

Diels-Alderova reakcija

Šterpin, David

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:996366>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-10**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu

PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Kemijski odsjek

David Šterpin

Student 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

DIELS-ALDEROVA REAKCIJA

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za Organsku kemiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivan Kodrin

Zagreb, 2019. godina.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

16. travnja 2019.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

20. rujna 2019.

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivan Kodrin

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	VII
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. DIELS-ALDEROVA REAKCIJA	3
2.1. Pericikličke reakcije.....	3
2.1.1. Cikloadicijske reakcije.....	3
2.1.2. Elektrocikličke reakcije.....	4
2.1.3. Sigmatropne pregradnje.....	5
2.2 Woodward-Hoffmannovo očuvanje orbitalne simetrije.....	6
2.3. Möbius-Hückelova topologija i aromatičnost.....	7
2.4. Poopćena pravila o orbitalnoj simetriji.....	8
2.5. Zabranjene i dozvoljene pericikličke reakcije.....	10
2.6. Diels-Alderova reakcija	10
2.6.1. Reaktanti u Diels-Alderovoj reakciji.....	10
2.6.2. Utjecaj supstituenata i primjena MO teorija za analizu Diels-Alderove reakcije.....	11
2.6.3. Stereokemija Diels-Alderove reakcije.....	13
2.6.4. Intramolekulska Diels-Alderova reakcija	16
2.6.5. Kataliza Lewisovim kiselinama u Diels-Alderovim reakcijama	18
2.6.6. Utjecaj otapala u Diels-Alderovim reakcijama	19
2.6.7. Upotreba Diels-Alderove reakcije u sintezi organskih spojeva.....	20
§ 3. LITERATURNI IZVORI.....	XXIII

§ Sažetak

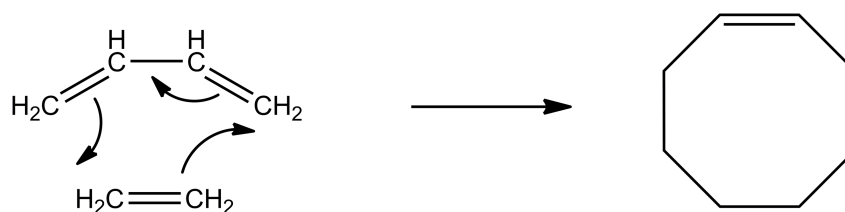
Diels-Alderova reakcija je periciklička reakcija, nazvana [4+2]-cikloadicija kojom nastaje šesteročlani prsten poznate stereoselektivnosti i regioselektivnosti. U reakciji sudjeluje aciklički ili ciklički dien s četiri π -elektrona i elektronima siromašni alken ili alkin s dva π -elektrona koji se naziva dienofil.

Od njezina otkrića 20-ih godina prošlog stoljeća, Diels-Alderova reakcija je predstavljala i nastavlja predstavljati snažan alat u organskoj sintezi za dobivanje supstituiranih nezasićenih šesteročlanih prstena uz pouzdanu kontrolu stereokemijskih i regiokemijskih svojstava dobivenog spoja. Za svoje otkriće Otto Diels i Kurt Alder dobili su Nobelovu nagradu za kemiju 1950. godine.

§ 1. UVOD

Pericikličke reakcije su posebna vrsta organskih reakcija u kojima nema međuprodukata. One su posebice važne zbog svoje predvidljive reaktivnosti, regioselektivnosti i stereoselektivnosti. Takve reakcije se odvijaju preko cikličkog prijelaznog stanja u kojem dolazi do prekrivanja orbitala u cijelom prstenu. Posebna podskupina pericikličkih reakcija su cikloadicijske reakcije.

Cikloadicije su pericikličke reakcije u kojima dolazi do reorganizacije π -elektronskih sustava reaktanata kako bi nastale dvije nove σ -veze. Primjeri cikloadicijskih reakcija su ciklodimerizacije alkena, adicije alilnog kationa na alken, reakcije između alkena i diena koje se nazivaju i Diels-Alderove reakcije.¹ Diels-Alderova reakcija je periciklička reakcija, odnosno [4+2]-cikloadicija, između konjugiranog diena i alkena, dienofila, pri čemu nastaje cikloheksenski prsten. Primjer takve [4+2]-cikloadicije je na slici 1.



Slika 1. [4+2]-cikloadicija, adicijska reakcija alkena i diena.¹

Reakciju su prvi opisali Otto Diels i Kurt Alder (na slici 2.) 1928. godine, zbog čega su 1950. godine dobili Nobelovu nagradu za kemiju za njihovo otkriće i razvoj sinteze diena.²



Slika 2. Kurt Alder (lijevo) i Otto Diels (desno).²

Diels-Alderova reakcija je posebno korisna kod sinteza u organskoj kemiji kao pouzdana metoda za dobivanje šesteročlanih sustava s dobrom kontrolom stereokemijskih i regiokemijskih svojstava.^{3,4,5}

§ 2. DIELS-ALDEROVA REAKCIJA

2.1. Pericikličke reakcije

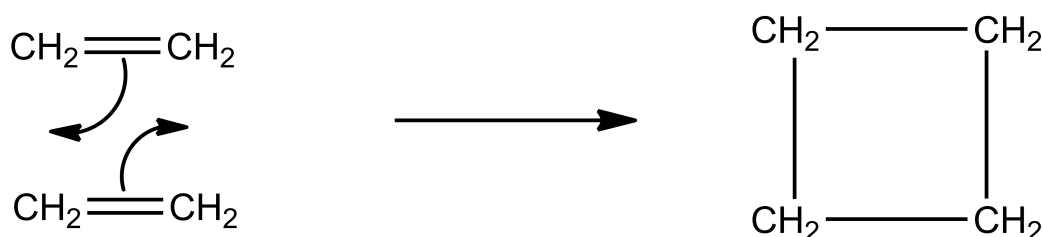
Periciklička reakcija je reakcija u kojoj postoji prstenasto prijelazno stanje⁶, odnosno prijelazno stanje s cikličkim rasporedom atoma i orbitala. U takvoj reakciji dolazi do reorganizacije σ - i π -elektrona.⁷ Prijelazna struktura tako uključuje kidanje postojećih i stvaranje novih veza, ne nužno istovremeno, ali bez nastajanja međuprodukta. Uz cikloadicijske reakcije, od ostalih najčešće spominjanih pericikličkih reakcija valja razlikovati i elektrocikličke reakcije i sigmatropne pregradnje.¹

Dugi niz godina pericikličke reakcije su bile slabo shvaćene i nije bilo jednostavno predvidjeti produkte takvih reakcija. Godine 1965. Robert B. Woodward and Roald Hoffmann su razvili teoriju kojom su mogli predvidjeti rezultate pericikličkih reakcija s obzirom na simetriju molekularskih orbitala (MO orbitala) reaktanata i produkata.⁸ Istaknuli su potrebu za očuvanjem orbitalne simetrije i razvili koncept prema kojem simetrija svake sudjelujuće orbitale mora ostati očuvana tijekom reakcije. Postojeća ideja je dovela do raznih interpretacija koje su također uspješne u predviđanju ishoda pericikličkih reakcija. Svi pristupi navode da je određeno prijelazno stanje s jednim orbitalnim rasporedom energetski povoljnije od drugih orbitalnih rasporeda koji dovode do prijelaznih stanja više energije. Stabilizirana prijelazna stanja mogu se na određeni način usporediti s aromatskim sustavima dok su visoko-energetska prijelazna stanja sličnija antiaromatskim sustavima.^{1,9,10} S obzirom da reakcije idu preko visoko uređenog cikličkog prijelaznog stanja, pericikličke reakcije imati će predvidljivu stereokemiju. U mnogih slučajevima, reakcije pokazuju regioselektivnost koja može direktno biti posljedica orbitalnih interakcija u strukturi prijelaznog stanja. Također, utjecaj supstituenata na reaktivnost može biti interpretiran s obzirom na utjecaj supstituenata na orbitale.⁷

2.1.1. Cikloadicijske reakcije

Cikloadicije su pericikličke reakcije koje uključuju povezivanje dviju ili više nezasićenih molekula uz stvaranje novih prstena. Dolazi do reorganizacije i preraspodjele π -elektronskog

