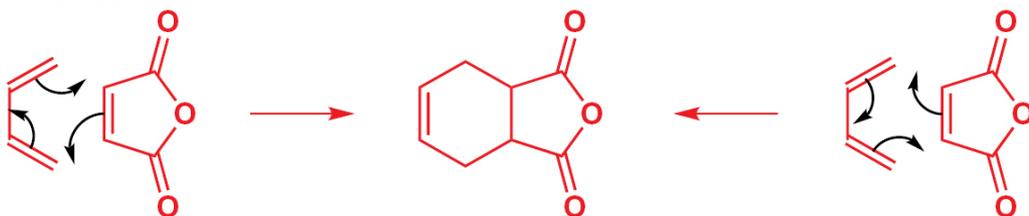
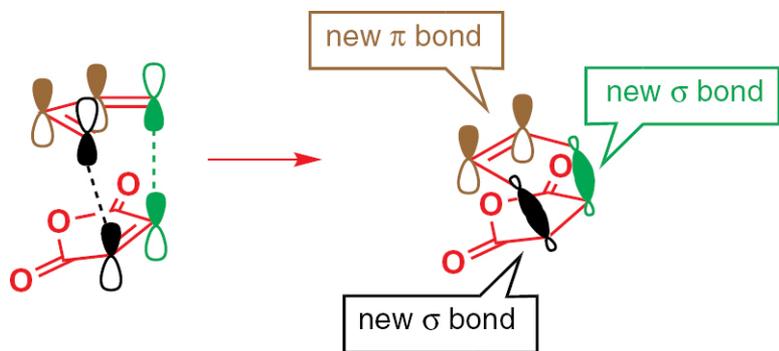


# la reazione di Diel-Alder

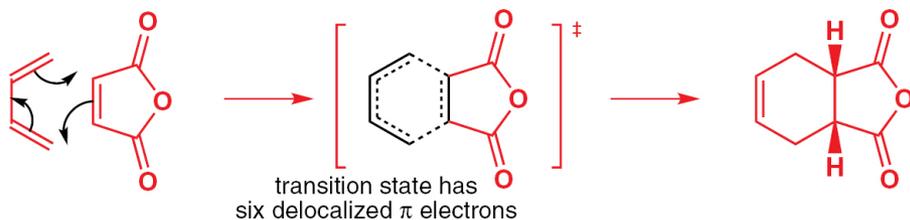
la reazione di **Diels-Alder** è una reazione concertata di cicloaddizione [4+2] che avviene tra un **diene coniugato** e un alchene, chiamato di solito **dienofilo**.



si tratta di una reazione che avviene in un solo step semplicemente scaldando. Si formano due nuovi legami C-C attraverso un movimento di elettroni che coinvolge diene e dienofilo

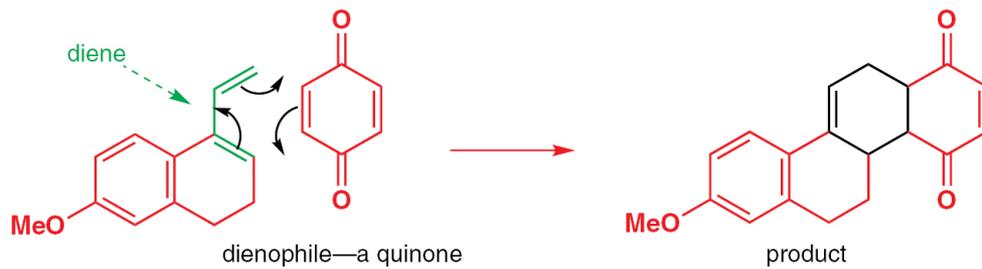
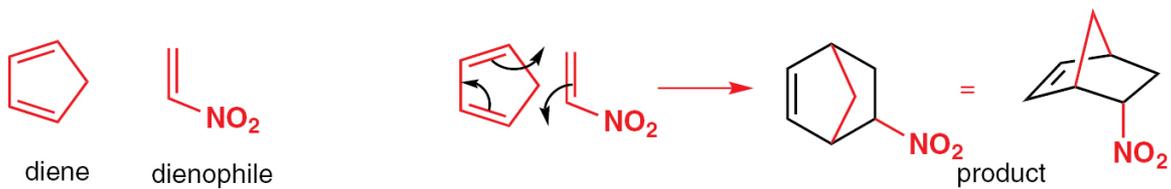
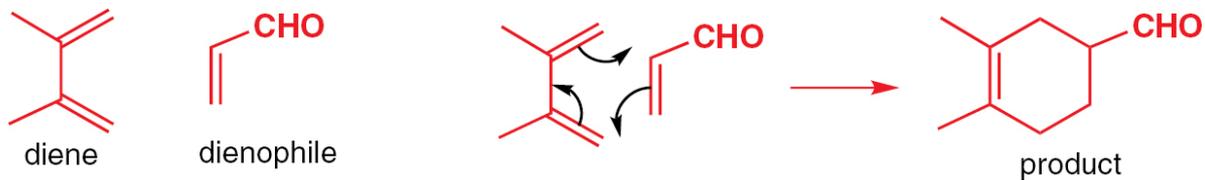


gli orbitali p sono perfettamente allineati per formare due nuovi legami  $\sigma$ , mentre i rimanenti orbitali p formano un legame  $\pi$ .



Un motivo ragionevole che giustifica l'efficienza della reazione di D-A è che nello stato di transizione sono presenti 6 elettroni  $\pi$  delocalizzati (carattere aromatico)

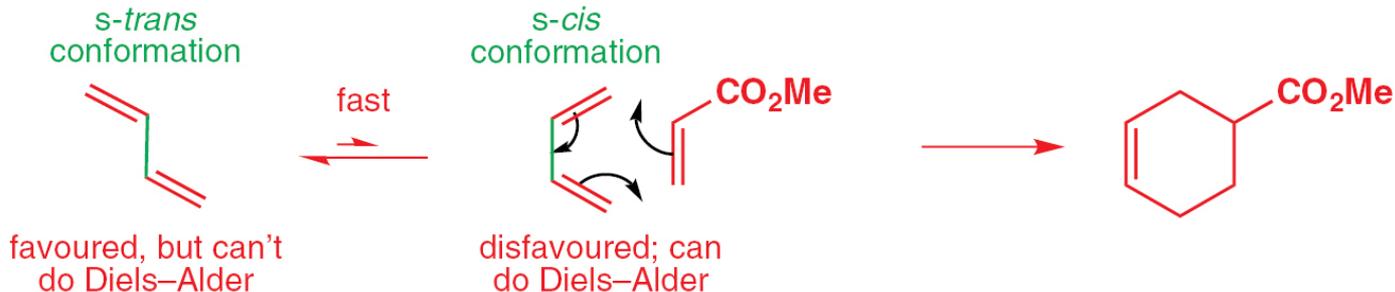
# esempi



# il diene

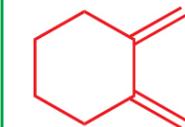
- può essere lineare o ciclico e recare sostituenti
- deve essere in grado di assumere la corretta conformazione che abbiamo considerato nel meccanismo (*s-cis*)
- una maggior percentuale di conformero *s-cis* fa aumentare la reattività
- la presenza di sostituenti elettron-donatori fa aumentare la reattività

