je za oko 4,9 kJ/mol (1,17 kcal/mol) stabilnija od stepeničaste. Manja energetska razlika između stepeničaste i eklipsne konformacije etanala u odnosu na tu razliku za propen (8,4 kJ/mol odnosno 2 kcal/mol) objašnjava se manje izraženim π karakterom C=O veze zbog hiperkonjugacije što uslovljava manje repulzivno dejstvo π veze i sigma C-H u stepeničastoj konformaciji etanala u odnosu na stepeničastu konformaciju propena.



Slika 3.30. Konformacije etanala

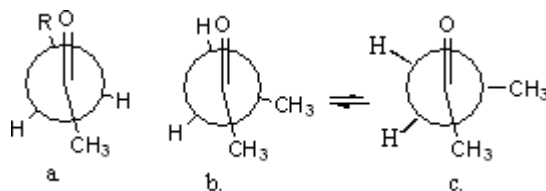
Kod propanala su moguće dve eklipsne konformacije, sinperiplanarna i antiklinalna. Antiklinalna konformacija ima za oko 2,9-5,0 kJ/mol (0,7-1,2 kcal/mol) veći ukupni napon od sinperiplanarne.



Slika 3.31. Eklipsne konformacije propanala

Sterni faktori su dominantni ako je u α položaju etanala vezan voluminozni supstituent. *Antiklinalni* konformer 3,3-dimetilbutanal je stabilniji za oko 0,25 kcal/mol (1,05 kJ/mol) od sinperiplanarnog konformera.

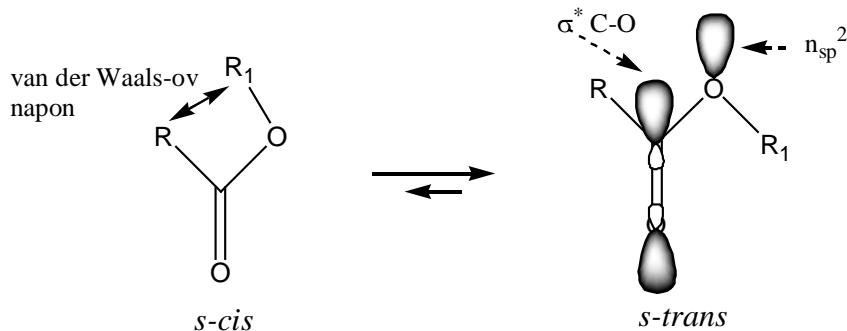
Sinperiplanarni konformeri nesupstituisanih acikličnih ketona imaju najmanji ukupan napon. Interesantno je primetiti da kod 2-butanona u oblasti promene torzionog ugla od $\tau = 90^\circ$ do $\tau = 120^\circ$ nema promene ukupnog napona. U toj oblasti je porast napona zbog približavanja metil grupa približan porastu stabilizirajućeg efekta zbog povoljnijeg položaja π^* i σ CH.



Slika 3.32: a. Najstabilniji sinperiplanarni konformer acetona ($R=H$) i 2-butanona ($R=CH_3$) Za promenu torzionog ugla od 120° (b.) do 90° (c.) nema promene ukupnog napona

Kod aldimina ($RCH_2-CH=NR^1$) dominira sinperiplanaran konformer, dok kod oksima ($RCH_2-CH=NOH$) i hidrazona ($RCH_2-CH=NNHR^1$) dominira antiklinalni konformer.

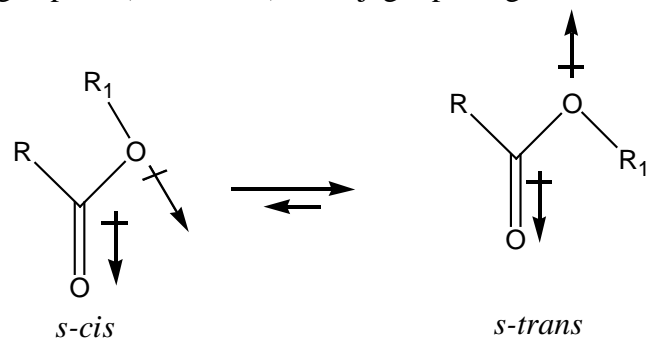
Kod estara i amida konformaciona ravnoteža je pomerena ka konformeru u kome se alkil grupe nalaze *anti* u odnosu na C-O odnosno C-N vezu (*s-trans*) (Slika 3.33.).



Slika 3.33. Konformeri estara

Oba konformera estara su stabilizovana rezonantnim efektom (nevezivni elektronski par kiseonika i π^* karbonilne grupe). *s-trans* Konformer je dodatno stabilizovan i anomernim efektom jer se preostala popunjena nevezivna orbitala kiseonika nalazi u povoljnom položaju sa σ^* antivezivnom karbonilne grupe (Slika 3.33.). Ovaj efekat ne postoji kod *s-*

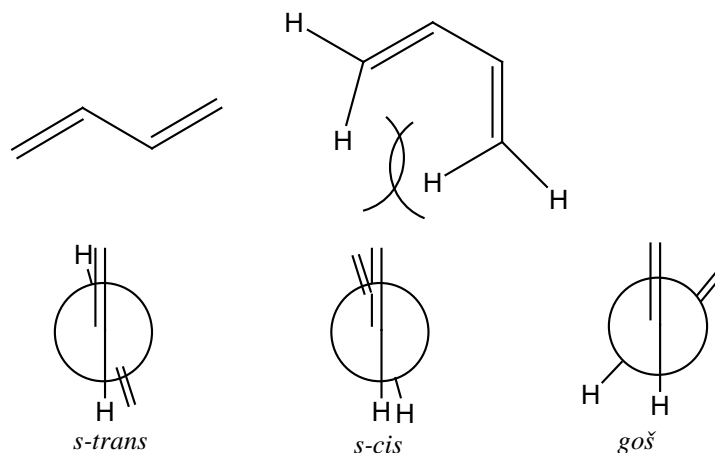
cis konformera. Pored navedenog *s-trans* konformer je stabilniji i zbog nepostojanja 1,2 van der Waals-ovog napona (Slika 3.33.) i manjeg dipolnog momenta (Slika 3.34.).



Slika 3.34. Repulzivno dejstvo dipola i ukupan dipolni mmenat *s-cis* konformera su veći u odnosu na *s-trans* konformer

3.8. Konformacije konjugovanih acikličnih jedinjenja

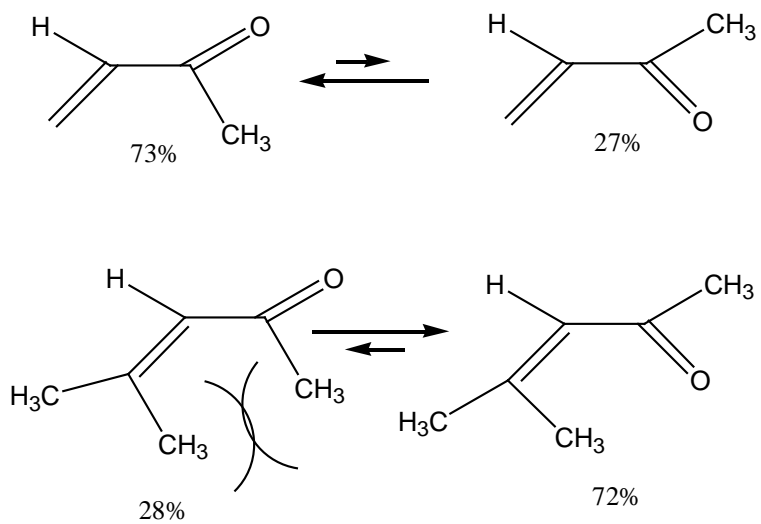
Stabilizacija 1,3-butadiena delokalizacijom podrazumeva koplanarnost dvostrukih veza. Dve moguće koplanarne konformacije 1,3-butadiena su *s-cis* i *s-trans*. Deskriptor *s* označava da se radi o međusobnom odnosu supstituenata oko proste veze. Pored ovih koplanarnih konformacija postoji i uvijena, odnosno, *goš* konformacija (eng. *skew*) koja nije planarna. *s-trans* Konformacija je najstabilnija. Proračuni pokazuju da je zastupljenost *s-cis* i uvijene konformacije približno jednaka. U onoj meri u kojoj je smanjen van der Waals-ov napon među vodonikovim atomima vezanim za C-1 i C-4 u uvijenoj konformaciji u toj meri je smanjena i stabilizacija delokalizacijom koja postoji u *s-cis* konformeru, tako da ove dve konformacije imaju približno jednak ukupni napon.



Slika 3.35. Konformeri 1,3-butadiena

s-trans Konformer je stabilniji za oko 8,8 kJ/mol (2,1 kcal/mol). Najveći doprinos povećanom ukupnom naponu je van der Waals-ovo odbijanje vodonikovih atoma vezanih za C1 i C4.

Zastupljenost *s-cis* i *s-trans* konformera α,β -nezasićenih karbonilnih jedinjenja zavisi od voluminoznosti supstituenata. Oko 70% molekula metilvinil-ketona ima *s-trans* konformaciju dok je obrnuta situacija kod 4-metil-3-penten-2-ona. *s-trans* Konformer 4-metil-3-penten-2-ona ima veći ukupni napon od *s-cis* konformera zbog 1,3 van der Waals-ovog odbijanja metil grupa.



Slika 3.36. Konformacione ravnoteže butanona (metilvinil-ketona) i 4-metil-3-penten-2-ona

3.9. Konformaciona analiza cikličnih zasićenih jedinjenja

Jedan od načina za upoređivanje stabilnosti alkana je određivanje njihovih toplota sagorevanja, ΔH_c . Toplota sagorevanja alkana je promena entalpije za reakciju kiseonika sa jednim molom alkana do ugljenik(IV)-oksida i vode. Toplote sagorevanja cikličnih zasićenih ugljovodonika (cikloalkani), počevši od ciklopropana pa do cikloheptadekana, vrednosti ukupnog napona i vrednosti napona po CH_2 grupi date su u tabeli 3.4.

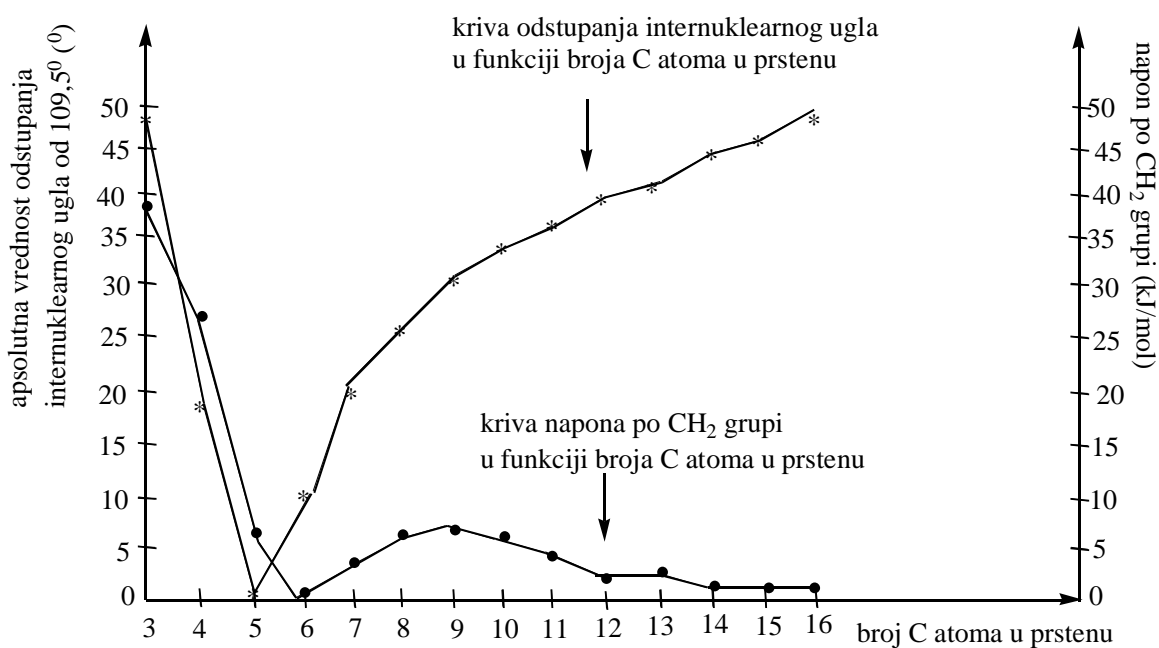
Tabela 3.4. Toplota sagorevanja, ukupni napon i napon po CH_2 grupi nekih cikloalkana

broj C u prstenu atoma	odstupanje od tetraedarskog ugla ⁴³ (°)	Toplota sagorevanja		Ukupni napon		Napon po CH_2 grupi	
		kJ/mol	kcal/mol	kJ/mol	kcal/mol	kJ/mol	kcal/mol
3	49,5	2091,3	499,8	115,1	27,5	38,4	9,2
4	19,5	2745,0	656,1	110,1	26,3	27,5	6,6
5	1,5	3319,6	793,4	26,0	6,2	5,2	1,2
6	-10,5	3952,9	944,8	0,5	0,1	0,09	0,02
7	-19	4637,3	1108,3	26,2	6,2	3,7	0,9
8	-25,5	5310,3	1269,2	40,5	9,7	5,1	1,2
9	-30,5	5981,3	1429,6	52,7	12,6	5,9	1,4
10	-34,5	6639,1	1586,8	51,8	12,4	5,2	1,2
11	-37,8	7293,3	1743,1	47,3	11,3	4,3	1,0
12	-40,5	7921,9	1893,4	17,2	4,1	1,4	0,3
13	-42,8	8585,0	2051,9	21,5	5,2	1,7	0,4
14	-44,8	9230,9	2206,1	8,0	1,9	0,6	0,1
15	-46,5	9888,7	2363,5	7,8	1,9	0,5	0,1
16	-48,0	10547,7	2521,0	8,0	2,0	0,5	0,1
17	-49,3	11184,5	2673,2	-13,9	-3,3	-0,8	-0,2

Ukupni napon cikloalkana je razlika između izračunate toplote sagorevanja i toplote sagorevanja datog jedinjenja. Izračunata toplota sagorevanja se dobija množenjem vrednosti toplote sagorevanja za jednu metilensku grupu brojem C atoma u prstenu. Vrednost toplote sagorevanja metilenske grupe je razlika između toplota sagorevanja za linearni alkan $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, gde je n veće od 5, i sledećeg homologa. Toplota sagorevanja po CH_2 grupi u zasićenim alkanima sa normalnim nizom je skoro konstantana i njena srednja vrednost je oko 660 kJ/mol (157,9 kcal/mol). Napon po CH_2

⁴³ 109,5°-internuklearni ugao planarnog prstena

grupi dobija se kada se ukupni napon cikloalkana podeli sa brojem C atoma u prstenu. Što je veći napon po CH_2 grupi to je stabilnost cikloalkana manja. Napon po CH_2 grupi ima maksimum za ciklopropan, opada skoro do nule za cikloheksan, rastući ponovo do ciklononana, a zatim opada skoro do nule za ciklotetradekan i zadržava tu vrednost za ciklopentadekan i veće prstenove. Ovu pojavu prvi je pokušao da objasni Adolf von Bayer 1885. godine pretpostavljajući da je napon cikličnih jedinjenja funkcija odstupanja vrednosti internuklearnih uglova u prstenu od tetraedarskog ugla ($109,5^\circ$). U njegovu čast, napon koji je posledica deformacije uglova u jedinjenjima, pored toga što se zove ugaoni napon, često se naziva i Bayer-ov napon. Dobra korelacija odstupanja od tetraedarskog ugla i napona po CH_2 grupi postoji samo za ciklopropan i ciklobutan (Slika 3.37.). Za ostale cikloalkane takva korelacija ne postoji zbog pogrešne pretpostavke Bayer-a da su cikloalkani planarni.

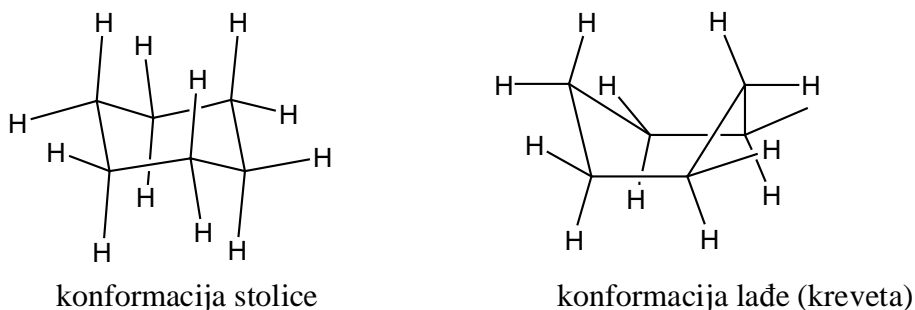


Slika 3.37. Krive odstupanja internuklearnog ugla i napona po CH_2 grupi u funkciji broja C atoma u prstenu

Na osnovu podataka o naponu cikloalkana bi se mogli podeliti u četiri grupe. Tro- i četvoročlani prstenovi imaju veliki ukupni napon i nazivaju se mali prstenovi. Petočlani, šestočlani i sedmočlani prstenovi imaju relativno mali napon i nazivaju se uobičajeni prstenovi. Grupa cikličnih jedinjenja od osmočlanog do dvanaestočlanog se naziva srednji prstenovi. U grupu velikih prstenova, koja je skoro bez napona, ubrajaju se dvanaestočlani i veći prstenovi.

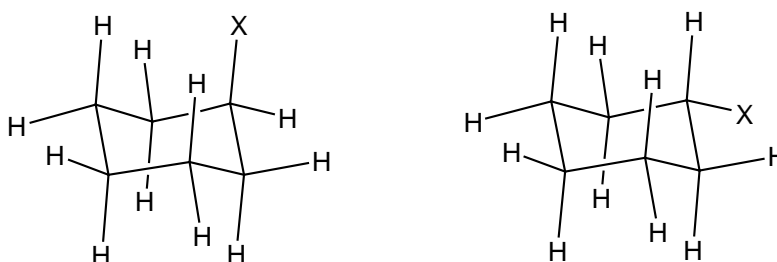
3.9.1. Konformaciona analiza cikloheksana

Šestočlani prstenovi su najproučavaniji monociklični sistemi, ne samo zbog toga što su sastavni deo jedinjenja rasprostranjenih u prirodi (ugljeni hidrati, steroidi, terpeni), već i zato što ih je relativno lako proučavati jer je energetska barijera konformacione ravnoteže viša u odnosu na ostale aciklične i monociklične zasićene sisteme, zavisno od vrste merenja i proračuna, i iznosi od 44,8 do 48,1 kJ/mol (10,7-11,5 kcal/mol). Cikloheksan ima najmanji ukupni napon po CH₂ grupi (0,09 kJ/mol odnosno 0,02 kcal/mol) u homologom nizu cikloalkana posmatrajući niz od ciklopropana do cikloheptadekana (Slika 3.37.). Ovaj podatak nije u skladu sa Bayer-ovim predviđanjima, po kojima bi napon u cikloheksanu morao biti veći od napona u ciklopentanu, jer je u cikloheksanu veće odstupanje od tetraedarskog ugla od tog odstupanja u ciklopentanu (Tabela 3.4.). Sashe je još 1890. godine ovu činjenicu objasnio pretpostavkom da bi cikloheksan mogao biti molekul bez ugaonog napona ako ne bi bio planaran već imao oblik stolice ili lađe (Slika 3.38.).



Slika 3.38. Konformacije stolice i lađe cikloheksana

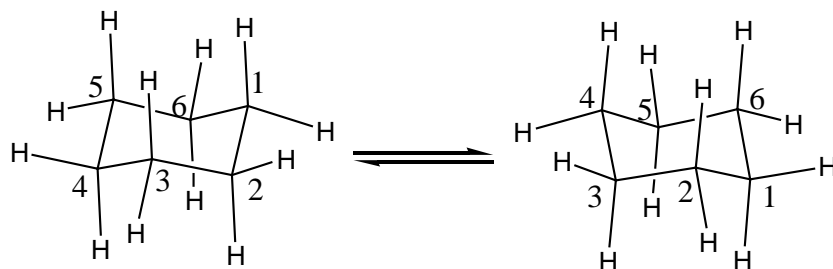
Ova ideja je pala u zaborav, jer nisu izolovana dva izomera monosupstituisanih cikloheksana, koji su bili očekivani ako bi se pretpostavila kruta struktura stolice ili kade.



Slika 3.39. Očekivani monosupstituisani proizvodi cikloheksana

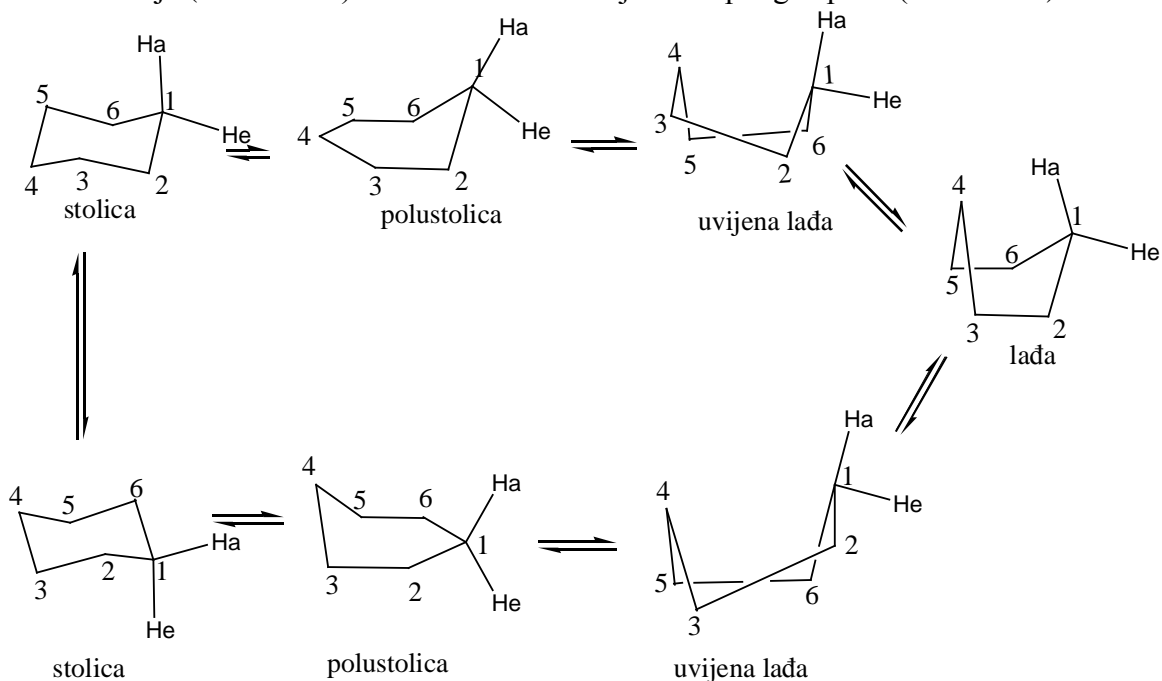
Tek 1950. godine Barton je, na osnovu brojnih podataka fizičkih i hemijskih eksperimenata⁴⁴, dokazao da cikloheksan ima oblik stolice. Razlog nemogućnosti izolovanja dva izomera na sobnoj temperaturi je brza inverzija jednog oblika stolice u drugi.

⁴⁴ Na -150⁰ izolovan je čist ekvatorijalni izomer hlorcikloheksana.



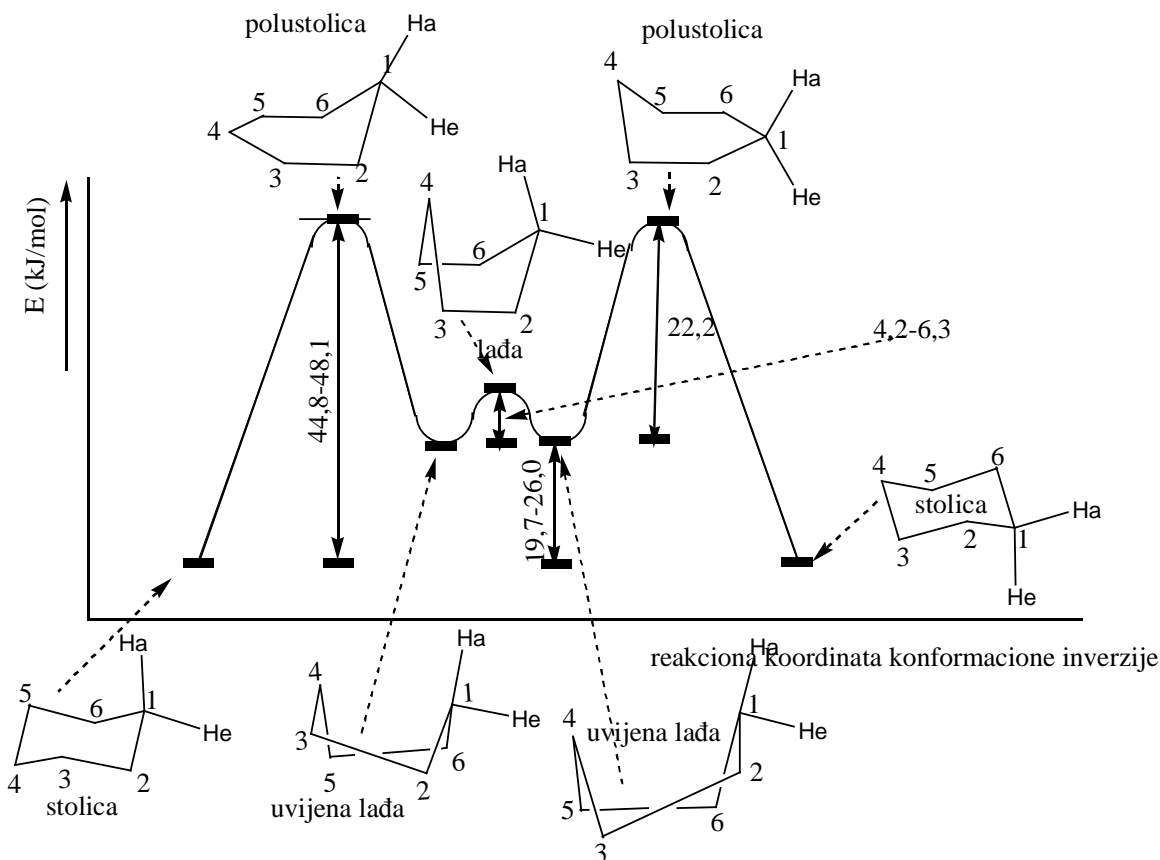
Slika 3.40. Dve stoličaste konformacije cikloheksana

Inverzija stoličastih konformacija cikloheksana se odvija preko niza intermedijernih konformacija (Shema 3.1.) sa određenim sadržajem ukupnog napona (Slika 3.41.).

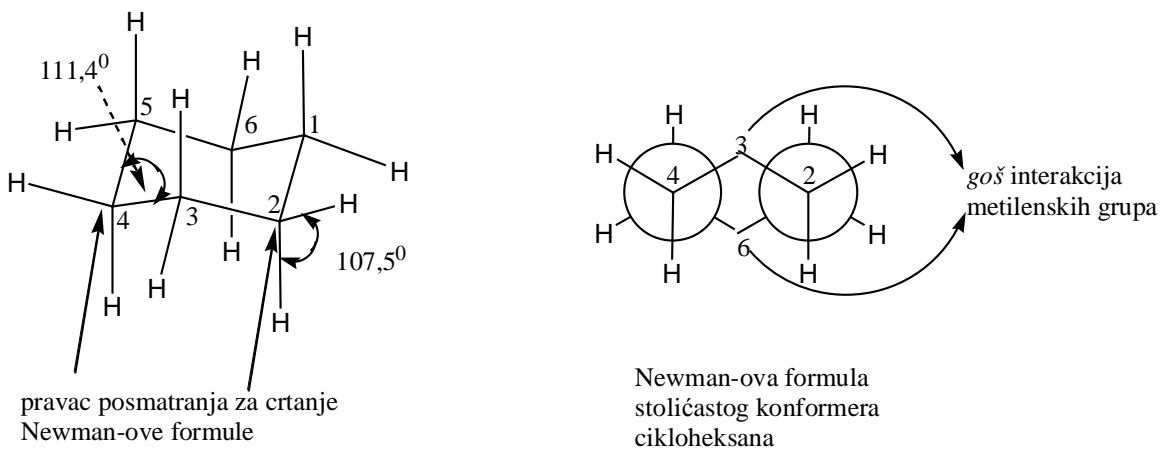


Shema 3.1. Inverzija stoličastih konformera cikloheksana

Minimumima na energetskom profilu inverzije stoličastih konformera cikloheksana (Slika 3.41.) odgovaraju konformacije stolice i uvijene lađe, a maksimumima, konformacije polustolice i lađe. Konformacija uvijene lađe ima za oko 19,7-26,0 kJ/mol (4,7-6,2 kcal/mol) veći ukupni napon od stoličaste konformacije što je dovoljno da odnos zastupljenosti u konformacionoj ravnoteži bude 1:9999 u korist stoličaste konformacije. Stoličasti konformer ima stepeničasti raspored svih veza i uglove među njima bliske $109,5^\circ$ (Slika 3.51.). Između dve metilenske grupe, C2 i C6, postoji *goš* interakcija, koja se obično zanemaruje, pa se kaže da je stoličasti konformer cikloheksana bez napona.



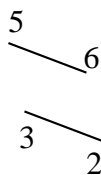
Slika 3.41. Energetski profil inverzije stoličastih konformacija cikloheksana



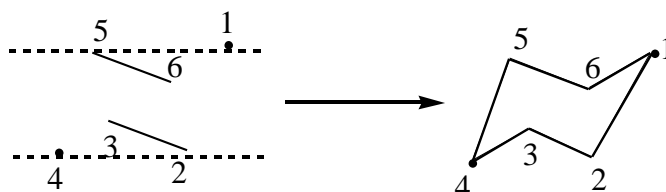
Slika 3.42. Uglovi i položaj veza u konformaciji stolice cikloheksana

Jedan od načina da se nacrtaju pravilna dijagonalna stereoformula stoličastog konformera cikloheksana je sledeći:

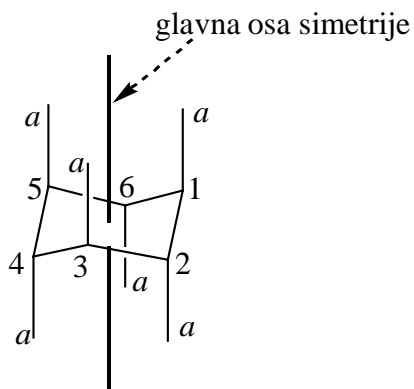
- Nacrtati veze C2-C3 i C5-C6 tako da su međusobno paralelne, horizontalne i nagnute za oko 20° ulevo ili udesno. Razmak između njih je malo manji od dužine nacrtanih veza. Ako su veze nagnute udesno, onda je donja veza pomerena, takođe udesno u odnosu na gornju vezu.



- Vrhove formule (C1 i C4) crtati na istoj liniji sa C5 i C2 (respektivno) ako su C2-C3 i C5-C6 veze nagnute udesno ili sa C3 i C6 (respektivno) ako su C2-C3 i C5-C6 veze nagnute ulevo.



- Nakon crtanja prstena dodati veze koje su paralelne sa glavnom osom⁴⁵ simetrije molekula. Ove veze su nazvane aksijalne veze i obično se obeležavaju slovom *a*. One su raspoređene naizmenično ispod ili iznad ravni prstena⁴⁶ vodeći računa o tetraedarskom rasporedu veza.

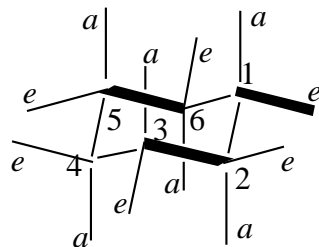


- Nacrtati preostale veze tako da su usmerene od prstena i paralelne sa dve sebi nesusedne veze prstena (na slici ispod prikazano samo za vezu na C1), kompletirajući time tetraedarski raspored veza na svakom od C atoma cikloheksana. Ove veze se nazivaju ekvatorijalne⁴⁷, obeležavaju se slovom *e*, tri su usmerene nadole, a preostale tri nagore.

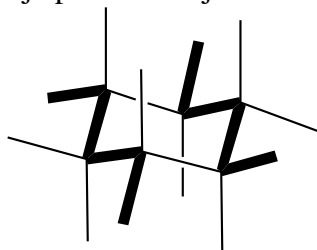
⁴⁵ Glavna osa simetrije je osa simetrije najvišeg reda.

⁴⁶ Ravan neplanarnog prstena je ravan u kojoj se nalazi najveći broj atoma prstena.

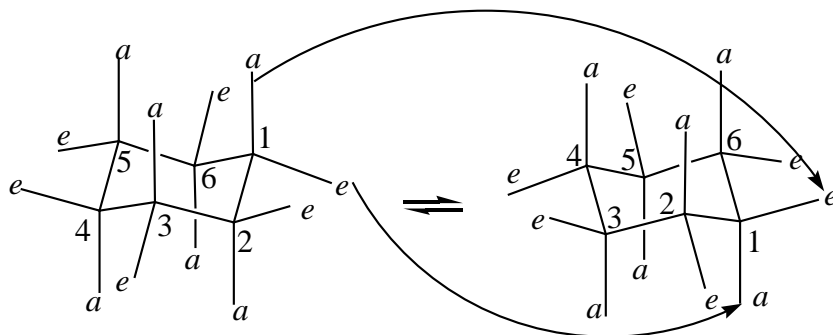
⁴⁷ Ekvatorijalna ravan tela je ravan normalna na glavnu osu simetrije i podjednako udaljena od njegovih polova. Ekvatorijalne veze se nalaze ispod ili iznad ekvatorijalne ravni cikloheksana.



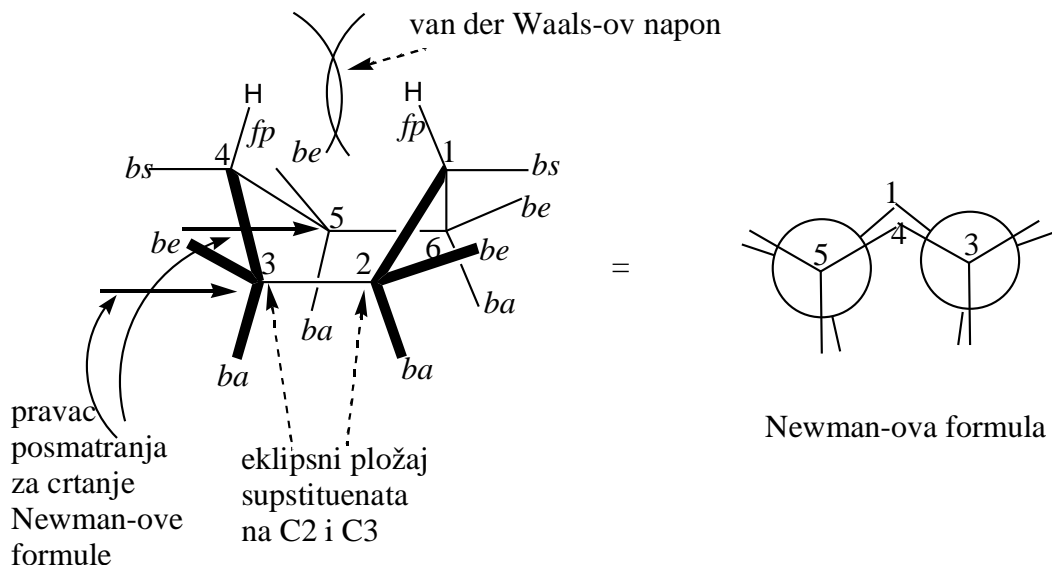
- Radi lakšeg crtanja treba uočiti da dve susedne ekvatorijalne veze i dve veze iz prstena na oba kraja prstena imaju oblik slova *W* ili *M*.



- Inverzijom jednog stoličastog konformera u drugi ekvatorijalne veze se transformišu u aksijalne i obrnuto, uz zadržavanje njihovog relativnog odnosa.

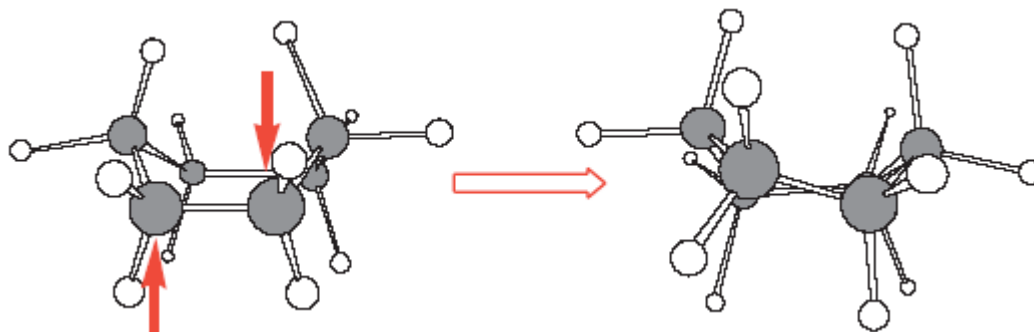


Konformacija lađe cikloheksana nema ugaonog napona ali postoji torzioni napon jer su dva para susednih C atoma (C2-C3 i C5-C6) sa eklipsnom orijentacijom C-C i C-H veza. Pored toga postoji van der Waals-ovo odbijanje među "flagpole" vodonikovim atomima (Slika 3.43.). Položaji veza na C2, C3, C5 i C6 se nazivaju lađa-aksijalni (oznaka *ba*, od engleskog *boat-axial*) ili lađa-ekvatorijalni (oznaka *be* od engleskog *boat-equatorial*). Veze na C1 i C4 se nazivaju unutrašnjim (oznaka *fp* od engleskog *flagpole - jarbol*) ili spoljašnjim (oznaka *bs* od engleskog *bowspriti - direk na kljunu lađe*). Van der Waals-ov napon između unutrašnjih H atoma na C1 i C4 se naziva transanularni napon (latinski, *trans-* preko, *annulus* – prsten). Zbog svega navedenog konformacija lađe ima veći ukupni napon za oko 25 kJ/mol (6 kcal/mol) od stoličastog konformera.



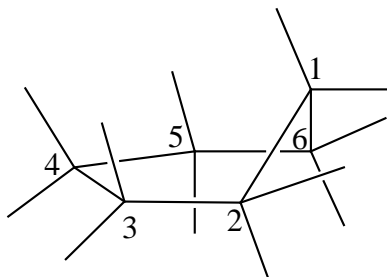
Slika 3.43. Konformacija lađe cikloheksana

Konformacija lađe cikloheksana je vrlo pokretljiva. Rotacijom veza nastaje konformacija uvijene lađe koja ima za oko 6,3 kJ/mol (1,5 kcal/mol) manji ukupni napon od konformacije lađe. Smanjenje ukupnog napona konformacije uvijene lađe je posledica smanjenja torzionog napona jer raspored supstituenata oko C2-C3 i C5-C6 veza nije eklipsni, a zbog udaljavanja C1 i C4 smanjen je i transanularni napon između *fp* H atoma.



Slika 3.44. Kretanjem dva C atoma konformacije lađe u smeru i pravcu označenim strelicama dobija se konformacija uvijene lađe

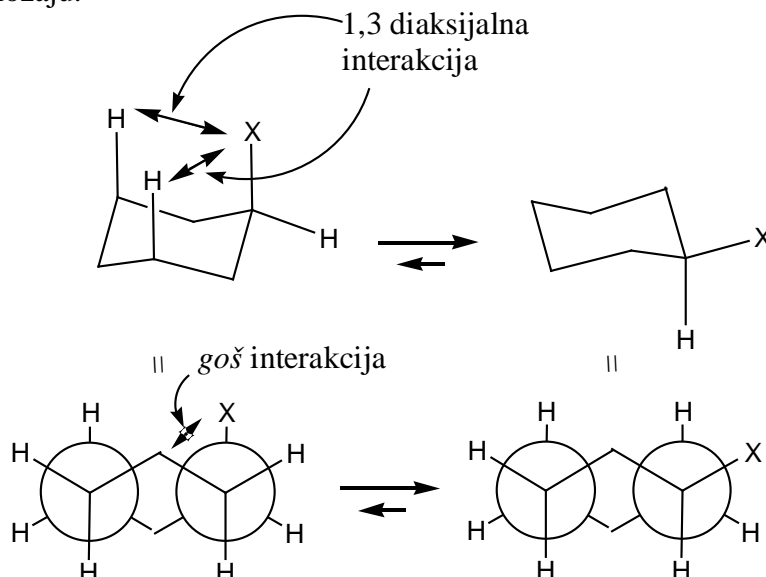
Konformacija polustolice ima najveći ukupni napon od svih konformacija cikloheksana, 44,8 – 48,1 kJ/mol (10,7-11,5 kcal/mol). Ovaj veliki ukupni napon je posledica ugaonog (C2,C3, C4 i C5 su u istoj ravni) i torzionog (eklipsni raspored supstituenata oko C3-C4 i C4-C5 veza).



Slika 3.45. Polustoličasta konformacija cikloheksana

3.9.1.1. Konformacije supstituisanih cikloheksana

Za razliku od stoličastih konformera cikloheksana koji su ekvivalentni, konformeri monosupstituisanih cikloheksana su različiti, jedan stoličasti konformer ima supstituent vezan u ekvatorijalnom položaju, a u drugom konformeru supstituent se nalazi u aksijalnom položaju.



Slika 3.46. Konformaciona ravnoteža monosupstituisanog cikloheksana

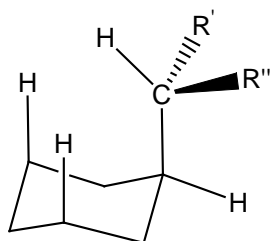
Brzina inverzije metilcikloheksana na sobnoj temperaturi je oko $2 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$, što onemogućava izolovanje konformacionih izomera. Monosupstituisani cikloheksani na sobnoj temperaturi egzistiraju kao smeša konformera sa većom zastupljenošću konformera sa ekvatorijalnim supstituentom. Konformer sa aksijalnim supstituentom ima veći ukupni napon od konformera sa supstituentom u ekvatorijalnom položaju zbog van der Waals-ovog odbijanja supstituenta sa aksijalnim H atomima u položaju 3 u odnosu na supstituent i zbog *goš* interakcije supstituenta sa metilenskom grupom prstena. Van der Waals-ovo odbijanje između supstituenta u aksijalnom položaju i aksijalnih H atoma u položaju 3 u odnosu na njega se zove A napon ili 1,3 diaksijalna interakcija. Supstituent vezan u ekvatorijalnom položaju ima *anti* orijentaciju u odnosu na metilensku grupu prstena. Razlika u ukupnom naponu između konformera sa supstituentom u ekvatorijalnom i aksijalnom položaju, a samim tim i njihova zastupljenost u ravnotežnoj smeši konformacione ravnoteže zavisi od voluminoznosti supstituenta (Tabela 3.5.).

Tabela 3.5. Konstanta ravnoteže (K) za monosupstituisane cikloheksane, razlika u ukupnom naponu između aksijalnog i ekvatorijalnog konformera ($V_{t_a} - V_{t_e}$) i % zastupljenosti ekvatorijalnog konformera u ravnotežnoj smeši

X	K	$V_{t_a} - V_{t_e}$		% konformera sa ekvatorijalnim supstituentom
		kJ/mol	kcal/mol	
H	1	0	0	50
Me	19	7,3	1,7	95
Et	20	1,8	1,8	95
i-Pr	42	2,2	2,2	98
<i>t</i> -Bu	>3000	>20	>4,8	>99,9
OMe	2,7	2,5	0,6	73
Ph	110	11,7	2,8	99

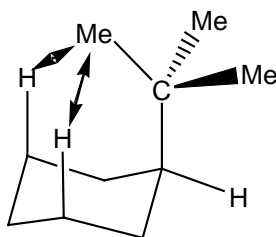
Eksperimentalni podaci iz tabele 3.5. i poznavanje uzroka različite zastupljenosti ekvatorijalnog i aksijalnog konformera monosupstituisanih cikloheksana upućuju na sledeće:

- Razlika u procentualnoj zastupljenosti ekvatorijalnog konformera za metil-, etil- i izopropilcikloheksan ne odgovara njihovoj razlici u voluminoznosti. Razlog tome je mogućnost da se rotacijom oko proste veze H atom alkil grupe neposredno vezane za prsten orijentiše prema aksijalnim H atomima sa C3 i C5.

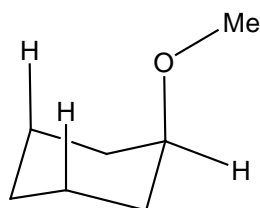


metilcikloheksan; $R'=R''=H$
 etilcikloheksan; $R'=H, R''=Me$
 izopropilcikloheksan; $R'=R''=Me$

- Aksijalni konformer *t*-butilcikloheksana ima veliki ukupni napon zbog van der Waals-ovog odbijanja aksijalnih H atoma i metil grupe orijentisane prema njima. U konformacionoj ravnoteži se nalazi 3000 puta više ekvatorijalnog konformera od aksijalnog. Ova osobina *t*-butil grupe da cikloheksanski prsten drži "zaključan" u jednoj stoličastoj konformaciji je našla veliku primenu u proučavanju reaktivnosti di- i polisupstituisanih *t*-butilcikloheksana.

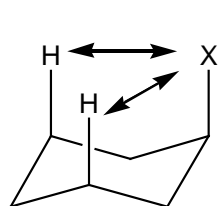


Ekvatorijalni konformer metoksicikloheksana je zastupljen sa samo 73% (ekvatorijalni metilcikloheksan 95%) jer se metoksi grupa orijentiše tako da je prema aksijalnim H atomima okrenut nevezivni elektronski par, pa je van der Waals-ovo odbijanje manje nego kod metilcikloheksana.



3.9.1.3. Procenjivanje sastava ravnotežne smeše konformera supstituisanih cikloheksana

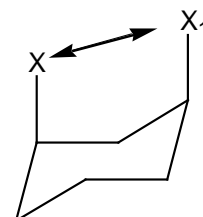
Reaktivnost jedinjenja i stereohemijski tok reakcija zavisi od konformacije molekula. Za planiranje sinteze važno je znati zastupljenost konformera supstrata. U okviru kompjuterskog programa *Logic and Heuristics Applied to Synthetic Analysis (LHASA)*⁴⁸ Corey je razvio protokol za izračunavanje konformacione energije derivata cikloheksana. Konformaciona energija (H) je jednaka sumi svih monoaksijalnih (A napon), 1,2-diekvatorijalnih (G napon) i višestrukih diaksijalnih interakcija (U napon).