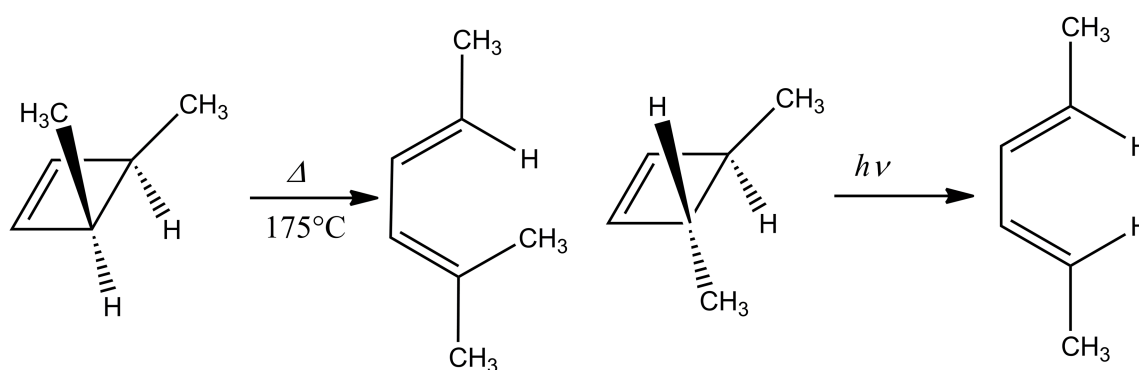
sustava reaktanata i stvaranju novih σ -veza. Također, cikloadicije su karakterizirane brojem π -elektrona uključenih u reakciju za pojedini reaktant koji stupa u takvu reakciju.¹ Tako možemo imati primjerice [4+2]-cikloadicije (Slika 1.) i [2+2]-cikloadicije (Slika 3.). Prema predloženoj nomenklaturi najprije se navodi broj π -elektrona u dienu pa broj π -elektrona alkena, između tih brojeva dolazi oznaka plus (+), a cijeli izraz ide unutar uglate zagrade. Iz takvog zapisa se izravno vidi koliko elektrona sudjeluje u cikloadiciji.



Slika 3. [2+2]-cikloadicija, ciklodimerizacija alkena.¹

2.1.2. Elektrocikličke reakcije

Elektrociklička reakcija je reakcija u kojoj dolazi do nastajanja jednostruke veze između terminalnih atoma necikličkog konjugiranog π -sustava. Primjer takve reakcije je otvaranje prstena ciklobutena i stvaranje ciklobutadiena, prikazano slikom 4.¹

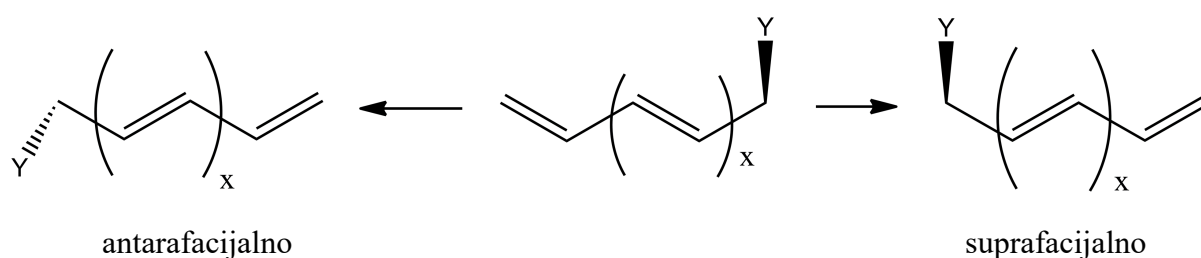


Slika 4. Elektrociklička reakcija otvaranja prstena ciklobutena.¹

U elektrocikličkim reakcijama dolazi do zatvaranja ili otvaranja prstenastih struktura, kao što je to bio slučaj kod otvaranja prstena ciklobutena. U cikloadiciji uvijek nastaju (ili se cijepaju) dvije (paran broj) novih σ -veza, a kod elektrocikličkih reakcija nastaje ili se kida jedna σ -veza.

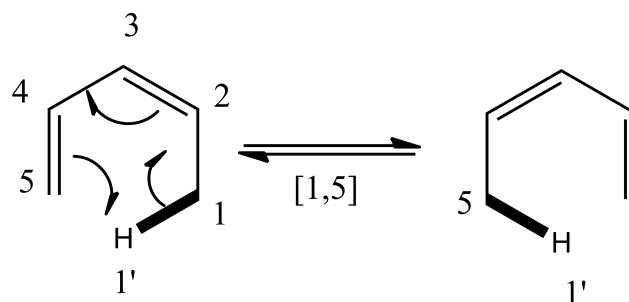
2.1.3. Sigmatropne pregradnje

Sigmatropne pregradnje su podvrsta pericikličkih reakcija u kojima dolazi do prerasporeda elektrona gdje skupina koja je bila vezana na σ -vezu odlazi na drugi kraj konjugiranog π -elektronskog sustava.¹ Znači, jedna se nova σ -veza stvara kako se druga cijepa te nema povećanja broja veza ($\Delta\sigma = 0$). Razlikujemo dvije različite topologije prilikom takvih pregradnji prikazane na slici 5. Ako odlazeća skupina ostaje s iste strane ravnine konjugiranog sustava onda kažemo da je takva pregradnja suprafacijalna, a ako je sa suprotne strane te ravnine onda je antarafacijalna.

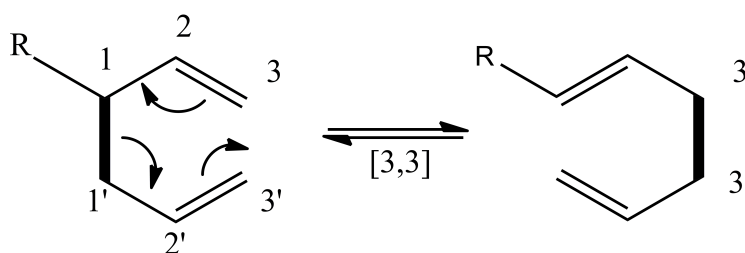


Slika 5. Prikaz dvije topologije u sigmatropnim pregradnjama⁷

Sigmatropna pregradnja definirana je dvama brojevima navedenim u uglatim zagradama, primjerice $[i, j]$. Ta dva broja će definirati premještanje σ -veze preko jednog ili više π -sustava do novog položaja koji je udaljen za $(i - 1)$ i $(j - 1)$. Najznačajnije su $[1,5]$ i $[3,3]$ pregradnje⁷, prikazane slikama 6. i 7.

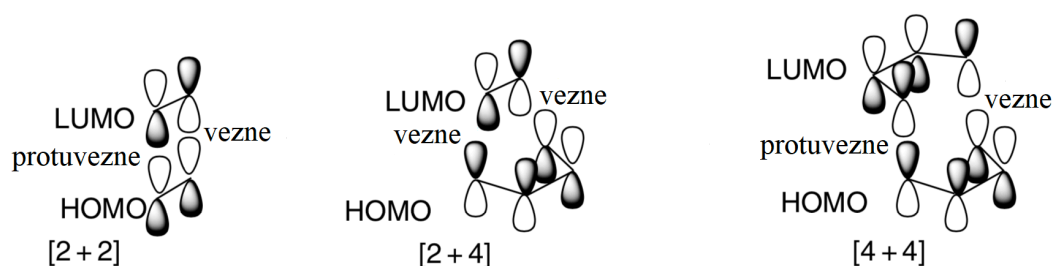


Slika 6. $[1,5]$ sigmatropna pregradnja.⁷

Slika 7. [3,3] sigmatropna pregradnja.⁷

2.2 Woodward-Hoffmannovo očuvanje orbitalne simetrije

Woodward-Hoffmannovim pravilima utemeljeni su principi orbitalne simetrije za cikloadicijske reakcije uzimajući u obzir njihove granične orbitale. HOMO (*engl.* highest occupied molecular orbital) je najviša elektronima popunjena orbitala prema dijagramu molekularskih orbitala (MO dijagramu), a LUMO (*engl.* lowest occupied molecular orbital) predstavlja najnižu elektronima nepopunjenu orbitalu.² Energetski povoljno prijelazno stanje zahtijeva prekrivanje graničnih orbitala i stvaranje novih σ -veza. Uvjeti za ostvarivanje veznih interakcija i prekrivanje HOMO i LUMO orbitala ostvareni su za [2+4] cikloadicije gdje imamo dobro prekrivanje tih orbitala, ali to nije slučaj kod [2+2] i [4+4] cikloadicijskih reakcija (Slika 8.). Zapravo, π -sustavi koji se sastoje od $[4n+2]$ elektrona su dozvoljeni s obzirom na reakciju cikloadicije pri uobičajenim uvjetima, za razliku od $[4n]$ sustava koji su zabranjeni.¹

