

Sinteza, računalno modeliranje i fotokemija supstituiranih butadienskih kromofora

Poje, Margareta

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:113148>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Margareta Poje

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, lipanj 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Margareta Poje

SINTEZA, RAČUNALNO MODELIRANJE I FOTOKEMIJA
SUPSTITUIRANIH BUTADIENSKIH KROMOFORA

DIPLOMSKI RAD

Mentori: prof. dr. sc. Irena Škorić
dr. sc. Danijela Barić, viši znanstveni suradnik
Neposredni voditelj: Ana Grgičević, mag. appl. chem.

Članovi ispitnog povjerenstva:
prof. dr. sc. Irena Škorić
doc. dr. sc. Dragana Vuk
dr. sc. Ivana Šagud, znanstveni suradnik

Zagreb, lipanj 2020.

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za organsku kemiju Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu i na Zavodu za fizičku kemiju Instituta Ruđer Bošković.

Zahvaljujem svojim mentoricama profesorici dr. sc. Ireni Škorić i dr. sc. Danijeli Barić na odabiru teme, dragocjenim savjetima, velikoj pomoći i podršci u radu.

Zahvaljujem Ani Grgičević na vrijednoj pomoći u izradi eksperimentalnog dijela rada.

Sažetak

Sinteza, računalno modeliranje i fotokemija supstituiranih butadienskih kromofora

Butadienski kromofori sintetizirani su Wittigovom reakcijom kao smjese (*E*) i (*Z*) izomera te podvrgnuti intramolekularnoj fotokemijskoj reakciji u cilju dobivanja fotoprodukata s reaktivnom slobodnom dvostrukom vezom. Na fotoproduktima je provedena epoksidacija te otvaranje epoksidnog prstena s ciljem da se pripreve odgovarajući alkoholi. Računalnim modeliranjem posebno je istražena Wittigova reakcija za dobivanje butadienskih kromofora. Reakcija *o*-ksililen- α,α' -difosfonijevog bromida s cimetnim aldehidom i njegovim derivatima ima općenito nisku diastereoselektivnost pa nastaju (*E/Z*) smjese supstituiranih butadiena. Stereokemija bifunkcionalnog reagensa je slabo istražena. U slučaju dva neovisna propelerska stereocentra, očekuju se homokiralni (*P,P*)/(*M,M*) par i heterokiralna (*P,M*) *meso*-forma. Konformacijska analiza ilid-fosfonijeve vrste kvantno-kemijskim računima na temelju teorije funkcionala gustoće (DFT) pokazuje da je heterokiralna (*P,M*) *meso*-forma za 5,2 kcal/mol stabilnija od homokiralne (*M,M*)-forme. Intramolekularno transilidiranje modelirano je na *meso*-obliku. Prijelazno stanje za translokaciju karbaniona putem prijenosa protona lokalizirano je na plohi potencijalne energije te su njegova geometrija, kao i geometrije odgovarajućih minimuma, optimizirane. Karakteriziranje kratkih kontakata omogućuje identifikaciju nekonvencionalnih C–H \cdots π i C–H \cdots C⁻ intramolekularskih vodikovih veza koje određuju konformacije ilida. Struktura prijelaznog stanja za cikloadiciju dobivena računalnim modeliranjem pokazuje da prisutnost zaostale trifenilfosfonijeve soli u ključnom stereogenom stupnju Wittigove reakcije utječe na osobito nisku selektivnost u ovom redu polustabiliziranih ilida. Piramidalizacija karbaniona i unutarnja rotacija oko ilid-arilne veze važne su karakteristike. *Gauche* interakcija između fenilnoga *o*-položaja i atoma fosfora određuje preferiranu konformaciju benzilida (torzijski \angle P⁺CH–C_iC_o 110 – 140°) u prijelaznom stanju [2+2]-cikloadicije. Ova strukturna značajka vrijedi i za različite slučajeve opisane u literaturi. Sterička zapriječenost *gauche* usmjerenim fenilnim prstenom u neposrednoj blizini C–C veza koje tek počinju nastajati dobro objašnjava stereokemijski tijek reakcija.

Ključne riječi: Wittigova reakcija, diastereoselektivnost, mehanizam, stereokemija, supstituirani butadienski kromofori, teorija funkcionala gustoće (DFT), konformacijska analiza, propelerska kiralnost, transilidiranje, *gauche* efekt

Abstract

Synthesis, Computational Modeling and Photochemistry of Substituted Butadiene Chromophores

Butadiene chromophores prepared by Wittig reaction as mixtures of (*E*) and (*Z*) isomers were subjected to an intramolecular photochemical reaction with the intention to prepare products containing a reactive free double bond. The photoproducts were epoxidized and converted to the corresponding alcohols by ring opening. The synthesis of butadiene chromophores was thoroughly examined by computational modeling. Wittig reaction of *o*-xylylene- α,α' -diphosphonium bromide with cinnamaldehyde and related aldehydes generally proceeds with low diastereoselectivity to give an (*E/Z*) mixture of substituted butadienes. Stereochemistry of the bifunctional reagent has received little attention. For two independent propeller-shaped stereocenters, a homochiral (*P,P*)/(*M,M*) pair and heterochiral (*P,M*) *meso*-form, are to be expected. Conformational analysis of the ylide-phosphonium species by quantum-chemical calculations based on density functional theory (DFT) reveals that the heterochiral (*P,M*) *meso*-form is 5.2 kcal/mol more stable than the homochiral (*M,M*)-form. Computational modeling of intramolecular transylidation was performed on the *meso*-form. The transition state involved in carbanion translocation *via* proton transfer is localized on the potential energy surface, and its geometry, as well as geometries of corresponding minima, are optimized. Characterization of short contacts aids identification of unconventional C–H $\cdots\pi$ and C–H \cdots C[–] intramolecular hydrogen bonds that control the ylide conformations. Computationally obtained structures of the cycloaddition transition states show that the presence of the residual triphenylphosphonium salt in the key stereogenic stage of the Wittig reaction may be responsible for the particularly low selectivity in this series of semi-stabilized ylides. Carbanion pyramidalization accompanied by an internal rotation about the ylide-aryl bond are noteworthy features. The *gauche* interaction between the phenyl *o*-carbon and phosphorus atoms in benzylide exerts a control over the molecular conformation (torsion \angle P⁺CH[–]C_iC_o 110 – 140°) in [2+2] cycloaddition transition states. This structural trend holds true for various cases described in the literature. The steric hindrance in the region close to the incipient C–C bond formation by the *gauche* exposed phenyl moiety nicely accounts for the stereocourse of the reactions.

Key words: Wittig reaction, diastereoselectivity, mechanism, stereochemistry, substituted butadiene chromophores, density functional theory (DFT), conformational analysis, propeller chirality, transylidation, *gauche* effect

Sadržaj

1	Uvod	1
2	Opći dio	2
2.1	Wittigova reakcija	2
2.1.1	Fosfonijevi ilidi	2
2.1.2	Mehanizam Wittigove reakcije	3
2.1.3	Stereokemija prijelaznog stanja	4
2.1.4	Stereokemija trifenilfosfonijevih molekulskih propelera	6
2.1.5	Wittigove reakcije s bifunkcionalnim reagensima	7
2.2	Fotokemija butadienskih kromofora	9
2.3	Transformacije biciklo[3.2.1]oktadienskog prstena	10
2.4	Prirodni spojevi s biciklo[3.2.1]oktanskom/oktenskom jezgrom	12
3	Rezultati i rasprava	14
3.1	Uvod	14
3.2	Tipična sinteza butadienskih kromofora	14
3.2.1	Fotokemija butadienskih kromofora	16
3.2.2	Funkcionalizacija benzobiciklo[3.2.1]oktenskog derivata	17
3.3	Stereokemija <i>o</i> -ksililen- α,α' -difosfonijevog reagensa	20
3.4	Konformacijska analiza ilid-fosfonijevog kationa	22
3.4.1	Optimizirana konformacija (<i>M,M</i>)- <i>o</i> -ksililen- α,α' -fosfonij-ilida	23
3.4.2	Optimizirana konformacija (<i>M,P</i>)- <i>o</i> -ksililen- α,α' -fosfonij-ilida	25
3.4.3	Prijelazno stanje intramolekulskog transilidiranja	27
3.4.4	Transilidiranje u prisutnosti aldehida	28
3.5	Računalna analiza Wittigove reakcije	30
3.5.1	Reakcija cimetnog aldehida s trifenilfosfonijevim benzilidom	30
3.5.2	<i>Gauche</i> efekt u polustabiliziranim benzilidima	31
3.5.3	Wittigova reakcija s bifunkcionalnim <i>o</i> -ksililen- α,α' -fosfonij-ilidom	33
3.5.3.1	Stvaranje kompleksa reaktanata	34
3.5.3.2	Prijelazno stanje [2+2] cikloadicije	35
3.5.3.3	Transformacije oksafosfetanskog intermedijara	37
4	Eksperimentalni dio	40
4.1	Opće napomene	40

4.2	Sinteza 1,3-butadienskih derivata	40
4.3	Fotokemijska sinteza benzobiciklo[3.2.1]oktenskih derivata	43
4.4	Sinteza epoksida	44
4.5	Konverzija u alkohol otvaranjem epoksidnog prstena	46
4.6	Računalne metode	47
5	Zaključak	48
6	Literatura	50
7	Prilozi.....	57
8	Popis kratica	59
	Životopis	60

1 Uvod

Reaktivnost fosfonijevih ilida u Wittigovim reakcijama jako ovisi o naravi supstituenta na α -ugljikovom atomu. Iz *o*-ksililen- α,α' -difosfonijevog bromida izvodi se reagens koji u stereogenom stupnju reakcije zadržava jednu kationsku fosfonijevu skupinu. Ta bifunkcionalna struktura ističe se još manjom selektivnošću u redu i inače slabo selektivnih polustabiliziranih ilida. Stereokemija i mehanizam reakcija ove varijante slabo su istraženi. Poznavanje odnosa strukture i reaktivnosti važno je kako u proučavanju mehanizma reakcije tako i za fotokemijske transformacije butadienskih produkata.

Računalna kemija ima široku primjenu na gotovo svim područjima kemije kao vrijedna nadopuna eksperimentalnih istraživanja tako da je danas postala nezamjenjiva u teorijskom proučavanju mehanizama reakcija. Kvantno-kemijskim metodama mogu se provesti prilično točni računi s realističnim modelima reakcijskih sustava na različitim razinama teorije. Razvoj teorije funkcionala gustoće (engl. *density functional theory*, DFT) prati znatno povećanje broja objavljenih računalnih publikacija.

U okviru ovog diplomskog rada opisana je sinteza supstituiranih butadienskih kromofora, njihovih fotokemijskih produkata te epoksidnog i alkoholnog derivata. Mehanizam Wittigove reakcije istražen je računalnim modelima. Kvantno-kemijskim računom analizirane su geometrije prijelaznih stanja i međuprodukata te utjecaj strukture ilida na selektivnost reakcije. Ispitana je stabilnost homo- i heterokiralnog izomera, utjecaj kratkih kontakata na konformaciju te proces intramolekulskog transilidiranja koji je karakterističan za bifunkcionalni sustav ilid-kationskoga tipa.

2 Opći dio

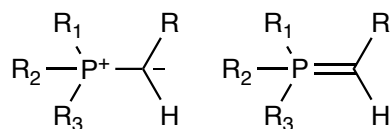
2.1 Wittigova reakcija

Georg Wittig je 1953. godine opisao regiospecifičnu i stereoselektivnu metodu za sintezu alkena reakcijom fosfornih ilida s aldehidima ili ketonima,^{1,2} utemeljenu na Staudingerovu otkriću ilida³ s početka stoljeća. Teško je naći i jedno područje organske sinteze u kojem Wittigova reakcija nije bila primijenjena. Iako danas postoje i druge strategije za sintezu alkena, Wittigova je metoda nezamjenjiva jer pruža mogućnost stereoselektivnoga spajanja dijelova dvostruke veze.

2.1.1 Fosfonijevi ilidi

Fosforilidi su strukture s formalnim pozitivnim i negativnim nabojima na susjednim atomima fosfora i ugljika; prikaz s dvostrukom vezom uglavnom se više ne upotrebljava (slika 2.1). Postoje različite teorije o naravi P–C veze u fosforilidima, od doniranja elektrona iz p-orbitale na ugljiku u jednu od dvije moguće akceptorske orbitale na fosforu koje su protuvezne s obzirom na druge ligande na fosforu pa sve do svinutih ("banana") veza.⁴

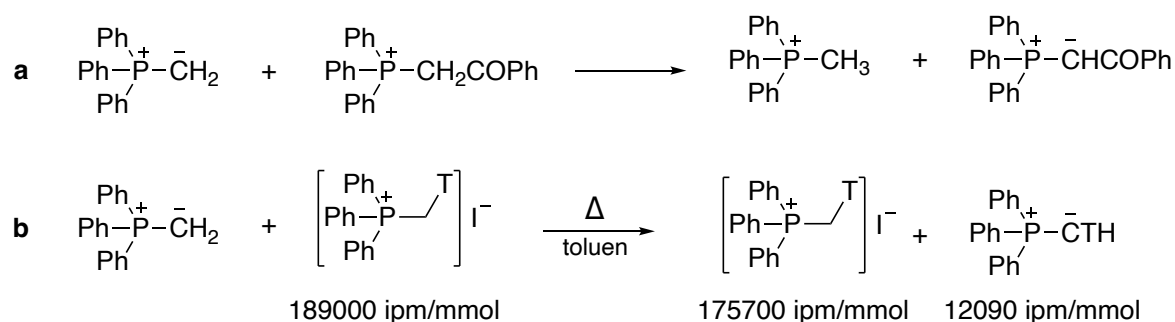
Pripravljaju se deprotoniranjem fosfonijevih soli jakim bazama. Izrazita oksofilnost fosfora i stvaranje jake P–O veze fosforin oksida pokretačke su sile reakcije. Najvažnija značajka Wittigove reakcije je visoka (*Z*)-selektivnost u reakcijama reaktivnih nestabiliziranih ilida s aldehidima ili ketonima. Za razliku od toga, u reakcijama stabiliziranih ilida općenito nastaju (*E*)-alkeni, dok polustabilizirani ilidi imaju nisku stereoselektivnost te daju smjese (*E*)- i (*Z*)-izomera. Stereoselektivnost ovisi i o reakcijskim uvjetima te ligandima na fosforu.



SLIKA 2.1 Vrste ilida. R₁₋₃ = alkil, aril; nestabilizirani (R = alkil), polustabilizirani (R = aril), stabilizirani ilidi (R = elektron-odvlačeća skupina)

Zanimljiva je Bestmannova metoda intermolekulskog transilidiranja (*Umylidierung*). Reakcijom nestabiliziranih ilida, koji djeluju kao baza, i fosfonijevih soli s elektrofilnim supstituentom na ugljiku dolazi do izmjene protona. Kvaterne fosfonijeve soli i fosfonijevi ilidi su kiselo-bazni par pa između njih dolazi do intermolekulskog transilidiranja. Bestmann je

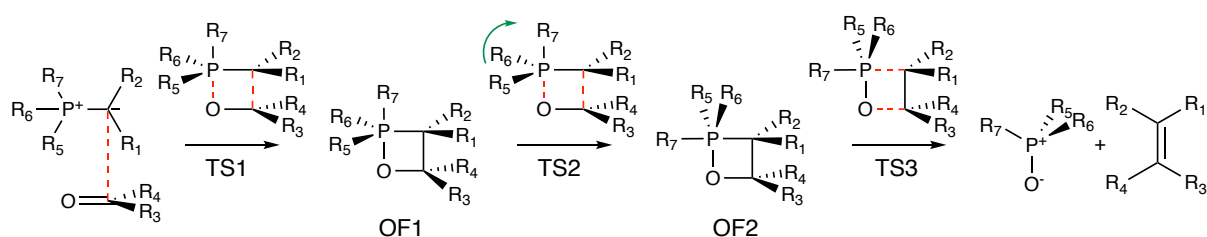
opisao da reakcija metilnitrifenilfosforana i fenaciltrifenil-fosfonijevog bromida daje fenacilid u visokom iskorištenju (shema 2.1a) i utvrdio hijerarhijski odnos "kiselih skupina" u fosfonijevim solima ($\text{PhCO} > \text{CO}_2\text{R} > \text{Ph} > \text{alkil}$). Reakcijom ilida i trifenilfosfonijevog prekursora označenog tricijem utvrdio je cca. 6%-tno transilidiranje (shema 2.1b).⁵



SHEMA 2.1 Bestmannova metoda intermolekulskog transilidiranja. **a** Reakcija nestabiliziranog ilida i soli stabiliziranog ilida. **b** Reakcija nestabiliziranog ilida i odgovarajuće soli označene tricijem

2.1.2 Mehanizam Wittigove reakcije

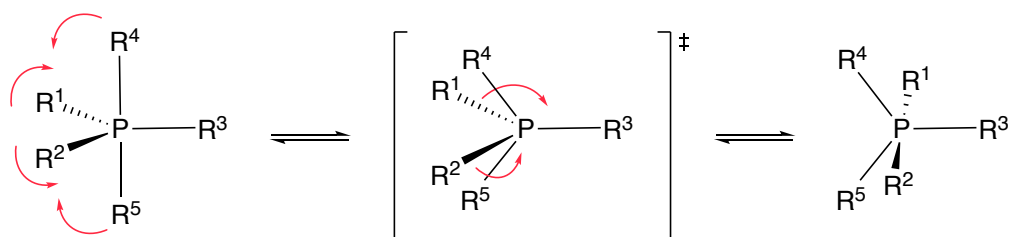
Brojna istraživanja mehanizma Wittigove reakcije snažno su utjecala na razvoj teorije i računalnih metoda. Danas je prihvaćeno da se reakcije bez prisutnosti litijevih soli odvijaju putem stvaranja oksafosfetanskoga intermedijara asinkronom cikloadicijom ilida i karbonilne komponente (P–O veza nastaje tek nakon C–C veze) te cikloreverzije u alken i fosfin-oksid (shema 2.2).^{6–9}



SHEMA 2.2 Opći mehanizam Wittigove reakcije

Nukleofilnom adicijom ilida na karbonilni ugljik preko prvog prijelaznog stanja (TS1) dolazi do stvaranja četveročlanog cikličkog intermedijara (OF1). Nakon toga slijedi niz kompleksnih transformacija. Izmjenjuju se aksijalni i ekvatorijalni ligandi fosfora s geometrijom trigonalne bipiramide. Atom kisika pseudorotacijom (TS2) zauzima nestabilniji ekvatorijalni položaj, a ugljik aksijalni (shema 2.3).^{10,11} U idućem prijelaznom stanju (TS3) slijedi cikloreverzija i ireverzibilni raspad u alken i fosfin oksid. Za razliku od nestabiliziranih,

kod polu- i stabiliziranih ilida cikloreverzija određuje brzinu reakcije. Struktura TS1 određuje stereokemiju produkta, a reakcija je pod kinetičkom kontrolom.

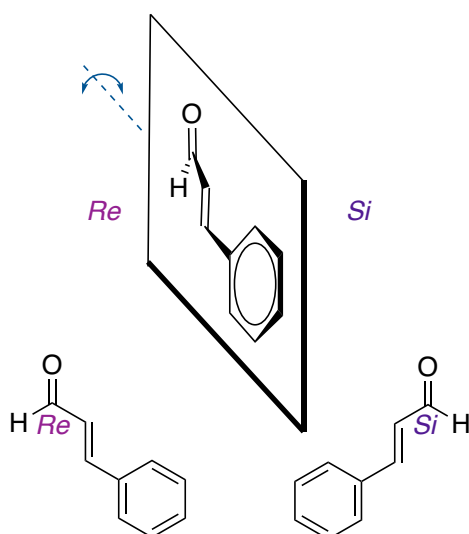


HEMA 2.3 Berryjev mehanizam pseudorotacije

Betaini, koje se dugo smatralo važnima u interpretaciji svih Wittigovih reakcija i pogrešno prikazivalo intermedijarima, mogu nastati samo uz litijeve soli, kao Li-kompleks u ravnoteži s oksafosfetanima. Vedejs i sur. eksperimentalno su potvrdili pomoću ^{31}P NMR kako su oksafosfetani jedini intermedijari koji se mogu detektirati u reakcijama s nestabiliziranim ilidima.¹² To je potkrijepljeno računalnim istraživanjima kojima su oksafosfetani identificirani kao jedini intermedijari. Najnoviji teorijski¹³ i eksperimentalni radovi^{6,14} potvrđuju hipotezu da su oksafosfetani ključni intermedijari u svim vrstama Wittigovih reakcija.^{8,15-17}

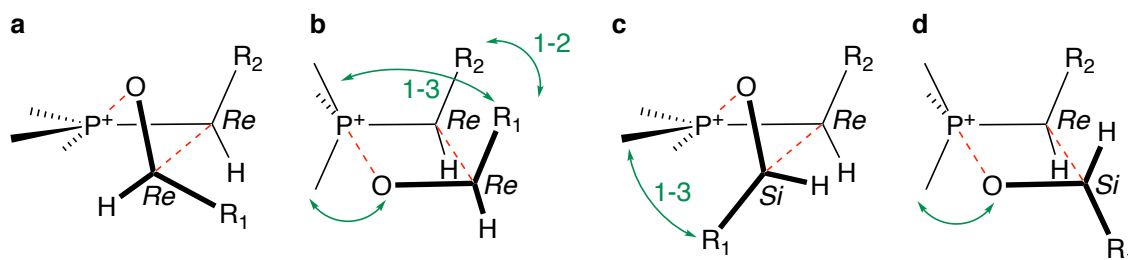
2.1.3 Stereokemija prijelaznog stanja

Enantiotopne plohe aldehida orijentiraju se prema minimalnim 1–2 i 1–3 steričkim interakcijama s ilidom i zauzimaju dvije orijentacije (slika 2.2).



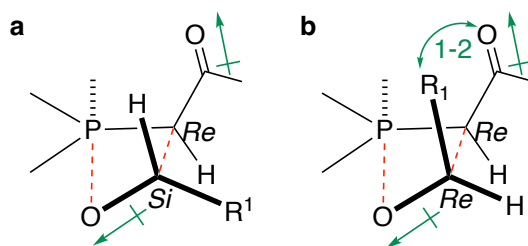
SLIKA 2.2 Prokiralne plohe *s-trans,trans*-cimetnog aldehida

Ortogonalno približavanje aldehida prema ravnini ilida u nastajanju adukta sterički je najmanje zahtjevno. Prema *Re*-ilidu usmjereni su atom vodika i jedan nevezni elektronski par kisika. Pri kontaktu jedna od dviju enantiotopnih strana aldehida zauzima najpovoljniju koplanarnu orijentaciju u odnosu na ilid. Četveročlano prijelazno stanje može zauzeti dvije konformacije: svinutu i planarnu. U svinutoj konformaciji supstituenti aldehida i ilida mogu biti u pseudoaksijalnim i pseudoekvatorijalnim položajima. Ako se ilidu približava aldehyd tako da je njegova *Re* strana okrenuta prema promatraču, u svinutoj konformaciji prijelaznog stanja minimalne su 1–2 interakcije između supstituenata R_1 i R_2 (slika 2.3a). Ovu konformaciju karakterizira razmjerno velik negativni pseudodiedarski kut ($O-C\cdots C-P$). Planarna konformacija prijelaznog stanja izrazito je nepovoljna zbog 1–2 i 1–3 interakcija (slika 2.3b). Svinuta konformacija očito nije povoljna za *Si*-aldehyd zbog vrlo jakih 1–3 interakcija R_1 s fenilnim ligandima na atomu fosfora (slika 2.3c). Kako bi se izbjegle te interakcije, prijelazno stanje poprima paralelnu orijentaciju s obzirom na *Re*-ilid. Paralelna orijentacija s malim pseudodiedarskim kutom (~ 0) u planarnoj konformaciji prijelaznog stanja nestabilnija je od svinute konformacije jer jedna fenilna grupa na atomu fosfora usmjerena prema aldehidnom kisiku priječi njegov pristup fosforu (slika 2.3d). Sterička zapriječenost prilaza kisika fosforu u stvaranju P–O veze u planarnoj konformaciji smatra se fizičkim uzrokom *cis*-diastereoselektivnosti u Wittigovoj reakciji nestabiliziranih i polustabiliziranih ilida.