(la lettera *s* nel termine *s-cis* si riferisce al legame  $\sigma$  e indica che si tratta di una **conformazione attorno ad un legame singolo** (barriera per rotazione ca 30 KJ/mol) non attorno ad un legame doppio)



## dieni rettivi

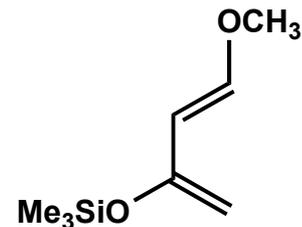
dienes permanently in the *s-cis* conformation (excellent Diels-Alder reactions)



an 'exo-methylene' diene

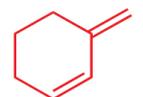


cyclohexa-1,3-diene



diene di Danishefsky  
(reattivo grazie ai gruppi elettron-donatori + R)

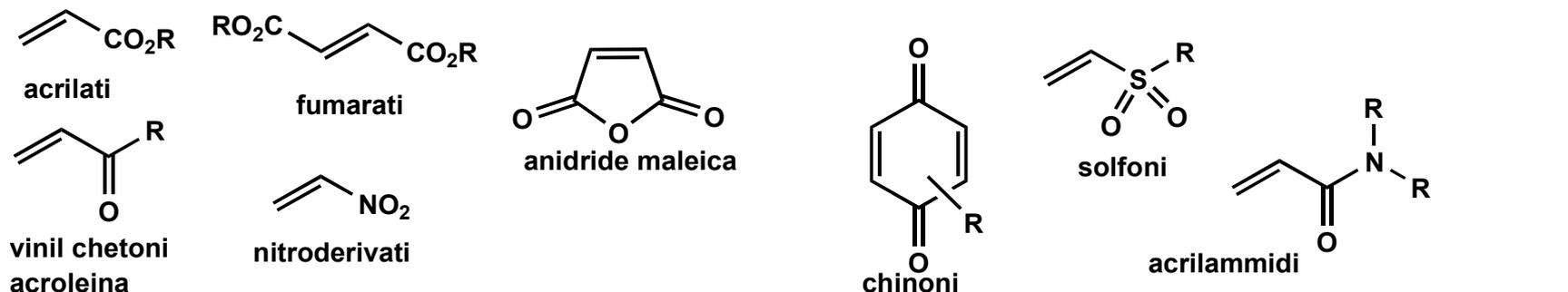
dienes permanently in the *s-trans* conformation (cannot do Diels-Alder reactions)



# il dienofilo

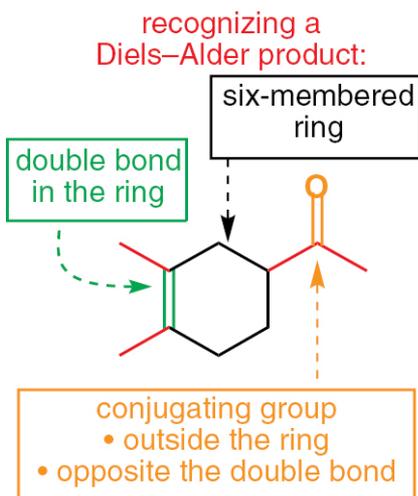
La reazione con semplici alcheni o alchini richiederebbe condizioni molto drastiche e non è pertanto quasi mai impiegata sinteticamente. I dienofili effettivamente usati hanno sempre uno o due gruppi elettronattrattori legati al doppio legame oppure sono sistemi molto tensionati (come il benzino)

## *esempi di dienofili*

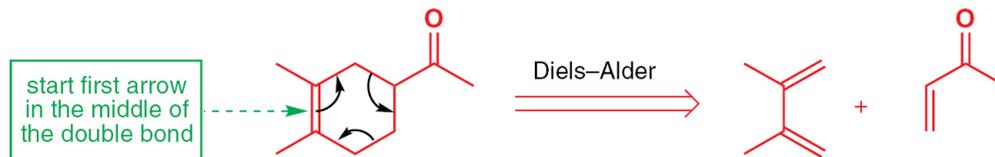


## il prodotto

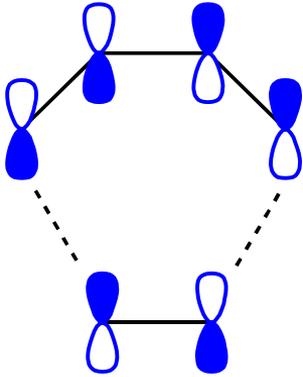
come riconoscere il prodotto di una reazione di D-A?



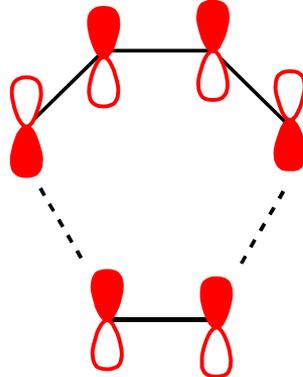
the disconnection is the imaginary reverse Diels–Alder reaction



HOMO del diene



LUMO del diene



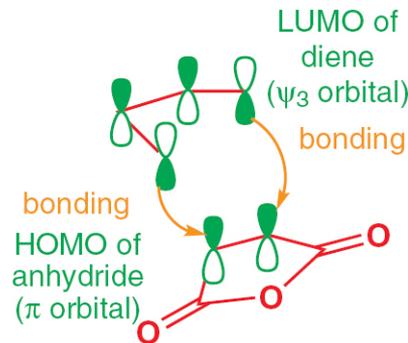
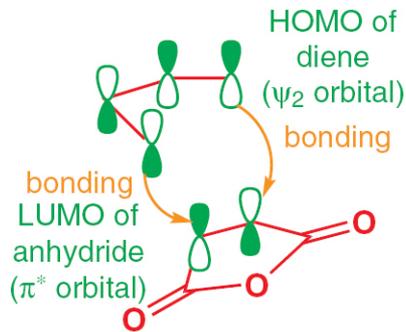
Il tipo di reazione mostrato a sinistra è quello più comune (reazione di Diels-Alder "normale"). E' favorita da dieni elettronricchi e dienofili elettronpoveri.