Slika 8. Prikaz prekrivanja HOMO i LUMO orbitala za odabrane cikloadicije.¹

2.3. Möbius-Hückelova topologija i aromatičnost

Zabranjena cikloadicija, [2+2]-cikloadicija, uključuje ciklički raspored četiriju elektrona u prijelaznom stanju dok dopuštena [4+2]-cikloadicija sadrži ciklički raspored od šest elektrona u prijelaznom stanju. Također, u kemiji organskih spojeva poznat je poja aromatičnosti. Prema Hückelovom pravilu osnovna stanja molekula koja imaju $(4n)$ π -elektrona unutar prstena su destabilizirana i takvi spojevi označavaju se kao antiaromatični. Za razliku od antiaromatičnih, aromatični spojevi unutar svojih prstena imaju $(4n+2)$ delokaliziranih elektrona i time su stabilniji. Zimmerman je razvio teoriju aromatskog prijelaznog stanja koja govori da će reakcije koje sadrže jednostavan raspored od $(4n+2)$ elektrona u cikličkog prijelaznom stanju biti stabilizirane zbog aromatičnosti pri čemu će sama periciklička reakcija biti energijski povoljnija, a elektroni mogu biti i iz σ -orbitala, nisu isključivo iz π -orbitala.⁷

Osim toga, u većim konjugiranim prstenima možemo imati različit raspored atomskih orbitala. Raspored kod kojeg u jednom dijelu prstena dolazi do fazne promjene atomskih orbitala naziva se Möbiusov okret i prikazan je na slici 9.¹



Slika 9. Möbiusov okret, fazni preokret atomskih orbitala u većim konjugiranim prstenima.¹

Uzimajući u obzir mogući raspored pojedinih orbitala postoji uobičajeni ciklički raspored gdje su orbitale u fazi, a kojeg nalazimo u najnižoj π -molekularnoj orbitali planarnog cikličkog π -sustava. Kod neplanarnog sustava teško je dobiti savršeno prekrivanje faza p-orbitala. Kada ne dolazi do prekrivanja, već su suprotne faze p-orbitale u ravnini dolazi do nastanka čvora između orbitala u sustavu njihovim izvrtanjem. Ovisno o parnom ili neparnom broju čvorova u π -

sustavu razlikujemo dvije topologije. Sustavi koji imaju neparan broj čvorova slijede Möbiusovu topologiju, a oni koji imaju paran broj čvorova slijede Hückelovu topologiju. Zatim, ovisno o prisutnoj topologiji različito definiramo aromatičnost: za Hückela je sustav s $(4n+2)$ elektrona aromatičan, a sustav s $(4n)$ elektrona je antiaromatičan. Za Möbiusovu topologiju su pak obrnuta pravila, odnosno antiaromatičan sustav ima $(4n+2)$ elektrona, a aromatičan $(4n)$ elektrona. U praksi će se najprije, prema teoriji aromatskog prijelaznog stanja, skicirati raspored orbitala koji se povezuje s pretpostavljenim prijelaznim stanjem pericikličke reakcije. Zatim će se na temelju parnog ili neparnog broja čvorova sustavu odrediti Möbiusova ili Hückelova topologija. U konačnici, na temelju te topologije odredit će se je li prijelazno stanje aromatično ili antiaromatično te je li reakcija dozvoljena ili zabranjena. Ova je metoda lako primjenjiva za $[2+2]$ i $[4+2]$ -cikloadicije.⁷

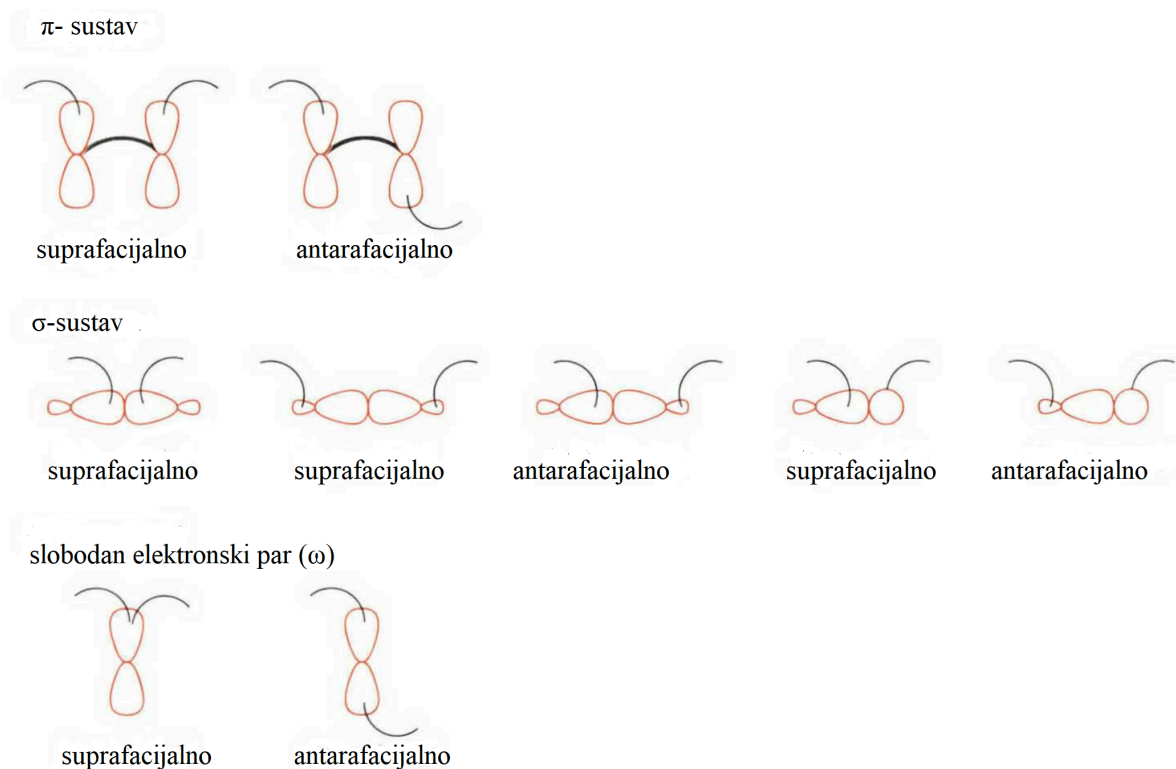


Slika 10. Hipotetsko prijelazno stanje za primjenu teorije aromatskog prijelaznog stanja.⁷

Na primjeru sa slike 10., obzirom na paran broj čvorova, prijelaznom stanju može se odrediti Hückelova topologija. Prema toj topologiji ovaj je 4-elektronski sustav antiaromatičan, a reakcija zabranjena.

2.4. Poopćena pravila o orbitalnoj simetriji

Pojmovi antarafacijalno i suprafacijalno su već prethodno spomenuti u okviru π -elektronskih sustava. Ti pojmovi definiraju interakcije danog sustava u prijelaznom pericikličkom sustavu.