SLIKA 2.3 Steričke interakcije u prijelaznom stanju nestabiliziranih ilida. *cis*-Selektivni oblik u **a** preferiranoj svinutoj i **b** nepovoljnoj planarnoj konformaciji; *trans*-selektivni oblik u **c** nepovoljnoj svinutoj i **d** malo povoljnijoj planarnoj konformaciji

Kod stabiliziranih ilida, uz steričke interakcije važne su i dipol-dipol interakcije. U ovom razredu najpovoljnija je antiparalelna orijentacija dvaju dipola, koja je moguća jedino u približno paralelnoj orijentaciji P–C veze i *Si* karbonila (slika 2.4a). Karakteristika ove stabilnije konformacije je manji pozitivni pseudodiedarski kut. Druga mogućnost je približavanje *Re* strane aldehida u kojoj su izrazito nepovoljne 1–2 interakcije (slika 2.4b). Mogućnost paralelnog pristupa P–C i C=O skupina stvara povoljne kinetičke uvjete za (*E*)-selektivnost.



SLIKA 2.4 Prijelazna stanja za stabilizirane ilide. **a** *trans*-Selektivni i **b** nepovoljni *cis*-selektivni oblik. Prikazane su približno antiparalelne orijentacije dipola

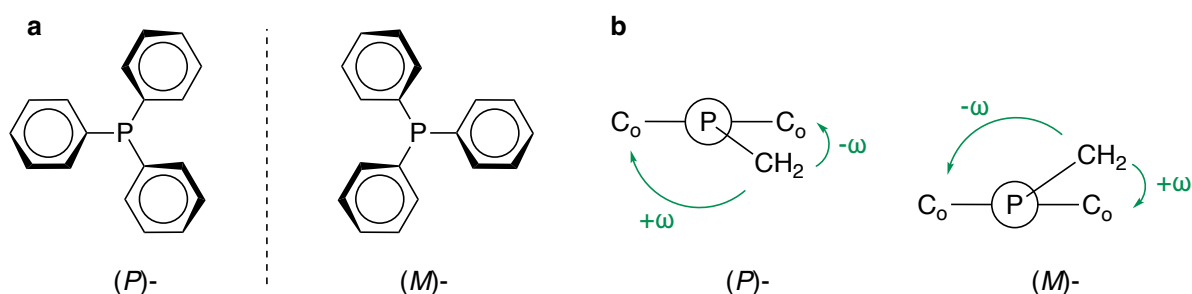
Stereokemija je definirana u prvom prijelaznom stanju. Geometrija liganada oko atoma fosfora bitno utječe na oblik prijelaznog stanja, a steričke i/ili dipol-dipol interakcije određuju energetski najpovoljniju konformaciju. Nakon formiranja prvog prijelaznog stanja stvoreni su svi preduvjeti koji određuju konačnu konfiguraciju alkena.

syn-Cikloadicija ($\pi 2_s + \pi 2_a$) koja slijedi mora imati antarafacijalnu komponentu. Daljnji tijek transformacije uključuje stereomutaciju i usklađenu *syn*-eliminaciju fosfin oksida uz stereoselektivni nastanak alkena.^{6,15,18–20}

2.1.4 Stereokemija trifenilfosfonijevih molekulskih propelera

Analiza kristalnih struktura različitih spojeva koji sadrže trifenilfosfinski ligand pokazala je da svi imaju heličnu kiralnost pa su zato trifenilfosfonijevi propeleri stereogeni centri.²¹ Schlosser je pomoću tog svojstva pokušao objasniti stereoelektivnost Wittigove reakcije. Pretpostavio je da u prvom prijelaznom stanju postoje odbojne interakcije između supstituenata uz karbonilnu skupinu i vodikovih atoma na *ortho* ugljikovim atomima susjednih fenilnih skupina koje izlaze iz ekvatorijalne ravnine trigonalne bipiramide. Fenilna skupina u blizini aldehidnog vodika iskrece se iz ravnine za oko 10°, ona uz sterički zahtjevniji supstituent za oko 50°, dok je treća okomita na ravninu četveročlanog prstena koji nastaje. Model prilično dobro predviđa stereoselektivnost reakcija nestabiliziranih, ali ne i stabiliziranih ilida.^{7,22,23}

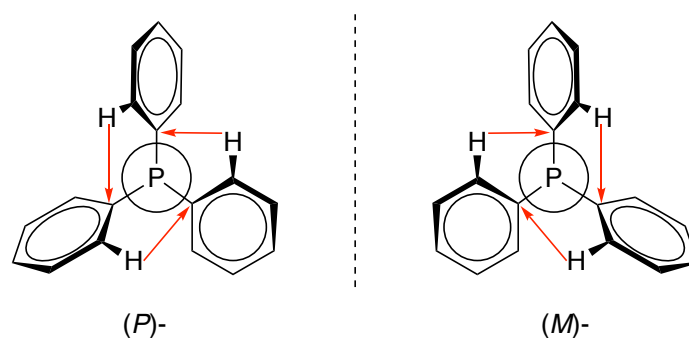
Prema CIP pravilu heliciteta, enantiomorfne konformacije se označuju *P* (smjer kazaljke na satu, desna ili plus) ili *M* (suprotni smjer od kazaljke na satu, lijeva ili minus).²⁴



SLIKA 2.5 **a** Enantiomeri trifenilfosfinskog propelera (projekcija uzduž P–C osi). **b** Diedarski kutovi koji odgovaraju (P)- i (M)-konformacijama

Iako trifenilfosfonijev propeler ima tri stereogena fenila, sukladno principu usklađenih rotora energetski najpovoljnija je konformacija u kojoj su svi fenili istog kiralnog tipa; (P,P,P) ili (M,M,M).^{25–27} Takva konformacija s minimalnim steričkim smetnjama označava se kao (P)- ili (M)- kad su svi supstituenti na stereogenoj fosfonijevoj skupini istoga tipa (slika 2.5).

Interkonverzija enantiomornih oblika rotacijom fenilnih prstenova oko P–C_i* veza je nisko energetski proces ($\Delta G^*_{\text{rač}} = 5 \text{ kcal mol}^{-1}$).²⁸ Trifenilfosfinski ligand česti je strukturni motiv. Posebnu ulogu u stabilizaciji propelerske strukture imaju privlačne CH $\cdots\pi$ interakcije između *ortho* fenilnog protona i *ipso* ugljikovog atoma susjednog prstena. Ove interakcije određuju kiralnost trifenilfosfonijevog propelera (slika 2.6).



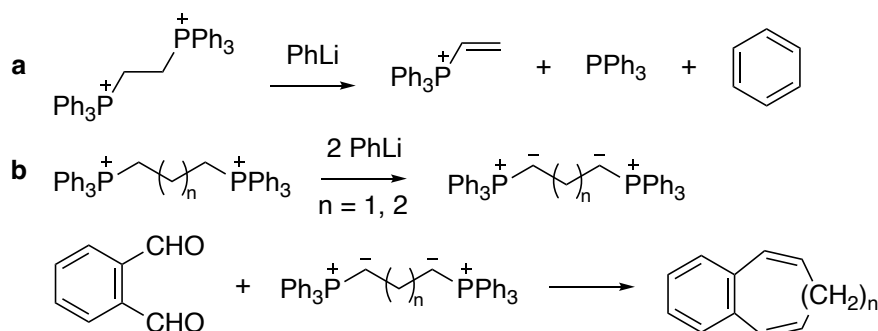
SLIKA 2.6 CH $\cdots\pi$ interakcije koje određuju kiralnost trifelnilfosfonijevog propelera

2.1.5 Wittigove reakcije s bifunkcionalnim reagensima

Bifunkcionalni ilidi pripremljeni iz odgovarajućih 1,3- i 1,4-difosfonijevih soli premoštenih propilnim i butilnim lancima poslužili su u sintezi benzocikloheptatriena i benzociklooktatriena. Vicinalni diilidi ne mogu se pripraviti jer dolazi do reakcije slične

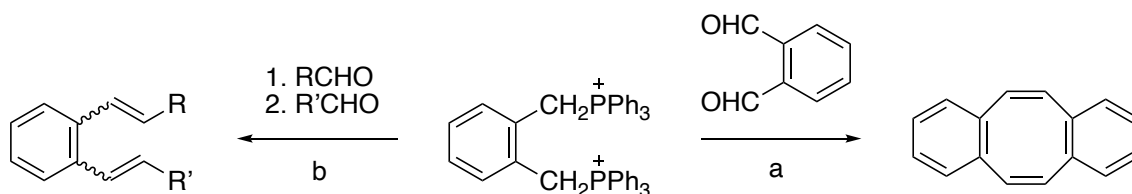
* C_i je *ipso* atom ugljika fenilnog prstena koji je vezan na fosfor.

Hofmannovoj eliminaciji kvaternog amonijevog hidroksida i nastaje trifenil-vinil fosfonijeva sol (shema 2.4a). S analogima $n > 0$ nastaju bis-ilidi (shema 2.4b).²⁹



SHEMA 2.4 Reakcije bifunkcionalnih difosfonijevih soli. **a** Eliminacija trifenilfosfina iz vicinalne difosfonijeve soli. **b** Priprava bifunkcionalnog diilida i sinteza benzocikloheptatriena i benzociklooktatriena

Posebno mjesto među različitim tipovima Wittigovih reagensa pripada bifunkcionalnim strukturnim tipovima. *o*-Ksililen- α,α' -difosfonijeva sol (shema 2.5a) u reakciji s *o*-ftalaldehidom daje dibenzo[*a,e*][8]anulen i srodne anulene.³⁰



SHEMA 2.5 Reakcije bifunkcionalnog Wittigovog reagensa. **a** 2 eq LiOEt/DMF **b** 1 eq NaOEt/EtOH u svakom stupnju. R, R' = stiril, heteroaril, H.

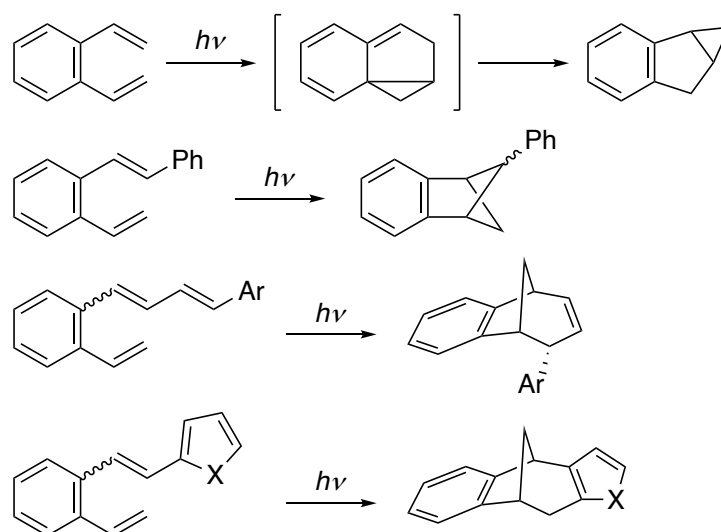
U našem laboratoriju istražuju se sinteze derivata *o*-divinilbenzena (shema 2.5b) koji daju osobito zanimljive fotoprodukte. U ovoj dvostrukoj Wittigovoj reakciji redovito nastaju smjese (*E*)- i (*Z*)-izomera u podjednakim omjerima (oko 50:50).³¹

U tim reakcijama difosfonijeva sol se dodatkom jednog ekvivalenta baze prevodi u ilid-trifenilfosfonijevu sol pa se u tom stupnju bitno razlikuje od ilida u uobičajenim Wittigovim reakcijama. Dakle, jedan kiseli proton zaostaje u reagensu. To može biti u vezi s neselektivnom konverzijom u odgovarajuće butadienske derivate.

2.2 Fotokemija butadienskih kromofora

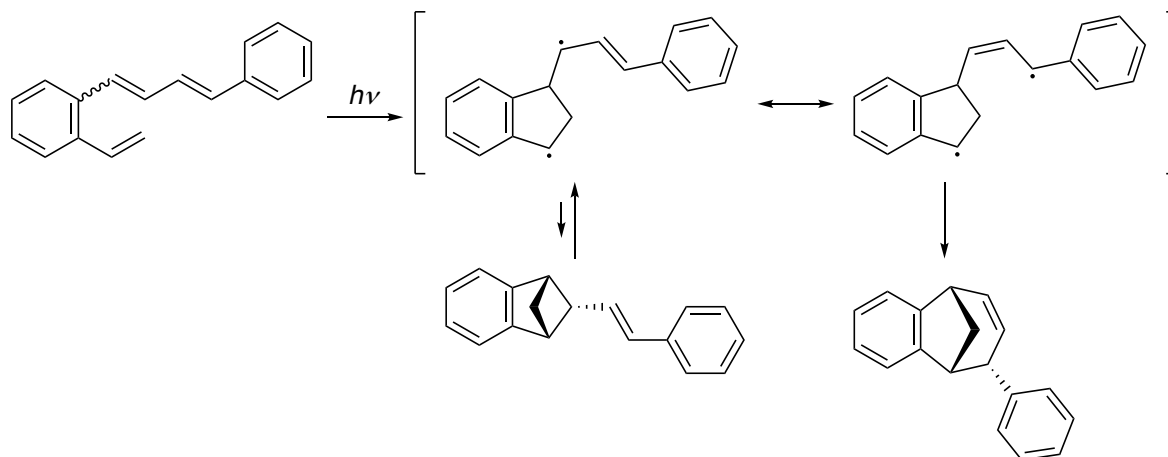
Iz *o*-ksililen- α,α' -difosfonijeve soli pripravljeni monoilid reagira u prvom stupnju s odgovarajućim aldehidom pri čemu nastaju derivati *o*-divinilbenzena. Ti spojevi sadrže heksatrienski sustav koji može dati različite ciklizacijske produkte (shema 2.6). Središnja dvostruka veza heksatrienskog sustava dio je aromatskog prstena. Tako je iz polaznog spoja pripravljen benzobiciklo[3.1.0]heksan [4 + 2]-cikloadicijom.^{32,33}

U okviru opsežnih studija na području fotokemije *o*-divinilbenzenskih derivata s različitim supstituentima dobiveni su novi uvidi u reaktivnost tih sustava. Na primjer, fenil-supstituirani analogon daje 2,3-benzobiciklo[2.1.1]heksan,³⁴ a reakcijom butadienskih sustava nastaju *endo*-izomeri 6,7-benzobiciklo[3.2.1]okt-2-ena.³¹ Ako je *o*-divinilbenzen supstituiran heteroarilnom skupinom (npr. furan, tiofen, pirol, piridin itd.), dvostruka veza heteroarila sudjeluje u fotocikloadiciji, što znatno proširuje spektar novih struktura u tom redu.³⁵⁻⁴³



HEMA 2.6 Fotoprodukti derivata *o*-divinilbenzena. X = O, S, NH

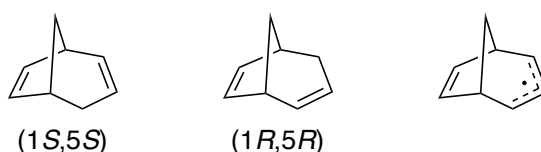
Predloženi mehanizam intramolekulske fotocikloadicije u slučaju stiril-supstituiranog *o*-divinilbenzena prikazan je u shemi 2.7. Pobuđivanjem nastali vicinalni biradikali reorganiziraju se u 1-indanil-3-fenalil biradikal koji je stabiliziran rezonancijom. Produkti nastaju ciklizacijom uz stereoelektronsku kontrolu. Iz fenalil/benzil^{44,45} stabiliziranog 1,4-biradikala može se izvesti 2,3-benzobiciklo[2.1.1]heksanski, a iz 1,6-biradikala 6,7-benzobiciklo[3.2.1]okt-2-enski prsten.^{46,47}



HEMA 2.7 Mehanizam intramolekulske fotocikloadicije pri 350 nm

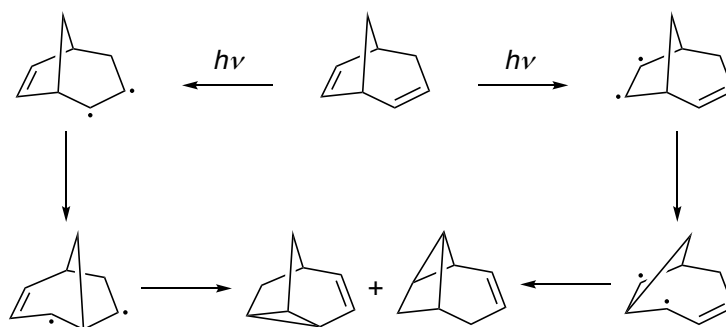
2.3 Transformacije biciklo[3.2.1]oktadienskog prstena

Zanimljivo je da se alilni izomeri odnose kao enantiomorfni par (slika 2.7).



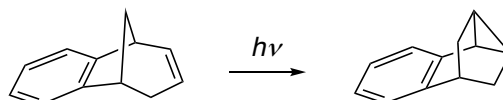
SLIKA 2.7 Enantiomorfni izomeri biciklo[3.2.1]oktadiena i alilni radikal

Alilni radikali izvedeni iz biciklo[3.2.1]oktadiena ili odgovarajućeg benzo-analoga ispitani su ESR spektroskopijom.⁴⁸ Izomerizacija biciklo[3.2.1]oktadiena uz senzibilizator daje smjesu triciklo[3.2.1.0^{2,7}]okt-3-ena i triciklo[5.1.0.0^{5,8}]okt-2-ena. Ista smjesa nastaje i bez senzibilizatora, no u različitim omjerima. Mehanizam uključuje tripletna stanja biradikala (shema 2.8), a u reakciji ne dolazi do apstrakcije protona, što je potvrđeno označavanjem deuterijem i NMR spektroskopijom.⁴⁹



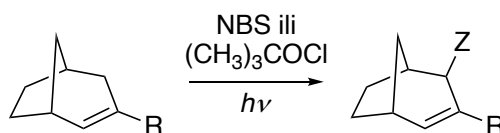
HEMA 2.8 Mehanizam fotoizomerizacije biciklo[3.2.1]oktadiena

6,7-Benzobiciklo[3.2.1]okta-2,6-dien obasjavanjem pri valnoj duljini od ~260 nm direktno ili uz senzibilizator lako se prevodi u 3,4-benzotriciklo[3.2.1.0^{2,7}]oktan (shema 2.9).⁵⁰ Triciklooktanski produkt nastaje di- π -metanskim pregrađivanjem.^{51,52}



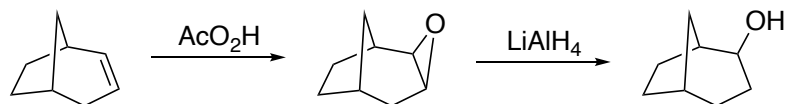
SHEMA 2.9 Di- π -metansko pregrađivanje

Fotohalogeniranjem biciklo[3.2.1]okt-2-ena i derivata (shema 2.10) nastaje isključivo *exo*-izomer 4-halobiciklo[3.2.1]okt-2-ena.⁵³



SHEMA 2.10 Fotohalogeniranje biciklo[3.2.1]okt-2-ena. **R** = H, Br, Ph; **Z** = Br, Cl

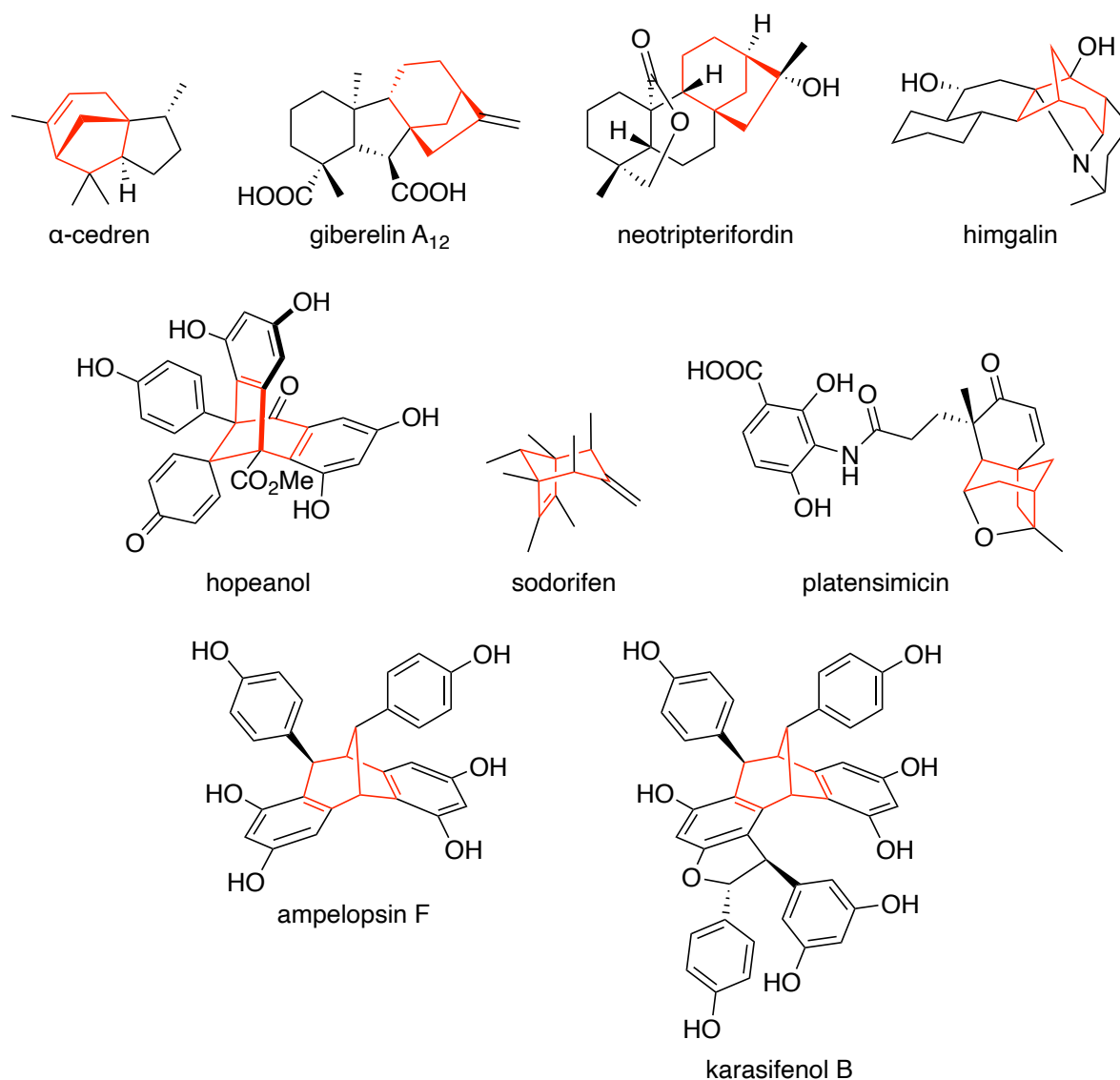
Epoksidacijom biciklo[3.2.1]okt-2-ena također nastaje samo *exo*-epoksid koji redukcijom daje *exo*-biciklo[3.2.1]oktanol (shema 2.11).⁵⁴



SHEMA 2.11 Sinteza epoksidnog i alkoholnog derivata biciklo[3.2.1]okt-2-ena

2.4 Prirodni spojevi s biciklo[3.2.1]oktanskom/oktenskom jezgrom

Veliki broj farmakološki aktivnih prirodnih spojeva sadrži biciklo[3.2.1]oktansku jezgru (slika 2.8). Među njima ističu se giberelini, diterpenski hormoni koji reguliraju rast i razvoj biljaka. Najvažniji predstavnik je giberelinska kiselina koja je izolirana iz gljive *Gibberella fujikuroi*.⁵⁵



SLIKA 2.8 Prirodni spojevi s biciklo[3.2.1]oktanskom/oktenskom jezgrom

Seksviterpen α -cedren izoliran je iz cedra.⁵⁶ Neotripterifordin je diterpenski lakton s anti-HIV djelovanjem koji pripada skupini kaurenoida. Corey i Liu opisali su stereoselektivne sinteze biciklo[3.2.1]oktanske podjedinice, koja se nalazi u kaurenoidima i giberelinima.⁵⁷ Himgalin djeluje kao antagonist muskarinskih receptora, a spada u red kompleksnih

policikličkih alkaloida. Zbog interesantne biološke aktivnosti, razvijena je njegova totalna sinteza.⁵⁸ Hopeanol je polifenol s citostatskim djelovanjem izoliran iz tropskog drveta *Hopea exalata*. Nicolaou i suradnici opisali su njegovu totalnu sintezu.⁵⁹ Platensimicin je metabolit *Streptomyces platensis*. Blokira biosintezu masnih kiselina kod bakterija i kao takav ima antibiotsko djelovanje.⁶⁰ Sodorifen je hlapljivi spoj kojeg emitira rizobakterija *Serratia plymuthica*. Ovaj terpenški metabolit sadrži neuobičajenu biciklo[3.2.1]oktansku strukturu s metilnim skupinama i jednom metilenskom.^{61–63}

Neki oligomeri resveratrola (ampelopsin F i G, karasifenol B, vaticanol C) sadrže nezasićenu biciklo[3.2.1]oktansku jezgru. Te oligostilbenoidne metabolite, koji pripadaju skupini fitoaleksina, proizvode različite vrste biljaka, a služe za obranu od infekcija.⁶⁴

Fotokemijske reakcije prikladne su za dobivanje kompleksnih i neobičnih strukturnih motiva koje je teško pripremiti drugim metodama organske sinteze. To stvara nove perspektive u sintezi prirodnih spojeva i biološki aktivnih strukturnih tipova.^{65,66}

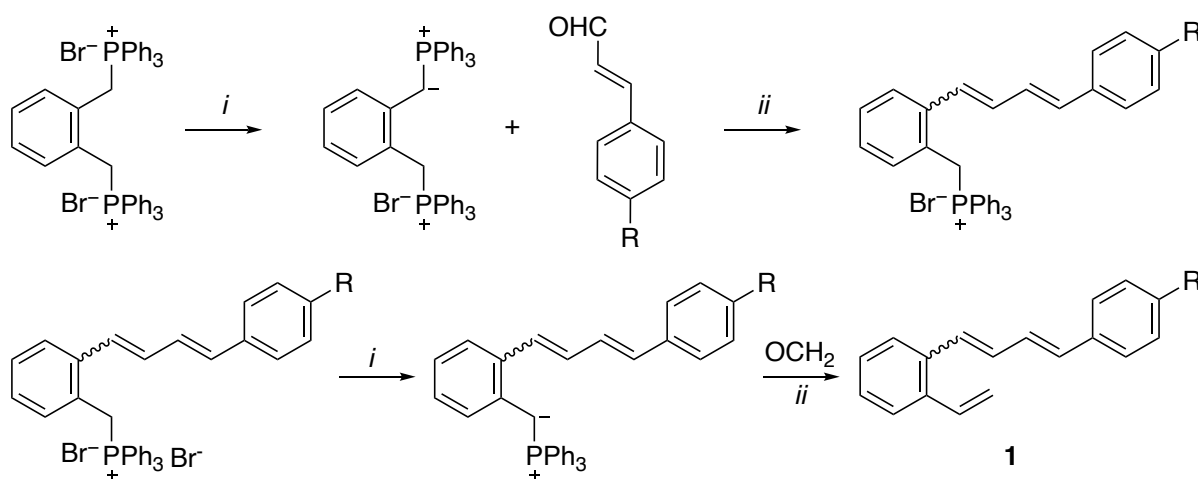
3 Rezultati i rasprava

3.1 Uvod

o-Ksililen- α -ilido- α' -fosfonijev kation ima posebno mjesto u skupini ilida polustabiliziranog tipa koji općenito pokazuju nisku selektivnost. Vrijednosti *Z/E* variraju u širokom rasponu 70/30 – 42/58.^{6,67} U reakcijama pripreme alkena iz takvih polustabiliziranih ilida i α,β -nezasićenih aldehida redovito se opaža niska *Z/E* selektivnost u rasponu od 50/50 do 53/47. Poznavanje stereoselektivnosti reakcija u ovom redu važno je za studij mehanizma fotokemije supstituiranih butadienskih kromofora. U okviru ovog diplomskog rada ispitane su tipične reakcije pripreme supstituiranih butadiena.