Il tipo di reazione mostrato a destra è molto meno comune e viene chiamato "inverse demand Diels-Alder". Ha luogo quando si hanno dienofili elettronricchi (ad es. vinil eteri ed enammine) e dienofili elettronpoveri (coniugati con gruppi elettronattrattori).

LUMO del dienofilo

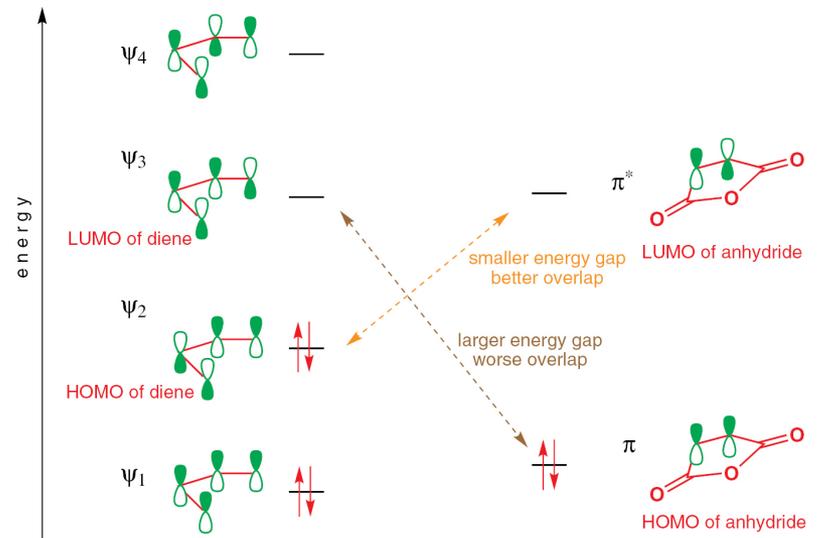
In entrambi i casi la simmetria degli orbitali permette una reazione termica (senza bisogno di fotocatalisi).

HOMO del dienofilo



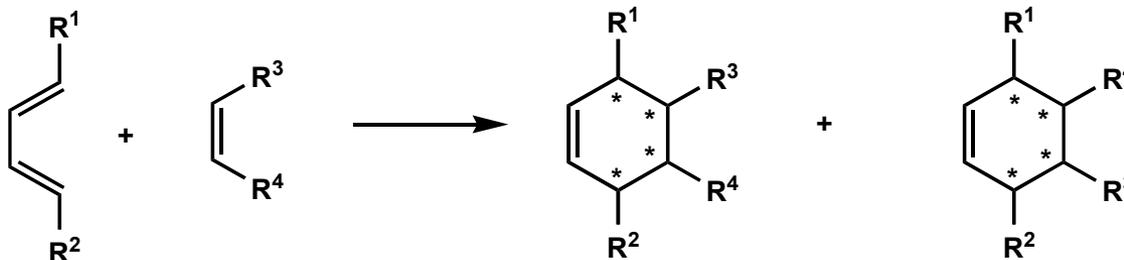
la coniugazione del doppio legame dienofilico con un gruppo elettronattrattore abbassa l'energia del LUMO

l'interazione HOMO (diene)-LUMO (dienofilo) è migliore in quanto gli orbitali sono più vicini in energia



# aspetti stereochimici

In principio, una reazione di Diels-Alder potrebbe portare fino a 32 composti diversi (16 coppie di enantiomeri)



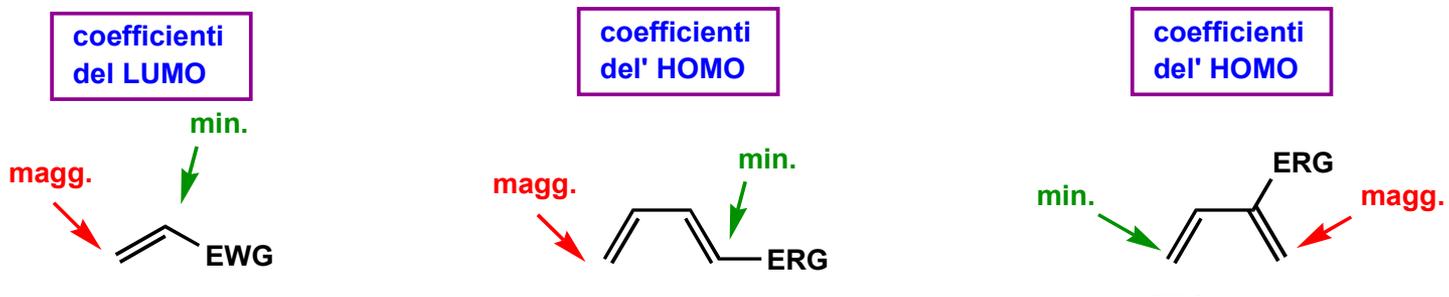
In realtà molto spesso il controllo regio e stereochimico è tale da portare a soli 2 prodotti (una coppia di enantiomeri) o addirittura ad un solo prodotto (nel caso di Diels-Alder asimmetriche con catalizzatori o ausiliari chirali).

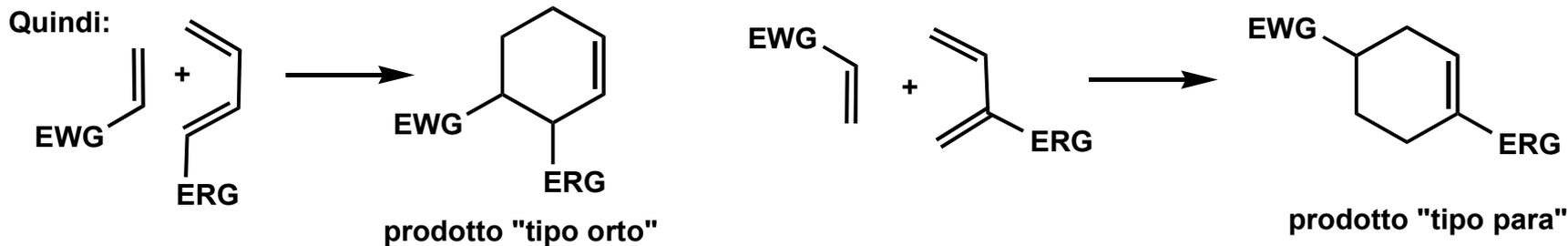
La reazione di Diels-Alder è quasi sempre un **processo irreversibile** e quindi il **controllo è cinetico** (fanno eccezione le reazioni con dieni aromatici quali il furano o l'antracene, che tendono ad essere reversibili)

## A REGIOSELETTIVITA'

Il problema si pone quando sia il diene che il dienofilo non sono simmetrici.