A napon supstituenta X



G napon supstituenta X



U napon supstituenta X

Tabela 3.6. Corey-jeve vrednosti A, G i U napona za izračunavanje konformacione energije derivata cikloheksana

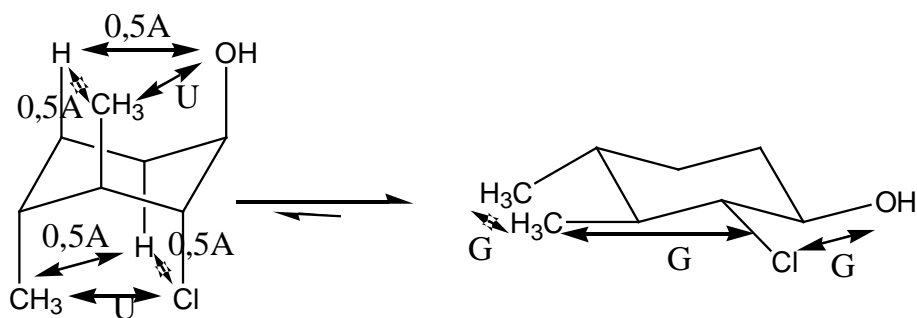
Supstituent	A, kJ/mol (kcal/mol)	G, kJ/mol (kcal/mol)	U, kJ/mol (kcal/mol)
H	0	0	0
F	0,84 (0,2)	0	0
Cl	1,67 (0,4)	2,09 (0,5)	1,67 (0,4)

⁴⁸ E. Corey, X. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, 1989.

3.9. Konformaciona analiza cikličnih zasićenih jedinjenja

Br	1,67 (0,4)	3,35 (0,8)	1,67 (0,4)
I	1,67 (0,4)	4,19 (1,0)	1,67 (0,4)
PR ₃	6,7 (1,6)	6,7 (1,6)	6,7 (1,6)
SR	3,35 (0,8)	2,09 (0,5)	3,35 (0,8)
S(O)R	7,95 (1,9)	11,3 (2,7)	7,95 (1,9)
S(O ₂)R	10,47 (2,5)	14,65 (3,5)	10,47 (2,5)
OR	3,35 (0,8)	0,84 (0,2)	3,35 (0,8)
NH ₃ ⁺	8,37 (2,0)	2,09 (0,5)	8,37 (2,0)
NR ₃ ⁺	8,79 (2,1)	2,09 (0,5)	8,79 (2,1)
NHR	5,44 (1,3)	1,26 (1,26)	5,44 (1,3)
N=	2,09 (0,5)	0,42 (0,1)	2,09 (0,5)
N≡	0,84 (0,2)	0,42 (0,1)	5,02 (1,2)
NO ₂	4,61 (1,1)	1,26 (0,3)	2,09 (0,5)
C≡	0,84 (0,2)	0	5,02 (1,2)
Aril	12,56 (3,0)	5,02 (1,2)	2,09 (0,5)
COO ⁻	8,37 (2,0)	2,09 (0,5)	8,37 (2,0)
CHO	3,35 (0,8)	1,26 (0,3)	3,35 (0,8)
C=	5,44 (1,3)	0,84 (0,2)	3,77 (0,9)
CR ₃	25,11 (6,0)	10,47 (2,5)	25,11 (6,0)
CHR ₂	8,79 (2,1)	3,35 (0,8)	8,79 (2,1)
CH ₂ R	7,54 (1,8)	1,67 (0,4)	7,54 (1,8)

Izračunavanje procentnog sastava konformacione ravnoteže cikloheksanovih derivata ilustrovano je na primeru 2-hlor-3,4-dimetilcikloheksanola.



Slika 3.47. Konformaciona ravnoteža 2-hlor-3,4-dimetilcikloheksanola

Konformaciona energija sveaksijalnog konformera (Ha) jednaka je:

3. Konformaciona analiza

$$H_a = 2 U_{Me} + U_{OH} + U_{Cl} + A_{Me} + 0,5 A_{Cl} + 0,5 A_{OH}$$

$$H_a = 2 \times 7,54 + 3,35 + 1,67 + 7,54 + 0,84 + 1,68 = 30,16 \text{ kJ/mol (7,2 kcal/mol)}$$

Konformaciona energija svekvatorijalnog konformera (He) jednaka je:

$$H_e = 3 G_{Me} + G_{OH} + 2 G_{Cl}$$

$$H_e = 3 \times 1,67 + 0,84 + 2 \times 2,09 = 10,03 \text{ kJ/mol (2,4 kcal/mol)}$$

Promena entalpije konformacione ravnoteže (ΔH^0) jednaka je razlici konformacionih energija proizvoda (He) i reaktanta (Ha).

$$\Delta H^0 = H_e - H_a$$

$$\Delta H^0 = 10,03 - 30,16 = -20,13 \text{ kJ/mol (4,8 kcal/mol)}$$

Ako se zanemari promena entropije vrednost promene slobodne energije (ΔG^0) je približna promeni entalpije.

$$\Delta G^0 \sim \Delta H^0$$

Konstanta konformacione ravnoteže (K) i ΔG^0 su povezani relacijom:

$$\Delta G^0 = -2,303 RT \log K, \text{ iz čega sledi da je}$$

$$\log K = 3,52; K = 3311$$

K = molski udeo ekvatorijalnog konformera (E) / molski udeo aksijalnog konformera (A)

Kako je suma udela aksijalnog i ekvatorijalnog konformera jednaka jedan, izraz za K se može napisati:

$$K = E / (1 - E)$$

$$E = K / (K + 1)$$

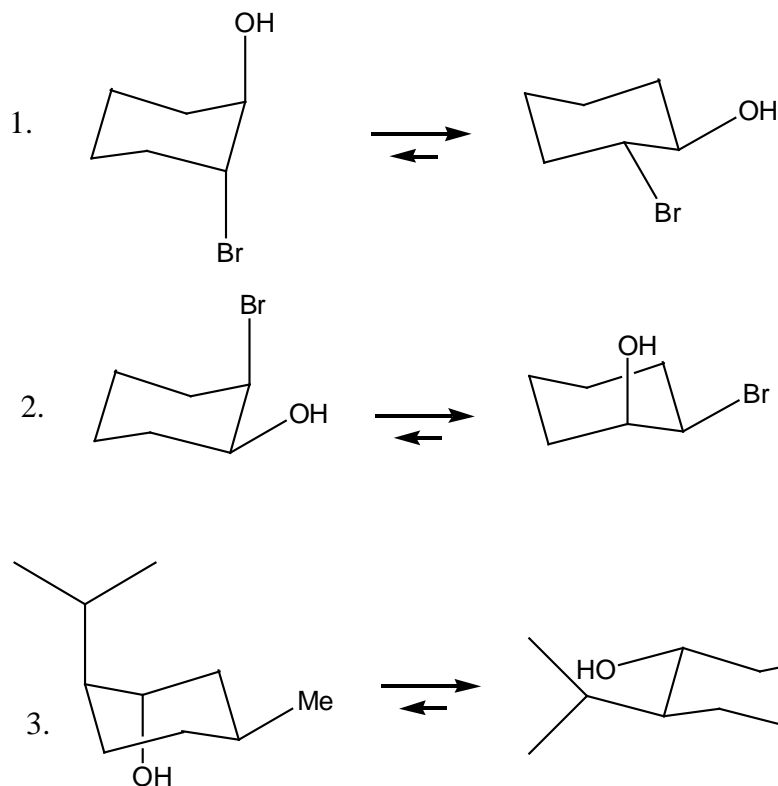
$$E = 0,9997 = 99,97\%$$

$$A = 1 - 0,9997 = 0,0003 = 0,03\%$$

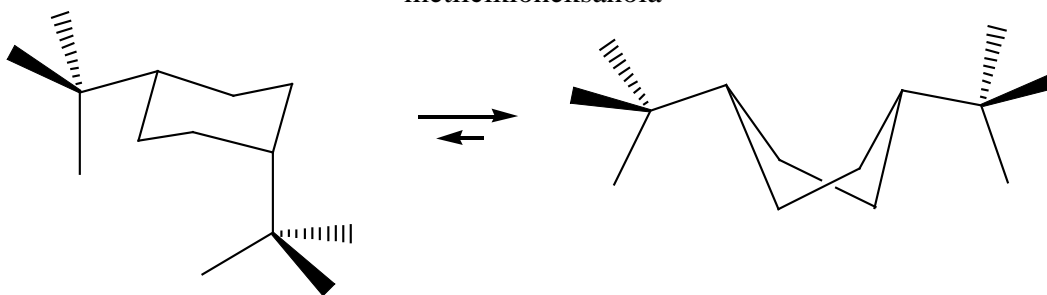
Dakle, u konformacionoj ravnoteži 2-hlor-3,4-dimetilcikloheksanola ima 99,97% svekvatorijalnog i 0,03% sveaksijalnog konformera.

Važno je napomenuti da je izračunavanje vršeno polazeći od pretpostavke da je zastupljenost ostalih konformera (razmatrana su samo dva stoličasta) zanemarljiva kao i uticaj promene entropije. Ove pretpostavke ne dovode do velikih grešaka jer je zastupljenost ostalih konformera znatno manja od stoličastih, a vrednosti promena entropije za oko hiljadu puta manje od vrednosti promena entalpije.

Proračuni pokazuju da je kod polisupstituisanih cikloheksana najstabilniji stoličasti konformer sa maksimalnim brojem voluminoznih grupa u ekvatorijalnom položaju ukoliko nema dipol-dipol interakcija, vodoničnih veza ili velikog G napona među supstituentima.



Slika 3.48. Konformacione ravnoteže 2-brom-cikloheksanola i 2-izopropil-5-metilcikloheksanola



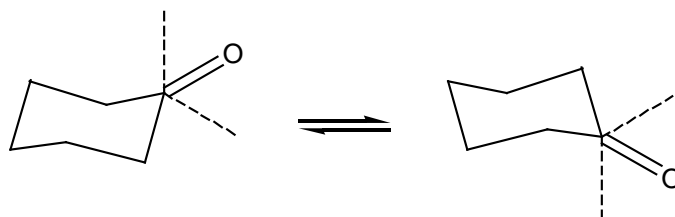
Slika 3.49. Aksijalni položaj *t*-butil grupe je nepovoljan u toj meri (Δ napon 25 kJ/mol) da konformer uvijene lađe *cis*-1,4-di-*t*-butilcikloheksana ima manji ukupni napon od stoličastog konformera

3.9.1.4. Konformacije šestočanih prstenova sa jednim i dva trigonalno hibridizovanim C atomima

Najstabilniji konformer šestočlanog prstena koji sadrži jedan sp^2 hibridizovan atom je stoličasti kao i kod jedinjenja u kojima su svi atomi šestočlanog prstena sp^3 hibridizovani.

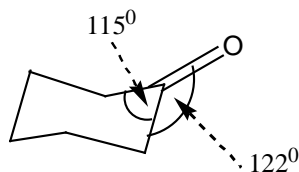
Konformaciona barijera za cikloheksan je oko 48,1-44,8 kJ/mol (10,7-11,5 kcal/mol), za metilencikloheksan oko 32,2 kJ/mol (7,7 kcal/mol), a za cikloheksanon 16,7 kJ/mol (4,0 kcal/mol). Ukupni napon cikloheksanona je veći za oko 12,5 kJ/mol (3 kcal/mol) u odnosu na ukupni napon cikloheksana. Dvostruka veza metilencikloheksana i cikloheksanona se crta tako da polovi ugao između aksijalne i ekvatorijalne veze

cikloheksana.



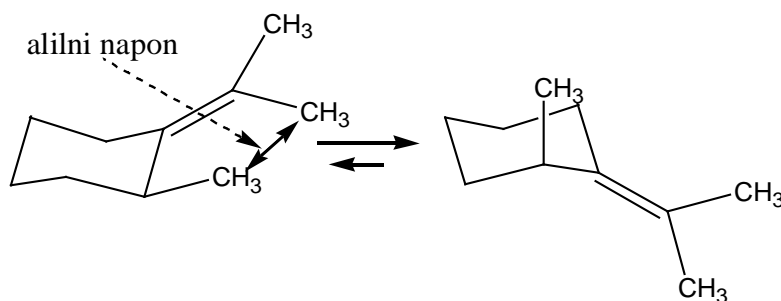
Slika 3.50. Konformaciona ravnoteža cikloheksanona

Stoličasti konformer cikloheksanona ima C6-C1-C2 ugao 115° , a ugao O-C1-C2 122° što su veće vrednosti od vrednosti odgovarajućih uglova u cikloheksanu ($111,4^{\circ}$ za C-C-C uglove i $107,5^{\circ}$ za H-C-H uglove) i verovatno doprinosi povećanju napona cikloheksanona u odnosu na cikloheksan.



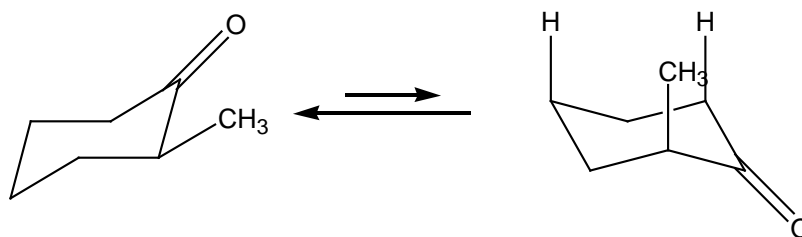
Pretpostavlja se da je smanjenje konformacione energetske barijere cikloheksanona i metilencikloheksena u odnosu na cikloheksan posledica manje torzione barijere za rotaciju oko sp^2-sp^3 veze odnosa na sp^3-sp^3 vezu i manjeg van der Waals-ovog odbijanja metilenske odnosno karbonilne grupe i H atoma u odnosu na odbijanje H atoma cikloheksana u prelaznom stanju, odnosno polustoličastoj konformaciji.

Kod konformera 2-alkil supstituisanih alkilidencikloheksana veći ukupni napon ima konformer sa alkil supstuentom u ekvatorijalnom položaju zbog alilnog napona između alkil supstituenta i alkilidene grupe. Konformer sa aksijalnom metil grupom 2-metil-izopropilidencikloheksana je za 2,6 kcal/mol stabilniji od konformera sa ekvatorijalnom metil grupom.



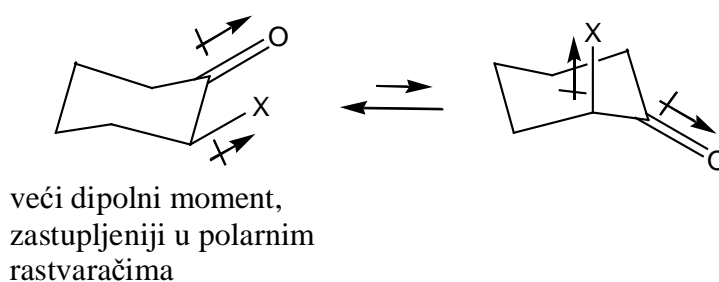
Slika 3.51. Konformaciona ravnoteža 2-metil-izopropilidencikloheksana

Po analogiji sa acikličnim ketonima, stabilniji je konformer sa ekvatorijalnim supstuentom 2-alkil supstituisanih cikloheksanona, jer je međusobni položaj alkil i karbonilne grupe blizak eklipsnom položaju. Pored toga, u konformeru sa alkil grupom u ekvatorijalnom položaju nema 1,3 diaksijalne interakcije alkil grupe i H atoma koja postoji u konformeru sa aksijalnim supstuentom.



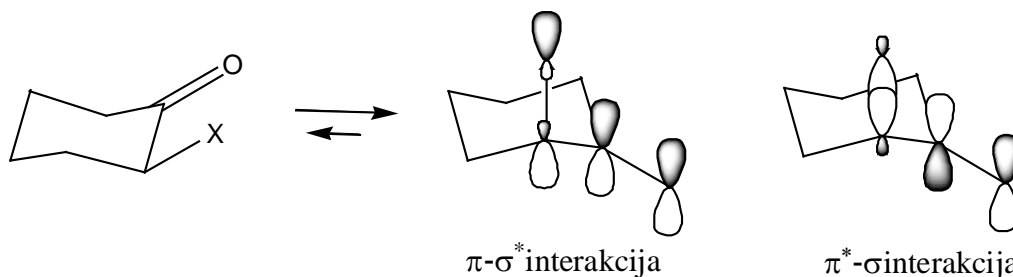
Slika 3.52. Konformaciona ravnoteža 2-metilcikloheksanona

Konformaciona ravnoteža 2-hloro- i 2-bromo- supstituisanih cikloheksanona zavisi od polarnosti rastvarača. U nepolarnim rastvaračima zastupljeniji je konformer sa aksijalno vezanim halogenom, a u polarnim sa ekvatorijalno vezanim halogenom. Ovaj fenomen je poznat kao α -haloketonski efekat.



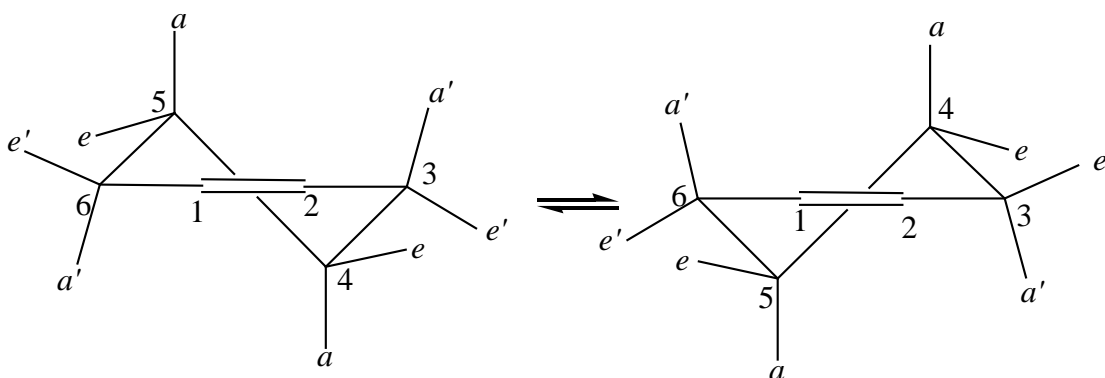
Slika 3.53. Konformaciona ravnoteža 2-halogencikloheksanona u polarnim rastvaračima

Konformer sa ekvatorijalno vezanim hlorom ili bromom je zastupljeniji u polarnim rastvaračima jer ima veći dipolni moment od konformera sa aksijalno vezanim hlorom ili bromom. U nepolarnim rastvaračima ili gasnoj fazi, zastupljeniji je konformer sa aksijalno vezanim hlorom ili bromom zbog stereoelektronskih interakcija $\pi_{C=O} - \sigma^* C-X$ i $\pi^*_{C=O} - \sigma C-X$.



Slika 3.54. Konformaciona ravnoteža 2-halogenocikloheksanona u nepolarnim rastvaračima Stabilizirajuće interakcije 2-hlorcikloheksanona u konformeru sa aksijalno vezanim halogenom

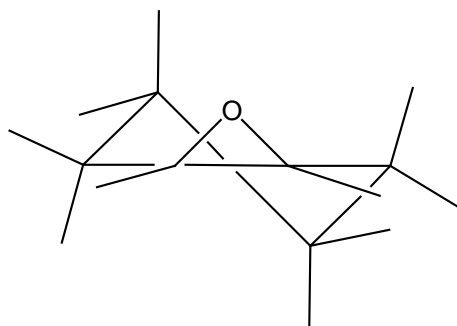
Najstabilniji konformer šestočlanih prstenova sa dva susedna sp^2 hibridizovana atoma je polustoličasti. Inverzionna barijera je oko 22,2 kJ/mol (5,3 kcal/mol).



Slika 3.55. Konformaciona ravnoteža cikloheksena

Ugao C1-C2-C3 je 123° . C1, C2, C3 i C6 su u istoj ravni. Položaji veza na C3 i C6 se nazivaju pseudoaksijalni (oznaka a') i pseudoekvatorijalni (oznaka e'). Veze na C5 i C4 su aksijalne odnosno ekvatorijalne kao i kod cikloheksana.

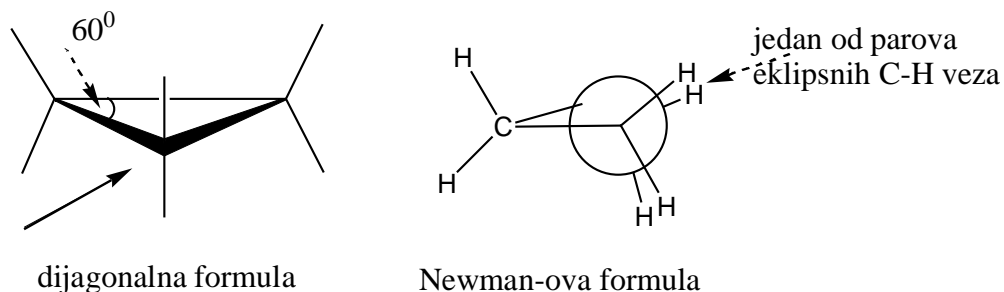
Polustoličasti konformer 3-alkil supstituisanih cikloheksena sa alkil grupom u pseudoekvatorijalnom položaju zastupljeniji je u konformacionoj ravnoteži od konformera sa alkil grupom u pseudoaksijalnom položaju. Situacija je obrnuta ako su za C3 vezani elektronakceptorski supstituent. Konformacija cikloheksenoksida je analogna konformaciji cikloheksena.



Slika 3.56. Polustoličasta konformacija cikloheksenoksida

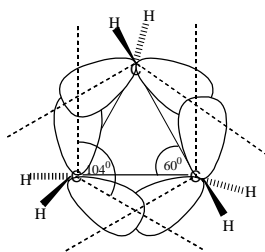
3.9.2. Konformacije tro-, četvero- i petočlanih prstenova

Ciklopropan ima najveći ukupni napon od svih cikloalkana $38,4 \text{ kJ/mol}$ ($9,2 \text{ kcal/mol}$, Tabela 3.4.). Ugao C-C-C u ciklopropanu je 60° , odstupanje od tetraedarskog ugla je $49,5^{\circ}$ što uslovljava veliki ugaoni napon. Veze ugljenik-ugljenik u ciklopropanu imaju značajan p karakter, hibridizacija C atoma je $sp^{2,3}$ i ciklopropan podleže reakcijama koje su karakteristične za alkene. Torzioni napon ciklopropana je veliki zbog eklipsnog položaja svih šest C-H veza.

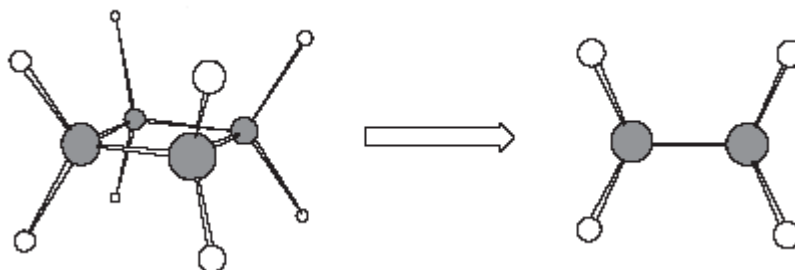


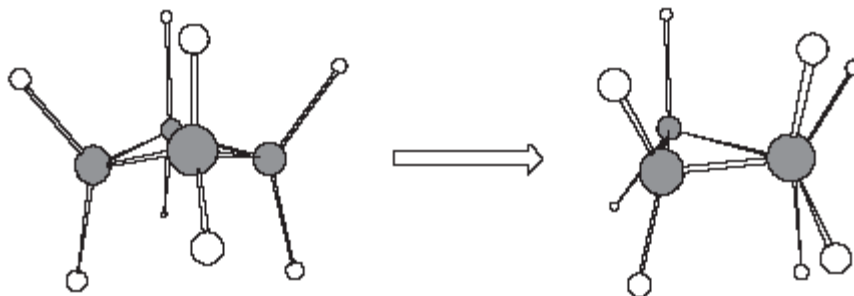
Slika 3.57. Stereofomule ciklopropana

Maksimalna elektronska gustina u ciklopropanu nije duž internuklearnih C-C osa što ove vezu čini slabijim (217,7 kJ/mol, 65 kcal/mol) od C-C veze kod acikličnih alkana (353,3 kJ/mol, 85 kcal/mol).

Slika 3.58. Savijene veze u ciklopropanu. Interorbitalni ugao je 105°

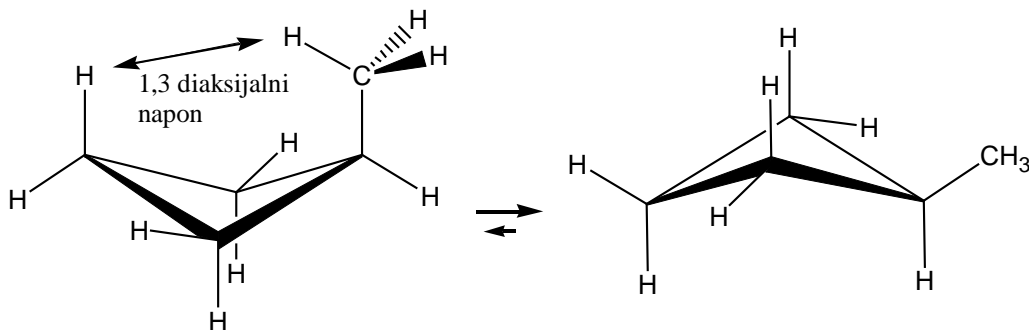
Ukupni napon ciklobutana je neznatno manji od napona ciklopropana i iznosi $V_t=110,3$ kJ/mol (26,3 kcal/mol). Napon po jednoj metilenskoj grupi za ciklobutan je 27,5 kJ/mol (6,6 kcal/mol). Konformacija ciklobutana sa najmanjim ukupnim naponom je neplanarna u kojoj je jedna metilenska grupa za 34° van ravni preostale tri. Ugaoni napon u neplanarnoj konformaciji je veći nego u planarnoj jer je ugao između C-C veza 88° dok bi u planarnoj konformaciji bio 90° , ali je zato torzioni napon smanjen jer C-H veze nisu u eklipsnom položaju.

Slika 3.59. Planarna konformacija ciklobutana. Ugao C-C veza je 90° . C-H veze su u eklipsnom položaju



Slika 3.60. Neplanarna konformacija ciklobutana. Ugao C-C veza je 88° . C-H veze nisu u eklipsnom položaju

Metilciklobutan ima dve konformacije. Konformacija sa metil grupom u ekvatorijalnom položaju je stabilnija za oko 4,18 kJ/mol (1 kcal/mol) od konformacije sa metil grupom u aksijalnom položaju zbog 1,3 diaksijalnog van der Waals-ovog odbijanja vodonika i metil grupe.

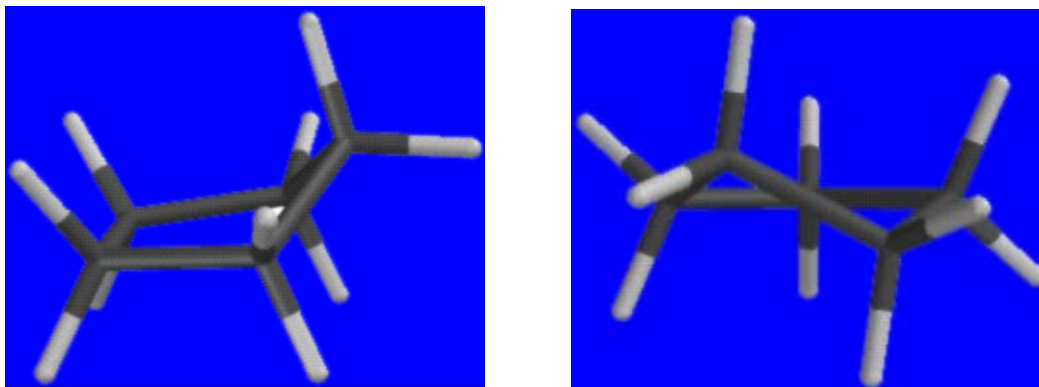


Slika 3.61. Konformaciona ravnoteža metilciklobutana

Ukupni napon ciklopentana je samo 26,3 kJ/mol (6,3 kcal/mol). Napon po jednoj metilenskoj grupi je 5,2 kJ/mol (1,2 kcal/mol). Najstabilnije konformacije su konformacija koverte i konformacija polustolice (Slika 3.62.). Konformacija koverte je za oko 2,1 kJ/mol (0,5 kcal/mol) stabilnija od polustolice. Konformaciona barijera je toliko mala da je transformacija konformacija toliko brza da izgleda kao da jedan od atoma iz prstena rotira oko prstena. Ovaj proces brze interkonverzije konformacija ciklopentana se naziva pseudorotacija.

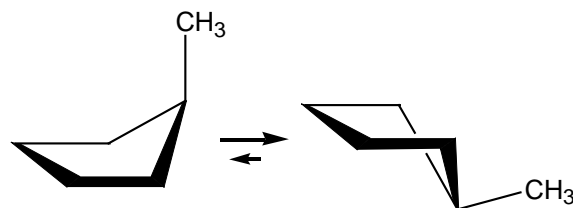


Slika 3.62. Konformacije ciklopentana



Slika 3.63. Konformacija koverte i polustolice ciklopentana (slike Prentice-Hall-ovih molekulskih modela)

Konformacija metilciklopentana sa metil grupom u ekvatorijalnom položaju ima manji ukupni napon za oko 3,8 kJ/mol (0,9 kcal/mol) od konformacije sa aksijalno vezanom metil grupom. Polustoličasta konformacija metilciklopentana ima manji ukupni napon od konformacije koverte sa ekvatorijalno vezanom metil grupom za oko 2,1 kJ/mol (0,5 kcal/mol).



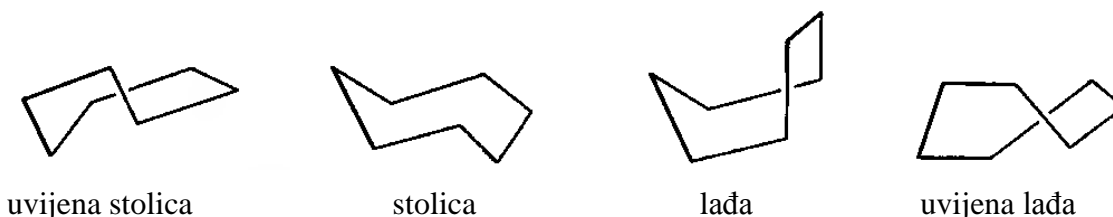
Slika 3.64. Konformaciona ravnoteža metilciklopentana

3.9.3. Konformacije cikloheptana i srednjih prstenova

Cikloheksan ima dve grupe konformera, stoličasti i uvijena lađa. Stoličasti konformer je krut, energetska barijera između njega i polustolice (prelazno stanje, Slika 3.50.) je oko 45 kJ/mol (11 kcal/mol). Druga grupa konformera, uvijena lađa, je fleksibilna, energetska barijera između njih i lađe (prelazno stanje, Slika 3.50.) je oko 6 kJ/mol (1,5 kcal/mol) što omogućava brzu konverziju konformera uvijene lađe. Porast broja atoma u prstenu monocikličnih jedinjenjima povećava fleksibilnost konformera u okviru iste grupe. Za konformacionu analizu sedmočlanih i većih prstenova se najčešće koristi NMR na niskim temperaturama i semiempirijski ili *ab initio* MO proračuni.

3. Konformaciona analiza

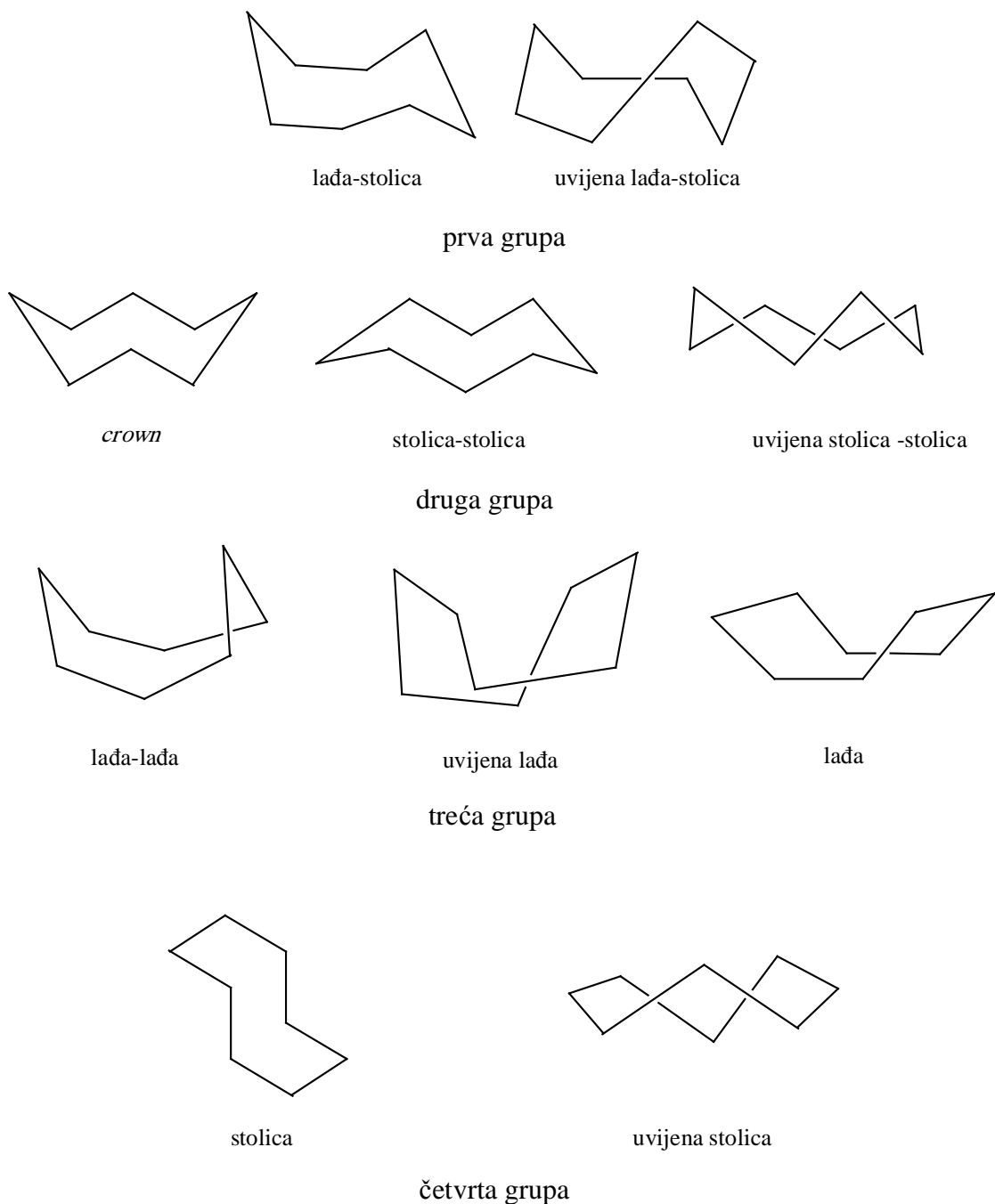
Cikloheptan ima dve grupe konformera, grupu stolice i uvijene stolice i grupu lađe i uvijene lađe. Konformacija stolice ima za oko 9 kJ/mol (2,2 kcal/mol) veći napon od uvijene stolice koja predstavlja najstabilniju konformaciju cikloheptana. U drugoj grupi konformera uvijena lađa je stabilnija za oko 2,2 kJ/mol (0,5 kcal/mol) od konformacije lađe. Konformaciona barijera konverzije jedne grupe konformera u drugu je oko 35,6 kJ/mol (8,5 kcal/mol).



Slika 3.65. Konformeri cikloheptana

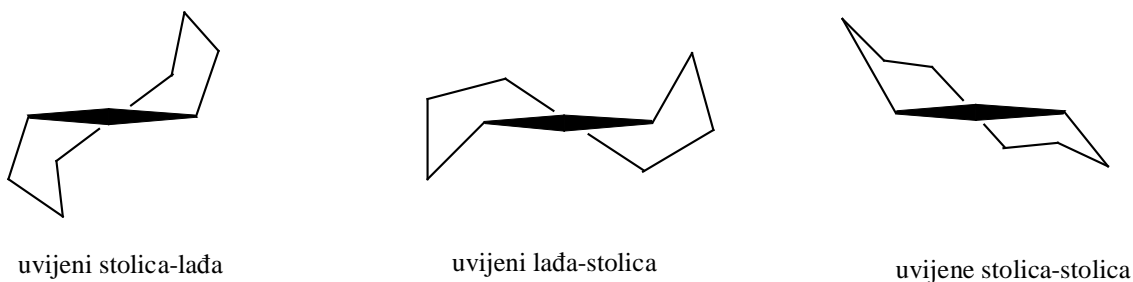
Ciklooktan ima četiri grupe konformera. Prvu grupu čine lađa-stolica i uvijena lađa-stolica, pri čemu lađa-stolica predstavlja energetski minimum.

Drugu grupu čine "kruna" (*crown*), stolica-stolica i uvijena stolica-stolica konformeri. "Kruna" konformer ima napon za oko 6 kJ/mol (1,5 kcal/mol) veći od napona lađa-stolica konformera, i na sobnoj temperaturi je zastupljen sa oko 6% u konformacionoj ravnoteži. Konformaciona barijera konverzije konformera iz prve u drugu grupu je oko 47,7 kJ/mol (11,4 kcal/mol). Treća grupa se sastoji od konformacije lađe, uvijene lađe i lađa-lađa. Četvrtu grupu konformera čine stolica i uvijena stolica. Konformeri treće i četvrte grupe imaju ukupni napon veći od konformacije kada-stolica za oko 33,5 kJ/mol (8 kcal/mol) i njihova zastupljenost u konformacionoj ravnoteži je zanemarljiva.



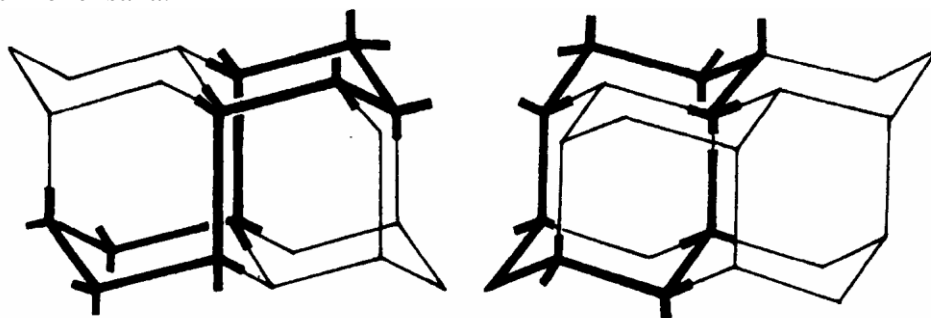
Slika 3.66. Konformeri ciklooktana

Ravnotežna smeša konformera ciklononana na sobnoj temperaturi se sastoji od 50% uvijena stolica-lađa, 40 % uvijena lađa-stolica i 10% uvijena stolica-stolica konformera.



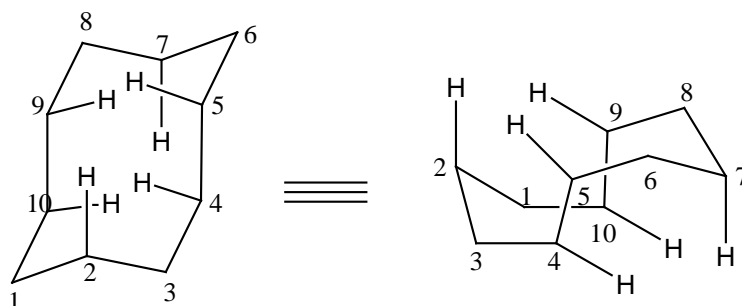
Slika 3.67. Konformeri ciklononana

Najstabilnija konformacija ciklodekana je lađa-stolica-lađa. Ova konformacija se uklapa u kristalnu rešetku dijamanta u kojoj su svi atomi deo stoličastih konformacija cikloheksana.



Slika 3.68. Konformer lađa-stolica-lađa ciklodekana (podebljane linije) uklopljen u oblik kristalne rešetke dijamanta

Napon po metilenskoj grupi u cikloheptanu i srednjim prstenovima je veći od napona u cikloheksanu, između ostalog, i zbog transanularnog napona (latinski: *anula*, prsten) koji je posledica van der Waals-ovog odbijanja vodonikovih atoma orijentisanih ka unutrašnjosti prstena.

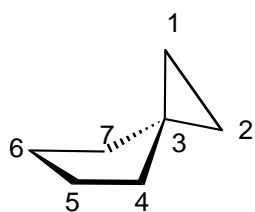


Slika 3.69. Transanularni napon između vodonikovih atoma u ciklodekanu

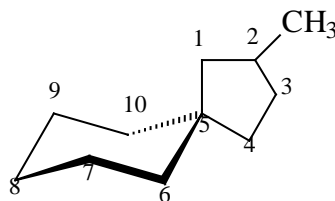
Sa porastom broja atoma u prstenu unutrašnjost prstena postaje dovoljno velika da se vodonikovi atomi nalaze na rastojanju većem od sume njihovih van der Waals-ovih poluprečnika zbog čega u velikim prstenovima skoro da nema transanularnog napona.

3.9.4. Konformacije monospirana

Spirani su jedinjenja u kojima su dva prstena vezana preko jednog zajedničkog atoma. Zajednički atom se naziva spiro-atom, a takav tip veze spiro-veza. Prema broju spiro-atoma jedinjenja mogu biti monospiro-, dispiro, trispiro-jedinjenja itd. Imenuju se tako da se oznaka spiro napiše ispred uglaste zagrade (bez razmaka) u koju se upiše broj atoma vezanih za zajednički C atom po rastućim vrednostima i odvojenih međusobno tačkom. Iza uglaste zagrade se piše naziv alkana koji ima onoliko C atoma koliko ukupno C atoma ima prstenasti deo spirana. Atomi monospiro-jedinjenja numerišu se polazeći od atoma u prstenu koji se nalazi do spiro-atoma i koji je član manjeg prstena, a zatim se preko spiro-atoma prelazi na drugi prsten.



spiro[2.4]heptan

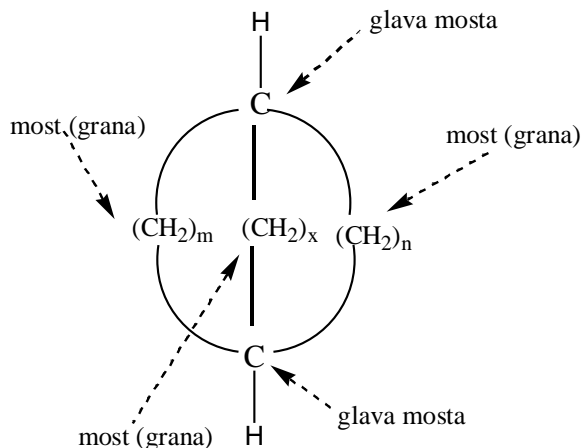


2-metilspiro[4.5]dekan

Svaki od prstenova monospirana ima konformaciju blisku konformaciji koju bi imao da je slobodan i da nije deo spiro-jedinjenja.

3.9.5. Konformacije bicikličnih⁴⁹ jedinjenja

Dva prstena koji imaju dva ili više zajedničkih atoma zovu se prstenovi sa mostom. Dva tercijarna atoma povezana mostom zovu se glave mosta. Atom ili nerazgranti lanac koji spaja dva kraja molekula naziva se most ili grana.

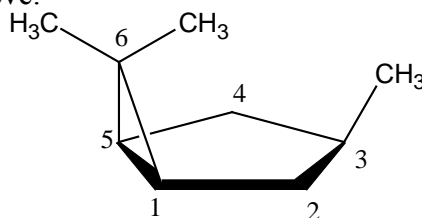


Slika 3.70. Opšta formula bicikličnih jedinjenja s mostom

⁴⁹Broj prstenova u policikličnim jedinjenjima je jednak broju veza koje treba raskinuti da bi se dobilo aciklično jedinjenje.

Često se za biciklična jedinjenja u kojima je x jednako nuli koristi izraz kondenzovana⁵⁰ jedinjenja, a za glave mosta izraz čvorni atomi.

Imenuju se tako da se posle prefiksa biciklo napiše uglasta zagrada. U uglastu zagradu se upisuje broj C atoma u svakom mostu po opadajućoj vrednosti. Iza uglaste zagrade se navodi ime alkana koji ima onoliko atoma koliko ima ukupno atoma u bicikličnom delu jedinjenju. Numerisanje počinje na glavi mosta koja je najviše supstituisana i produžava najdužim smerom koji vodi do druge glave mosta. Od tog se atoma, opet najdužim neobebeženim mostom, nastavlja numerisanje prema drugoj glavi mosta. Numerisanje se završava na najkraćem mostu, od atoma koji je susedan početnoj glavi mosta. Ako postoji više mogućnosti za numerisanje, treba izabrati onu koja supstituentima najvišeg prioriteta daje najmanje moguće brojeve.



Slika 3.71. 3,6,6-trimetil-biciklo[3.1.0]heksan

Ako su prisutni supstituenti na osnovnom cikličnom skeletu, pored navedenih pravila, prilikom numerisanja vodi se računa da supstituent dobije najmanji mogući broj.

Položaj supstituenata prstenastih sistema sa mostom se označava stereodeskriptorima *endo*, *egzo*, *sin* i *anti*.

Endo položaj ima onaj supstituent glavnog⁵¹ prstena koji je orijentisan suprotno od mosta čiji atomi imaju najviše brojeve.

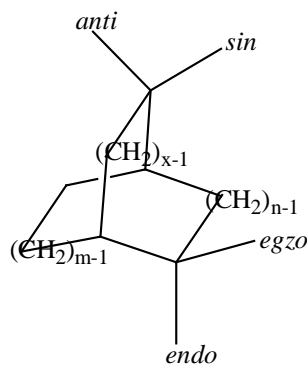
Egzo položaj ima onaj supstituent glavnog prstena koji je orijentisan na istu stranu kao i most čiji atomi imaju najviše brojeve.

Sin položaj ima onaj supstituent vezan za atom mosta čiji atomi imaju najviše brojeve orijentisan ka mostu čiji atomi imaju najniže brojeve.

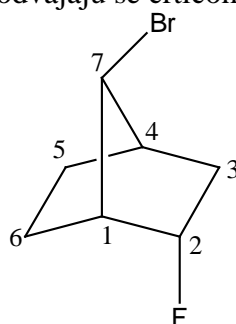
Anti položaj ima onaj supstituent vezan za atom mosta čiji atomi imaju najviše brojeve orijentisan od mostu čiji atomi imaju najniže brojeve.

⁵⁰ U užem smislu se izraz kondenzovan koristi za policiklična aromatična jedinjenja kao što su naftalen, antracen, fenantren i druga.

⁵¹ Glavni prsten bicikličnog jedinjenja sadrži najveći mogući broj atoma od kojih dva moraju biti glave mosta.