3.2 Tipična sinteza butadienskih kromofora

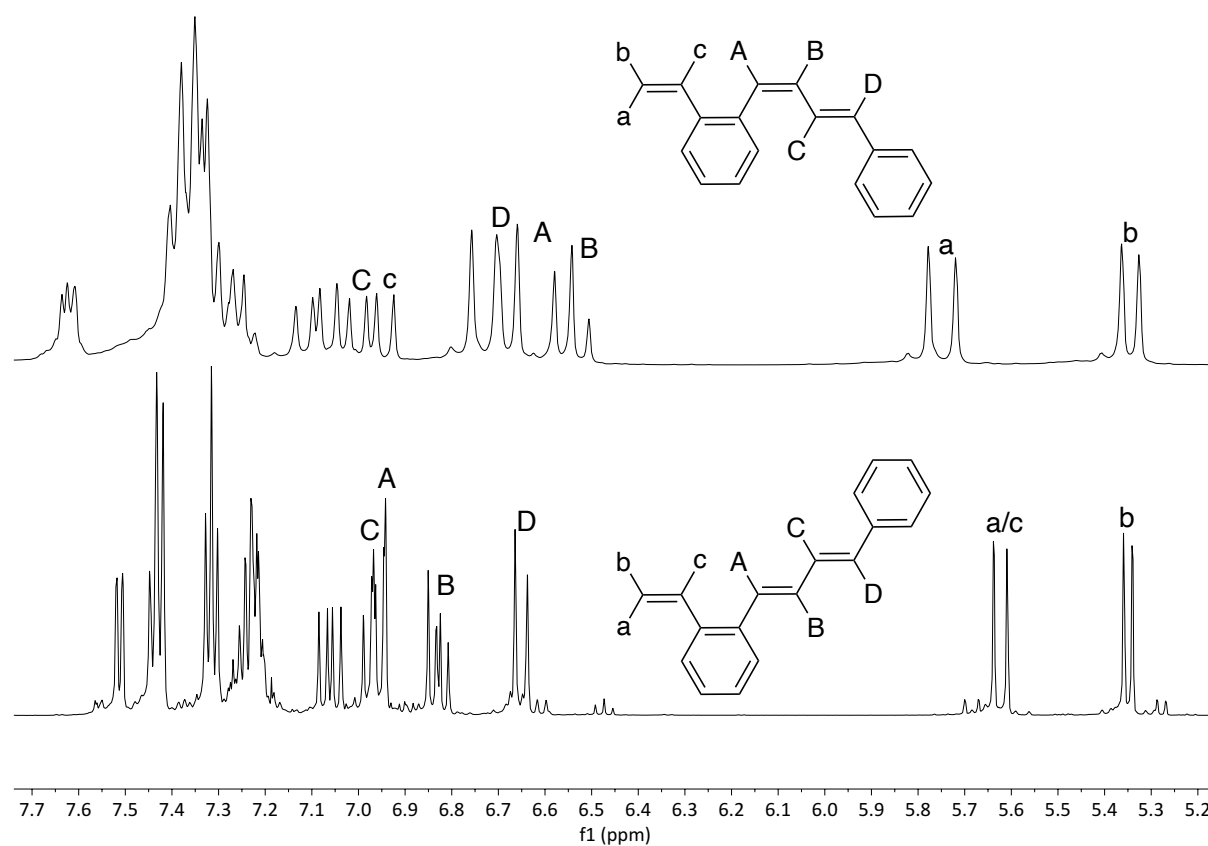
o-Ksililen- α,α' -difosfonijev bromid prevodi se u ilid-fosfonijev bromid koji reagira *in situ* s cimetnim aldehydom ili njegovim *p*-metoksi derivatom te nastaje smjesa (*E*)- i (*Z*)-alkena (shema 3.1). Iako po strukturi pripada skupini polustabiliziranih ilida, od uobičajenih predstavnika razlikuje se po tome što u kritičnom stupnju reakcije sudjeluje ilid-kationska struktura.



HEMA 3.1 Tipična Wittigova reakcija s *o*-ksililen- α,α' -difosfonijevom soli. *i* = NaOEt/EtOH, -NaBr; *ii* = -Ph₃P=O; R = H (**1a**), OMe (**1b**)

Produkti su karakterizirani kemijskim i spektroskopskim metodama, a *E/Z* selektivnost određena NMR spektroskopijom. Polureakcija je kemijski model za računalni studij interakcije bifunkcionalnog polustabiliziranog ilida s α,β -nezasićenim aldehydom.

Slika 3.1 prikazuje dijelove ^1H NMR spektara (*Z,E*)- i (*E,E*)-izomera butadienskog derivata **1a**. Spektar (*Z,E*)-**1a** pokazuje dublet dubleta protona **C** na 7,03 ppm, koji se spreže s protonima **B** ($J_{\text{BC}} = 11,3$ Hz) i **D** ($J_{\text{CD}} = 15,6$ Hz). Dublet dubleta na 6,91 ppm potječe od protona **c** koji se spreže s **a** ($J_{\text{ac}} = 17,5$ Hz) i **b** ($J_{\text{bc}} = 11,2$ Hz). Proton **D** pokazuje dublet na 6,69 ppm spregnut s protonom **C** ($J_{\text{CD}} = 15,6$ Hz). Proton **A** je dublet na 6,62 ppm, a spreže se s **B** ($J_{\text{AB}} = 11,2$ Hz). Triplet protona **B** oko 6,50 ppm ima konstantu sprege $J = 11,2$ Hz. Dublet dubleta na 5,70 ppm pripada protonu **a** koji se spreže s **c** ($J_{\text{ac}} = 17,5$ Hz) i **b** ($J_{\text{ab}} = 1,2$ Hz). Proton **b** pokazuje dublet dubleta na 5,29 ppm i spreže se s **c** ($J_{\text{bc}} = 11,2$ Hz) i **a** ($J_{\text{ab}} = 1,2$ Hz).

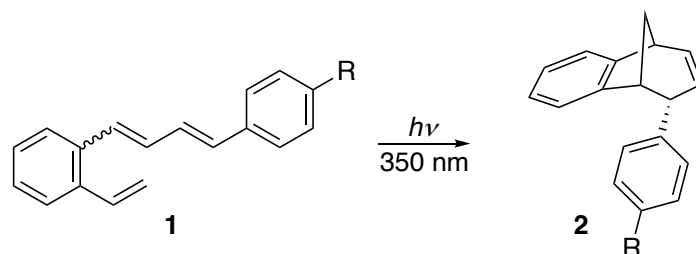


SLIKA 3.1 Dijelovi ^1H NMR spektara (*Z,E*)- i (*E,E*)-izomera butadienskog derivata **1a**

U spektru (*E,E*)-**1a** na 6,97 ppm vidi se dublet-dubleta protona **C** koji se spreže s protonima **B** ($J_{\text{BC}} = 10,5$ Hz) i **D** ($J_{\text{CD}} = 15,8$ Hz). Dublet protona **A** je na 6,95 ppm ($J_{\text{AB}} = 15,4$ Hz). Dublet-dubleta na 6,83 ppm pripada protonu **B** koji se spreže s protonima **A** ($J_{\text{AB}} = 15,4$ Hz) i **C** ($J_{\text{BC}} = 10,5$ Hz). Dublet na 6,65 ppm potječe od protona **D** koji se spreže s protonom **C** ($J_{\text{CD}} = 15,8$ Hz). Protoni **a** pokazuje dublet-dubleta na 5,62 ppm. Proton **a** spreže se s protonima **c** ($J_{\text{ac}} = 17,4$ Hz) i **b** ($J_{\text{ab}} = 1,2$ Hz). Proton **c** spreže se s **a** ($J_{\text{ac}} = 17,4$ Hz) i **b** ($J_{\text{bc}} = 11,0$ Hz). Proton **b** daje dublet-dubleta na 5,35 ppm ($J_{\text{bc}} = 11,0$ Hz, $J_{\text{ab}} = 1,2$ Hz).

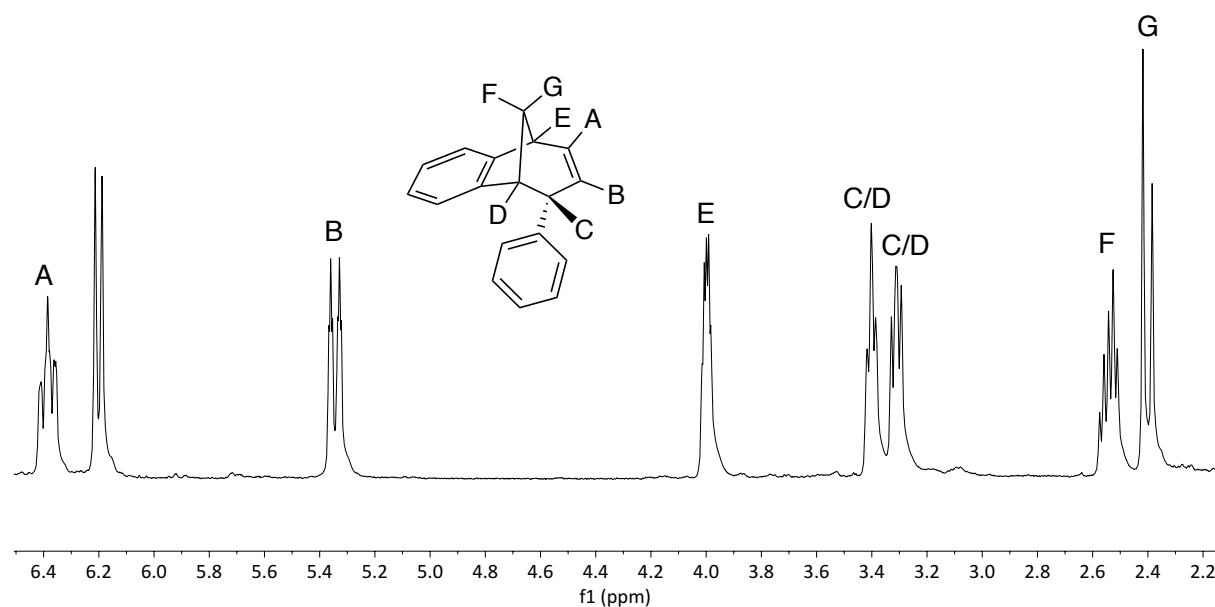
3.2.1 Fotokemija butadienskih kromofora

Biciklo[3.2.1]oktenski derivati pripravljeni su intramolekulskom fotocikloadicijom pri 350 nm (shema 3.2). Produkt je karakteriziran NMR spektroskopijom.



HEMA 3.2 Intramolekulska fotocikloadicija pri 350 nm. **R** = H (**2a**), OMe (**2b**)

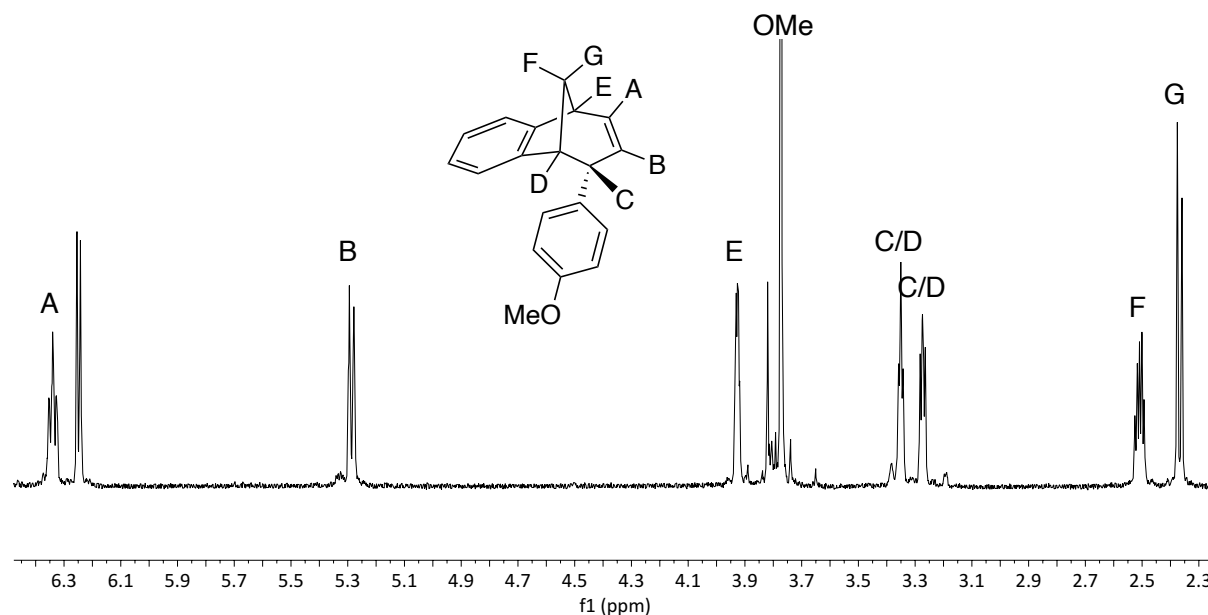
U ^1H NMR spektru spoja **2a** (slika 3.2) vidi se dublet-dubleta-dubleta protona **A** na 6,37 ppm koji potječe od sprege s protonima **B** ($J_{\text{AB}} = 9,5$ Hz), **E** ($J_{\text{AE}} = 6,0$ Hz) i **C** ($J_{\text{AC}} = 2,5$ Hz). Proton **B** daje dublet-tripleta na 5,33 ppm koji potječe od sprege s protonima **A** i **C** ($J_{\text{BC}} = 2,5$ Hz). Proton **E** je multiplet na 3,98 ppm. Signali protona **C/D** nalaze se kod 3,38 ppm (t, $J = 4,7$ Hz) i 3,29 ppm (dd, $J = 6,0; 4,7$ Hz). Proton **F** je dublet-tripleta na 2,52 ppm ($J = 9,9$ Hz; 4,7 Hz), a **G** dublet na 2,38 ppm ($J = 9,9$ Hz).



SLIKA 3.2 Dio ^1H NMR spektra fotoproducta **2a**

^1H NMR spektar spoja **2b** (slika 3.3) vidi se multiplet protona **A** između 6,32 i 6,36 ppm. Proton **B** daje dublet-tripleta na 5,28 ppm ($J = 9,6; 2,6$ Hz), a proton **E** multiplet između 3,91 i 3,94 ppm. Singlet na 3,77 ppm potječe od metoksi skupine. Signali protona **C/D** su triplet

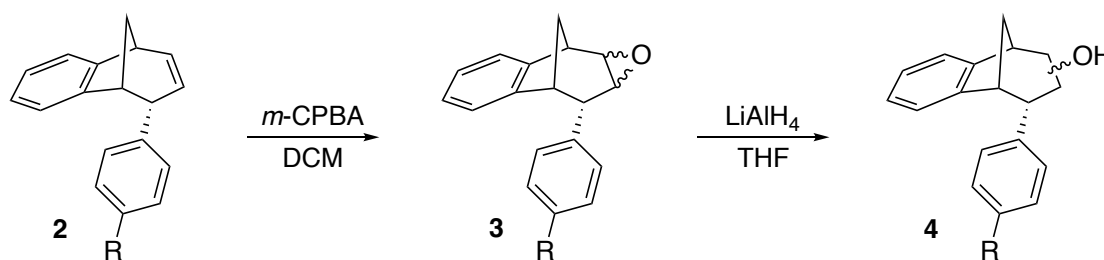
na 3,35 ppm ($J = 4,5$ Hz) i dublet-dubleta na 3,27 ppm ($J = 6,3; 4,7$ Hz). Proton **F** daje multiplet u području 2,49 – 2,53 ppm, a **G** dublet na 2,37 ppm ($J = 9,9$ Hz).



SLIKA 3.3 Dio ^1H NMR spektra fotoprodukta **2b**

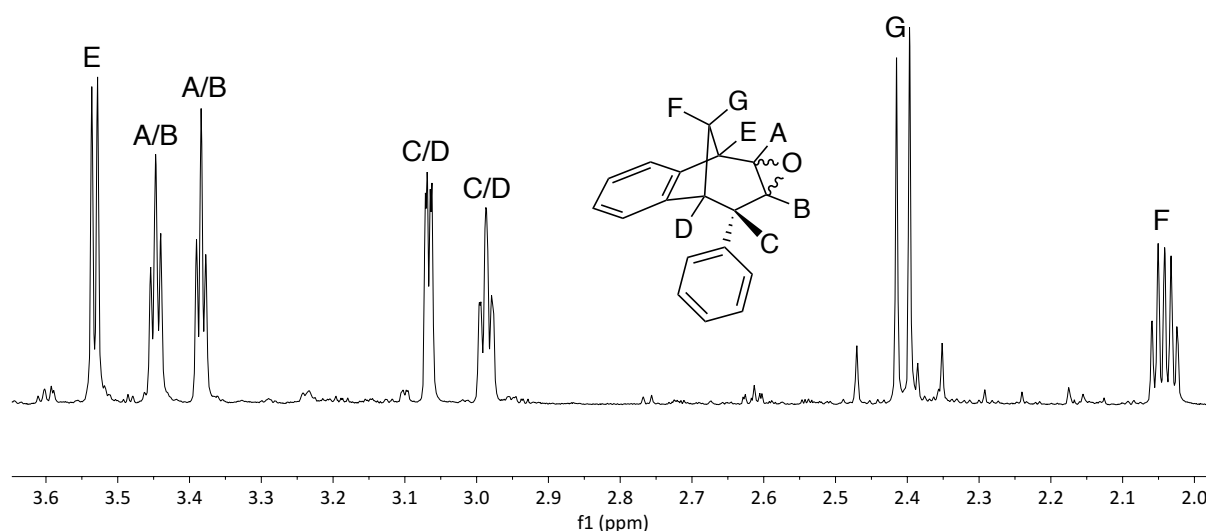
3.2.2 Funkcionalizacija benzobicyklo[3.2.1]oktenskog derivata

Epoksidacija se izvodi s *m*-klorperbenzojevom kiselinom pri čemu nastaje smjesa izomera. Otvaranjem epoksidnog prstena dobije se odgovarajući alkohol (shema 3.3).



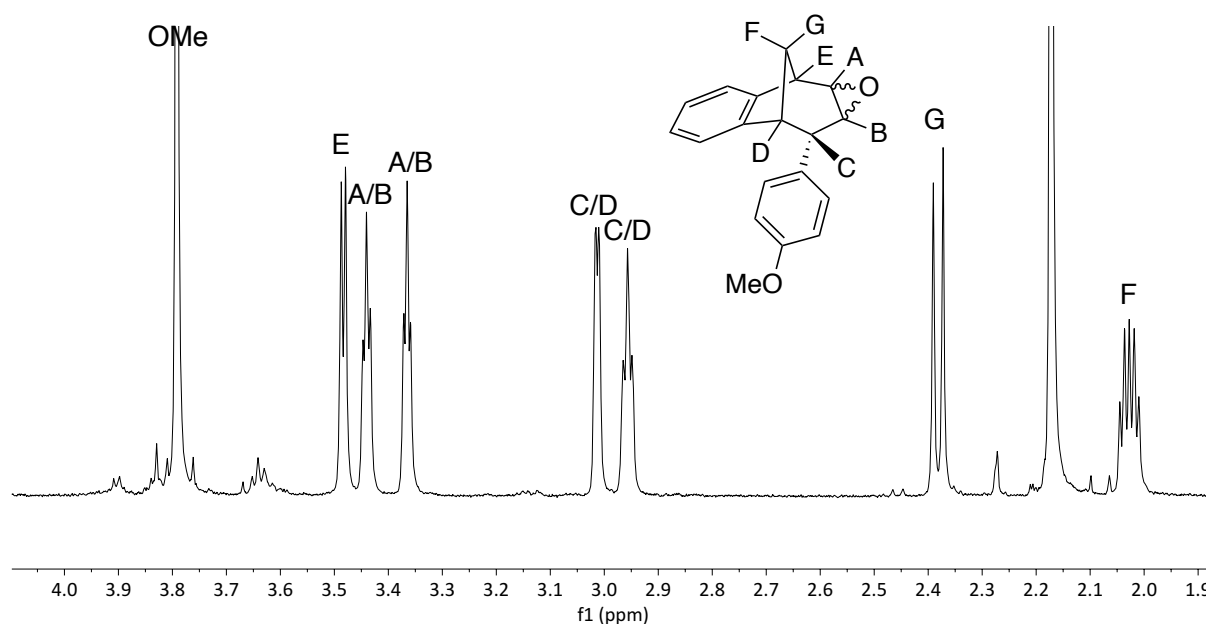
HEMA 3.3 Epoksidacija i otvaranje prstena. **R** = H (**3a**, **4a**), OMe (**3b**, **4b**)

U ^1H NMR spektru epoksida **3a** (slika 3.4) nestaju olefinski protoni (5,00 – 6,50 ppm). Pojavljuju se dva tripleta na 3,45 i 3,39 ppm koji odgovaraju protonima **A** ili **B** ($J = 4,1$ Hz i 3,9 Hz). Dublet na 3,54 ppm je proton **E** ($J = 4,8$ Hz). Triplet na 2,99 ppm ($J = 5,0$ Hz) i dublet na 3,07 ppm ($J = 4,1$ Hz) potječu od protona **C** ili **D**. Multiplet na 2,05 ppm pripada protonu **F**, a dublet na 2,41 ppm protonu **G** s konstantom sprege $J = 10,8$ Hz karakterističnom za geminalne sustave.