Slika 11. Definicije suprafacijalne i antarafacijalne interakcije za pojedine vrste orbitala.⁷

Kao što je već rečeno za π -elektronske sustave, a sada i za slobodne parove, suprafacijalne interakcije su s iste strane ravnine sustava, a antarafacijalne sa suprotnih strana ravnine.⁷ Kod σ -sustava, što je i vidljivo na slici 11., suprafacijalno označava da interakcija povezuje istovjetne režnjeve orbitala. U promatranj reakciji označi se svaka promjena, pritom vodeći računu o broju elektrona, a ne orbitala u reakciji. Primjerice, ako se promatra dvoelektronski σ -sustav s antarafacijalnom interakcijom, njemu se pridijeli oznaka σ_{2a} . Na temelju definicije interakcija orbitala i elektronskog zbroja Woodward i Hoffman su postavili poopćeno pravilo u orbitalnoj simetriji koje govori da je periciklička reakcija dopuštena ako je zbroj $4q+2$ suprafacijalnih i $4r$ antarafacijalnih komponenti neparan broj pri čemu su q i r cijeli brojevi. Primjera radi, u $(\pi 4_s + \pi 2_s)$ samo drugi član odgovara $4q+2$ suprafacijalnom neparnom broju komponenti, ukupni zbroj je jedan, odnosno neparan broj i reakcija je dozvoljena.⁷

2.5. Zabranjene i dozvoljene pericikličke reakcije

Woodward i Hoffman su također uveli pojmove „dozvoljene“ i „nedozvoljene“ reakcije⁷ u smislu odvijanja reakcije preko prijelaznog stanja razmatrane geometrije. Kada se neka reakcija klasificira, tj. odredi kao zabranjena, to znači da na reakcijskom putu postoji barijera, elektronska barijera, kao posljedica nepovoljnih orbitalnih svojstava sustava te je nepovoljno da se ta reakcija odvija takvom geometrijom. Sama reakcija nije zabranjena sama po sebi već je moguća preko drugih prijelaznog stanja čije se geometrije uvelike razlikuju od razmatrane. Nasuprot tome, dozvoljena reakcija na svom reakcijskom putu nema elektronske barijere te se kao takva može odvijati preko razmatrane geometrije i danog prijelaznog stanja.⁷ Međutim, to ne mora značiti da će reakcija biti povoljna jer na njen tijek mogu utjecati i drugi faktori kao što su primjerice steričke interakcije.

2.6. Diels-Alderova reakcija

2.6.1. Reaktanti u Diels-Alderovoj reakciji

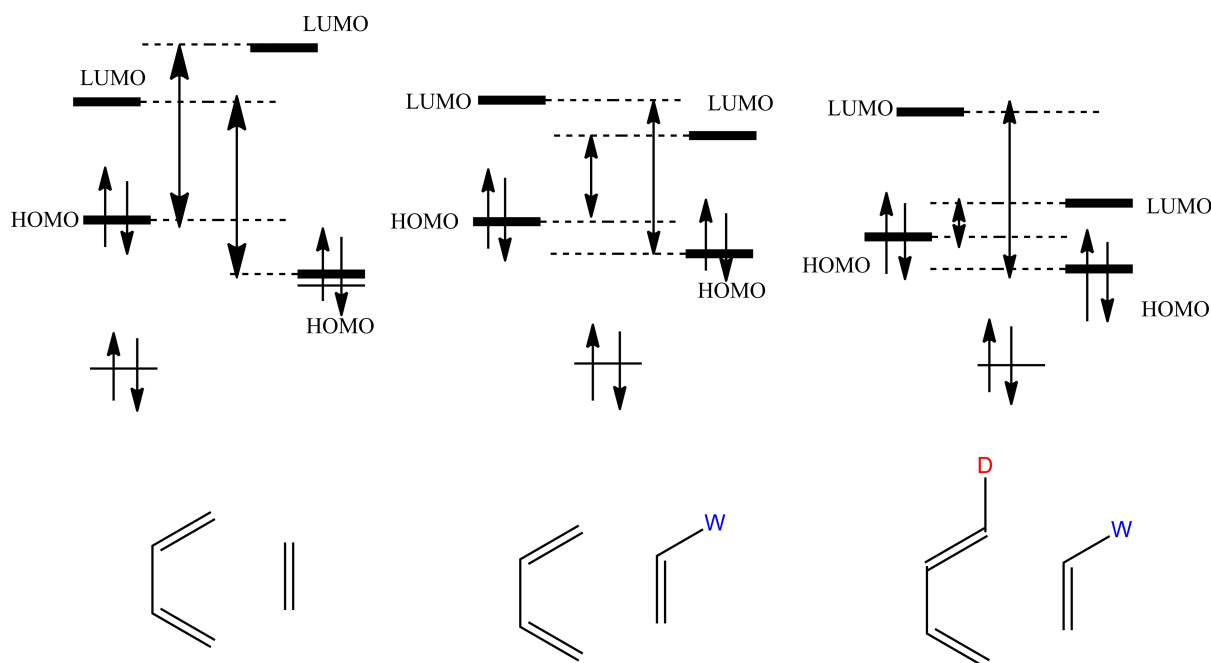
Diels-Alderova reakcija se odvija između konjugiranog diena i alkena kojeg nazivamo dienofilom. Sam dien u Diels-Alderovoj reakciji može biti otvoreni lanac, aciklički ili ciklički dien koji zauzima odgovarajuću konformaciju. Ciklički dieni koji su prvenstveno u *s-cis* konformaciji su prikladni reaktanti u Diels-Alderovoj reakciji dok dieni koji zauzimaju *s-trans* konformaciju nisu jer su njihove dvostruke veze toliko razmaknute da nije moguće da reagiraju s alkenom. Ciklički produkt bi tada sadržavao neprikladnu *trans* dvostruku vezu u novonastalom šesteročlanom prstenu. Pritom slova oznaka *s* u *s-trans*, odnosno *s-cis* označava da se konformacije odnose na σ -vezu. Dienofil je drugi reaktant u Diels-Alderovoj reakciji. To su alkeni koji često, ali ne i nužno, imaju elektron-odvlačeću skupinu. Alkeni koji sudjeluju u reakciji sadržavaju dodatan stupanj konjugacije kao što je to primjerice fenilna skupina. Alkeni, dienofili, koji ulaze u Diels-Alderovu reakciju su arilni alkeni, vinilni eteri i esteri, nitrili, konjugirani alkeni koji sadrže karbonilnu ili nitro skupinu, halogenalkeni, dieni.¹¹ Najčešći dienofili prikazani su tablicom 1.

Tablica 1. Najčešći dienofili u Diels-Alderovoj reakciji.¹²

aciklički			ciklički		
$(\text{NC})_2=\text{CN}_2$	$\text{MeO}_2\text{CCH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$				
$\text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{CHMe}$	$\text{HC}\equiv\text{CO}_2\text{Me}$				
$\text{Me}_2\text{C}=\text{S}$	$\text{Ph}-\text{N}=\text{O}$	$\text{ArN}=\text{NCN}$			
$\text{O}=\text{O}$	$\text{S}=\text{S}$				

2.6.2. Utjecaj supstituenata i primjena MO teorija za analizu Diels-Alderove reakcije

Utjecaj supstituenata na Diels-Alderovu cikloadiciju je dosta raznolik. Reakcija je tako posebno brza kada dienofil sadrži jednu ili više elektron-odvlačećih skupina. Kada dienofil sadrži elektron-donirajuću skupinu reakcija je još povoljnija. Neki od najreaktivnijih dienofila jesu kinoni, anhidrid maleinske kiseline i alkeni koji sadrže nitro skupinu, zatim α,β -nezasićeni esteri, ketoni i nitrili koji su također vrlo učinkoviti kao reaktanti u sintezi. U slučaju reaktanta, diena koji je siromašan elektronima, kako bi reakcija bila povoljna koriste se dienofili bogati elektronima, kao što su vinil-eteri. Takve reakcije nazivamo Diels-Alderove reakcije s inverznim elektronskim zahtjevom.¹³ Interakcija diena i dienofila u Diels-Alderovoj reakciji može se objasniti molekularno-orbitalnom (MO) teorijom prema kojoj dolazi do prekrivanja HOMO i LUMO orbitala. Ako je na dien vezana elektron-donirajuća skupina (*engl.* electron-donating group, D), to će ga činiti boljim elektron-donorom, a samim time i boljim nukleofilom povećavajući energiju HOMO orbitale. Također, dienofil s elektron-odvlačećom skupinom (*engl.* electron-withdrawing group, W) bit će bolji akceptor, bolji elektrofil i snizit će se energija LUMO orbitale.