Slika 3.72. Položaji supstituenata bicikličnih jedinjenja sa mostom za $n > m > x > 0$

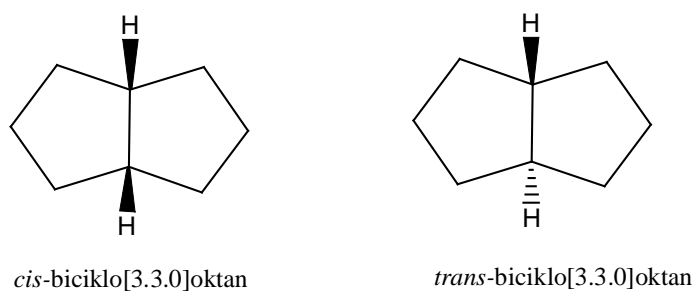
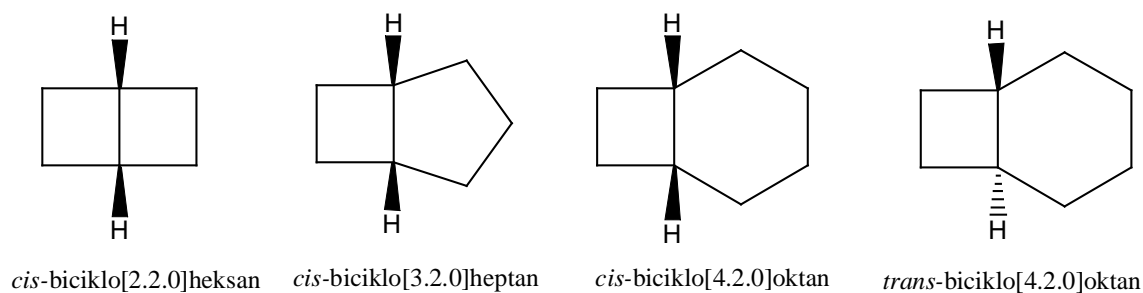
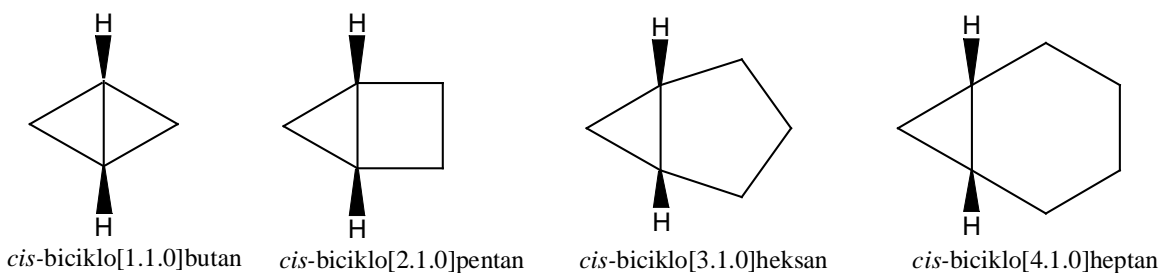
Stereodeskriptori *endo*, *egzo*, *sin* i *anti* se pišu između broja koji određuje položaj supstituenta i naziva supstituenta i odvajaju se crticom od njih.

Slika 3.73. 2-*endo*-fluor-7-*sin*-brom-biciklo[2.2.1]heptan

Konformaciona analiza kondenzovanih bicikličnih jedinjenja se može svesti na analizu 1,2 disupstituisanih monocikličnih sistema ako se delovi jednog od prstenova smatraju supstituentima drugog prstena. Prstenovi mogu biti međusobno vezani *cis* ili *trans*. Prstenovi su vezani samo *cis* u [m.1.0] bicikličnim jedinjenjima. Kod biciklo[m.2.0] jedinjenja prstenovima mogu biti vezani samo *cis* za $m=2$ i 3. Za $m>3$ međusobno vezivanje prstenova može biti i *cis* i *trans*.

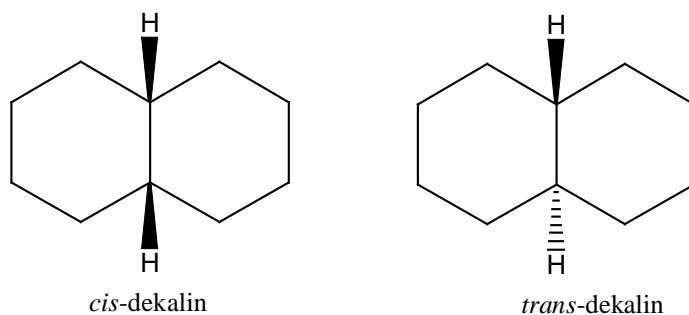
Napon biciklo[1.1.0]butana je za oko 48 kJ/mol (11,5 kcal/mol) veći od zbira napona za dva molekula ciklopropana. U molekulu biciklo[2.1.0]pentana napon je veći od sume napona za ciklopropan i ciklobutan za samo 16,7 kJ/mol (4 kcal/mol) dok je napon za ostale biciklo[n.1.0]alkane približno jednak sumi napona u monocikličnim jedinjenjima koja čine kondenzovani sistem.

3. Konformaciona analiza



Slika 3.74. Biciklični kondenzovani prstenovi koji su poznati u obliku nesupstituisanih ugljovodonika ili supstituisanih derivata

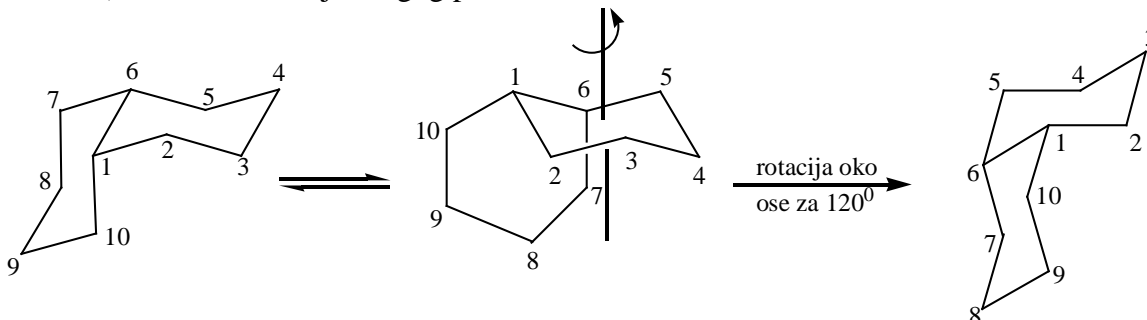
Naponi koji karakterišu pojedine konformacije biciklo[m.n.0]alkana ($n > 1$) mogu se ilustrovati poređenjem konformera *cis*- i *trans*-biciklo[4.4.0]dekana (trivijalno ime, dekalin).



Slika 3.75. Stereoformule *cis*- i *trans*-dekalina

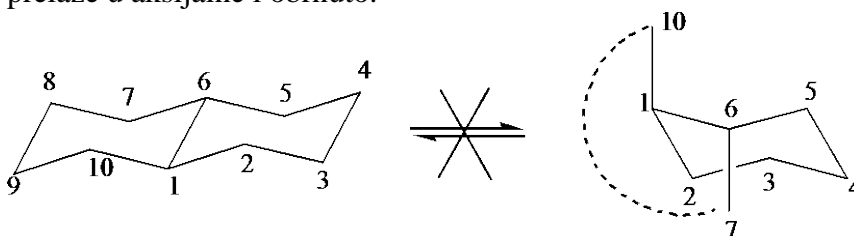
Konformacione oblike *cis*- i *trans*-dekalina je najjednostavnije nacrtati na taj način što se nacrtaju stoličasta konformacija jednog od prstena, aksijalne i ekvatorijalne veze na dva

susedna C atoma na jednom ili drugom kraju prstena i na odgovarajućem paru veza (*cis* ili *trans*) se nastavi crtanje drugog prstena.



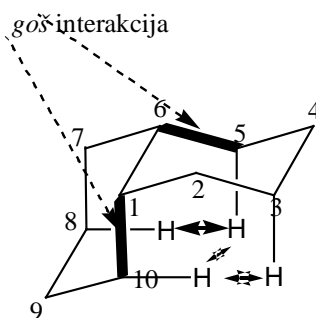
Slika 3.76. Konverzija konformera *cis*-dekalina

U molekulu *cis*-dekalina delovi jednog prstena su vezani sa iste strane drugog prstena jednom aksijalnom i jednom ekvatorijalnom vezom. Konformaciona ravnoteža u kojoj *cis*-dekalin prelazi iz jedne u drugu konformaciju se uspostavlja približno jednako brzo kao i kod cikloheksana (energetska barijera je 51,5-52,7 kJ/mol odnosno 12,3-12,6 kcal/mol). Prilikom konverzije konformera *cis*-dekalina ekvatorijalne veze oba prstena prelaze u aksijalne i obrnuto.



Slika 3.77. Molekul *trans*-dekalina je krut sistem. Konformacioni oblik u kome bi obe veze jednog od prstena bile aksijalno vezane za drugi prostorno nemoguće je ostvariti.

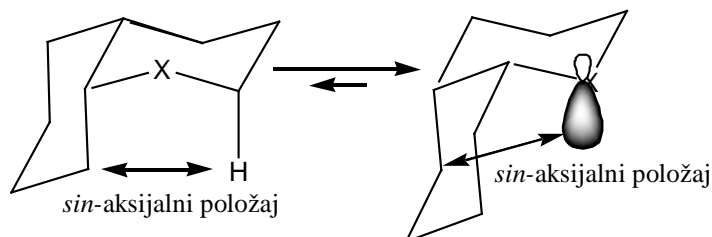
Trans-dekalin ima za oko 11,3 kJ/mol (2,7 kcal/mol) manji napon od *cis*-dekalina. Naponu *cis*-dekalina, pored *goš* interakcije karakteristične za aksijalne supstituente, doprinosi i van der Waals-ov napon između vodonikovih atoma vezanih za C3, C5, C8 i C10.



Entropijski faktor favorizuje *cis*-dekalin jer je moguća konverzija jednog konformera u drugi dok je *trans*-dekalin favorizovan termodinamički zbog manjeg ukupnog napona. Kod supstituisanih *cis*-dekalina favorizovana je konformacija u kojoj je veći broj supstituenata u ekvatorijalnom položaju. Zbog krutosti konformacije *trans*-dekalina supstituisani *trans*-dekalini se često koriste za proučavanje reaktivnosti aksijalnih i

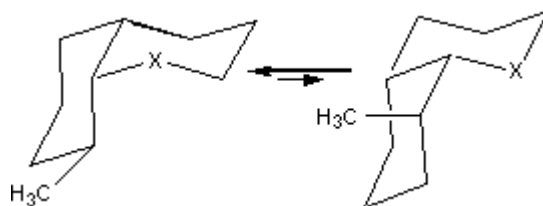
ekvatorijalnih supstituenata.

Kod hetero-*cis*-dekalina manji ukupni napon ima konformer u kome je nevezivni elektronski par u *sin*-aksijalnom položaju sa metilenskom grupom u odnosu na konformer gde su metilenska grupa i vodonikov atom u *sin*-aksijalnom položaju. Konstanta konformacione ravnoteže ravnoteže za X=S je 1,38, a za X=NH K=10-14,4.



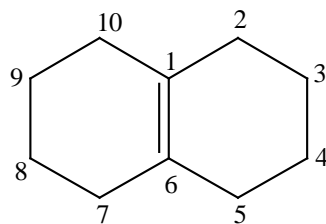
Slika 3.78. Konformaciona ravnoteža 1-hetero *cis*-dekalina

Za supstituisane hetero-*cis*-dekaline favorizovana je konformacija sa supstuentima u ekvatorijalnom položaju.



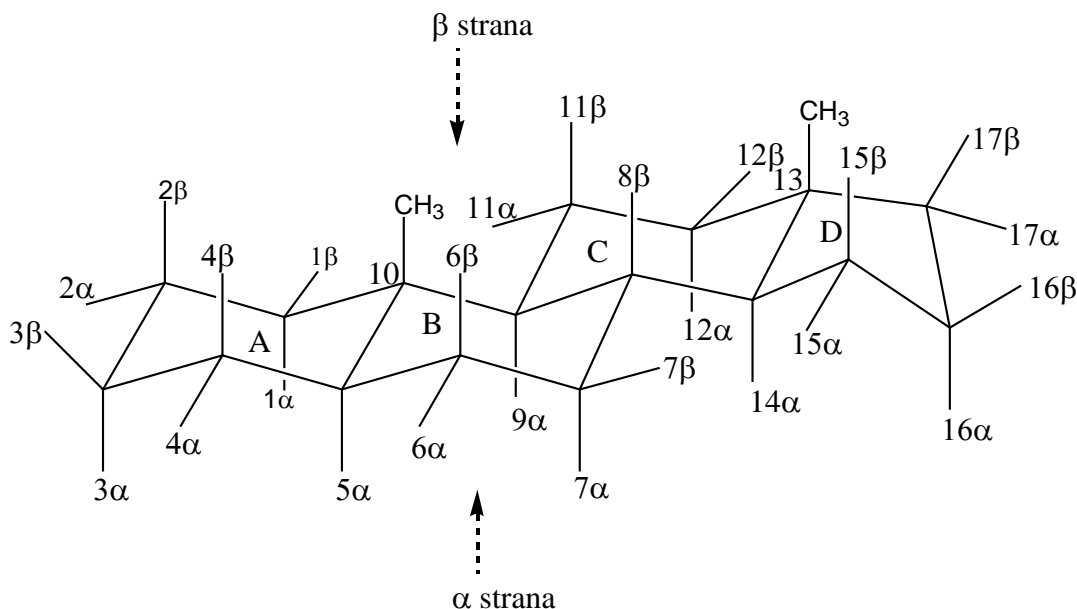
Slika 3.79. Konformaciona ravnoteža monosupstituisanih hetero-*cis*-dekalina

Dvostruka veza između čvornih atoma u biciklo[4.4.0]dec-1(6)-enu uslovljava koplanarnost C1, C2, C5, C6, C7 i C10 atoma, i svaki od prstenova u kondenzovanom jedinjenju ima konformacione karakteristike cikloheksena.



biciklo[4.4.0]dec-1(6)en

Veliki broj biološki aktivnih jedinjenja sadrži više od dva kondenzovana prstena. I u takvim složenim jedinjenjima mogu se primeniti razmatranja koja važe za monociklična jedinjenja od kojih je policiklični kondenzovani deo jedinjenja sastavljen. Ovaj koncept se može ilustrovati na primeru steroida. Steroidno jezgro čine kondenzovana tri cikloheksanska i jedan ciklopentanski prsten. Stereodeskriptori kojima se opisuju stereohemijski odnosi kondenzovanih prstenova i supstituenata steroidnog jezgra su dati na slici 3.80.

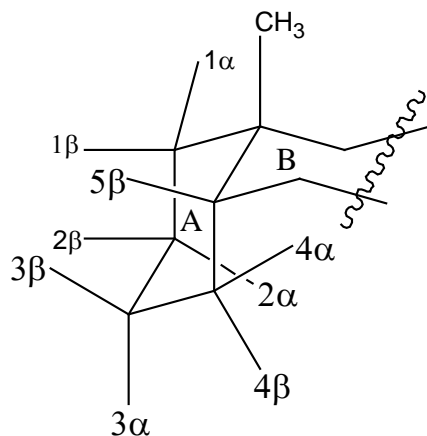


Slika 3.89. Stereohemijski opis steroidnog jezgra u kome su prsteni A i B vezani *trans*

Stereohemijski opis međusobnog položaja prstena u neposrednom susedstvu se opisuje stereodeskriptorima *cis* i *trans*. Na slici, prsteni A i B; B i C kao i C i D su vezani *trans*. Međusobni odnos prstena A i C kao i B i D se opisuje izrazima *cisoidni* (ranije korišćeni izraz *sin*) ili *transoidni* (ranije korišćeni naziv *anti*). Ako je odnos između najbližih atoma⁵² parova glava mosta *cis* onda je međusobni odnos prstenova *cisoid*. Ako je odnos između najbližih atoma parova glava mosta *trans* onda je međusobni odnos prstenova *transoid*. Na slici, prsteni A i C su vezani *transoidno* jer je odnos supstituenta angularne⁵³ metil grupe u položaju 10 i vodonikovog atoma u položaju 9 *trans*. Parovi glava mosta za vezivanje prstena A i B su C5 i C10 i C8 i C9 za vezivanje prstena B i C. Najbliži atomi između jednog i drugog para glava mosta su supstituenti u položajima 9 i 10. Prsteni B i D su takođe vezani *transoidno* jer je odnos supstituenata na C8 i C13 *trans*. Potpuni opis stereohemijskih odnosa prstena sa slike je *trans* (odnos A/B)–*transoid* (odnos A/C)–*trans* (odnos B/C)–*transoid* (odnos B/D)–*trans* (odnos C/D). Položaj supstituenata se opisuje stereodeskriptorom α ako se supstituent nalazi sa suprotne strane od položaja angularnih metil grupa u položajima 10 i 13, a stereodeskriptorom β ako se nalazi sa iste strane kao i angularne metil grupe u položajima 10 i 13.

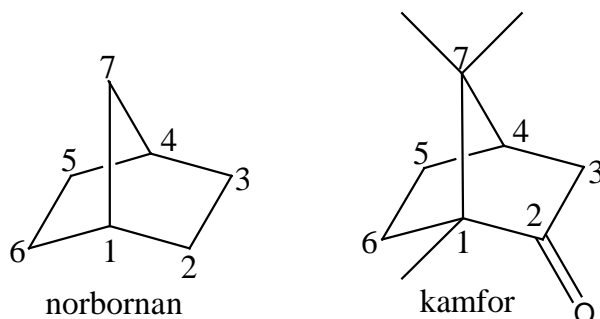
⁵² Izraz najbliži atomi označava one atome koji su međusobno vezani preko najmanjeg broja atoma, bez obzira na stvarnu udaljenost u prostoru.

⁵³ Angularni supstituent je onaj koji je vezan za čvorni atom kondenzovanih prstena ili glavu mosta u jedinjenjima sa mostom.

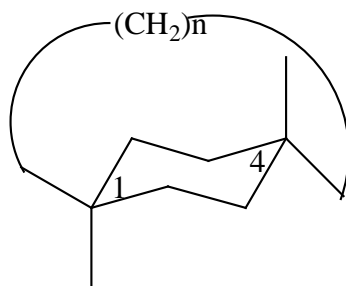


Slika 3.81. Položaji supstituenata u prstenu A steroidnog jezgra ako su prsteni A i B vezani *cis*

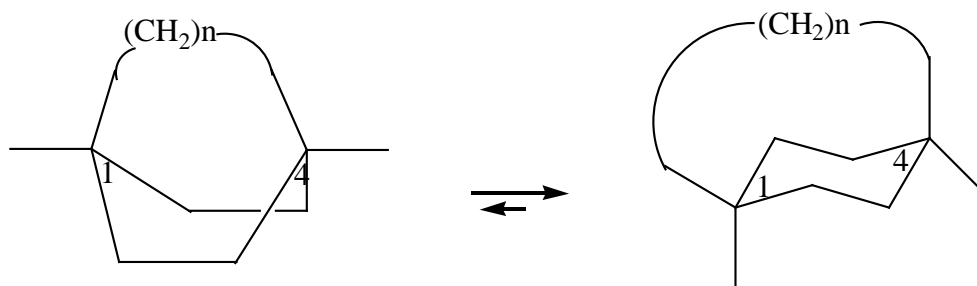
Prsteni koji su sastavni deo policikličnih jedinjenja sa mostom, često su, usmerenošću veza, prinuđeni da zauzimaju konformacione oblike različite od onih koje bi imali da nisu deo bicikličnog jedinjenja. Jedan od primera je biciklo[2.2.1]heptan (trivijalno ime, norbornan).



Napon u molekulu norbornana je 71,1 kJ/mol (17,0 kcal/mol). Glavni prsten je cikloheksanski i nalazi se u konformaciji lađe, jer je na to prisiljen metilenskim mostom. Ugao C1-C7-C4 je oko 95° što uslovljava veliki ugaoni napon. Norbornanski skelet je strukturni deo grupe monoterpena čiji je najpoznatiji predstavnik kamfor. Kamfor ima dva hiralna centra, C1 i C4, pa bi trebalo očekivati 4 stereoizomera, odnosno dva para enantiomera. Međutim, poznat je samo jedan par enantiomera. Razlog tome je što C1 i C4 atomi cikloheksana mogu biti povezani samo *cis* ako most ima manje od pet metilenskih grupa. *Trans* vezivanje je moguće ako je broj metilenskih grupa u mostu veći od pet.

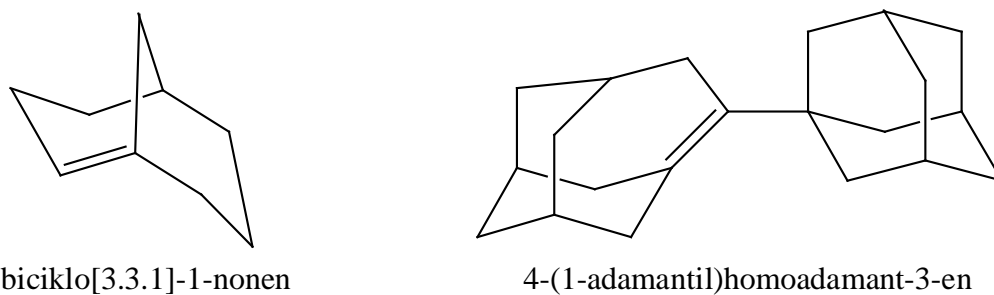
1,4-*trans* vezivanje

Slika 3.82. 1,4-*trans* premošćenje cikloheksanskog prstena je moguće ako je $n > 5$. Ako je most dovoljno dugačak cikloheksan se nalazi u konformaciji stolice.

1,4-*cis* vezivanje

Slika 3.83. 1,4-*cis* premošćenje cikloheksanskog prstena. Konverzija cikloheksanskog prstena iz konformacije lađe u konformaciju stolice je moguća ako je $n > 5$.

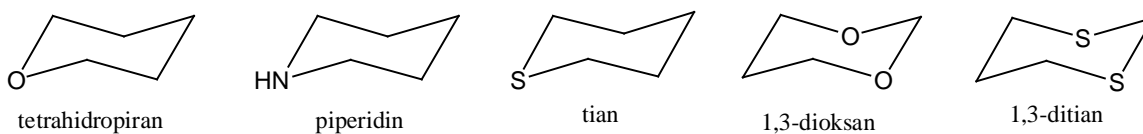
Glava mosta u bicikličnim jedinjenjima sa mostom ne može biti jedan od atoma dvostruke veze ako glava mosta nije deo dovoljno velikog prstena. Pod dovoljno velikim prstenom se smatra ciklooktanski prsten, mada je poznato i policiklično jedinjenje, 4-(1-adamantil)homoadamant-3-en, sa dvostrukom vezom u čvornoj poziciji sedmočlanog prstena. Ovo ograničenje položaja dvostruke veze u bicikličnim jedinjenjima sa mostom je poznato kao Bredt-ovo pravilo. Objašnjenje Bredt-ovog pravila leži u činjenici da dvostruka veza u čvornoj poziciji bicikličnog jedinjenja sa mostom podrazumeva *trans* konfiguraciju dvostruke veze. Najmanji prsten u kome je moguća *trans* konfiguracija dvostruke veze je ciklookten. U manjim prstenima ugaoni napon je suviše veliki da bi *trans*-cikloalkeni bili stabilni.



Slika 3.84. Jedinjenja sa dvostrukom vezom u čvornoj poziciji

3.9.6. Konformacije šestočlanih zasićenih heterocikličnih jedinjenja

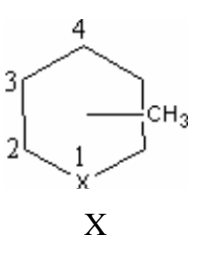
Konformacije zasićenih šestočlanih cikličnih jedinjenja sa kiseonikom, azotom i sumporom kao heteroatomima, su vrlo slične stoličastim konformacijama cikloheksana, sa minimalnim deformacijama koje su uslovljene različitim dužinama veza ugljenik-heteroatom u odnosu na vezu ugljenik-ugljenik, kao i odstupanjima uglova veza C-X-C (X=O, N, S) od C-C-C ugla u cikloheksanu. Veze C-N i C-O su kraće (147 i 143 pm, respektivno), a veza C-S duža (182 pm) od C-C veze (154 pm). Ugao C-C-C u cikloheksanu je $111,4^{\circ}$, dok je C-N-C ugao $113,8^{\circ}$; C-O-C $113,1^{\circ}$ i C-S-C $101,6^{\circ}$.



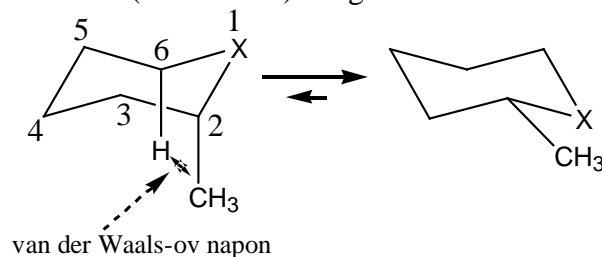
Slika 3.85. Zasićena šestočlana heterociklična jedinjenja imaju stoličastu konformaciju

Inverzije barijere za cikloheksan, tetrahidropiran i piperidin su skoro jednake (42,9 kJ/mol, 43,1 kJ/mol i 42,2 kJ/mol, respektivno), dok je za tian vrednost inverzije barijere neznatno niža i iznosi 39,3 kJ/mol.

Tabela 3.7. Razlika u slobodnoj energiji ($-\Delta G^0$) konformera sa aksijalno vezanom metil grupom i konformera sa ekvatorijalno vezanom metil grupom zasićenih šestočlanih jedinjenja

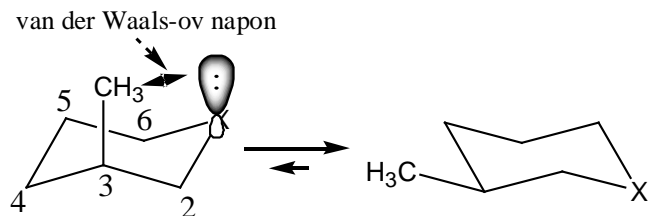
	$-\Delta G^0$, kJ/mol (kcal/mol)		
	2-metil	3-metil	4-metil
CH ₂	7,3 (1,7)	7,3 (1,7)	7,3 (1,7)
O	12,0 (2,9)	6,0 (1,4)	8,2 (1,9)
S	5,9 (1,4)	5,89 (1,4)	7,5 (1,8)
NH	10,5 (2,5)	6,7 (1,6)	7,9 (1,9)
NCH ₃	7,1 (1,7)	6,7 (1,6)	7,5 (1,8)

Za 2-metil supstituisane heterocikloheksane razlika u slobodnoj energiji aksijalno- i ekvatorijalno supstituisanog konformera opada u nizu 2-metiltetrahidropiran, 2-metilpiperidin i 2-metiltian, pri čemu je razlika u slobodnoj energiji za konformere metilcikloheksana između vrednosti za 2-metilpiperidin i 2-metiltian. Ovakav redosled je posledica promene van der Waals-ovog napona aksijalnih 2-metil i 6H usled promene njihovih rastojanja zbog različitih dužina veze heteroatom-ugljenik. Naime, kraće C-O i C-N veze u odnosu na C-C veze dovode na kraće rastojanje metil grupu i aksijalne vodonike usled čega je povećan sterni napon. 2-Metiltian ima neznatno manju razliku slobodne energije aksijalnog i ekvatorijalnog konformera od odgovarajuće razlike konformera metilcikloheksana (Tabela 3.7.) zbog dužih C-S veza u odnosu na C-C veze.

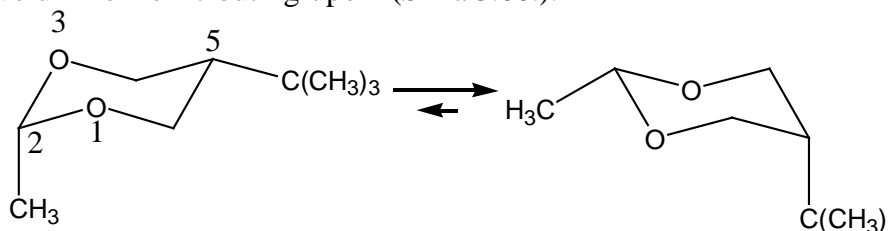


Slika 3.86. Konformaciona inverzija 2-metil-heterocikloheksana

Razlika u slobodnoj energiji konformera sa aksijalno vezanom metil grupom i konformera sa ekvatorijalno vezanom grupom 3-alkil supstituisanih heterocikličnih jedinjenja je manja u odnosu na tu razliku za 3-alkil supstituisani cikloheksan (Tabela 3.7.). Razlog je manji sterni napon između nevezivnog elektronskog para i metil grupe u odnosu na sterni napon vodonika i metil grupe.



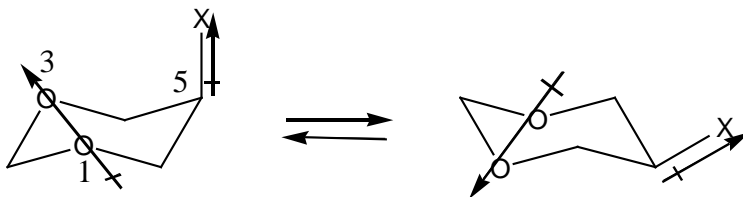
Slika 3.87. Konformaciona inverzija 3-metil-šestočlanih monoheterocikličnih jedinjenja
Smanjenje diaksijalnog odbijanja u 1,3-diheterocikloheksanima je toliko da je u konformacionoj ravnoteži sa većim procentom zastupljen konformer sa aksijalno vezanom voluminoznom *t*-butil grupom (Slika 3.88.).



Slika 3.88. Dominantan konformer *cis*-2-metil-5-*t*-butil-1,3-dioksana je sa voluminoznom *t*-butil grupom u aksijalnom položaju jer nema 1,3-diaksijalne interakcije koja postoji u konformeru sa aksijalnom metil grupom.

Razlika u slobodnoj energiji konformera sa aksijalno vezanom metil grupom i konformera sa ekvatorijalno vezanom metil grupom 4-metil heterocikloheksana je približno jednaka odgovarajućoj energetskej razlici konformera metilcikloheksana.

Položaj konformacione ravnoteže heterocikličnih jedinjenja sa polarnim supstituentima zavisi i od polarnih faktora. Polarni faktori uključuju dipol-dipol interakcije, vodonične veze i stereoelektronske efekte.



Slika 3.89. Konformaciona inverzija 5-supstituisanih 1,3-dioksana

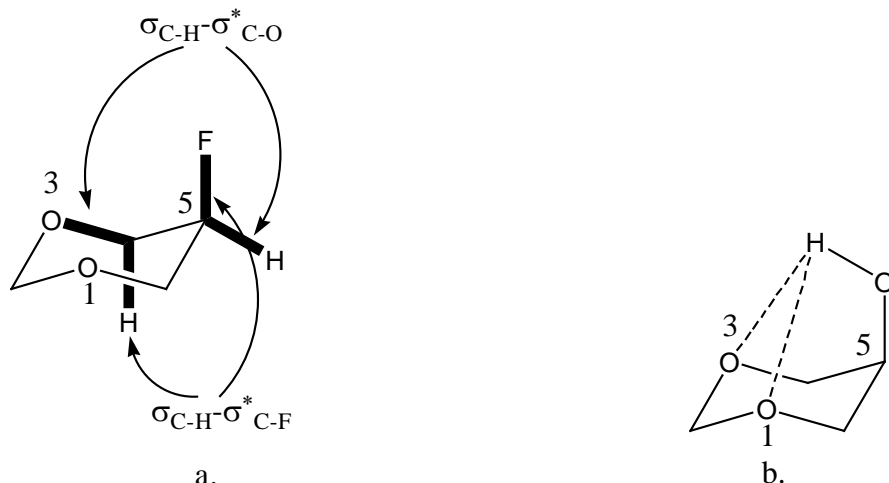
U konformacionoj ravnoteži 5-supstituisanih 1,3-dioksana, zavisno od spstituenta, mogu biti zastupljeniji bilo konformer sa aksijalno vezanim supstituentom bilo konformer sa ekvatorijalno vezanim supstituentom (Tabela 3.8.).

Tabela 3.8. Razlika u slobodnoj energiji ($-\Delta G^0$) konformera sa aksijalno vezanim supstituentom i konformera sa ekvatorijalno vezanim supstituentom 1,3-dioksana

X	Rastvarač	$-\Delta G^0$ za konformacionu ravnotežu sa slike 3.89.		$-\Delta G^0$ za cikloheksil-X	
		kJ/mol	kcal/mol	kJ/mol	kcal/mol
F	etar	-2,6	-0,6	1,5	0,4
	acetonitril	-5,1	-1,2	-	-
Cl	etar	5,1	1,2	2,3	0,6
	acetonitril	1,0	0,2	-	-
Br	etar	6,0	1,4	2,0	0,5
	acetonitril	2,8	0,7	-	-
I	hloroform	6,0	1,4	2,0	0,5
OH	heksan	-3,8	-0,9	2,5	0,6
	dimetoksietan	-1,1	-0,3	3,1	0,7

Konformaciona ravnoteža za 5-hlor-, 5-brom- i 5-jod-1,3-dioksan je usmerena ka konformeru sa ekvatorijalnim supstituentom, i to više nego za hlor-, brom- i jod-cikloheksan. U konformeru sa 5-aksijalnim supstituentom 1,3-dioksana postoji repulzivno dejstvo dipolnih momenata koje se smanjuje u polarnim rastvaračima. Za 5-fluor- i 5-hidroksi-1,3-dioksan konformaciona ravnoteža je usmerena ka konformeru sa 5-aksijalnim supstituentom.

Pretpostavlja se da je razlog ovakve usmerenosti ravnoteže 5-fluor-1,3-dioksana *goš* efekat između F i O (Slika 3.90:a.). Veća zastupljenost konformera sa aksijalno vezanom hidroksilnom grupom 5-hidroksi-1,3-dioksana se objašnjava vodoničnom vezom vodonika hidroksilne grupe i dva kiseonika iz prstena (Slika 3.90: b).



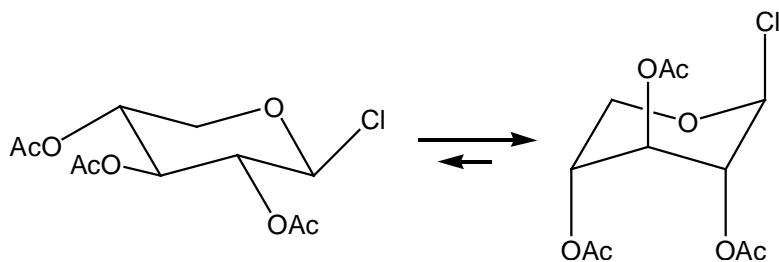
Slika 3.90: a. Konformeri 5-fluor-1,3-dioksana i 5-hidroksi-1,3-dioksana sa najmanjim ukupnim naponom

2-Supstituisani tetrahidropirani sadrže strukturni fragment RO-CH₂-X (gde je X polarni supstituent), i analogno tom tipu acikličnih jedinjenja (poglavlje 3.6.), položaj konformacione ravnoteže između 2-aksijalno i 2-ekvatorijalno supstituisanih tetrahidropirana u velikoj meri zavisi od anomernog efekta. Intenzitet anomernog efekta se meri razlikom između izračunate i eksperimentalno određene entalpije konformacione ravnoteže aksijalnog i ekvatorijalnog konformera (Tabela 3.9.).

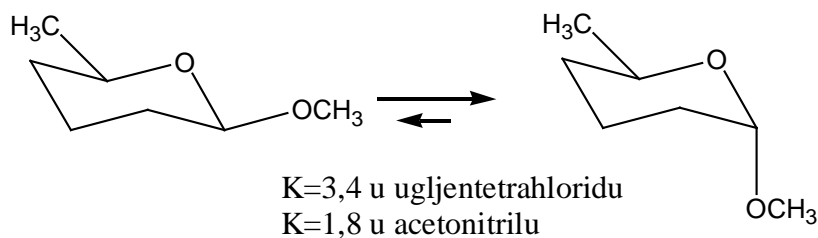
Tabela 3.9. Anomerni efekat 2-supstituisanih tetrahidropirana

Supstituent	Izračunata ΔH^0 , kJ/mol	Eksperimentalno određena ΔH^0 , kJ/mol	Anomerni efekat, kJ/mol
OMe	3,3	-3,7	7,0
OPh	2,7	-2,3	5,0
OAc	3,0	-2,1	5,1
SMe	4,0	-2,1	6,1
Cl	2,4	-7,5	10

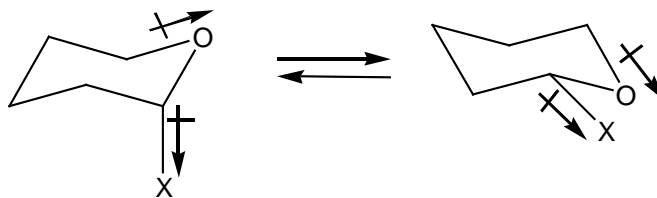
Anomerni efekat hlora je dovoljan da je konformaciona ravnoteža tri-O-acetil- β -D-ksilopiranozilhlorida usmerena ka konformeru sa svim supstituentima u aksijalnom položaju.

Slika 3.91. Konformaciona ravnoteža tri-O-acetil- β -D-ksilopiranozilhlorida

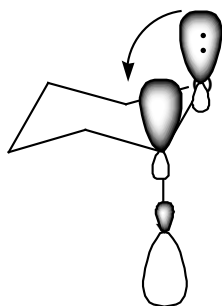
Intenzitet anomernog efekta zavisi od dielektrične konstante rastvarača. Rastvarči sa većom dielektričnom konstantom smanjuju odbojno dejstvo između dipola i bolje stabilizuju prostorno dostupniji polarni supstituent u ekvatorijalnom položaju što doprinosi povećanju zastupljenosti konformera sa ekvatorijalnim supstituentom.

Slika 3.92. Konstante ravnoteže *cis*- i *trans*-6-metil-2-metoksitetrahidropirana u ugljentetrahloridu i acetonitrilu

Kao i kod acikličnih analoga, i kod supstituisanih tetrahidropirana anomerni efekat u širem smislu je kombinacija dipol-dipol interakcija (Slika 3.93.) i stereoelektronskih efekata (Slika 3.94.).

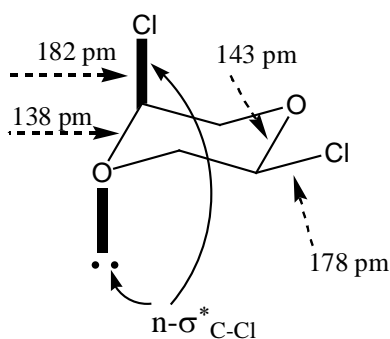


Slika 3.93. Dipolni momenat konformera sa aksijalnim supstituentom je manji u odnosu na konformer sa ekvatorijalnim supstituentom. Između dipola konformera sa ekvatorijalnim supstituentom postoji odbojno dejstvo



Slika 3.94. Antiperiplanarni položaj orbitala nevezivnog elektronskog para kiseonika i protivvezivne C-Cl veze stabilizuje 2-aksijalni konformer 2-hlortetrahidropirana

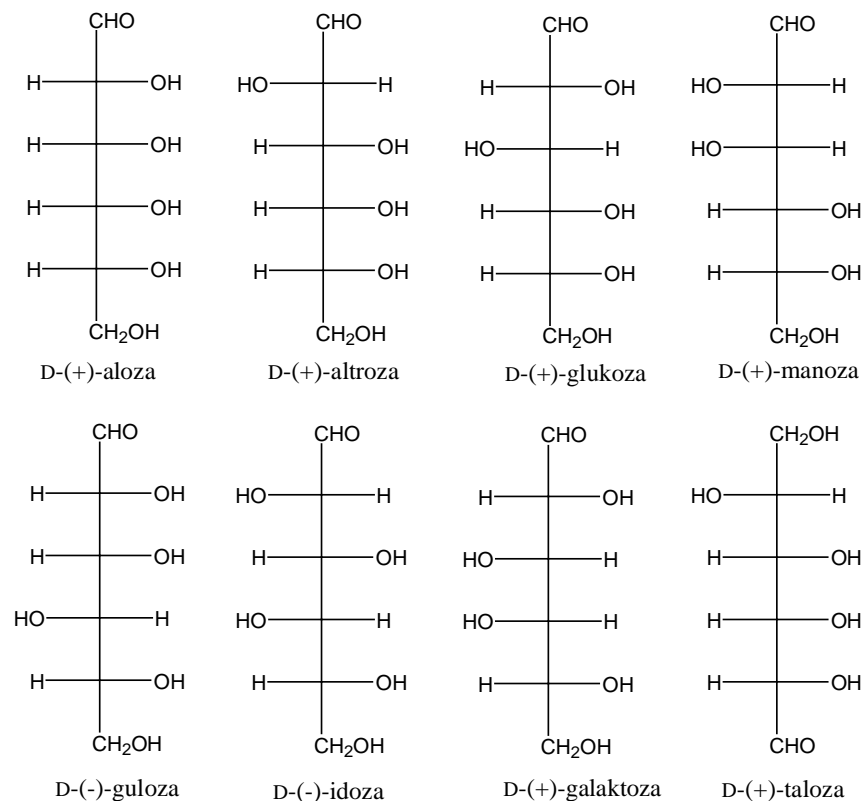
Dužina C-Cl veza u *cis*-2,5-dihlor-1,4-dioksanu je različita zavisno od toga da li je moguća ili ne delokalizacija nevezivnog elektronskog para kiseonika u antivezivnu C-Cl orbitalu.



Slika 3.95. Aksijalna C-Cl veza je duža od ekvatorijalne, a C-O veza za koju je vezan aksijalni elektronegativni supstituent kraća

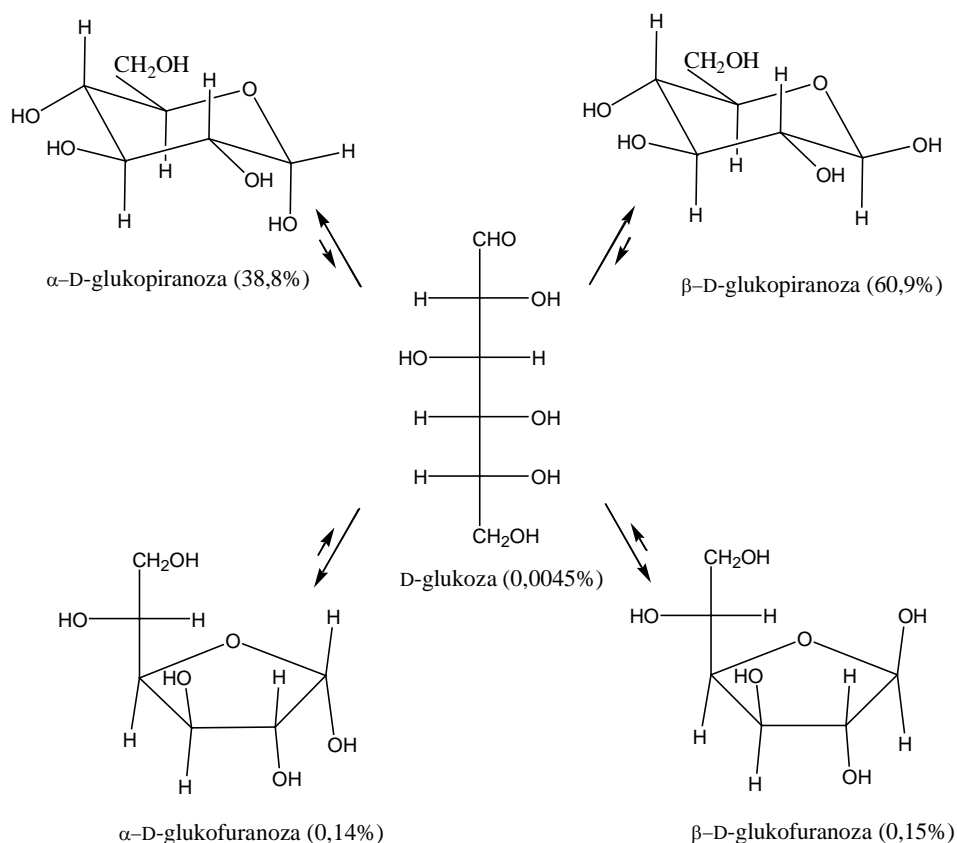
3.9.7. Konformaciona analiza glukoze

Stereoizomeri 2,3,4,5,6-pentahidroksiheksanala su poznati pod trivijalnim imenom aldoheksoze. Aldoheksoze imaju 4 hiralna centra. Broj stereoizomera je 16 (osam parova enantiomera). Bilo koji par dijastereizomernih aldoheksoza koji se razlikuje po konfiguraciji na samo jednom hiralnom centru zove se epimeri. Izraz epimeri se u klasičnoj hemiji šećera koristio za par aldoheksoza koje se razlikuju po konfiguraciji na C-2.



Slika 3.96. Fischer-ove formule D-aldoheksosa

D-Glukoza (grčki: *glykys*, sladak) je hiralan molekul koji obrće ravan polarizovane svetlosti u smeru kretanja kazaljke na satu, pa se često naziva i dekstroza. U krvi čoveka se nalazi u koncentraciji od 0,08 do 0,1%, pa je poznata i pod imenom krvni šećer. Poznata je i pod imenom groždani šećer, mada se nalazi i u plodovima ostalog voća. U rastvoru D-glukoze egzistira 5 realnih molekulskih vrsta: aciklični oblik preko koga se vrše brze transformacije dva petočlana i dva šestočlana ciklična poluacetal.