SLIKA 3.4 Dio ^1H NMR spektra epoksida **3a**

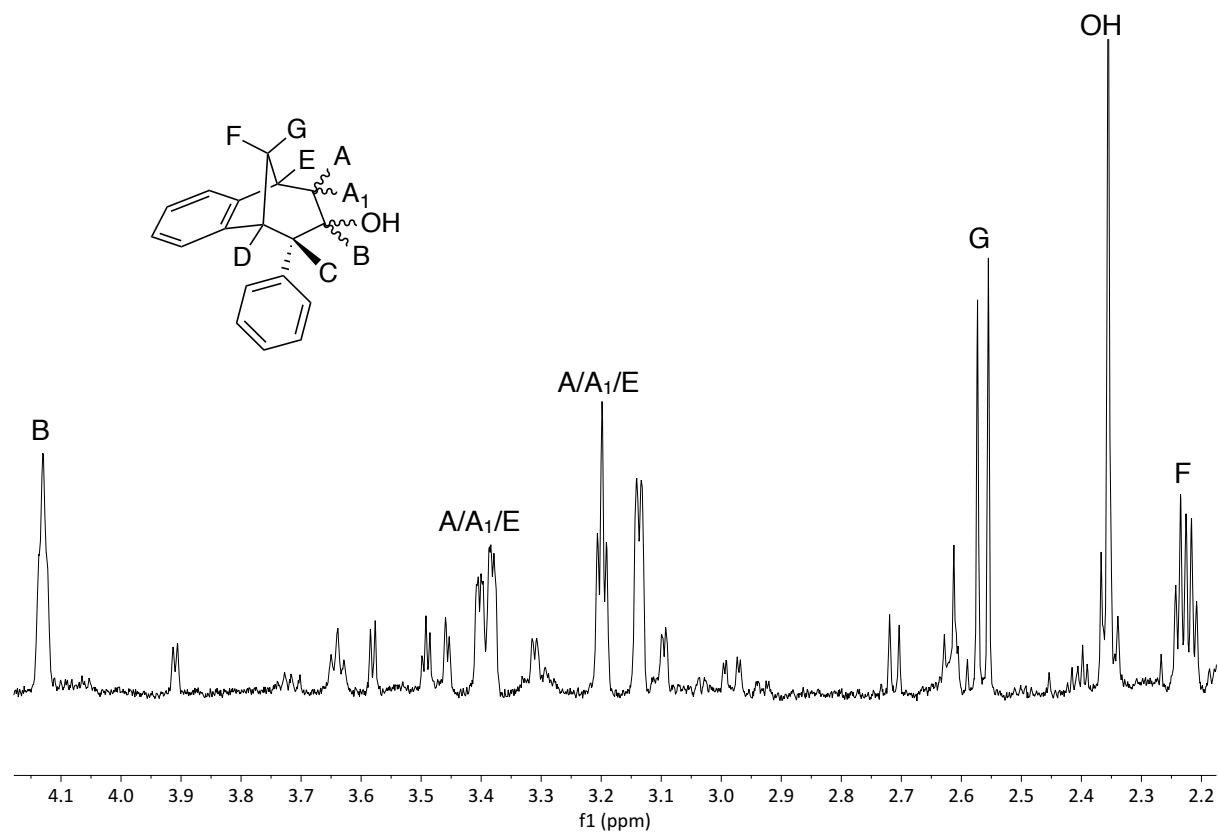
^1H NMR spektar epoksida **3b** (slika 3.5) pokazuje singlet metoksi skupine na 3,79 ppm. Proton **E** apsorbira na 3,48 ppm (d, $J = 5,0$ Hz). Protoni **A** i **B** daju dva tripleta na 3,44 ppm ($J = 4,0$ Hz) i 3,36 ppm ($J = 3,8$ Hz). Dublet na 3,00 ppm ($J = 4,0$ Hz) i triplet na 2,95 ppm ($J = 5,0$ Hz) potječu od protona **C** ili **D**. Proton **F** daje multiplet između 2,00 – 2,05 ppm, a **G** dublet na 2,38 ppm ($J = 10,8$ Hz).



SLIKA 3.5 Dio ^1H NMR spektra epoksida **3b**

U ^1H NMR spektru alkohola **4a** (slika 3.6) na 4,13 ppm vidi se multiplet protona **B**. Dublet dubleta dubleta na 3,40 ppm ($J = 12,7; 4,7$ Hz), triplet na 3,20 ppm ($J = 4,5$ Hz) i dublet na 3,14 ppm ($J = 4,5$ Hz) pripadaju protonima **A**, **A₁** ili **E**. Proton **F** pokazuje multiplet između

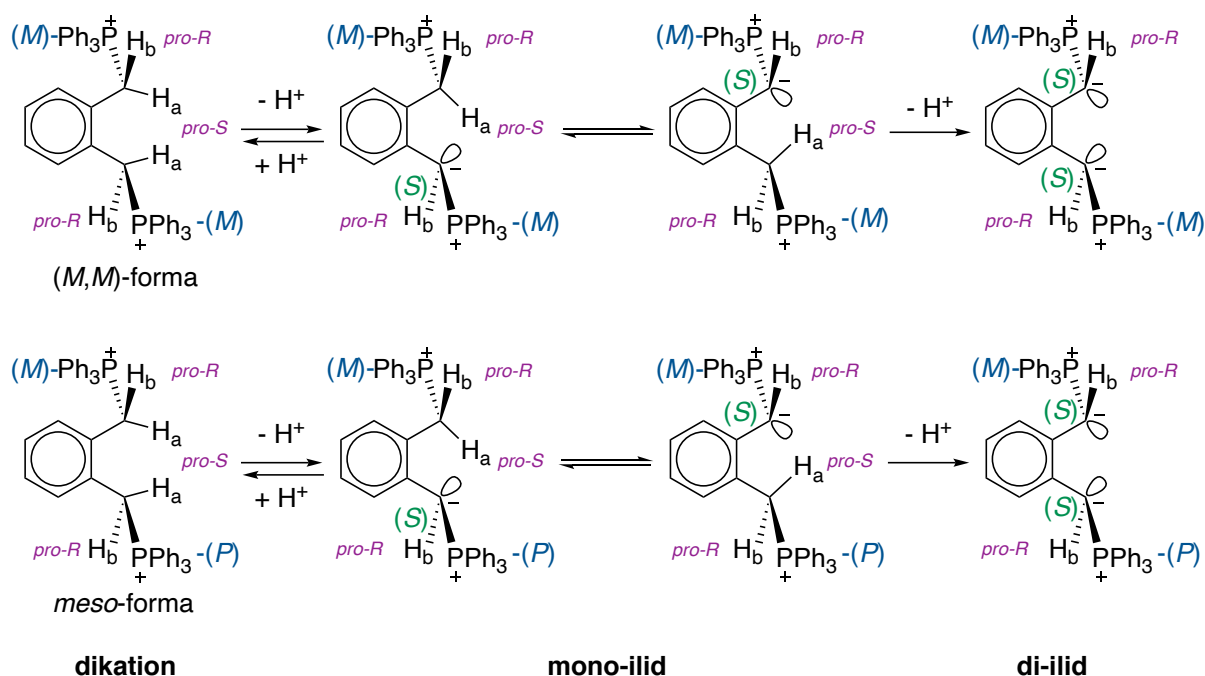
2,25 i 2,20 ppm, a **G** dublet na 2,56 ppm ($J = 10,8$ Hz). Singlet na 2,35 ppm potječe od OH skupine. Drugi signali potječu od nečistoća.



SLIKA 3.6 Dio ^1H NMR spektra alkohola **4a**

3.3 Stereokemija *o*-ksililen- α,α' -difosfonijevog reagensa

Dva kiralna trifenilfosfonijeva propelera u molekuli Wittigovog reagensa daju tri moguće strukture, eksterno kompenzirani enantiomerni par (*M,M*) i (*P,P*) i interno kompenzirani *meso*-oblik (*M,P*). Enantiomeri imaju C_2 os rotacije, a *meso*-izomer ravninu simetrije ili centar inverzije. I enantiomerni par i *meso*-forma sadrže po dva prokiralna centra. Diastereotopni protoni na prokiralnim metilenskim skupinama označeni su *pro-R* i *pro-S* deskriptorima⁶⁸ (shema 3.4). Uz pretpostavku da je vjerojatnost za (*M*) ili (*P*)-propelersku kiralnost podjednaka, reagens je smjesa asimetričnog (*M,M*)/(*P,P*) i (*M,P*) diastereomera u približnom omjeru 1:1.



HEMA 3.4 Stereokemija *o*-ksililen- α,α' -difosfonijevog kationa

U tipičnoj reakciji deprotoniranja diastereomernih (*M,M*)/(*P,P*)- i (*M,P*)-*o*-ksililen- α,α' -difosfonijevog dibromida sudjeluje jedan od dva ekvivalentna kisela *pro-S* protona i nastaje anion u jednom od dva moguća položaja. Prema tomu, u molekuli nakon reakcije ostaje jedan kiseli proton. Produkti se odnose kao dva oblika kiselo-bazne ravnoteže. Dvostrukim deprotoniranjem može nastati di-ilid. Deprotoniranjem bifunkcionalnog reagensa uz natrijev etoksid u etanolu ($pK_a = 29,8$ u DMSO)⁶⁹ nastaje ilid-fosfonijev kation. Budući da benzil-trifenilfosfonijev bromid u DMSO ima $pK_a = 17,4$ ^{6,70} strukturno slični bifunkcionalni *o*-ksililenski reagens polustabiliziranog tipa mogao bi imati $pK_{a_1} \sim 17$ i pK_{a_2} u rasponu 18 – 20. U

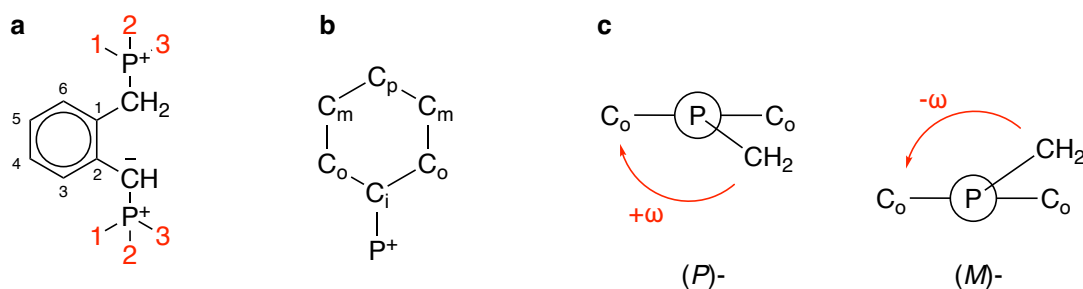
nastavku ovog rada opisane su optimizirane konformacije dva reprezentativna primjera produkata deprotoniranja: homokiralnog (M,M)- i heterokiralnog (M,P)-oblika ilid-fosfonijevog kationa. Njihove enantiomorfne (P,P) i (P,M) konformacije imaju, dakako, identična fizikalna svojstva. U shemi je prikazana piramidalna konfiguracija ilidskoga ugljikovog atoma. Za trifenilfosfonijev benzilid i druge polustabilizirane ilide kristalografski je utvrđena planarna geometrija, a trifenilfosfonijeva skupina ima (M)-helicitet.⁷¹

Pregledom literature nađena su dva primjera kristalnih struktura eksterno i interno kompenziranih propelerskih kiralnosti. U kristalnoj strukturi benzil-trifenilfosfonijevog perklorata dva neovisna kationa imaju eksterno kompenziranu (M)- i (P)-konformaciju.⁷² Kristalna struktura *trans*-bis(trifenilfosfin oksid)tetraklortitana(IV) je *meso*-forma u kojoj jedan trifenilfosfinski ligand ima (P)-, a drugi (M)-konfiguraciju.⁷³ Zanimljivo je da to autori u oba slučaja nisu primijetili.

3.4 Konformacijska analiza ilid-fosfonijevog kationa

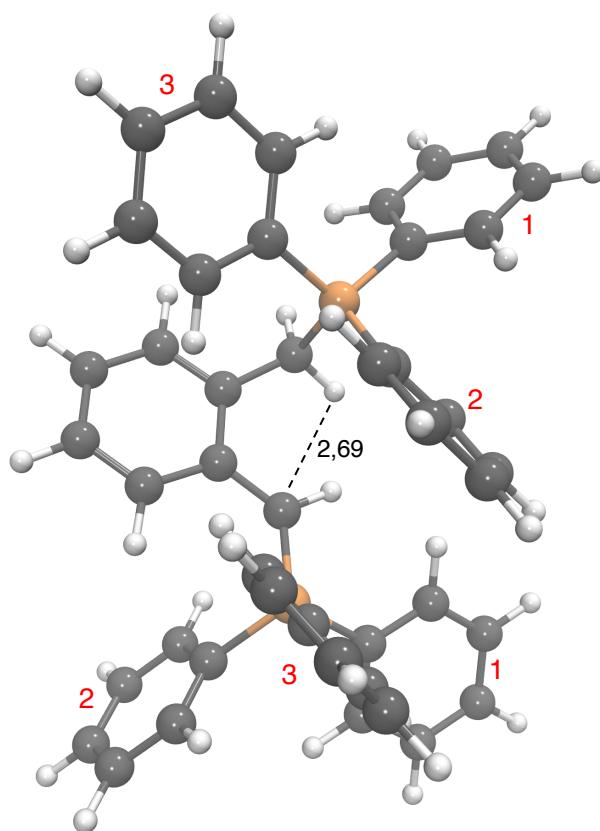
Energijski najpovoljnije konformacije određene su na M06-2X/6-31+G(d) razini teorije. Usporedba geometrijskih parametara pokazala je visoku podudarnost s kristalografskim podacima opisanim u literaturi. U trifenilfosfonijevom benzilidu^{71,74} duljina P⁺-C⁻ veze je oko 1,7 Å, a P-C_i 1,81 – 1,82 Å. Kutovi oko atoma fosfora (C_i-P-C_i) u rasponu su od 105 – 109°. Suma kutova oko ilidskog centra iznosi 360° što je u skladu s planarnom geometrijom polustabiliziranih ilida. U benziltrifenilfosfonijevoj soli⁷⁵ duljina P⁺-C⁻ veze je 1,8 Å, a P-C_i oko 1,795 Å. Kutovi oko fosfora (C_i-P-C_i) su ~109°.

Za konformacijsku analizu *o*-ksililen- α,α' -ilid-fosfonijevog iona s dvije karakteristične skupine prikladna je posebna shema prikazana na slici 3.7. Redoslijed fenilnih skupina (slika 3.7a) na kationskom i ilidskom fosforu prikazan je brojevima prema padajućim apsolutnim vrijednostima diedarskih kutova koji određuju propelersku kiralnost (*P*) ili (*M*). Položaji na fenilnim supstituentima oko kationskog i ilidskog fosfora (slika 3.7b) označeni su C_{ipso} (C_i), C_{ortho} (C_o), C_{meta} (C_m) i C_{para} (C_p). Propelerska kiralnost određuje se prema predznaku diedarskog kuta najveće apsolutne vrijednosti²⁴ (slika 3.7c).



SLIKA 3.7 Označavanje lokalnih interakcija u konformacijskoj analizi

3.4.1 Optimizirana konformacija (*M,M*)-*o*-ksililen- α,α' -fosfonij-ilida



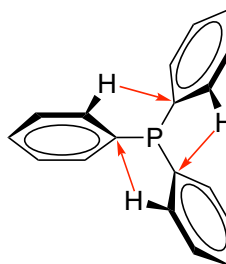
SLIKA 3.8 Konformacija (*M,M*)-*o*-ksililen- α,α' -fosfonij-ilida

Rezultati optimizacije pokazuju da najpovoljniji konformer u svome minimumu ima vrijednost totalne energije od $-2380,00717$ Hartree (slika 3.8). Duljina P^+-CH_2 veze je $1,85$, a P^+-CH^- $1,71$ Å. Udaljenost P^+-C_i u trifenilfosfonijevim skupinama je $1,80 - 1,83$ Å.

Smjer propelerske kiralnosti određuju diedarski kutovi. Helicitet (*M,M*)-izomera bifunkcionalnog reagensa u skladu je s principom usklađenog rotora.²⁶ Svaka fosfonijeva skupina sadrži tri fenila istoga tipa (*M,M,M*) s C_3 simetrijom (tablica 3.1). Pritom sudjeluju i CH/π interakcije (oko $2,6$ Å) između protona na C_o atomu fenilne skupine i C_i atoma susjedne fenilne skupine (*M*)-konfiguracije. Odgovarajući kontakti $C_i \cdots C_o \sim 3,1$ Å i $C_i \cdots C_i \sim 2,9$ Å manji su od $3,35$ Å, što je razmak između dva sloja u grafitu. Prema tome, propelersku kiralnost definiraju privlačne CH/π ($2,59 - 2,67$ Å) i interakcije $\pi-\pi$ slaganja ($C \cdots C$ $3,11 - 3,17$ Å).^{21,76}

TABLICA 3.1 Propelerska kiralnost (*M,M*)-*o*-ksililen- α,α' -fosfonij-ilida

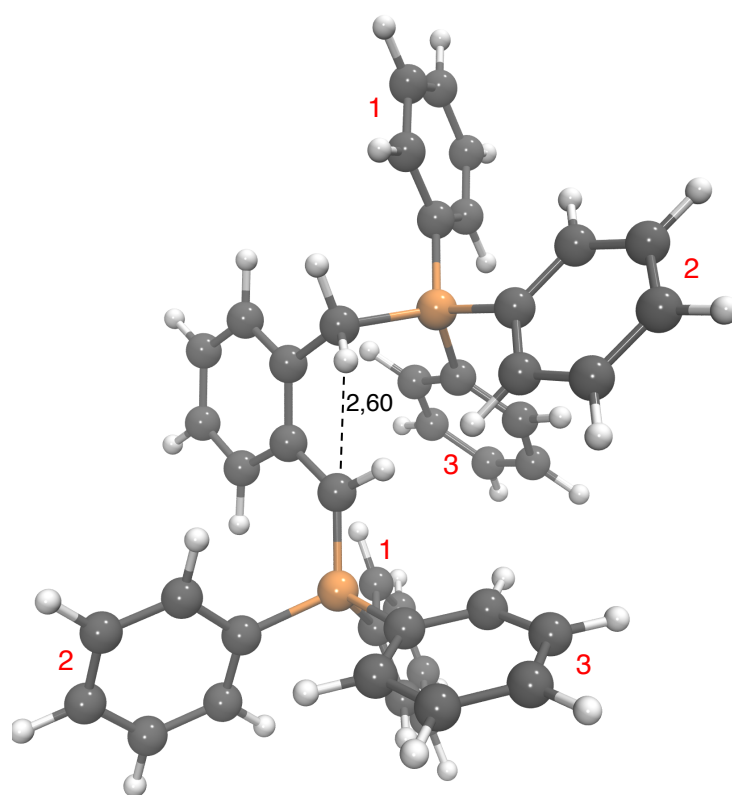
Helicitet	P-Ph	$C_o-C_i-P^+-CH / ^\circ$
<i>(M)</i> P^+-CH_2	1	-138,2
	2	-127,3
	3	-118,6
<i>(M)</i> P^+-CH^-	1	-142,8
	2	-140,9
	3	-139,0



Orijentacija slobodnog fosfonijevog iona prema dipolarnom fosfonijevom ilidu ima važnu ulogu u određivanju preferirane konformacije. Pseudodiedarski kut $P^+-CH^- \cdots CH_2-P^+$ od $-30,5^\circ$ te udaljenosti $P^+ \cdots P^+$ 5,33 Å i $CH_2P^+ \cdots CH^-$ 3,87 Å određeni su elektrostatskom interakcijom dipol-kation. Kut $P^+ \cdots CH^- - P^+$ je $142,4^\circ$.

Suma kutova od 360° oko planarnog karbanionskog atoma ilida te diedarski kutovi $H_b-C^- - C_2 - C_1 - 5,7^\circ$ i $P^+-CH^- - C_2 - C_1 - 176,0^\circ$ pokazuju koplanarnu orijentaciju sa ksilenskim prstenom u skladu s delokalizacijom karakterističnom za polustabilizirane ilide. Geometrija metilenskog ostatka kationskog dijela određena je diedarskim kutovima $P^+-CH_2-C_1-C_2 - 86,5^\circ$, $H_a-CH-C_1-C_2 - 35,7^\circ$ i $H_b-CH-C_1-C_2 - 156,6^\circ$. Kratki kontakt $H_a \cdots CH^-$ od 2,69 Å s kutom interakcije $HC-H_a \cdots CH^-$ od $93,9^\circ$ usmjeren je prema *Re* strani planarnog karbaniona. Ksililenski diedarski kut $CH_2-C_1-C_2-CH^-$ je $-13,0^\circ$, a udaljenost α,α' supstituenata $HC^- \cdots CH_2$ 2,98 Å.

3.4.2 Optimizirana konformacija (*M,P*)-*o*-ksililen- α,α' -fosfonij-ilida



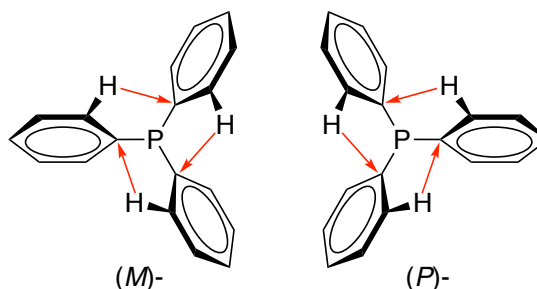
SLIKA 3.9 Optimizirana konformacija (*M,P*)-*o*-ksililen- α,α' -fosfonij-ilida

Optimizirana konformacija (*M,P*)-izomera (slika 3.9) stabilnija je od (*M,M*)-izomera za $\Delta G^{298} = 5,2$ kcal/mol. Činjenica da je izolirana upravo *meso*-forma *trans*-bis(trifenilfosfin oksid)tetraklortitana(IV) i određena kristalna struktura⁷³ može biti u vezi s općenito većom stabilnošću takvih interno kompenziranih sustava.

Duljine P^+-CH_2 , P^+-CH^- i P^+-C_i veza gotovo su identične kao kod (*M,M*)-izomera. Smjer propelerske kiralnosti određen je na isti način kao u prethodnom slučaju. Heliciteti kationskog i ilidskog dijela molekule suprotni su; kationska fosfonijeva skupina ima tri fenila tipa (*M,M,M*), dok ilidska ima tri fenila tipa (*P,P,P*). Obje trifenilfosfonijeve skupine imaju C_3 simetriju. Trifenilfosfonijeve skupine s fenilima identičnog heliciteta označene su (*M*)- i (*P*)-deskriptorima (tablica 3.2). CH/π interakcije između C_o atoma jedne fenilne skupine i C_i atoma susjedne fenilne skupine koje određuju propelersku kiralnost u kationskom dijelu imaju udaljenost oko 2,64 Å dok su na ilidskom dijelu nešto veće (2,76 Å). $C_i \cdots C_o$ udaljenosti također su slične kao kod (*M,M*)-izomera i iznose $\sim 3,2$ Å, a $C_i \cdots C_i$ su gotovo identične ($\sim 2,9$ Å).