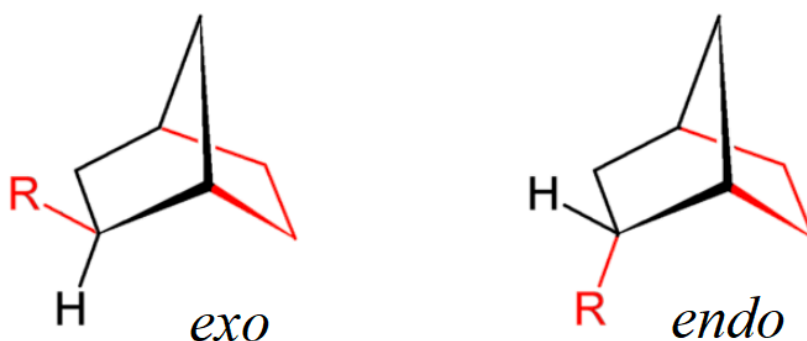


Slika 12. Energijski dijagram butadiena i etena i utjecaj supstituenata na energijsku razliku za Diels-Alderovu reakciju butadiena i etena.¹⁴

Prema teoriji molekularskih orbitala, HOMO orbitala diena donira elektrone u LUMO orbitalu dienofila preklapanjem tih orbitala. Na slici 12. razlikujemo tri slučaja: prvi bez elektron donirajuće ili elektron odvlačeće skupine na etenu, a druga dva uz prisutnost takvih skupina. Prikazani su energijski dijagrami butadiena i etena u određenim slučajevima. Kada dienofilu, odnosno etenu u ovom slučaju, pridodamo elektron odvlačeću skupinu, kao što je to primjerice nitro skupina ($-\text{NO}_2$) biti će manja energijska razlika s obzirom na početnu reakciju 1,3-butadiena i nesupstituiranog etena. Ako na C1 ili C2 atomu butadiena imamo elektron-donirajuću skupinu, primjerice amino ($-\text{NH}_2$), ta će energetska razlika biti još manja. Općenito, ako dienu povećamo elektronsku gustoću, on će biti bolji elektron-donor, pritom smanjujući energije njegove HOMO orbitale. Dienofil supstituiran elektron odvlačećom skupinom će tako biti bolji elektron akceptor, odnosno bolji elektrofil. Ukratko, što je manja energijska razlika HOMO i LUMO orbitale diena i dienofila to će Diels-Alderova reakcija biti brža.¹⁴

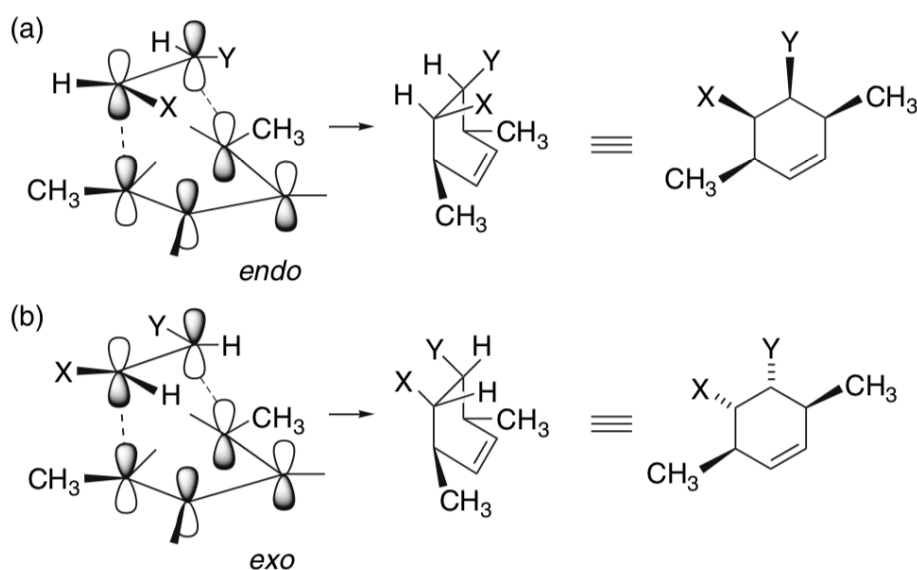
2.6.3. Stereokemija Diels-Alderove reakcije

Diels-Alderova reakcija je stereospecifična, što znači da će stereokemija dienofila biti vjerno prenesena i očuvana u nastalom produktu. Ako je dienofil *cis*-konfiguracije, onda će u produktu isto prevladavati *cis*-konfiguracija. Tako primjerice, *cis*- i *trans*-dienofili daju različite diastereoizomere produkta.¹² Za nesimetrični dienofil postoje dvije moguće stereokemijske orijentacije s obzirom na dien, *endo* i *exo*.¹¹

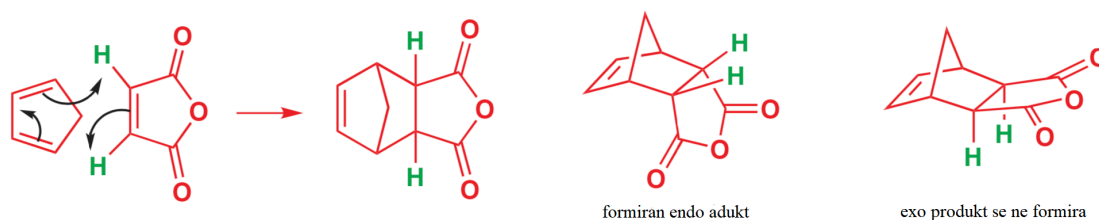


Slika 13. Način definiranja *endo*- i *exo*-stereoizomera na primjeru bicikličkog spoja.¹⁵

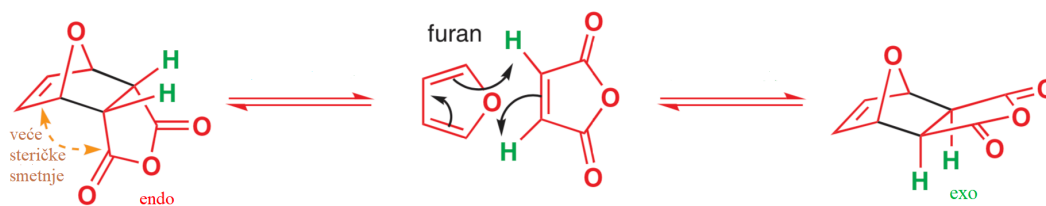
Općenito, pojmovi *endo* i *exo* označavaju relativnu orijentaciju skupina koje su vezane na atome koji nisu dio mosta u bicikloalkanima. Pojam *exo* tako označava da je skupina orijentirana prema najviše numeriranom mostu, a *endo* znači da je ta skupina orijentirana od najviše numeriranog mosta (slika 13, najviše numerirani most ima samo jedan premošćujući ugljikov atom).¹⁵ U slučaju Diels-Alderove reakcije, imenovanje potječe od međusobnog odnosa supstituenta i dvostruke veze, π -sustava. Ukoliko je supstituent na istoj strani kao i dvostruka veza onda je produkt *endo*, a ako se nalazi sa suprotne strane onda je *exo*.¹¹ Često je opaženo svojstvo stereokemijski analizirane Diels-Alderove reakcije ono prema kojem elektron-odvlačeći supstituent na dienofilu završi u *endo*-položaju u produkta.⁷ Ta činjenica naziva se *endo*-pravilom i dobra je vodilja za određivanje stereokemije Diels-Alderove reakcije.