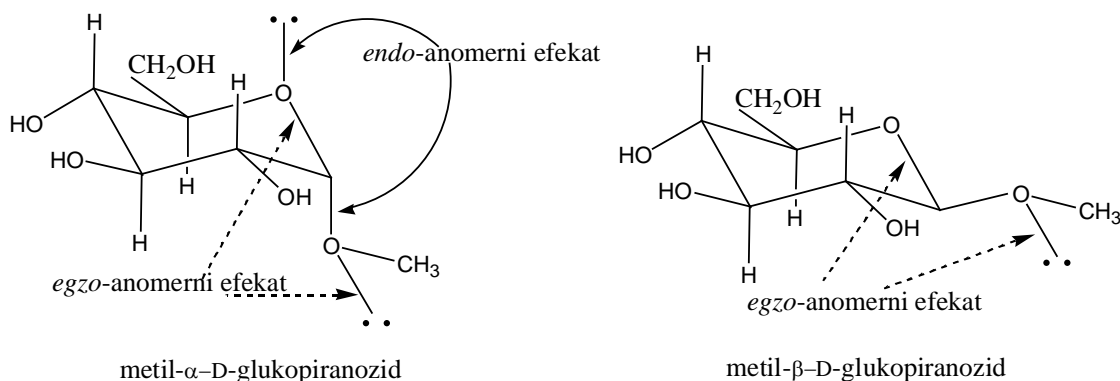
Shema 3.2. Ravnoteža D-glukoze u vodenom rastvoru

Reakcijom aldehidne grupe i alkoholne grupe vezane bilo za C5 ili C4 nastaju ciklični poluacetalni koji se razlikuju po konfiguraciji na novonastalom hiralnem centru C1. Ovakav par diastereoizomera koji se razlikuje po konfiguraciji samo na poluacetalnom C atomu naziva se anomeri. Poluacetalni C atom se naziva anomerni C atom ili anomerni centar. Konfiguracija anomera se opisuje stereodeskriptorima α i β . Kada je piranozni poluacetal D-aldoze prikazan Haworth-ovom formulom (piranozni kiseonik orijentisan iza ravni papira, a C1 na desnoj strani formule), α -anomer je onaj čija se anomerna hidroksilna grupa nalazi ispod ravni prstena, a β -anomer je onaj čija se anomerna hidroksilna grupa nalazi iznad prstena. Ogledalski odraz α -D-anomera je α -L-anomer, a ne β -D-anomer. I kod D- i kod L-izomera poluacetalna aldoheksoza β -anomer ima anomernu hidroksilnu grupu i CH₂OH grupu sa iste strane u Haworth-ovoj formuli.

Iz vodenog ili alkoholnog rastvora glukoze ispod 50⁰ kristališe α -D-glukopiranoza koja ima specifičnu rotaciju 112,2⁰. Kristalizacijom iz piridina dobija se β -D-glukopiranoza koja ima specifičnu rotaciju 17,5⁰. Rastvaranjem bilo kog anomera u vodi, specifična rotacija se postepeno menja od vrednosti specifične rotacije za rastvoreni anomer do vrednosti specifične rotacije ravnotežne smeše od 52,7⁰. Ova pojava promene optičke rotacije usled spontane ili dejstvom katalizatora izazvane promene konfiguracije na nekom od hirlnih centara epimera, naziva se mutarotacija. U ravnotežnoj smeši vodenog rastvora glukoze β -anomera ima oko 61%, α -anomera oko 39%, a acikličnog i furanoznih oblika glukoze u tragovima. Razlika slobodne energije ΔG^0 α - i β -anomera u vodenom rastvoru glukoze je -1,8 kJ/mol (-0,3 kcal/mol) u korist β -anomera, što je manje

od odgovarajuće vrednosti za cikloheksanol koja iznosi $-4,0$ kJ/mol ($-0,9$ kcal/mol). U vodenom rastvoru metil-D-glukopiranozida α -anomer je dvostruko više zastupljeniji od β -anomera. Ovakav sastav ravnotežnih smeša piranoznih oblika aldoheksoza se objašnjava anomernim efektom u širem smislu, kombinacija dipol-dipol i stereoelektronskih interakcija.

Kod aksijalnog izomera veza piranski O-C1 je kraća od odgovarajuće veze ekvatorijalnog izomera što se objašnjava preklapanjem orbitala nevezivnog elektronskog para piranskog kiseonika i antivezivne C1-O orbitale koje se nalaze u antiperiplanarnom položaju. Ova vrsta preklapanja orbitala naziva se *endo*-anomerni efekat. Nevezivni elektronski par kiseonika metoksi grupe se nalazi u antiperiplanarnom položaju u odnosu na vezu piranski O-C1 ako je metil grupa *anti* u odnosu na vezu C1-C2. Ovaj način preklapanja orbitala naziva se *egzo*-anomerni efekat. Posledica *egzo*-anomernog efekta je skraćenje veze C1-OCH₃ i kod aksijalnog i kod ekvatorijalnog izomera.

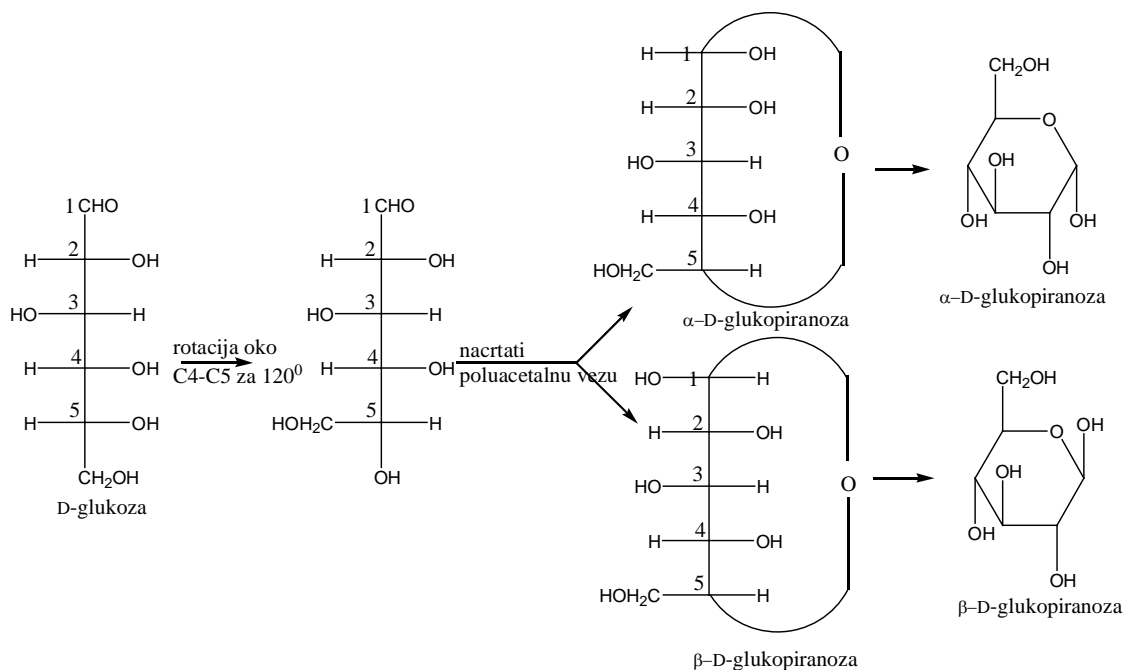


Slika 3.97. Kod metil- α -D-glukopiranozida mogući su i *endo*- i *egzo*-anomerni efekat, dok je kod metil- β -D-glukopiranozida moguć samo *egzo*-anomerni efekat

Aldoheksoze se najčešće prikazuju Fischer-ovim formulama, dok se poluacetalni aldoheksoza predstavljaju Haworth-ovim formulama. Da bi korektno preveli Fischer-ovu u Haworth-ovu formulu potrebno je uraditi sledeće:

1. U Fischer-ovoj formuli aldoheksoze rotirati C5 za 120° oko veze C4-C5 (analogno jednoj od dozvoljenih operacija u Fischer-ovoj formuli, simultanoj zameni mesta tri supstituenta).
2. Nacrtati poluacetalnu vezu.
3. Haworth-ova formula se crta kao šestougao sa anomernim C atomom (C1) na desnoj strani i poluacetalnim kiseonikom na vrhu.
4. Sve supstituente koji su u Fischer-ovoj formuli bili sa desne strane u Haworth-ovoj formuli crtati na vertikalnoj crti sa donje strane prstena. Supstituente sa leve strane Fischer-ove formule crtati u Haworth-ovoj formuli na vertikalnoj crti sa gornje strane prstena.

3. Konformaciona analiza



Slika 3.98. Postupak crtanja Haworth-ovih formula poluacetalna glukoze

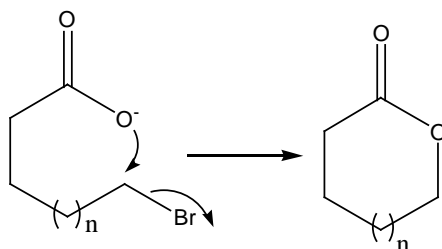
3.10. Konformacija i reaktivnost

3.10.1. Intramolekulske ciklizacione reakcije

Brzina intramolekulskih ciklizacionih reakcija je funkcija energije aktivacije (ΔG^\ddagger) koja je jednaka sumi entalpije (ΔH^\ddagger) i entropije aktivacije ($T\Delta S^\ddagger$).

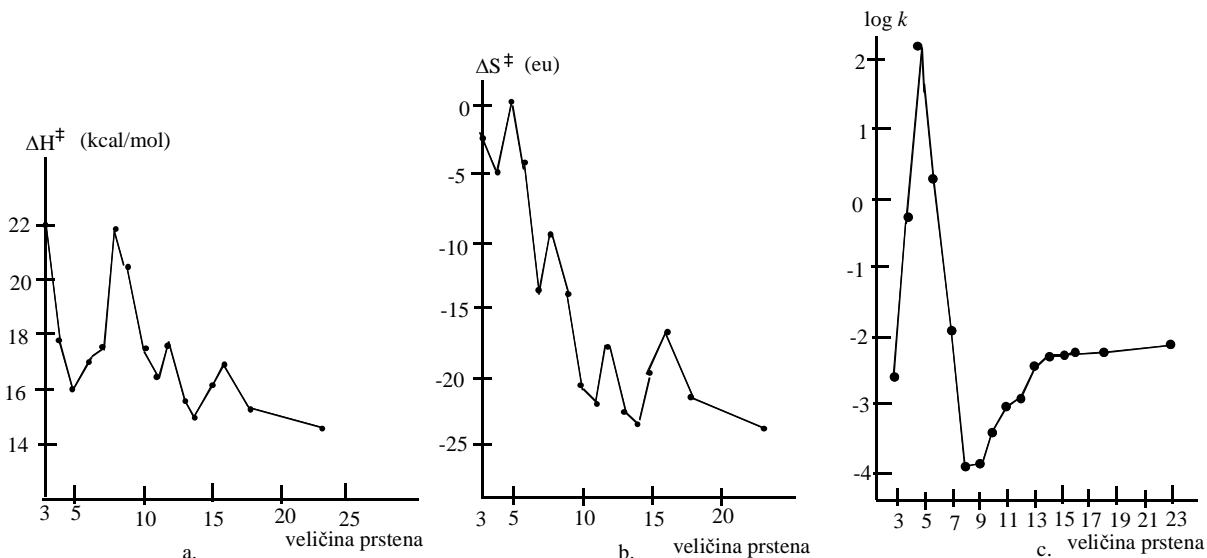
$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$$

Entalpija aktivacije zavisi od ukupnog napona prstena koji nastaje u reakciji, i za reakciju (Slika 3.99.) zatvaranja laktona iz halogenkarboksilata data je na slici 3.100.a.. Prilikom ciklizacione entropija se smanjuje jer prsten ima manji broj rotacionih mogućnosti zbog povezivanja krajeva molekula. Smanjenje entropije je najmanje za nastajanje tročlanog prstena.



Slika 3.99. Reakcija laktonizacije intramolekulskim S_N2 mehanizmom

Reakcije ciklizacione se izvode u razblaženim rastvorima da ne bi došlo do konkurentne reakcije dimerizacije ili oligomerizacije. Brzina laktonizacije opada u nizu: petočlani, šestočlani, četvoročlani, sedmočlani, trinaestočlani i veći, tročlani, dvanaestočlani do osmočlanog.

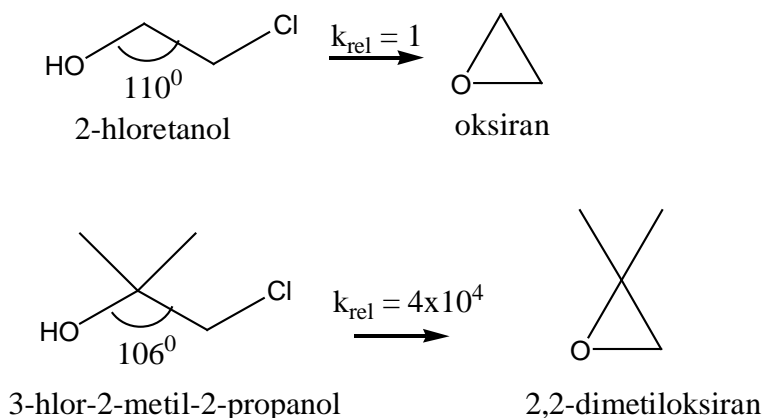


Slika 3.100. Promena entalpije aktivacije (a.), entropije aktivacije (b) i konstante brzine laktonizacije u funkciji broja atoma u prstenu

3. Konformaciona analiza

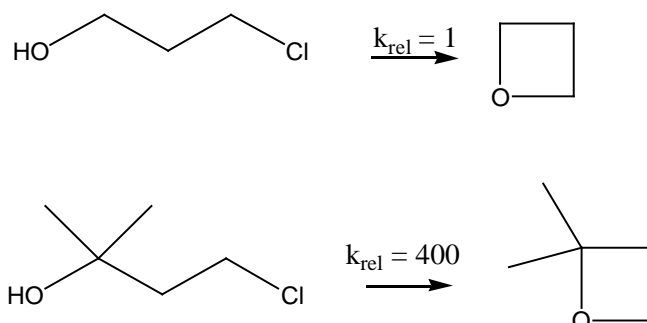
Velika brzina zatvaranja tročlanog prstena je posledica malog smanjenja entropije, a petočlanog niske vrednosti entalpije aktivacije. Zatvaranje šestočlanih prstena je obično sporije od petočlanih. Smanjenjem temperature, smanjuje se uticaj entropijskog faktora, pa zatvaranje šestočlanih prstenova može postati brže od brzine zatvaranja petočlanih prstenova. Na osnovu dostupnih podataka može se reći da brzine nastajanja zasićenih cikličnih jedinjenja opadaju u nizu: petočlani, šestočlani, tročlani, sedmočlani, četvoročlani i srednji prstenovi.

Prisustvo alkil supstituenata na reakcionim centrima ubrzava reakciju ciklizacije od tro- do sedmo-članih prstenova. Ovaj efekat poznat je kao Thorpe-Ingold-ov ili gem-dialkil efekat. Uticaj alkil supstituenata opada sa povećanjem broja atoma u prstenu. Kod zatvaranja tročlanog epoksida dve gem metil grupe povećavaju brzinu reakcije za 40 000 puta, dok kod zatvaranja četvoročlanog prstena samo za 400 puta. Kod zatvaranja tro- i četvoro-članih prstenova gem-dialkil efekat pretežno je posledica smanjenja ugla O-C-C usled sternog odbijanja alkil grupa (Slika 3.101.).



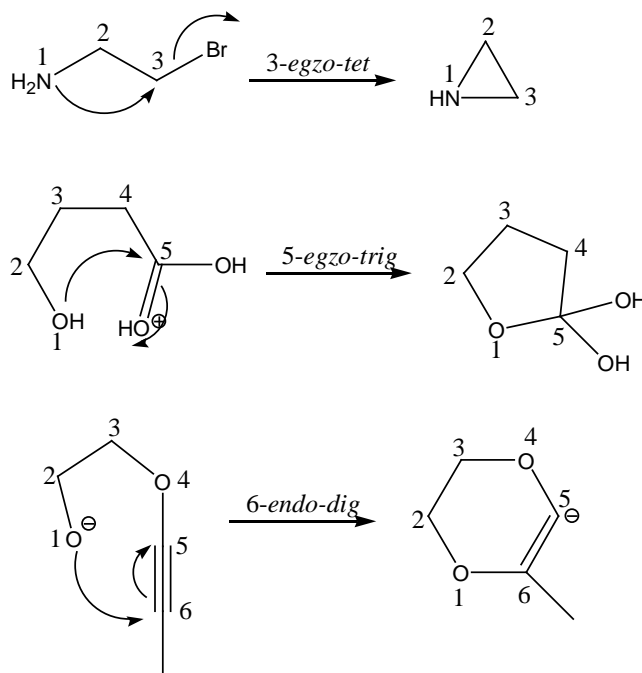
Slika 3.101. Reakcija zatvaranja epoksida 3-hlor-2-metil-2-propanola je 40 000 puta brža od odgovarajuće reakcije 2-hloretanola

Kod zatvaranja peto- i šestočlanih prstenova smatra se da je povećanje brzine uslovljeno i entalpijskim i entropijskim faktorom. Entalpija acikličnog gem-dialkil supstituisanog supstrata je veća od entalpije nesupstituisanog zbog povećanog broja *goš* interakcija u supstituisanom supstratu. Takođe, supstituenti smanjuju mobilnost acikličnog supstrata pa je smanjenje entropije usled zatvaranja prstena manje u odnosu na smanjenje prilikom ciklizacije analognog nesupstituisanog supstrata.



Slika 3.102. Alkil supstituenti ubrzavaju reakciju zatvaranja četveročlanih prstenova

Eksperimentalni podaci intramolekulskih aldolnih reakcija, reakcija alkilovanja i drugih pokazali su da je odvijanje reakcije uslovljeno hibridizovanošću atoma koji je meta nukleofilnog napada elektrofila. Empirijska pravila koja govore o tome koje reakcije ciklizacije su povoljne poznata su kao Baldwin-ova pravila. U cilju klasifikacije reakcija ciklizacije Baldwin je uveo nomenklaturu koja ima tri oznake. Prvo se navodi broj atoma u prstenu prelaznog stanja, intermedijera ili proizvoda reakcije. Taj broj se crticom odvaja od izraza *endo* ili *egzo*. Izraz *endo* se odnosi na ciklizacije u kojima se nukleofil sa jednog kraja niza veže za krajnji atom niza koji ciklizuje. *Egzo* ciklizacije su one u kojima se nukleofil veže za predzadnji atom niza koji ciklizuje, dok krajnji atom ostane van prstena (Slika 3.103.).

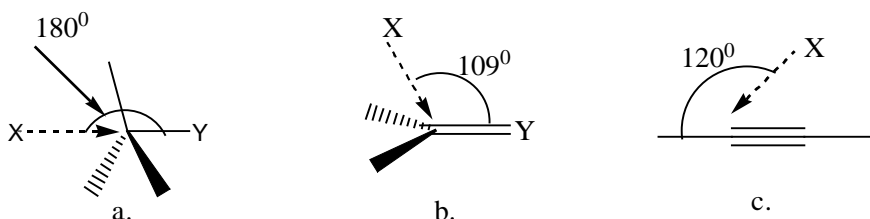


Slika 3.112.. Baldwin-ova klasifikacija reakcija ciklizacije

Nakon izraza *endo* i *egzo* napiše se crtica a zatim izrazi *tet*, *trig* ili *dig*. *Endo*, *egzo*, *tet*, *trig* i *dig* pišu se kurzivom. Izrazi *tet*, *trig* i *dig* odnose se na vrstu hibridizacije atoma koji je meta nukleofilnog napada (*tet* za sp^3 hibridizovan atom, *trig* za sp^2 hibridizovan atom i *dig* za sp hibridizovan atom). Sve *exo-tet* reakcije su povoljne. *Endo-tet* reakcije su

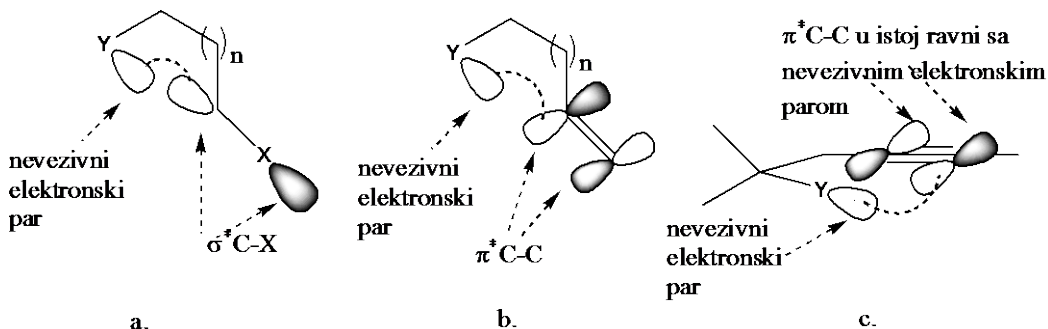
3. Konformaciona analiza

nepovoljne za $n \leq 6$ ⁵⁴. Sve *exo-trig* reakcije su povoljne. *Endo-trig* reakcije su nepovoljne za $n \leq 5$. Sve *endo-dig* reakcije su povoljne. *Exo-dig* reakcije su nepovoljne za tro- i četvero-člane prstenove. Objašnjenje ovih empirijskih pravila je prostorna orijentacija orbitala na atomima koji reaguju. Naime, za stvaranje hemijske veze, za svaki tip reakcije postoji optimalan pravac približavanja reagensa supstratu za koji je aktivaciona energija reakcije najniža (Slika 3.104.). Za tetraedarski atom u S_N2 reakcijama nukleofil, reakcioni centar i odlazeća grupa moraju biti kolinearni. Za *endo-tet* reakcije zatvaranja šestočlanih i manjih prstenova to je teško ostvariti, pa su te reakcije nepovoljne.



Slika 3.104. Najpovoljniji pravci prilaza reagensa za S_N2 (a.) i adicione reakcije na dvostruku (b.) i trostruku vezu (c.)

Endo-dig reakcije su povoljne zato što jedna od π^* orbitala leži u istoj ravni u kojoj i nevezivni elektronski par pa dolazi do njihovog preklapanja i stvaranja veze. Druga π^* orbitala leži u ravni koja je ortogonalna na ravan prstena.



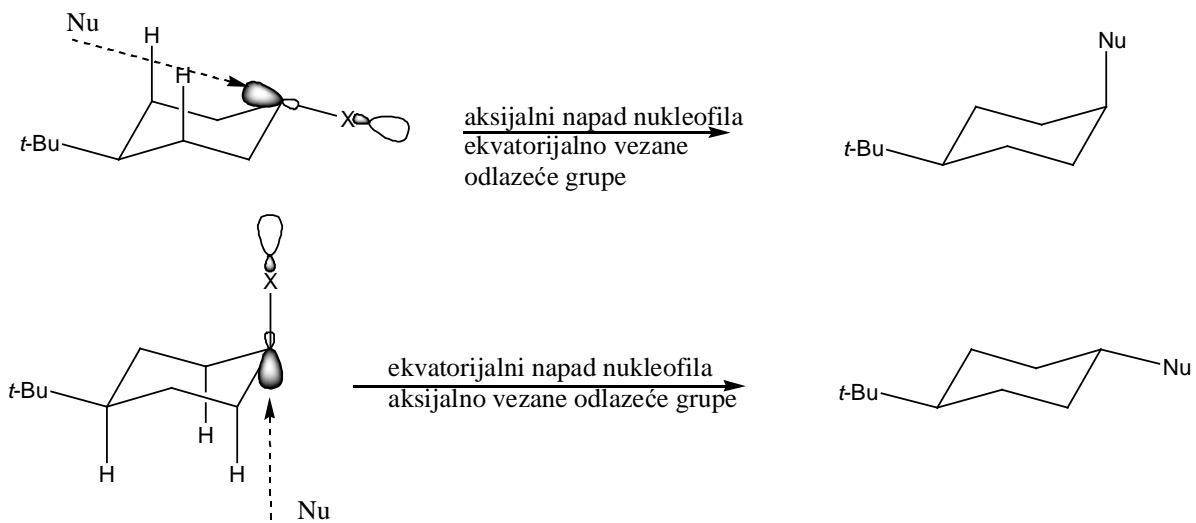
Slika 3.105. Položaj orbitala na reagujućim atomima u *exo-tet* (a.), *exo-trig* (b.) i *endo-dig* (c.) reakcijama

Po principu mikroreverzibilnosti, Baldwin-ova pravila mogu se primeniti i na reakcije otvaranja prstenova. Baldwin-ova pravila se ne mogu primeniti na periciklične reakcije, reakcije ciklizacije preko karbkatjona, kao i za reakcije ciklizacije u kojima učestvuju elementi treće periode.

⁵⁴ n je broj atoma u prstenu.

3.10.2. Reaktivnost aksijalnih i ekvatorijalnih supstituenata cikloheksana

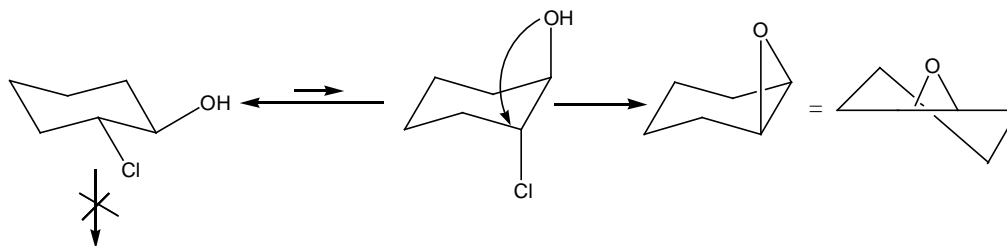
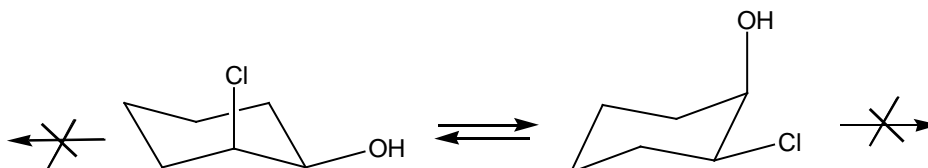
U S_N2 reakcijama derivata cikloheksana brže reaguje aksijalni supstituent od ekvatorijalnog. Glavni razlog različitih brzina supstitucionih reakcija je pravac napada nukleofila. Nukleofil (Nu) mora napasti σ^* orbitalu veze C-odlazeća grupa (X)⁵⁵. U slučaju ekvatorijalnog supstituenta prilaz nukleofila je ometan aksijalnim H atomima. Za supstituciju aksijalno vezane odlazeće grupe pravac napada nukleofila je paralelan sa aksijalnim H atomima tako da nukleofil ima sterno neometan prilaz reakcionom centru.



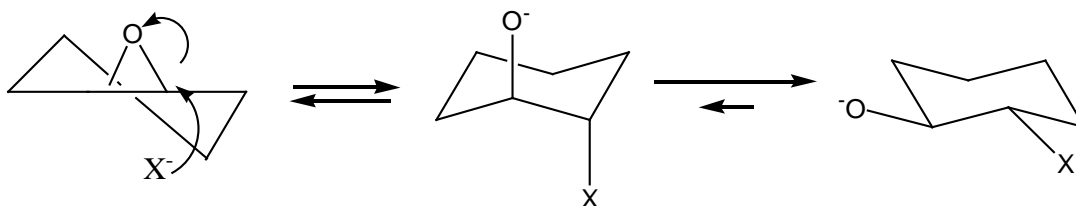
Slika 3.106. Pravci napada nukleofila supstituisanih cikloheksana za S_N2 reakcije

trans-2-Hlorcikloheksanol podleže intramolekularnoj S_N2 reakciji zatvaranja epoksida, dok *cis*-2-hlorcikloheksanol, pod istim reakcionim uslovima, ne reaguje. Razlog je nemogućnost kolinearne orijentacije nukleofila (OH), reakcionog centra (C) i odlazeće grupe (Cl) u bilo kojoj konformaciji *cis*-2-hlorcikloheksanola. *Trans*-2-hlorcikloheksanol u diaksijalnoj konformaciji ima kolinearni raspored nukleofila, reakcionog centra i odlazeće grupe, odnosno, antiperiplanaran položaj reagujućih grupa, pa dolazi do reakcije. *trans*-2-Hlorcikloheksanol reaguje iz diaksijalne konformacije, iako je ona manje zastupljena u odnosu na diekvatorijalnu konformaciju u ravnotežnoj smeši. Ova pojava da jedinjenje reaguje iz najreaktivnije konformacije, bez obzira na njenu zastupljenost u konformacionoj ravnotežnoj smeši, naziva se Curtin-Hammett-ov princip.

⁵⁵ Do reakcije dolazi ako je odlazeća grupa dobra jer se radi o reakciji na sekundarnom C atomu

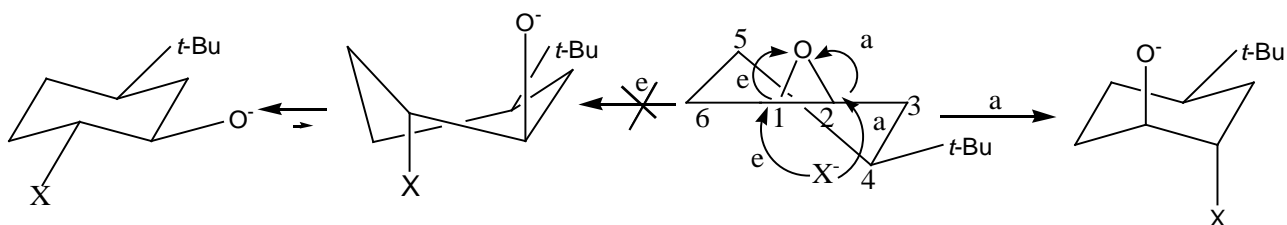
Slika 3.107. *Trans*-2-hlorcikloheksanol reaguje iz diaksijalne konformacijeSlika 3.108. *Cis*-2-hlorcikloheksanol ne podleže reakciji zatvaranja epoksida

Po principu mikroreverzibilnosti, za otvaranje epoksidnog prstena cikloheksen-oksida potrebna je antiperiplanarna orijentacija nukleofila i kiseonika, te će proizvod otvaranja epoksidnog prstena biti diaksijalni konformer, kao što je i u reakciji zatvaranja prstena učestvovao diaksijalni konformer. Dobijanje diaksijalnog proizvoda prilikom otvaranja epoksidnog prstena bilo samog cikloheksen-oksida ili drugih jedinjenja koja u svojoj strukturi imaju takav deo se naziva Fürst-Plattner-ovo pravilo.



Slika 3.109. Diaksijalno otvaranje cikloheksen-oksida

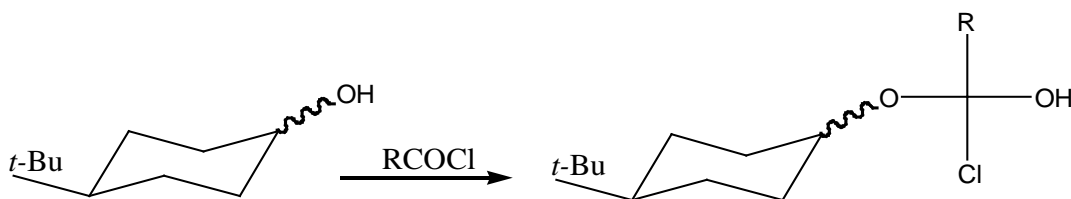
Ako diaksijalna konformacija proizvoda nije zaključana (*t*-butil derivat supstituisanog cikloheksana ili supstituisani *trans*-dekalin) uspostavlja se konformaciona ravnoteža u kojoj je zastupljeniji diekvatorijalni konformer. Ako je konformacija zaključana, reakcija je regioselektivna, jer nukleofil napada onaj C atom epoksidnog prstena koji daje diaksijalni proizvod.

Slika 3.110. Regioselektivno otvaranje epoksidnog prstena 4-*t*-butilcikloheksen-oksida

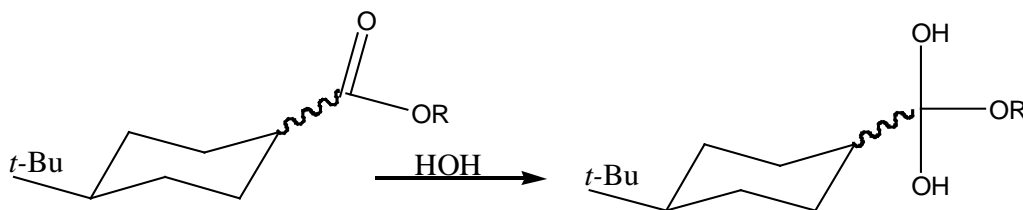
Napadom nukleofila na C2, atom epoksidnog prstena 4-*t*-butilcikloheksen-oksida nastaje diaksijalno supstituisana konformacija uvijene lađe koja ima veliki ukupni napon i može

se vrlo brzo konvertovati u svekvatorijalnu stoličastu konformaciju. Kako je reakcija kinetički kontrolisana, energija prelaznog stanja za formiranje diaksijalnog proizvoda, koji ima konformaciju uvijene lađe, je suviše visoka da bi došlo do reakcije.

Ekvatorijalna hidroksilna grupa stoličastih konformera cikloheksanskog prstena esterifikuje se brže od aksijalne hidroksilne grupe. Takođe, ekvatorijalne estraske grupe cikloheksankarboksilnih kiselina se hidrolizuju brže od aksijalnih. U oba slučaja, različite brzine reakcija ekvatorijalnih i aksijalnih supstituenata se mogu objasniti većom razlikom ukupnog napona između ekvatorijalnog i aksijalnog tetredarskog intermedijera u odnosu na razliku u ukupnom naponu između ekvatorijalnog i aksijalnog alkohola odnosno estera. Kod tetredarskog intermedijera supstituent je voluminozniji u odnosu na hidroksilnu grupu alkohola ili estarsku estera, pa su i odbojne 1,3-diaksijalne interakcije veće.

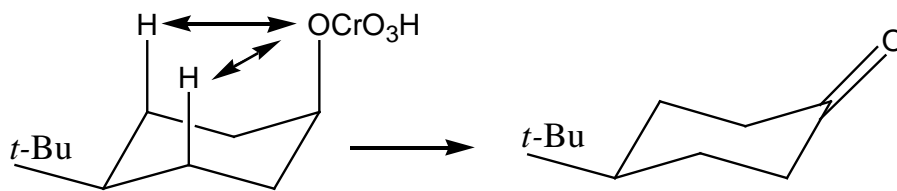


Slika 3.111. Nastajanje tetredarskog intermedijera u reakciji esterifikacije 4-*t*-butilcikloheksanola



Slika 3.112. Nastajanje tetredarskog intermedijera u reakciji hidrolize 4-*t*-butilcikloheksan-karboksilata

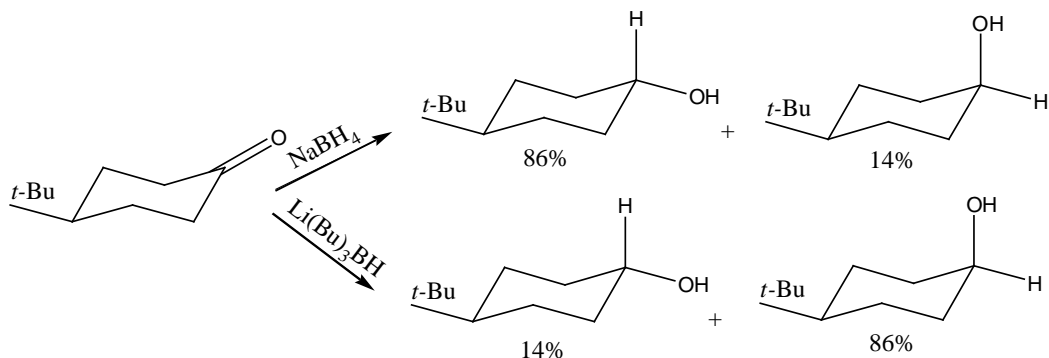
Aksijalna hidroksilna grupa 4-*t*-butilcikloheksanola oksiduje se brže hromnom kiselinom od ekvatorijalne hidroksilne grupe, jer je razlika u ukupnom naponu alkohola sa ekvatorijalno vezanom hidroksilnom grupom i alkohola sa aksijalno vezanom hidroksilnom grupom veća od razlike ukupnog napona analognih hromatnih estara. Korak koji određuje brzinu reakcije oksidacije je raskidanje veze C-Cr uz formiranje dvostruke veze C=O. U tom koraku se ukupni napon prstena smanjuje jer nema više 1,3 diaksijalne interakcije O-CrO₃H grupe sa aksijalnim H atomima.



Slika 3.113. Nastajanje 4-*t*-butilcikloheksanona

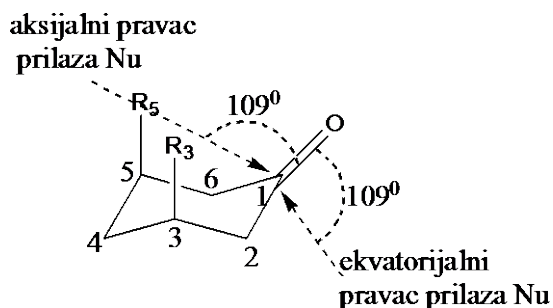
3.10.3. Stereochemija nukleofilne adicije na karbonilnu grupu

Redukcijom karbonilne grupe 4-*t*-butilcikloheksanona natrijum-borhidridom dobija se smeša *cis*- i *trans*-4-*t*-butilcikloheksanola u približnom odnosu 1: 6. Ako se za redukciju koristi litijum-tributil-borhidrid odnos dobijenih izomernih alkohola je obrnut, dobija se 86% *cis*- i 14% *trans*-4-*t*-butilcikloheksanola (Shema 3.3.). Ono što je različito u navedenim redukcijama je različita voluminoznost redukcionih reagenasa. Tributil-borhidridni anjon je voluminozniji od borhidridnog anjona. Brojni eksperimentalni podaci redukcija cikloheksanona i njegovih derivata pokazuju da mali nukleofili napadaju cikloheksanon pretežno sa aksijalne strane a voluminozni sa ekvatorijalne strane prstena.



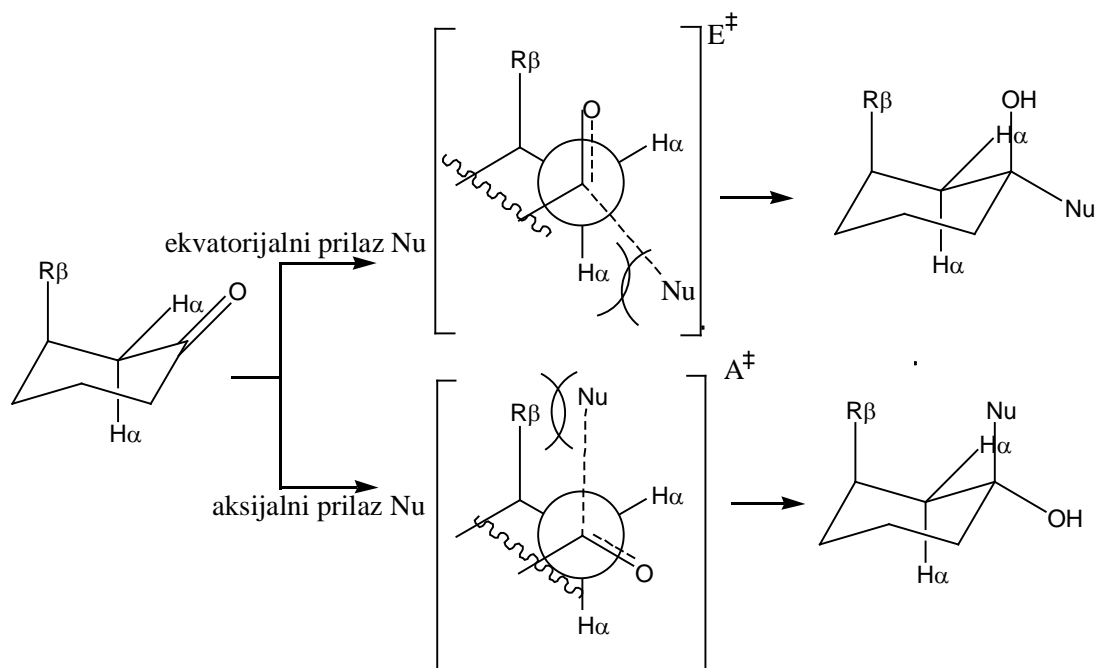
Shema 3.3. Redukcija 4-*t*-butilcikloheksanona natrijum-borhidridom i litijum-tributil-borhidridom

Aksijalni prilaz nukleofila je sterno ometan grupama aksijalno vezanim u položajima 3 i 5 u odnosu na karbonilnu grupu. Ako bi to bio jedini i odlučujući faktor sterne kontrole nukleofilne adicije na cikloheksanon onda bi se dobijao pretežno proizvod koji je rezultat napada nukleofila sa ekvatorijalne strane prstena sa koje prilaz nukleofila nije sterno ometan.



Slika 3.11. Aksijalni pravac prilaza nukleofila je sterno ometan aksijalnim supstituentima R_3 i R_5

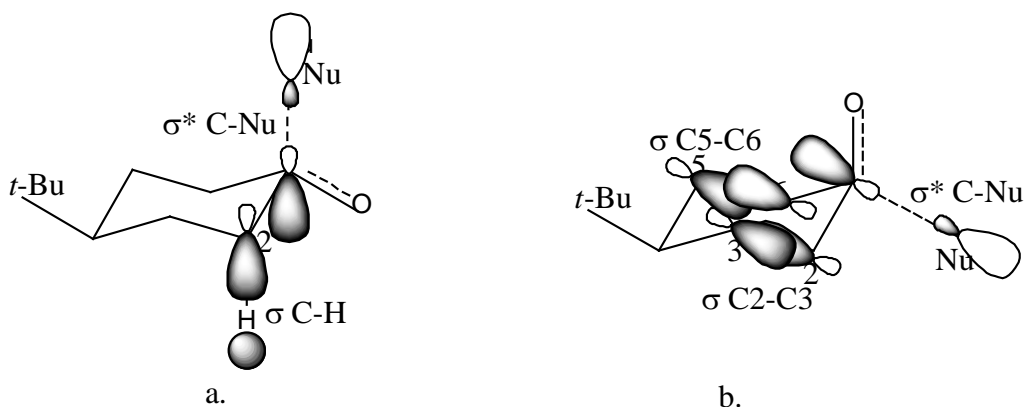
Prvi pokušaji da se objasni pretežno formiranje proizvoda prilaza malih nukleofila sa aksijalne strane karbonilne grupe cikloheksanona su se zasnivali na pretpostavci da je prelazno stanje reakcije bliže po energiji proizvodu reakcije, tj. da je reakcija kontrolisana formiranjem proizvoda reakcije. Kako se radi o malim nukleofilima, proizvod sa ekvatorijalno vezanom hidroksilnom grupom ima manji ukupni napon, pa i prelazno stanje za njegovo formiranje ima manju energiju od prelaznog stanja za formiranje proizvoda ekvatorijalnog napada nukleofila sa aksijalno vezanom hidroksilnom grupom.



Shema 3.4. Felkin-ovo prelazno stanje nukleofilne adicije na cikloheksanon

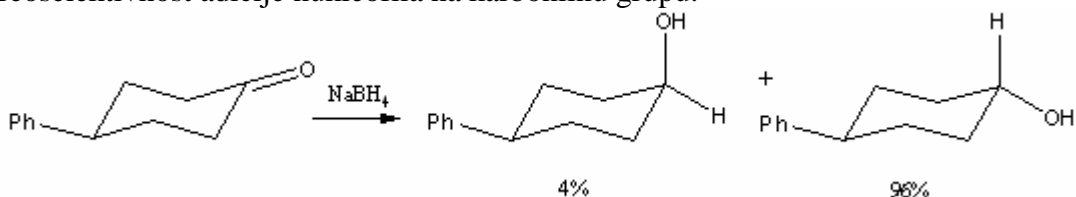
Ishod reakcija nukleofilnih adicija na karbonilnu grupu cikloheksanona Felkin objašnjava torzionim i sternim naponima prelaznih stanja nastalih ekvatorijalnim odnosno aksijalnim napadom nukleofila. Prilikom ekvatorijalnog napada u prelaznom stanju E^\ddagger postoji delimično eklipsna orijentacija nukleofila i aksijalnog α -vodonika što favorizuje aksijalni napad. Aksijalnim napadom nukleofila nastaje prelazno stanje A^\ddagger sa stepeničastim rasporedom nukleofila i α -vodonika, ali sa sternim naponom između nukleofila i $R\beta$. Za voluminozne nukleofile i/ili voluminozne supstituisane $R\beta$ odlučujući faktor je sterni napon u A^\ddagger , pa nukleofil napada pretežno sa ekvatorijalne strane, dok je za male nukleofile odlučujući faktor torzioni napon u E^\ddagger , pa je favorizovan napad nukleofila sa aksijalne strane.

Pored navedenih sternih i torzionih faktora na stereoemijski ishod nukleofilne adicije na cikloheksanon utiču i stereoelektronski efekti: $n-\sigma^*$ i $\sigma^*-\sigma$ (Cieplak efekat) interakcije. Nevezivni elektronski par nukleofila (n) i antivezivna orbitala ugljenika i aksijalnog $H\alpha$ (σ^*) su u prelaznom stanju A^\ddagger u antiperiplanarnom položaju što omogućava njihovo preklapanje i stabilizaciju prelaznog stanja A^\ddagger . Cieplak je 1981. godine postavio hipotezu da je aksijalni napad nukleofila favorizovan jer preklapanje veze koja se formira ($\sigma^* Nu-C$) sa vezom C- aksijalni $H\alpha$ u A^\ddagger efikasnije od preklapanja veza $\sigma^* Nu-C$ i $\sigma C2-C3$ i $\sigma C5-C6$ kod E^\ddagger , mada se smatra da je $\sigma C-C$ bolji donor od $\sigma C-H$.



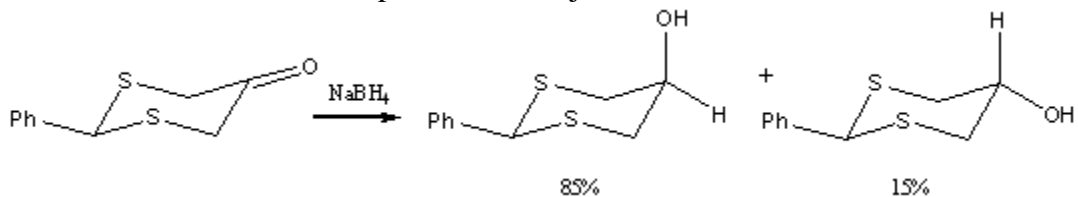
Slika 3.115. Cieplak efekat prilikom aksijalnog (a.) i ekvatorijalnog napada nukleofila (b.)

Zastupljenost proizvoda ekvatorijalnog i aksijalnog napada hidridnog jona u reakcijama redukcije karbonilne grupe 4-fenilcikloheksanona (Slika 3.116.) i 2-fenil-1,3-ditia-cikloheksa-5-on (Slika 3.117.) su ilustrativni primer uticaja "cieplak" efekta na stereoselektivnost adicije nukleofila na karbonilnu grupu.



Slika 3.116. Redukcija 2-fenilcikloheksanona se pretežno vrši sa aksijalne strane

Prilikom ekvatorijalnog napada hidridnog jona na 2-fenil-1,3-ditia-cikloheksa-5-on preklapaju se vezivne orbitale C2-S i C5-S veza sa antivezivnom orbitalom formirajuće veze C1 sa hidridnim jonom. Ovo preklapanje je jače od preklapanja vezivna orbitala C2-aksijalni H sa antivezivnom orbitalom formirajuće veze C1 sa hidridnim jonom koje se javlja kod aksijalnog napada hidridnog jona, pa je u slučaju redukcije 2-fenil-1,3-ditia-cikloheksa-5-ona favorizovan napad sa ekvatorijalne strane.