In questi casi il fattore dominante è quello elettronico. Si uniranno i carboni che hanno i più grandi coefficienti degli orbitali di frontiera interessati.



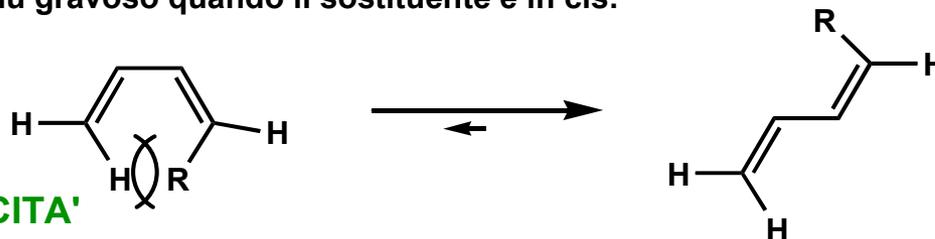


Gruppi alchilici piccoli sul diene hanno effetto elettron-donatore (+) e quindi aumentano la velocità e indirizzano la reazione secondo quanto detto sopra.

Quando i gruppi sono ingombrati si può però avere una diminuzione di velocità

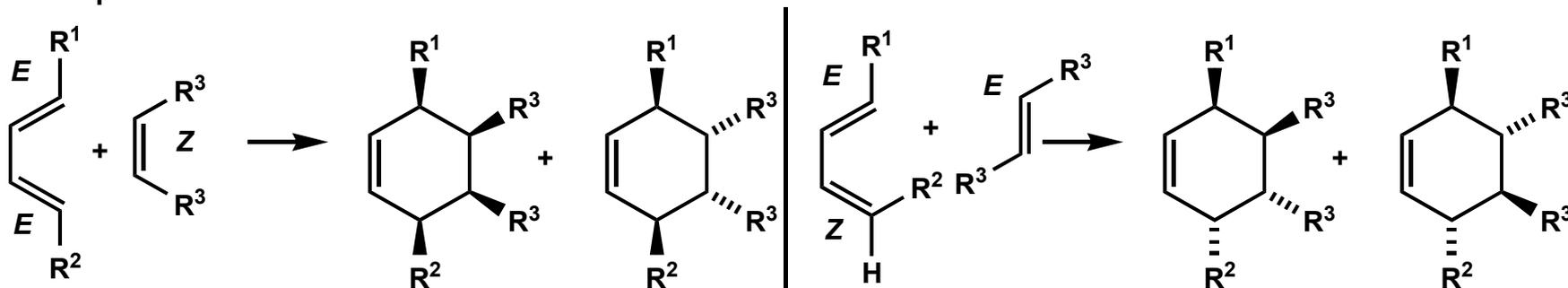


L'effetto sterico è ancora più gravoso quando il sostituito è in cis:



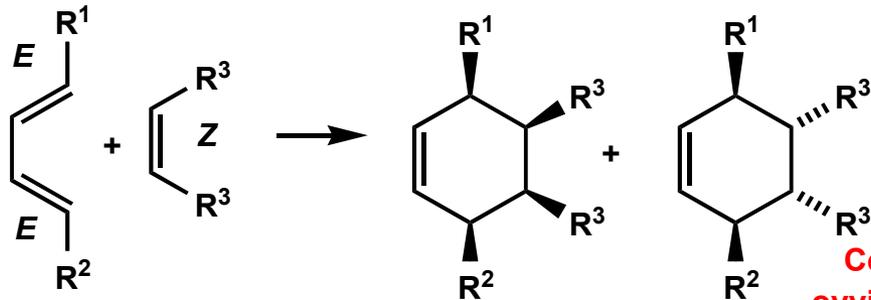
## B STEREOSPECIFICITA'

Dato che la Diels-Alder è un processo concertato, la configurazione relativa di R<sup>1</sup> ed R<sup>2</sup> e di R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> è decisa dalla configurazione dei 3 doppi legami. Degli 8 diastereoisomeri teoricamente possibili se ne formano solo 2. Ad esempio



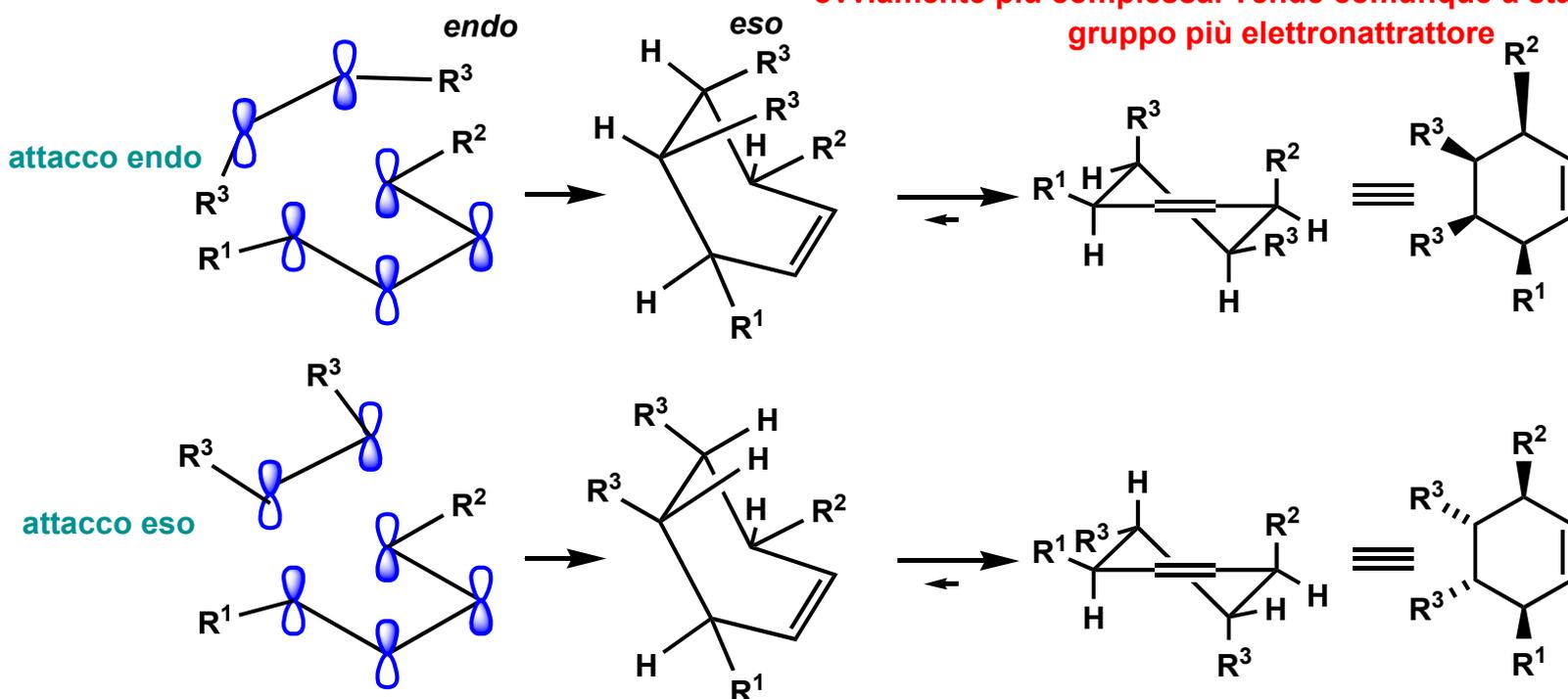
## C DIASTEREOSELETTIVITA'