Slika 14. Primjer nastajanja *endo*- i *exo*- produkta Diels-Alderove reakcije.¹³

U reakciji ciklopentadiena i anhidrida maleinske kiseline (slika 15.) nastati će manje stabilniji *endo* produkt koji će nastati brže jer će vezna interakcija karbonilne skupine dienofila i π -veze smanjiti energiju prijelaznog stanja, i nastat će *endo*-produkt.¹¹

Slika 15. *Endo*-selektivnost u ireverzibilnoj Diels-Alderovoj reakciji¹¹

Iako smo u prethodnoj reakciji imali ciklički dien i dienofil, pronađeno vrijedi i za acikličke spojeve. U slučajevima gdje je Diels-Alderova reakcija reverzibilna (slika 16.) i termodinamički kontrolirana, nastat će *exo*-produkt. Primjerice, ako ciklopentadien zamijenimo furanom, u Diels-Alderovoj reakciji nastat će stabilniji *exo*-produkt.

Slika 16. Prednost nastanka *exo*-produkta u reverzibilnoj Diels-Alderovoj reakciji

Utjecaj odabira reaktanata na omjer nastalih *endo-exo* produkata Diels-Alderove reakcije prikazan je u tablici 2.

Tablica 2. Udjeli stereoizomera u smjesi produkata reakcije dienofila s ciklopentadienom.¹³

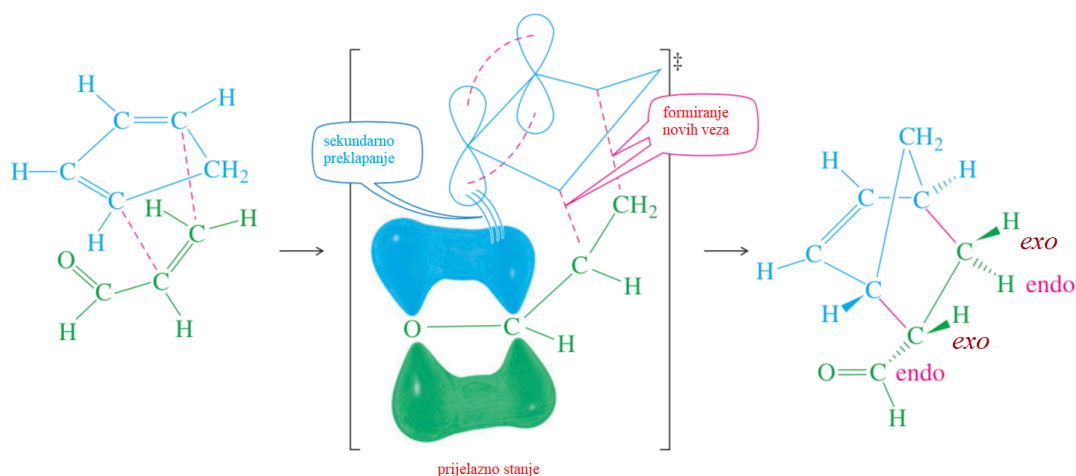
Dienofil	endo:exo omjer
$\text{CH}_2=\text{CHCH}=\text{O}^{\text{a}}$	80:20
$\text{CH}_2=\text{CHCOCH}_3^{\text{a}}$	82:18
$\text{CH}_2=\text{CHCO}_2\text{CH}_3^{\text{b}}$	73:27
$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_3^{\text{b}}$	30:70
$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{CH}_3^{\text{b}}$	52:48
$\text{CH}_2=\text{CHSO}_2\text{CH}_3^{\text{c}}$	75:25
$\text{CH}_2=\text{CHPO}(\text{OCH}_3)_2^{\text{d}}$	55:45
$\text{CH}_2=\text{CHCN}^{\text{e}}$	58:42
$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CN}^{\text{e}}$	12:88
$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCN}^{\text{e}}$	34:66

Tetraedarske nekarbonilne elektron-odvlačeće skupine kao što su sulfonili i fosfonili pokazuju malu prednost prema nastajanju *endo*-produkta. Isto je uočeno i kod dienofila sa cijano skupinom. I u slučaju α - i β -metilne skupine, primjerice u metilnim esterima i nitrilima kao dienofilima, vjerojatniji je nastanak *exo*-naspram *endo*-produkta.¹³

Sterički efekti također su bitni za odvijanje Diels-Alderove reakcije, pogotovo kod jako supstituiranih diena. Heksaklorciklopentadien, primjerice, preferirano rezultira nastankom *endo*-produkta u odnosu na nesupstituirani ciklopentadien jer klorirani spoj stvara steričke smetnje s *exo*-supstituentima. Također, velike skupine na krajevima diena smanjuju brzinu

reakcije. Tako kod supstituiranih butadiena u kojima je jedan vodikov atom zamijenjen velikom *tert*-butilnom skupinom dolazi do smanjenje konstante brzine za 20 puta.

Uvjeti koji utječu na povoljno nastajanje *endo*-produkta jesu interakcije između supstituenta na dienofilu i π -elektrona diena. Te interakcije nazivaju se sekundarnim orbitalnim interakcijama, a može doći do dipol-dipol interakcija i van der Waalsovog privlačenja.¹³ Ako dienofil posjeduje π -veze u elektron odvlačećim skupinama, kao što su to cijano ili karbonilna skupina, p-orbitale te skupine se približavaju jednom od središnjih C-atoma (C2 ili C3) diena. Ta blizina rezultira sekundarnim preklapanjem p-orbitala elektron odvlačeće skupine i p-orbitala C2 ili C3 atoma diena (slika 17.). Elektron-odvlačeća skupina će tako biti najbliža središnjim atomima diena, u *endo* položaju.

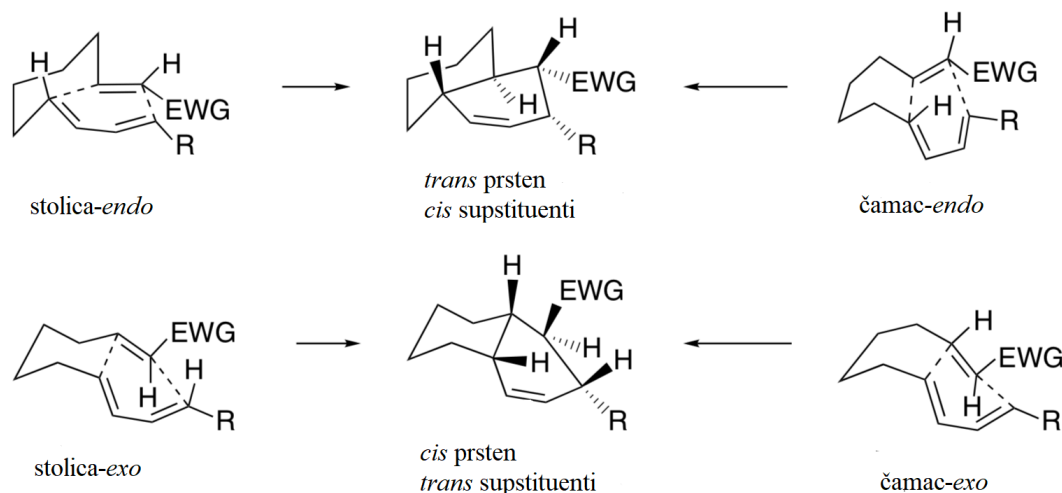


Slika 17. Sekundarno preklapanje orbitala i nastanak *endo*-produkta u Diels-Alderovoj reakciji.⁸

2.6.4. Intramolekulska Diels-Alderova reakcija

Kada su dien i dienofil već dio određene molekule, nije potrebno da ih zajedno drže vezne interakcije i najčešće nastaje *exo*-produkt. Takva reakcija se odvija lakše s obzirom da je sama po sebi intramolekulska. Konjugirana skupina ne treba biti na dienofilu i nema orbitala koje se prekrivaju sa stražnjom stranom diena.¹¹ Intermolekulske Diels-Alderove (IMDA) reakcije su veoma korisne u sintezi policikličkih spojeva pri čemu nastaju dva nova prstena. Konformacijski faktori u prijelaznom stanju znatno utječu na određivanje strukture produkta. Primjerice, u slučaju *E,E*-undeka-1,7,9-triena s jednom elektron-odvlačećom skupinom,

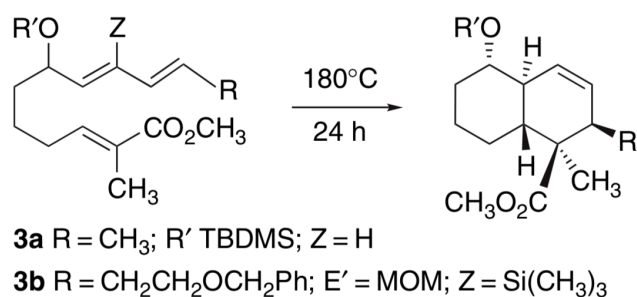
moгуća su četiri prijelazne strukture koja su prikazana slikom 18. Od prikazanih prijelaznih stanja, dva dovode do *trans*-prstenastih struktura s *cis*-orijentacijom supstituenata, dok druga dva dovode do *cis*-strukture s *trans*-orijentacijom supstituenata.



