



Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Doroteja Lončarić

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

Priprava i reakcije karbena

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentorica rada: doc. dr. sc. Ivana Biljan

Zagreb, 2018. godina.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

6. srpnja 2018

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

21. rujna 2018.

Mentorica rada: doc. dr. sc. Ivana Biljan

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	VI
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME	3
2.1. Osnovna svojstva tripletnih i singletnih karbena.....	3
2.2. Utjecaj supstituenata na multiplicitet osnovnoga stanja i stabilnost.....	4
2.2.1. Induktivni efekti.....	5
2.2.2. Rezonancijski efekti.....	5
2.2.3. Sterički efekti.....	7
2.2.4. Primjeri izoliranih karbena.....	7
2.3. Dobivanje karbena.....	8
2.3.1. Eliminacija dušika.....	9
2.3.2. 1,1-eliminacija	13
2.4. Reakcije karbena.....	16
2.4.1. Adicija na ugljik-ugljik dvostruke veze: stvaranje ciklopropanskih prstenova.....	16
2.4.2. Umetanje u veze	21
2.4.3. Pregradnje	24
2.4.4. Dimerizacija karbena.....	27
2.4.5. Olefinska metateza	28
§ 3. LITERATURNI IZVORI.....	XXX

§ Sažetak

Karbeni su molekule koje sadrže neutralni ugljikov atom sa šest valentnih elektrona. Zbog izrazite reaktivnosti malen broj karbena se može izolirati, no pobuđuju interes jer često pružaju jednostavan način za uvođenje pojedinih funkcijskih skupina. Najčešće se generiraju *in situ* te koriste kao intermedijeri u brojnim reakcijama. Neke od reakcija uključuju umetanja u veze, npr. u dvostruke ugljik-ugljik veze ili jednostruke ugljik-vodik veze, 1,2-migracije, dimerizaciju, itd. Metode dobivanja karbena najčešće uključuju eliminaciju molekule dušika iz diazo spojeva ili 1,1-eliminaciju pomoću jake baze.

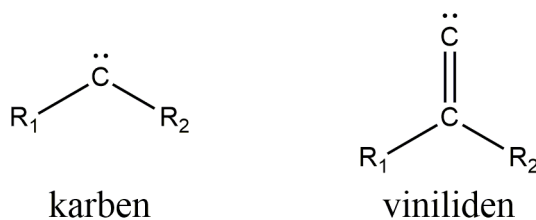
Karbene možemo podijeliti na dva tipa koja se razlikuju u multiplicitetu: singlet, u kojem su dva nevezna elektrona sparena, i triplet, kod kojeg se svaki elektron nalazi u zasebnoj orbitali. Multiplicitet osnovnoga stanja je prije svega određen supstituentima vezanim na karbenski ugljik, koji elektronskim i steričkim efektima mogu stabilizirati triplet ili singlet.

U ovom radu opisano je kako supstituenti mogu utjecati na stabilnost tripletnih i singletnih karbena, te je dan pregled načina dobivanja karbena i njihovih reakcija.

§ 1. UVOD

Karbeni su neutralni spojevi koji sadrže dvovalentni ugljikov atom sa šest valentnih elektrona (slika 1).^{1,2} Najjednostavniji predstavnik skupine karbena je metilen :CH_2 . Karakterizira ih velika reaktivnost. Većina karbena je nestabilna te se generiraju *in situ* i koriste kao intermedijeri u sintezi. Iako je malen broj karbena dovoljno stabilan da bi ih se moglo izolirati, a zbog čega se ne mogu primjenjivati kao lijekovi ili materijali, zbog svoje posebne kemije su pak izuzetno značajni u organskoj sintezi. Karbeni sudjeluju u nizu jedinstvenih reakcija, te zbog toga često pružaju jednostavno rješenje za uvođenje funkcijskih skupina koje bi se teško mogle uvesti drugačijim putem.¹⁻⁴

Posebnu skupinu karbena čine vinilideni, kod kojih je karbenski ugljik vezan dvostrukom vezom za susjedni ugljikov atom (slika 1).^{5,6}



Slika 1. Usporedba strukture karbena i vinilidena

Karbeni se dijele na dva osnovna tipa koja se razlikuju u multiplicitetu osnovnoga stanja: tripletne i singletne. Tripletne i singletne karbeni razlikuju se po reaktivnosti, veznome kutu i mogućnosti opažanja spektroskopijom elektronske spinske rezonancije (ESR). Kod singletnih karbena dva nevezna elektrona su sparena u istoj orbitali, a kod tripletnih svaki se od elektrona nalazi u zasebnoj orbitali, te imaju paralelene spinove. Multiplicitet osnovnoga stanja ovisi o razlici energija graničnih orbitala, na koju utječu supstituenti vezani na karbenski ugljik. Različiti supstituenti mogu pridonijeti stabilizaciji tripletnoga ili singletnoga stanja kinetičkim, induktivnim i rezonancijskim efektima.^{1,3}

Dobivanje karbena često se svodi na eliminaciju molekule dušika iz različitih diazo spojeva poput diazoalkana ili diazokarbonilnih spojeva. Takve metode su učinkovite jer nastajanje male i stabilne molekule kao što je dušik energetski nadoknađuje nastajanje

nestabilnog karbena. Drugi često korišten način dobivanja je 1,1-eliminacija pomoću jake baze.^{1,3,4}

Ponekad se umjesto samih karbena u reakcijama koriste karbenoidi, kompleksi karbena sa metalima. Oni sudjeluju u istim reakcijama te daju jednake produkte kao i karbeni. U reakcijama karbenoida ponekad nastaju slobodni karbeni, dok u nekim slučajevima ostaju vezani na metal. Jedna od najznačajnijih reakcija u kojima se koristi karbenoid je Simmons-Smithova reakcija ciklopropanacije, koja koristi cinkov karbenoid.^{1,3,4}

Neke od najbitnijih reakcija karbena su umetanja u vezu, posebice umetanje u ugljik-vodik vezu, adicija na dvostruku vezu, te reakcije pregradnje. Nakon nastajanja, karbeni često reagiraju intramolekulski, pronalazeći izvor elektrona u najbližoj C-H vezi u koju se umeću. Često je umetanje u C-H vezu na β -položaju u odnosu na karbenski ugljik pri kojem nastaje alken. Ukoliko ne postoji β -vodik, može doći do umetanja u neku drugu C-H vezu u molekuli, uz nastajanje prstena. Nestabilni karbeni nakon nastajanja često i dimeriziraju u alken. Adicija karbena na dvostruku vezu jedan je od najbitnijih načina dobivanja ciklopropanskog prstena te usto i jedna od najbitnijih reakcija karbena. Za vinilidene su specifične reakcije 1,5-umetanja u C-H vezu u kojima nastaje ciklopentenski prsten, te reakcije 1,2-migracije.^{1,3,4,6}

Cilj ovoga rada je prikazati kemiju karbena kroz opis svojstava singletnih i tripletnih karbena te efekata koji utječu na multiplicitet, pregled načina njihovog dobivanja i naposljetku, samih reakcija karbena.

§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

2.1. Osnovna svojstva tripletnih i singletnih karbena

Karbeni su neutralni spojevi koji sadrže ugljikov atom sa šest valentnih elektrona: četiri raspoređena u dvije veze i dva nevezna. S obzirom na to da se na ugljikovom atomu nalaze dva supstituenta, moguće su dvije geometrije: linearna i savijena. Većina karbena ima savijenu geometriju i sp^2 hibridizaciju, no određeni supstituenti mogu prouzročiti linearnu geometriju.¹

Linearna geometrija podrazumijeva sp hibridizirani ugljik s dvije hibridne sp orbitale koje sudjeluju u vezi i dvije degenerirane p orbitale. Prelaskom u sp^2 hibridizaciju linearna molekula se savija i ruši se degeneracija: jedna od p orbitala poprima s karakter, odnosno, postaje hibridizirana sp^2 orbitala. Stoga sp^2 hibridizirani ugljikov atom posjeduje, uz dvije hibridizirane sp^2 orbitale koje sudjeluju u σ vezi sa supstituentima, dvije nevezne orbitale: jednu sp^2 i jednu p , u kojima se nalaze dva nevezna elektrona. Ponekad se označavaju kao σ i p_π . Ovisno o razmještanju neveznih elektrona između orbitala, moguća su elektronska stanja s dva različita multipliciteta – tripletom i singletom. Kod tripletnog stanja dva elektrona imaju paralelne spinove te se svaki nalazi u zasebnoj orbitali. U singletnome stanju spinovi su antiparalelni, a moguće su tri različite elektronske konfiguracije: elektroni mogu biti spareni u σ orbitali ili u p_π orbitali, ili mogu biti u zasebnim orbitalama, što je konfiguracija pobuđenog singletnoga stanja. Od prve dvije konfiguracije načelno je stabilnija ona u kojoj su elektroni spareni u σ orbitali jer ona ima nižu energiju od p_π orbitale. Stoga, kada se govori o singletnom stanju karbena najčešće se misli upravo na konfiguraciju u kojoj su elektroni spareni u σ orbitali.¹

Za vinilidene je *ab initio* računom pokazano kako imaju sp hibridizirani karbensi ugljik te singletno osnovno stanje. Kako u dvostruku vezu ulaze jedna hibridna orbitala i jedna p orbitala, po jedna sp i p orbitala ostaju nevezne. Nevezni elektronski par se smješta u neveznu sp orbitalu, koja je niže energije od nevezne p orbitale.

Tripletni i singletni karbeni se razlikuju u nizu bitnih svojstava, uključujući strukturu i ponašanje u reakcijama. Prije svega, kako tripletni karbeni imaju nesparene elektrone, tj. paramagnetični su, moguće ih je promatrati spektroskopijom ESR. Elektroni singletnih karbena su spareni, pa njih nije moguće opaziti spektroskopijom ESR. Nadalje, opaženo je

kako tripletni karbeni generalno imaju veći kut od singletnih: većina tripletnih karbena ima vezni kut između 130 i 150°, dok za singletne karbene vezni kut iznosi od 100-110°. Odbijanje neveznog i veznog para elektrona je jače od odbijanja nesparenog elektrona i veznog para, pa je zbog toga vezni kut manji kod singletnih karbena. Treća, i najbitnija, je razlika u reaktivnosti. Singletni karbeni imaju i praznu i popunjenu orbitalu, pa bi se u teoriji trebali ponašati kao ambifili. Hoće li pojedini karben biti nukleofil ili elektrofil ovisit će o supstituentima koji diktiraju razlike u energijama orbitala. Tripletni karbeni imaju dva nesparena elektrona pa se općenito ponašaju kao biradikali.^{1,3,4}

Presudna stavka za multiplicitet osnovnog stanja karbena je razlika u energijama σ i p_{π} orbitale. Dva elektrona sparena u istoj orbitali međusobno se odbijaju; ukoliko je energija njihove odbojne interakcije manja od razlike energija σ i p_{π} orbitala ostat će sparni, no, ako je odbojna interakcija veća od energije koju treba uložiti da elektron prijeđe iz σ u p_{π} orbitalu svaki elektron će se nalaziti u zasebnoj orbitali. Drugim riječima, karben će biti singletni ako je energija odbijanja elektrona manje od energije potrebne za prijelaz elektrona u višu orbitalu, a tripletni ukoliko je energija prijelaza manja od energije odbijanja elektrona. Hoffmann je ustvrdio kako razlika energija σ i p_{π} orbitale manja od 1,5 eV vodi do tripletnoga stanja; razlika od barem 2 eV je potrebna kako bi karben bio singlet.¹

Ponekad su uvjeti reakcije takvi da karben ne može nastati u svom najstabilnijem stanju: karben kojemu je multiplicitet osnovnoga stanja triplet može nastati kao singlet. Naprimjer, ako reakcija teče ionskim mehanizmom iz reaktanata kojima su elektroni sparni, i produkti moraju imati sparene elektrone. Karben koji nastaje u takvoj reakciji morao bi biti singlet, čak i ako mu je osnovno stanje tripletno. Također, tada se može dogoditi i da takav karben ne stigne prijeći u svoje osnovno stanje prije nego što reagira.³

Supstituenti vezani na karbenski ugljik mogu utjecati na razliku u energijama σ i p_{π} orbitala, stoga su upravo oni odlučujući faktori u tome hoće li osnovno stanje karbena biti tripletno ili singletno. Osim toga, pažljivim odabirom supstituenata moguće je stabilizirati karbene i produljiti im vrijeme polureakcije dimerizacije, a neki su čak i uspješno izolirani.