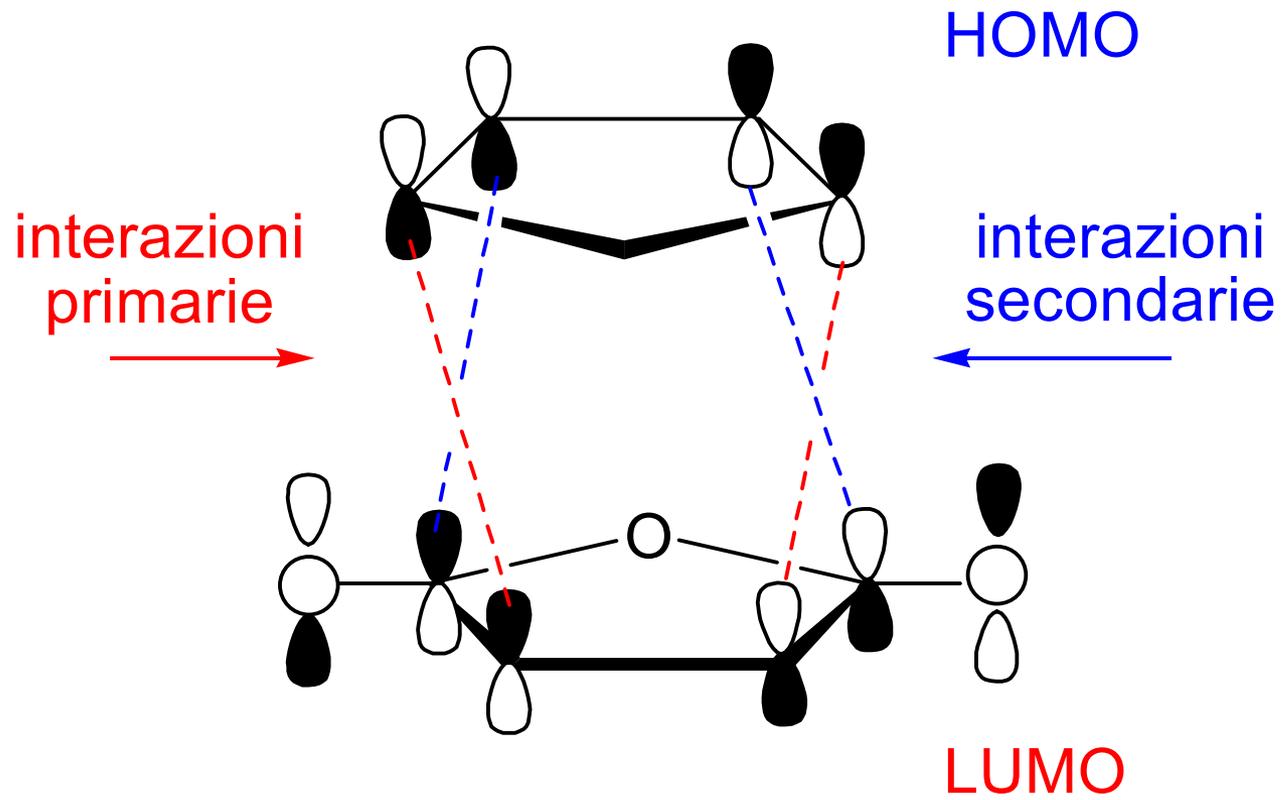
Negli esempi visti prima abbiamo visto che la stereochimica degli alcheni di partenza controlla le configurazioni relative tra  $R^1$  ed  $R^2$  e tra i due  $R^3$ , **ma non la configurazione relativa tra  $R^1$  ed  $R^3$**  (e quindi tra  $R^2$  ed  $R^3$ ): si possono in principio formare due diastereoisomeri *endo* ed *exo*.



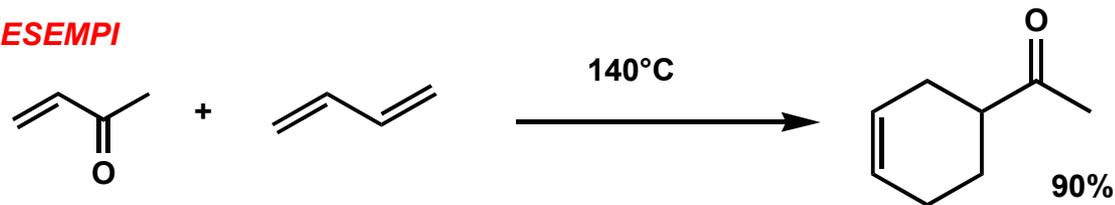
Normalmente (sotto controllo cinetico) si ha una netta prevalenza dell'isomero *endo*, anche se esso è meno stabile, quando almeno uno dei gruppi  $R^3$  è elettronattrattore ed il dienofilo è *Z* o *terminale*

Con dienofili *E* (se i gruppi  $R^3$  sono diversi) la situazione è ovviamente più complessa. Tende comunque a stare in *endo* il gruppo più elettronattrattore