TABLICA 3.2 Propelerska kiralnost (*M,P*)-*o*-ksililen- α,α' -fosfonij-ilida

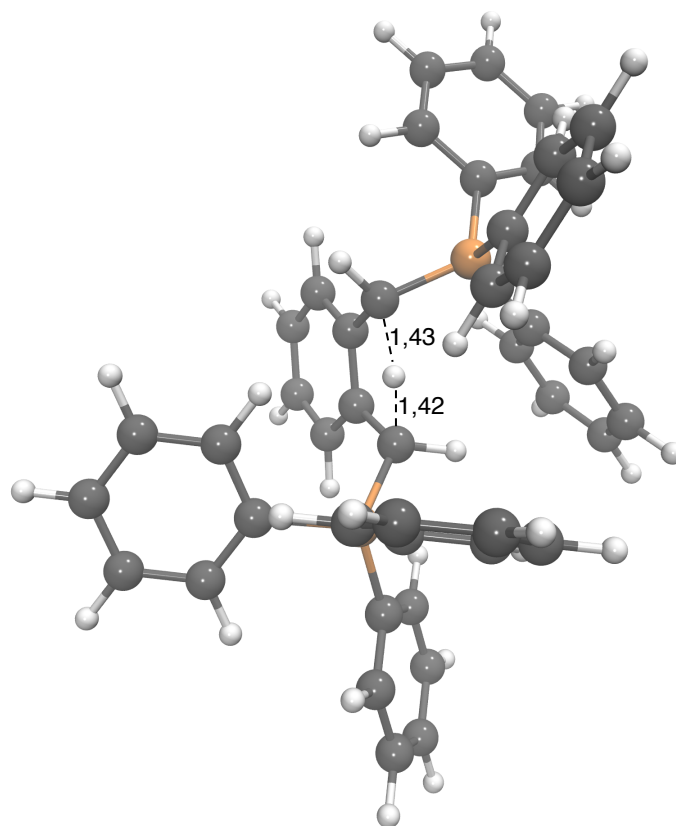
Helicitet	P-Ph	C _o -C _i -P ⁺ -CH / °
<i>(M)</i> P ⁺ -CH ₂	1	-138,1
	2	-132,5
	3	-121,5
<i>(P)</i> P ⁺ -CH ⁻	1	156,6
	2	150,2
	3	108,9



Pseudodiedarski kut $P^+-CH^-\cdots CH_2-P^+$ $104,5^\circ$ veći je nego kod (*M,M*)-izomera. Udaljenost $P^+\cdots P^+$ je podjednaka ($5,21 \text{ \AA}$), a $CH_2P^+\cdots CH^-$ nešto manja ($3,65 \text{ \AA}$). Kut $P^+\cdots CH^-P^+$ je $150,8^\circ$. Suma van der Waalsovih radijusa ugljika i fosfora je $3,5 \text{ \AA}$.⁷⁷ S obzirom da se radi o anionskom ugljiku koji ima nešto veći radijus, to u ovom slučaju znači bliski kontakt s P^+ ionom.

Karbanionski atom ilida planaran je jer je suma kutova oko njega 360° . Diedarski kutovi $H_b-C^--C_2-C_1$ $-9,6^\circ$ i $P^+-CH^--C_2-C_1$ $171,7^\circ$ slični su kao u prethodnom slučaju. Diedarski kutovi $P^+-CH_2-C_1-C_2$ $86,2^\circ$, $H_a-CH-C_1-C_2$ $-35,7^\circ$ i $H_b-CH-C_1-C_2$ $-155,7^\circ$ također su slični, ali imaju različit predznak. Udaljenost $H_a\cdots CH^-$ nešto je manja i iznosi $2,60 \text{ \AA}$, a kut interakcije $CH-H_a\cdots CH^-$ je gotovo isti ($94,2^\circ$). Ta interakcija također ima smjer prema *Re* strani planarnog karbaniona. Ksililenski diedarski kut $CH_2-C_1-C_2-CH^-$ $-1,4^\circ$ znatno je manji, kao i udaljenost $HC^-\cdots CH_2$ $2,89 \text{ \AA}$, nego u (*M,M*)-izomeru. Udaljenosti CH/π ($2,62 - 2,86 \text{ \AA}$) i interakcija $\pi-\pi$ slaganja ($C\cdots C$ $3,14 - 3,23 \text{ \AA}$) slične su kao u (*M,M*)-izomeru.

3.4.3 Prijelazno stanje intramolekulskog transilidiranja



SLIKA 3.10 Konformacija prijelaznog stanja intramolekulskog transilidiranja (*M,P*)-*o*-ksililen- α,α' -fosfonij-ilida

Optimizirana geometrija prijelaznog stanja u intramolekulskom 1,4-prijenosu protona prikazana je na slici 3.10. Gibbsova energija aktivacije za intramolekulski 1,4-prijenos protona iznosi 19,4 kcal/mol, što je izračunato kao razlika u Gibbsovoj energiji između optimiziranog prijelaznog stanja i optimizirane konformacije (*M,P*)-*o*-ksililen- α,α' -fosfonij-ilida. Ta razlika se može pripisati promjeni planarne geometrije u piramidalnu. Geometrija i interakcije koje definiraju propelersku kiralnost neznatno se razlikuju.

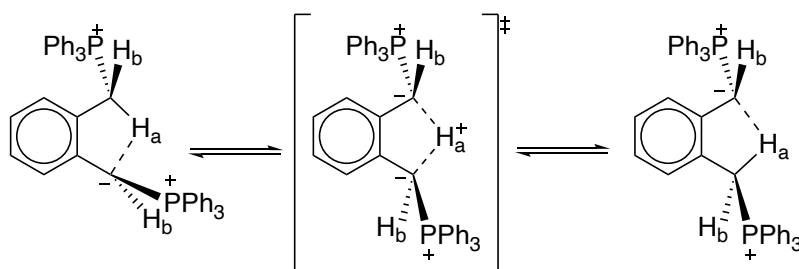
Pseudodiedarski kut $P^+-CH^-\cdots CH_2-P^+$ od $129,4^\circ$ je veći. Kut $C\cdots H_a\cdots C$ je $133,0^\circ$, a $C\cdots C$ udaljenost 2,61 Å. Proton je podjednako udaljen od oba ugljikova atoma semi-ilidskog karaktera ($\sim 1,4$ Å). Suma kutova oko semi-ilidskih atoma je $348,9^\circ$ i $344,2^\circ$, što je u skladu s piramidalnom strukturom (*S*)-konfiguracije. Sve to ukazuje da je negativni naboj podjednako raspodijeljen između ova dva centra. Polazni ilid ima planarnu strukturu karbaniona stabiliziranog interakcijom s aromatskim prstenom i prema tome najnižu energiju. Produkt translukacije koji sadrži piramidalni karbanion je energetski nepovoljniji ($\Delta G^{298} = 6,8$

kcal/mol) upravo za tu razliku između planarne i piramidalne geometrije (shema 3.5). Energijski profil opisane reakcije ima dva minimuma između kojih postoji simetrično prijelazno stanje. Protonski afinitet neke baze B ($B + H^+ \rightarrow BH^+$) računa se prema formuli:

$$PA = -\Delta_r H^{298} = H(B) + \frac{5}{2} RT - H(BH^+)$$

Za povratnu reakciju (shema 3.4) protoniranja mono-ilida u dikation, na M06-2X/6-31+G(d) razini teorije izračunata je vrijednost protonskog afiniteta $PA = 210,5$ kcal/mol u plinskoj fazi, što upućuje na umjerenu bazičnost mono-ilida. Radi usporedbe, superbaza DMAN ima protonski afinitet $PA = 245,3$ kcal/mol.⁷⁸ Prijelazno stanje za 1,4-prijenos protona u mono-ilidu ima jednu karakterističnu imaginarnu vibraciju, s vrijednosti valnog broja od $-1223,7$ cm^{-1} . Pregledom normalnih načina vibriranja za optimiziranu strukturu prijelaznog stanja, utvrđeno je da vibracija s negativnim valnim brojem odgovara prijenosu protona prema povratnoj reakciji prikazanoj na shemi 3.4.

Wang i suradnici su predložili da je za simetričnu vodikovu vezu potrebna $C \cdots C$ udaljenost $2,5$ Å. Tad profil potencijalne energije ima jedan minimum bez prijelaznog stanja.^{79,80}



HEMA 3.5 1,4-Prijenos protona i aniona između metilenske skupine i ilidskog C atoma

Drugačija interpretacija opisana je u slučaju superbaze MHPN, fosfornog bisilida koji u protoniranom stanju ne stvara intramolekulsku vodikovu vezu nego "kiseli" proton skače između dva anionska *peri*-položaja. ^{31}P NMR spektroskopijom utvrđena je brzina izmjene 2224 s^{-1} , a energija aktivacije je oko 15 kcal/mol.⁸¹

3.4.4 Transilidiranje u prisutnosti aldehida

Za simulaciju kompleksa s aldehydom izabran je izomer koji sadrži ilid uz PPh_3 skupinu (*M*)-heliciteta i kation uz PPh_3 skupinu (*P*)-heliciteta. Konačni produkt transilidiranja je enantiomorfni ilid uz (*P*)- PPh_3 i kation uz (*M*)- PPh_3 . Fizikalna svojstva enantiomorfni

struktura su identična pa energije moraju biti jednake. Intramolekulska 1,4-translokacija protona i karbaniona bitno utječe na elektrostatske dipol-dipol i dipol-kation interakcije, pa tako i na trajektorije približavanja reaktanata. Promjena strukture [2+2] pristupa rezultira neproduktivnim kontaktima. Ravnotežna konformacijska dinamika u molekuli ilida mijenja putanju karbonila. To se očituje u promjeni pseudodiedarskih kutova O–C···C–P na putu približavanja reaktanata: od $-78,2^\circ$ do $+8,1^\circ$ za *trans*- i od $+53,2^\circ$ do $+90,2^\circ$ za *cis*-selektivnu kombinaciju. Kompeticija dva elektrofila za ilidski centar vidi se iz činjenice da se karbonilni ugljik udaljava od ciljnog karbanionskog centra ilida, kako se pomiče ravnoteža prema prijelaznom stanju transilidiranja. Kako preduvjeti za cikloadiciju nisu zadovoljeni zbog premještanja reaktivnih centara u ilidskoj komponenti, pojavljuje se pomutnja u interakcijama nukleofilnih i elektrofilnih centara u *cis*- i *trans*-selektivnoj reakciji. Iako su još uvijek vidljivi kontakti C–H···C⁻ 2,62 – 2,75 Å, pojavljuju se i kontakti između karbaniona i kationskog fosfora 3,45 – 3,99 Å te C=O···H–C⁻ 2,43 – 2,55 Å. Sve ukazuje na to kako transilidiranje može dati znatan doprinos povećanju entropije sustava u fazi stvaranja adukta između reaktanata pa tako sudjelovati u smanjenoj diastereoselektivnosti ukupne reakcije. U svakom slučaju, slična promjena strukture prijelaznog stanja cikloadicije nužno bi se morala odraziti u znatno manjoj selektivnosti. U tablici 3.3 prikazan je energijski profil intramolekulskog transilidiranja u prisutnosti aldehida u plinskoj fazi i u etanolu. Energijska razlika nije velika, a upućuje na to da etanol nepovoljno djeluje na ravnotežu transilidiranja. Razlog je u prigušenoj interakciji između negativne ilidske grupe (CH⁻) i "kiselog" protona na susjednoj CH₂ grupi.

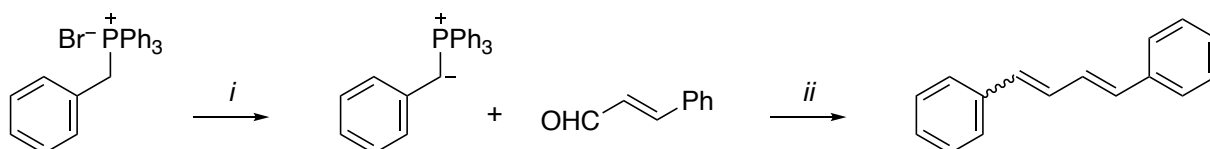
TABLICA 3.3 Energijski profil intramolekulskog transilidiranja u prisutnosti aldehida (u kcal mol⁻¹), računat prema slobodnim reaktantima na M06-2X/6-31+G(d) razini teorije u plinskoj fazi i na (SMD)M06-2X/6-31+G(d,p)/M06-2X/6-31+G(d) razini teorije, uz etanol kao otapalo

Stupanj	Konfiguracija	ΔG^{298} (plinska faza)	ΔG^{298} (EtOH)
minimum 1	<i>cis</i>	2,8	7,6
	<i>trans</i>	3,3	9,5
TS _(transilid.)	<i>cis</i>	22,4	30,9
	<i>trans</i>	23,4	32,5
minimum 2	<i>cis</i>	-1,2	3,2
	<i>trans</i>	6,2	12,3

3.5 Računalna analiza Wittigove reakcije

3.5.1 Reakcija cimetnog aldehida s trifenilfosfonijevim benzilidom

Reakcija monofunkcionalnog trifenilfosfonijevog benzilida i cimetnog aldehida (shema 3.6) računalno opisana prema literaturnom uzoru²⁰ dobar je model za proučavanje ponašanja bifunkcionalnog analoga.



SHEMA 3.6 Wittigova reakcija s benziltrifenilfosfonijevom soli. *i* = NaOEt/EtOH, -NaBr; *ii* = -Ph₃P=O

Geometrije su optimizirane pomoću M06-2X funkcionala gustoće uz 6-31+G(d) osnovni skup. U prijelaznom stanju cikloadicije (TS1) dolazi do piramidalizacije ilidskog i karbonilnog ugljika (sume kutova ~334° i ~349°).

TABLICA 3.4 Duljine veza (Å) i (pseudo)diedarski kutovi (°) za sve stupnjeve Wittigove reakcije s monofunkcionalnim reagensom

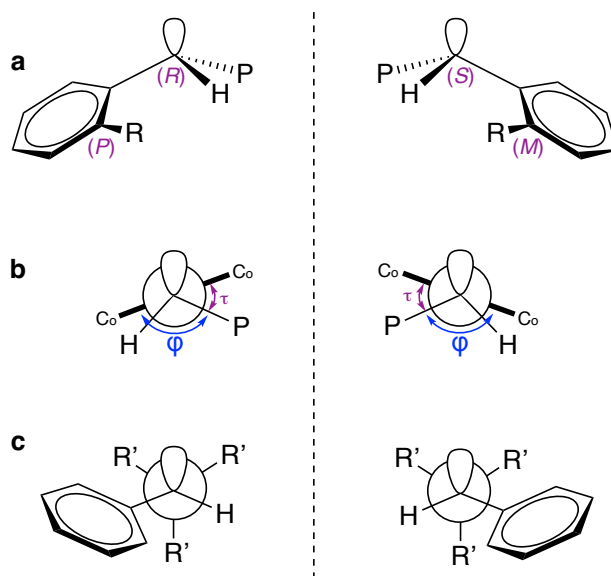
Stupanj	Konfiguracija	C···C	P···O	P-C	C-O	O-C···C-P	C-O···P-C
adukt	<i>cis</i>	3,19	4,42	1,69	1,21	121,5	105,2
	<i>trans</i>	3,05	3,82	1,70	1,22	-33,9	-27,4
TS1	<i>cis</i>	1,99	3,30	1,78	1,27	50,9	32,3
	<i>trans</i>	1,97	3,15	1,77	1,27	-35,0	-22,7
OF1	<i>cis</i>	1,54	1,82	1,90	1,42	20,0	17,4
	<i>trans</i>	1,53	1,82	1,91	1,41	-11,3	-9,9
TS2	<i>cis</i>	1,54	1,74	1,98	1,43	10,0	9,3
	<i>trans</i>	1,54	1,80	1,92	1,41	18,8	16,6
OF2	<i>cis</i>	1,54	1,70	2,02	1,44	9,0	8,6
	<i>trans</i>	1,53	1,82	1,90	1,42	11,9	10,4
TS3	<i>cis</i>	1,44	1,58	2,75	1,66	-3,2	-3,1
	<i>trans</i>	1,44	1,58	2,73	1,64	0,2	0,2

Geometrijski parametri prikazani u tablici 3.4 podudaraju se s vrijednostima dobivenim za reakciju istog polustabiliziranog ilida s benzaldehidom koja je opisana u literaturi.²⁰ Iz

rezultata se jasno vidi oksafosfetanska struktura prvog intermedijara (OF1) i u stupnjevima koji slijede, bez ikakve naznake betainske strukture u mehanizmu. Zanimljivo je da ligandi oko fosfora i ovdje pokazuju tipičnu propelersku kiralnost. Tijekom približavanja reaktanata sve fenilne skupine na fosforu su homokiralne (*M,M,M*) pa sukladno principu usklađenog rotora, trifenilfosfonijeva skupina ima (*M*)-helicitet. Još je zanimljivije da diedarski kut $P^+CH^-C_1C_0$ u prijelaznom stanju cikloadicije pokazuje unutarnju rotaciju od približno $+128^\circ$, (*P*)-helicitet.

3.5.2 *Gauche* efekt u polustabiliziranim benzilidima

U oba stereoselektivna pristupa trifenilfosfonijevog benzilida i cimetnog aldehida pojavljuju se neke nevezne interakcije koje su posljedica unutarnje rotacije u prijelaznom stanju cikloadicije. Nestabilizirani i polustabilizirani ilidi imaju vrlo slične strukture prijelaznih stanja, ali različite relativne stabilnosti pa uzrok razlike u selektivnosti nije sasvim jasan.⁸² S obzirom na važnost poznavanja porijekla stereoselektivnosti ispitani su još neki slični primjeri.



SLIKA 3.11 Propelerska konformacija benzilida određena *gauche* interakcijom P-Co. **a** Perspektivna formula ($R = H, CH_2P^+Ph_3$), Newmanove projekcije uzduž **b** $C^- - C_{ipso}$ osi i **c** $C^- - P^+$ osi ($R' = Ph, Me$)

Pregledom geometrija prijelaznih stanja cikloadicije u Wittigovim reakcijama benzilida opisanih u literaturi^{20,82-84} ustanovljeno je da baš u svim slučajevima dolazi do takve rotacije, u rasponu od $+110$ do $+130^\circ$ (tablica 3.5). Trifenilfosfonijevi benzilidi pripadaju skupini polustabiliziranih ilida koji pokazuju nisku diastereoselektivnost. Iznimka je trimetilfosfonijev benzilid koji pretežno daje *trans*-izomer, ali i on pokazuje *gauche* interakciju. To jasno

pokazuje da *gauche* efekt ne ovisi o supstuentima na fosforu nego je posljedica van der Waalsove interakcije između fosfora i *o*-položaja u benzilnom prstenu. Newmanove projekcije uzduž C⁻-C_{ipso} osi (slika 3.11) prikazuju *gauche* interakciju između fosfora i *o*-položaja fenilne skupine benzilida. Na slici 3.11a i 3.11b izostavljeni su supstituenti na fosforu radi preglednosti. Prikazani su piramidalni karbanion (*R*)-konfiguracije i fenilni prsten (*P*)-heliciteta te enantiomorfni (*S*)/(*M*) konformer. Za optimalnu stabilizaciju veza jednog fenilnog prstena na fosforu mora biti antiperiplanarno orijentirana prema neveznoj sp³ orbitali na piramidalnom karbanionskom centru (R' = Ph, slika 3.11c). Kao pravilo, utvrđeno je da svi ispitani benzilidi imaju (*M*)-propelersku trifenilfosfonijevu skupinu.

TABLICA 3.5 Diedarski kut P⁺CH⁻C_iC_o (φ/°) te udaljenosti C_o⋯CO, C_i⋯C_α, C_o⋯C_α i P⋯C_o (Å) za reakciju trifenilfosfonijevog benzilida i cimetnog aldehida te slične reakcije iz literature

Konfiguracija	φ	C _o ⋯CO	C _i ⋯C _α	C _o ⋯C _α	P⋯C _o
Ph ₃ P ⁺ -CH ⁻ -Ph + PhCH=CHCHO → PhCH=CHCH=CHPh + Ph ₃ C=O					
<i>cis</i>	127,5	3,49	2,88	3,33	3,43
<i>trans</i>	127,9	3,34	3,13	3,55	3,35
Ph ₃ P ⁺ -CH ⁻ -Ph + PhCHO → stilben + Ph ₃ C=O ²⁰					
<i>cis</i>	110,3	3,23	3,16	3,77	3,46
<i>trans</i>	123,7	3,43	3,35	3,86	3,41
Ph ₃ P ⁺ -CH ⁻ -Ph + PhCHO → stilben + Ph ₃ C=O ⁸² (HF/3-21G*)					
<i>cis</i>	110,7	3,26	3,13	3,65	3,46
<i>trans</i>	129,4	3,43	3,51	3,57	3,38
Ph ₃ P ⁺ -CH ⁻ -Ph + PhCHO → stilben + Ph ₃ C=O ⁸² (B3LYP/6-31G*)					
<i>cis</i>	110,6	3,26	3,18	3,90	3,46
<i>trans</i>	123,7	3,43	3,35	3,54	3,41
Ph ₃ P ⁺ -CH ⁻ -Ph + PhCHO → stilben + Ph ₃ C=O ⁸³					
<i>cis</i>	119,1	3,36	3,27	3,73	3,45
<i>trans</i>	123,3	3,44	3,31	3,78	3,41
Me ₃ P ⁺ -CH ⁻ -Ph + PhCHO → stilben + Me ₃ C=O ⁸⁴					
<i>cis</i>	112,3	3,36	3,15	3,42	3,42
<i>trans</i>	129,5	3,51	3,38	3,85	3,35

Pojava interakcija karbonilnog i α -ugljkovog atoma aldehida s fenilnim prstenom u *gauche* konformaciji u priličnoj mjeri korespondira s opaženom selektivnošću (tablica 3.5). Izbočena strana fenilne skupine značajno ograničuje pristup reaktanata u oba prijelazna stanja. Kritična van der Waalsova interakcija, izrazita u svim ispitanim slučajevima, odnosi se na interakciju fosfora s C_oH fenilne skupine, gdje je vdW radijus nešto veći.²¹ Čini se vrlo vjerojatnim da su upravo steričke smetnje u ranoj fazi stvaranja C–C veza između reaktanata od odlučne važnosti za stereokemijski tijek cikloadicije.

3.5.3 Wittigova reakcija s bifunkcionalnim *o*-ksililen- α,α' -fosfonij-ilidom

Geometrije su optimizirane u plinskoj fazi na M06-2X/6-31+G(d) razini teorije. Za računalnu analizu upotrijebljene su konformacije stabilnijeg heterokiralnog (*M,P*)-diastereo-mera *o*-ksililen- α,α' -fosfonij-ilida i cimetnog aldehida. Tablica 3.6 prikazuje karakteristične geometrijske parametre za sve stupnjeve reakcije.

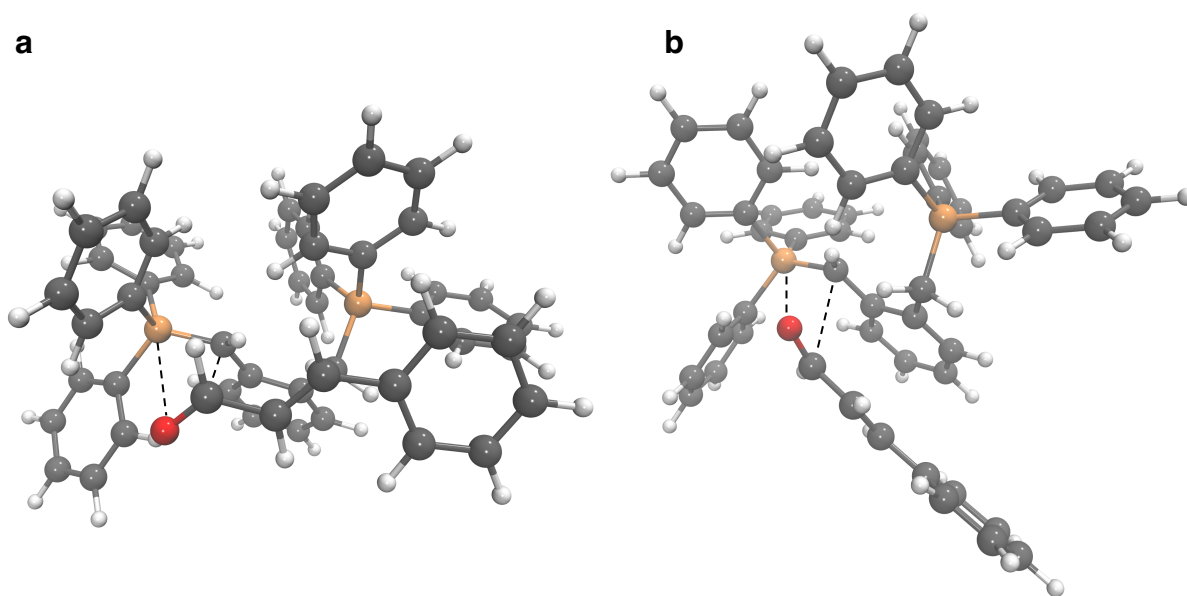
TABLICA 3.6 Duljine veza (Å) i (pseudo)diedarski kutovi (°) za sve stupnjeve Wittigove reakcije

Stupanj	Konfiguracija	C···C	P···O	P–C	C–O	O–C···C–P	C–O···P–C
adukt	<i>cis</i>	3,79	4,02	1,72	1,21	53,2	51,7
	<i>trans</i>	3,32	4,06	1,72	1,22	–78,2	–69,7
TS1	<i>cis</i>	1,84	3,37	1,81	1,28	71,0	43,2
	<i>trans</i>	1,93	2,89	1,80	1,27	–38,5	–26,5
OF1	<i>cis</i>	1,55	1,80	1,90	1,41	13,1	11,7
	<i>trans</i>	1,54	1,83	1,91	1,40	–11,5	–10,1
TS2	<i>cis</i>	1,53	1,69	2,10	1,44	–7,8	–7,4
	<i>trans</i>	1,53	1,81	1,96	1,40	3,8	3,4
OF2	<i>cis</i>	1,55	1,76	1,97	1,41	1,4	1,3
	<i>trans</i>	1,53	1,81	1,93	1,42	0,4	0,4
TS3	<i>cis</i>	1,47	1,61	2,91	1,53	–21,3	–20,8
	<i>trans</i>	1,48	1,60	2,65	1,51	4,5	4,5

3.5.3.1 Stvaranje kompleksa reaktanata

Reakcija počinje stvaranjem adukta (slika 3.12) koji je ~ 3 kcal/mol iznad sume Gibbsovih energija slobodnih reaktanata (tablica 3.8). Trajektoriju približavanja reaktanata četveročlanom prijelaznom stanju određuje antiparalelna orijentacija ilidskoga i aldehidnoga dipola uz minimalne steričke interakcije. To ujedno znači i najnižu energiju. Intramolekulski kontakti određuju najpovoljniju konformaciju reaktanata. Za ilidsku komponentu to su kiralni propeler na fosforu određen intramolekulskim C–H/ π interakcijama te C–H \cdots C $^-$ interakcija. Aldehid je u *s-trans* konformaciji koja je oko 1,76 kcal/mol stabilnija od *s-cis* oblika.⁸⁵

Pseudodiedarski kutovi O–C \cdots C–P $53,2^\circ$ za *cis*- i $-78,2^\circ$ za *trans*-selektivnost karakteriziraju orijentaciju približavanja reaktanata. U nastajanju adukta približavanje atoma ugljika (za *cis*-selektivni pristup 3,79 Å, a za *trans*-selektivni 3,32 Å) je blizu sume van der Waalsovih radijusa (3,4 Å). C–C veza se počinje stvarati, dok je P–O još elektrostatska (tablica 3.6).