2.2. Utjecaj supstituenata na multiplicitet osnovnoga stanja i stabilnost

Supstituenti na karbenskom ugljiku ključni su za multiplicitet osnovnoga stanja karbena: elektronski i sterički efekti supstituenata određuju hoće li karben biti singlet ili triplet. Elektronski, tj. induktivni i rezonancijski efekti izravno utječu na razliku u energijama σ i p_{π}

orbitala, te tako mogu pogodovati jednome od multipliciteta. Nadalje, elektronski i sterički efekti mogu stabilizirati karben, odnosno produljiti mu vrijeme polureakcije dimerizacije. Pažljivim odabirom supstituenata koji povoljno utječu na stabilnost sintetizirani su karbeni koji se mogu izolirati, što je veliki pomak u odnosu na karbene čije je vrijeme polureakcije dimerizacije reda sekunde.

2.2.1. Induktivni efekti

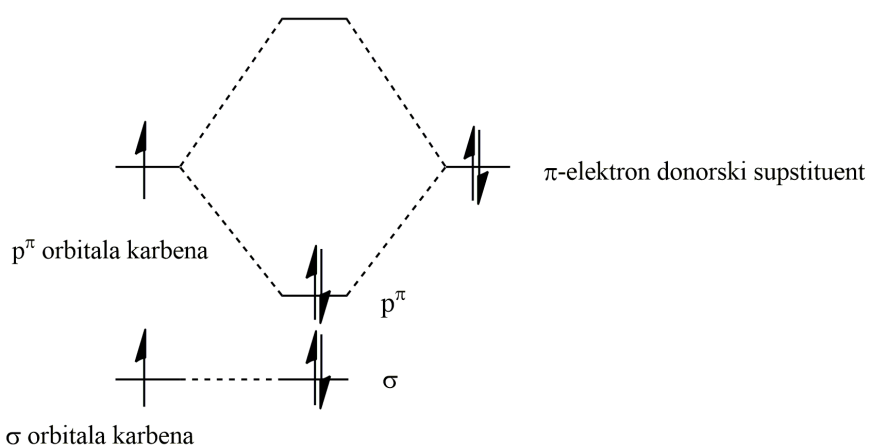
Induktivni efekt opaža se kod supstituenata čija se elektronegativnost jako razlikuje od elektronegativnosti ugljika. Elektronegativni elementi privlače elektronsku gustoću iz veze, pa spadaju u skupinu σ -akceptorskih supstituenata, dok elementi elektropozitivniji od ugljika spadaju u skupinu σ -donorskih supstituenata, jer kada su vezani na ugljik na sebi nose parcijalni pozitivan naboj. Opaženo je kako povećanjem elektronegativnosti supstituenta multiplicitet osnovnoga stanja prelazi iz tripleta u singlet, odnosno, elektropozitivni elementi poput litija favoriziraju triplet, dok elektronegativni elementi poput fluora favoriziraju singlet (iako, fluor ima i rezonancijski utjecaj, pa se opažanje ne može obrazložiti samo induktivnim efektom). Supstituenti koji su σ -akceptori povećavaju s karakter nevezne sp^2 orbitale i tako joj smanjuju energiju, dok se energija p orbitale ne mijenja. Razlika energija sp^2 i p orbitale tako raste i preferira se singletno osnovno stanje. Kod σ -donorskih akceptora događa se obrnuto: razlika energija se smanjuje i tripletno stanje postaje favorizirano.¹

2.2.2. Rezonancijski efekti

Supstituenti koji nose rezonancijski efekt mogu se podijeliti u dvije skupine: π -elektron-akceptori (npr. $-\text{COR}$, $-\text{CN}$,...) i π -elektron-donori (halogeni elementi, $-\text{NR}_2$, $-\text{OR}$,...). π -Elektron-akceptorski supstituenti imaju praznu orbitalu u koju mogu primiti nevezni elektronski par sa karbenskoga ugljika, dok π -elektron-donirajući supstituenti imaju nevezni elektronski par kojega mogu donirati karbenskome ugljiku. Postoje tri mogućnosti: prva, u kojoj karben ima dva π -elektron-akceptorska supstituenta (primjerice diborilkarbeni), druga, u kojoj ima dva π -elektron-donirajuća supstituenta (kao npr. diaminokarbeni) i treća, sa po jednim supstituentom od obje vrste (fosfinofosfoniokarbeni ili fosfinosililkarbeni).

U oba slučaja, bilo da se radi o π -akceptorskim ili π -donorskim supstituentima, dolazi do miješanja prazne orbitale (koja prima elektronski par) i orbitale koja donira elektronski par, pri čemu nastaju dvije nove orbitale. Jedna nova orbitala ima veću, a druga manju energiju od dvije stare. U slučaju π -elektron-akceptorskih supstituenata sp^2 orbitala karbena se

miješa s praznom orbitalom supstituenta, te novonastala orbitala niže energije postaje σ orbitala u koju se smještaju nevezni elektroni. Razlika između σ i p_π orbitala se povećava, jer se p_π orbitali energija ne mijenja. Kod π -elektron-donorskih supstituenata miješaju se p orbitala karbena i orbitala donora u kojoj se nalazi elektronski par: p orbitali se povećava energija dok se elektronski par sa donorskoga atoma smješta u orbitalu niže energije. I u ovome slučaju se povećava razlika između σ i p_π orbitala, jer se energija σ orbitale ne mijenja, dok energija p_π orbitale raste (slika 2). Stoga je singletno stanje favorizirano i sa π -elektron-donorskim i π -elektron-akceptorskim supstituentima. Kod karbena koji imaju obje vrste supstituenata kombiniraju se oba efekta, pa ponovno dolazi do preferencije singletnoga osnovnog stanja.¹



Slika 2. Prikaz rezonantnog utjecaja π -elektron-donorskog supstituenta

Drugi bitan aspekt rezonancije je stabilizacija karbena zbog delokalizacije neveznoga elektronskog para. Dodavanje supstituenata koji mogu stabilizirati karben rezonancijom može produljiti njegovo vrijeme polureakcije dimerizacije.

Supstituenti koji sudjeluju u rezonanciji s karbenschim ugljikom mogu utjecati i na njegovu reaktivnost: π -elektron-donori, poput amino skupine, uzrokuju rezonantnu strukturu s negativnim nabojem na karbenu te takvi karbeni imaju nukleofilni karakter. π -Elektron-akceptorski supstituenti, s druge strane, mogu povećati elektrofilni karakter karbena.^{1,3}

2.2.3. Sterički efekti

Sterički efekt generalno pomaže kinetički stabilizirati karbene, neovisno o tome jesu li singletni ili tripletni. Također, može određivati i multiplicitet osnovnoga stanja, no samo u slučajevima kada su elektronski efekti zanemarivi.

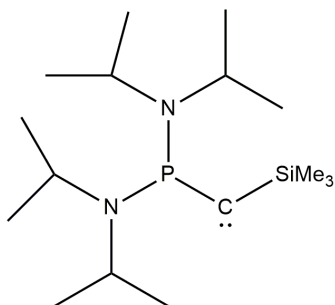
Karbeni s krupnim supstituentima su kinetički stabilniji, jer razgranati i veliki supstituenti otežavaju prolaz do karbenskoga ugljika i tako smanjuju vjerojatnost sudara s orbitalama drugog reaktanta ili drugog karbena. Pritom se brzina neželjene reakcije, npr. dimerizacije dva karbena, smanjuje.

Struktura karbena također može odrediti multiplicitet. Karben linearne geometrije ima sp hibridizirani ugljik, na kojem se nalaze dvije sp hibridne orbitale i dvije degenerirane p orbitale. Takav karben je tripletni, jer dvije p orbitale imaju jednaku energiju, pa Hundovo pravilo brani da oba elektrona budu u istoj orbitali. Što je geometrija bliža linearnoj, odnosno, što je vezni kut veći, to će više biti favorizirano tripletno stanje. Krupni, razgranati supstituenti sterički šire vezni kut i tako povećavaju vjerojatnost da karben bude tripletni. S druge strane, ciklički karbeni su ograničeni na vezni kut koji je najstabilniji za pripadni prsten. Ciklopentiliden je karben kod kojega se ugljikov atom sa šest valentnih elektrona nalazi u peteročlanom prstenu. Teoretski vezni kut za peteročlani prsten iznosi 108° . Kako takav kut poprilično odstupa od linearne geometrije, multiplicitet osnovnoga stanja je singlet.¹

2.2.4. Primjeri izoliranih karbena

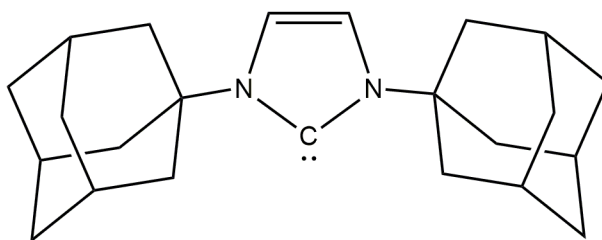
Karbeni su većinom dosta reaktivni: jako brzo dimeriziraju, intramolekulski se umeću u C-H vezu ili reagiraju s drugom prisutnom tvari. No, moguće je uvesti kombinaciju supstituenata koja pruža stabilizaciju i elektronskim i steričkim efektima. Na taj način se usporavaju neželjene reakcije pa je moguće dobiti karben koji „traje“ dovoljno dugo da se može izolirati.

Jedan od uspješno izoliranih karbena je bis(diizopropilamino)-fosfinotrimetilsililmetilen, crvena uljasta tekućina (slika 3). Oba supstituenta pružaju stabilizaciju rezonancijom: fosfino skupina je π -elektron-donor, a sililna skupina je π -elektron-akceptor. Fosfino skupina donira elektrone karbenskome ugljiku, što umanjuje njegov nedostatak elektrona. U isto vrijeme karbenski ugljik donira svoj nevezni par sililnoj skupini: delokalizacija neveznog para pridonosi stabilizaciji. Također, nezanemariv je sterički efekt supstituenata koji štite karbenski ugljik i kinetički ga stabiliziraju.^{1,3}



Slika 3. Bis(diizopropilamino)fosfinotrimetilsilimetilen

Još jedan primjer izoliranog karbena je *N,N'*-diadamantilimidazol-2-iliden (slika 4), bezbojna kristalična tvar. Kristali se tale na 240-241°C te se ne raspadaju. Molekula je stabilizirana sa sva tri efekta: induktivnim, rezonancijskim i steričkim efektom. Dušici iz amino skupina u isto vrijeme imaju induktivni i rezonancijski učinak. Dušik stabilizira nevezni elektronski par na karbonskom ugljiku induktivnim efektom, a također rezonancijski donira svoj nevezni par i tako smanjuje nedostatak elektrona. Heterociklički prsten u kojemu se nalazi karbenski ugljik je aromatičan, što dodatno stabilizira sustav. Dvije adamantilne skupine steričkim efektom pružaju kinetičku stabilnost, što smanjuje brzinu dimerizacije karbena, odnosno reakcije sa nekom drugom tvari. Velik broj *N*-heterocikličkih karbena može stvarati stabilne komplekse s prijelaznim metalima. Takve molekule su pronašle brojne primjene, npr. u kemiji materijala te kemiji površina, kao homogeni katalizatori, lijekovi, itd.¹⁻³

Slika 4. *N,N'*-diadamantilimidazol-2-iliden

2.3. Dobivanje karbena

Dobivanje karbena najčešće uključuje izlazak molekule poput N₂ ili CO iz prekursora. Dušik je mala, stabilna molekula, što ga čini izvrsnom izlaznom skupinom. Nastajanje jednog stabilnog produkta uravnotežuje nastajanje nestabilnog karbena. Jako često se koriste diazo spojevi, iz kojih se eliminira dušik. Diazoalkani su izrazito labilni i eksplozivni spojevi, zbog čega je rukovanje njima zahtjevno. Postupak se može pojednostaviti *in situ* sintezom

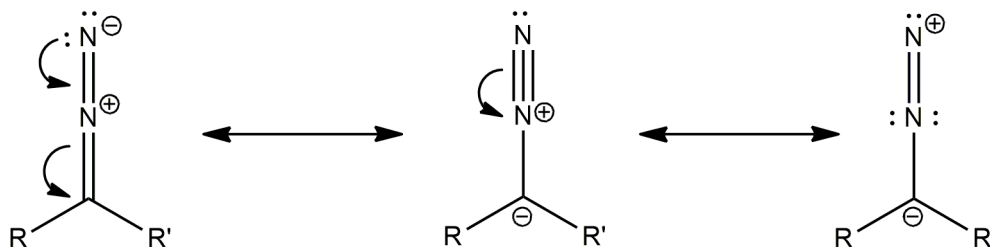
diazoalkana iz tosilhidrazona. Također, moguće je koristiti diazokarbonilne spojeve, kod kojih je diazo skupina rezonantno stabilizirana karbonilnom skupinom, što ih čini manje eksplozivnima od diazoalkana. Drugi važan način dobivanja karbena je 1,1-eliminacija. U slučajevima u kojima 1,2-eliminacija može kompetirati 1,1-eliminaciji potrebno je koristiti jaku bazu.^{3,4}