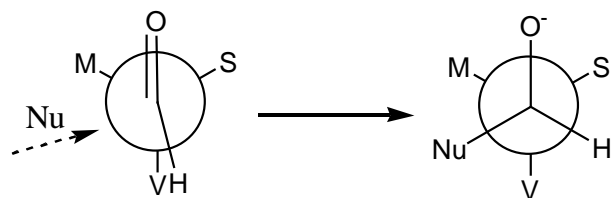


Slika 3.117. Redukcija 2-fenil-1,3-ditia-cikloheksa-5-ona se vrši pretežno sa ekvatorijalne strane

Za predviđanje stereohemijskog ishoda nukleofilnih adicija na aldehide ili ketone čiji je α C atom hiralan bilo je ili je u upotrebi nekoliko modela. Najpoznatiji ranije korišćeni model predviđanja ishoda nukleofilnih adicija na aciklične aldehide ili ketone bilo je tzv. Cram-ovo pravilo (1952. godine) asimetrične indukcije koje glasi:

- U reakcijama nukleofilne adicije na karbonilnu grupu aldehida i ketona koji imaju α hiralan C atom pretežno će se dobiti proizvod koji je rezultat napada nukleofila

sa sterno najmanje zaštićene strane, pri čemu aldehid odnosno keton reaguje iz koformacije u kojoj se karbonilna grupa nalazi između malog malog (M) i srednjeg supstituenta (S) vezanih za susedni hiralni centar. Izrazi mali, srednji i veliki (V) supstituent se odnose na njihovo rangiranje po voluminoznosti.

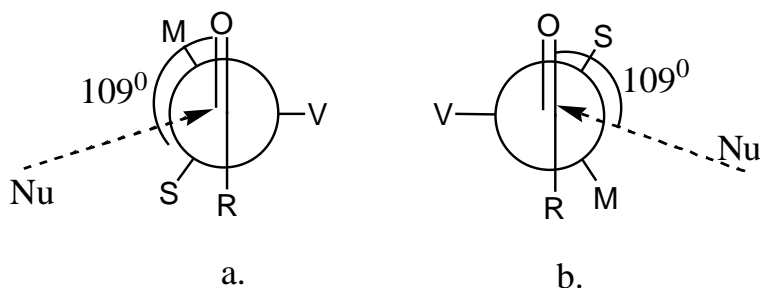


Slika 3.118. Konformacija aldehida i proizvod adicije nukleofila po Cram-ovom pravilu asimetrične indukcije

Ekliptični položaj velikog supstituenta vezanog za hiralni α -C atom i supstituenta vezanog za karbonilni C atom (kod aldehida H atom, kod ketona R ili Ar) je nedostatak Cram-ovog modela koji otklonio Felkin 1968. godine postuliravši svoj model⁵⁶ koji se zasniva na sledećim pravilima:

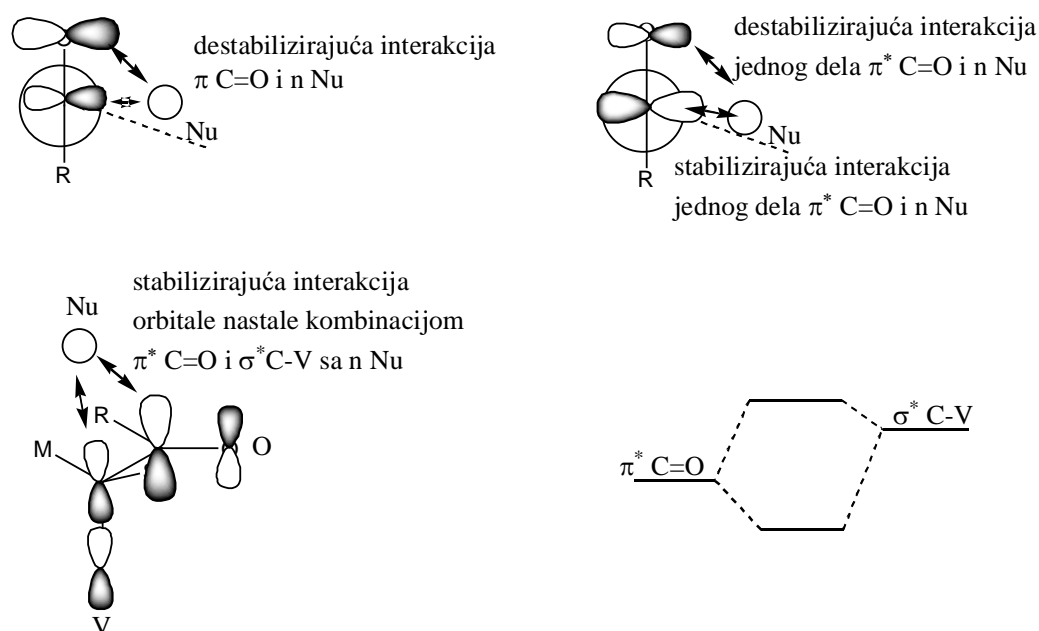
- Prelazno stanje je slično reaktantima i
- Pitzer-ov napon između parcijalno formirane veze između nukleofila i C atoma karbonilne grupe i veza susednog hiralnog centra sa sopstvenim supstituentima predstavlja glavni faktor koji utiče na stabilnost prelaznog stanja. Konformacija prelaznog stanja sa najmanjim naponom je ona u kojoj je veliki supstituent pod uglom od 90° u odnosu na karbonilnu grupu i skoro u antiperiplanarnom položaju u odnosu na pravac prilaza nukleofila, a srednji supstituent u *goš* položaju u odnosu na karbonilnu grupu. Kaže se skoro antiperiplanaran zato što je torzioni ugao između veza C α -V i karbonilni C-Nu 199° umesto $180 \pm 10^\circ$ kako predviđa definicija antiperiplanarnosti. Ovo je zato što nukleofil ne napada pod uglom od 90° već pod uglom od 109° . Ovaj pravac prilaza nukleofila se naziva Bürgi-Dunitz-ova putanja a ugao od 109° Bürgi-Dunitz-ov ugao. Iako bi stabilizirajuće preklapanje HOMO nukleofila sa LUMO karbonilne grupe bilo najbolje ako bi nukleofil napadao pod uglom od 90° napad se vrši pod uglom od 109° , jer se time smanjuje destabilizirajuća četvoroelektronska interakcija HOMO karbonila i HOMO nukleofila. *Goš* položaj srednjeg supstituenta i karbonilne grupe (konformacija b. Slika 3.119.) je neophodan zato što je u toj konformaciji manje sterno odbijanje između nukleofila i malog supstituenta od odbijanja između nukleofila i srednjeg supstituenta u konformaciji a. na slici 3.119.

⁵⁶Anh i Eisenstein su 1977. godine *ab initio* MO proračunima potvrdili da konformacije karbonilnih jedinjenja koje je Felkin predložio imaju minimalan ukupni napon i da se Felkin-ov model može primeniti ne samo na alkil supstituisani hiralni centar već i na hiralni centar za koji je vezan heteroatom. Izraz Felkin-Anh-ov model se koristi da se označi model koji omogućava predviđanje stereochemijskog ishoda reakcije nukleofilne adicije na karbonilnu grupu i na hiralne aldehide i ketone sa heteroatomom vezanim za α -hiralni C atom.



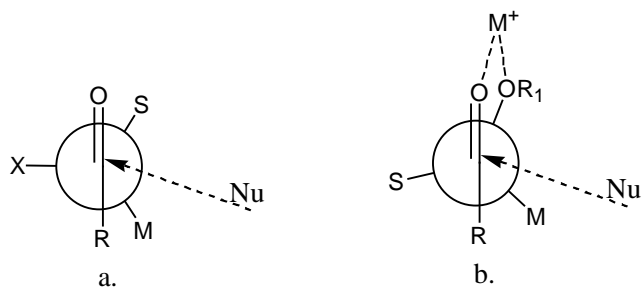
Slika 3.119. Konformacije karbonilnog jedinjenja i pravci prilaza nukleofila po Felkin-Anh-ovom modelu

Prelazno stanje reakcije nukleofilne adicije na karbonilnu grupu je stabilizovano i preklapanjem nevezivnog elektronskog para nukleofila sa σ^* C-V. Preciznije rečeno, kombinacijom π^* C=O (LUMO karbonilne grupe) i σ^* C-V dobijaju se dve nove orbitale, pa se HOMO nukleofila preklapa sa nofoformiranom orbitalom koja je na nižem energetske nivou od π^* C=O (Slika 3.120.).



Slika 3.120. Orbitalne interakcije za Felkin-Anh-ov model prilaza nukleofila C atomu karbonilne grupe hirlnih aldehida i ketona

Ako je za α -hiralni centar vezana polarna grupa koja ne gradi helat sa karbonilnom grupom najstabilnije prelazno stanje nastaje iz konformacije u kojoj se polarna grupa nalazi pod uglom od 90° u odnosu na karbonilnu grupu, srednji supstituent u *goš* položaju u odnosu na karbonilnu grupu, a nukleofil napada skoro antiperiplanarno u odnosu na polarni supstituent. U ovakvoj konformaciji je minimalno dipol-dipol odbijanje između nukleofila i elektronegativnog supstituenta.



Slika 3.121. Konformacije karbonilnog jedinjenja i pravci prilaza nukleofila po Felkin-Anh-ovom modelu ako je za α -hiralni atom vezan elektronegativni supstituent koji ne gradi helat (a.) i za elektronegativni supstituent koji gradi helat (b.)

Ako je za α -hiralni centar vezana polarna grupa koja u prisustvu metalnog jona (M^+) gradi helat sa karbonilnom grupom najstabilnije prelazno stanje nastaje iz konformacije u kojoj se polarna grupa nalazi skoro u eklipsnom položaju sa karbonilnom grupom, a nukleofil napada pod Bürgi-Dunitz-ovim uglom sa strane manjeg supstituenta (Slika 3.121.b.).

4. Periciklične reakcije



Robert B. Woodward (1917–1979) rođen je u Bostonu. Prva hemijska iskustva stekao je u kućnoj laboratoriji. Upisao je MIT sa 16 godina i doktorirao iste godine u kojoj su ostali studenti upisani iste godine diplomirali. Postdoktorske studije je završio na Harvardu, gde je ostao do kraja svoje karijere. Holesterol, kortizon, strihnin, rezerpin, hlorofil, tetraciklin i vitamin B₁₂ su samo neki od složenih organskih molekula koje je sintetisao. Nobel-ovu nagradu je dobio 1965. godine.

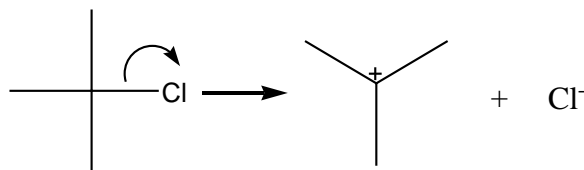


Roald Hoffmann rođen je u Poljskoj 1937. godine. Preselio se u SAD u svojoj dvanaestoj godini. Diplomirao je na Columbia univerzitetu, a doktorirao na Harvard-u.

4.1. Klasifikacija pericikličnih reakcija

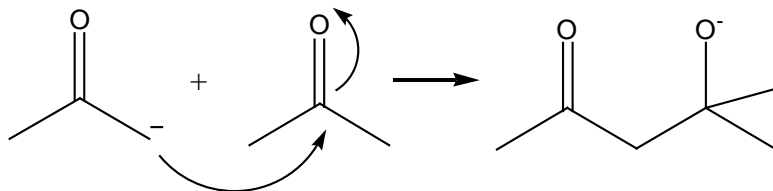
Većina hemijskih reakcija se može svrstati u jednu od tri kategorije: jonske (polarne), radikalske i periciklične.

Jonske reakcije uključuju par elektrona koji se kreće u jednom smeru. Kretanje para elektrona se prikazuje strelicom. U monomolekulskim reakcijama, kao što je jonizacija tercijarnih alkilhalogenida (Slika 4.1.), veza C-Cl se raskida heterolitički, oba elektrona veze odlaze sa hlorom.



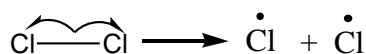
Slika 4.1. Monomolekulska jonska reakcija *t*-butilhlorida

U bimolekulskim jonskim reakcijama (Slika 4.2.), oba elektrona za formiranje nove veze potiču od jedne komponente, nukleofila. Druga komponenta koja prima elektrone se zove elektrophil. Jonske reakcije su najbrojnija kategorija organskih reakcija.



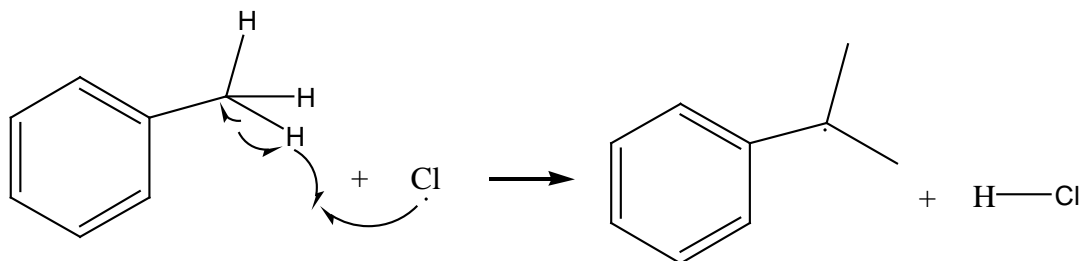
Slika 4.2. Bimolekulska reakcija enolatnog anjona acetona (nukleofil) i acetona (karbonilni ugljenik acetona je elektrophil)

Radikalske reakcije uključuju korelisano kretanje pojedinačnih elektrona. Kretanje jednog elektrona se prikazuje strelicom sa vrhom kao udica. U monomolekulskim reakcijama, kao što je fotolitička disocijacija molekula hlora (Slika 4.3.), svaki od atoma hlora dobija po jedan elektron iz veze, veza se raskida homolitički.



Slika 4.3. Disocijacija molekula hlora

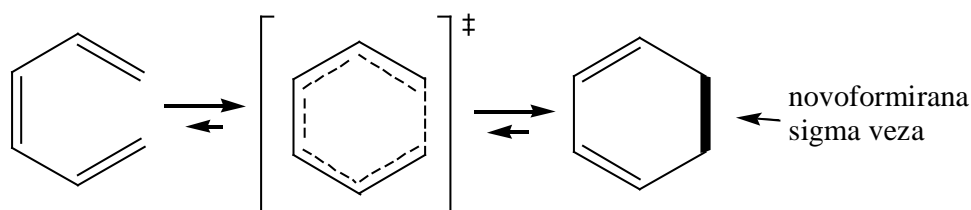
U bimolekulskim radikalskim reakcijama, obe komponente daju po jedan elektron za formiranje nove veze (Slika 4.4.).



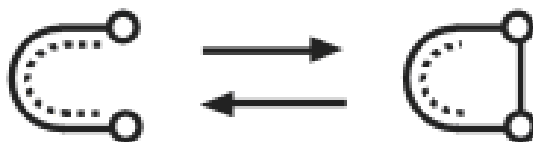
Slika 4.4. Novoformiranu vezu hlora i vodonika u hlorovodoniku čine po jedan elektron hlora i vodonika

Periciklične reakcije se odigravaju preko cikličnog prelaznog stanja uz istovremeno (usklađeno, koncertovano) formiranje i raskidanje veza, bez formiranja intermedijera. Raskidanje i formiranje veza se odvija simultano, ali ne uvek i sinhrono. Kretanje elektrona se prikazuje strelicama u smeru kretanja kazaljke na satu, u smeru suprotnom od smeru kretanja kazaljke na satu ili strelicama sa vrhom u obliku udice. Periciklične reakcije se dele na četiri osnovne grupe: elektrociklične, cikloadicione, sigmatropna premeštanja i reakcije transfera grupa (eng. *group transfer reaction*).

Elektrociklične reakcije obuhvataju zatvaranje i otvaranje prstena. Elektrociklično zatvaranje prstena se odvija formiranjem sigma veze između krajnjih atoma konjugovanog acikličnog poliena uz istovremenu reorganizaciju π elektrona. Elektrociklično otvaranje prstena se odvija uz raskidanje σ veze prstena i reorganizaciju π elektrona. Razlika u broju π ($\Delta\pi$) i σ ($\Delta\sigma$) veza između acikličnog poliena i cikličnog proizvoda je jednaka jedinici.



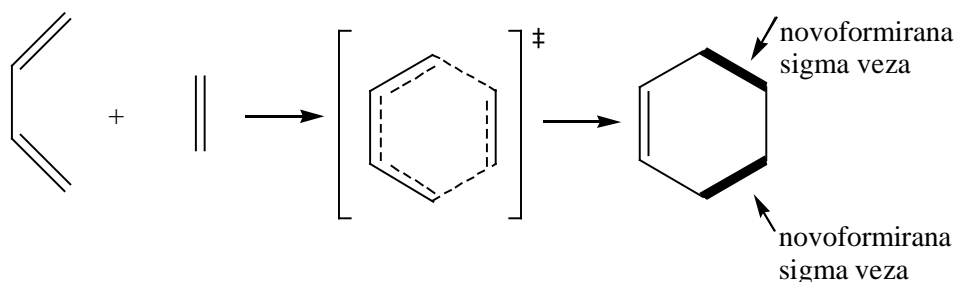
Slika 4.5. Elektrociklično zatvaranje i otvaranje 1,3-cikloheksadiena



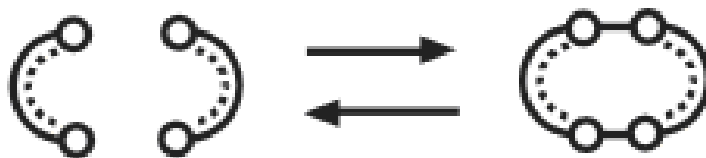
Slika 4.6. Uprošćena shema elektrocikličnih reakcija

U **cikloadicionim** reakcijama dva sistema reaguju i daju ciklične proizvode. Najbrojnije su bimolekulske cikloadicione reakcije između dva nezasićena reaktanta. Ako su dva sistema koji reaguju deo istog molekula onda su to intramolekulske cikloadicione reakcije. Posebnu grupu cikloadicionih reakcija čine heletropne reakcije u kojima se dve nove sigma veze sa krajnjim atomima poliena formiraju na jednom atomu druge komponente. Proizvodi cikloadicionih reakcija imaju dve π veze manje u odnosu na

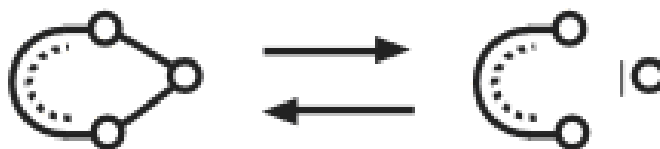
ukupan broj π veza u oba reaktanta i dve sigma veze više u odnosu na broj sigma veza u oba reagujuća sistema. Povratne cikloadicione reakcije se nazivaju retrocikloadicije⁵⁷.



Slika 4.7. Cikloadiciona reakcija 1,3-butadiena i etena

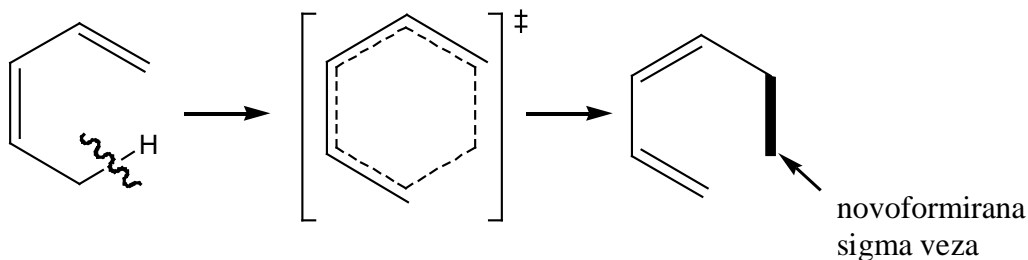


Slika 4.8. Uprošćena shema cikloadicionih reakcija



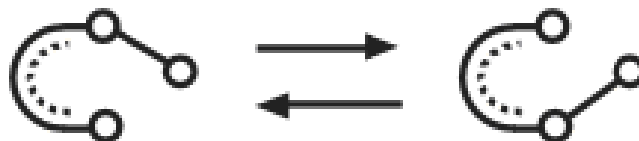
Slika 4.9. Uprošćena shema heletropnih reakcija

Sigmatropna premeštanja su intramolekulske reakcije u kojima se σ veza raskida i migrira preko konjugovanog π sistema uz formiranje nove sigma veze i reorganizaciju π sistema. Broj σ i π veza je isti u reaktantu i proizvodu.

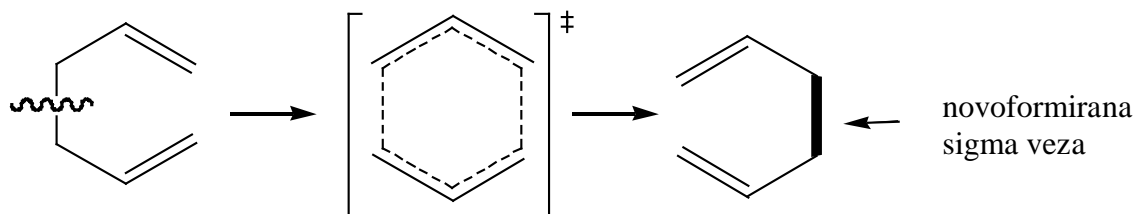


Slika 4.10. Sigmatropno premeštanje vodonika 1,3-pentadiena

⁵⁷ Retrocikloadicija je najčešće korišćeni izraz. Koriste se još i sinonimi cikloreverzija i retroadicija. IUPAC preporučuje upotrebu izraza cikloeliminacija.

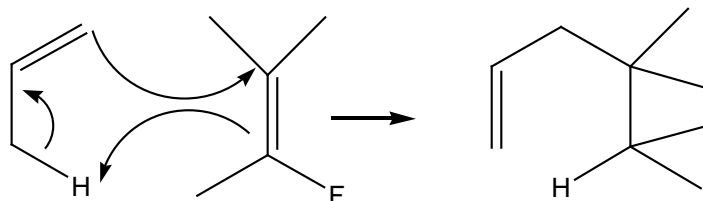


Slika 4.11. Uprošćena shema sigmatropnih premeštanja

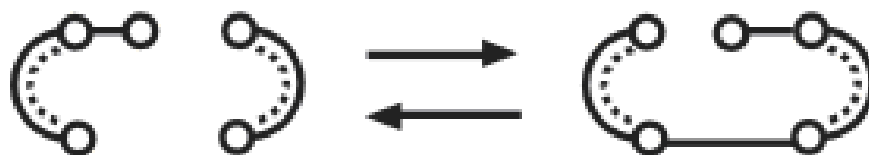


Slika 4.12. Sigmatropno premeštanje 1,5-heksadiena

Reakcije transfera grupa (*Group Transfer Reactions*) se karakterišu transferom grupa sa jednog molekula na drugi na usklađeni način, koncertovanim mehanizmom. Najpoznatije su "en" (*ene*) i "retroen" reakcije. En reakcije su reakcije alkena sa elektrofilnim dvostrukim vezama, C=C i C=O, u kojima se vrši transfer alilnog vodonika alkena (*ene*) na dvostruku vezu enofila (*enophile*).

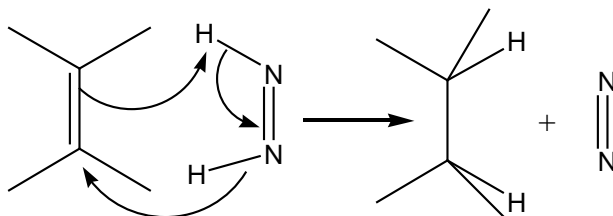


Slika 4.13. "En" reakcija propena i 2-fluoro-3-metil-2-butena



Slika 4.14. Uprošćena šema "En" i "retroen" reakcija

Redukcije alkena diimidom takođe spadaju u reakcije transfera grupa u kojima se vrši transfer dva vodonikova atoma na alken uz eliminaciju molekula azota.



Slika 4.15. Redukcija alkena diimidom

4.2. Teorije pericikličnih reakcija

Za analizu pericikličnih reakcija koriste se tri teorije:

1. Teorija graničnih orbitala (Frontier Molecular Orbital Theory, FMO),
2. Teorija korelacionih dijagrama (Correlation of Molecular Orbital Symmetries) i
3. Teorija aromatičnog prelaznog stanja.

4.2.1. Teorija graničnih orbitala (Frontier Molecular Orbital Theory, FMO)

Granične orbitale sistema su popunjena orbitala na najvišem energetsom nivou (the highest occupied molecular orbital, HOMO) i nepopunjena orbitala na najnižem energetsom nivou (the lowest unoccupied molecular orbital, LUMO). Kada se dva reagujuća sistema dovoljno približe jedan drugom njihove molekulske orbitale interaguju međusobno. Molekulske orbitale bliskih energija interaguju jače od ostalih. Interakcije dve popunjene MO destabilizuju sistem. Interakcije popunjene i prazne MO stabilizuju sistem. Za analizu pericikličnih reakcija razmatra se interakcija HOMO i LUMO MO. Ako je prostorni raspored HOMO i LUMO orbitala reagujućih sistema takav da vodi do vezivnih interakcija, reakcija je simetrijski dozvoljena⁵⁸. Ako je prostorni raspored reagujućih orbitala takav da vodi ka nevezivnim interakcijama reakcija je simetrijski zabranjena⁵⁹.

4.2.2. Teorija korelacionih dijagrama⁶⁰ (Correlation of Molecular Orbital Symmetries)

Ovom teorijom analiziraju se molekulske orbitale veza koje se formiraju i raskidaju u toku reakcije. Odrede se simetrijske karakteristike tih orbitala u odnosu na element simetrije koji karakteriše tok reakcije. Nacrta se korelacioni dijagram molekulskih orbitala povezujući orbitale istih simetrijskih karakteristika. Reakcija je dozvoljena ako korelišu orbitale istih simetrijskih karakteristika i istog stanja popunjenosti (osnovno ili pobuđeno) reaktanta i proizvoda.

4.2.3. Teorija aromatičnog prelaznog stanja

Ovom teorijom analizira se ciklično prelazno stanje reakcije koje se konstruiše crtajući odgovarajuće atomske orbitale na atomima sistema koji reaguju. Zatim se atomskim

⁵⁸ Dozvoljena reakcija je ona koja se odvija koncertovanim, jednofaznim mehanizmom što za posledicu ima nisku energiju aktivacije

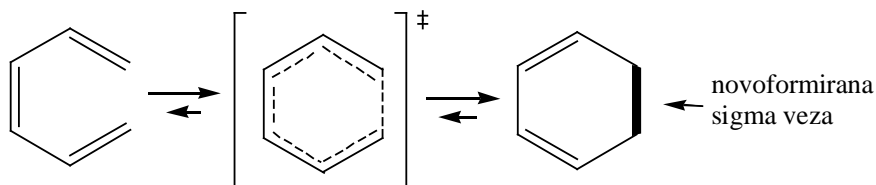
⁵⁹ Zabranjena je ona reakcija koja se ne može odvijati koncertovanim mehanizmom. Takve reakcije se uz odgovarajuću energiju aktivacije (veću u odnosu na energiju aktivacije za jednofazni mehanizam) mogu odvijati nekim drugim mehanizmom.

⁶⁰ Korelacioni dijagrami su dijagrami u kojima se uspostavlja relacija između orbitala u molekulima različitog oblika, ali koji imaju neke zajedničke elemente simetrije.

orbitalama dodele algebarski znakovi tako da broj promena znakova u cikličnom prelaznom stanju bude minimalan. Izbroji se broj promena faza (znakova). Ako je broj promena faza jednak nuli ili je paran broj za sistem se kaže da je Hückel-ov, a ako je broj promena faza neparan onda je to Möbius-ov sistem. Za Hückel-ov sistem, prelazno stanje je aromatično, odnosno reakcija je dozvoljena iz osnovnog stanja, ako učestvuje $4n + 2$ elektrona. Prelazno stanje je aromatično iz osnovnog stanja reaktanta i reakcija je dozvoljena za Möbius-ov sistem ako je broj elektrona koji učestvuje $4n$, n je bilo koji ceo broj ili 0.

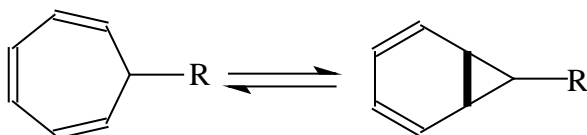
4.3. Elektrociklične reakcije

Elektrociklične reakcije su intramolekulske reakcije konjugovanih poliena pri čemu se na krajevima konjugovanog sistema stvara prosta veza koja zatvara prsten uz istovremenu promenu položaja dvogubih veza. Proizvod ima jednu π vezu manje i jednu σ vezu više u odnosu na reaktant. Elektrociklične reakcije su reverzibilne. Ravnoteža između zatvorenog i otvorenog oblika zavisi isključivo od njihove termodinamičke stabilnosti.



Slika 4.16. Elektrociklična reakcija 1,3,5-heksatriena

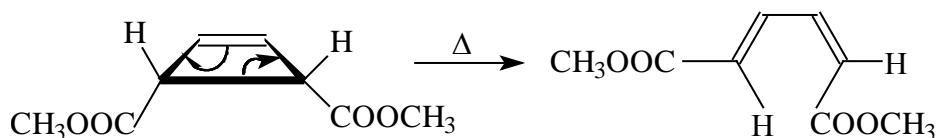
Jedna od najjednostavnijih elektrocikličnih reakcija je ciklizacija 1,3,5-heksatriena na 500°C u 1,3-cikloheksadien. To je periciklična reakcija jer se elektroni kreću u krug (po zatvorenoj krivoj, perimetru) u jednom ili drugom smeru, elektrociklična je, jer se formira jedna prosta veza na krajevima konjugovanog π sistema. Reakcija je pomerena u smeru stvaranja cikličnog proizvoda jer je razlika u energiji između σ veze koja se formira u proizvodu i π veze koja je raskinuta u reaktantu veća od povećanja sadržaja energije cikličnog proizvoda zbog smanjenja entropije i ugaonog napona. Za cikloreversne reakcije važi obrnuto: ugaoni napon prstena je toliki da je otvoren niz sa jednom dvogubom vezom više stabilniji. Za tročlane i četvoročlane prstenove reakcija iz osnovnog stanja je usmerena ka acikličnom alkenu. Ponekad je stabilizacija zbog stvaranja σ veze približna energiji oslobađanja od ugaonog napona i smanjenja entropije, pa postoji približno jednaka zastupljenost proizvoda i reaktanta (Slika 4.17.).



Slika 4.17. Ravnoteža cikloheptatriena i norkaradiena

4.3.1. Sterospecifičnost elektrocikličnih reakcija

Termičko otvaranje supstituisanih ciklobutena u supstituisane butadiene je bilo predmet proučavanja Willstaer-a (1905.) i Roberts-a (1949.), ali je tek Vogel 1957. godine uočio stereospecifičnost reakcije. *Cis*-3,4-disupstituisani ciklobuten daje samo i jedino *cis*, *trans*- supstituisani 1,3-butadien.



Slika 4.18. Termičkim otvaranjem *cis*-3,4-di-(metiloksikarbonil)-ciklobutena nastaje isključivo *cis,trans*-dimetil-heksa-2,4-diendioat

Za otvaranje prstena *cis*-3,4-di-(metiloksikarbonil)-ciklobutena pored prikazane, postoje još dve mogućnosti, nastajanje *cis,cis*- i *trans,trans*-dimetil-heksa-2,4-diendioata.

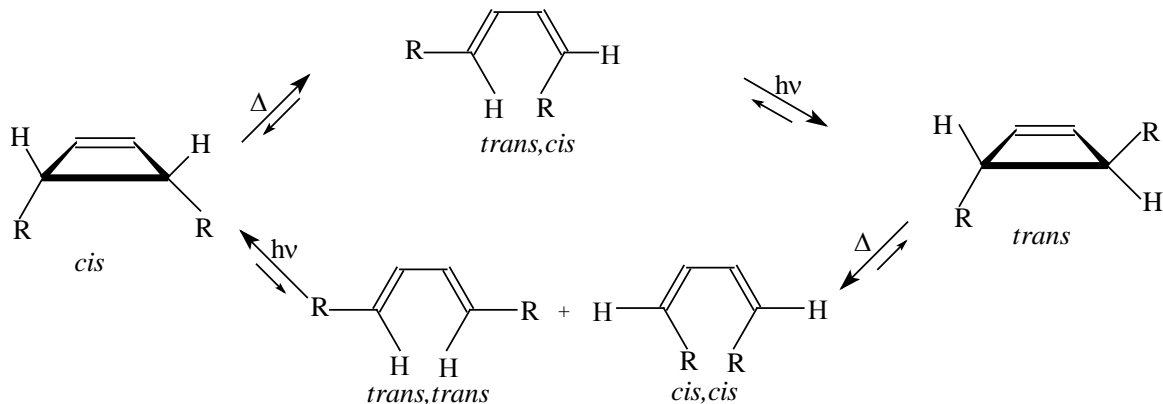


cis,cis-dimetil-heksa-2,4-diendioat

trans,trans-dimetil-heksa-2,4-diendioat

Po termodinamičkoj stabilnosti očekivao bi se nastanak *trans,trans* proizvoda. Svi mogući dijastereoizomeri su nacrtani u svojoj nestabilnijoj *s-cis* konformaciji radi očiglednije stereochemije otvaranja.

Eksperimentalni podaci su pokazali da stereospecifičnost reakcije nije slučajna ili ograničena samo na taj slučaj. Promenom izvora energije, ako se umesto toplote upotrebi elektromagnetno zračenje, iz *cis*-3,4-di-(metiloksikarbonil)-ciklobutena dobija se smeša dva priozvoda *cis,cis*- i *trans,trans*-dimetil-heksa-2,4-diendioata.



Shema 4.1. Ravnoteža između 3,4 supstutuisanog ciklobutena i 1,4 supstutuisanog 1,3-butadiena pod dejstvom toplote ili elektromagnetnog zračenja

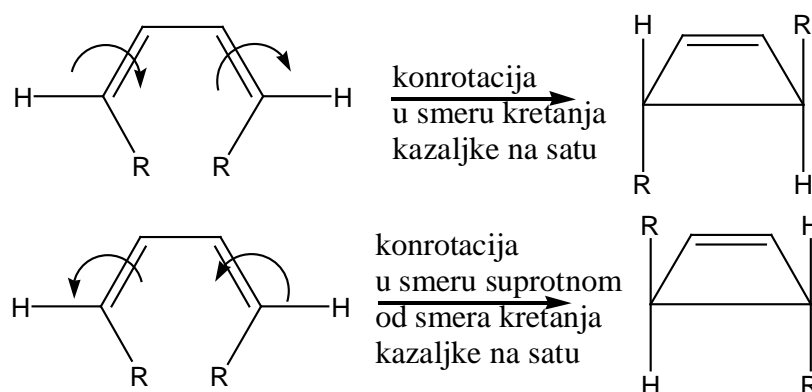
Očito je da stereochemija otvaranja i zatvaranja prstena, kao i položaj ravnoteže zavisi od izvora energije. Teoretska razmatranja Woodward-a i Hoffmann-a su dovela do jednostavnih izbornih pravila za način odvijanja elektrocikličnih reakcija (Tabela 4.1.) zavisno od broja elektrona koji učestvuju u reakciji i stanja reaktanta (osnovno ili pobuđeno).

4. Periciklične reakcije

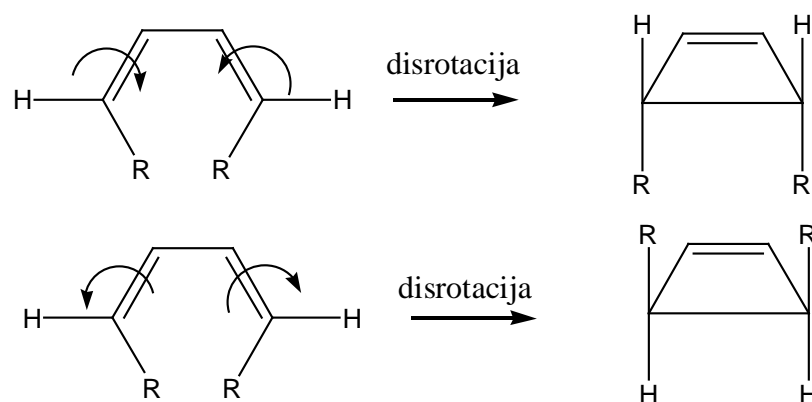
Tabela 4.1. Woodward-Hoffmann-ova pravila za elektrociklične reakcije

Broj elektrona koji učestvuje u reakciji	Način odvijanja termičke reakcije (osnovno stanje reaktanta)	Način odvijanja fotohemijske reakcije (pobuđeno stanje reaktanta)
$4n$	konrotacija (krajevi konjugovanog sistema se kreću u istom smeru)	disrotacija (krajevi konjugovanog sistema se kreću u suprotnim smerovima)
$4n + 2$	disrotacija (krajevi konjugovanog sistema se kreću u suprotnim smerovima)	konrotacija (krajevi konjugovanog sistema se kreću u istom smeru)

n je bilo koji celi broj od 0 do ∞ .



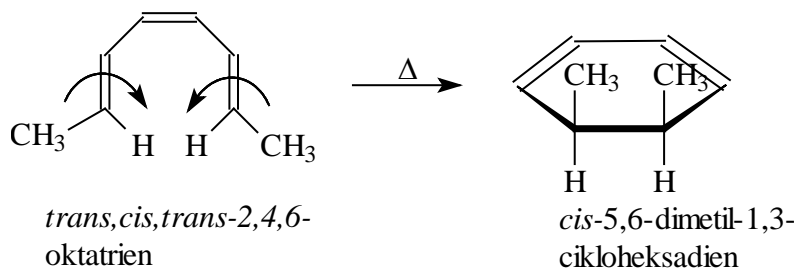
Slika 4.19. Proizvodi konrotatornog zatvaranja ciklobutenskog prstena iz 1,4-disupstituisanog 1,3-butadiena



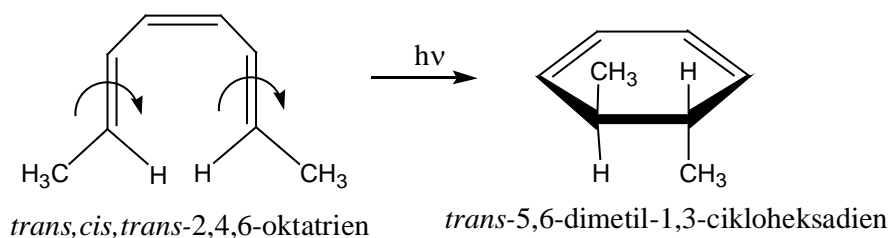
Slika 4.20. Proizvodi disrotatornog zatvaranja ciklobutenskog prstena iz 1,4-disupstituisanog 1,3-butadiena

Na osnovu Woodward-Hoffmann-ovih pravila, termičkom ciklizacijom *trans,cis,trans*-2,4,6-oktatriena očekivani proizvod je *cis*-5,6-dimetil-1,3-cikloheksadien jer sistem ima 6

elektrona i termička reakcija se odigrava uz disrotatorno kretanje. Fotohemijska ciklizacija se odvija konrotatornim kretanjem i dobija se (\pm)-*trans*-5,6-dimetil-1,3-cikloheksadien.



Slika 4.21. Disrotatorno zatvaranje cikloheksadienskog prstena iz osnovnog stanja



Slika 4.22. Konrotatorno zatvaranje cikloheksadienskog prstena iz pobuđenog stanja

Sumarni odnosi između konfiguracije reaktanta i proizvoda elektrocikličnih reakcija dati su u tabeli 4.2.

Tabela 4.2. Međusobni odnosi između konfiguracije reaktanta i proizvoda elektrocikličnih reakcija

Orijentacija supstituenata na terminalnim C atomima konjugovanog sistema	Način zatvaranja prstena (topologija reakcije)	Konfiguracija supstituenata proizvoda
Supstituenti orijentisani u suprotnim smerovima (Slika 4.23.)	disrotacija	<i>cis</i>
Supstituenti orijentisani u suprotnim smerovima (Slika 4.23.)	konrotacija	<i>trans</i>
Supstituenti orijentisani u istom smeru (Slika 4.24.)	disrotacija	<i>trans</i>
Supstituenti orijentisani istom smeru (Slika 4.24.)	konrotacija	<i>cis</i>



Slika⁶¹ 4.23. Supstituenti orijentisani u suprotnim smerovima



Slika⁶² 4.24. Supstituenti orijentisani u istom smeru

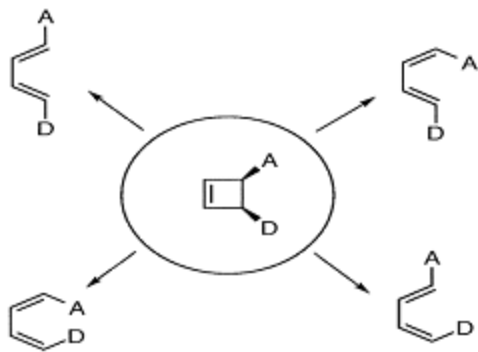
4.3.2. Torkveselektivnost (Torquoselectivity) elektrocikličnih reakcija

Woodward-Hoffman-ova pravila i saznanje o tome da li se reakcija otvaranja prstena odvija pod dejstvom toplote ili hv, omogućavaju da se odredi da li će se reakcija odvijati konrotatorno ili disrotatorno. Koje od dva konrotatorna odnosno disrotatorna kretanja će biti favorizovano može se predvideti na osnovu torkveselektivnosti. Eksperimenti i teorijski proračuni su pokazali da se u većini slučajeva elektrondonorski supstituent D (alkil grupe, OCH₃, F, Cl) orijentiše *trans* (“out”) u odnosu na ostatak polienskog sistema. Elektronakceptorski supstituenti A (CN, CHO) se orijentišu *cis* (“in”) u odnosu na ostatak polienskog sistema. Ako je supstituent suviše voluminozan on se orijentiše “out” bez obzira na akceptorske, odnosno donorske karakteristike⁶³.

⁶¹ Polukrug koji spaja dve dvostruke veze predstavlja konjugovani polien $-(CH=CH)_n$, gde je n nula ili bilo koji celi broj.

⁶² Polukrug koji spaja dve dvostruke veze predstavlja konjugovani polien $-(CH=CH)_n$, gde je n nula ili bilo koji celi broj.

⁶³ Izrazi elektrondonorski i elektronakceptorski supstituent se odnose na karakteristike supstituenta da učestvuje u delokalizaciji, a ne na njegovu elektronegativnost. Za teoretsko objašnjenje pogledati: S. Niwayama, E. Kallel, D. Spellmeyer, C. Sheu, K. Houk, *J. Org. Chem.* 1996, **61**, 2813-2825

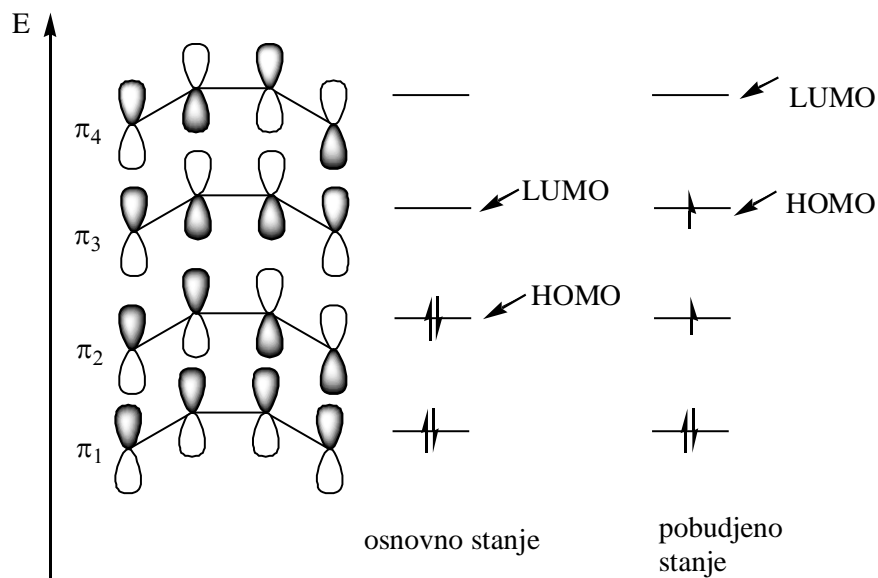


Slika 4.25. Mogući proizvodi otvaranja 3,4-disupstituisanog ciklobutena (A-elektronakceptorski supstituent, D-elektronodorski supstituent)

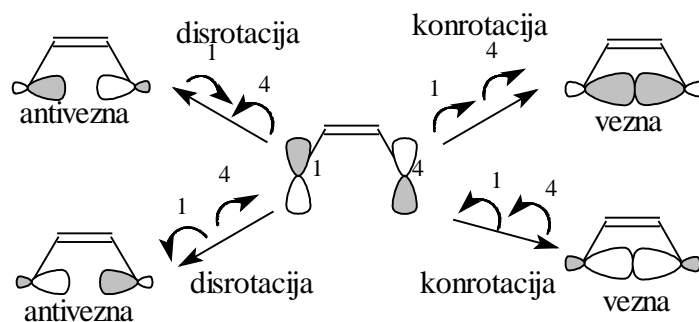
Dozvoljenim termičkim otvaranjem 3,4-disupstituisanog ciklobutena konrotatornim procesom mogu nastati dva proizvoda: *cis-A, trans-D* i *trans-A, cis-D*. U reakcionoj smeši dominira *cis-A, trans-D*-1,3-butadien.

4.3.3. Primena teorije graničnih orbitala na termičku i fotohemijsku ciklizaciju 1,3-butadiena

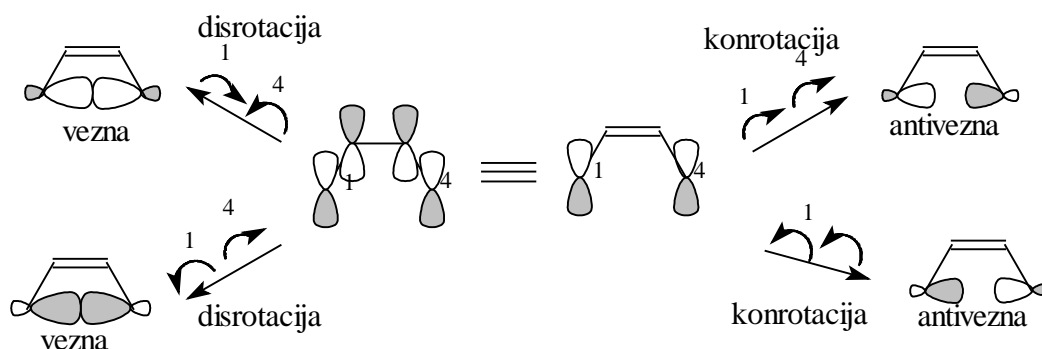
Osnovna postavka teorije graničnih orbitala elektrocikličnih reakcija je da raspored faza HOMO na terminalnim atomima konjugovanog acikličnog polienskog sistema kontroliše reakciju. U osnovnom stanju HOMO 1,3-butadiena je π_2 (Slika 4.26.) čiji je raspored faza na terminalnim atomima takav da jedino konrotatorno kretanje vodi ka vezivnoj interakciji (preklapanje istih faza) (Slika 4.27.).