Slika 18. Prijelazne strukture Diels-Alderove reakcije E,E-undeka-1,7,9-triena s jednom elektron-odvlačećom skupinom.1

Osim toga, još jedan faktor koji utječe na prijelazno stanje je duljina povezujućeg lanca. Proučavani su nesupstituirani sustavi triena s jednom ili do četiri povezane CH₂ skupine. Utvrđeno je za lance od jedne i dvije povezane metilenske skupine znatno povoljnija *cis*-konfiguracija. Kod lanca od tri CH₂ skupine, utjecaj nije toliko izražen u usporedbi s manjim brojem skupina, dok za lanac od četiri CH₂ skupine je preferirana *trans*-prstenasta struktura.¹⁶

Zanimljiv je slučaj kod 2,8,10-triena koji daje mješavinu četiriju izomera. Ipak vezanjem tetrametilsililne skupine (TMS) nastaje samo jedan stereoizomer u 89% iskorištenju (slika 19.). Razlog poboljšane stereoselektivnosti, odnosno pojave da većinom nastane jedan stereoizomer, jesu sterički utjecaji koji su posljedica uvedenog TMS supstituenta pri čemu je favoriziran nastanak upravo tog izomera.¹³

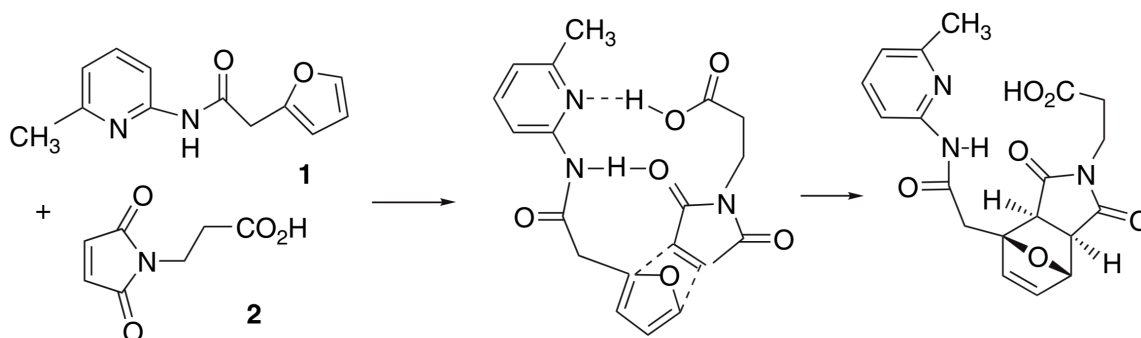
Slika 19. Intramolekulska Diels-Alderova reakcija¹³

2.6.5. Kataliza Lewisovim kiselinama u Diels-Alderovim reakcijama

Kada su reagensi nesimetrični, Lewisova kiselina koja se može vezati na elektron-odvlačeću skupinu dienofila katalizira reakciju dodatnim smanjivanjem energije LUMO orbitale dienofila.¹¹ Najčešće Lewisove kiseline koje kataliziraju Diels-Alderove reakcije su SnCl₂, ZnCl₂, AlCl₃ te ostali derivati AlCl₃ poput (CH₃)₂AlCl. Najčešći dienofili koji sudjeluju u takvim reakcijama sadržavaju karbonilne supstituente. Pritom, Lewisove kiseline formiraju komplekse s karbonilnim kisikom što povećava elektron-odvlačeći kapacitet karbonilne skupine. Stvaranje kompleksa pojačava reaktivnost i stereoselektivnost dienofila s obzirom na dienofil koji ne kompleksira. Katalizatori također utječu na reakciju većim stupnjem prijenosa naboja tako što čine elektron-odvlačeći supstituent elektrofilnijim i reaktivnijim prema dienima koji su bogati elektronima. Lewisove kiseline također mogu katalizirati i inverzne Diels-Alderove reakcije, samo što u toj reakciji reagiraju s dienom. Mjesto kompleksiranja je karbonilni kisik koji zadržava trigonsku geometriju, ali s malo povećanim kutevima (130°–140°). Lewisova kiselina je preferencijalno *anti*- prema većem karbonilnom susptituentu. Kompleksi borovih trifluorida su najčešće tetraedarski, a Sn(IV) i Ti(V) kompleksi mogu biti trigonsko-bipiramidalni ili oktaedarski.

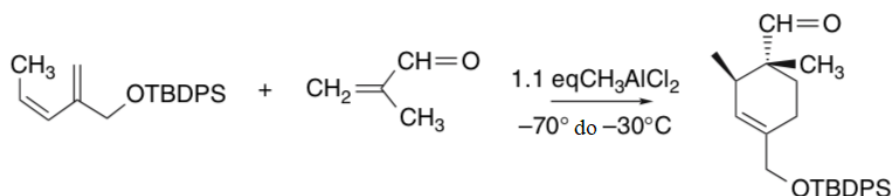
2.6.6. Utjecaj otapala u Diels-Alderovim reakcijama

Sama reakciji ne treba otapalo, dva reaktanta mogu biti pomiješana i zagrijana i nastat će produkti reakcije. Općenito rečeno, mogu se koristiti otapala koja otapaju oba reaktanta, a to su najčešće nepolarni aromati kao što je to primjerice izooktan. Ipak, u osamdesetim godinama prošlog stoljeća utvrđeno je da i voda ima veliki utjecaj na ubrzavanje Diels-Alderove reakcije.¹³ Ta specifičnost vode u Diels-Alderovoj reakciji posljedica je ojačanih hidrofobnih interakcija. Snažne vodikove veze sklanjaju nepolarne otopljene tvari i tjeraju ih međusobno bliže što rezultira boljom stabilizacijom prijelaznog stanja koje nastaje.¹³ Vodikove veze unutar prijelaznog stanja (slika 20.) tako pridonose brzini reakcije.



Slika 20. Utjecaj vodikovih veza u prijelaznoj strukturi prikazane Diels-Alderove reakcije¹³

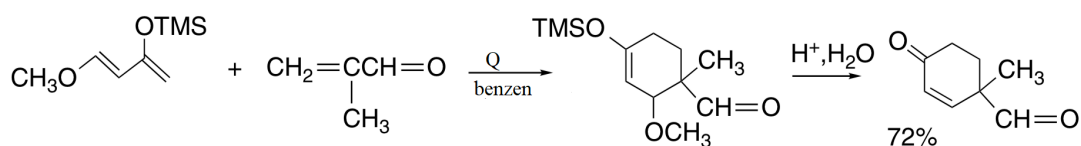
Jedan od specifičnih katalizatora je CH_3AlCl_2 , Lewisova kiselina, koji je vrlo koristan kada u reakciji sudjeluju *Z*-dieni, koji inače pokazuju nisku reaktivnost¹³, a uz CH_3AlCl_2 postaju bolji supstrati, više podložniji udruživanju izazvanom Lewisovom kiselinom pri čemu se povećava efikasnost Diels-Alderove reakcije.¹⁷