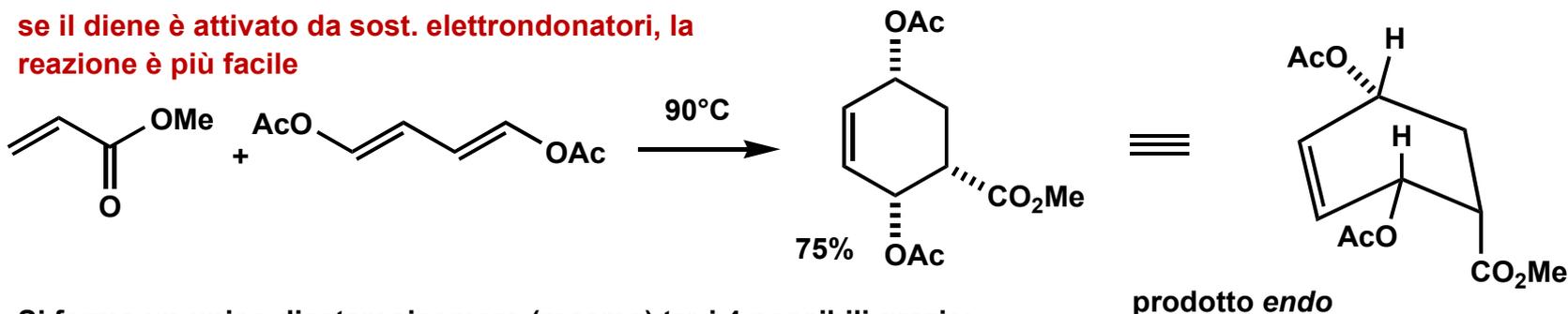


## ESEMPI



Con dienofili monoattivati e semplici dieni la reazione richiede in genere temperature tra i 100 ed i 200°C. Ove necessario si possono usare recipienti chiusi a tenuta di pressione

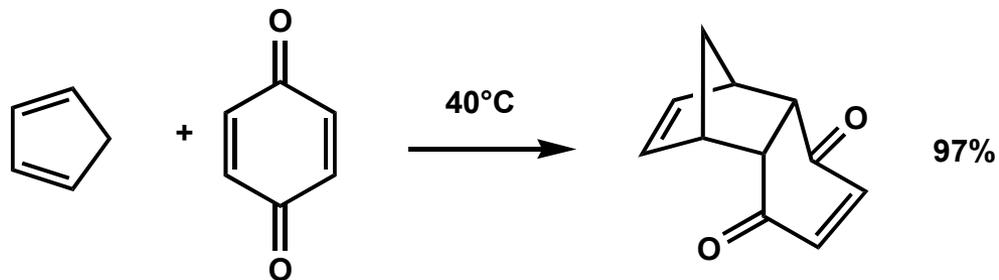
se il diene è attivato da sost. elettrondonatori, la reazione è più facile



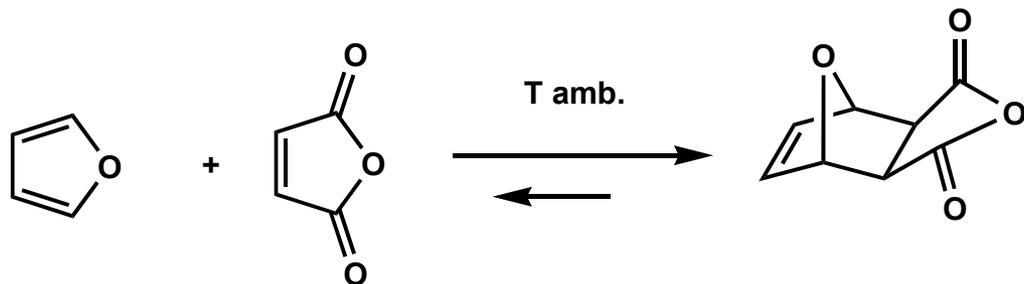
Si forma un unico diastereoisomero (racemo) tra i 4 possibili grazie:

- alla configurazione relativa *cis* dei due acetossi, decisa dalla configurazione del diene
- alla diastereoselettività di tipo *endo*.

I dieni ciclici sono particolarmente reattivi grazie al fatto che la conformazione *s-cis* è presente al 100% all'equilibrio



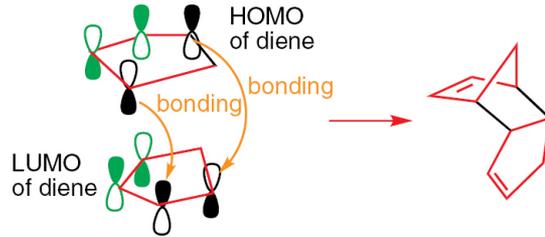
L'attacco è esclusivamente *endo*.



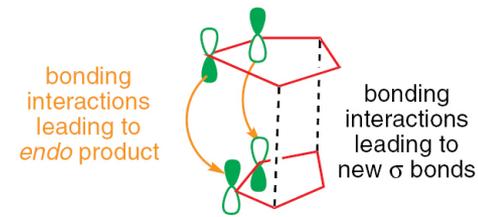
Con il furano le reazioni sono molto veloci, ma anche reversibili. Il controllo diventa termodinamico ed il prodotto principale è l'*eso*.

# dimerizzazione del ciclopentadiene

orbital interactions leading to new bonds

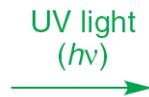
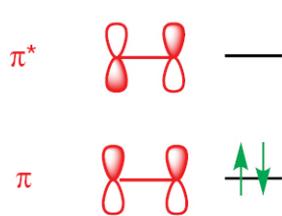


orbital interactions favouring endo product

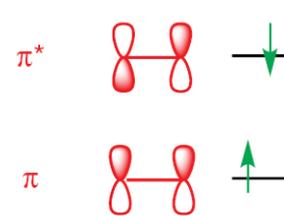


# cicloaddizioni fotochimiche [2+2]

ground state of alkene

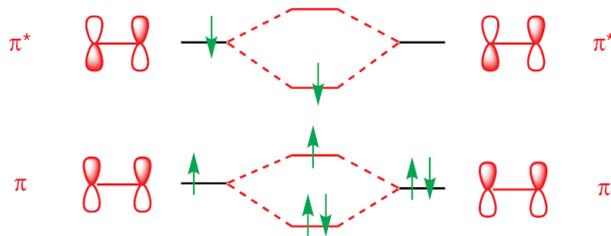


excited state of alkene

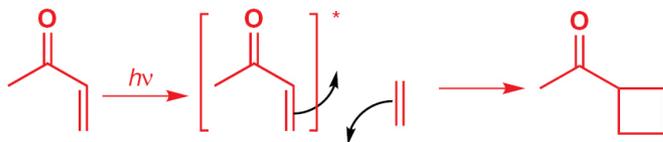


le reazioni che non sono permesse termicamente per motivi di simmetria degli orbitali di frontiera lo diventano fotochimicamente