Slika 4.26. π orbitale 1,3-butadiena

Slika 4.27. Moguće interakcije krajeva π_2 orbitale 1,3-butadiena

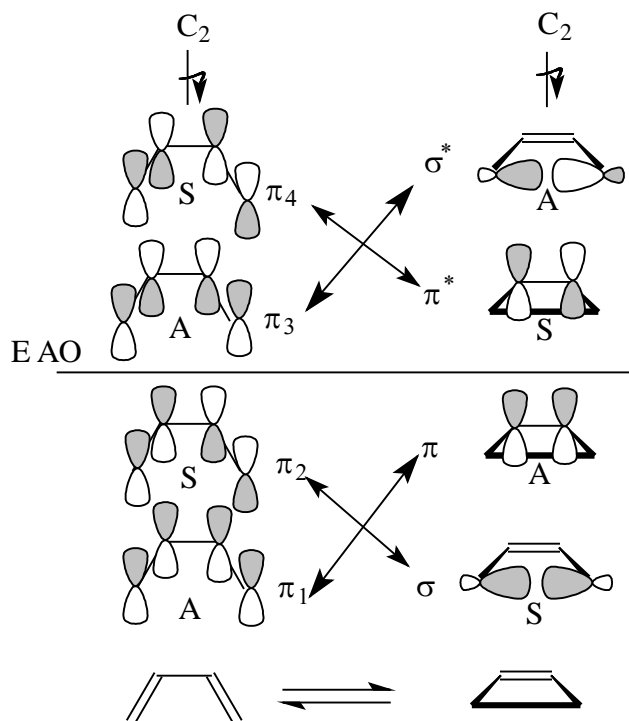
Pri fotohemijskoj reakciji 1,3-butadien reaguje iz prvog pobuđenog stanja, dakle HOMO je π_3 . Disrotatorno kretanje krajeva konjugovanog sistema će dovesti do vezivne interakcije (Slika 4.28.).

Slika 4.28. Moguće interakcije krajeva π_3 orbitale 1,3-butadiena

4.3.4. Teorija korelacionih dijagrama molekularskih orbitala za elektrocikličko zatvaranje ciklobutenskog prstena

Polazna pretpostavka teorije graničnih orbitala da u vezivanju učestvuju samo granične orbitale nije sasvim tačna. Ostale orbitale takođe doprinose veznom preklapanju u prelaznom stanju.

Metoda korelacionih dijagrama molekularskih orbitala razmatra orbitale veza koje se raskidaju i nastaju u toku reakcije. Nacrtaju se orbitale reaktanta i proizvoda na odgovarajućim energetske nivoima. Izabere se element simetrije takav da je u odnosu na njega simetričan ceo proces, od reaktanta preko prelaznog stanja do proizvoda. U odnosu na taj element simetrije odrede se simetrijske karakteristike orbitala. Korelišu se orbitale reaktanta i proizvoda najbližih energetske nivoa sa istim simetrijskim svojstvima. Simetrijom orbitala dopuštene su one reakcije kod kojih se orbitale reaktanta transformišu u orbitale proizvoda istog stanja popunjenosti.



Slika 4.29. Korelacioni dijagram međusobne konrotatorne konverzije ciklobutena i 1,3 butadiena

Za međusobnu konverziju ciklobutena i 1,3 butadiena konstruišu se dva dijagrama, jedan za konrotatorno, drugi za disrotatorno kretanje. Ovo je neophodno jer je element simetrije za konrotatorno kretanje osa simetrije drugog reda (C_2), a za disrotatorno kretanje ravan simetrije σ .

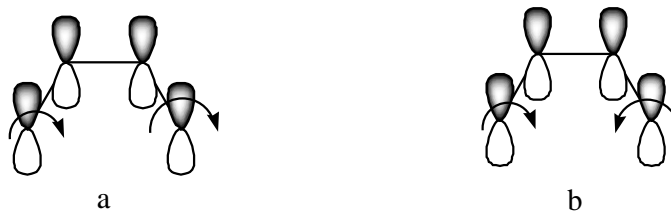
Korelacijski dijagram konrotatorne konverzije butadien-ciklobuten pokazuje sledeće:

- π_1 MO 1,3-butadiena se transformiše u π MO ciklobutena. Obe su antisimetrične (A) u odnosu na C_2 osu. I jedna i druga su popunjene i vezivne.
- π_2 MO 1,3-butadiena se transformiše u σ MO ciklobutena. Obe su simetrične (S) u odnosu na C_2 osu. I jedna i druga su popunjene i vezivne.
- Proces kojim je došlo do navedene transformacije je takođe simetričan u odnosu na C_2 osu. Dakle, konrotatorna ciklizacija 1,3-butadiena iz osnovnog stanja (termička) je dozvoljena reakcija.

4.3.5. Teorija aromatičnog prelaznog stanja za elektrocikličnu reakciju 1,3-butadiena

Nacrta se set atomskih orbitala koje učestvuju u reakciji i označe se faze tako da je broj promena faza minimalan. Razmatra se aromatičnost prelaznog stanja odvojeno za konrotaciono i disrotaciono kretanje.

4. Periciklične reakcije

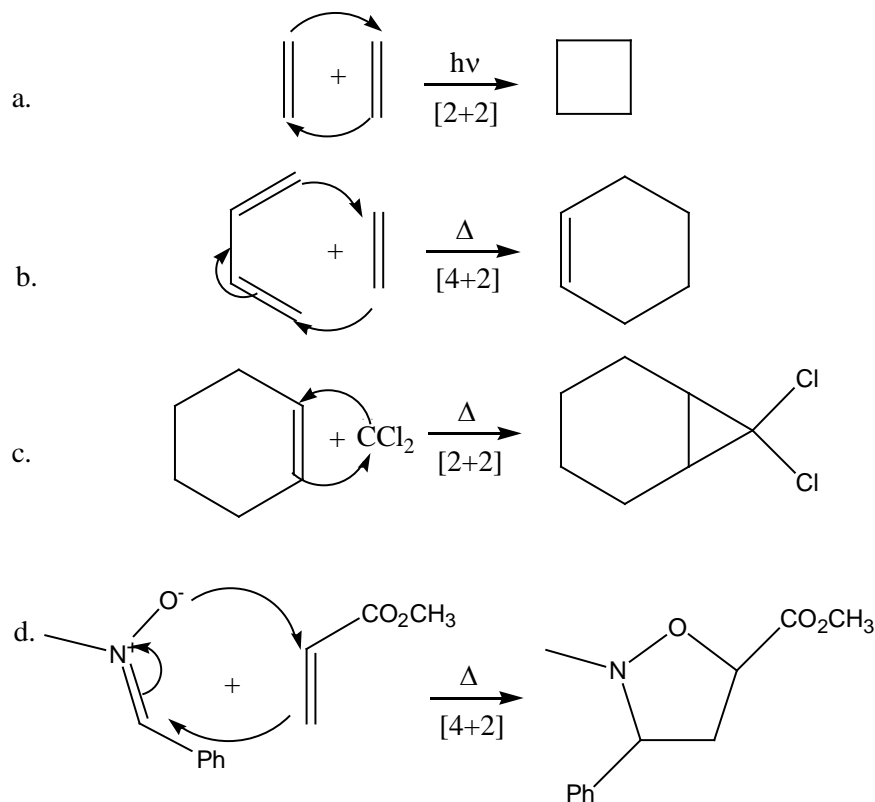


Slika 4.30: a. Konrotaciona ciklizacija 1,3-butadiena. b. disrotaciona ciklizacija 1,3-butadiena

Prilikom konrotacionog kretanja broj promena faza u sistemu je jedan, broj elektrona je 4. Reakcija je dozvoljena iz osnovnog stanja, prelazno stanje je aromatično jer je sistem Möbius-ov i broj elektrona $4n$. Disrotaciono kretanje stvara sistem u kome je broj promena faza jednak nuli, a kako je broj elektrona jednak 4, to je disrotaciona termička ciklizacija zabranjena jer je prelazno stanje antiaromatično. Sistem je Hückel-ov, a broj elektrona $4n$.

4.4. Cikloadicione reakcije

Cikloadicione reakcije su reakcije u kojima dva nezasićena reaktanta formiraju ciklični proizvod preko cikličnog prelaznog stanja bez eliminacije bilo kakvog proizvoda. U jedinjenjima u kojima se nezasićeni delovi strukture nalaze u povoljnom položaju događa se intramolekulska cikloadicija. Proizvod cikloadicije ima dve π veze manje i dve σ veze više u odnosu na ukupan broj π odnosno σ veza u oba reaktanta. Jedan od načina klasifikacije cikloadicionih reakcija⁶⁴ je na osnovu broja elektrona koji učestvuju u reakciji. Obeležava se na taj način što se u uglastoj zagradi navede broj π elektrona jedne komponente, bez razmaka znak + i nakon njega, bez razmaka broj π elektrona druge komponente, po opadajućoj vrednosti.



Slika 4.31. Primeri cikloadicionih reakcija

Cikloadicione reakcije u kojima se oba kraja nezasićenog sistema vezuju za jedan atom drugog reaktanta nazivaju se heletropne reakcije (primer c. na slici 4.31.). Ako je jedan od reaktanata dipol i ako se nove σ veze formiraju na atomima tog reaktanta čiji je međusobni položaj 1,3 takve reakcije se nazivaju 1,3 dipolarne cikloadicije (primer d. na

⁶⁴ Pored klasifikacije na osnovu broja elektrona koristi se i klasifikacija na osnovu broja atoma niza u reagujućim komponentama. U tom slučaju se koriste obične umesto uglastih zagrada. Reakcije na slici 4.31. bi po ovoj klasifikaciji bile: a. (2+2); b. (4+2); c. (2+1) i d. (3+2). IUPAC preporučuje upotrebu klasifikacije na osnovu broja elektrona i to onu gde se navodi i vrsta elektrona koji učestvuje i topologija reagujućih komponenti (Poglavlje 4.4.3.). Po toj nomenklaturi reakcije sa slike 4.31. se opisuju: a. $[\pi 2_s + \pi 2_a]$; b. $[\pi 4_s + \pi 2_s]$; c. $[\pi 2_s + \omega 0_a]$ i d. $[\pi 4_s + \pi 2_s]$.

4. Periciklične reakcije

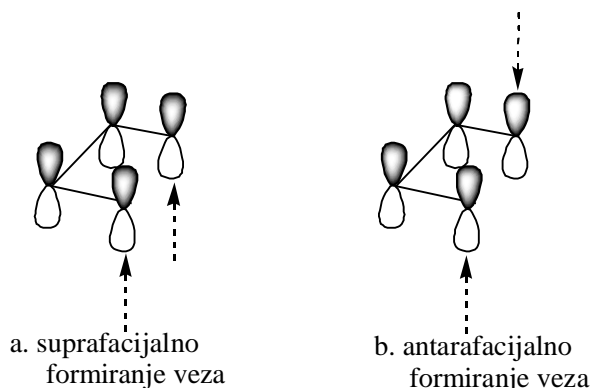
slici 4.31.). Woodward-Hoffmann-ova pravila cikloadicionih [m+n] reakcija data su u tabeli 4.3.

Tabela 4.3. Woodward-Hoffmann-ova pravila za [m+n] cikloadicione reakcije

m + n	Dozvoljena termička, zabranjena fotohemijska reakcija	Dozvoljena fotohemijska, zabranjena termička reakcija
4q + 2	$m_s + n_s$; $m_a + n_a$	$m_a + n_s$; $m_s + n_a$
4q	$m_a + n_s$; $m_s + n_a$	$m_s + n_s$; $m_a + n_a$

m – broj elektrona prvog reaktanta; n - broj elektrona drugog reaktanta ; q - bilo koji celi broj od 0 do ∞ ; 4q i (4q + 2) - ukupan broj π elektrona oba reaktanta koji učestvuju u cikloadiciji.

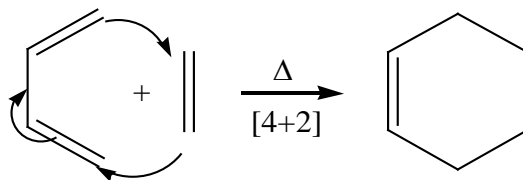
Oznakama s i a definisana je topologija⁶⁵ reaktanata. Oznaka s je skraćenica od izraza suprafacijalno kojim se opisuje formiranje novih σ veza na oba kraja π sistema jedne komponente sa iste strane te komponente (Slika 4.32. a.). Oznaka a je skraćenica od izraza antarafacijalno. Za neku komponentu se kaže da se preklapa antarafacijalno ako se jedna σ veza formira sa jedne a druga sa druge strane posmatrane komponente (Slika 4.32. b.).



Slika 4.32. Načini formiranja veza kod cikloadicionih reakcija

4.4.1. Diels-Alder-ova reakcija. [4+2] cikloadicija

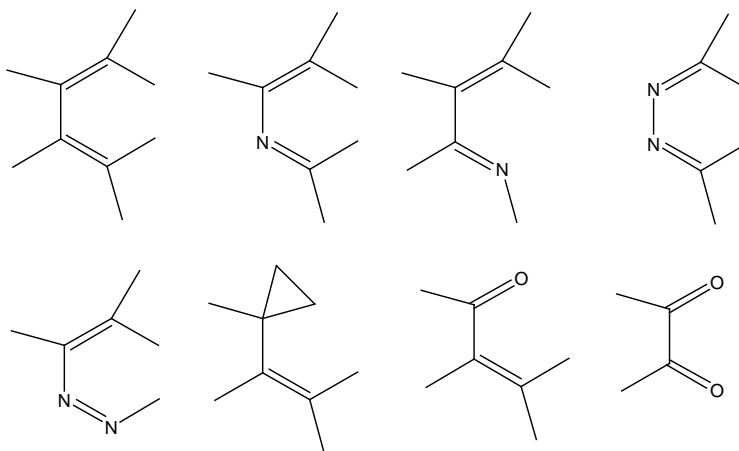
Sa sintetičkog aspekta, najvažniji tip cikloadicionih reakcija je Diels-Alder-ova reakcija. Najjednostavniji primer Diels-Alder-ove reakcije je nastajanje cikloheksena iz 1,3-butadiena i etena.



Slika 4.33. Diels-Alder-ova reakcija

⁶⁵ U ovom slučaju termin topologija reaktanata se koristi da se definiše međusobni prostorni odnos krajeva reagujućeg sistema.

4π Reaktant naziva se dien, a 2π reaktant dienofil. Često se dien i dienofil označavaju zajedničkim imenom edukti, a proizvod reakcije adukt. Izborom odgovarajućih diena i dienofila Diels-Alder-ovim reakcijama se može dobiti veliki broj šestočlanih cikličnih jedinjenja.



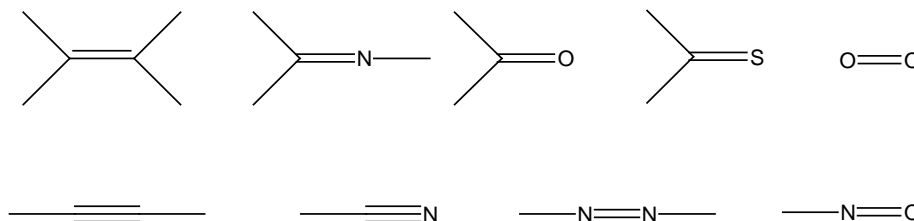
Slika 4.34. Primeri dienskih komponenti u Diels-Alder-ovim reakcijama

Dienska komponenta reaguje iz *s-cis* konformacije iako ona ima viši ukupni napon od *s-trans* konformera. Ako je dien fiksiran u *s-trans* konformaciji on ne može reagovati u Diels-Alder-ovoj reakciji.



Slika 4.35. Primeri *s-trans* diena koji ne mogu reagovati u Diels-Alder-ovim reakcijama

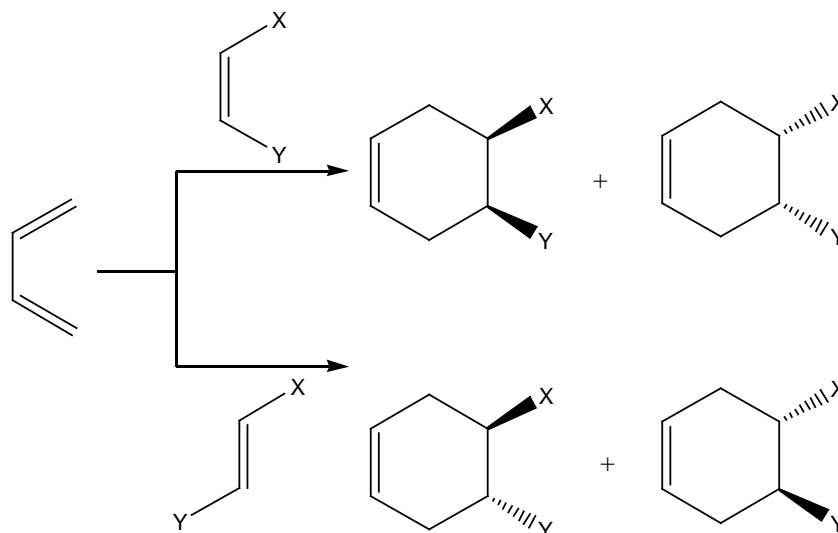
Veće prinose daju reakcije u kojima je dien supstituisan elektrondonorskim, a dienofil elektronakceptorskim supstytutentima, mada nisu retke ni reakcije sa supstytutentima obrnutih karakteristika. Voluminozni supstytutenti smanjuju brzinu sprečavajući međusobno približavanje edukata ili sprečavaju dien da zauzme *s-cis* konformaciju.



Slika 4.36. Primeri dienofila u Diels-Alder-ovim reakcijama

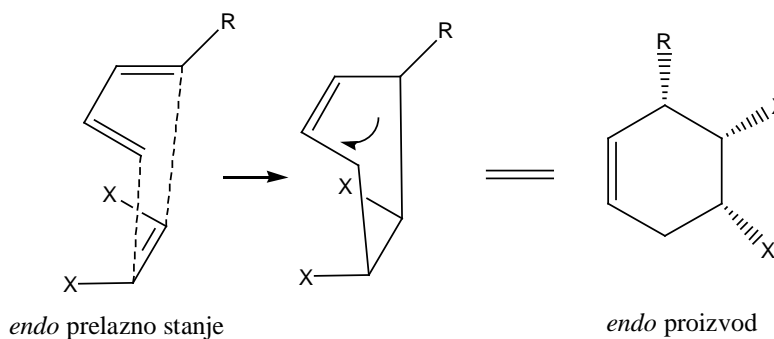
4.4.2.1. Stereohemija Diels-Alder-ovih reakcija

Diels-Alder-ova reakcija je stereospecifična *sin* adicija u kojoj oba reaktanta, i dien i dienofil, reaguju suprafacijalno. Ovakav način adicije uslovljava zadržavanje konfiguracije dienofila i u proizvodu reakcije (Shema 4.2.).



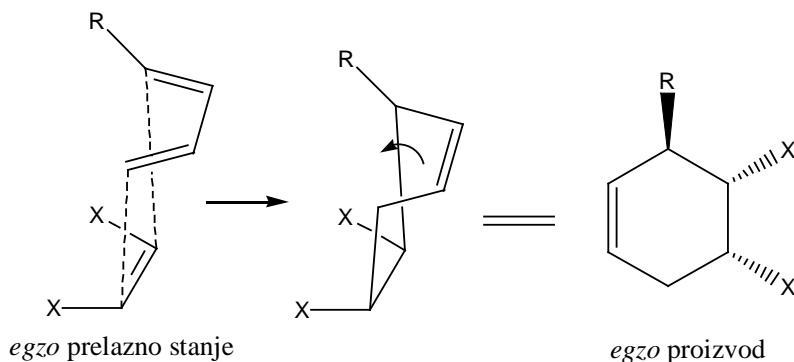
Shema 4.2. Međusobni odnos supstituenata dienofila se zadržava i u proizvodu Diels-Alder-ove reakcije. *Cis* dienofil daje *cis* supstituisani cikloheksen, *trans* dienofil *trans* supstituisani cikloheksen.

Ako je Diels-Alder-ova reakcija kinetički kontrolisana u višku nastaje *endo* proizvod kao posledica smanjenja energije prelaznog stanja usled dodatnog preklapanja HOMO diena i LUMO dienofila supstituisanog elektronakceptorskim supstituentima (sekundarna orbitalna interakcija) koje nije moguće za prelazno stanje *egzo* proizvoda.



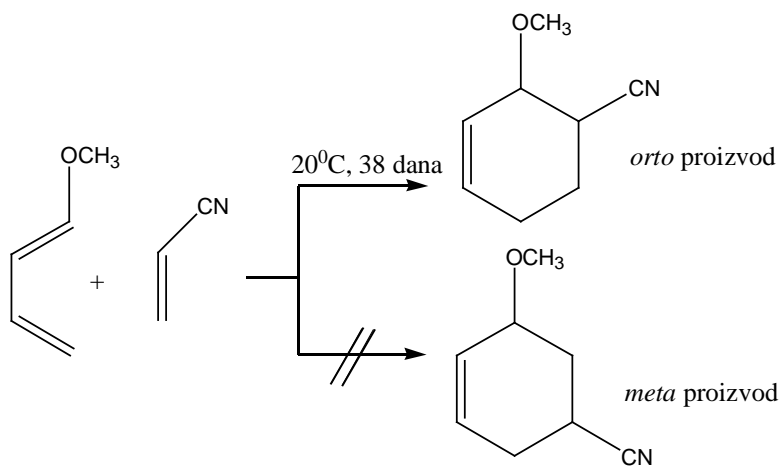
Slika 4.37. *Endo* cikloadicija

Endo pravilo se naziva još i *Alder-ovo* ili *pravilo maksimalne akumulacije nezasićenja*. Elektronakceptorski supstituenti dienofila nastoje da zauzmu položaj koji je prostorno blizu dienskom sistemu. Prilikom *egzo* adicije međusobni položaj elektronakceptorskih supstituenata dienofila i dvostrukih veza je takav da nije moguća sekundarna orbitalna stabilizirajuća interakcija zbog čega *egzo* prelazno stanje ima veću energiju od *endo* prelaznog stanja.

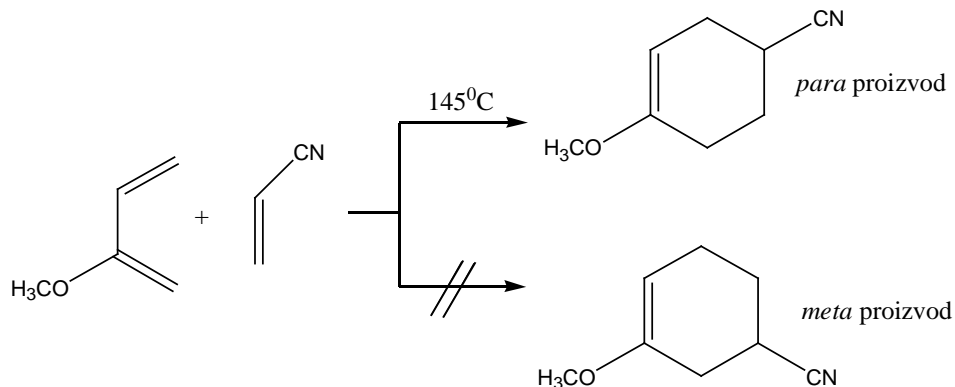


Slika. 4.38. Egzo cikloadicija

Diels-Alder-ova reakcija je regioselektivna. Veću zastupljenost u reakcionoj smeši imaju proizvodi u kojima je međusobni položaj elektrondonorskog i elektronakceptorskog supstituenta *orto* ili *para* u odnosu na proizvod u kojima je položaj supstituenata *meta*.

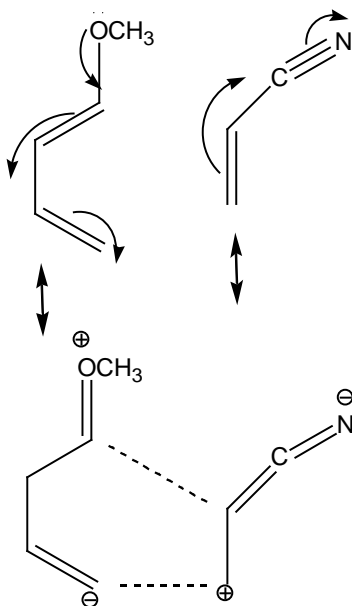


Shema 4.3. U cikloadiciji akrilonitrila i 1-metoksi-1,3-butadiena nastaje proizvod koji ima elektrondonorsku metoksi grupu i elektronakceptorsku cijano grupu u *orto* položaju



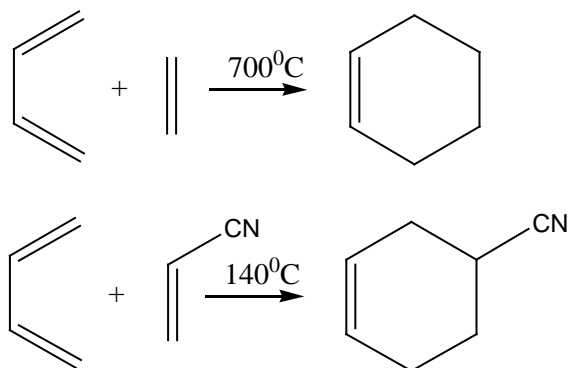
Shema 4.4. U cikloadiciji akrilonitrila i 2-metoksi-1,3-butadiena nastaje proizvod koji ima elektrondonorsku metoksi grupu i elektronakceptorsku cijano grupu u *para* položaju

Regioselektivnost Diels-Alder-ove reakcije se može objasniti elektronskom gustinom na reakcionim centrima diena i dienofila. U većini slučajeva je dovoljno napisati rezonantne strukture i predvideti koji od regioizomera će nastati u višku.



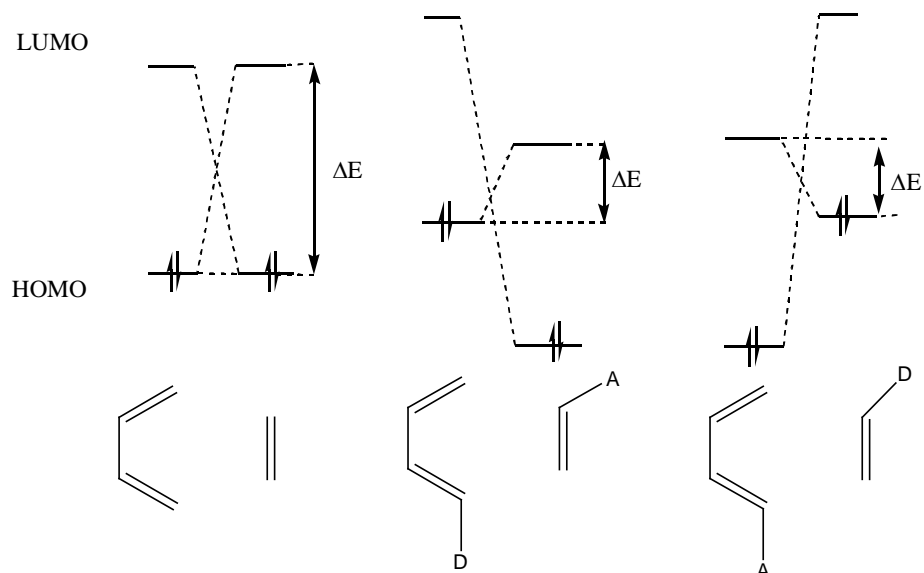
Slika 4.39. Rezonancione strukture 1-metoksi-1,3-butadiena i akrilonitrila

Pored toga što određuju regioselektivnost, supstituenti diena i dienofila utiču i na brzinu reakcije na taj način što smanjuju energetska razliku (ΔE) između HOMO i LUMO edukata.



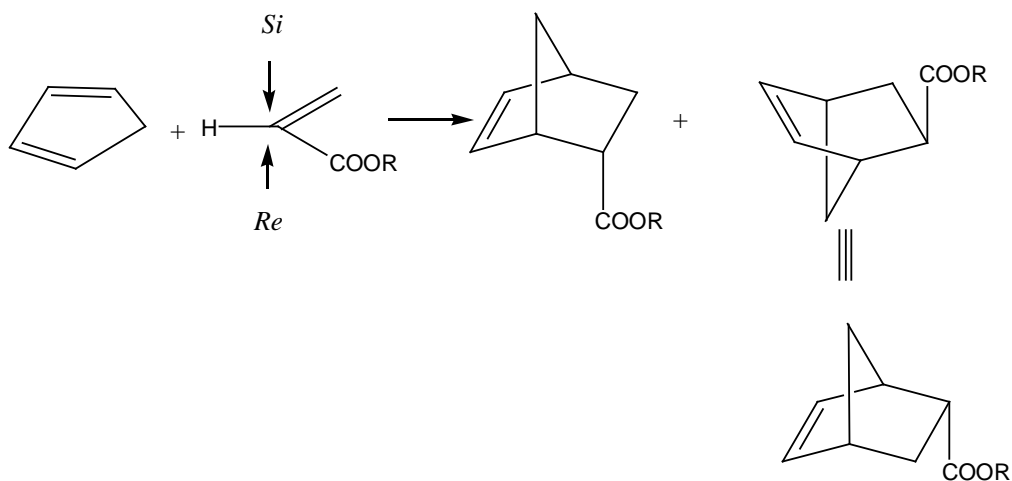
Slika 4.40. Elektronakceptorski supstituent (cijano grupa) dienofila snižava energiju aktivacije cikloadicije

Elektronakceptorski supstituenti (A) snižavaju, elektrondonorski (D) povišavaju energiju i vezivnih i antivezivnih orbitala. Uobičajena kombinacija je da dienska komponenta bude supstituisana donorskim, a dienofil akceptorskim supstutentom. U tom slučaju reaguju HOMO diena i LUMO dienofila. Postoji i tzv. *inverse electron demand*, dien je supstituisan akceptorskim, a dienofil donorskim supstutentom. Prilikom takve kombinacije supstutienata reaguju HOMO dienofila i LUMO diena.



Slika 4.41. Energetski nivoi HOMO i LUMO diena i dienofila zavisno od prirode supstituenata

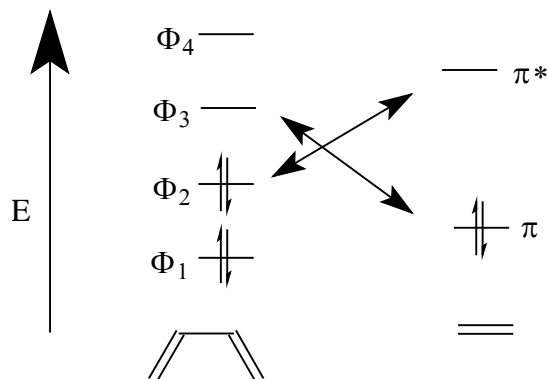
Veliki broj cikloadicionih reakcija daje hiralne proizvode. Ukoliko ne postoji asimetrična indukcija nastaje racemat.



Shema 4.5. Cikloadicijom ciklopentadiena i estra akrilne kiseline nastaje racemat

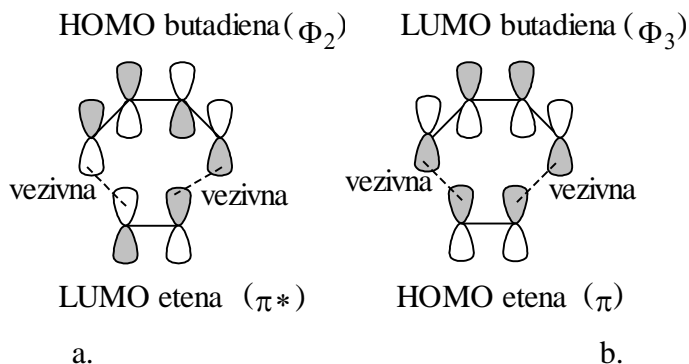
4.4.3. Primena teorije graničnih orbitala na [4+2] cikloadiciju

Kod cikloadicionih reakcija interaguju HOMO i LUMO orbitale edukata pri čemu su moguće dve kombinacije: HOMO diena – LUMO dienofila i HOMO dienofila – LUMO diena.



Slika 4.42. Moguće interakcije graničnih orbitala etena i 1,3-butadiena

Jača interakcija će kontrolisati reakciju. Jača je interakcija ona pri kojoj se preklapaju orbitale čiji su energetske nivoi bliži. U najjednostavnijoj Diels-Alder-ovoj reakciji energetska razlika HOMO butadiena-LUMO etena i HOMO etena-LUMO butadiena je ista pa je potrebno razmotriti oba slučaja.

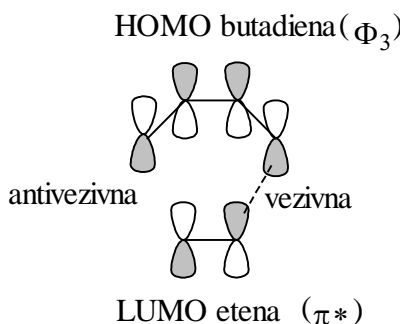


Slika 4.43: a. Interakcija LUMO etena i HOMO 1,3-butadiena, b. interakcija HOMO etena i LUMO 1,3-butadiena

Suprafacijalnim preklapanjem obe komponente (supra dien, supra dienofil) nastaju vezivne interakcije, te je ova reakcija simetrijski dozvoljena. Izraz $[\pi 4_s + \pi 2_s]$ ⁶⁶ u potpunosti opisuje reakciju definišući broj i prirodu elektrona koji učestvuju u reakciji, kao i topologiju reakcije.

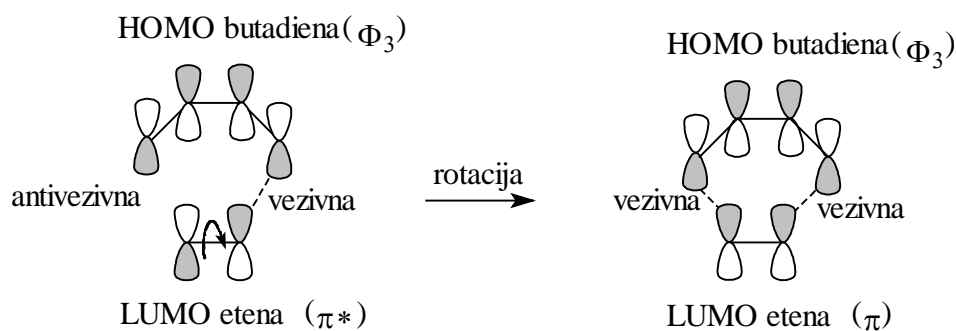
Apsorpcijom fotona odgovarajuće energije molekul iz osnovnog stanja prelazi u pobuđeno stanje, elektron iz HOMO prelazi u LUMO. Taj prelaz se događa kod onog reaktanta gde je manja energetska razlika između HOMO i LUMO, u slučaju Diels-Alder-ove reakcije kod diena. Dakle, u prvom pobuđenom stanju HOMO butadiena je Φ_3 . Interakcijom Φ_3 i antivezivne orbitale etena nastaje jedna vezivna i jedna antivezivna interakcija, te ne dolazi do cikloadicije.

⁶⁶ Koristi se i nomenklatura u kojoj se naziv orbitale u kojoj se nalaze elektroni umesto kao subscript piše normalno, a broj elektrona se piše kao subscript: $[4\pi_s + 2\pi_s]$. S obzirom na to da je broj elektrona ono što određuje topologiju reakcije preporučuje se upotreba opisivanja sa brojem elektrona pisanim normalno a tipom orbitale pisanim u subscript-u.



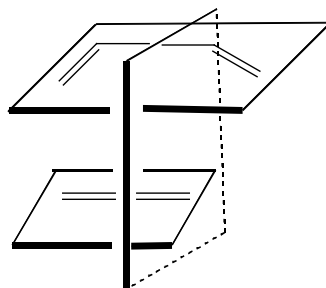
Slika 4.44. Suprafacijalnim preklapanjem butadiena iz prvog pobuđenog stanja i etena ne dolazi do reakcije jer postoji jedna vezivna i jedna antivezivna interakcija orbitala

Vezivne interakcije na oba kraja reagujućih sistema bi bilo moguće ostvariti ako bi se izvršila rotacija jedne od reagujućih orbitala oko C_2 ose. Geometrija etena to ne dozvoljava, pa iako je po Woodward-Hofmann-ovim pravilima fotohemijska cikloadicija $[\pi 4_s + \pi 2_a]$ i $[\pi 4_a + \pi 2_s]$ dozvoljena ona se ne događa.



4.4.4. Korelacioni dijagram $[4+2]$ cikloadicije

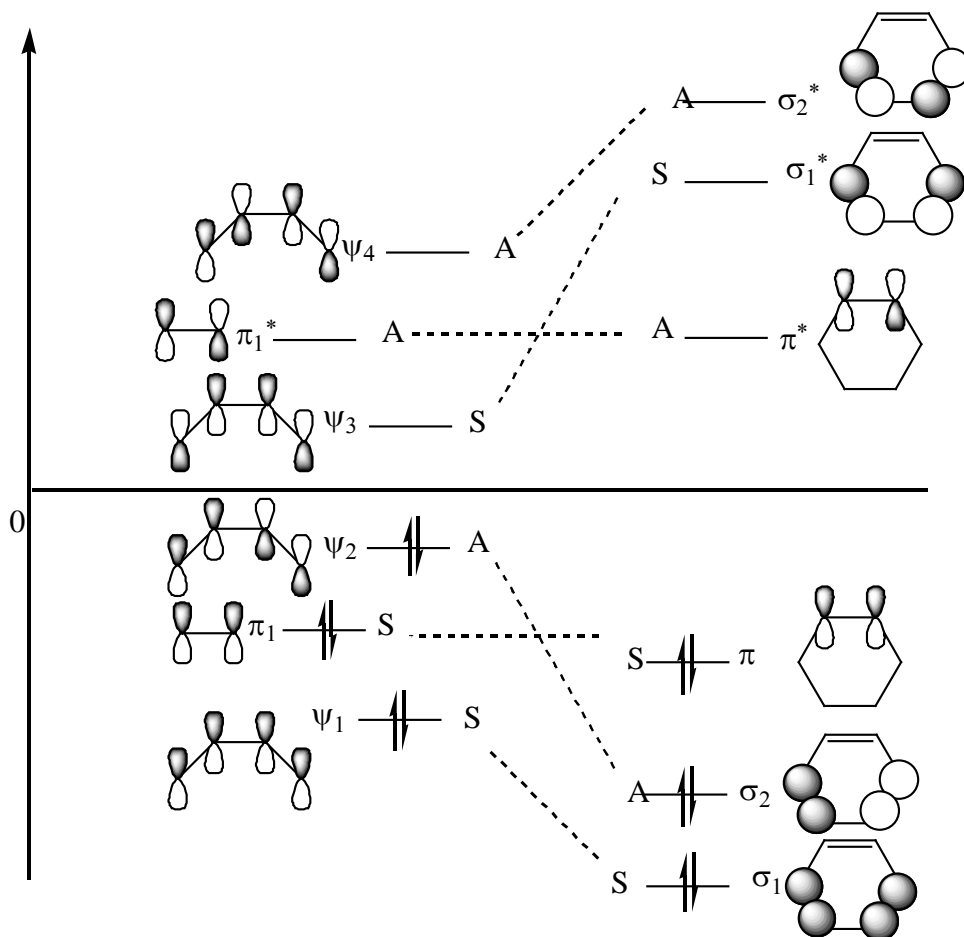
U toku $[4+2]$ cikloadicije dien i dienofil prilaze jedan drugom supra-supra u paralelnim ravnima. Reakcioni sistem je u celokupnom reakcionom toku simetričan u odnosu na ravan simetrije koja polovi dvostruku vezu etena i jednostruku vezu 1,3-butadiena.



Slika 4.46. 1,3-Butadien, eten i topologija reakcije su simetrični u odnosu na ravan simetrije

4. Periciklične reakcije

Korelacioni dijagram se konstruiše tako što se najpre reagujuće orbitale poređaju po svom energetskom sadržaju. Nakon toga se odredi da li su simetrične (S) ili antisimetrične (A) u odnosu na ravan simetrije. Povežu se orbitale bliskih energija istih simetrijskih karakteristika reaktanata i proizvoda. Popune se orbitale elektronima tako da elektroni simetrične orbitale reaktanta prelaze u simetričnu orbitalu proizvoda, a antisimetrične u antisimetričnu. Ako je proizvod u istom stanju kao i reaktanti dolazi do cikloadicije. Ako je proizvod u nekom od pobuđenih stanja, a reaktanti u osnovnom stanju ili obrnuto ne dolazi do reakcije.



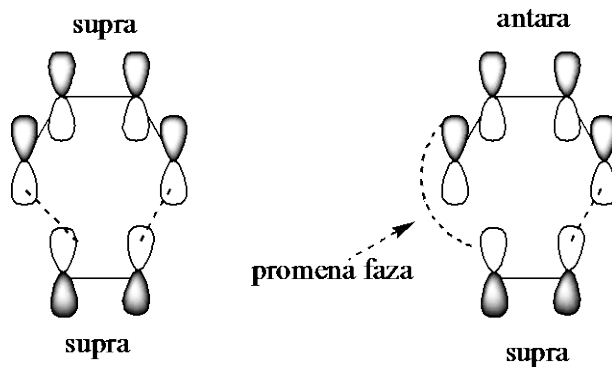
Slika 4.47. Korelacioni dijagram cikloadicije 1,3-butadiena i etena. Reakcija je dozvoljena jer korelišu orbitale reaktanata i proizvoda istih simetrijskih karakteristika i istog stanja popunjenosti.

4.4.5. Primena teorije aromatičnog prelaznog stanja na [4+2] cikloadiciju

Po Dewar-Zimmerman-ovim selekcionim pravilima energetski je povoljna ona periciklična reakcija koja se odvija preko aromatičnog prelaznog stanja. Aromatično prelazno stanje imaju termički reakcije u kojima je broj promena faza u sistemu koji reaguje jednak 0 ili je paran broj (Hückel-ov k sistem) i ako ima $(4n + 2)$ elektrona (Hückel-ov broj elektrona), kao i reakcije u kojima je broj promena faza neparan (Möbius-ov sistem), a broj elektrona $4n$. Aromatičnost prelaznog stanja Diels-Alder-ove reakcije se razmatra na sledeći način:

- Nacrtaju se dien i dienofil jedan iznad drugog.
- Na svakom reakcionom centru se nacrtaju orbitale. Najjednostavnije je rasporediti iste znakove sa iste strane molekula, jer je na taj način minimalan broj promena faza. Može se nacrtati i bilo koji drugi raspored znakova orbitala.
- Povezati orbitale diena i dienofila za supra-supra preklapanje. Na drugoj slici povezati orbitale edukata za supra-antara preklapanje.
- Odrediti koje od prelaznih stanja je aromatično.

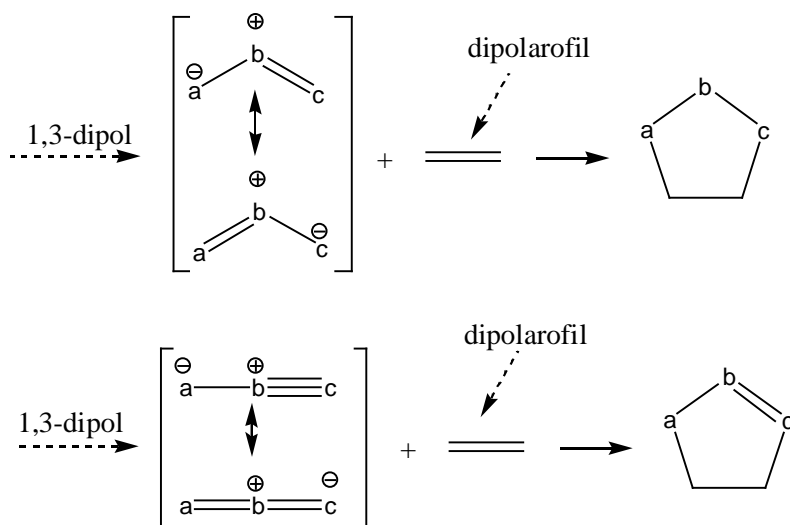
Prelazno stanje Diels-Alder-ove reakcije za supra-supra preklapanje je aromatično jer ima 0 promena faza, a u reakciji učestvuje 6 elektrona. Supra-antara preklapanje vodi ka prelaznom stanju sa jednom promenom faza uz učešće 6 elektrona, dakle antiaromatično, pa se [4+2] cikloadicija ne odvija supra-antara već supra-supra.



Slika 4.48. Supra-supra termička cikloadicija etena i 1,3-butadiena ima prelazno aromatično stanje je (6 elektrona, broj promena faza 0), supra-antara termička cikloadicije etena i 1,3-butadiena ima antiaromatično prelazno stanje (6 elektrona, broj promena faza 1)

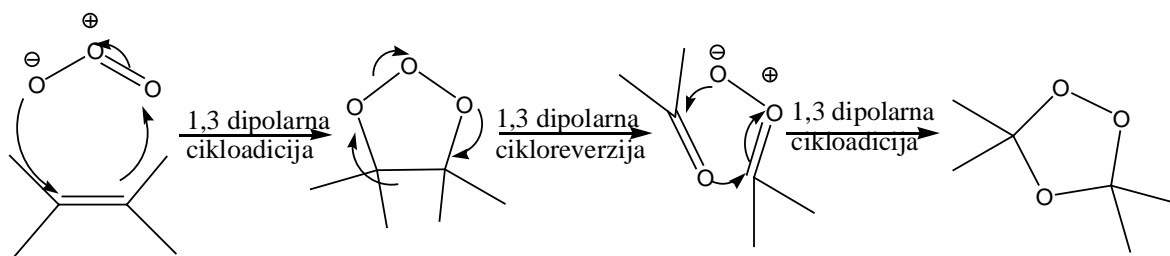
4.4.6. 1,3 Dipolarne cikloadicije

1,3-Dipolarne cikloadicije se koriste za sintezu petočlanih heterocikličnih jedinjenja. Pripadaju grupi [4+2] cikloadiacija u kojoj obe komponente reaguju supra. 1,3-Dipol je četvoroelektronska, a dipolarofil dvoelektronska komponenta.