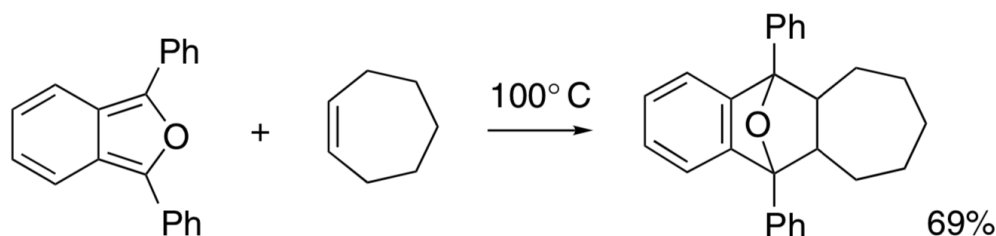
Slika 21. Diels-Alderova reakcija sa *Z*-dienima katalizirana CH_3AlCl_2 .¹³

2.6.7. Upotreba Diels-Alderove reakcije u sintezi organskih spojeva

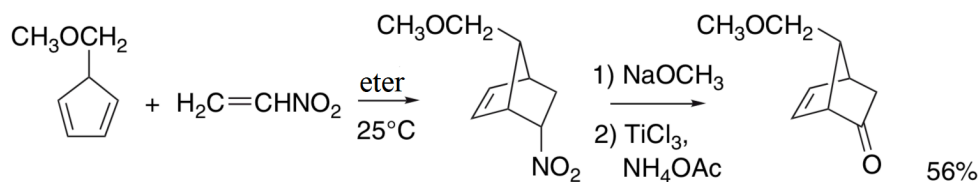
Diels-Alderova reakcija je često korištena reakcija u sintezi i može biti korištena u procesu stvaranja jednostavnih prstenastih struktura, dok intramolekulskom reakcijom može doći do stvaranja dva nova prstena. Njeno značenje je u tome da se može dobiti cikloheksenski prsten poznate i predvidljive stereokemije stvaranjem dvije nove veze. Također, može se uz pomoć supstituiranih diena relativno jednostavno uvesti funkcionalne skupine u produkt Diels-Alderove reakcije.¹³ Takvi funkcionalni dieni su iznimno bitni u organskoj sintezi. Jedan primjer takvog diena je 1-metoksi-3-metilsilil-1,3-butadien, takozvani Danishevskyjev dien. Diels-Alderovom reakcijom prikazanom na slici 22., nastaju eteri koji se mogu hidrolizirati do ketona pri čemu dolazi do eliminacije β-metoksi skupine, što dovodi do nastanka enona. Iako to nije slučaj kod ove reakcije korisno je napomenuti da se nestabilni dieni mogu generirati *in situ* u prisutnosti dienofila.

Slika 22. Diels-Alderova reakcija uz pomoć Danishevskyjevog diena.¹

Grupa diena koji pokazuju iznimno visoku reaktivnost sastoji se od spojeva derivata izobenzofurana gdje u produktu dolazi do aromatske stabilizacije (slika 23.) uz iskorištenje od 69%.¹

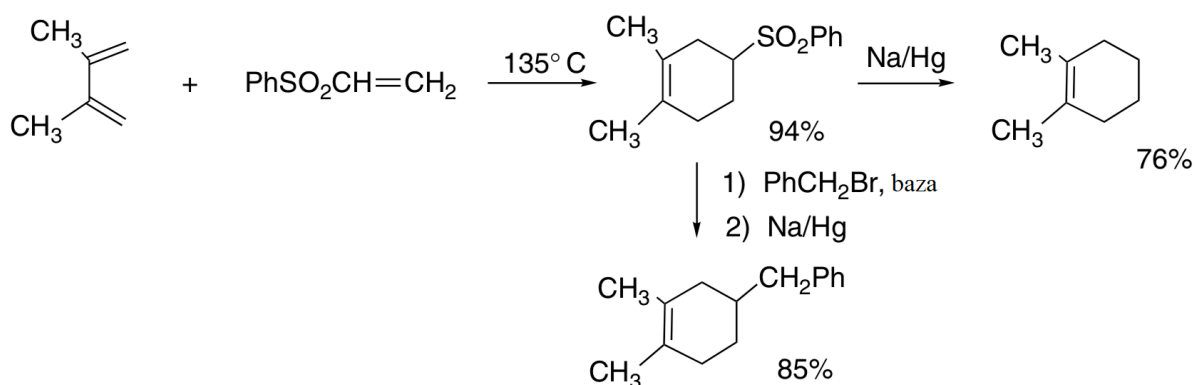
Slika 23. Diels-Alderova reakcija uz derivat benzofurana.¹

Nitroalkeni su dobri dienofili uz mogućnost pretvorbe nitro skupina što ih čini prikladnim međuproduktima za daljnje transformacije. Naime, mogu biti prevedeni u karbonilne skupine hidrolizom čime se nitroetilen može koristiti kao ekvivalent ketena, slika 24.



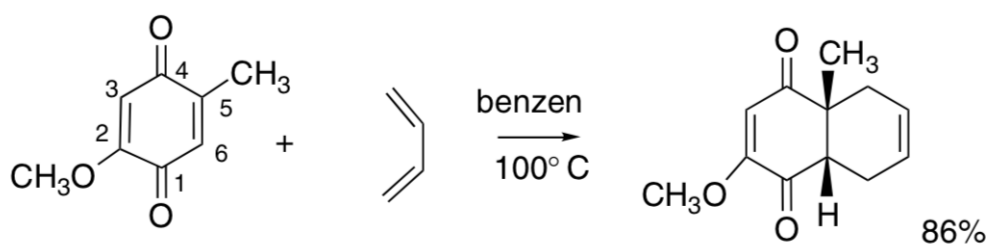
Slika 24. Prevođenje nitroalkena u keten.¹³

Vinilsulfoni su također reaktivni dienofili. Sulfonilna skupina može se odvojiti natrijevim amalgamom, slika 25. Reakcija se odvija u dva koraka, a vinilsulfon koristi kao ekvivalent etilena. Sulfonilna skupina također dopušta alkiliranje adukta, preko karbaniona, gdje se vinilsulfon koristi kao ekvivalent terminalnog alkena.¹³



Slika 25. Primjer Diels-Alderove reakcije s vinilsulfonom kao dienofilom.¹³

Primjer još jedne Diels-Alderove reakcije u organskoj sintezi je reakcija supstituiranog benzokinona i buta-1,3-diena koja je, primjerice prvi korak u sintezi steroida, slika 26.



Slika 26. Diels-Alderova reakcija supstituiranog 1,4-benzokinona i buta-1,3-diena.¹⁶

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry Part A. Structure and Mechanism*, Springer, USA, 2007, str. 833–964.
2. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1950/alder/facts/> (datum pristupa 02. rujna 2019.)
3. M. C. Kloetzel, *Organic Reactions*, **4** (1948) 1–59.
4. H. L. Holmes, *Organic Reactions*, **4** (1948) 60–173.
5. K.C. Nicolaou, S.A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angewandte Chemie International Edition.*, **41** (10) (2002) 1668–1698.
6. I. Fleming, *Pericyclic Reactions*, Oxford University Press, USA, 1998, 1–57.
7. E. V. Anslyn, D. A. Dougherty, *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, USA, 2006, 877–929.
8. L. Wade, *Organic Chemistry*, Prentice Hall, USA, 2012, 684–696.
9. H. C. Longuet-Higgins, E. W. Abrahamson, *J. Am. Chem. Soc.* **87** (1965) 2045.
10. M. J. S. Dewar, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **10** (1971) 761.
11. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, 2012, 877–908.
12. F. Fringuelli, A. Taticchi, *The Diels-Alder reaction: Selected Practical Methods*, John Wiley & Sons, Engleska, 2002, 1–138.
13. F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry Part B. Reactions and Synthesis*, Springer, USA, 2007, str. 473–618.
14. N.K. V. Monteiro, C. L. Firme, *World Journal of Chemical Education* **3** (6) (2015) 141–149.
15. A. D. McNaught, A. Wilkinson, A. (1997) *IUPAC Compendium of Chemical Terminology 2nd Edition*, Blackwell Science Publications, Oxford, Engleska, 1997, 2207.
16. R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, and W. M. McLamore, *J. Am. Chem. Soc.* **74** (1952) 4223–4251.
17. W. R. Roush, D. A. Barda, *J. Am. Chem. Soc.* **119** (31) (1997) 7402–7403.