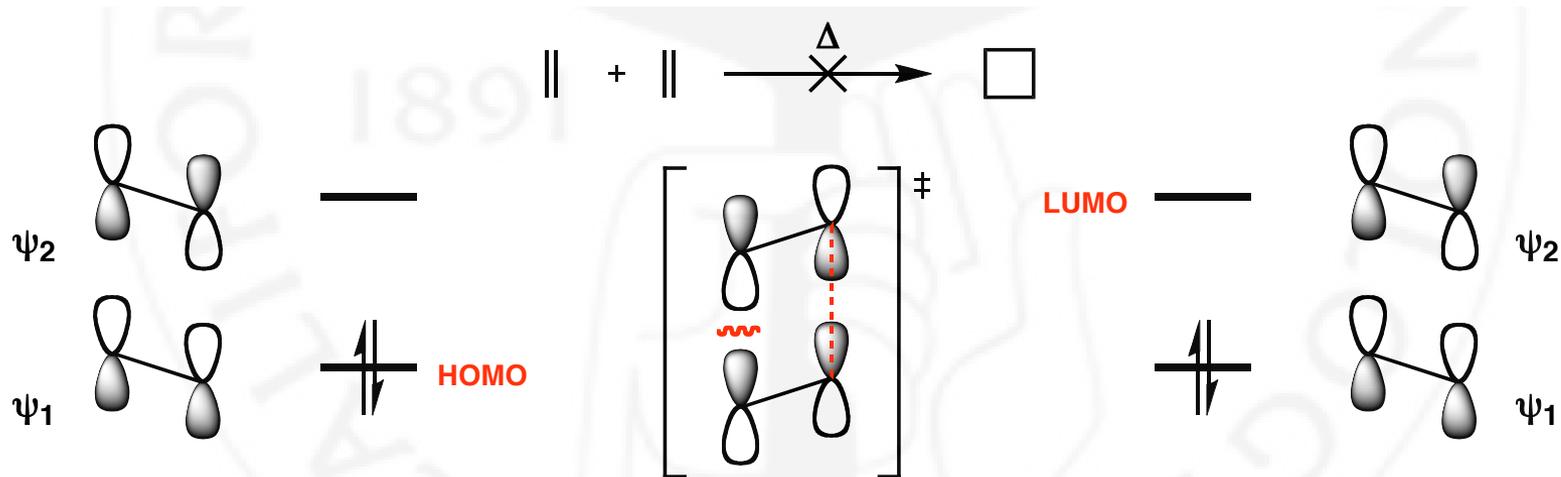
excited state of one alkene



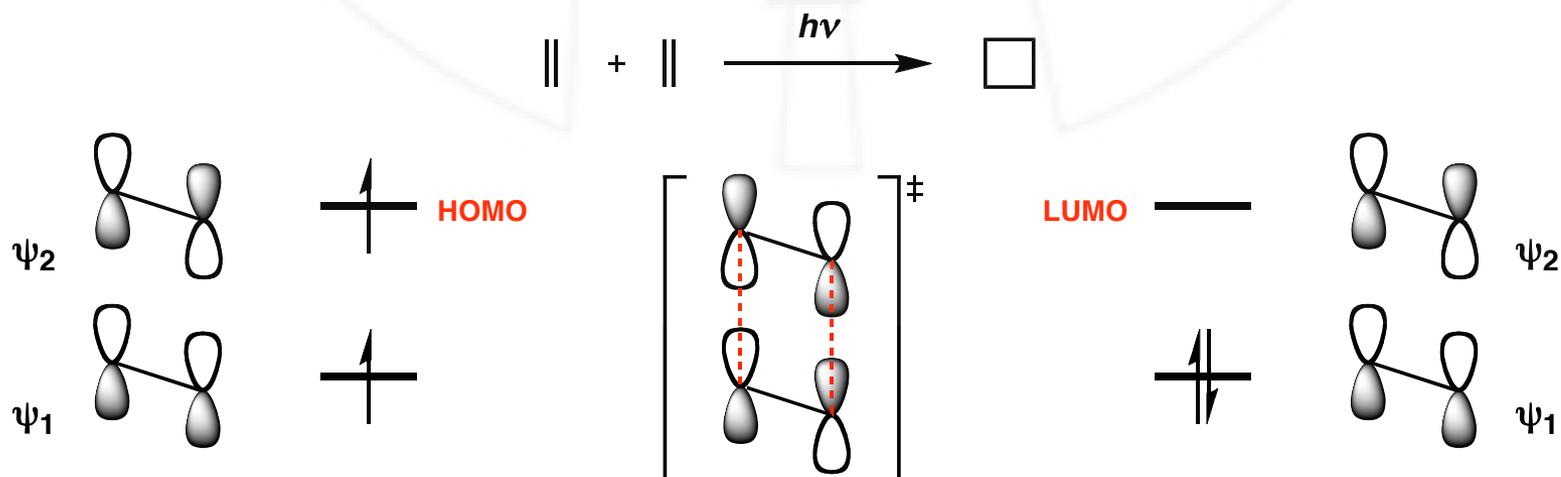
ground state of the other alkene



il mescolamento degli orbitali p porta a due orbitali molecolari (OM): due elettroni vanno giù in energia mentre uno sale. Il mescolamento dei due orbitali  $p^*$  porta a due OM: un elettrone va giù in energia e nessuno sale. Globalmente 3 elettroni diminuiscono l'energia mentre uno la aumenta: il legame può formarsi.



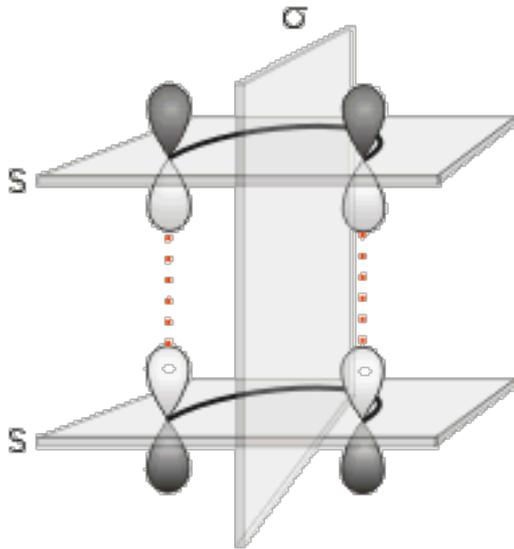
On the other hand, the photochemical [2 + 2] cycloaddition is allowed and leads to stereospecific cyclobutane formation.