U reakcijama se umjesto samih karbena često koriste karbenoidi. Karbenoidi su kompleksni spojevi nalik na karbene: sudjeluju u istim reakcijama kao i karbeni te daju jednake produkte. U nekim reakcijama mogu se osloboditi karbeni, dok u drugima karben ostaje vezan na metal. Postoji više vrsta karbenoida, no najčešće se pod tim pojmom misli na spoj u kojem je karben koordinacijski vezan na prijelazni metal, a koji je dobiven raspadom diazoalkana kataliziranim pomoću metala. Neki od takvih karbenoida su nestabilni, dok su drugi dovoljno stabilni kako bi se mogli izolirati. Stabilni karbenoidi sa prijelaznim metalima se dijele na Fischerove i Schrockove karbene. Razlikuju se u tipu veze između metala i karbonskog ugljika te u elektrofilnosti karbonskog ugljika, a preferiraju i različite metale i supstituente na karbenu. Kod Schrockovih karbena metal donira nevezni par karbonskom ugljiku, dok je kod Fischerovih karbena ta donacija slabija pa karbeni ugljik nosi parcijalni pozitivni naboj. Zbog toga je karbeni ugljik Fischerovih karbena elektrofilan, dok je kod Schrockovih karbena nukleofilan. Kompleksi prijelaznih metala i karbena se koriste kao katalizatori u nekim reakcijama, npr. u olefinskoj metatezi. Karbenoidima se ponekad nazivaju i spojevi karbena s ostalim metalima, npr. litijem ili cinkom. Kako se takvi karbenoidi razlikuju od karbenoida s prijelaznim metalima u njihovom imenu se naglašava metal. Cinkovi i litijevi karbenoidi se dobivaju reakcijom zamjene halogenog elementa i metala, a 1,1-eliminacijom daju karbene. Litijevi karbenoidi su prilično nestabilni te zbog toga nemaju široku upotrebu, dok se cinkovi karbenoidi koriste u Simmons-Smithovoj reakciji nastajanja ciklopropanskog prstena.^{1,3,4}

2.3.1. Eliminacija dušika

Diazoalkani su spojevi koji na ugljikovodičnom lancu imaju dvovalentnu diazo skupinu (slika 5). Izrazito su nestabilni te često i eksplozivni pa je rukovanje s njima jako zahtjevno. Raspadom, koji se može potaknuti zagrijavanjem ili svjetlošću, daju pripadni karben i dušik. Najjednostavniji predstavnik je diazometan. Diazometan može metilirati spojeve koji mogu lako dati proton, odnosno, one spojeve koji su dovoljno kiseli. Tako se, naprimjer,

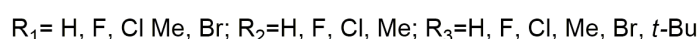
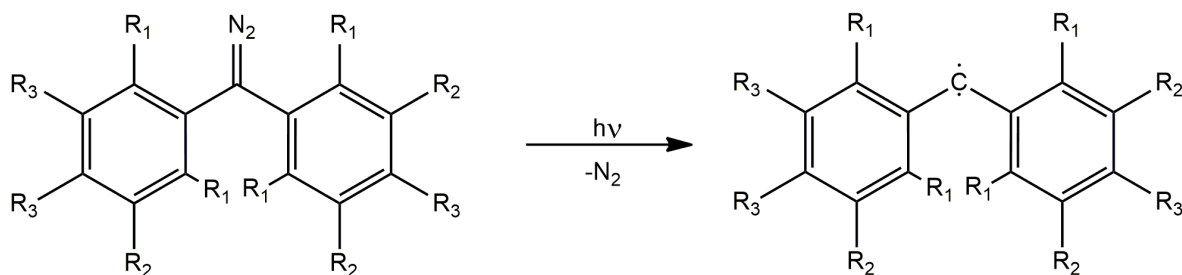
koristi za dobivanje metilnih estera iz karboksilnih kiselina. Protoniranjem nastaje nestabilni diazonijev kation iz kojega izlazi dušik, a zamjenjuje ga karboksilat. Ako spoj nije dovoljno kiseo da protonira diazometan, on ga svejedno može metilirati ako se smjesa osvijetli. Tada u reakciji sudjeluje karben.³



Slika 5. Rezonantne strukture diazoalkana

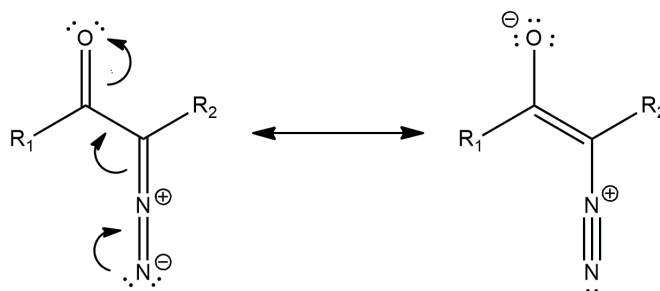
Raspadom diazoalkana pri sobnoj temperaturi nastaje smjesa više produkata, a karbeni nastaju u malom iskorištenju. Zbog toga se reakcija mora provoditi pod kontroliranim uvjetima te često uz sniženu temperaturu.^{1,3}

Metoda dobivanja karbena iz diazo prekursora je uspješno primjenjena za tripletne diarilkarbene s različitim supstutentima na benzenskom prstenu. Pripremljeni su fotolizom iz pripadnih diazo spojeva pri niskoj temperaturi (slika 6).¹



Slika 6. Dobivanje diarilkarbena fotolizom iz diazo prekursora

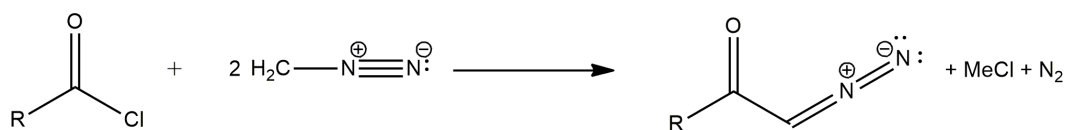
Diazokarbonilni spojevi imaju karbonilnu skupinu na β -položaju od diazo skupine. Karbonilna skupina rezonancijom odvlači negativni naboj s diazo skupine i tako stabilizira molekulu (slika 7). Diazokarbonilni spojevi su stabilniji od diazoalkana i nisu eksplozivni poput njih pa je s njima lakše rukovati. Na karbene se raspadaju pri povišenoj temperaturi ili pod utjecajem svjetlosti, uz izlazak molekule dušika.



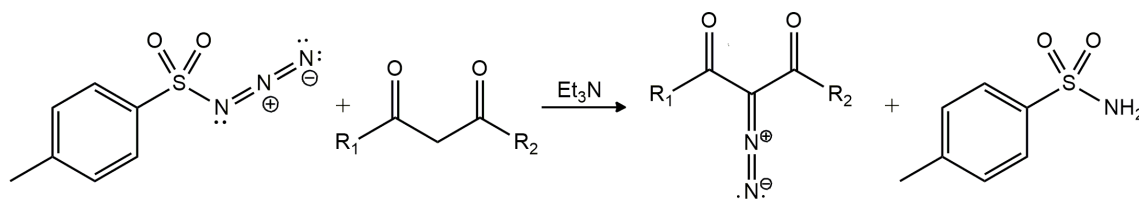
Slika 7. Rezonantne strukture diazokarbonilnih spojeva

Diazokarbonilne spojeve moguće je dobiti reakcijom acil-klorida i diazometana. Diazometan donira diazo skupinu acil-kloridu. U suvišku diazometana druga molekula služi kao baza i uklanja kiseli proton s ugljika između diazo i karbonilne skupine, pri čemu nastaje diazonijev kation koji s kloridom daje klormetan (slika 8a). Drugi način dobivanja diazokarbonilnih spojeva je reakcija tosil-azida s pripadnim karbonilnim spojem u prisutnosti baze. Ova reakcija spada pod reakcije diazo-zamjene: diazo skupina se prenosi s tosil-azida na diazokarbonilni spoj. Tosil-azid je diazo transferni reagens te lako daje svoju diazo skupinu, jer je vezana na tosilamin, koji je dobra izlazna skupina (slika 8b).³

a)

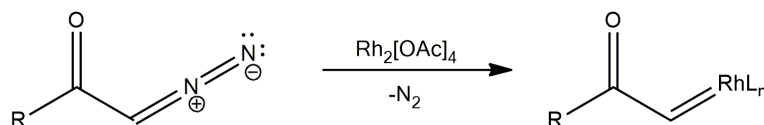


b)



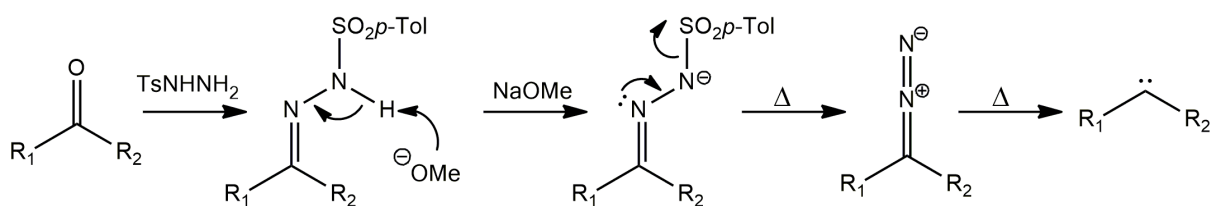
Slika 8. Dobivanje diazokarbonilnih spojeva: a) reakcijom acil-klorida s diazometanom; b) reakcijom tosil-azida s karbonilnim spojem

Karbenoidi u kojima je karben kompleksiran s prijelaznim metalom mogu se dobiti raspadom diazo spojeva kataliziranim metalom (slika 9).



Slika 9. Dobivanje rodijevo kabenoida iz diazokarbonilnog spojeva

Rukovanje diazoalkanima se može zaobići i tako da se sintetiziraju *in situ* iz tosilhidrazona. Tosilhidrazoni se pripremaju iz pripadnog karbonilnog spoja i tosilhidrazina. Diazoalkan nastaje iz tosilhidrazona u bazom kataliziranoj eliminaciji, pri čemu izlazi *para*-toluen-sulfonat. Daljnjim zagrijavanjem diazoalkan gubi dušik i daje karben (slika 10). Ukoliko ugljikov atom uz karbenski ugljik ima na sebi atom vodika, može doći do 1,2-hidridnog pomaka te nastaje alken. Ovakva reakcija, u kojoj se iz tosilhidrazona dobiva alken, naziva se Bamford-Stevensovom reakcijom. Ukoliko se reakcija provodi u protičnom otapalu, karbenski ugljik se protonira, pa je umjesto karbena intermedijer karbenijev ion.^{3,7}

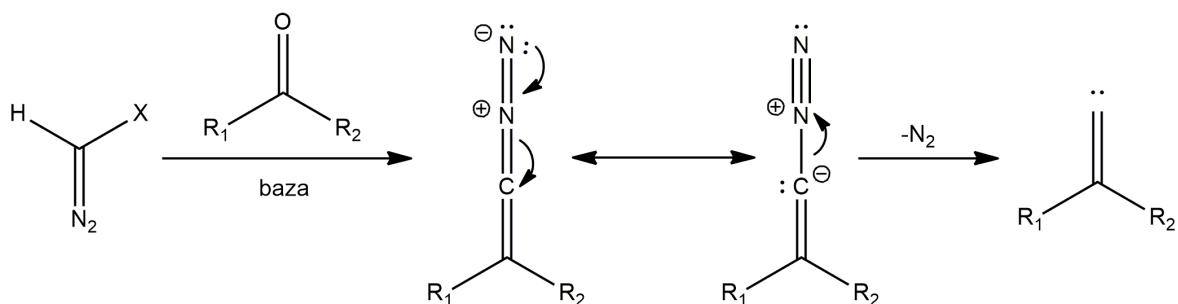


Slika 10. Dobivanje karbena iz tosilhidrazona

Vinilideni se također mogu sintetizirati iz diazo spojeva. Raspadom diazoalkena, kojeg nije potrebno poticati zagrijavanjem ili svjetlošću, nastaje pripadni viniliden. Diazoalkeni su, poput diazoalkana, izrazito reaktivni, pa se uvijek sintetiziraju *in situ*. Dva najčešće korištena načina dobivanja diazoalkena su modificirana Horner-Wadsworth-Emmonsova reakcija i modificirana Petersonova olefinacija (slika 11). U obje reakcije nukleofilnim napadom olefinacijskog reagensa na karbonilnu skupinu nastaje alken. Pri dobivanju diazoalkena olefinacijski reagensi se modificiraju dodatkom diazo skupine. Kod Horner-Wadsworth-Emmonsve reakcije se kao olefinacijski reagensi koriste diazometilfosfonatni (DAMP) esteri, a kod Petersonove olefinacije trimetilsilildiazometan. Dobiveni diazoalkeni su reaktivni intermedijeri koji lako gube dušik i daju vinilidene.⁵