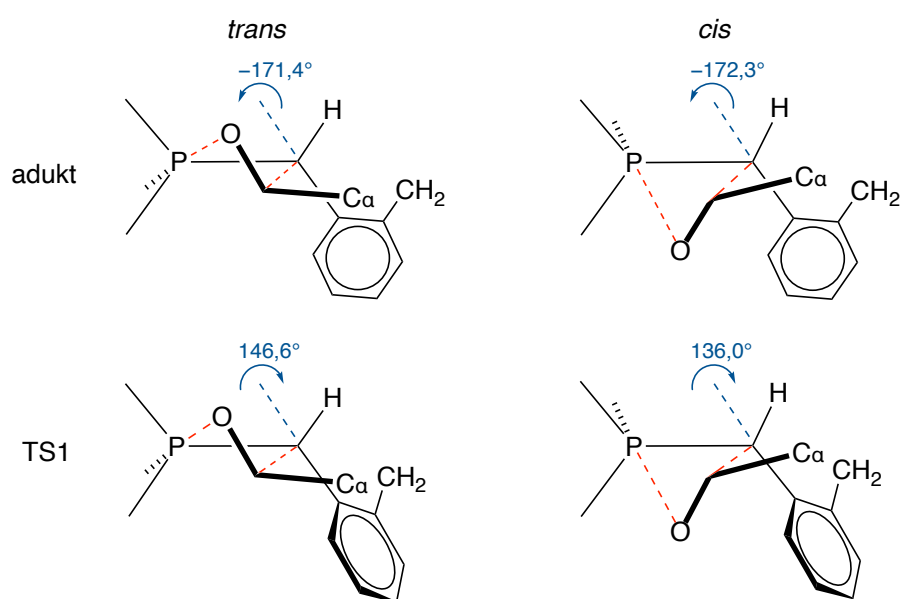


SLIKA 3.12 Optimizirana struktura adukata za **a** *cis*-selektivnu i **b** *trans*-selektivnu reakciju

Na ilidskom karbanionskom centru uočljiva je blaga piramidalizacija (suma kutova za *cis*- je $355,5^\circ$, a za *trans*-selektivni $356,0^\circ$), a ugljikov atom karbonila još je planaran (suma kutova je 360°). P–C veza gotovo je paralelna s ravninom ksilenskog prstena, što se vidi iz diedarskog kuta P $^+$ –CH $^-$ –C $_2$ –C $_1$ $-169,6^\circ$ u konformaciji izoliranog reagensa koji je gotovo identičan kutovima $-172,3^\circ$ u *cis*- odnosno $-171,4^\circ$ u *trans*-selektivnom aduktu (slika 3.13).

Intermolekulski bliski kontakti u aduktima su blizu suma van der Waalsovih radijusa. Pojavljuju se interakcije između metilenske skupine na kationskom dijelu reagensa i α -C atoma

aldehida. Udaljenost između metilenskog ugljika i α -C atoma je 3,58 Å za *cis*- i 3,38 Å za *trans*-selektivni pristup dok su odgovarajuće $H\cdots C_{\alpha}$ udaljenosti 2,57 Å i 2,88 Å. U *trans*-selektivnom pristupu prisutne su i interakcije metilenskog protona s karbonilnom skupinom aldehida $C-H\cdots C=O$ 2,57 Å i $C-H\cdots O=C$ 2,48 Å. Pojavljuju se još i zanimljive interakcije aldehidne skupine s *o*-ugljkovim atomom ekvatorijalne fenilne skupine na fosforu: $C=O\cdots H-C_o$ 2,41 Å za *cis*- i 2,49 Å za *trans*-selektivni pristup. Kod *trans*-selektivnog pojavljuje se još i $O=C-H\cdots C_o$ 2,66 Å. Općenito se smatra da su $O\cdots H$ i $H\cdots C_o$ privlačne, a $C\cdots C$ odbojne interakcije. Prve stabiliziraju, a druge destabiliziraju kompleks reaktanata.²⁰ Energijska razlika između *cis*- i *trans*-selektivnog pristupa u aduktu je 0,5 kcal/mol (tablica 3.8).



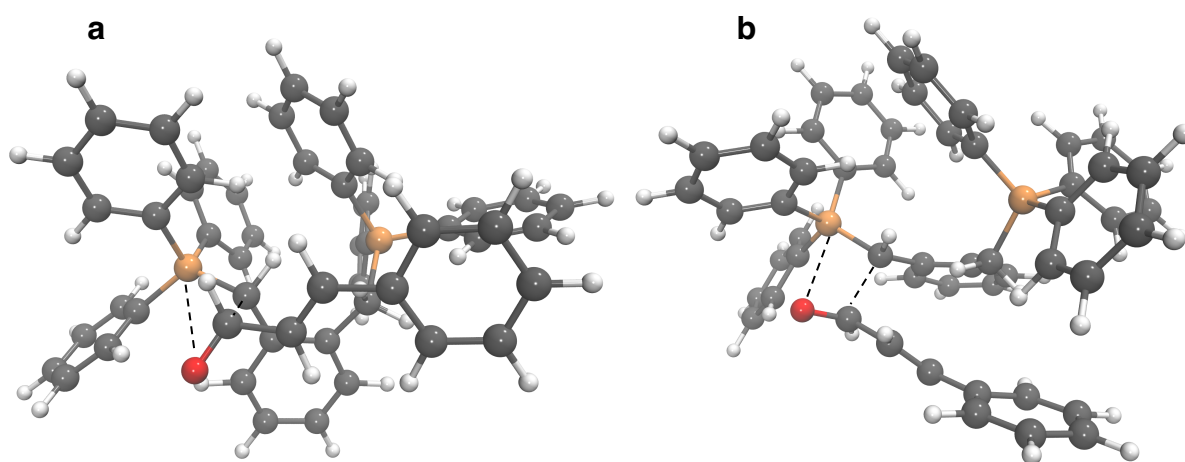
SLIKA 3.13 Promjena diedarskog kuta $P^+-CH^-C_2-C_1$ u prijelaznom stanju cikloadicije

3.5.3.2 Prijelazno stanje [2+2] cikloadicije

Pri stvaranju adukta reagensi zauzimaju najpovoljniji međusobni položaj za stvaranje prvog prijelaznog stanja u ireverzibilnoj [2+2] cikloadiciji (TS1) koje definitivno određuje stereokemijski ishod reakcije koja je pod kinetičkom kontrolom. U transformaciji sudjeluje više procesa u nekoliko stupnjeva. Karbonilna $C=O$ i P^+-C^- veza postaju dio oksafosfetanskog prstena (OF1) koji nakon pseudorotacije fenilnih skupina na fosforu u drugom prijelaznom stanju (TS2) daje drugi intermedijar (OF2). Cikloreverzijom u TS3 dolazi do eliminacije fosfin-oksida i stereospecifičnog stvaranja alkena.

Konformaciju prvog prijelaznog stanja određuju pseudodiedarski kutovi $O-C\cdots C-P$ $71,0^\circ$ za *cis*- i $-38,5^\circ$ za *trans*-selektivnost. Slične vrijednosti opisane su u literaturi za

neselektivnu reakciju s tipičnim polustabiliziranim ilidom kojom nastaje smjesa *cis*- i *trans*-izomera: $76,8^\circ$ za *cis*- i $-26,0^\circ$ za *trans*-pristup u prijelaznom stanju (TS1).²⁰ Atomi ugljika koji se približavaju su na udaljenosti manjoj od sume van der Waalsovih radijusa: 1,84 Å i 1,93 Å. Udaljenost fosfora i kisika također je manja od sume van der Waalsovih radijusa i iznosi 3,37 Å, odnosno 2,89 Å (slika 3.14, tablica 3.6). To upućuje na asinkrono stvaranje oksafosfetana, gdje C–C veza nastaje prije P–O veze. Na oba kontaktna centra vidljiva je piramidalizacija. Suma kutova oko ilidskog karbaniona je $333,1^\circ$, a oko karbonilnog ugljika $344,6^\circ$ kod *cis*- dok je kod *trans*-pristupa ona slična ($340,2^\circ$, odnosno $348,4^\circ$).



SLIKA 3.14 Optimizirana struktura prijelaznog stanja cikloadicije za **a** *cis*-selektivnu i **b** *trans*-selektivnu reakciju

Usporedno s piramidalizacijom dolazi do unutarnje rotacije oko veze između ilidnog ugljika i ksilenskog ostatka na kojem se nalazi α' -trifenilfosfonijeva skupina (slika 3.13). Ona je izražena diedarskim kutom $P^+-CH^--C_2-C_1$ $136,0^\circ$ za *cis*- i $146,6^\circ$ za *trans*-selektivno prijelazno stanje. Tako se u prijelaznom stanju postiže podjednako nepovoljna interakcija $H_2C \cdots C_\alpha$ 3,32 Å za *cis*- i 3,27 Å za *trans*-selektivno prijelazno stanje.

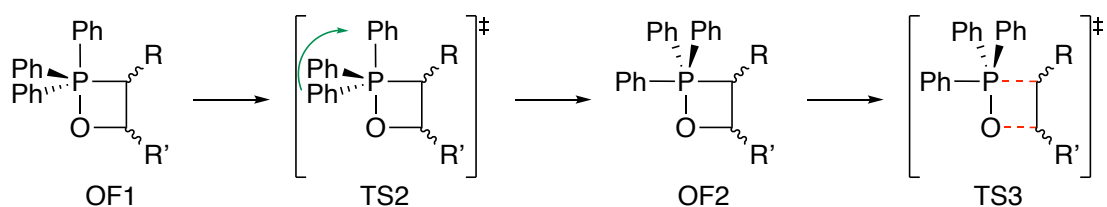
Intermolekulski bliski kontakti u *cis*-selektivnom prijelaznom stanju su: $C_2 \cdots C_\alpha$ 3,00 Å (shema označavanja na slici 3.7) i $O=C \cdots C_2$ 2,69 Å. Pojavljuje se i *gauche* efekt $C_3 \cdots C=O$ 3,26 Å u *cis*- i 3,47 Å u *trans*-TS1 karakterističan za sve benzilide (tablica 3.5, slika 3.11). U *cis*-TS1 karbonilni kisik je u interakciji s ekvatorijalnom fenilnom skupinom fosfora $C=O \cdots C_o$ 2,95 Å i $C=O \cdots H-C_o$ 2,01 Å te sa ksilenskim C_3 atomom $C=O \cdots C_3$ 3,01 Å. U *trans*-selektivnom prijelaznom stanju postoje interakcije $C_2 \cdots C_\alpha$ 3,17 Å i $HC-H \cdots C_\alpha$ 2,49 Å te interakcija karbonilnog kisika i ekvatorijalnog fenila na fosforu $C=O \cdots H-C_o$ 1,99 Å.

Osim steričkog, nije zanemariv ni elektrostatski efekt fosfonijeve soli koji utječe na približavanje elektrofila.¹⁹ Udaljenosti između aldehidnog dipola i fosfonijevog iona koje su u fazi adukta bile različite za *cis*- i *trans*-pristup, u TS1 postaju podjednake. To dodatno komplicira analizu i unosi znatni entropijski faktor, što je također u skladu s niskom selektivnošću reakcije.

U reakciji polustabiliziranih ilid-fosfonijevih iona narav ksilenskog supstituenta na ilidu uzrok je izjednačenih 1–2 i 1–3 steričkih interakcija za oba pristupa. Stoga se *trans*-selektivno prijelazno stanje može uspješno natjecati s *cis*-selektivnim, a neposredna posljedica je niska diastereoselektivnost. Stereokemija određena u prijelaznom stanju ireverzibilne cikloadicije i nastalom oksafosfetanskom intermedijaru zadržava se u svim stupnjevima koji slijede.

3.5.3.3 Transformacije oksafosfetanskog intermedijara

Intermedijar nastao [2+2] cikloadicijom ima jasno izraženu oksafosfetansku strukturu. Fleksibilni četveročlani prsten gotovo je planaran što se vidi iz malih vrijednosti torzijskih kutova u skladu s literaturnim navodima.⁸⁴



HEMA 3.7 Transformacije oksafosfetanskog intermedijara. $\mathbf{R} = o\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{P}^+\text{Ph}_3$, $\mathbf{R}' = \text{CH}=\text{CHPh}$

Stereomutacijom supstituenata oko fosfora u drugom prijelaznom stanju (TS2) nastaje drugi oksafosfetanski intermedijar s ekvatorijalnim kisikovim atomom i ugljikovim atomom u apeksu (OF2). Kutovi O–P–C_i i C–P–C_i pokazuju geometrijske promjene položaja fenilnih supstituenata oko atoma fosfora (tablica 3.7). U određenoj mjeri model reproducira stereomutaciju liganada na fosforu u konfiguraciji pseudo-trigonske bipiramide. Tablica 3.6 prikazuje duljine veza i torzijske kutove koji odgovaraju oksafosfetanskoj strukturi prijelaznog stanja i drugog intermedijara (shema 3.7). Oksafosfetan s ekvatorijalnim atomom kisika i apikalnim ugljikom nestabilan je i time su stvoreni preduvjeti za idući stupanj. Preko prijelaznog stanja TS3 dolazi do cikloreverzije te *syn*-eliminacije fosfin oksida i alkena.

TABLICA 3.7 Kutovi veza ($^{\circ}$) oko atoma fosfora za sve stupnjeve Wittigove reakcije

Stupanj	Konfiguracija	O–P–C _i			C–P–C _i		
adukt	<i>cis</i>	78,2	61,2	165,8	115,0	106,6	115,1
	<i>trans</i>	79,6	82,4	166,4	115,9	107,2	114,1
TS1	<i>cis</i>	80,0	93,4	156,2	102,0	84,9	144,5
	<i>trans</i>	86,3	68,9	169,2	88,7	91,5	155,0
OF1	<i>cis</i>	88,7	95,7	162,1	138,9	109,2	91,6
	<i>trans</i>	90,5	92,6	164,1	128,3	118,7	91,4
TS2	<i>cis</i>	88,7	114,9	132,9	159,3	101,0	91,2
	<i>trans</i>	88,8	95,7	163,6	133,6	114,9	94,6
OF2	<i>cis</i>	98,3	86,8	160,6	104,3	146,8	94,3
	<i>trans</i>	93,6	91,1	162,9	116,8	132,4	90,3
TS3	<i>cis</i>	99,6	113,9	116,7	157,6	89,9	83,7
	<i>trans</i>	97,8	118,4	116,1	162,2	86,1	86,1

Energijski profili reakcija cimetnog aldehida s trifenilfosfonijevim benzilidom (reakcija 1) i *o*-ksililen- α,α' -fosfonij-ilidom (reakcija 2) prikazani su u tablici 3.8. Rezultati ukazuju na povećanu kompetitivnost *trans*-selektivnog prijelaznog stanja u usporedbi s inače kinetički preferiranom svinutom konformacijom u *cis*-selektivnom prijelaznom stanju cikloadicije. Račun se odnosi na plinsku fazu, a reakcija se izvodi u otopini. Svinuto *cis*-selektivno prijelazno stanje u cikloadiciji je polarnije pa bi se očekivalo da će u otopini biti bolje solvatirano i energetski povoljnije. Rezultati se u određenoj mjeri podudaraju s eksperimentalno dobivenom niskom diastereoselektivnošću.

TABLICA 3.8 Razlika Gibbsove energije računata u odnosu na slobodne reaktante za sve stupnjeve Wittigovih reakcija cimernog aldehida s trifenilfosfonijevim benzilidom (**1**) i *o*-ksililen- α,α' -fosfonijilidom (**2**) (u kcal mol⁻¹), dobivena M06-2X/6-31+G(d) modelom

Stupanj	Konfiguracija	Reakcija 1	Reakcija 2
adukt	<i>cis</i>	6,1	2,8
	<i>trans</i>	6,4	3,3
TS1	<i>cis</i>	19,0	28,6
	<i>trans</i>	16,8	23,0
OF1	<i>cis</i>	2,1	7,7
	<i>trans</i>	-1,8	13,5
TS2	<i>cis</i>	6,6	20,5
	<i>trans</i>	1,2	28,3
OF2	<i>cis</i>	4,1	11,4
	<i>trans</i>	-1,8	11,6
TS3	<i>cis</i>	16,7	20,5
	<i>trans</i>	11,0	9,1
produkti	<i>cis</i>	-36,1	-37,7
	<i>trans</i>	-40,7	-35,2

4 Eksperimentalni dio

4.1 Opće napomene

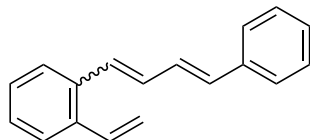
Eksperimenti osvjetljavanja provedeni su u fotokemijskom reaktoru (Rayonet RPR 100), opremljenim sa 16 žarulja uskog spektra (RPR 300 nm i RPR 350 nm) u kvarcnim ili Pyrex kivetama. Kromatografska odjeljivanja provedena su na kolonama punjenim silikagelom (Fluka 0,063 – 0,2 nm i Fluka 60 Å, tehnički) i na pločama presvučenim tankim slojem silikagela (0,2 mm, 0,5 mm, 1,0 mm, 60 F₂₅₄, Merck). Otapala su pročišćena destilacijom.

Za identifikaciju sintetiziranih spojeva i određivanje njihove čistoće korištena je nuklearna magnetska rezonancija (¹H i ¹³C NMR). Spektri ¹H i ¹³C NMR snimljeni su na instrumentu Bruker AV-600 na 600 MHz (¹H NMR) odnosno 150 MHz (¹³C NMR). Svi NMR spektri snimani su u CDCl₃. Kemijski pomak (δ/ppm) određen je prema unutarnjem standardu TMS (tetrametilsilan). Za označavanje multipliciteta signala upotrijebljene su sljedeće kratice: s, singlet; d, dublet; t, triplet; q, kvartet, dd, dublet-dubleta; dt, dublet-tripleta; m, multiplet.

4.2 Sinteza 1,3-butadienskih derivata

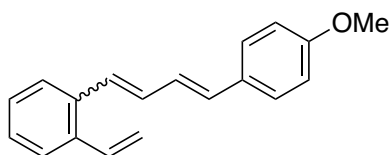
Spojevi **1a** i **1b** pripremljeni su Wittigovom reakcijom iz odgovarajućih aldehida (cimetni aldehyd/4-metoksicimetni aldehyd) i *o*-ksililen- α,α' -difosfonijeve soli. U trogloj tikvici otopi se difosfonijeva sol (3,94 g, 5 mmol) u suhom etanolu (100 mL) i doda aldehyd (5,5 mmol). Otopina natrijevog etoksida pripravljena dodavanjem komadića narezanog natrija (0,125 g) u suhi etanol (10 mL) prenese se u lijevak za dokapavanje i polako dodaje u tikvicu uz miješanje na magnetskoj miješalici i propuhivanje dušikom. Važno je da je sustav zatvoren. Početna boja smjese je žuta. Nakon što se doda sav natrijev etoksid, miješa se 1 h. Zatim se u struji dušika uvodi paraformaldehid (1,00 g, 0,033 mol), prethodno depolimeriziran zagrijavanjem na 140 °C. Tijekom uvođenja paraformaldehida u smjesu se dokapava nova količina natrijevog etoksida (0,125 g Na u 10 mL EtOH). Zatvoreni sustav ostavi se miješati na magnetskoj miješalici preko noći. Smjesa se upari do suha i zaostalo ulje tamnožute boje ekstrahira smjesom toluena i vode. Toluenski ekstrakt suši se nad bezvodnim magnezijevim sulfatom, filtrira i upari do suha. Sirova smjesa otopljena u diklormetanu i adsorbirana na silikagel nanese se na stupac silikagela na koloni te se izomeri odvajaju eluiranjem kolonskom kromatografijom na silikagelu uz petroleter ili smjesu petroleter/diklormetan kao eluens.

1-Etenil-2-(4-fenilbuta-1,3-dien-1-il)benzen (1a): Iskorištenje 77,0%, lit.⁴⁶ 92,0%; prema ¹H NMR spektroskopiji, smjesa od 53% *cis,trans*- i 47% *trans,trans*-izomera. HRMS za C₁₈H₁₆: M⁺_{teor.} 232,1334; M⁺_{eksp.} 232,1323 (za smjesu izomera **1**).



cis,trans-**1a**: *R*_f 0,52 (petroleter); bezbojno ulje; UV (EtOH) λ_{max} (log ε) 306 (4,46, sh), 236 (4,14, sh); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ/ppm 7,57 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz), 7,31-7,34 (m, 7H), 7,20 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz), 7,03 (dd, 1H, *J* = 15,6; 11,3 Hz), 6,91 (dd, 1H, *J* = 17,5; 11,2 Hz), 6,69 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz), 6,62 (d, 1H, *J* = 11,2 Hz), 6,50 (t, 1H, *J* = 11,2 Hz), 5,70 (dd, 1H, *J* = 17,5; 1,2 Hz), 5,29 (dd, 1H, *J* = 11,2; 1,2 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ/ppm 137,33 (s), 136,53 (s), 135,74 (s), 135,18 (d), 134,49 (d), 131,23 (d), 130,26 (d), 129,34 (d), 128,60 (d), 127,68 (d), 127,53 (d), 127,40 (d), 126,59 (d), 125,76 (d), 125,54 (d), 115,63 (t); MS *m/z* (% fragment): 232 (2, M⁺), 128 (100);

trans,trans-**1a**: *R*_f 0,48 (petroleter); bezbojni kristali; t.t. 91-92 °C; UV (EtOH) λ_{max} (log ε) 354 (4,33, sh), 336 (4,58), 262 (4,09) 234 (4,09); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ/ppm 7,51 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,41-7,45 (m, 3H), 7,31 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,19-7,26 (m, 3H), 7,06 (dd, 1H, *J* = 17,4; 11,0 Hz), 6,97 (dd, 1H, *J* = 15,8; 10,5 Hz), 6,95 (d, 1H, *J* = 15,4 Hz), 6,83 (dd, *J* = 1H, 15,4; 10,5 Hz), 6,65 (d, 1H, *J* = 15,8 Hz), 5,62 (dd, 1H, *J* = 17,4; 1,2 Hz), 5,35 (dd, 1H, *J* = 11,0; 1,2 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ/ppm 136,91 (s), 135,90 (s), 134,93 (s), 134,52 (d), 132,58 (d), 130,94 (d), 129,82 (d), 129,03 (d), 128,33 (d), 127,38 (d), 127,18 (d), 126,27 (d), 126,00 (d), 125,99 (d), 125,46 (d), 116,11 (t); MS *m/z* (% fragment): 232 (100, M⁺).