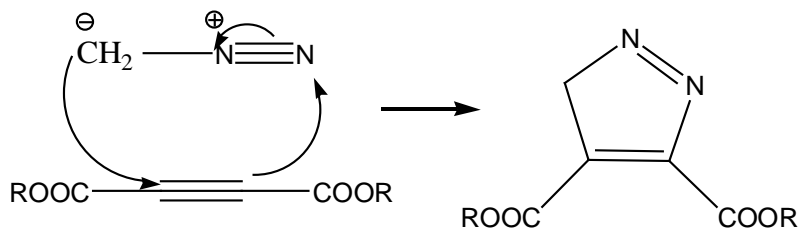


Slika 4.49. Shematski prikaz 1,3 dipolarne cikloadicije

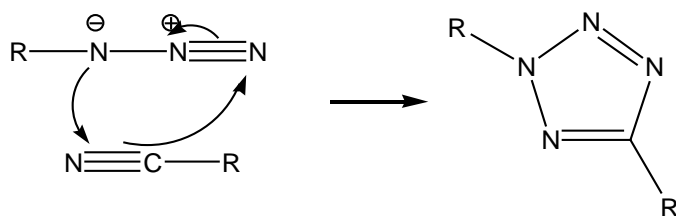
Iz rezonancionih struktura 1,3-dipola se vidi da oba terminalna atoma (a i c) imaju i elektrofilne i nukleofilne karakteristike što otežava predviđanje proizvoda reakcije. Nekoliko primera 1,3-dipolarnih cikloadicija i retrocikloadicija su dati na shemama 4.7.; 4.8. i 4.9.



Shema 4.7. Ozonoliza alkena



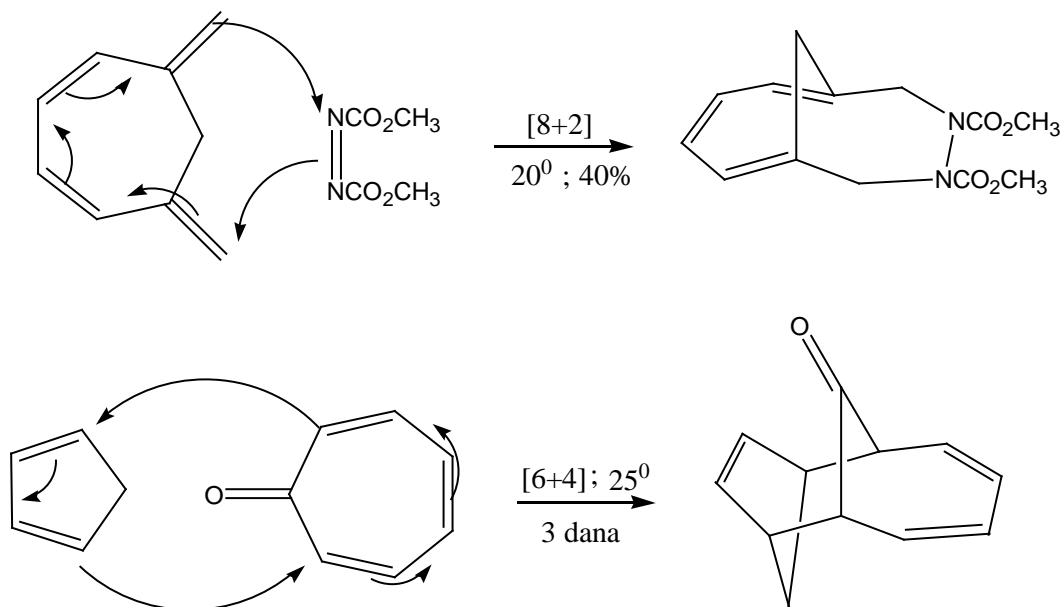
Shema 4.8. Adicija diazometana na diestar 2-butindikiseline



Shema 4.9. Cikloadicija alkilnitrila i alkilazida

4.4.7. Termičke [8+2] i [6+4] cikloadicije

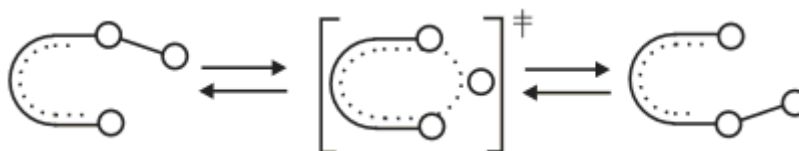
U cikličnom prelaznom stanju termičkih [8+2] i [6+4] cikloadicija učestvuje 10 elektrona. Za supra-supra topologiju edukata, po Woodward-Hofmann-ovim pravilima, ove reakcije su dozvoljene. Ipak, poznat je mali broj [8+2] i [6+4] cikloadicija i to sa manje ili više krutom strukturom edukata koja omogućava da se terminalni atomi komponente konjugovanog niza od 6 i 8 atoma prostorno nalaze dovoljno blizu da mogu da nagrade veze sa terminalnim atomima reaktanta sa 4 odnosno 2 atoma u nizu. Na shemi 4.10. su dati primeri cikloadicija u kojima učestvuje 10 elektrona.



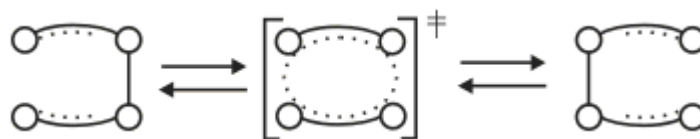
Shema 4.10. Primeri cikloadicija u kojima učestvuje 10 elektrona

4.5. Sigmatropna premeštanja

Sigmatropna premeštanja su intramolekulske reakcije u kojima se preko cikličnog prelaznog stanja σ veza premešta iz jedne pozicije niza u drugu uz istovremeno pomeranje π elektrona konjugovanog niza duž kojeg se premeštanje vrši. Broj σ i π veza u početnom jedinjenju i proizvodu je jednak. Zavisno od pozicije σ veze pre i posle premeštanja, sigmatropna premeštanja mogu biti [1,n] i [m,n] reda; m i n su brojevi koji označavaju poziciju atoma na kojima se σ veza raskida odnosno formira. Numerisanje⁶⁷ počinje na atomima među kojima se raskida prosta veza, nastavlja se duž konjugovanog niza i završava se na atomima na kojima se formira nova prosta veza.



Slika 4.50. Uprošćen šematski prikaz [1,n] sigmatropnog premeštanja



Slika 4.51. Uprošćen šematski prikaz [m,n] sigmatropnog premeštanja

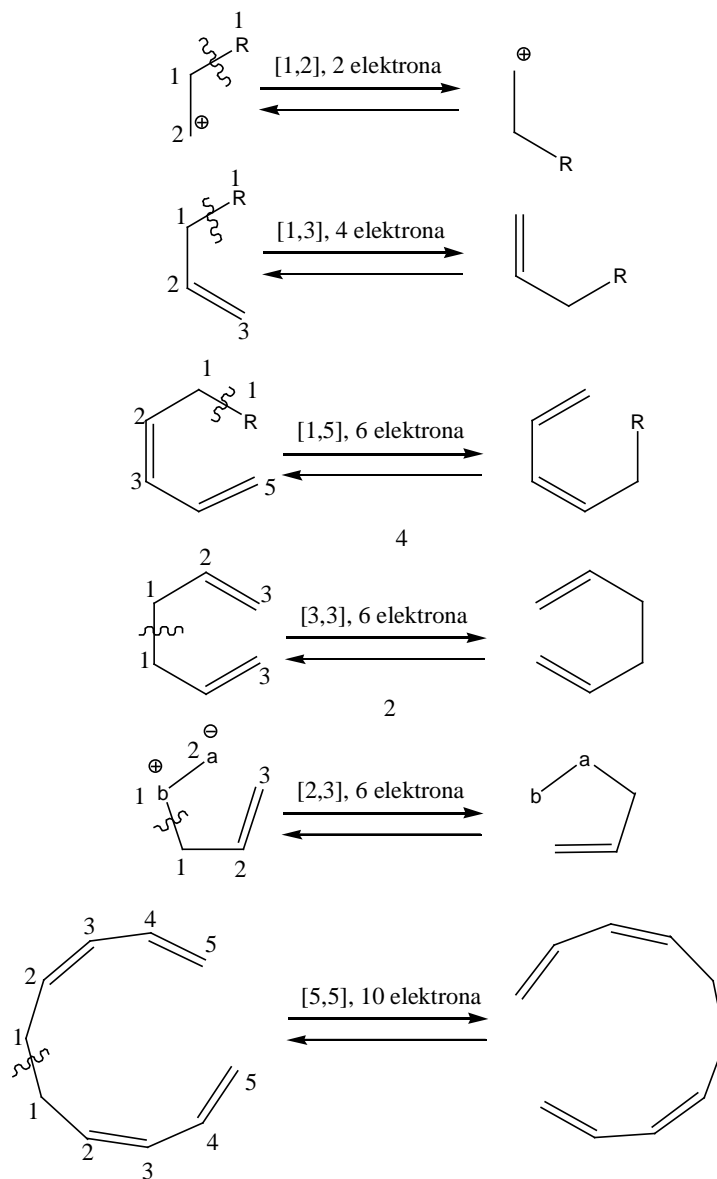
Woodward-Hoffmann-ova pravila za sigmatropna premeštanja su data u tabeli 4.4..

Tabela 4.4. Woodward-Hoffmann-ova pravila za sigmatropna premeštanja

Ukupan broj elektrona koji učestvuju u reakciji	Dozvoljena termička, zabranjena fotohemijska reakcija	Dozvoljena fotohemijska, zabranjena termička reakcija
$4q + 2$	Supra-supra, antara-antara	Supra-antara, antara-supra
$4q$	Supra-antara, antara-supra	Supra-supra, antara-antara

q je nula ili bilo koji ceo broj veći od nule. Ako je $q=0$, $4q$ je takođe jednako nuli. Pošto u sigmatropnom premeštanju mora da učestvuje najmanje dva elektrona besmisleno je razmatrati premeštanje sa nula elektrona. Primeri sigmatropnih premeštanja dati su na shemi 4.11.

⁶⁷ Nije jednako numerisanju prilikom imenovanja jedinjenja po IUPAC nomenklaturi

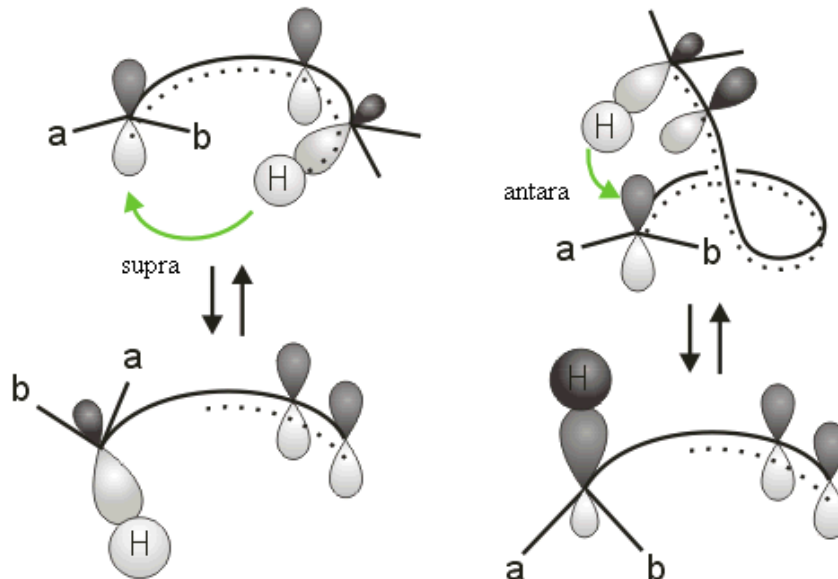


Shema 4.11. Primeri sigmatropnih premeštanja

4.5.1. [1,n] Sigmatropna premeštanja

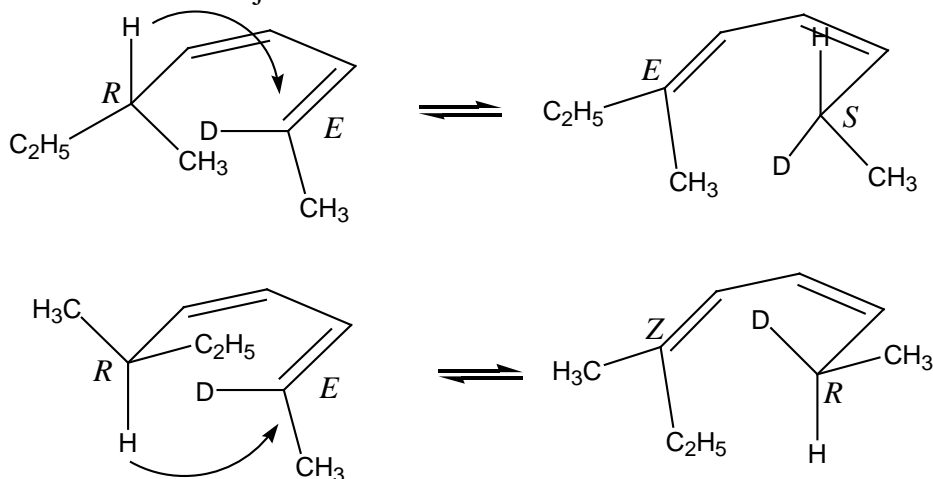
Najčešći su primeri sigmatropnog [1,n] premeštanja vodonika, deuterijuma, fenil ili alkil grupa pri čemu navedenim redosledom opadaju i brzine reakcija premeštanja. Nije poznat primer [1,3] premeštanja vodonika iz osnovnog stanja reaktanta što je u saglasnosti sa Woodward-Hoffmann-ovim pravilima. Naime, u termičkom [1,3] premeštanju učestvuje 4 elektrona ($4q, q=1$), pa bi jedan od krajeva reagujućeg sistema morao da reaguje antara. Niz od tri atoma je suviše kratak da bi mogao da se uvije bez raskidanja veza, a ako ne dođe do uvijanja niza s orbitala vodonika se ne može efikasno preklapati sa oba kraja reagujućeg sistema. Reakcije fotohemijjskog [1,3] sigmatropnog premeštanja vodonika su poznate. One su dozvoljene po Woodward-Hoffmann-ovim pravila uz supra-supra

topologiju reagujućih delova molekula.



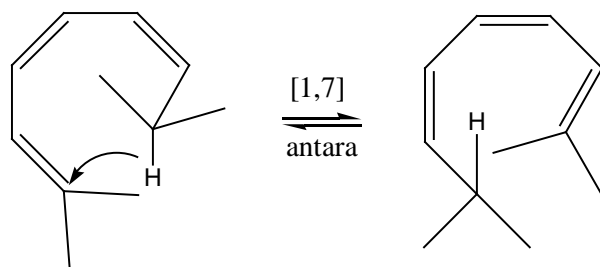
Slika 4.52. Supra i antara topologija konjugovanog dela reagujućeg sistema sigmatropnog premeštanja vodonika

Po Woodward-Hoffman-ovim pravilima termičko [1,5] premeštanje vodonika je dozvoljena reakcija uz suprafacijalnu topologiju konjugovanog dela reagujućeg sistema. Ako je sp^3 reakcioni centar hiralan, moguća su dva proizvoda jer startno jedinjenje može reagovati iz dve konformacije.



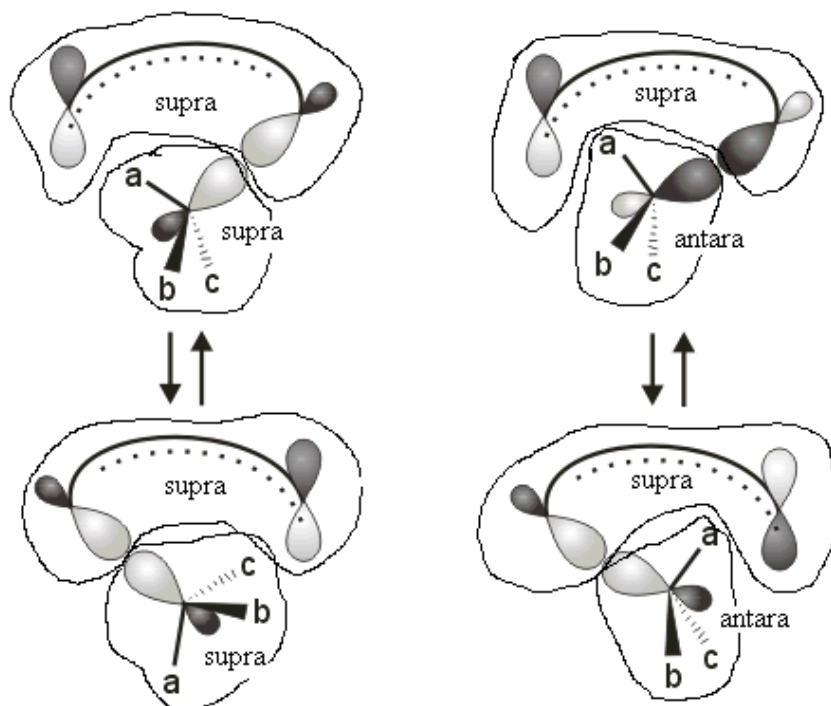
Shema 4.12. Zavisno od konformacije iz koje reaguje (2*E*,4*Z*,6*R*)-2-deutero-6-metil-2,4-oktadien daje dva proizvoda sigmatropnog premeštanja vodonika (2*S*,3*Z*,5*E*)- i (2*R*,3*Z*,5*Z*)- 2-deutero-6-metil-2,4-oktadien

[1,7] Termičko premeštanje vodonika uključuje 8 elektrona i dozvoljeno je uz antarafacijalnu topologiju konjugovanog dela reaktanta. Niz od 7 atoma je dovoljno dugačak da se može uviti bez raskidanja veza pa su poznati primeri antarafacijalnog [1,7] premeštanja vodonika.



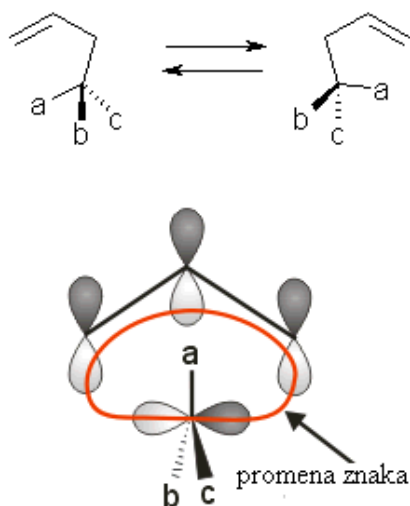
Slika 4.53. Antarafacijalno [1,7] premeštanje vodonika

Poznate su reakcije termičkog sigmatropnog [1,3] premeštanja alkil grupe. U premeštanju učestvuje 4 elektrona, pa jedan od delova reaktanta mora reagovati antara. Ta komponenta u ovom slučaju je alkil grupa. Ako je reakcioni centar hiralan onda se premeštanje vrši uz inverziju konfiguracije jer se nova σ veza formira sa drugim delom orbitale hiralnog centra od one kojom je taj hiralni centar bio prethodno vezan.



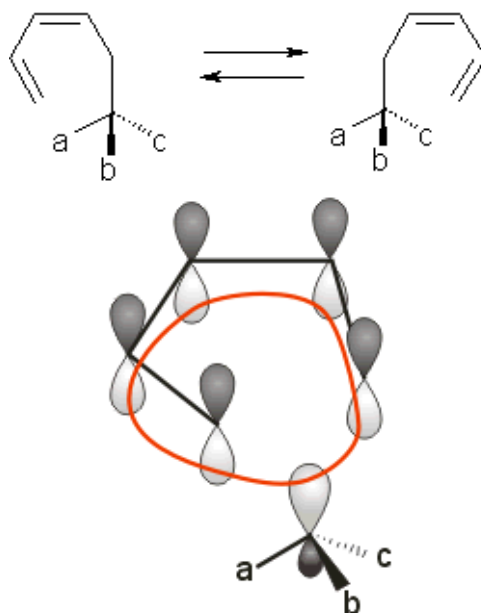
Slika 4.54. Ako alkil grupa reaguje supra reakcija se odvija uz retenciju, a ako reaguje antara uz inverziju konfiguracije

Prelazno stanje [1,3] premeštanja alkil grupe uz inverziju konfiguracije odnosno antara topologiju reakcionog sp^3 hibridizovanog C atoma je aromatično (jedna promena faza i 4 elektrona).



Slika 4.55. [1,3] Premeštanje alkil grupe se vrši uz inverziju konfiguracije

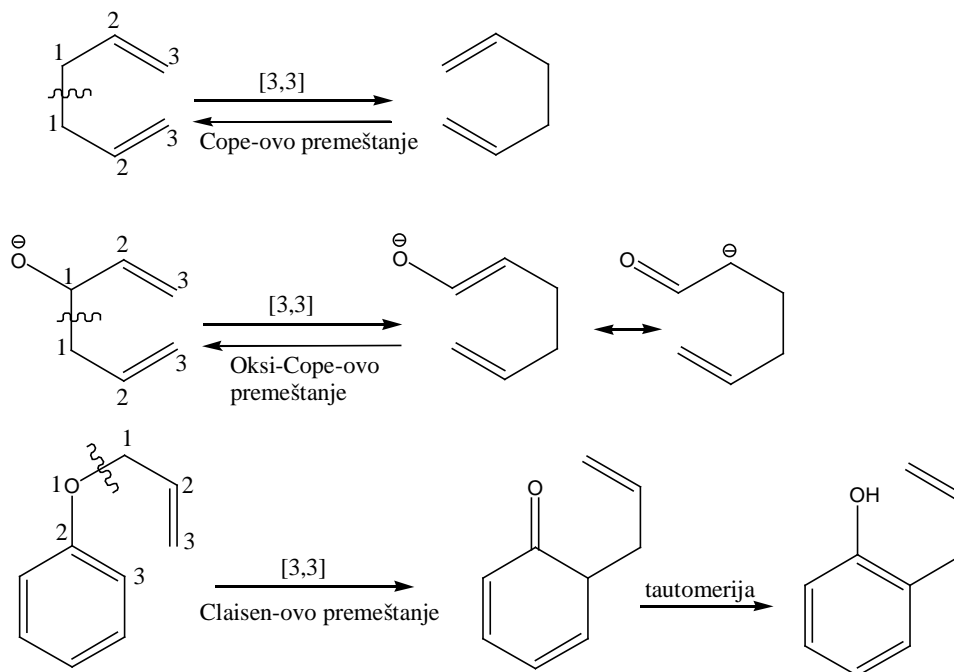
Reakcije [1,5] premeštanja alkil grupe odvijaju se supra-supra (6 elektrona, nula promena faza, aromatično prelazno stanje) pa hiralni reakcioni centar zadržava konfiguraciju.



Slika 4.56. [1,5] Premeštanje alkil grupe se vrši uz retenciju konfiguracije

4.5.2. [m,n] Sigmatropna premeštanja

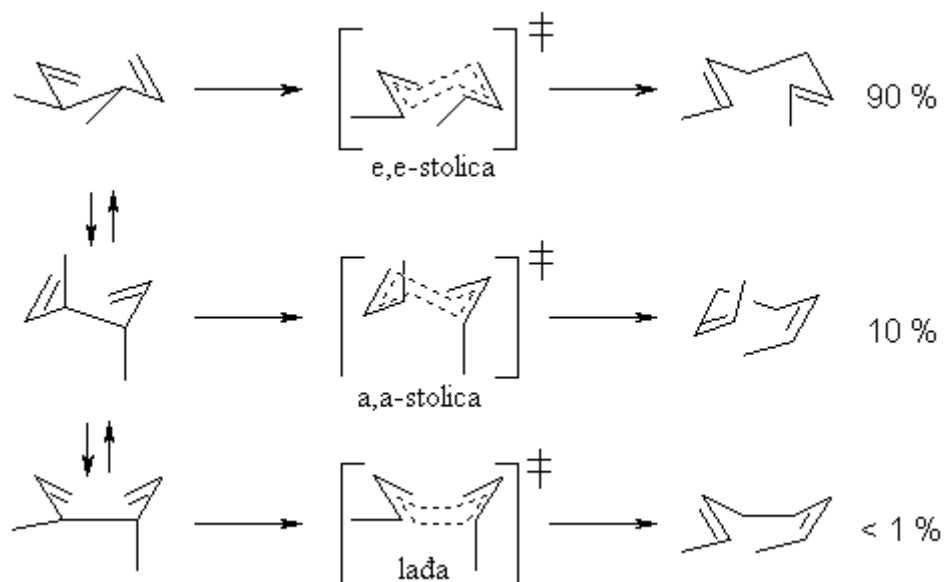
Iz grupe [m,n] sigmatropnih premeštanja najčešća su [3,3] premeštanja i to Cope-ovo i Claisen-ovo premeštanje kao i njihove modifikacije.



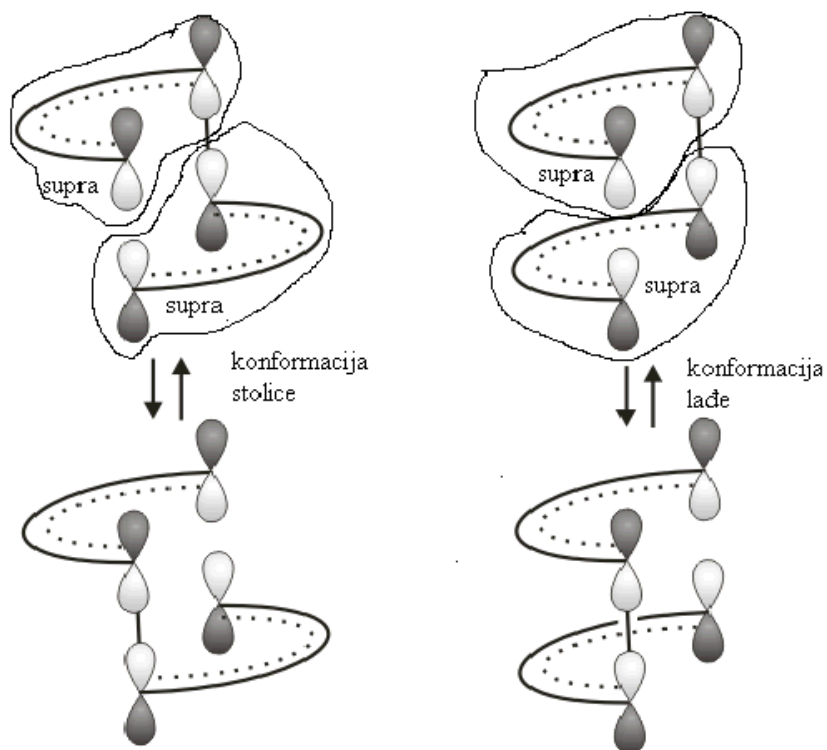
Shema 4.13. Primeri [3,3] sigmatropnih premeštanja

Cope-ovo premeštanje se odvija na 300⁰C, a oks-Cope-ovo na 50⁰C jer je dobijeni anjon stabilizovan delokalizacijom. Claisen-ovo premeštanje je ireverzibilna reakcija jer nastali enol vrlo brzo tautomerizuje u keton.

Reakcije [3,3] sigmatropnih premeštanja se odvijaju preko prelaznog stanja koje ima konformaciju stolice sa voluminoznim supstituentima u ekvatorijalnom položaju. Ako je deo strukture molekula koji reaguje fiksiran tako da ne može da zauzma stoličastu konformaciju tada se reakcija odvija preko prelaznog stanja koje ima konformaciju lađe. Oba dela reagujućeg sistema imaju supra topologiju.



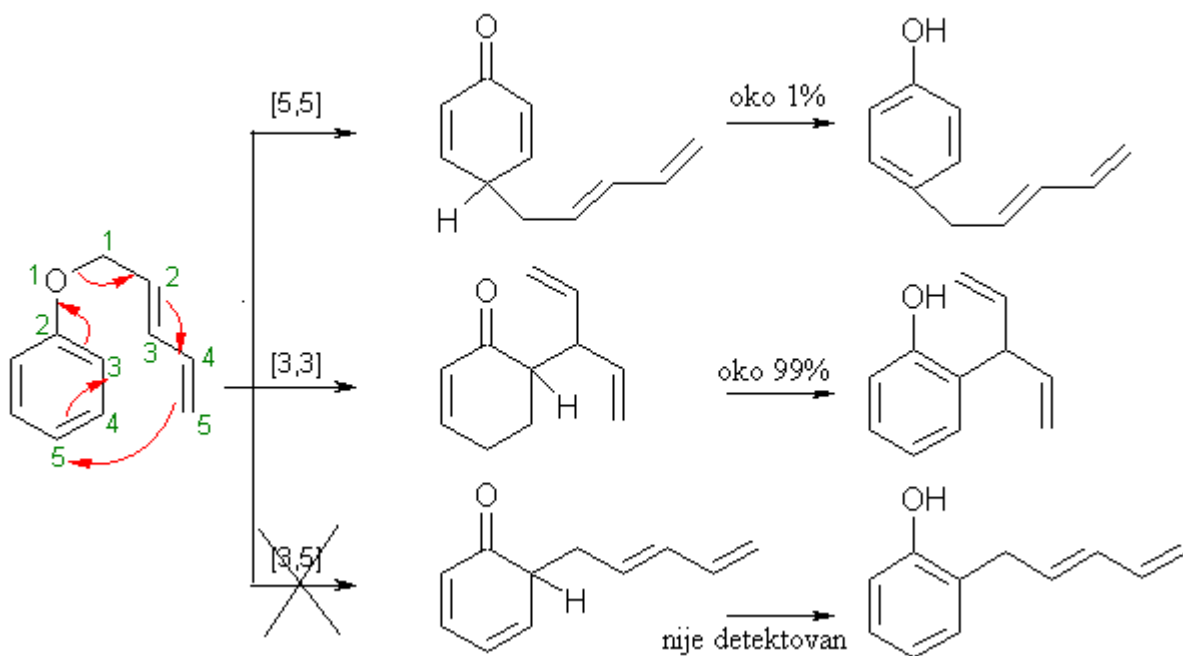
Shema 4.14. Distribucija proizvoda Cope-ovog premeštanja nastalih iz različitih konformacija reaktanta



Slika 4.57. Topologija [3,3] sigmatropnih premeštanja i moguće konformacije reaktanta
Ako jedinjenje ima strukturu koja omogućava različite tipove premeštanja u reakcionoj smeši su najzastupljeniji proizvodi [3,3] premeštanja. Dobra ilustracija ovog zapažanja je reakcija 2,4-pentadienilfeniletra. Proizvod [3,3] premeštanja je zastupljen u reakcionoj

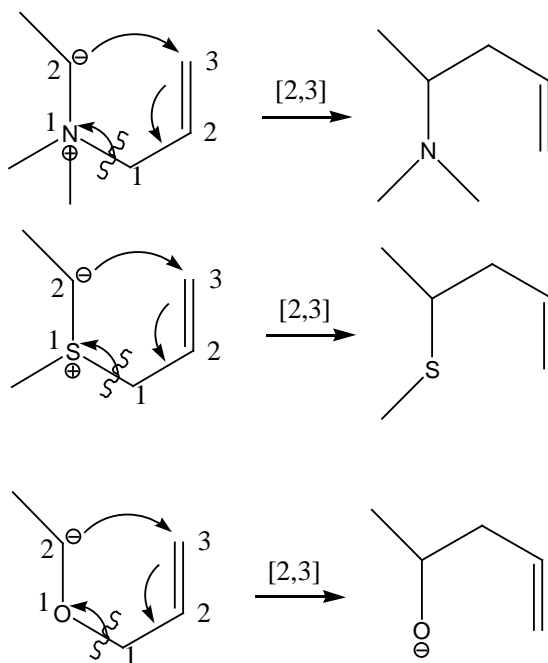
4.6. Opšti oblik Woodward-Hoffmann-ovih pravila za sve tipove pericikličnih reakcija

smeši preko 99 %, proizvod [5,5] premeštanja u tragovima, a proizvod [3,5] premeštanja nije detektovan (8 elektrona, zabranjena reakcija za supra-supra topologiju).



Shema 4.15. Distribucija proizvoda sigmatropnih premeštanja 2,4-pentadienilfeniletra

Poznate su reakcije [2,3] premeštanja ilida u kojima, kao i u [3,3] premeštanjima, učestvuju 6 elektrona i koja se odvijaju uz supra-supra topologiju.



Shema 4.16. Primeri [2,3] sigmatropnih premeštanja

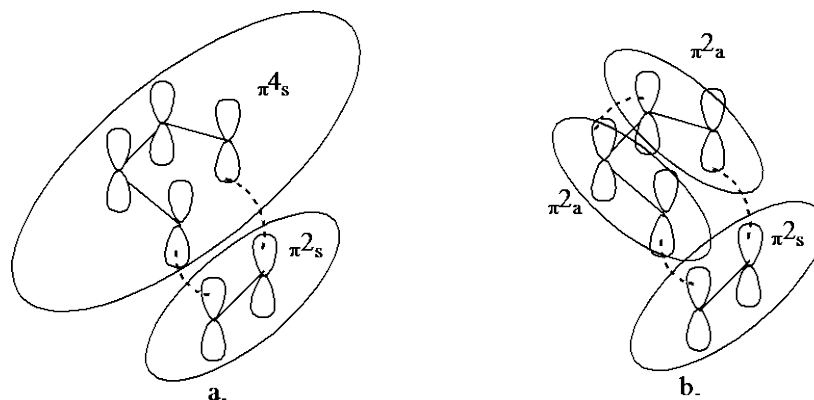
4.6. Opšti oblik Woodward-Hoffmann-ovih pravila za sve tipove pericikličnih reakcija

Za svaki od prethodno razmatranih tipova reakcija, u tabelama 4.1., 4.3. i 4.4. data su Woodward-Hoffmann-ovih pravila, koja su proizašla iz analize korelacionih dijagrama. Suština svih pravila navedenih za pojedine tipove reakcija se može svesti na sledeće:

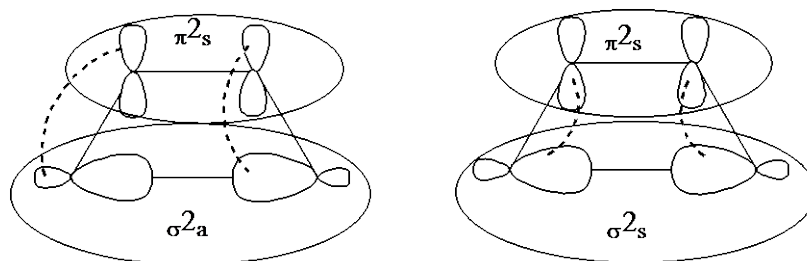
- Sve periciklične reakcije koje se odvijaju iz osnovnog stanja (termičke) su simetrijski dozvoljene ako je zbir $(4q + 2)_s$ i $(4r)_a$ komponenti neparan.
- Sve periciklične reakcije koje se odvijaju iz prvog pobuđenog stanja (fotohemijske) su dozvoljene ako je zbir $(4q + 2)_s$ i $(4r)_a$ komponenti paran.
- Komponente $(4q + 2)_a$ i $(4r)_s$ se ne razmatraju.

q i r su prirodni celi brojevi, s i a su oznake za supra ili antara. Svaka periciklična reakcija se može opisati na više načina zavisno od toga kako su definisane komponente reaktanata. Za bilo koji način opisivanja potrebno je nacrtati skelet reaktanata i orbitale (bez znakova faza) koje učestvuju u reakciji, povezati orbitale, proizvoljno podeliti reagujući sistem na komponente, za svaku komponentu odrediti da li je povezana supra ili antara i sabrati sve komponente koje imaju $4q + 2$ elektrona i komponente koje imaju $4r$ elektrona. Ako je njihov broj neparan reakcija je dozvoljena iz osnovnog stanja, a ako je paran iz prvog pobuđenog stanja.

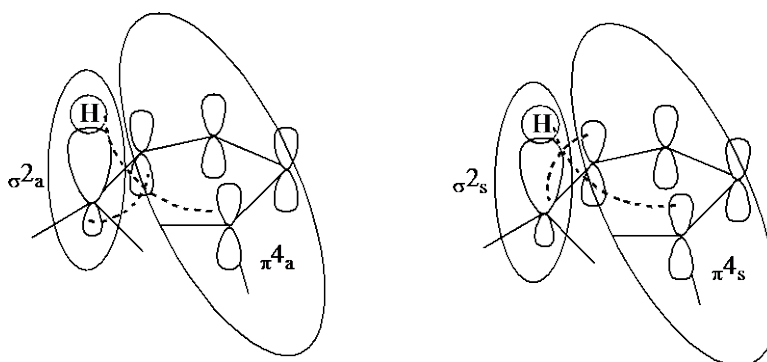
Primena Woodward-Hoffmann-ovih pravila na $[4+2]$ cikloadiciju, otvaranje prstena ciklobutena i $[1,5]$ sigmatropno premeštanje vodonika su dati na slikama 4.58., 4.59. i 4.60.



Slika 4.58. Dva načina (od nekoliko) opisivanja $[4+2]$ cikloadicije. a. Broj $(4q + 2)_s$ komponenti je 1, a broj $(4r)_a$ je jednak nuli, njihov zbir je jedan, pa je $[\pi^4_s + \pi^2_s]$ reakcija dozvoljena; b. Broj $(4q + 2)_s$ komponenti je 1, a broj $(4r)_a$ je jednak nuli, njihov zbir je jedan, pa je $[\pi^2_a + \pi^2_a + \pi^2_s]$ reakcija dozvoljena

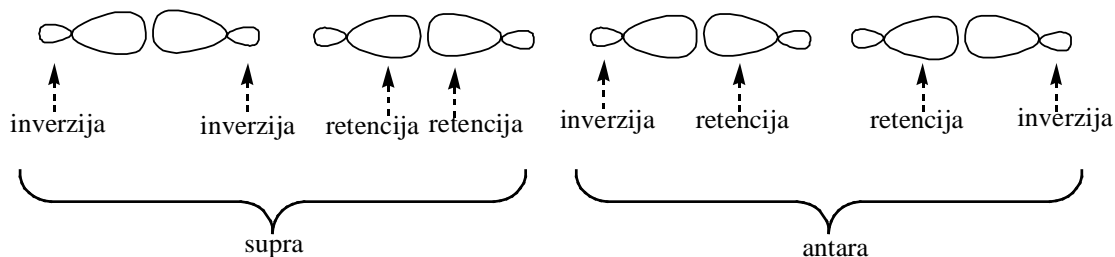


Slika 4.59. Dva načina (od nekoliko) opisivanja cikloreverzije ciklobutena. a. Za konrotatorno otvaranje ciklobutena broj $(4q + 2)_s$ komponenti je 1, a broj $(4r)_a$ je jednak nuli, njihov zbir je jedan, pa je termička konrotatorna cikloreverzija ciklobutena dozvoljena; b. Za disrotatorno otvaranje ciklobutena broj $(4q + 2)_s$ komponenti je 2, a broj $(4r)_a$ je jednak nuli, njihov zbir je paran, pa je disrotatorna cikloreverzija ciklobutena zabranjena



Slika 4.60. Dva načina (od nekoliko) opisivanja [1,5] premeštanja vodonika. a. Za antara topologiju obe komponente reakcija je dozvoljena iz osnovnog stanja jer je zbir $(4q + 2)_s$ i broj $(4r)_a$ komponenti jedan; b. Za supra topologiju obe komponente reakcija je dozvoljena iz osnovnog stanja jer je zbir $(4q + 2)_s$ i broj $(4r)_a$ komponenti jedan

Supra- i antarafacijalna topologija konjugovanog π sistema je definisana u poglavlju 4.4. (Slika 4.32.). Supra- i antarafacijalna topologija σ veze je data na slici 4.61 .

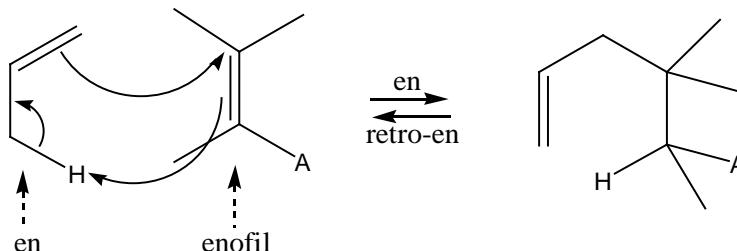


Slika 4.61. Topologija σ veze u pericikličnim reakcijama

4.7. Reakcije transfera grupa (*Group Transfer Reactions*)

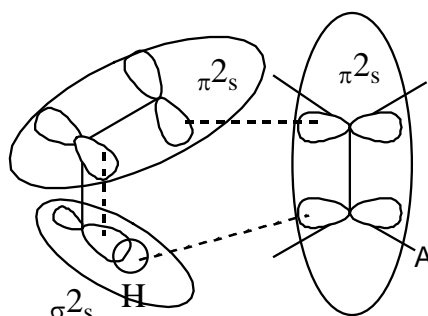
Reakcije u kojima se vrši premeštanje atoma ili grupe atoma sa jednog molekula na drugi na usklađeni način preko cikličnog prelaznog stanja nazivaju se reakcije transfera grupa. Primeri ove grupe pericikličnih reakcija su neke en reakcije i redukcija alkena diimidom.

Reakcije alkena sa elektrofilnim dvostrukim vezama, C=C i C=O, u kojima se vrši transfer alilnog vodonika alkena (*ene*) na dvostruku vezu enofila (*enophile*) uz istovremeno formiranje σ veze se nazivaju en (*ene*) reakcije.



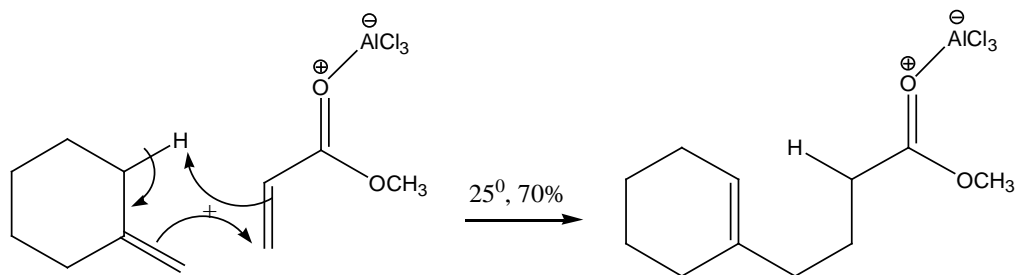
Shema 4.17. En i retro-en reakcija. A je elektronakceptorski supstituent

Termička en reakcija je dozvoljena po Woodward-Hoffman-ovim pravilima za supra-supra toplogiju reaktanata (6 elektrona), ali se odvija relativno sporo. Elektrofilni alken će radije stupiti u cikloadicijonu reakciju sa dienom nego u en reakciju, iako postoji alilni vodonik na dienu. En reakcije se u nekim slučajevima odigravaju radikaskim mehanizmom.



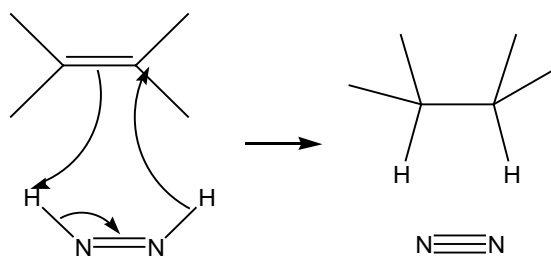
Slika 4.62. En reakcija je dozvoljena po Woodward-Hoffman-ovim pravilima [zbir $(4q + 2)_s$ i $(4r)_a$ komponenti je tri, a broj elektrona 6]

Pored transfera vodonika praktičnu primenu imaju i en reakcije u kojima se vrši transfer litijuma, magnezijuma ili paladijuma. Ako je enofil karbonilno jedinjenje u prisustvu Lewis-ove kiseline reakcija se odvija na sobnoj temperaturi, jer je usled kompleksiranja karbonilne grupe sa Lewis-ovom kiselinom povećana elektrofilitnost enofila.



Shema 4.18. En reakcija metilidencikloheksana i metilakrilata u prisustvu AlCl_3

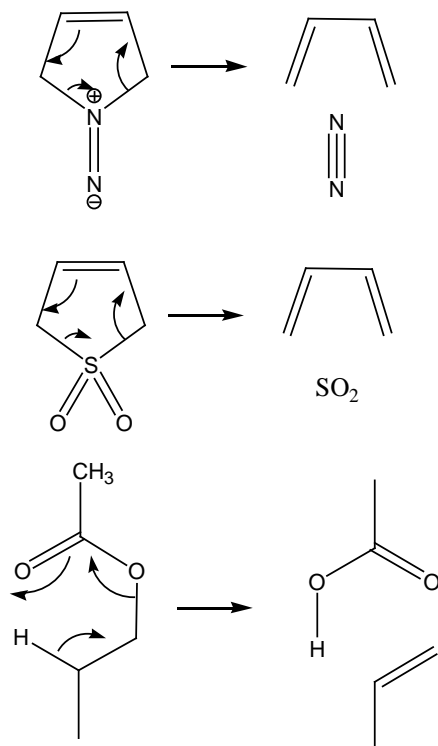
Streospecifična redukcija alkena *sin* transferom dva vodonikova atoma sa reaktivnog diimida na alken se odvija koncertovanim mehanizmom preko cikličnog prelaznog stanja. (Shema 4.19.). Formiranje molekula azota je sila koja usmerava reakciju udesno.



Shema 4.19. Redukcija alkena diimidom

4.8. Eliminacione reakcije

Neke eliminacione reakcije se odvijaju na usklađen način preko cikličnog prelaznog stanja, pa se mogu svrstati u periciklične reakcije. Najčešće su reakcije preko šestočlanog ili petočlanog prelaznog stanja, a eliminiše se stabilan mali molekul, najčešće azot, ugljenik(II)-oksid ili sumpor(IV)-oksid. Primeri pericikličnih eliminacionih reakcija su dati na shemi 4.20.

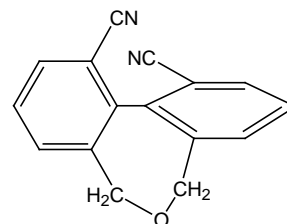
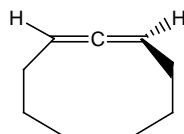
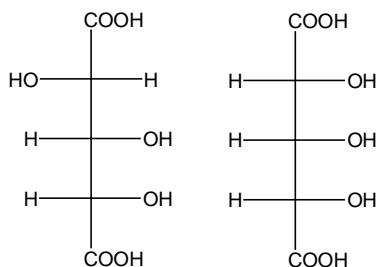
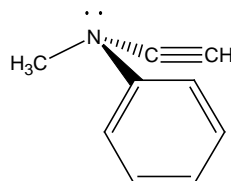
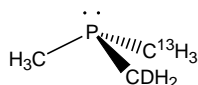
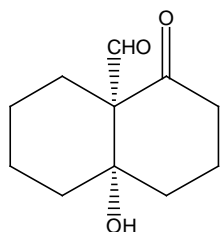


Shema 4.20. Primeri pericikličnih eliminacionih reakcija

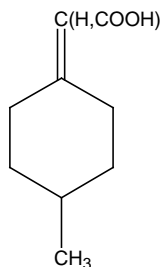
5. Zadaci

5.1. Konfiguraciona analiza – zadaci

1. a. Za svaku datu strukturu odrediti da li je hiralna ili ne.
- b. Za hiralne odrediti element hiralnosti i konfiguraciju.
- c. Koja od struktura je *mezo*?
- d. Koji C atom je pseudohiralan centar?
- e. Odrediti konfiguraciju pseudohiralnog centra.