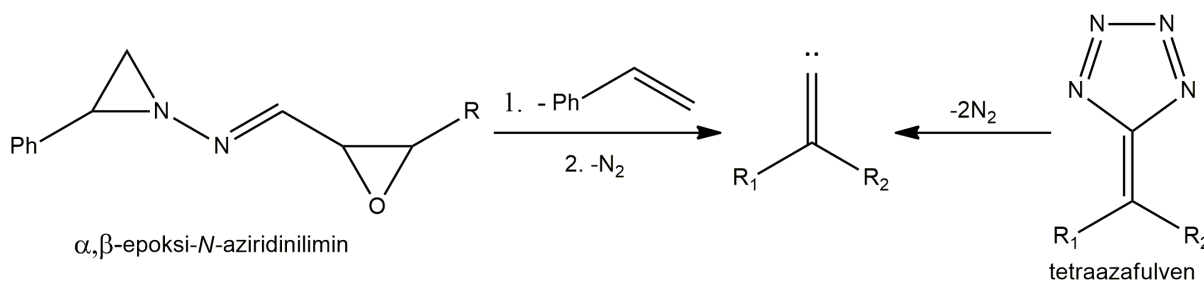
Nedostatak navedenih metoda dobivanja vinilidena su bazični uvjeti. Kako se karbeni najčešće koriste kao reaktivni intermedijeri, pri njihovoj sintezi u reakcijskoj smjesi već mora biti prisutan spoj s kojim trebaju reagirati. Ako je taj spoj osjetljiv na bazične uvjete vinilideni se ne mogu sintetizirati na ovaj način. Vinilidene je u neutralnim uvjetima moguće dobiti termičkom razgradnjom *N*-aziridinilimina i fragmentacijom tetraazafulvena, derivata tetrazola (slika 12). U nekoliko istraživanja korišteni su α,β -epoksi-*N*-aziridinilimini. Zagrijavanje, osim izlaska molekule dušika, uzrokuje i raspad epoksidne skupine pa tako dobiveni

vinilideni imaju hidroksilnu skupinu na drugom C atomu od dvostruke veze. Kisikov atom također služi kao akceptor elektrona s diazo skupine u mehanizmu reakcije.⁵



Horner-Wadsworth-Emmons X=PO(OR)₂
Petersonova olefinacija X=SiMe₃

Slika 11. Dobivanje vinilidena eliminacijom dušika pri bazičnim uvjetima

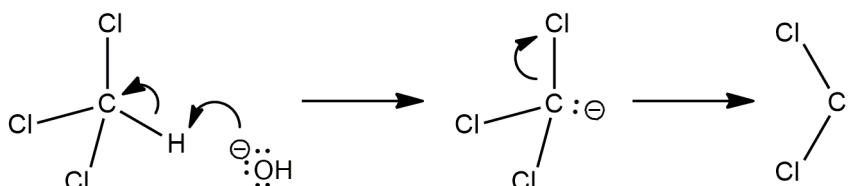


*Pri dobivanju iz α,β -epoksi-*N*-aziridinilimina
R₁=H, R₂=CHR(OH)

Slika 12. Dobivanje vinilidena eliminacijom dušika pri neutralnim uvjetima

2.3.2. 1,1-eliminacija

Karbeni mogu nastati 1,1-eliminacijom, u kojoj proton i izlazna skupina izlaze s istog atoma. Mehanizam 1,1-eliminacije sličan je E1cB mehanizmu 1,2-eliminacije: u prvom koraku baza uklanja proton i nastaje karbanion koji zatim gubi izlaznu skupinu kako bi nastao karben (slika 13).

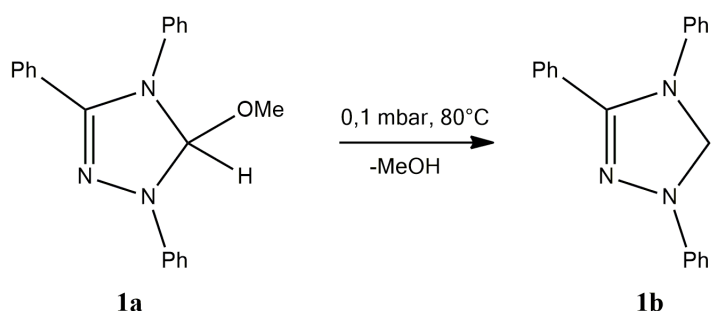


Slika 13. Mehanizam 1,1-eliminacije

Reakciji pogoduju elektron-akceptorske skupine na karbenskom ugljiku jer izvlače elektronsku gustoću i čine proton kiselijim. Također, za 1,1-eliminaciju potrebna je jaka baza, pogotovo ako je proton manje kiseo. Slabije baze bi u tom slučaju pogodovale 1,2-eliminaciji.

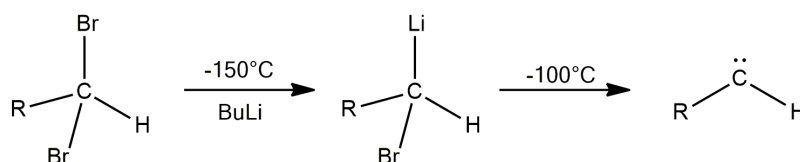
Usporedimo li trihaloalkan, dihaloalkan i haloalkan, kiselost protona je manja što je manji broj halogenih atoma, jer je broj elektron-akceptorskih skupina manji. Za 1,1-eliminaciju kod trihaloalkana poput kloroforma dovoljna je baza poput OH^- ili alkoksidnog iona te nastaje diklorokarben. Za dihaloalkane je potrebna jaka baza poput LDA (litijev diizopropilamid) kako bi dali pripadni karben, dok je za monohaloalkane potrebna izrazito jaka baza poput Schlosserove baze. Schlosserova baza je smjesa $t\text{-BuLi}$ i $t\text{-BuOK}$. Spada među najjače poznate baze, a dovoljno je jaka da uzrokuje deprotonaciju benzena.³

Nekoliko N-heterocikličkih karbena sintetizirano je termičkom eliminacijom. Za takvu reakciju nije potrebna baza, već se potiče povišenom temperaturom. Karben 1,3,4-trifenil-1,2,4-triazol-5-iliden **1b** je uspješno sintetiziran termičkom eliminacijom metanola iz spoja **1a** (slika 14). Ovaj karben je stabilan te je i uspješno izoliran, a postao je i prvi komercijalno dostupan karben. Dušikovi atomi pokraj karbenskog ugljika pružaju stabilizaciju induktivnim i rezonancijskim efektom, dok fenilne skupine sterički štite karbenski ugljik.¹



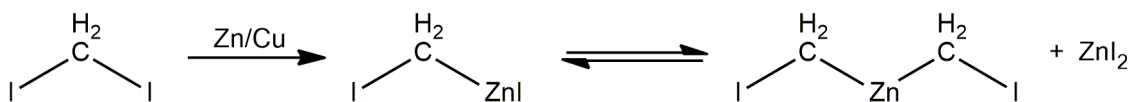
Slika 14. Dobivanje 1,3,4-trifenil-1,2,4-triazol-5-ilidena 1,1-eliminacijom metanola iz prekursora

Karbeni se mogu dobiti i 1,1-eliminacijom iz litijevih ili cinkovih karbenoida. Litijevi karbenoidi se dobivaju reakcijom zamjene metala i halogena iz butil-litija i dihaloalkana (slika 15). Stabilni su isključivo na temperaturama ispod -100°C , dok se na višoj temperaturi raspadaju na karben i litijev halogenid pa im je primjena ograničena.³



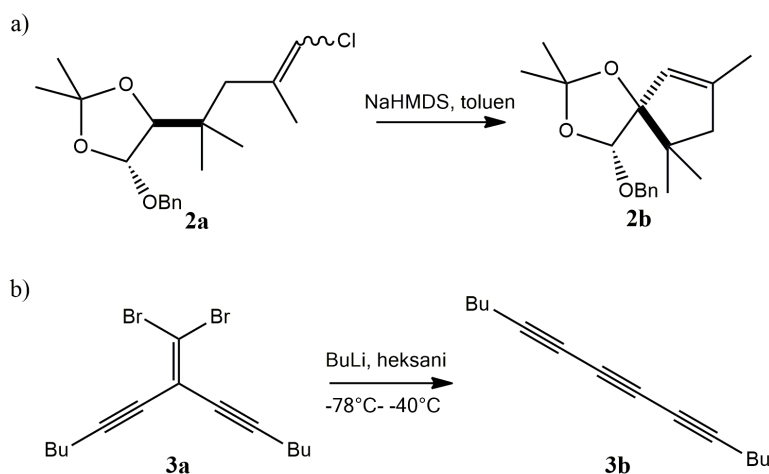
Slika 15. Dobivanje i raspad litijevih karbenoida

Simmons-Smithova reakcija koristi cinkov karbenoid za dobivanje ciklopropanskog prstena. Simmons-Smithov reagens se dobiva umetanjem cinka u diiodmetan. Može se prikazati kao ravnoteža između dva cinkova karbenoida (slika 16).^{3,4}



Slika 16. Dobivanje i ravnotežne strukture Simmons-Smithovog reagensa

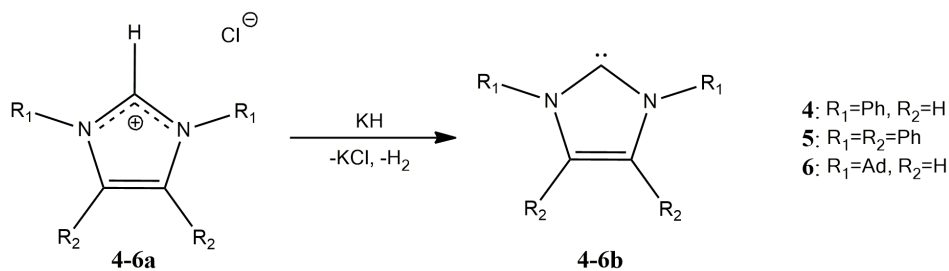
Vinilideni se, poput običnih karbena, mogu dobiti 1,1-eliminacijom halogenovodika iz vinilhalida. Tretiranjem vinil-klorida **2a** s bazom NaHMDS (natrijev heksametilidisilazid) nastaje spoj **2b**, produkt reakcije 1,5-umetanja vinilidena u C-H vezu (slika 17a). To je dokaz da je 1,1-eliminacijom klorovodika iz **2a** nastao viniliden. Vinilideni se mogu dobiti i 1,1-eliminacijom iz pripadnog metalnog karbenoida, kojeg je moguće sintetizirati reakcijom metal-halogen zamjene iz dihaloalkena. Primjerice, dibromalkan **3a** uz butil-litij daje alkin **3b**, produkt 1,2-migracije alkinilne skupine (slika 17b). Toj reakciji je moralo prethoditi prvo nastajanje pripadnoga litijevog karbenoida. Nije određeno je li iz karbenoida 1,1-eliminacijom nastao viniliden ili je tijekom reakcije ostao vezan na litij, no produkt je isti u oba slučaja.⁶



Slika 17. Dobivanje vinilidena 1,1-eliminacijom iz a) vinil-halida b) litijevog karbenoida

Osim 1,1-eliminacijom, karbene je moguće dobiti i samo deprotoniranjem pripadne karbenijeve soli. Niz *N*-heterocikličkih karbena, uključujući i stabilni kristalni *N,N'*-diadamantimidazol-2-iliden **6b** spomenut u odjeljku 2.2.4., sintetizirani su deprotoniranjem pripadnih imidazolijevih soli pomoću KH ili NaH, uz katalitičke količine *t*-BuOK ili

dimetilsulfoksidnog aniona (slika 18). Dok je **6b** jedini uspješno izoliran, karbeni **4b** i **5b** su samo stabilizirani unutar reakcijske smjese.¹



Slika 18. Dobivanje imidazol-2-ilidena iz pripadnih imidazolijevih soli

2.4. Reakcije karbena

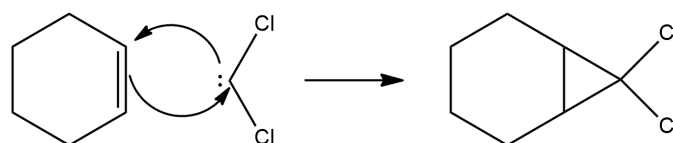
2.4.1. Adicija na ugljik-ugljik dvostruku vezu: stvaranje ciklopropanskih prstenova