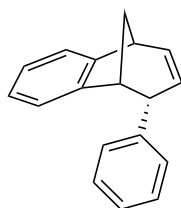
1-Etenil-2-(4-(4-metoksifenil)buta-1,3-dien-1-il)benzen (1b): Iskorištenje 65,0%, lit.⁸⁶ 69,0%; prema ¹H NMR spektroskopiji, smjesa od 50% *cis,trans*- i 50% *trans,trans*-izomera. HRMS za C₁₉H₁₈O: M⁺_{teor.} 262,1352; M⁺_{eksp.} 262,1347 (za smjesu izomera **2**).

cis,trans-1b: 32%; R_f 0,28 (petroleter/diklormetan = 8:2); bezbojno ulje; UV (96% EtOH) λ_{\max} (log ϵ) 323 (4,73), 235 (4,56); ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ/ppm 7,56 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,31 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 7,28 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,25–7,29 (m, 2H), 6,92 (dd, 1H, $J = 17,4; 11,0$ Hz), 6,90 (dd, 1H, $J = 15,6; 11,1$ Hz), 6,82 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,63 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 6,55 (d, 1H, $J = 11,2$ Hz), 4,46 (t, 1H, $J = 11,1$ Hz), 5,68 (dd, 1H, $J = 17,4; 1,1$ Hz), 5,28 (dd, 1H, $J = 11,0; 1,1$ Hz), 3,79 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ/ppm 158,9 (s), 136,0 (s), 135,4 (s), 134,7 (d), 133,6 (d), 130,9 (d), 129,7 (d), 129,6 (s), 127,6 (d), 127,5 (d), 127,3 (2d), 126,8 (2d), 125,2 (d), 123,0 (d), 115,0 (t), 113,6 (d), 54,8 (q); MS m/z (% fragment): 262 (2, M^+), 128 (100);

trans,trans-1b: 37%; R_f 0,25 (petroleter/diklormetan = 8:2); bezbojni kristali; t.t. 114–116 °C; UV (96% EtOH) λ_{\max} (log ϵ) 344 (4,32); ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ/ppm 7,51 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,24 (dt, $J = 7,5; 0,9$ Hz, 1H), 7,21 (dt, $J = 7,5; 0,9$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 17,4; 11,0$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,80 – 6,88 (m, 2H), 6,63 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 5,62 (dd, $J = 17,4; 1,1$ Hz, 1H), 5,35 (dd, $J = 11,0; 1,1$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ 158,9 (s), 135,7 (s), 135,1 (s), 134,5 (d), 132,1 (d), 131,2 (d), 129,7 (s), 128,6 (d), 127,3 (d), 127,1 (2d), 127,0 (d), 126,9 (2d), 126,2 (d), 125,3 (d), 115,9 (t), 113,7 (d), 54,8 (q); MS m/z (% fragment): 262 (100, M^+).

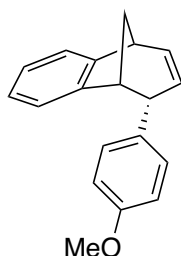
4.3 Fotokemijska sinteza benzobiciklo[3.2.1]oktenskih derivata

Otopina produkta **1a** ili **1b** (0,800 g u 800 mL toluena) 20 min se propuhuje argonom, te osvjetljava 16 sati u fotokemijskom reaktoru Rayonet na valnoj duljini od 350 nm. Reakcijskoj smjesi doda se silikagel i upari do suha *in vacuo*. Produkt se čisti kromatografijom na koloni silikagela uz eluens petroleter ili smjesu petroleter/diklormetan.



(1S,4S,5R)-4-fenil-6,7-benzobiciklo[3.2.1]okt-2-en (endo-2a): Iskorištenje 95,0%, lit.⁴⁶ 90,0%; Produkti s velikom molekulskom masom zaostaju na koloni. HRMS za C₁₈H₁₆: M⁺_{teor.} 232,1334; M⁺_{eksp.} 232,1341.

endo-2a: R_f 0,44 (petroleter); bezbojni kristali; t.t. 51 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ/ppm 7,17-7,18 (m, 3H), 7,12 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz), 7,03 (t, 1H, *J* = 7,4 Hz), 6,81 (t, 1H, *J* = 7,4 Hz), 6,73-6,76 (m, 2H), 6,37 (ddd, 1H, *J* = 9,5 Hz; *J* = 6,0 Hz; *J* = 2,5 Hz), 6,18 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz), 5,33 (dt, 1H, *J* = 9,5 Hz; *J* = 2,5 Hz), 3,98 (m, 1H), 3,38 (t, 1H, *J* = 4,7 Hz), 3,29 (dd, 1H, *J* = 6,0; 4,7 Hz), 2,52 (dt, 1H, *J* = 9,9; 4,7 Hz), 2,38 (d, 1H, *J* = 9,9 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ/ppm 152,27 (s), 142,44 (s), 141,93 (s), 132,71 (d), 128,21 (d), 127,60 (d), 126,34 (d), 126,10 (d), 126,05 (d), 125,97 (d), 124,89 (d), 120,03 (d), 48,59 (d), 46,29 (d), 44,13 (t), 40,37 (d); MS *m/z* (% fragment): 232 (100, M⁺), 117 (25), 115 (10).

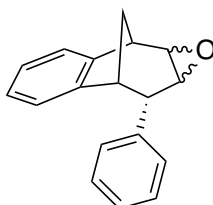


(1S,4S,5R)-4-(4-metoksifenil)-6,7-benzobiciklo[3.2.1]okt-2-en (endo-2b). Iskorištenje 70,0%, lit.⁸⁶ 55,0%; Produkti s velikom molekulskom masom zaostaju na koloni. HRMS za C₁₉H₁₈O: M⁺_{teor.} 262,1352; M⁺_{eksp.} 262,1351.

endo-2b: R_f 0,27 (petroleter/diklormetan = 8:2); bezbojni kristali; t.t. 45-47 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ/ppm : 7,11 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,03 (dt, 1H, $J = 7,3; 1,0$ Hz), 6,82 (dt, 1H, $J = 7,3; 1,0$ Hz), 6,72 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,64 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,32-6,36 (m, 1H), 6,25 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 5,28 (dt, 1H, $J = 9,6; 2,6$ Hz), 3,91-3,94 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,35 (t, 1H, $J = 4,5$ Hz), 3,27 (dd, 1H, $J = 6,3; 4,7$ Hz), 2,49-2,53 (m, 1H), 2,37 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ/ppm : 157,6 (s), 152,0 (s), 141,7 (s), 134,2 (s), 134,1 (d), 128,8 (2d), 126,3 (d), 125,8 (d), 125,5 (d), 124,5 (d), 119,6 (d), 112,6 (2d), 52,4 (q), 48,2 (d), 45,0 (d), 43,7 (t), 40,3 (d); MS m/z (% fragment): 262 (100, M^+), 154 (75), 115 (50).

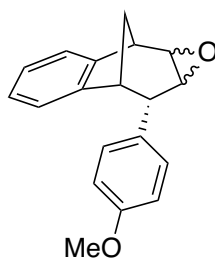
4.4 Sinteza epoksida

Epoksidacija fotoprodukata provodi se *m*-klorperbenzojevom kiselinom (*m*-CPBA). Pročišćeni produkt **2a** ili **2b** (0,800 g) otopi se u 20 mL suhog diklormetana i otopini doda *m*-CPBA (0,890 g). Miješanjem preko noći na sobnoj temperaturi, dobije se žuto obojena smjesa koja se ekstrahira diklormetanom uz dodatak zasićene otopine natrijevog hidrogenkarbonata. Organski sloj ispere se dva puta, suši nad magnezijevim sulfatom i filtrira. Otapalo se upari i sirova smjesa čisti kolonskom kromatografijom na silikagelu uz petroleter ili petroleter/diklormetan kao eluens.



(1R,4S,5R)-2,3-epoksi-4-fenil-6,7-benzobiciklo[3.2.1]oktan (3a). Iskorištenje 61%; R_f (petroleter/diklormetan) = 0,27; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ/ppm : 7,53 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, Ar), 7,30 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz, Ar), 7,16 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz, Ar), 6,93 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz, Ar), 6,70 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, Ar), 6,26 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz, Ar), 3,54 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz, H_E), 3,45 (t, 1H, $J = 4,1$ Hz, $\text{H}_{A/B}$), 3,39 (t, 1H, $J = 3,9$ Hz, $\text{H}_{A/B}$), 3,07 (d, 1H, $J = 4,1$ Hz, $\text{H}_{C/D}$), 2,99 (t, 1H, $J = 5,0$ Hz, $\text{H}_{C/D}$), 2,41 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz, H_G), 2,07-2,02 (m, 1H, H_F), ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ/ppm : 144,6 (s), 143,2 (s), 141,2 (s), 133,2 (d), 129,3 (d), 128,2 (2d), 127,3 (2d), 126,4 (d), 125,3 (d), 122,1 (d), 54,1 (d), 52,5 (d), 45,8 (d), 43,2 (t), 40,1 (d), 34,9 (t); MS m/z

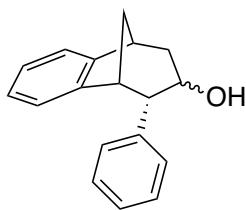
(%, fragment) (EI): 248 (100); HRMS (m/z) za $C_{18}H_{16}O$: $[M+H]^+$ teor. 249,1201; eksp. 249,1190.



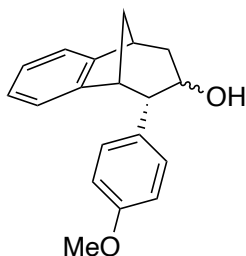
(1R,4S,5R)-2,3-epoksi-4-(4-metoksifenil)-6,7-benzobiciklo[3.2.1]oktan (3b). Iskorištenje 50%; R_f (petroleter) = 0,13; 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ/ppm : 7,29 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz, Ar), 7,16 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz, Ar), 6,95 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz, Ar), 6,75 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, Ar), 6,61 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, Ar), 6,32 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz, Ar), 3,79 (s, 3H, OCH_3), 3,48 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, H_E), 3,44 (t, 1H, $J = 4,0$ Hz, $H_{A/B}$), 3,36 (t, 1H, $J = 3,8$ Hz, $H_{A/B}$), 3,00 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz, $H_{C/D}$), 2,95 (t, 1H, $J = 5,0$ Hz, $H_{C/D}$), 2,38 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz, H_G), 2,05-2,00 (m, 1H, H_F); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ/ppm : 152,5 (s), 142,9 (s), 135,9 (s), 133,8 (s), 129,6 (2d), 126,8 (d), 126,7 (d), 125,8 (d), 122,5 (d), 113,8 (2d), 55,2 (d), 54,2 (d), 53,2 (q), 44,8 (d), 42,9 (t), 40,6 (d), 35,3 (d); MS m/z (%, fragment) (EI): 278 (100); HRMS (m/z) za $C_{19}H_{16}O_2$: $[M+H]^+$ teor. 279,1306; eksp. 279,1325.

4.5 Konverzija u alkohol otvaranjem epoksidnog prstena

Otvaranje epoksidnog prstena provodi se redukcijom uz litijev aluminijev hidrid. U otopinu epoksida (0,800 g) u tetrahidrofuranu injektira se LiAlH_4 (2,5 eq) te istodobno uvodi dušik. Smjesa se 24 sata miješa uz refluks na magnetskoj mješalici pri $76\text{ }^\circ\text{C}$. Ekstrahira se eterom uz dodatak vode. Organski sloj suši se nad magnezijevim sulfatom, filtrira i upari otapalo. Sirovi produkt čisti se kolonskom kromatografijom na silikagelu uz smjesu petroleter/diklormetan kao eluens.



(1S,4S,5R)-4-fenil-6,7-benzobiciklo[3.2.1]oktan-3-ol (4a). Iskorištenje 40%; R_f (petroleter/diklormetan) = 0,20; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ/ppm 8,00-6,20 (m, 9H, Ar), 4,13 (m, 1H, H_B) 3,40 (ddd, 1H, $J = 12,7, 4,7$ Hz, $\text{H}_{A/A1/E}$) 3,20 (t, 1H, $J = 4,5$ Hz, $\text{H}_{A/A1/E}$), 3,14 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz, $\text{H}_{A/A1/E}$), 2,56 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz, H_G), 2,35 (s, 1H, OH), 2,25-2,20 (m, 1H, H_F) 1,63 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz, $\text{H}_{C/D}$), 1,60 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz, $\text{H}_{C/D}$); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ/ppm : 143,8 (s), 142,3 (s), 133,9 (s), 129,3 (d), 128,9 (d), 127,6 (d), 127,2 (2d), 126,5 (d), 124,3 (2d), 122,1 (d), 68,1 (d), 63,9 (t), 47,9 (d), 47,0 (d), 41,5 (d), 38,7 (t); MS m/z (% fragment) (EI): 250 (55), 232 (100); HRMS (m/z) za $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ teor. 251,1357; eksp. 251,1349.



(1S,4S,5R)-4-(4-metoksifenil)-6,7-benzobiciklo[3.2.1]oktan-3-ol (4b). Iskorištenje 35%; R_f (petroleter/diklormetan) = 0,20; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ/ppm 8,00-6,30 (m, 8H, Ar), 4,31-4,28 (m, 1H, H_B) 3,79 (s, 1H, OCH_3) 3,65-3,63 (m, 1H, $\text{H}_{A/A1/E}$) 3,44 (t, 1H, $J = 4,4$ Hz, $\text{H}_{A/A1/E}$), 3,36 (t, 1H, $J = 3,8$ Hz, $\text{H}_{A/A1/E}$), 3,01 (dd, 1H, $J = 4,0, 1,4$ Hz, $\text{H}_{C/D}$), 2,96 (t,

1H, $J = 5,2$ Hz, $H_{C/D}$) 2,38 (d, 1H, $J = 11,0$ Hz, H_G), 2,27 (s, 1H, OH), 2,05-2,00 (m, 1H, H_F); MS m/z (%), fragment (EI): 280 (48), 262 (100); HRMS (m/z) za $C_{19}H_{20}O_2$: $[M+H]^+$ teor. 281,1463; eksp. 281,1609.

4.6 Računalne metode

Svi računi provedeni su u programskom paketu Gaussian 09.⁸⁷ Geometrije su optimizirane DFT kvantno-kemijskim proračunima, primjenom M06-2X funkcionala gustoće uz 6-31+G(d) osnovni skup. PES (*potential energy surface*) *scanovi* napravljeni su smanjivanjem odgovarajućih udaljenosti za 0,1 Å te su određene geometrije prijelaznih stanja koje su zatim optimizirane na M06-2X/6-31+G(d) razini teorije. Za svako prijelazno stanje provedeni su IRC (*intrinsic reaction coordinate*) računi. Nakon optimizacije u plinskoj fazi provedeni su *single point* računi za model intramolekulskog transilidiranja uz aldehid u otapalu (etanol) na (SMD)M06-2X/6-31+G(d,p)//M06-2X/6-31+G(d) razini teorije.

Za analizu publiciranih kristalnih struktura i optimiziranih geometrija prijelaznih stanja cikloadicije korišteni su programi Mercury 4.3.1⁸⁸ i Molden.⁸⁹ Optimizirane geometrije prikazane su pomoću programa Visual Molecular Dynamics 1.9.4.⁹⁰

5 Zaključak

U okviru ovog diplomskog rada opisana je priprava supstituiranih butadiena Wittigovom reakcijom *o*-ksililen- α,α' -difosfonijevog bromida s cimetnim aldehidom i njegovim *p*-metoksi derivatom. Produkti su karakterizirani spektroskopskim metodama. Stereoselektivnost je određena ^1H NMR spektroskopijom: u reakciji s cimetnim aldehidom dobivena je smjesa od 53% *cis,trans*- i 47% *trans,trans*-**1a**, a s *p*-metoksi cimetnim aldehidom smjesa od 50% *cis,trans*- i 50% *trans,trans*-**1b**.

Intramolekulskom fotocikloadicijom spojeva **1a** i **1b** pripremljeni su karakteristični benzobicyklo[3.2.1]oktadieni **2a** i **2b** koji su prevedeni u odgovarajuće epoksidge i alkohole.

o-Ksililen- α,α' -difosfonijev bromid s dva neovisna propelerska kiralna centra može postojati kao homokiralni (*P,P*)/(*M,M*) par i heterokiralni (*P,M*) *meso*-oblik.

Optimizirana geometrija ilid-fosfonijeve vrste dobivena M06-2X/6-31+G(d) modelom pokazuje da je heterokiralni oblik stabilniji od homokiralnog ($\Delta G^{298} = 5,2$ kcal/mol).

Modeliranje ravnoteže intramolekulskog transilidiranja pokazalo je energijsku barijeru $\Delta G^{298} = 19,4$ kcal/mol. Barijera se neznatno razlikuje za *cis*- i *trans*-pristup aldehida ($\Delta G^{298} = 1$ kcal/mol u plinskoj fazi, $\Delta G^{298} = 1,6$ kcal/mol u etanolu). Etanol nepovoljno djeluje na ravnotežu zbog prigušene interakcije između karbaniona i translociranog protona.

Wittigove reakcije trifenilfosfonijevog benzilida i *o*-ksililen- α,α' -fosfonij-ilida s cimetnim aldehidom simulirane su na M06-2X/6-31+G(d) razini teorije.

Kratke nevezne interakcije i diedarski kutovi koji definiraju konformaciju uspoređeni su s literaturnim podacima za prijelazno stanje cikloadicije. Utvrđeno je da svi polustabilizirani ilidi benzilidnog tipa pokazuju *gauche* efekt između fosfora i *o*-ugljkovog atoma fenilne skupine koji određuje oblik preferirane konformacije prijelaznog stanja cikloadicije (diedarski $\angle \text{P}^+\text{CH}^-\text{C}_1\text{C}_6$ 110 – 140°). Predloženo je da upravo ove steričke smetnje prouzročene *gauche* efektom u blizini C–C veza u nastajanju bitno utječu na stereokemijski tijek reakcija.

Bifunkcionalni *o*-ksililen- α,α' -fosfonij-ilid također pripada skupini polustabiliziranih ilida, ali sadrži metilentrifenilfosfonijevu skupinu u *o*-položaju koja uzrokuje dodatne steričke i elektrostatske efekte.

Kvantno-kemijskim računom dobiven je konformacijski model prvog prijelaznog stanja (TS1) određenog pseudodiedarskim kutovima O–C \cdots C–P 71,0° za *cis*- i –38,5° za *trans*-selektivno TS1. Strukturu prijelaznog stanja karakterizira piramidalizacija oba ugljikova centra adicije. *Gauche* efekt praćen unutarnjom rotacijom te karakteristični kratki nevezni kontakti

izjednačavaju steričke utjecaje u oba diastereoselektivna prijelazna stanja. Prvi intermedijar s oksafosfetanskom strukturom (OF1) nastaje [2+2]-cikloadicijom. Pseudorotacija u drugom prijelaznom stanju (TS2) prethodi *syn*-eliminaciji. Računalno dobiveni geometrijski parametri u skladu su s uobičajenim vrijednostima.

6 Literatura

1. Wittig, G., Geissler, G., Zur Reaktionsweise des Pentaphenyl-phosphors und einiger Derivate, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **580** (1953) 44–57.
2. Wittig, G., Haag, W., Über Triphenyl-phosphinmethylene als olefinbildende Reagenzien (II. Mitteil.¹⁾), *Chem. Ber.* **88** (1955) 1654–1666.
3. Staudinger, H., Meyer, J., Ueber neue organische Phosphorverbindungen II. Phosphazine, *Helv. Chim. Acta* **2** (1919) 619–635.
4. Gilheany, D. G., No d Orbitals but Walsh Diagrams and Maybe Banana Bonds: Chemical Bonding in Phosphines, Phosphine Oxides, and Phosponium Ylides, *Chem. Rev.* **94** (1994) 1339–1374.
5. Bestmann, H. J., Reaktionen mit Phosphin-alkylenen, I. Intermolekulare Umylidierung zwischen Phosponiumsalzen und Phosphin-alkylenen, *Chem. Ber.* **95** (1962) 58–63.
6. Vedejs, E., Peterson, M. J., Stereochemistry and Mechanism in the Wittig Reaction, u: Eliel, E. L., Wilen, S. H., Topics in Stereochemistry, New York, John Wiley & Sons, 21 (1994) 1–157.
7. Schlosser, M., The Stereochemistry of the Wittig Reaction, u: Eliel, E. L., Allinger, N. L., Topics in Stereochemistry New York, John Wiley & Sons, 5 (1970) 1–30.
8. Byrne, P. A., Gilheany, D. G., The modern interpretation of the Wittig reaction mechanism, *Chem. Soc. Rev.* **42** (2013) 6670–6696.
9. Maryanoff, B. E., Reitz, A. B., The Wittig Olefination Reaction and Modifications Involving Phosphoryl-Stabilized Carbanions. Stereochemistry, Mechanism, and Selected Synthetic Aspects, *Chem. Rev.* **89** (1989) 863–927.
10. García López, J., Morán Ramallal, A., González, J., Roces, L., García-Granda, S., Iglesias, M. J., Oña-Burgos, P., López Ortiz, F., Mechanisms of Stereomutation and Thermolysis of Spiro-1,2-oxaphosphetanes: New Insights into the Second Step of the Wittig Reaction, *J. Am. Chem. Soc.* **134** (2012) 19504–19507.
11. Couzijn, E. P. A., Slootweg, J. C., Ehlers, A. W., Lammertsma, K., Stereomutation of Pentavalent Compounds: Validating the Berry Pseudorotation, Redressing Ugi's Turnstile Rotation, and Revealing the Two- and Three-Arm Turnstiles, *J. Am. Chem. Soc.* **132** (2010) 18127–18140.
12. Vedejs, E., Snoble, K. A. J., Direct Observation of Oxaphosphetanes from Typical Wittig Reactions, *J. Am. Chem. Soc.* **95** (1973) 5778–5780.

13. Harvey, J. N., Ab initio transition state theory for polar reactions in solution, *Faraday Discuss.* **145** (2010) 487–505.
14. Vedejs, E., Marth, C. F., Mechanism of Wittig Reaction: Evidence against Betaine Intermediates, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 3905–3909.
15. Byrne, P. A., Gilheany, D. G., Unequivocal Experimental Evidence for a Unified Lithium Salt-Free Wittig Reaction Mechanism for All Phosphonium Ylide Types: Reactions with β -Heteroatom-Substituted Aldehydes Are Consistently Selective for *cis*-Oxaphosphetane-Derived Products, *J. Am. Chem. Soc.* **134** (2012) 9225–9239.
16. Vedejs, E., Fleck, T., Hara, S., Evidence against Reversible Wittig Reaction of a Stabilized Ylide: High (*E*)-Olefin Selectivity under Kinetic Control, *J. Org. Chem.* **52** (1987) 4637–4639.
17. Vedejs, E., Marth, C. F., Mechanism of the Wittig Reaction: The Role of Substituents at Phosphorus, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 3948–3958.
18. Byrne, P. A., Investigation of Reactions Involving Pentacoordinate Intermediates: the Mechanism of the Wittig Reaction, Springer, Berlin, Heidelberg, 2012.
19. Robiette, R., Richardson, J., Aggarwal, V. K., Harvey, J. N., On the Origin of High *E* Selectivity in the Wittig Reaction of Stabilized Ylides: Importance of Dipole–Dipole Interactions, *J. Am. Chem. Soc.* **127** (2005) 13468–13469.
20. Robiette, R., Richardson, J., Aggarwal, V. K., Harvey, J. N., Reactivity and Selectivity in the Wittig Reaction: A Computational Study, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 2394–2409.
21. Brunner, H., Balázs, G., Tsuno, T., Iwabe, H., PPh₃ Propeller Diastereomers: Bonding Motif Ph₃P Face-On π -Ar in Half-Sandwich Compounds $[(\pi\text{-Ar})\text{LL}'\text{MPPH}_3]$, *ACS Omega* **3** (2018) 982–990.
22. Schlosser, M., Schaub, B., Cis Selectivity of "Salt-Free" Wittig Reactions: A "Leeward Approach" of the Aldehyde at the Origin?, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 5821–5823.
23. Schlosser, M., Oi, R., Schaub, B., The Wittig Reaction : 30 Years Later, *Phosphorus and Sulfur* **18** (1983) 171–174.
24. Cahn, R. S., Ingold, C., Prelog, V., Specification of Molecular Chirality, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **5** (1966) 385–415.
25. Mislow, K., Gust, D., Finocchiaro, P., Boettcher, R. J., Stereochemical Correspondence Among Molecular Propellers, u: Stereochemistry I, Berlin, Heidelberg, Springer, 47 (1974) 1–28.