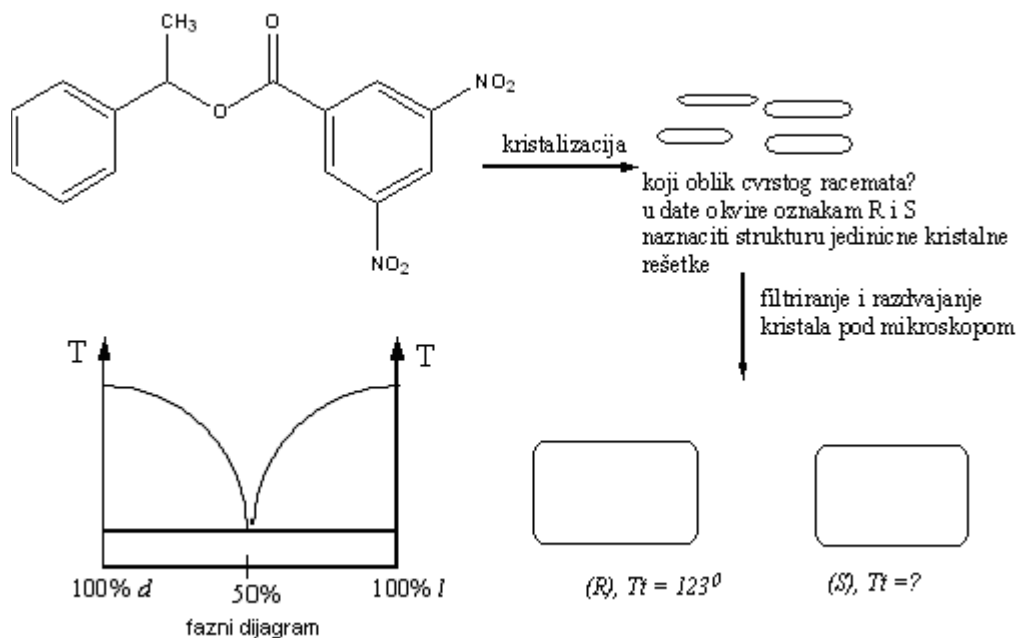


2. a. Koliko jedinjenja je predstavljeno datom formulom?
- b. Nacrtati stereoformule svih stereoizomera.
- c. Odrediti konfiguraciju jednoga od njih.
- d. Odrediti koji stereoizomeri su hiralni.

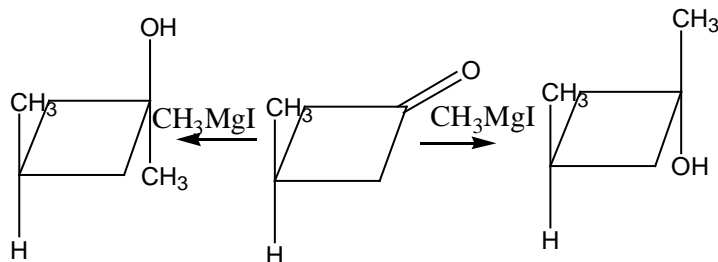


3. a. Dopuniti šemu.
- b. Koji način rezolucije je predstavljen na šemi.
- c. Na faznom dijagramu označiti tačke koje odgovaraju temperaturama topljenja racemata i enantiomera.

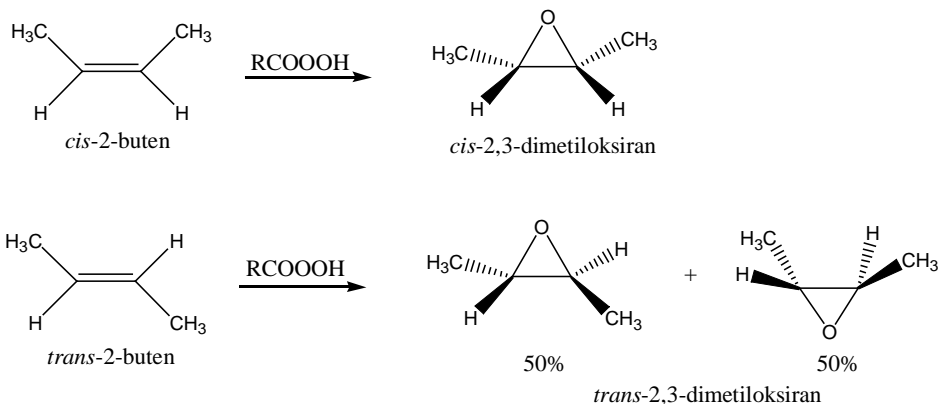
5. Zadaci



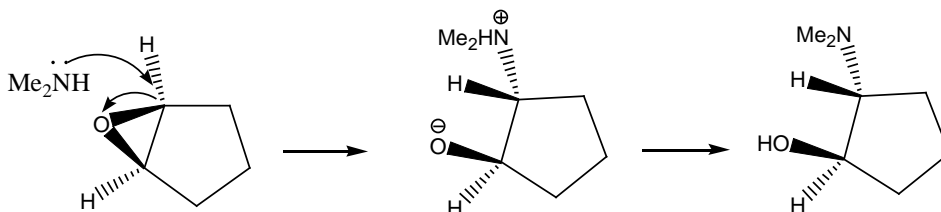
4. a. Odrediti strane karbonilne grupe kao homo-, enantio- ili diastereotopne.
b. Da li je 3-metilciklobutanon prohiralno jedinjenje u reakcijama adicije na karbonilnu grupu? Navesti razlog.



5. a. Odrediti date reakcije kao stereoselektivne ili stereospecifične. Navesti razlog.
b. Odrediti međusobni odnos proizvoda reakcije (enantiomeri, diastereoizomeri ili konstitucionni izomeri).
c. Koji od proizvoda je *mezo* jedinjenje?
d. Koji proizvodi su hiralni?



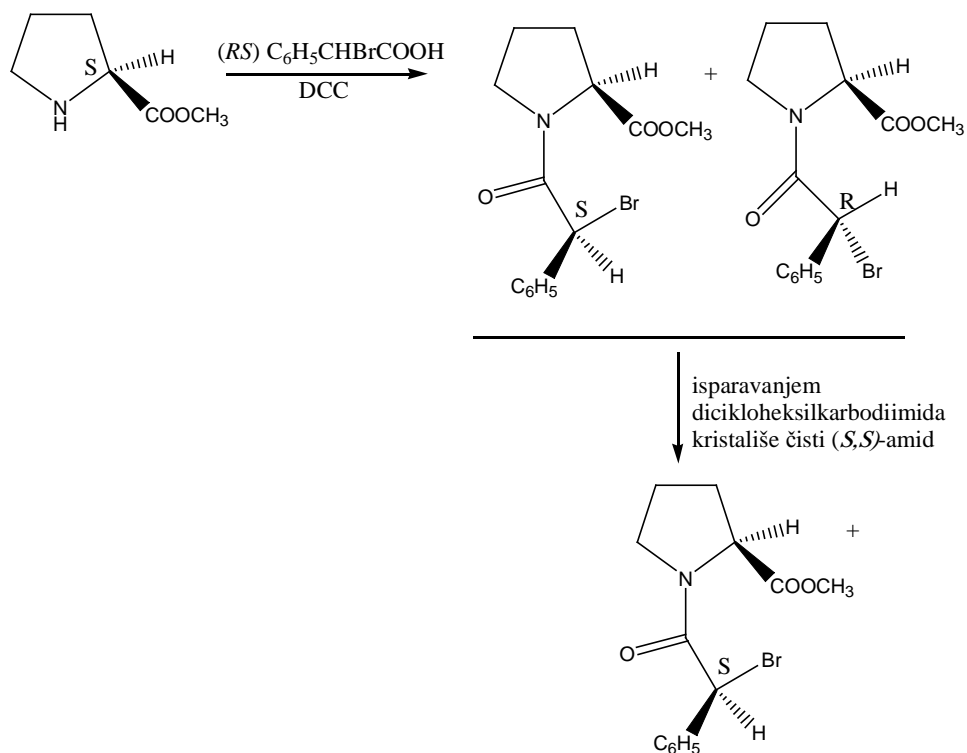
6. a. Odrediti konfiguraciju hiralnih centara reaktanta i proizvoda.
 b. da li se reakcija na reakcionom centru (označiti ga) odvija sa retencijom ili inverzijom konfiguracije?



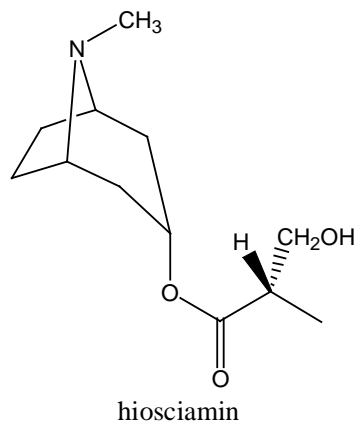
7. Uzorak A je smeša enantiomera. 5 g Uzorka je rastvoreno u 25 ml etanola. Izmerena rotacija polarimetrom u kiveti dužine 10 cm je -8.3° .
- Izračunati specifičnu rotaciju uzorka.
 - Ako S enantiomer ima specifičnu rotaciju $+72.3^\circ$ izračunati enantiomerni višak i procentni sastav uzorka A.

8. Data je šema rezolucije 2-brom-2-feniletanske kiseline.
- Da li su nastali amidi enantiomeri, dijastereoizomeri, *mezo*-jedinjenja ili ista jedinjenja?
 - Ako u reakcionoj smeši ima 30% amida sa konfiguracijom S na hiralnom centru za koji je vezan brom, kolika je optička čistoća smeše?
 - Dokazano je da je taloženje samo jednog stereoizomera posledica raskidanja i ponovnog formiranja C-Br veze. Kako se naziva taj proces promene konfiguracije samo na jednom od više hiralnih centara?
 - Koji tip rezolucije je prkazan na šemi (razlaganje preko dijastereoizomera, kinetička metoda razlaganja, asimetrična transformacija prvog reda ili asimetrična transformacija drugog reda)?

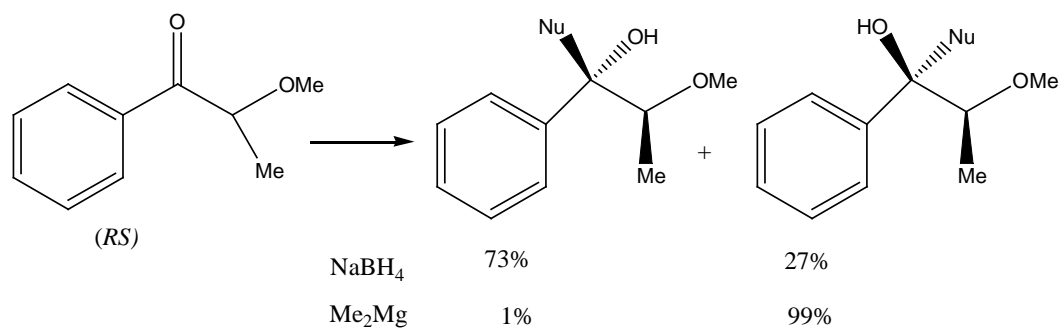
5. Zadaci



9. a. Odrediti konfiguraciju pseudohiralnog centra hiosciamina.
 b. Da li je hiosciamin hiralan?

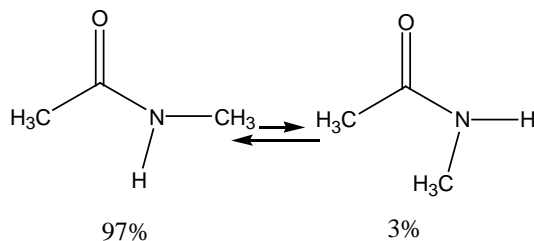


10. a. Da li je data reakcija stereoselektivna, stereospecifična ili ni jedno od ta dva.
 Objasniti.
 b. Izračunati enantiomerni višak reakcionih smeša.
 c. Koji od proizvoda je nastao adicijom sa *re* strane karbonilne grupe?

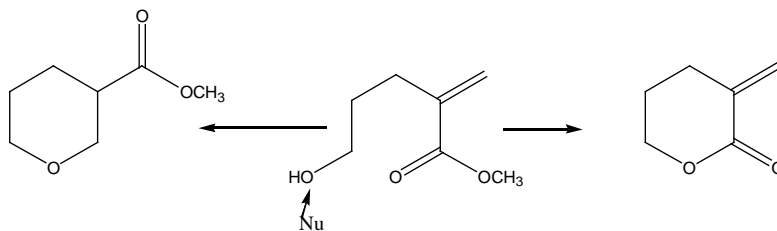


5.2. Konformaciona analiza – zadaci

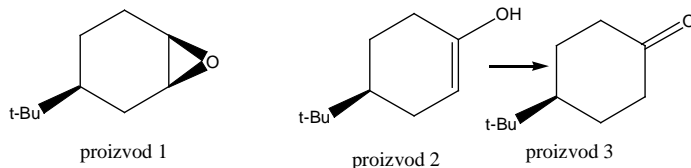
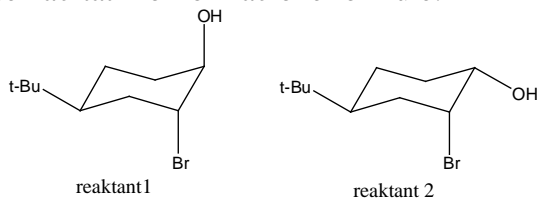
- Nacrtaati konformacione oblike Newman-ovim formulama za $\text{H}_3\text{C-X-CH}_2\text{CH}_3$ za slučajeve kada je $\text{X}=\text{CH}_2$; $\text{X}=\text{O}$ i $\text{X}=\text{S}$ posmatrajući molekul duž veze X-CH_2 .
 - Na istom energetskom dijagramu prikazati promenu ukupnog napona u funkciji promene torzionog ugla (dužina veza: $\text{C-C} = 153 \text{ pm}$; $\text{C-O} = 143 \text{ pm}$; $\text{C-S} = 181 \text{ pm}$, razmatrati samo sterne interakcije).
 - Navesti razloge za energetske razlike u minimumima i maksimumima za svako jedinjenje, a zatim ih uporediti međusobno.
 - Za jedno od jedinjenja opisati napisane konformere odgovarajućim stereodeskriptorima.
- Na svakoj od strukturnih formula označiti i imenovati efekte koji su uzrok date konformacione ravnoteže N-metilacetamida.



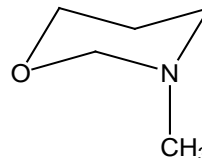
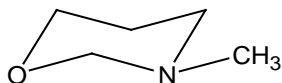
- Klasifikovati date reakcije po Baldwin-ovoj nomenklaturi i odrediti koji od datih proizvoda nastaje.



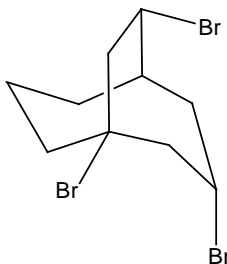
- Povezati date parove reaktanata i proizvoda.
- Navesti razloge takvog povezivanja.
- Za proizvode nacrtati konformacione formule.



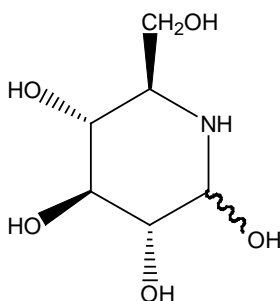
5. a. Označiti glavne stereoelektronske efekte na datim konformerima i imenovati ih. b. Odrediti položaj konformacione ravnoteže.



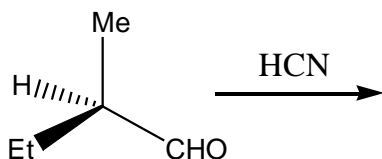
6. a. Imenovati dato jedinjenje koristeći stereodeskriptore *sin*, *anti*, *endo* i *egzo*.
 b. Napisati sve moguće proizvode eliminacije jednog mola HBr.
 c. Poređati ih po opadajućoj termodinamičkoj stabilnosti. Navesti razloge.
 d. U kojim konformacijama se nalazi svaki od prstena datog tribromida.



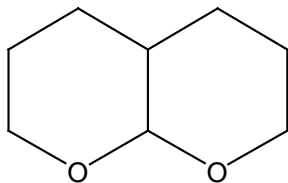
7. a. Nacrtati konformacione formule alkaloida nojirimycin-a i njegovog anomera ako se zna da je nojirimycin α -anomer.
 b. Na formulama oba anomera označiti *endo* i *egzo* anomerne efekte i na osnovu toga predvideti koji od anomera će biti zastupljeniji u anomernoj ravnoteži.



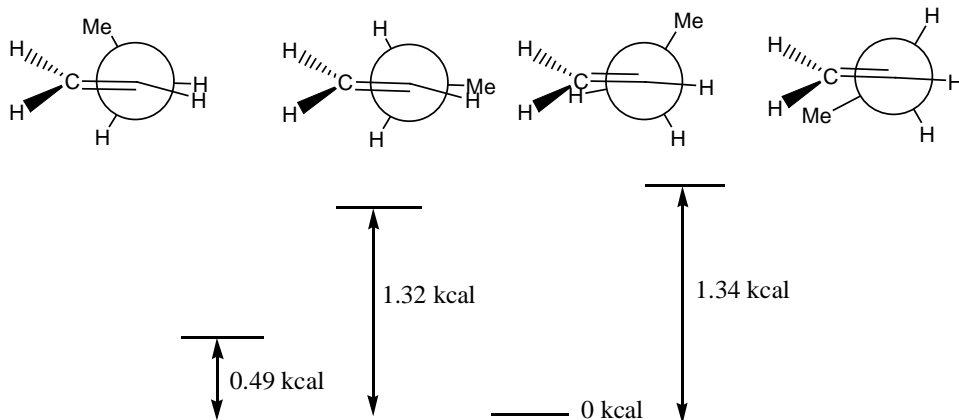
8. a. Za dati aldehid nacrtati Newman-ove formule eklipsnih i stepeničastih konformacija posmatrajući molekul duž veze C1-C2.
 b. Označiti najstabilniju i najnestabilniju.
 c. Navesti stabilizirajuće i destabilizirajuće efekte i za jednu i za drugu.
 d. Newman-ovim formulama prikazati konformaciju iz koje aldehid reaguje i oba proizvoda adicije cijanovodonika. Koristeći Felkin-Ahn-ov model odrediti dominantan proizvod.
 e. Definisati stereoselektivnu i stereospecifičnu reakciju.
 f. Odrediti kom tipu (stereoselektivna ili stereospecifična, ili ni jednod ta dva) pripada prikazana reakcija.



9. Za dati biciklični sistem nacrtati *cis*- i *trans*-stereoizomere. Nacrtati moguće konformere za svaki od stereoizomera. Razmatrajući anomerni efekat i 1,3-diaksijalne interakcije odrediti koji od stereoizomera ima manji ukupni napon. Uporediti rezultat sa stabilnošću *cis*- i *trans*-dekalina.

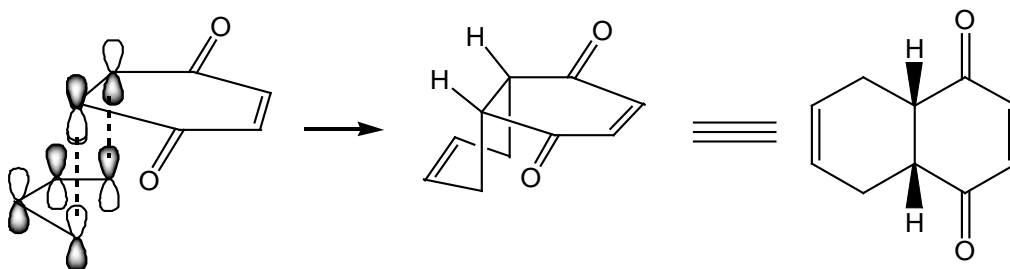


10. Povezati konformacione oblike 1-butena sa odgovarajućim energetskim nivoima na datom dijagramu. Svaki od konformacionih oblika definisati kao eklipsni ili stepeničasti (odnos dvostruka veza – veze na C3). Prikazati na formulama van-der Waals-ov napon i stereoelektronske efekte i uporediti ukupne napone konformacionih oblika.

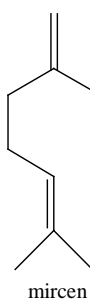


5.3.Periciklične reakcije – zadaci

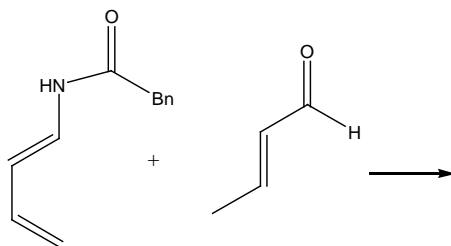
- Za datu reakcionu šemu odrediti:
 - o kojoj vrsti pericikličnih reakcija se radi,
 - koja topologija reakcije je prikazana,
 - da li dat prostorni raspored reaktanata void ka formiranju *endo* ili *egzo* proizvoda?
 - koja od datih orbitala je simetrična u odnosu na ravan simetrije, a koja u odnosu na osu simetrije C_2 ,
 - Da li je je reakcija dozvoljena iz osnovnog ili iz pobuđenog stanja?



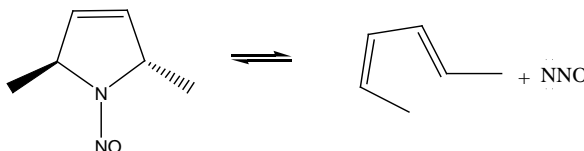
- Napisati sve moguće proizvode intramolekulske [2+2] cikloadicije mircena. Definisati topologiju reakcije iz pobuđenog stanja.



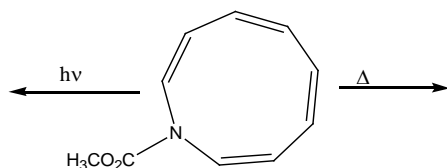
- Za dati dien i dienofil napisati sve proizvode (regio- i stereoizomere) termičke cikloadicione reakcije. Označiti koji od njih je zastupljen u najvećem procentu u reakcionoj smeši, ako se pretpostavi kinetička kontrola reakcije, a koji ako postoje uslovi za uspostavljanje ravnoteže. Pišući rezonantne strukture objasniti regioselektivnost reakcije (*orto*-, *meta*-, *para*-). Nacrtati i imenovati efekte koji uslovljavaju stereoselektivnost reakcije (*endo*-, *egzo*-).



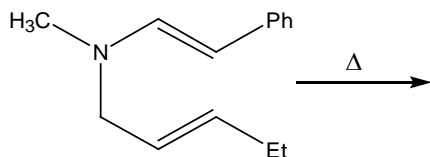
4. Za datu reakcionu šemu odrediti: o kojoj vrsti pericikličnih reakcija se radi, koja topologija reakcije je prikazana i koliko elektrona učestvuje?



5. Napisati stereochemijski definisane proizvode elektrociklične reakcije datog jedinjenja, navodeći broj elektrona i topologiju reakcije.



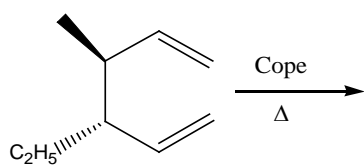
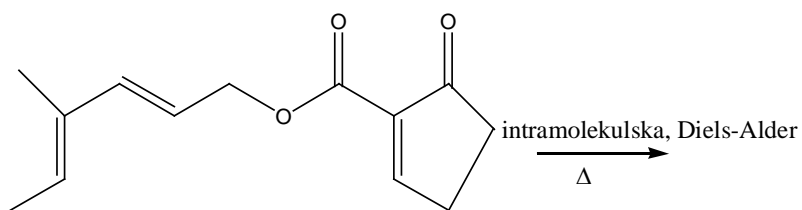
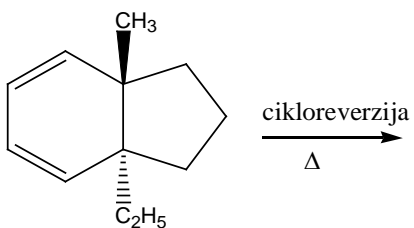
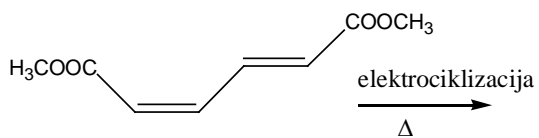
6. Napisati prelazno stanje (konformacione formule) i proizvode [3,3] sigmatropnog premeštanja datog jedinjenja. Na osnovu stabilnosti prelaznog stanja, odrediti koji će proizvod biti zastupljeniji u reakcionoj smeši.



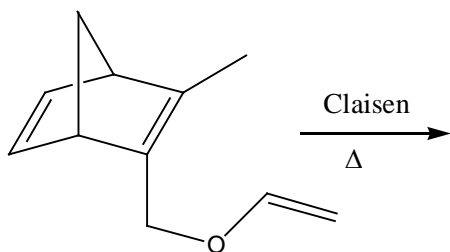
7. a. Koji od datih setova orbitala predstavlja Möbis-ov, a koji Hückel-ov sistem?
b. Koja topologija reakcije je prikazana?
c. Ako se u svakoj nacrtanoj orbitali nalazi po jedan elektron koja od datih preklapanja su dozvoljena za termičke reakcije?



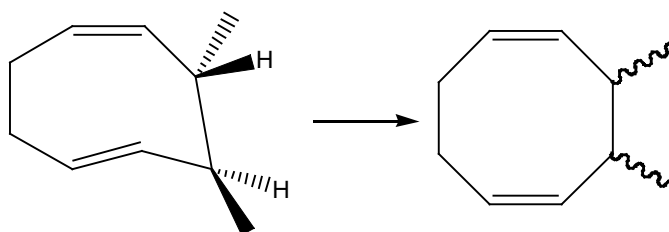
8. Dovršiti date reakcije crtajući stereochemijski definisane formule mogućih proizvoda, označiti glavni tamo gde ih ima više navodeći razloge, navesti topologiju za svaku reakciju i broj elektrona koji učestvuje u reakciji.



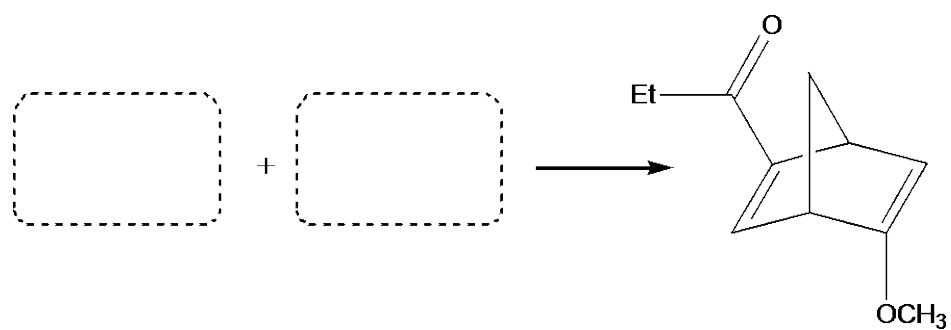
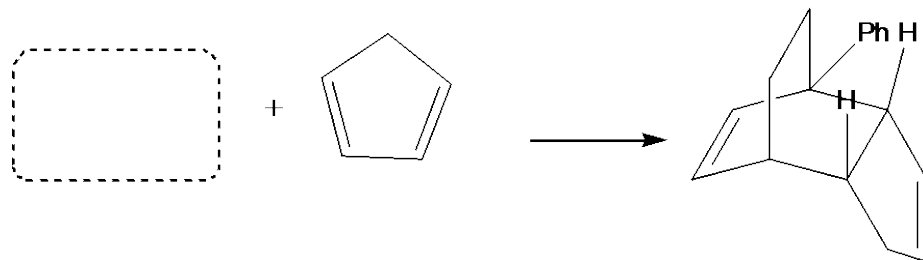
nacrtati konformacione formule prelaznih stanja



9. Data transformacija se odigravaju u dva koraka sigmatropnih premeštanja. Napisati reakcioni tok uključujući i prelazna stanja, broj elektrona i topologiju reakcija.



10. Dopunite reakcione sheme Diels-Alder-ovih reakcija stereohemijskim formulama:



6. Literatura

- Carey, F., Sundberg, R., *Advanced Organic Chemistry*, Plenum Press, New York, 1984.
- Clayden, J., Greeves, N., Warren, S., Wothers, P., *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York, 2001.
- Eliel, E., Wilen, S., Mander, L., *Stereochemistry of organic compounds*, John Wiley & Sons, New York, 1993.
- Fleming, I., *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley & Sons, London, 1976.
- Fleming, I., *Pericyclic Reactions*, Oxford University Press, New York, 2003.
- Jones, M., *Organic Chemistry*, 2nd Ed., W. W. Norton & Company, New York, 2000.
- Kagan, H., *Organska stereochemija*, Univerzitet u Beogradu, Hemijski fakultet, Beograd, 1995. Prevod – Stefanović, M., Mladenović, S.
- Kirby, A., *Stereoelectronic Effects*, Oxford University Press, New York, 2004.
- Mihailović, M., *Osnovi teorijske organske hemije i stereochemije*, Građevinska knjiga, Beograd, 1990.
- Morrison, R., Boyd, R., *Organic Chemistry*, Allyn and Bacon, INC., Boston, 1974.
- Pine, S., Hendrickson, J., Cram, D., Hammond, G., *Organska hemija*, Školska knjiga Zagreb, 1984. Prevod – Ranogajec, I.
- Raos, N., *Konformacijska analiza*, Školska knjiga, Zagreb 1988.
- Smith, M., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, 2001.
- Šunjić, V., *Simetrija graničnih orbitala i reaktivnost u organskoj hemiji*, Školska knjiga, Zagreb, 1979.
- Vollhardt, K., Schore, N., *Organska hemija*, Ed. Hajdigraf, Beograd 1996. Prevod – Šolaja, B.

7. Indeks

Indeks

A

Aksijalne interakcije
 Monoaksijalne, 106
 Višestruke diaksijalne, 106
 Aksijalne veze, 101
 Alder-ovo pravilo, 173
 A-napon, 104, 106
 Angularni supstituent, 125
 Anomerni centar, 136
Egzo-, 137
Endo-, 137
 Antarafacijalno, 171
 Anti-, 120, 125
anti-adicija, 55
 Antiklinalan, 69
 Antiperiplanaran, 69
 Asimetrična transformacija drugog reda, 51
 Asimetrična transformacija prvog reda, 51
 Asimetrični centar, 34

B

Baldwin-ova pravila, 141
 Bayer-ov napon, 71, 97
 Bowsprit, 102
 Bredt-ovo pravilo, 128
 Burgi-Dunitz-ov ugao, 149
 Burgi-Dunitz-ova putanja, 149

Č

Čvorni atomi, 120
 Čvrst rastvor, 27

C

Centar hiralnosti, 34
 CIP-sistem, 31
Cis, *trans*- izomerija, 32
 Cisoidni, 125
 Claisen-ovo premeštanje, 187
 Cope-ovo premeštanje, 187
 Cram-ovo pravilo, 148
 Curtin-Hamett-ov princip, 143

D

1,3-diaksijalna interakcija, 104
 Dekstrorotatorno, 24
 Dewar-Zimmerman-ova selekciona pravila, 180
 Diekvatorijalne interakcije, 106
 Dienofil, 171
 Dijastereotopne strane, 62
 Dijastereotopni ligand, 63, 65
 Diels-Alder-ova reakcija, 171
egzo-proizvod, 173
endo-proizvod, 173

Dipolarofil, 181
 Disrotacija, 163

E

Egzo-, 121
 Eklipsna konformacija, 78
 Ekvatorijalna ravan, 101
 Ekvatorijalne veze, 101
 Elektrostatičke interakcije, 74
 Elementi hiralnosti, 31
 Centar hiralnosti, 31, 34
 Osa hiralnosti, 31, 40
 Ravan hiralnosti, 31, 45
 Elementi simetrije, 21
 Centar simetrije (inverzije), 23
 Osa simetrije, 21, 22
 Ravan simetrije, 22
 Enantio selektivni katalizatori, 53
 Enantiomerni višak, 28
 Enantiotopne strane, 62
 Enantiotopni ligandi, 61, 65
Endo -tet, 142
Endo -trig, 142
Endo-, 120
Endo-dig, 142
 Enofil, 158
eritro-, 38
Exo-dig, 142
Exo-tet, 142
Exo-trig, 142

F

Fantomski atom, 31
 Felkin-Ahn-ov model, 149
 Felkin-ov model, 149
 Flagpole, 102
 Fürst-Plattner-ovo pravilo, 144

G

Gem-dialkil efekat, 140
 Geometrijska izomerija, 32
 Glava mosta, 119
 G-napon, 106
goš-, 69
goš-efekat, 85
goš-interakcija, 69, 104
 Grana, 119
 Grupa simetrije tačke, 23

H

α -Haloketonski efekat, 111
 Heterotopne strane, 62

- Heterotopni ligandi, 61, 65
Hiralna jedinjenja
 Aksijalno-, 31, 41
 Centro-, 31, 34
 Planarno-, 13, 31, 45
Hiralni centar, 34
Hiralni molekuli, 23
 Asimetrični, 23
 Disimetrični, 23
 Heterohiralni, 25
 Homohiralni, 25
Hiralnost, 21
 Helikoidna, 46
Homomorfni ligandi, 61
Homotopni ligandi, 64, 65
Hückel-ov sistem, 160
- I**
Inokulaciona metoda razlaganja racemata, 48
Interne kordinate, 69
 Dužina veze, 69
 Torzioni ugao, 69
 Ugao veze, 69
Intramolekulska elektrostaticka energija, 71, 74
Intramolekulske ciklizacione reakcije, 139
Inverse electron demand, 175
Inverzija konfiguracije, 55
- J**
Jonske reakcije, 155
- K**
Klyne-Prelog-ova nomenklatura, 70
Kondenzovana jedinjenja, 120
Konfiguracija, 29
 Alena, 40
 Alkilidencikloalkana, 42
 Ansa-jedinjenja, 45
 Apsolutna, 31
 Bifenila, 43
 Heksahelicena, 46
 Kumulena, 40
 Paraciklofana, 45
 Relativna, 29
 Spirana, 42
 Trans-ciklookten, 45
Konformacija
 Crown, 116
 Koverta, 114
 Lađa, 98, 116
 Lađa-lađa, 116
 Planarna, 114
 Polustolica, 99, 114
 Stolica 98, 115, 116
 Stolica-stolica, 116
 Uvijena kada, 99, 116
 Uvijena lađa 99, 116
 Uvijena lađa-stolica, 116
 Uvijena stolica, 115, 116
 Uvijena stolica-stolica, 116
Konformaciona analiza, 78
 Acikličnih nezasićenih jedinjenja, 90
 Acikličnih zasićenih ugljovodonika sa polarnim supstituentima, 84, 86
 Acikličnih zasićenih ugljovodonika, 78
 Bicikličnih jedinjenja, 119
 Cikličnih zasićenih jedinjenja, 97
 Cikloheksana, 98
 Cikloheptana i srednjih prstenova, 115
 Konjugovanih acikličnih jedinjenja, 94
 Monospirana, 119
 Šestočlanih prstenova sa trigonalno hibridizovanim atomima, 109
 Šestočlanih zasićenih heterocikličnih jedinjenja, 128
 Supstituisanih cikloheksana, 104
 Tro-, četvero- i petočlanih prstenova, 112
Konformaciona barijera, 79
Konformaciona energija, 71, 84, 106
Konformacioni izomeri, 78
Konformeri, 78
Konglomerat, 27
Konrotacija, 163
Kosa konformacija, 69
Kvaziracemat, 27
- L**
Lađa-aksijalne veze, 102
Lađa-ekvatorijalne veze, 102
Lennard-Jones-ov potencijal, 72
Levorotatorno, 24
London-ove sile, 72
- M**
Meta-potporni efekat, 43
Metoda preferencijalnog taloženja, 48
mezo-, 38
Minus-, 42
Möbius-ov system, 160
Molarna rotacija, 25
Molekulski modeli, 3
 Catalin-ovi, 3
 Cochrane-ovi, 3
 Courtauld-ovi, 3
 Dreiding-ovi, 3
 Fischer-Hirschfelder-Taylor-ovi, 3
 Godfrey-ovi, 3
 Kuglica i štapčić, 3
 Prentice-Hall-ovi, 3
 Skeletni, 3

- Stuart-Briegleb-ovi, 3
 Most, 119
 Mutarotacija, 136
- O**
 Operacije simetrije, 21
 Refleksija, 22
 Rotacija, 21
 Optička aktivnost, 24
 Optička čistoća, 28
 Optička rotaciona disperzija, 25
 Ozonoliza, 181
- P**
 Periciklične reakcije, 156-195
 [8+2] i [6+4] cikloadicija, 182
 “*en*”-reakcije, 158
 “*retroen*”-reakcije, 158
 1,3-dipolarne cikloadicije, 170, 180-182
 Cikloadicione, 156, 170-182
 Cikloeliminacija, 157, 195
 Cikloverzija, 157
 Elektrociklične, 156, 161-170
 Heletropne, 156, 170
 Reakcija transfera grupa, 158, 193
 Retroadicija, 157
 Retrocikloadicije, 157
 Sigmatropna premeštanja, 157, 183-191
 Pilot-atom, 45
 Pitzer-ov napon, 71
 Planarno-polarizovana svetlost, 24
Plus-, 42
 Pravilo maksimalne akumulacije nezasićenja, 173
 Pravilo posmatranja, 34
 Primarno preklapanje molekulskih orbitala, 75
 Prohiralna grupa, 62
 Prohiralni centar, 61
 Prohiralnost, 61, 63
Pro-R, *pro-S*, 62
 Prostereogeni ligand, 63
 Prostereoizomerizam, 61, 63
 Pseudoasimetrični centar, 39
 Pseudoekvatorijalan položaj, 112
 Pseudoaksijalni položaj, 112
 Pseudohiralni centar, 39
 Pseudorotacija, 114
- R**
R, *S*-Nomenklatura (sistem), 31
 Racemat, 27
 Razlaganje, 48
 Rezolucija, 48
 Racemizacija, 55
 Racemska modifikacija, 27
 Racemski oblik, 27
 Racemsko jedinjenje, 27
 Radikalne reakcije, 155
Re-, 62
 Rectus-, 34
 Red ose simetrije, 21
 Regioselektivnost, 174
 Rotameri, 78
- S**
 Savijne veze, 113
s-cis, 94
Se, 62
 Sekundarno preklapanje molekulskih orbitala, 75
 Sekvenciona pravila, 31
 Opšta, 31
 Posebna, 33, 34, 41, 46
 Simetričnost, 21
Sin-, 120, 125
sin-adicija, 55
 Sinklinalan, 69
 Singriplanaran, 69
 Sinster-, 34
 Solvaciona energija, 71, 74
 Specifična rotacija, 25
 Spoljašnje veze, 102
 Stepeničasta konformacija, 78
 Stereodeskriptor, 69
 Stereoelektronski efekti, 75
 Anomerni efekat, 75, 87, 132
 Cieplak efekat, 75
 Generalizovani anomerni efekat, 87
 Hiperkonjugacija, 75
 Rezonancija, 75
 Stereoformule, 5-17
 Dijagonalne, 15
 Fischer-ove, 16
 Haworth-ove, 17
 Klinaste, 5
 Newman-ove, 15
 Perspektivne, 15
 Stereogeni centar, 34
 Stereogeni element, 63
 Stereoizomeri, 26
 Anomeri, 136
 Atropoizomeri, 43
 Dijastereoizomeri (dijastereomeri), 26
 Enantiomeri, 26
 Epimeri, 37, 134
 Optički antipodi, 26
 Optički izomeri, 26
 Stereoselektivnost, 54, 58
 Dijastereoselektivnost, 58
 Enantioselektivnost, 58
 Stereospecifičnost, 54, 161, 172
 Sterna energija, 71

s-trans, 94
Suprafacijalno, 171

T

Tačkasta grupa simetrije, 23
Tansoidni, 125
Teorija aromatičnog prelaznog stanja, 159, 168, 180
Teorija korelacionih dijagrama, 159, 167, 178
Teorija graničnih orbitala, 159, 166, 176
Thorpe-Ingold-ov efekat, 140
Torkveselektivnost, 165
Torzioni napon, 71
Transanularni napon, 118
treo-, 39

U

Ugaoni napon, 71, 97
Ukupan napon, 71
U-napon, 106
Unutrašnje veze, 102

V

Van der Waals-ov poluprečnik, 3, 73
Van der Waals-ova interakcija, 72

W

Walden-ova inverzija, 55
Woodward-Hoffmann-ova pravila, 163, 171, 183, 191

Z

Z, *E*-izomerija, 32

8.Sadržaj

Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. MOLEKULSKI MODELI.....	3
1.2. STEREOFORMULE.....	5
1.2.1. <i>Klinaste formule</i>	5
1.2.2. <i>Perspektivne formule (dijagonalne, engleski: sawhorse projection)</i>	15
1.2.3. <i>Newman-ove formule</i>	15
1.2.4. <i>Fischer-ove formule</i>	16
1.2.5. <i>Haworth-ove formule</i>	17
1.2.6. <i>Međusobno konvertovanje stereoformula</i>	17
2. KONFIGURACIONA ANALIZA.....	19
2.1. HIRALNOST.....	21
2.1.1. <i>Elementi simetrije</i>	21
2.1.2. <i>Optička aktivnost</i>	24
2.2. STEREOIZOMERI.....	26
2.3. RACEMAT.....	27
2.4. KONFIGURACIJA.....	29
2.4.1. <i>Apsolutna konfiguracija</i>	31
2.4.1.3. <i>Konfiguracija aksijalnohiralnih jedinjenja</i>	40
2.5. RAZLAGANJE RACEMATA.....	48
2.6. POREKLO ENANTIOČISTIH JEDINJENJA U PRIRODI.....	53
2.7. DINAMIČKA STEREOHEMIJA.....	54
2.8. PROSTEREOIZOMERIZAM. PROHIRALNOST.....	61
3. KONFORMACIONA ANALIZA.....	67
3.1. DEFINISANJE PROSTORNOG RASPOREDA ATOMA U MOLEKULU. INTERNE KOORDINATE.....	69
3.2. UKUPNI NAPON MOLEKULA.....	71
3.3. STEREOELEKTRONSKI EFEKTI.....	75
3.4. KONFORMACIONA ANALIZA ACIKLIČNIH ZASIĆENIH UGLJOVODONIKA.....	78
3.5. KONFORMACIJE ACIKLIČNIH ZASIĆENIH MOLEKULA SA POLARNIM SUPSTITUENTIMA.....	84
3.5.1. <i>Konformacije 1,2-dihaloetana (XCH_2CH_2X)</i>	84
3.5.2. <i>Konformacije jedinjenja tipa $CH_3-X-CH_2CH_3$</i>	86
3.6. ANOMERNI EFEKAT.....	87
3.7. KONFORMACIJE ACIKLIČNIH NEZASIĆENIH JEDINJENJA.....	90

3.8. KONFORMACIJE KONJUGOVANIH ACIKLIČNIH JEDINJENJA	94
3.9. KONFORMACIONA ANALIZA CIKLIČNIH ZASIĆENIH JEDINJENJA	96
3.9.1. Konformaciona analiza cikloheksana	98
3.9.2. Konformacije tro-, četvoro- i petočlanih prstenova	112
3.9.3. Konformacije cikloheptana i srednjih prstenova	115
3.9.4. Konformacije monospirana	119
3.9.5. Konformacije bicikličnih jedinjenja	119
3.9.6. Konformacije šestočlanih zasićenih heterocikličnih jedinjenja	128
3.9.7. Konformaciona analiza glukoze	134
3.10. KONFORMACIJA I REAKTIVNOST	139
3.10.1. Intramolekulske ciklizacione reakcije	139
3.10.2. Reaktivnost aksijalnih i ekvatorijalnih supstituenata cikloheksana	143
3.10.3. Stereohemija nukleofilne adicije na karbonilnu grupu	146
4. PERIČIKLIČNE REAKCIJE	152
4.1. KLASIFIKACIJA PERIČIKLIČNIH REAKCIJA	154
4.2. TEORIJE PERIČIKLIČNIH REAKCIJA	158
4.2.1. Teorija graničnih orbitala (<i>Frontier Molecular Orbital Theory, FMO</i>)	158
4.2.2. Teorija korelacionih dijagrama (<i>Correlation of Molecular Orbital Symmetries</i>)	158
4.2.3. Teorija aromatičnog prelaznog stanja	158
4.3. ELEKTROCIKLIČNE REAKCIJE	160
4.3.1. Sterospecifičnost elektrocikličnih reakcija	160
4.3.2. Torqueselektivnost (<i>Torque selectivity</i>) elektrocikličnih reakcija	164
4.3.3. Primena teorije graničnih orbitala na termičku i fotohemijsku ciklizaciju 1,3-butadiena	165
4.3.4. Teorija korelacionih dijagrama molekularskih orbitala za elektrocikličko zatvaranje ciklobutenskog prstena	166
4.3.5. Teorija aromatičnog prelaznog stanja za elektrocikličnu reakciju 1,3-butadiena	167
4.4. CIKLOADICIONE REAKCIJE	169
4.4.1. Diels-Alder-ova reakcija. [4+2] cikloadicija	170
4.4.3. Primena teorije graničnih orbitala na [4+2] cikloadiciju	175
4.4.4. Korelacioni dijagram [4+2] cikloadicije	177
4.4.5. Primena teorije aromatičnog prelaznog stanja na [4+2] cikloadiciju	179
4.4.6. 1,3 Dipolarne cikloadicije	179
4.4.7. Termičke [8+2] i [6+4] cikloadicije	181
4.5. SIGMATROPNA PREMEŠTANJA	182
4.5.1. [1,n] Sigmatropna premeštanja	183

4.5.2. <i>[m,n]</i> Sigmatropna premeštanja	187
4.6. OPŠTI OBLIK WOODWARD-HOFFMANN-OVIH PRAVILA ZA SVE TIPOVE PERIKLIČNIH REAKCIJA	190
4.7. REAKCIJE TRANSFERA GRUPA (<i>GROUP TRANSFER REACTIONS</i>).....	192
4.8. ELIMINACIONE REAKCIJE	194
5. ZADACI	196
5.1. KONFIGURACIONA ANALIZA – ZADACI.....	197
5.2. KONFORMACIONA ANALIZA – ZADACI	202
5.3. PERIKLIČNE REAKCIJE – ZADACI.....	205
6. LITERATURA	210
7. INDEKS.....	212
INDEKS	213
8. SADRŽAJ.....	219
SADRŽAJ.....	221