Jedna od najpoznatijih i najkorištenijih reakcija karbena je adicija na C=C vezu, odnosno stvaranje ciklopropanskog prstena. Ova reakcija je jedna od najznačajnijih reakcija karbena jer ne postoji mnogo drugih načina da se u spoj uvede tročlani prsten. Osim na dvostruku C=C vezu, karben se može adirati i na karbonilnu skupinu, nitrilnu skupinu, te na kumulirane dvostruke veze. Reakcije adicije na dvostruke veze mogu se promatrati i kao reakcije umetanja u dvostruku vezu.^{1,3,4}

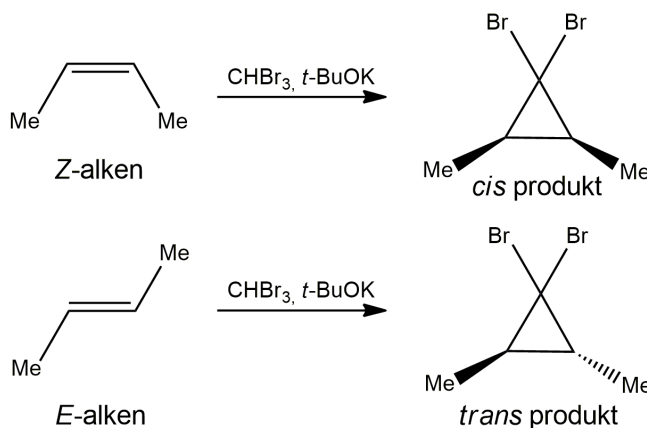
Mehanizam adicije karbena na dvostruku C=C vezu ovisi o tome nalazi li se karben u singletnom ili tripletnom stanju. Adicija singletnih karbena spada u pericikličke reakcije te se događa mehanizmom [1+2] cikloadicije. Usto je i stereospecifična: položaj supstituenata na alkenu ostaje očuvan. *Z*-alken daje *cis*-, a *E*-alken *trans*-ciklopropan. Kako su tripletni karbeni zapravo biradikali, njihova adicija na C=C vezu se događa radikalnim mehanizmom te nije stereospecifična.^{1,3,4}

Adicija singletnih karbena na dvostruku vezu se sastoji od dva usklađena koraka: karben istovremeno daje elektrone iz svoje σ orbitale ugljiku iz dvostruke veze te prima elektrone iz π veze alkena (slika 19). Budući da se ova dva koraka događaju istovremeno, nema vremena da dođe do rotacije oko C-C veze te položaj supstituenata kod dvostruke veze ostaje očuvan. Ukoliko se supstituenti većeg prioriteta nalaze s iste strane dvostruke veze (*Z*-alken), produkt će biti *cis*-ciklopropan, kod kojega se oba supstituenta većeg prioriteta nalaze s iste strane ravnine prstena. S druge strane, *E*-alken, kod kojega se supstituenti većeg prioriteta nalaze na nasuprotnim stranama dvostruke veze, dati će *trans*-ciklopropan u kojem

se supstituenti većeg prioriteta nalaze na različitim stranama u odnosu na ravninu prstena (slika 20).^{1,3,4}

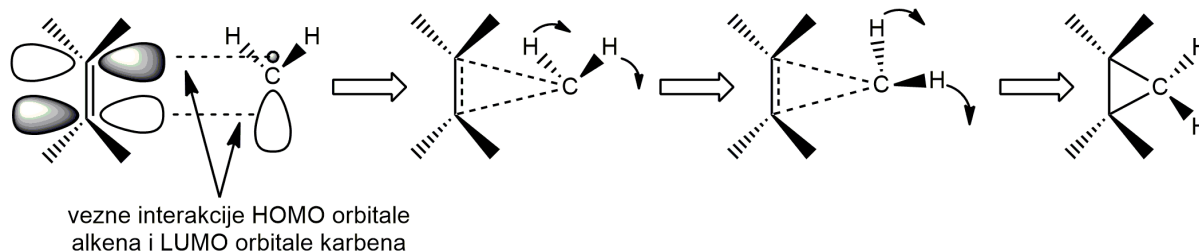


Slika 19. Mehanizam adicije singletnih karbena na ugljik-ugljik dvostruku vezu



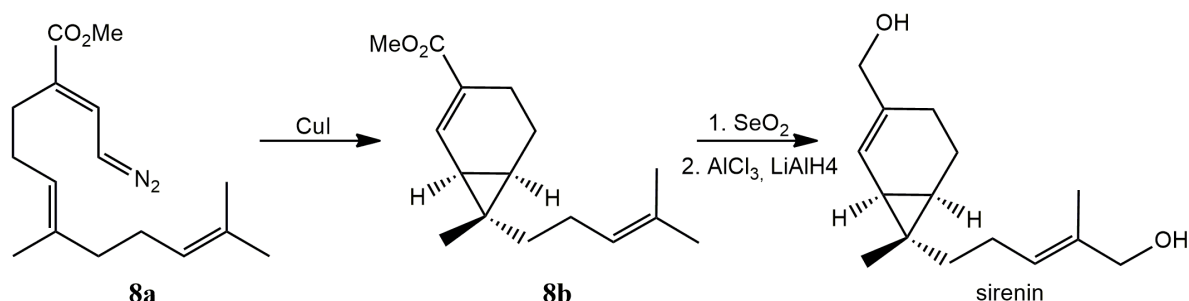
Slika 20. Retencija stereokemije kod adicije singletnih karbena na ugljik-ugljik dvostruku vezu

Kao i sve cikloadicije, adicija singletnih karbena na dvostruku vezu podvrgava se određenim pravilima orbitalne simetrije. Kako bi došlo do stvaranja veze prazna π^* orbitala alkena, koja je njegova LUMO orbitala, i popunjena sp^2 orbitala karbena, njegova HOMO orbitala, moraju ostvariti veznu interakciju. Kako bi ostvarile konstruktivnu interakciju, orbitale se moraju približiti jedna drugoj u odgovarajućem položaju. Posljedica toga je da karben prilazi dvostrukoj vezi položen sa strane. No, kako sp^3 hibridizirani ugljikovi atomi u ciklopropanu teže tetraedarskoj geometriji, tijekom formiranja veze karbenski ugljik se zakreće za 90° (slika 21).³



Slika 21. Konstruktivno preklapanje orbitala u ciklopropanaciji i rotacija karbenskog ugljika do povoljne geometrije

Intramolekulska adicija karbena na dvostruku vezu je iskorištena kao korak u sintezi sirenina, signalne molekule kojom ženska vodena plijesan privlači muške jedinke. Karben je generiran iz diazo spoja **8a** pomoću CuI, a ciklopropanacijom su dobivena dva sraštena prstena u spoju **8b** (slika 22).³

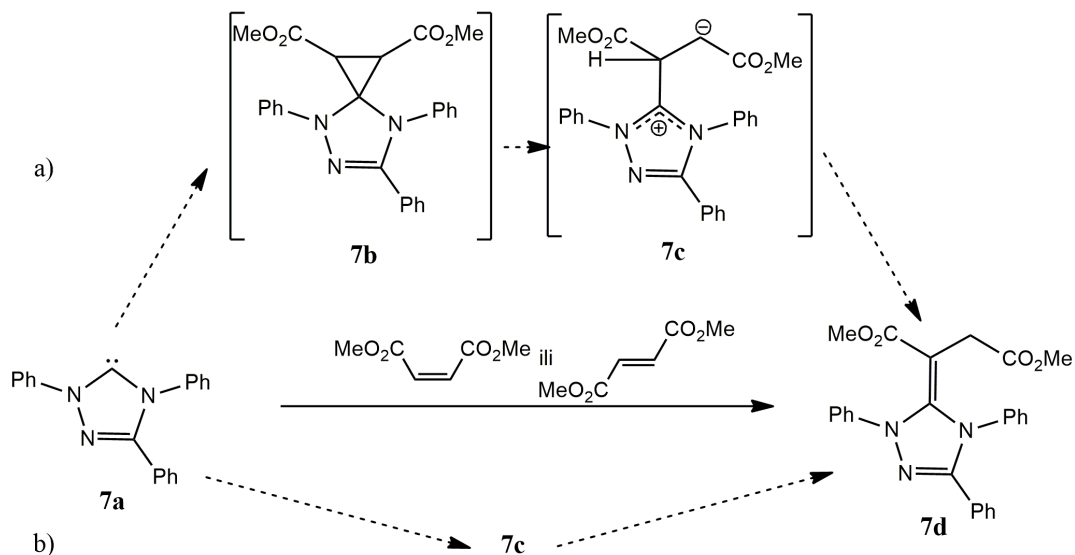


Slika 22. Sinteza sirenina

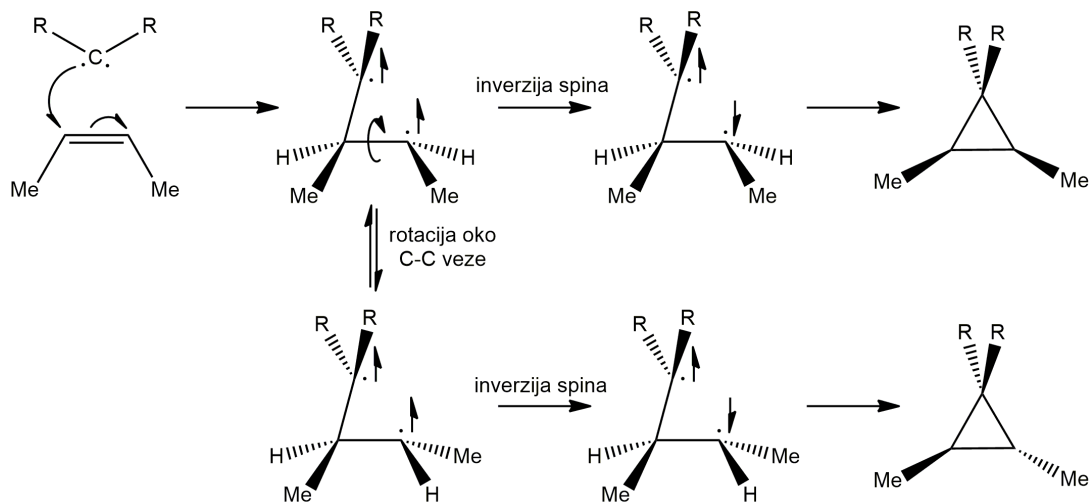
N-heterociklički karbeni koji imaju dva dušika pokraj karbenskoga ugljika su nukleofili, jer dušici doniraju svoj slobodan elektronski par rezonancijom i tako smanjuju nedostatak elektrona na karbenskom ugljiku. Takvi karbeni preferentno reagiraju s elektrofilnim alkenima koji imaju elektron-akceptorsku skupinu blizu dvostruke veze (npr. karbonilnu ili estersku skupinu). Primjer takve reakcije je adicija 1,2,4-triazol-1,3,4-trifenil-5-ilidena **7a** na dietil-maleat i dietil-fumarat. Produkt reakcije nije očekivani ciklopropan već spoj **7d**. Modeliranjem je pokazano kako je ciklopropan **7b** koji bi nastao nestabilan. Predložen je mehanizam u kojemu prvo nastaje nestabilni ciklopropan **7b**, zatim se prsten otvara i nastaje zwitterion **7c** (slika 23a). Tada dolazi do 1,2-migracije vodika pri čemu nastaje krajnji produkt **7d**. No, eksperimentalni podaci ne podržavaju ovaj mehanizam, već ukazuju na mehanizam u kojemu odmah nastaje zwitterion, bez nastajanja ciklopropana (slika 23b).¹

Tripletni karbeni adiraju se na ugljik-ugljik dvostruku vezu radikalskim mehanizmom. U prvome koraku se karben adira na dvostruku vezu, te nastaje biradikalni intermedijer. Kako se jedan od karbenskih elektrona, koji imaju paralelni spin, sparuje s elektronom iz π veze koji ima njemu antiparalelni spin, iz π veze preostaje elektron koji je spin-paralelni s preostalim elektronom iz karbena. Paulijev princip brani da se u istoj veznoj orbitali nalaze dva elektrona s istim spinom, pa oni ne mogu formirati drugu vezu iz ciklopropanskog prstena takvi kakvi jesu. Kako bi se sparili jedan od elektrona mora promijeniti spin. Budući da je za to potreban sudar s drugom molekulom, ovaj korak je spor. Nakon promjene spina, dva elektrona se sparuju, nastaje C-C veza i zatvara se ciklopropanski prsten. Kako je promjena

spina spora, odnosno, traje dulje od rotacije C-C jednostruke veze, reakcija adicije tripletnoga karbena na dvostruku vezu nije stereospecifična. Stereokemija nije očuvana te nastaju dva moguća produkta: *cis*- i *trans*-ciklopropan (slika 24).^{1,3,4}



Slika 23. a) Predloženi i b) dokazani mehanizam adicije karbena **7a** na dietil-maleat i dietil-fumarat

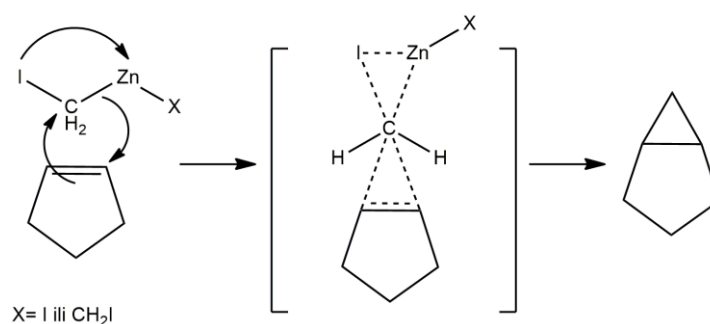


Slika 24. Radikalni mehanizam adicije tripletnih karbena na dvostruku ugljik-ugljik vezu

U odjeljku 2.1. spomenuto je kako karben ne mora nastati u svome osnovnom stanju. Ukoliko su u reaktantima svi elektroni spareni i kod produkata moraju biti spareni. Tako metiliden koji nastaje gubitkom dušika iz diazometana mora nastati kao singlet iako je stabilniji kao triplet.