26. Mislow, K., Stereochemical Consequences of Correlated Rotation in Molecular Propellers, *Acc. Chem. Res.* **9** (1976) 26–33.
27. Mislow, K., Introduction to Stereochemistry, Dover Publications, New York, 2002.
28. Davies, S. G., Derome, A. E., McNally, J. P., Conformational Analysis and Dynamics of the Triphenylphosphine Ligand in Iron Complex $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Fe}(\text{CO})(\text{PPh}_3)\text{COCH}_3]$, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 2854–2861.
29. Wittig, G., Eggers, H., Duffner, P., Benzo-cycloheptatrien, Benzo-cyclooctatrien und Benzo-cyclooctatetraen: VI. Mitteilung über neuartige Synthesen von Cyclopolyenen, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **619** (1958) 10–27.
30. Bornhöft, J., Siegwarth, J., Näther, C., Herges, R., Synthesis of Annulenes via Multiple Wittig Reactions; In-Situ Dimerization of 1,2;5,6-Dibenzocyclooctatetraene, *Eur. J. Org. Chem.* **2008** (2008) 1619–1624.
31. Šagud, I., Škorić, I., Šindler-Kulyk, M., Excited state transformations of heterostilbenes: Pathways to polycyclic skeleta, *C. R. Chimie* **21** (2018) 1043–1052.
32. Pomerantz, M., Photochemical Rearrangement of *o*-Divinylbenzene, *J. Am. Chem. Soc.* **89** (1967) 694–696.
33. Meinwald, J., Mazzocchi, P. H., Photoisomerization of *o*-Divinylbenzene, *J. Am. Chem. Soc.* **89** (1967) 696–696.
34. Šindler-Kulyk, M., Laarhoven, W. H., Photochemistry of *o*-Vinylstilbenes. I. A [2 + 2] Cycloaddition of an *o*-Divinylbenzene Derivative, *J. Am. Chem. Soc.* **98** (1976) 1052–1053.
35. Škorić, I., Basarić, N., Marinić, Ž., Višnjevac, A., Kojić-Prodić, B., Šindler-Kulyk, M., Synthesis and Photochemistry of β,β' -Di(2-furyl)-Substituted *o*-Divinylbenzenes: Intra- and/or Intermolecular Cycloaddition as an Effect of Annelation, *Chem. Eur. J.* **11** (2005) 543–551.
36. Basarić, N., Marinić, Ž., Šindler-Kulyk, M., Photochemical Formation of Novel Pyrrolo[3,2-*b*]-6,7-benzobicyclo[3.2.1]octa-2,6-diene, *J. Org. Chem.* **68** (2003) 7524–7527.
37. Kikaš, I., Škorić, I., Marinić, Ž., Šindler-Kulyk, M., Synthesis and phototransformations of novel styryl-substituted furo-benzobicyclo[3.2.1]octadiene derivatives, *Tetrahedron* **66** (2010) 9405–9414.
38. Škorić, I., Flegar, I., Marinić, Ž., Šindler-Kulyk, M., Synthesis of the novel conjugated ω,ω' -diaryl/heteroaryl hexatriene system with the central double bond in a heteroaromatic

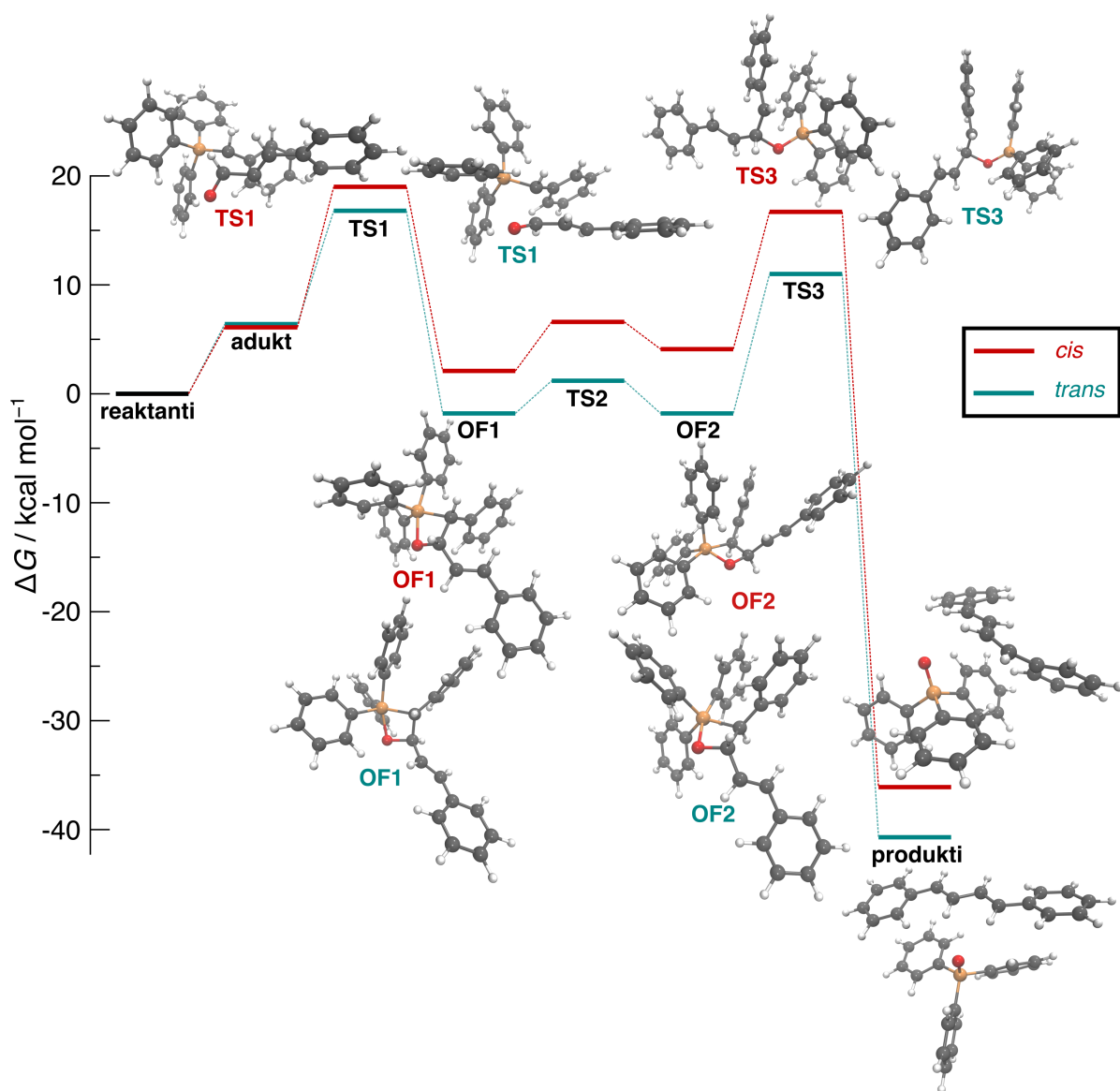
- ring: photochemical transformations of 2,3-divinylfuran derivatives, *Tetrahedron* **62** (2006) 7396–7407.
39. Vidaković, D., Škorić, I., Horvat, M., Marinić, Ž., Šindler-Kulyk, M., Photobehaviour of 2- and 3-heteroaryl substituted *o*-divinylbenzenes; formation of fused 2,3- and 3,2-heteroareno-benzobicyclo[3.2.1]octadienes and 3-heteroaryl benzobicyclo[2.1.1]hexenes, *Tetrahedron* **64** (2008) 3928–3934.
 40. Šagud, I., Milašinović, V., Molčanov, K., Marinić, Ž., Škorić, I., Synthesis, spectroscopic characterization and photophysical investigations of new di-(2/3)-pyridine-stilbenes; isomerism, nitrogen position influence and solvent effects, *J. Mol. Struct.* **1171** (2018) 117–126.
 41. Šagud, I., Marinić, Ž., Škorić, I., Excited state reactions of β -pyridyl-*o*-divinylbenzenes as a pathway to versatile polycyclic compounds with the unusual entrapment of multiple isomerized dihydro-intermediates, *J. Mol. Struct.* **1156** (2018) 182–192.
 42. Šindler-Kulyk, M., Škorić, I., Tomšić, S., Marinić, Z., Mrvoš-Sermek, D., Synthesis and Photochemistry of Styryl Substituted Annelated Furan Derivatives, *Heterocycles* **51** (1999) 1355–1369.
 43. Šagud, I., Božić, S., Marinić, Ž., Šindler-Kulyk, M., Photochemical approach to functionalized benzobicyclo[3.2.1]octene structures via fused oxazoline derivatives from 4- and 5-(*o*-vinylstyryl)oxazoles, *Beilstein J. Org. Chem.* **10** (2014) 2222–2229.
 44. Saltiel, J., Krishna, T. R. S., Laohasurayotin, K., Ren, Y., Phipps, K., Davis, P. H., Yee, W. A., Medium Effects on the Direct Cis–Trans Photoisomerization of 1,4-Diphenyl-1,3-butadiene in Solution, *J. Phys. Chem. A* **115** (2011) 2120–2129.
 45. Saltiel, J., Krishna, T. S. R., Turek, A. M., Clark, R. J., Photoisomerization of *cis,cis*-1,4-diphenyl-1,3-butadiene in glassy media at 77 K: the bicycle-pedal mechanism, *Chem. Commun.* (2006) 1506–1508.
 46. Škorić, I., Šmehil, M., Marinić, Ž., Molčanov, K., Kojić-Prodić, B., Šindler-Kulyk, M., Photochemistry of ω -(*o*-vinylphenyl)- ω' -(phenyl/2-furyl) butadienes: New approach to 4-substituted benzobicyclo[3.2.1]octadienes, *J. Photochem. Photobiol. A* **207** (2009) 190–196.
 47. Škorić, I., Kikaš, I., Kovács, M., Fodor, L., Marinić, Ž., Molčanov, K., Kojić-Prodić, B., Horváth, O., Synthesis, Photochemistry, and Photophysics of Butadiene Derivatives: Influence of the Methyl Group on the Molecular Structure and Photoinduced Behavior, *J. Org. Chem.* **76** (2011) 8641–8657.

48. Sustmann, R., Gellert, R. W., Allylradikale mit Bicyclo[3.2.1]octan-Gerüst, ein Beitrag zum Problem homokonjugativer Wechselwirkungen, *Chem. Ber.* **111** (1978) 42–55.
49. Sauer, R. R., Shurpik, A., Photoisomerization of Bicyclo[3.2.1]octadiene, *J. Org. Chem.* **33** (1968) 799–802.
50. Hahn, R. C., Rothman, L. J., Photochemistry of Benzo[6.7]bicyclo[3.2.1]octa-2,6-diene, *J. Am. Chem. Soc.* **91** (1969) 2409–2410.
51. Hixson, S. S., Mariano, P. S., Zimmerman, H. E., Di- π -methane and Oxa-di- π -methane Rearrangements, *Chem. Rev.* **73** (1973) 531–551.
52. Zimmerman, H. E., Armesto, D., Synthetic Aspects of the Di- π -methane Rearrangement, *Chem. Rev.* **96** (1996) 3065–3112.
53. Jefford, C. W., Huang Yen, E., The Stereochemistry of Bicyclo[3.2.1]-octane—XII: The Photohalogenation of Bicyclo[3.2.1]octene-2 Derivatives, *Tetrahedron* **23** (1967) 4549–4555.
54. Sauer, R. R., How, H. M., Feilich, H., Reactions of Bicyclo(3.2.1)octene-2, *Tetrahedron* **21** (1965) 983–987.
55. Mander, L. N., The Chemistry of Gibberellins: An Overview, *Chem. Rev.* **92** (1992) 573–612.
56. Kerr, W. J., McLaughlin, M., Morrison, A. J., Pauson, P. L., Formal Total Synthesis of (\pm)- α - and β -Cedrene by Preparation of Cedrone. Construction of the Tricyclic Carbon Skeleton by the Use of a Highly Efficient Intramolecular Khand Annulation, *Org. Lett.* **3** (2001) 2945–2948.
57. Corey, E. J., Liu, K., New Stereospecific Synthetic Routes to the Bicyclo[3.2.1]octane Subunit of the Kaurenoids and Gibberellins, *Tetrahedron Letters* **38** (1997) 7491–7494.
58. Evans, D. A., Adams, D. J., Total Synthesis of (+)-Galbulimima Alkaloid 13 and (+)-Himgaline, *J. Am. Chem. Soc.* **129** (2007) 1048–1049.
59. Nicolaou, K. C., Wu, T. R., Kang, Q., Chen, D. Y.-K., Total Synthesis of Hopeahainol A and Hopeanol, *Angew. Chem. Int. Ed.* **48** (2009) 3440–3443.
60. Tiefenbacher, K., Mulzer, J., Synthesis of Platensimycin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **47** (2008) 2548–2555.
61. Domik, D., Thürmer, A., Weise, T., Brandt, W., Daniel, R., Piechulla, B., A Terpene Synthase Is Involved in the Synthesis of the Volatile Organic Compound Sodorifen of *Serratia plymuthica* 4Rx13, *Front. Microbiol.* **7** (2016).
62. Presset, M., Coquerel, Y., Rodriguez, J., Syntheses and Applications of Functionalized Bicyclo[3.2.1]octanes: Thirteen Years of Progress, *Chem. Rev.* **113** (2013) 525–595.

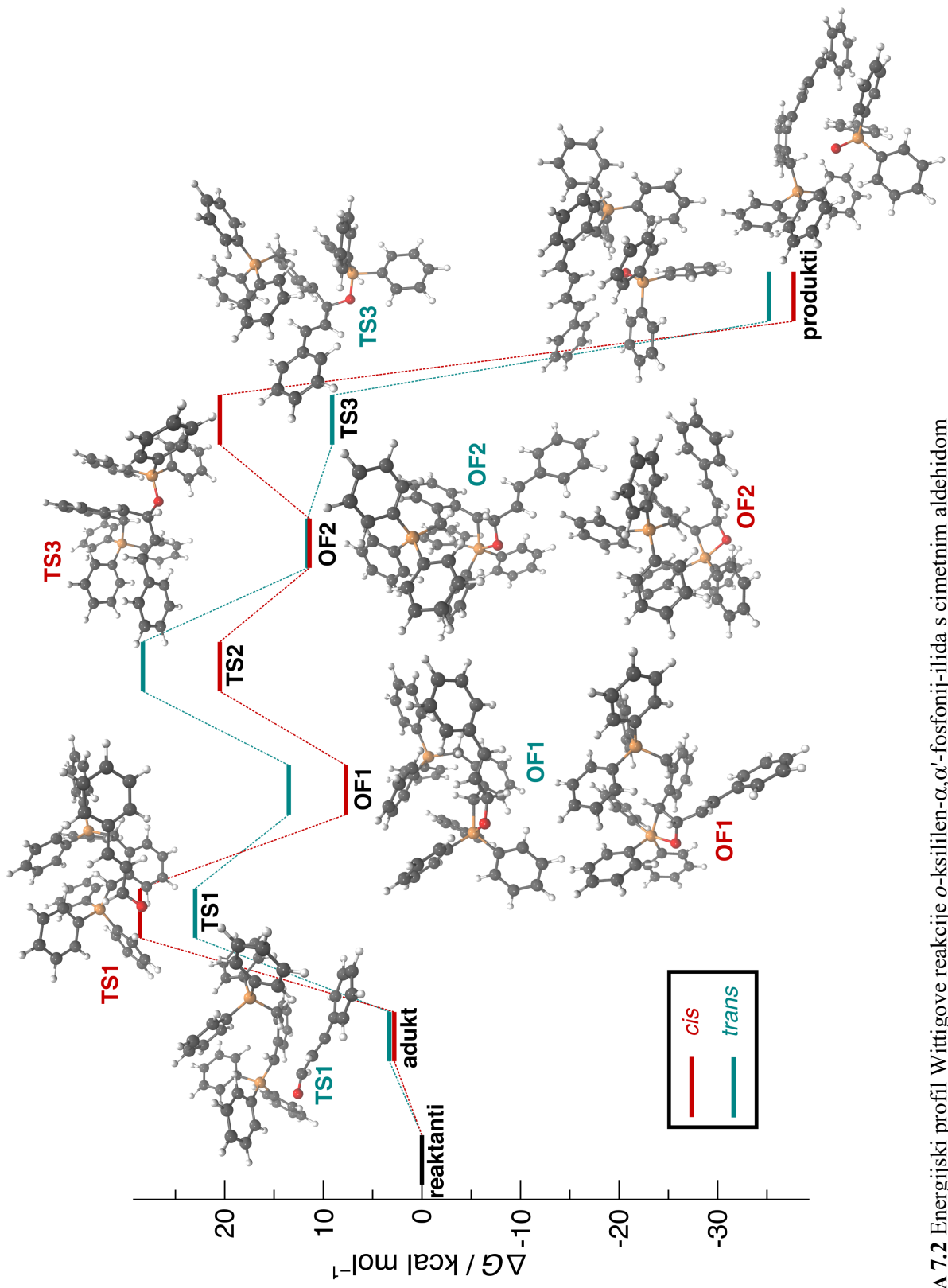
63. Filippini, M.-H., Rodriguez, J., Synthesis of Functionalized Bicyclo[3.2.1]octanes and Their Multiple Uses in Organic Chemistry, *Chem. Rev.* **99** (1999) 27–76.
64. Snyder, S. A., Gollner, A., Chiriac, M. I., Regioselective reactions for programmable resveratrol oligomer synthesis, *Nature* **474** (2011) 461–466.
65. Kärkäs, M. D., Porco, J. A., Stephenson, C. R. J., Photochemical Approaches to Complex Chemotypes: Applications in Natural Product Synthesis, *Chem. Rev.* **116** (2016) 9683–9747.
66. Bach, T., Hehn, J. P., Photochemical Reactions as Key Steps in Natural Product Synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **50** (2011) 1000–1045.
67. Kolodiaznyy, O. I., Phosphorus Ylides: Chemistry and Application in Organic Synthesis, Wiley-VCH, Weinheim, 1999.
68. Glaser, R., Symmetry, Spectroscopy, and Crystallography: The Structural Nexus, Wiley-VCH, Weinheim, 2015.
69. Olmstead, W. N., Margolin, Z., Bordwell, F. G., Acidities of Water and Simple Alcohols in Dimethyl Sulfoxide Solution, *J. Org. Chem.* **45** (1980) 3295–3299.
70. Zhang, X. M., Bordwell, F. G., Equilibrium Acidities and Homolytic Bond Dissociation Energies of the Acidic C-H Bonds in *P*-Substituted Triphenylphosphonium Cations, *J. Am. Chem. Soc.* **116** (1994) 968–972.
71. Batsanov, A. S., Davidson, M. G., Howard, J. A. K., Lamb, S., Lustig, C., Phosphonium ylides as hydrogen bond acceptors: intermolecular C–H···C interactions in the crystal structure of triphenylphosphonium benzylide, *Chem. Commun.* (1996) 1791–1792.
72. Li, L., He, X., Benzyltriphenylphosphonium perchlorate, *Acta Cryst.* **E67** (2011) o1635.
73. Li, M.-F., Shan, Y.-K., Crystal structure of *trans*-bis(triphenylphosphine oxide)tetrachlorotitanium(IV), $\text{TiCl}_4[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PO}]_2$, *Z. Kristallogr. NCS* **221** (2006) 41–42.
74. Yufit, D. S., Howard, J. A. K., Davidson, M. G., Bonding in phosphorus ylides: topological analysis of experimental charge density distribution in triphenylphosphonium benzylide, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (2000) 249–253.
75. Ahmad, J., Abdul Halim, S. N., How, F. N.-F., Crystal structure of benzyltriphenylphosphonium chloride monohydrate, *Acta Cryst.* **E71** (2015) o410–o411.
76. Silva, N. J., Machado, F. B. C., Lischka, H., Aquino, A. J. A., π – π stacking between polyaromatic hydrocarbon sheets beyond dispersion interactions, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **18** (2016) 22300–22310.
77. Mantina, M., Chamberlin, A. C., Valero, R., Cramer, C. J., Truhlar, D. G., Consistent van der Waals Radii for the Whole Main Group, *J. Phys. Chem. A* **113** (2009) 5806–5812.

78. Barić, D., Utilizing the Azaazulene Scaffolds in the Design of New Organic Superbases, *ACS Omega* **4** (2019) 15197–15207.
79. Wang, Y., Yu, Z.-X., Symmetric C···H···C Hydrogen Bonds Predicted by Quantum Chemical Calculations, *J. Org. Chem.* **85** (2020) 397–402.
80. Wang, Y., Cai, P.-J., Yu, Z.-X., Carbanion Translocations via Intramolecular Proton Transfers: A Quantum Chemical Study, *J. Org. Chem.* **82** (2017) 4604–4612.
81. Kögel, J. F., Margetić, D., Xie, X., Finger, L. H., Sundermeyer, J., A Phosphorus Bisylide: Exploring a New Class of Superbases with Two Interacting Carbon Atoms as Basicity Centers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **56** (2017) 3090–3093.
82. Yamataka, H., Nagase, S., Theoretical Calculations on the Wittig Reaction Revisited, *J. Am. Chem. Soc.* **120** (1998) 7530–7536.
83. Stępień, M., Anomalous Stereoselectivity in the Wittig Reaction: The Role of Steric Interactions, *J. Org. Chem.* **78** (2013) 9512–9516.
84. Farfán, P., Gómez, S., Restrepo, A., Dissection of the Mechanism of the Wittig Reaction, *J. Org. Chem.* **84** (2019) 14644–14658.
85. Abraham, R. J., Mobli, M., Ratti, J., Sancassan, F., Smith, T. A. D., Conformational analysis, Part 41. A modelling and LIS/NMR investigation of the conformations of α,β -unsaturated carbonyl compounds, *J. Phys. Org. Chem.* **19** (2006) 384–392.
86. Vuk, D., Marinić, Ž., Škorić, I., Photochemical Approach to New Polycyclic Substrates Suitable for Further Photocatalytic Functionalization, *Croat. Chem. Acta* **87** (2014) 465–473.
87. Frisch, M. J. et al., Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013.
88. Macrae, C. F., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G. P., Taylor, R., Towler, M., van de Streek, J., *Mercury: visualization and analysis of crystal structures*, *J. Appl. Cryst.* **39** (2006) 453–457.
89. Schaftenaar, G., Noordik, J. H., Molden: a pre- and post-processing program for molecular and electronic structures, *J. Comput.-Aided Mol. Design* **14** (2000) 123–134.
90. Humphrey, W., Dalke, A., Schulten, K., VMD: Visual molecular dynamics, *J. Molec. Graphics* **14** (1996) 33–38.

7 Prilozi



SLIKA 7.1 Energijski profil Wittigove reakcije trifenilfosfonijevog benzilida s cimetnim aldehidom



SLIKA 7.2 Energijski profil Wittigove reakcije *o*-ksilylen- α, α' -fosfonij-ilda s cimetnim aldehidom

8 Popis kratica

Kratica	Značenje
CIP	Cahn-Ingold-Prelog pravilo
DFT	teorija funkcionala gustoće (<i>density functional theory</i>)
DMAN	1,8-bis(dimetilamino)naftalen
DMSO	dimetilsulfoksid
ESR	elektronska spinska rezonancija (<i>electron spin resonance</i>)
HRMS	masena spektrometrija visoke razlučivosti (<i>high resolution MS</i>)
IR	infracrvena spektroskopija (<i>infrared spectroscopy</i>)
IRC	intrinzična reakcijska koordinata (<i>intrinsic reaction coordinate</i>)
MHPN	1,8-bis(metililiden(heksametiltriamino)fosforan)naftalen
MS	masena spektrometrija (<i>mass spectrometry</i>)
NBS	N-bromsukcinimid
NMR	nuklearna magnetska rezonancija (<i>nuclear magnetic resonance</i>)
OF1, OF2	oksafosfetanski intermedijari 1 i 2
PA	protonski afinitet (<i>proton affinity</i>)
PES	ploha potencijalne energije (<i>potential energy surface</i>)
TS1	prijelazno stanje (<i>transition state</i>) cikloadicije
TS2	prijelazno stanje pseudorotacije
TS3	prijelazno stanje cikloreverzije
UV	ultraljubičasta spektroskopija (<i>ultraviolet spectroscopy</i>)
vdW	van der Waals