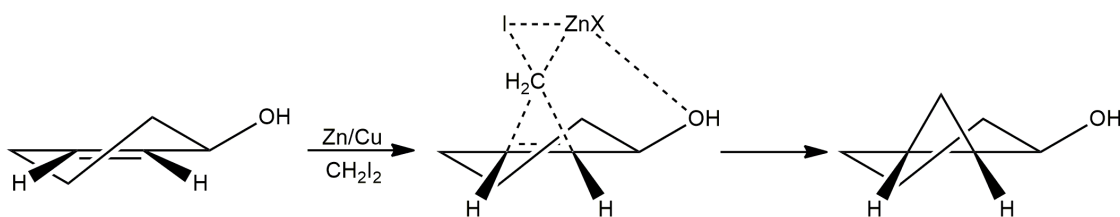
Kako je jako reaktivan, prije nego što uspije prijeći u stanje stabilnijeg multipliciteta, reagirat će s alkenima kao singlet mehanizmom [1+2] cikloadicije, te će nastati ciklopropan s očuvanom stereokemijom.³

Najčešće korišten način dobivanja ciklopropana zaobilazi same karbene te upotrebljava njihove ekvivalente, karbenoide. Simmons-Smithova reakcija koristi cinkov karbenoid za dobivanje ciklopropana. Simmons-Smithov reagens dobiva se reakcijom cinka s diiodmetanom, što je detaljno opisano u odjeljku 2.3.2. Iako u Simmons-Smithovoj reakciji ne nastaju karbeni kao intermedijeri, cinkov karbenoid daje isti produkt kao što bi i oni dali. Mehanizam reakcije se može promatrati kao prijenos karbena s karbenoida na alken, no bez nastajanja slobodnog karbena (slika 25).



Slika 25. Mehanizam Simmons-Smithove reakcije

Stereospecifičnost adicije karbena na alilne alkohole služi kao dokaz mehanizmu. Hidroksilna skupina na β -položaju od dvostruke veze koordinira cink i tako stabilizira prijelazno stanje reakcije. Zbog toga karbenoid uvijek dolazi s one strane ravnine prstena na kojoj se nalazi hidroksilna skupina pa je nastali ciklopropan uvijek u *cis*-položaju prema njoj (slika 26.). Osim što je stereospecifična, zbog stabilizacije prijelaznog stanja Simmons-Smithova reakcija je i preko 100 puta brža s alilnim alkoholima nego s običnim alkenima.³



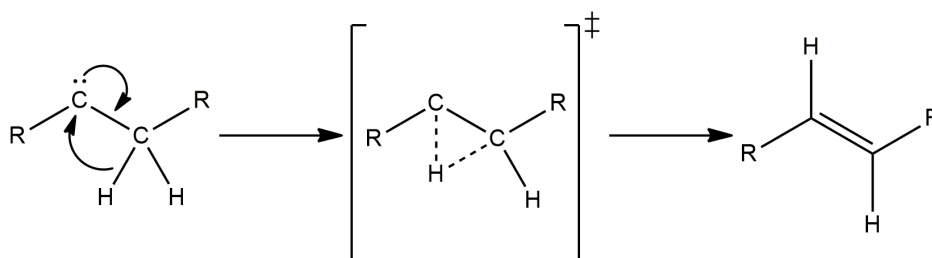
Slika 26. Stabilizacija prijelaznog stanja Simmons-Smithove reakcije kod alilnih alkohola

Nedostatak Simmons-Smithove reakcije je to što slabije djeluje sa supstituiranim karbenima nego s običnim metilenom. Zbog toga se za dobivanje ciklopropana koji imaju supstituente na ugljiku koji potječe iz karbena češće koristi dobivanje karbena iz diazoalkana. Poput primjera u sintezi sirenina, posebno se često koriste intramolekulske ciklopropanacije zbog toga što su pouzdanije od intermolekulskih.³

2.4.2. Umetanje u veze

Reakcije umetanja su jedne od karakterističnih reakcija karbena. U reakcijama umetanja u vezu karben se smješta između dva atoma, odnosno skupine, koje su u vezi. Produkt umetanja karbena Z u X-Y vezu je X-Z-Y. Karbeni se mogu umetati u C-H, O-H, i N-H i druge veze, a reakcije adicije na dvostruku vezu se također mogu promatrati kao reakcije umetanja u dvostruku vezu.^{1,3,4}

Većina karbena je nestabilna i reaktivna te zbog toga radije reagiraju intramolekulski nego s drugom molekulom. Ukoliko karben kojem nedostaje elektrona pronađe izvor elektrona u vlastitoj molekuli reagirat će s njim. Zbog toga je česta reakcija karbena umetanje u susjednu C-H vezu, pri kojoj se događa 1,2-migracija vodika, a njen produkt je alken (slika 27). Ukoliko karben nema β-vodikov atom, može se umetnuti u drugu C-H vezu dalje u molekuli, pri čemu nastaje prsten, ili reagirati s molekulom otapala. Intramolekulskim umetanjem često nastaju petero i šesteročlani prstenovi, te se takve reakcije mogu provesti uz dobro iskorištenje. Intermolekulska umetanja nisu korisna za sintezu jer nisu selektivna, tj. karben će jednako preferirati sve C-H veze te će nastati smjesa produkata.^{3,4}



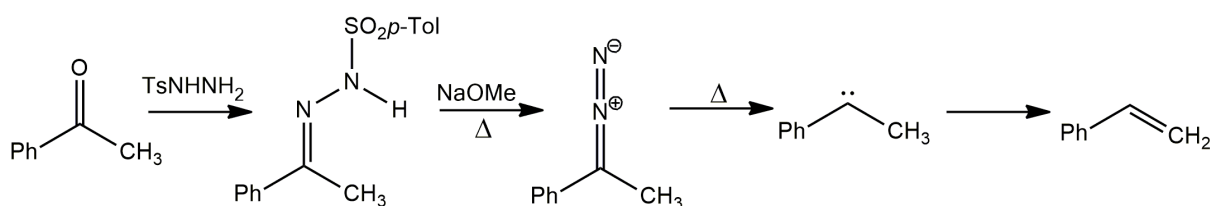
Slika 27. Mehanizam umetanja singletnih karbena u susjednu C-H vezu

Budući da je ciklopropanacija reakcija umetanja u dvostruku vezu, mehanizam umetanja u C-H vezu nosi određene sličnosti mehanizmu ciklopropanacije. Mehanizam i ovdje ovisi o multiplicitetu. Umetanje singletnih karbena u C-H vezu je, kao i umetanje singletnih karbena

u dvostruku vezu, usklađeno i događa se u jednom koraku. Zbog toga je reakcija stereospecifična: ukoliko karben reagira sa stereogenim centrom, stereokemija će biti očuvana. Umetanje tripletnih karbena u C-H vezu je radikalska reakcija analogna umetanju tripletnih karbena u dvostruku vezu. U prvom koraku vodik prelazi na karben i nastaju dva radikala koja zatim ostvaruju vezu. No, umetanje tripletnih karbena u C-H vezu je primjećeno malo puta i nedovoljno je proučeno. Stoga nikad nije ni utvrđeno daje li radikalski mehanizam smjesu stereoizomera kao kod ciklopropanacije.^{1,3,4}

Karbeni 1,2-migracijom vodika daju alken. Tretiranjem halogenalkana s bazom nastaje alken, no mehanizam eliminacije će ovisiti o jačini baze. Srednje jaka baza poput natrijevog metoksida ($pK_a = 16$) eliminirat će halogenovodik iz monohalogenalkana E2 mehanizmom. Jaka baza poput fenil natrija ($pK_a = 50$) prouzročit će nastajanje karbena 1,1-eliminacijom, a ukoliko taj karben ima β -vodikov atom 1,2-migracijom nastat će alken.³

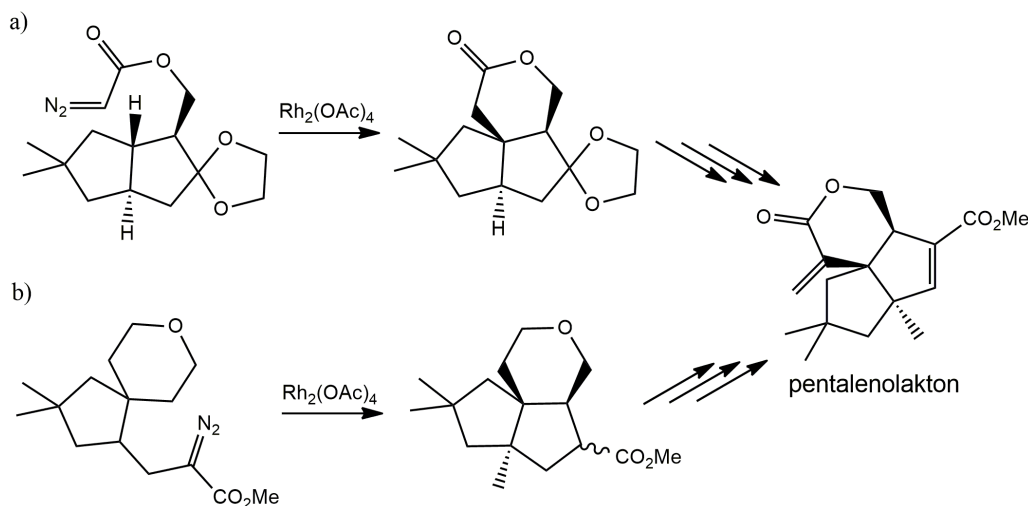
Umetanje karbena u C-H vezu uz 1,2-migraciju vodika koristi se u Bamford-Stevensovoj reakciji spomenutoj u odjeljku 2.3.1. Bamford-Stevensovom reakcijom dobiva se alken iz tosilhidrazona. Tosilhidrazon se može dobiti reakcijom tosilhidrazina s ketonom, pa ova reakcija predstavlja efektivan način za dobivanje alkena iz ketona (slika 28). Tosilhidrazon se uz bazu i zagrijavanje raspada na diazo spoj, koji zagrijavanjem u aprotičnom otapalu daje karben. Zatim se, ako je na β -položaju od karbenskog ugljika prisutan vodik, događa umetanje u C-H vezu, odnosno, događa se 1,2-migracija vodika i nastaje alken. Ukoliko se reakcija provodi u protičnom otapalu, međuprodukt je umjesto karbena karbenijev ion, koji je protoniran na karbenskom ugljiku, no produkt reakcije ostaje isti.^{3,7}



Slika 28. Bamford-Stevensova reakcija u aprotičnom otapalu

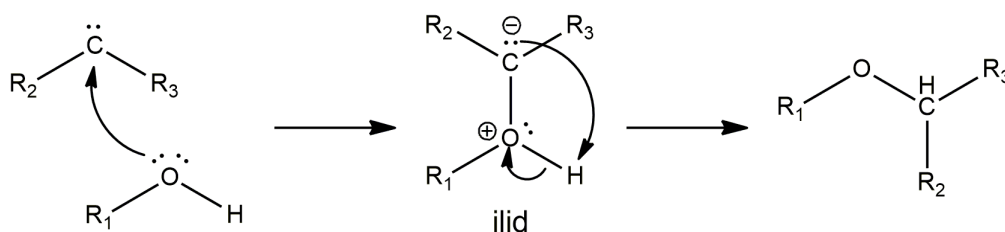
Intramolekulsko umetanje karbena u C-H vezu iskorišteno je u sintezi pentalenolaktona, i to u dva različita sintetska puta. Pentalenolaktone je antibiotik pronađen u *Streptomyces* gljivicama, a glavnu strukturu mu čine tri sraštena prstena. Dvije neovisne grupe znanstvenika su osmislile sinteze u kojima se jedan od prstenova zatvara reakcijom umetanja karbena u C-H

vezu. U oba slučaja reakcija je provedena pomoću karbenoida, koji je dobiven izlaskom dušika kataliziranim pomoću rodija (slika 29). U Caneovoj sintezi reakcija je stereospecifična s retencijom stereokemije, što znači da je dobiveni karben morao biti singletni.³



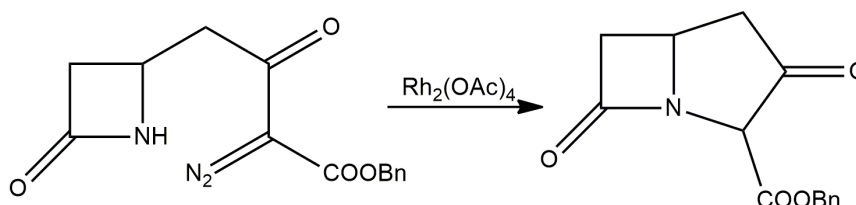
Slika 29. Sinteza pentalenolaktona a) po Caneu i b) po Taberu

Karbeni se mogu ugraditi i u O-H i N-H veze, no mehanizam se razlikuje od ugradnje u C-C ili C-H veze. Za razliku od ugljika, kisik i dušik imaju nevezne elektronske parove. Isti mehanizam odvija se i s bilo kojim drugim heteroatomom s neveznim parovima vezanim na vodik. Prvo nevezni elektronski par napada karben i nastaje ilidni intermedijer. Ilidi su molekule koje pripadaju skupini zwitteriona ili dipolarnih spojeva. Radi se o neutralnim molekulama koje imaju i negativni i pozitivni naboj. Kod ilida se negativni naboj obično nalazi na ugljiku, a pozitivni naboj na heteroatomu vezanom na negativni ugljik. U sljedećem koraku se proton prenosi na negativno nabijeni ugljik i nastaje konačni produkt (slika 30). No, u nekim slučajevima heteroatom nema vodik pa reakcija staje na ilidu. Takve reakcije imaju velik značaj jer je do nekih reaktivnih ilida često nemoguće doći drugim putem.³



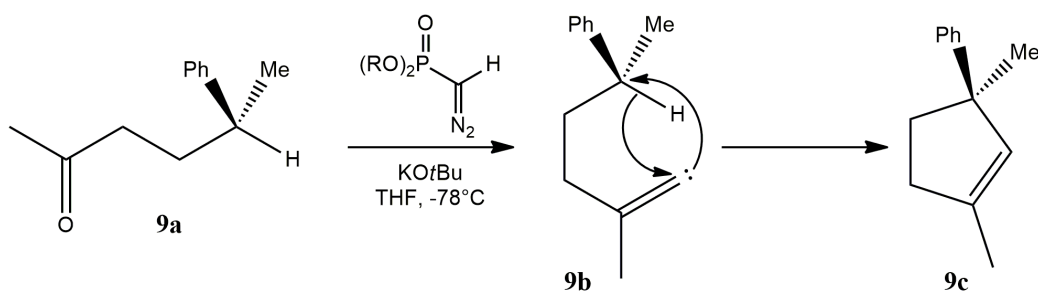
Slika 30. Mehanizam ugradnje karbena u O-H vezu

Reakcija ugradnje karbena u N-H vezu pronašla je bitnu primjenu u sintezi karbapenema. Karbapenemi su skupina antibiotika srodna penicilinima. Poput penicilina u strukturi sadrže β -laktam. U sintezi se za zatvaranje β -laktamskoga prstena iskoristio karben koji se ugrađuje u N-H vezu (slika 31).³



Slika 31. Sintaza karbapenema umetanjem karbena u N-H vezu

Vinilideni također mogu prolaziti kroz reakcije umetanja u C-H vezu. Ukoliko postoji vodik na β -položaju od vinilidenskog ugljika preferirana je 1,2-migracija kojom nastaje alkin. Ako su oba supstituenta na β -položaju od vinilidenskog ugljika alkilne skupine, preferirano je regioselektivno 1,5-umetanje u C-H vezu pri kojem nastaje ciklopentenski prsten. Budući da vinilideni preferiraju singlet, 1,5-umetanje u C-H vezu se događa u jednome koraku te je stereospecifično. U primjeru na slici 32 viniliden **9b** je dobiven eliminacijom dušika iz 1-diazoalkena, koji je nastao iz pripadnog ketona **9a** i DAMP estera. Viniliden **9b** odmah ulazi u reakciju 1,5-umetanja u C-H vezu te daje ciklopenten **9c** uz retenciju stereokemije.



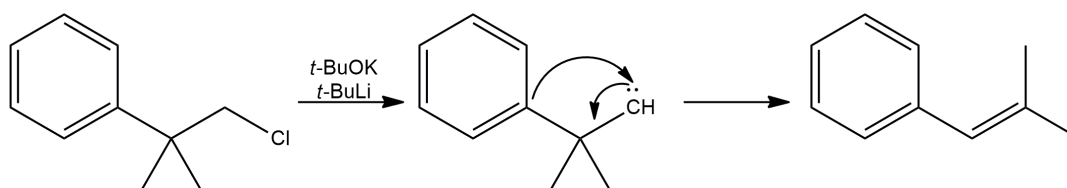
Slika 32. 1,5-umetanje vinilidena u C-H vezu

2.4.3. Pregradnje

U reakcijama pregradnje dijelovi molekule se preraspodjeljuju u njen strukturalni izomer. U reakcijama pregradnje karbena mogu migrirati alkilna ili arilna skupina. Uz intramolekularno umetanje u C-H veze i dimerizaciju, pregradnje su još jedan način stabilizacije karbena. Mehanizam pregradnje koje uključuju karbene (slika 33) sličan je mehanizmu umetanja u C-H

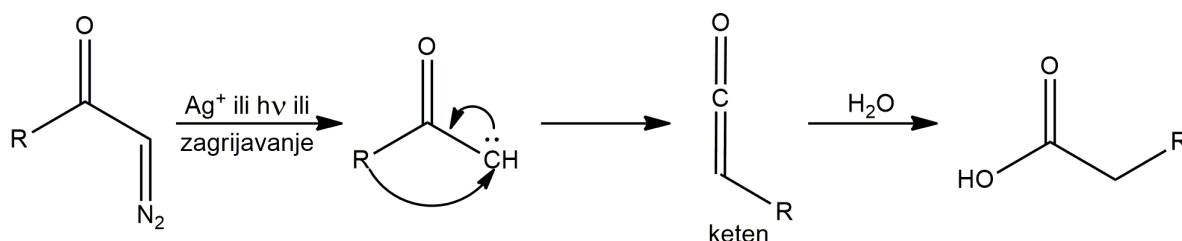
vezu te također ovisi o multiplicitetu karbena. Pregradnje se mogu promatrati i kao umetanje u C-C veze. 1,2-migracija vodika unutar umetanja u C-H vezu također spada u reakciju pregradnje.^{1,3,4}

U primjeru na slici 33, karben je generiran 1,1-eliminacijom pomoću Schlosserove baze. Kako u molekuli ne postoji β -vodik, došlo je do 1,2-migracije fenilne skupine, odnosno, karben se umetnuo u vezu između fenilne skupine i kvaternog ugljika. Kao i kod 1,2-migracije vodika, produkt pregradnje je alken.³



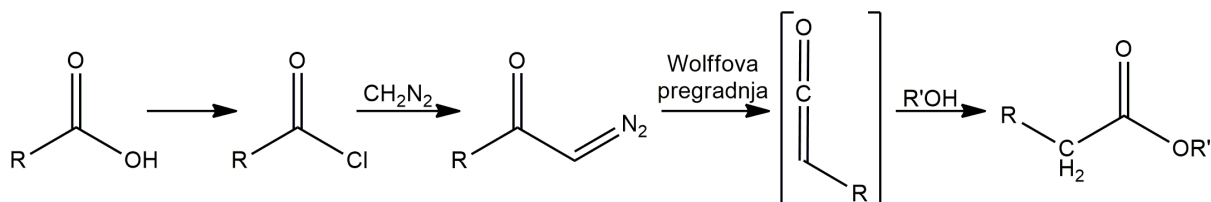
Slika 33. Nastajanje karbena 1,1-eliminacijom i mehanizam pregradnje fenilne skupine

Jedna od bitnih reakcija pregradnji koja uključuje karbene kao intermedijere je Wolffova pregradnja (slika 34). Kod Wolffove pregradnje karben nastaje iz diazo spoja koji se nalazi na β -položaju od karbonilne skupine. Zatim dolazi do 1,2-migracije alkilne, odnosno arilne, skupine koja se nalazi na karbonilnom ugljiku te nastaje keten. Keten su spojevi u kojima se karbonilna skupina nalazi na ugljikovom atomu koji je istovremeno dio dvostruke veze. Nestabilni su pa se najčešće ne izoliraju, već se samo koriste kao intermedijeri. U prisutnosti vode daju karboksilnu kiselinu, dok s alkoholom daju ester. Wolffova pregradnja je tipična reakcija karbena koji nastaju iz diazokarbonilnih spojeva te kompetira ostalim reakcijama. Gubitak dušika se može potaknuti zagrijavanjem, no povišena temperatura pogoduje kompetirajućim reakcijama. Zbog toga se češće koristi kataliza Ag^+ ionom ili fotoliza.



Slika 34. Wolffova pregradnja

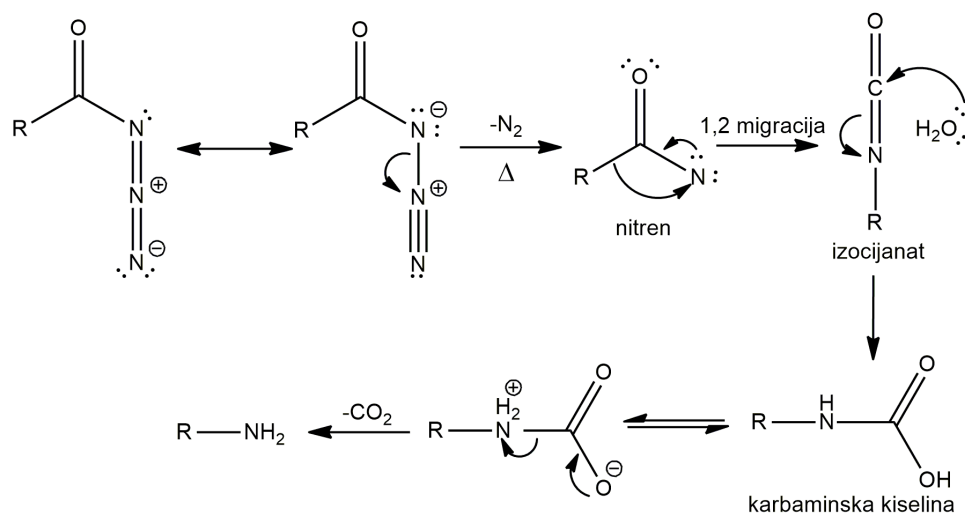
Wolffova pregradnja se koristi kao dio Arndt-Eistertove homologacije, kojom se karboksilna kiselina prevodi u ester produžen za jedan C atom (slika 35). Karboksilna kiselina se prvo prevodi u pripadni acil-klorid ili anhidrid koji uz diazometan daju pripadni diazokarbonilni spoj produljen za jedan C atom. Nakon toga slijedi Wolffova pregradnja kojom nastaje keten te nakon tretiranja alkoholom nastaje pripadni ester.



Slika 35. Arndt-Eistertova homologacija

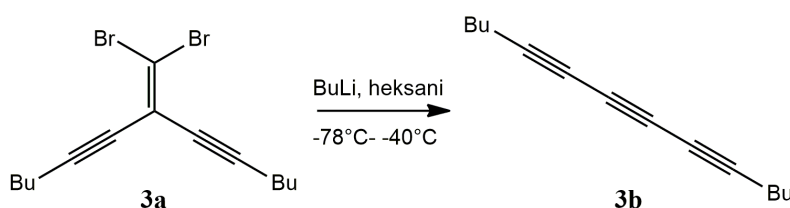
Reakcije pregradnje tipične su i za nitrene, dušikove analoge karbena. Nalik karbenima, nitreni sadrže dušikov atom sa šest elektrona te mogu postojati kao tripleti i singleti. Tripletni nitreni imaju dva sparena nevezna elektrona i dva nesparena s paralelnim spinom, dok singletni nitreni imaju dva para neveznih elektrona. Najčešće se dobivaju izlaskom dušika iz acil-azida, što je analogno dobivanju karbena izlaskom dušika iz diazo spojeva.^{3,4}

Nitreni sa susjednom karbonilnom skupinom sudjeluju u Curtiusovoj pregradnji (slika 36), reakciji analognoj Wolffovoj pregradnji. Reakcija kreće iz acil-azida, iz kojih zagrijavanjem izlazi dušik i nastaje pripadni nitren. Nitren zatim prolazi kroz 1,2-migraciju te nastaje izotiocijanati. Izotiocijanati su nestabilni u prisutnosti vode: u vlažnim uvjetima daju karbaminsku kiselinu iz koje nakon izmjene protona izlazi ugljikov dioksid. Krajnji produkti reakcije je amin.^{3,4}



Slika 36. Curtiusova pregradnja

Vinilideni također mogu prolaziti kroz reakcije pregradnje. U primjeru iz odjeljka 2.3.2. tretiranje spoja **3a** s butil-litijem dovelo je do spoja **3b**, produkta pregradnje alkinilne skupine (slika 37). Moralo je doći do nastajanja pripadnoga litijevog karbenoida reakcijom metal-halogen zamjene iz spoja **3a**. Nije određeno je li viniliden ostao vezan na litij tijekom reakcije, no došlo je do 1,2-migracije alkinilne skupine te je nastao poliin **3b**. Ova reakcija je ujedno i prvi opaženi primjer migracije alkinilne skupine te se često koristi u sintezi poliina.⁶

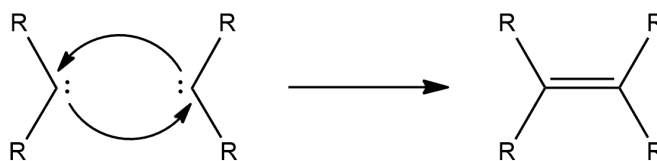


Slika 37. Primjer pregradnje vinilidena

2.4.4. Dimerizacija karbena

Dva karbena mogu reagirati na način da se između dva karbenska ugljika ostvari dvostruka veza, što se može promatrati kao dimerizacija. U sintezi se ova reakcija rijetko kada koristi za dobivanje alkena te je često neželjena jer kompetira drugim reakcijama karbena. Ipak, postoje bitne primjene dimerizacije karbena, primjerice u industrijskoj proizvodnji teflona. Tetrafluoretilen, monomer teflona, dobiva se dimerizacijom difluorkarbena.¹

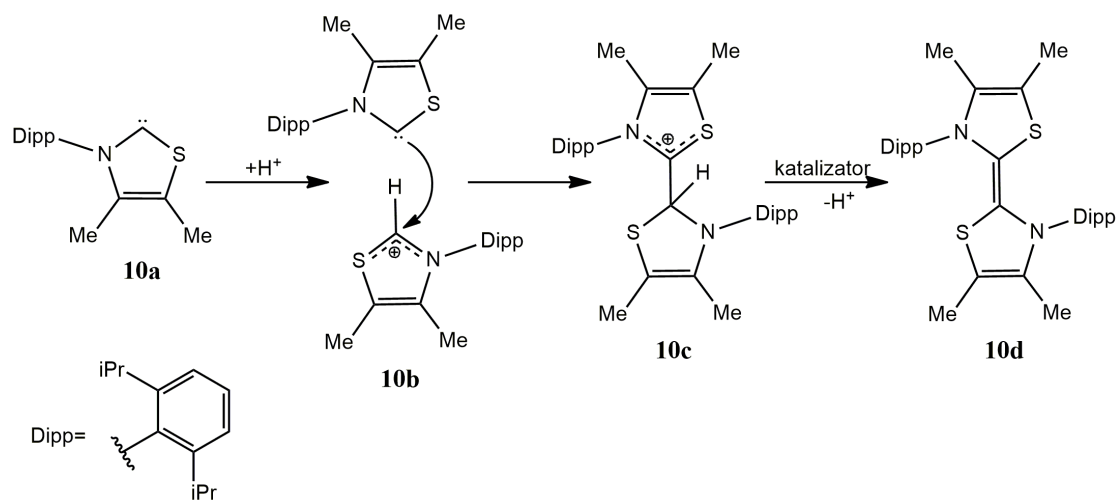
U prihvaćenom mehanizmu dimerizacije singletnih karbena nevezni parovi istovremeno napadaju p_{π} orbitalu drugog karbena (slika 38).¹



Slika 38. Mehanizam dimerizacije singletnih karbena

Primjećeno je kako je dimerizacija karbena **10a** spora bez Lewisove ili Brønstedove kiseline kao katalizatora. Karben **10a** ima amino skupinu vezanu na karbenski ugljik, što ga čini nukleofilnim. Isto je opaženo i kod bis(*N*-piperidinil)-karbena, koji također ima amino skupinu kao susptituent. Na temelju toga je predložen mehanizam dimerizacije u kojemu karben nukleofilno napada svoju konjugiranu bazu **10b**, koja nosi pozitivan naboj na

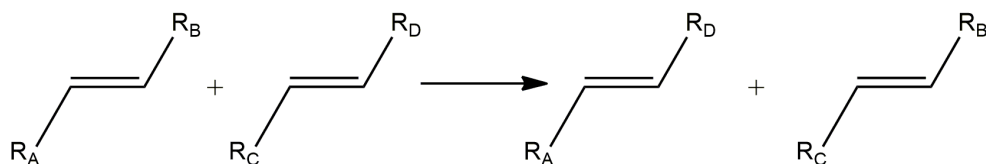
karbenskome ugljiku. U sljedećem koraku katalizator, odnosno kiselina, uklanja proton s međuprodukta **10c** te nastaje alken **10d**.¹



Slika 39. Mehanizam dimerizacije nukleofilnog 1-(2,6-diizopropilfenil)-4,5-dimetiltiazol-2-ilidena

2.4.5. Olefinska metateza

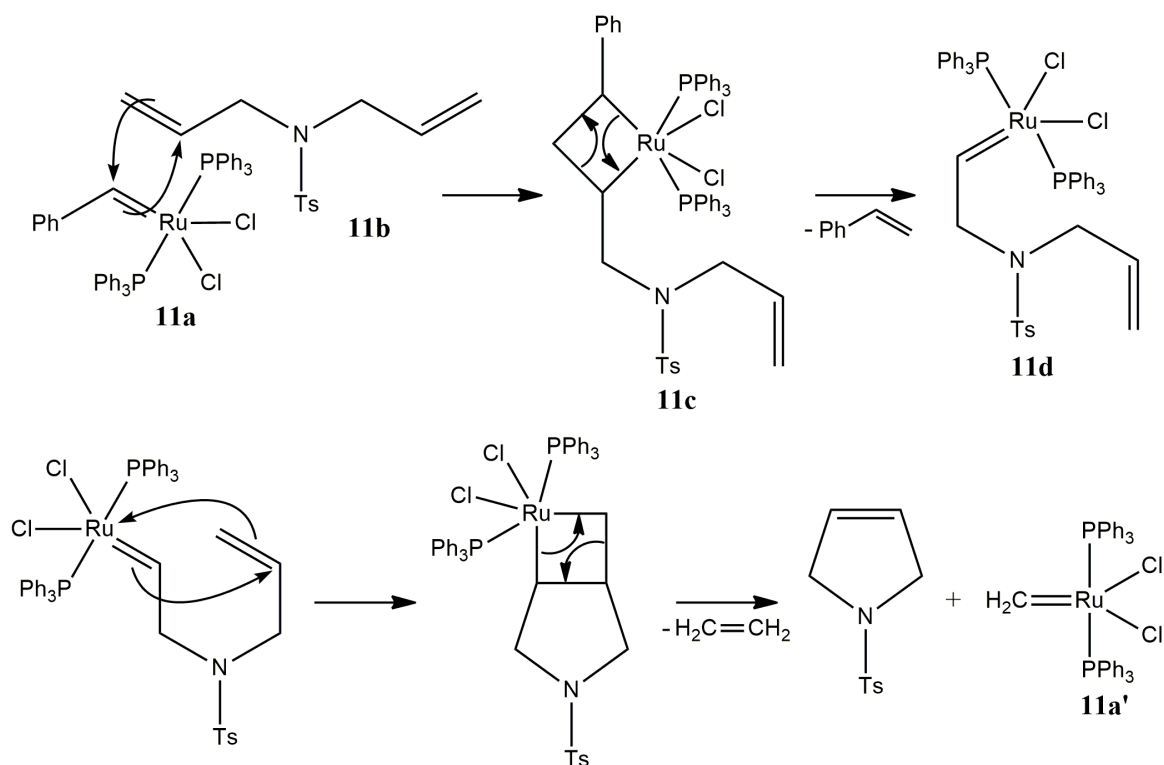
Metateza se u organskoj kemiji odnosi na reakcije u kojima dva međusobno slična spoja izmjenjuju dijelove tako da je u produktima zadržan način povezivanja prisutan u reaktantima. U olefinskoj metatezi dva alkena (olefina) izmjenjuju supstituente s dvostruke veze, a produkt su ponovno dva alkena (slika 40). Važna je industrijski jer može dati velik doseg, bez nastajanja nusprodukata, za razliku od alternativnih reakcijskih puteva koji bi dali iste produkte.^{3,4,7,8}



Slika 40. Shema intermolekulske olefinske metateze

Postoji nekoliko različitih vrsta olefinska metateze: na slici 40 je prikazana shema intermolekulske metateze, a postoje i reakcije metateze kojima se zatvaraju i otvaraju prstenovi. Olefinska metateza zahtjeva katalizatore koji su po sastavu karbenoidi. Karbenoidi s alkenima u reakciji [2+2] cikloadicije stvaraju međuprodukt koji sadrži ciklobutanski prsten

s metalom iz karbenoida. Ukoliko se metalociklobutan raspadne drukčijim putem nego kojim je nastao, dva alkena će zamijeniti supstituente. Više različitih katalizatora se koristi za olefinsku metatezu, neki od njih su Grubbsovi katalizatori koji sadrže rutenij te Schrockovi katalizatori koji sadrže molibden. Na slici 41 je prikazana olefinska metateza u kojoj nastaje prsten. Karbenoid **11a**, Grubbsov katalizator, se reakcijom [2+2] cikloadicije veže na dvostruku vezu spoja **11b** te nastaje međuprodukt **11c** kod kojega se prijelazni metal nalazi u ciklobutanskom prstenu. Obrnutom reakcijom cikloadicije nastaje karbenoid **11d** kod kojega je metal kompleksiran s alkenom. Tada on ulazi u isti niz reakcija s drugom dvostrukom vezom, koja se u ovome slučaju nalazi u istome spoju pa dolazi do nastajanja peteročlanog prstena. Olefinskom metatezom mogu nastati i veći prstenovi, ovisno o veličini lanca između dvije dvostruke veze. To ju čini dobrim načinom za dobivanje velikih prstenova, koje je teško dobiti na druge načine. Katalizator se nakon druge adicije regenerira, no u ovome slučaju se stirenska skupina nakon prvoga ciklusa mijenja sa CH₂ skupinom vezanom dvostrukom vezom na metal, te nastaje karbenoid **11d'**. To ne utječe na produkte reakcija, jer ta skupina izlazi iz međuprodukata u obliku etena.^{3,4,7}



Slika 41. Mehanizam olefinske metateze zatvaranjem prstena

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **100** (2000) 39-91.
2. M. N. Hopkinson, C. Richter, M. Schedler, F. Glorius, *Nature* **510** (2014) 485-496.
3. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, 2001, str. 1053-1077.
4. F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry Part B: Reaction and Synthesis*, Springer, New York, (2007), str. 861-1002.
5. Vinylidenes, 24. 02. 2014., IUPAC Gold Book,
<https://goldbook.iupac.org/html/V/V06623.html> (datum pristupa: 15.07.2018.)
6. R. S. Grainger, K. R. Munro, *Tetrahedron* **71** (2015) 7795-7835.
7. www.organic-chemistry.org (datum pristupa: 17.07.2018.)
8. Metathesis, 24.02.2014., IUPAC Gold Book,
<https://goldbook.iupac.org/html/M/M03878.html> (datum pristupa: 25. 07. 2018)