# STEREOCHIMICA DELLE CICLOADDIZIONI

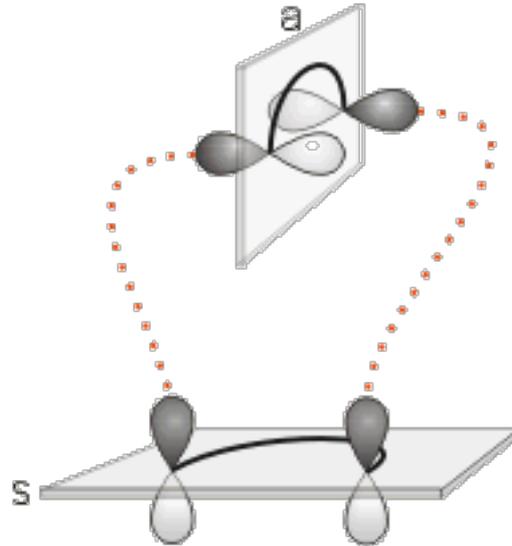
- selettività facciale
- selettività *endo/eso*
- regioselettività
- (enantioselettività)

# SELETTIVITA' FACCIALE



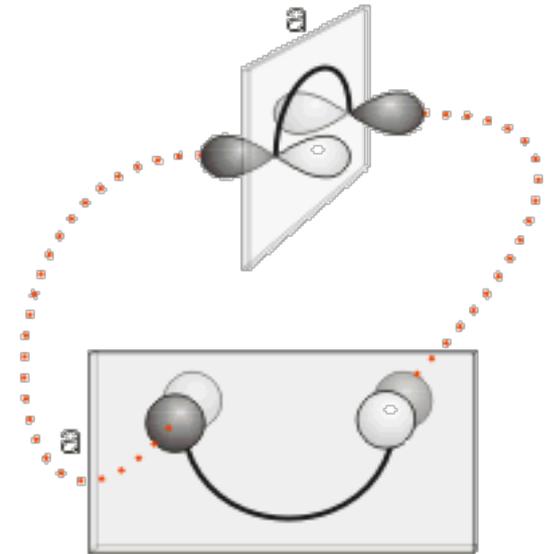
supra-supra

OK



supra-antara

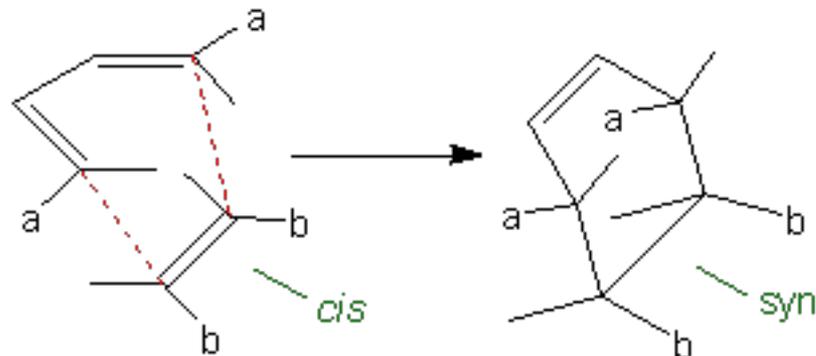
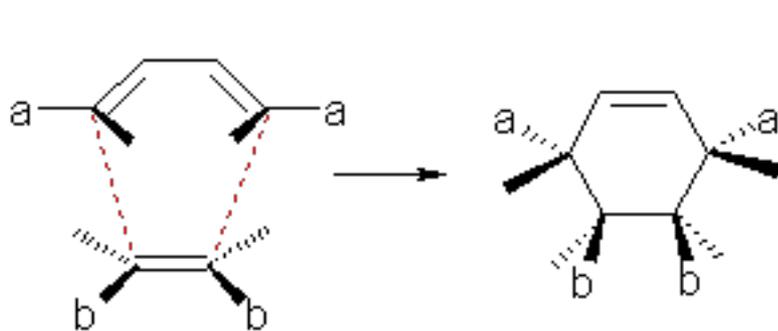
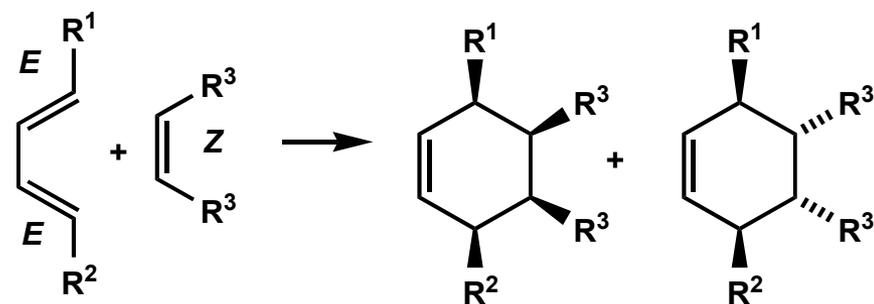
rara



antara-antara

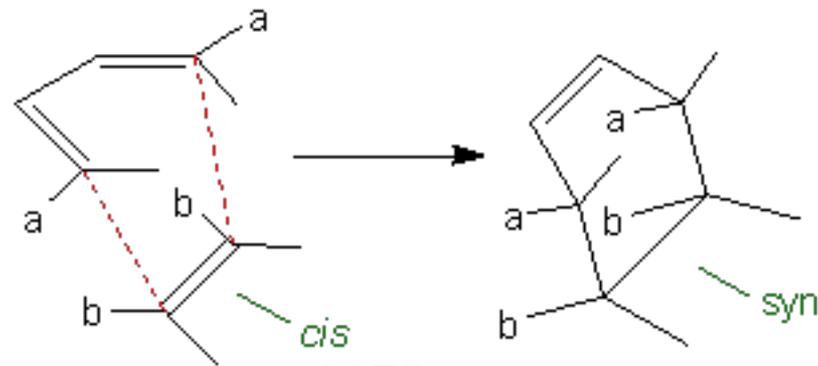
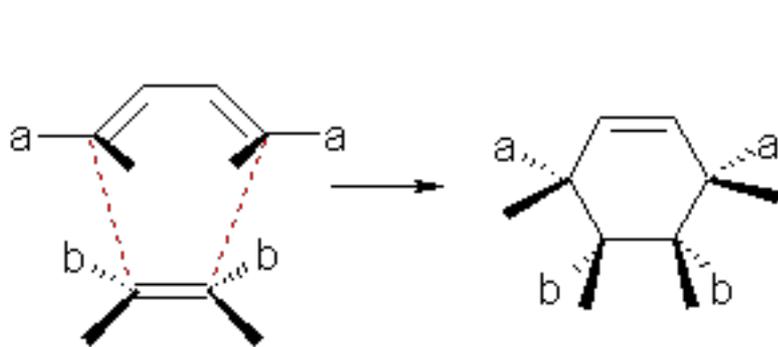
non osservata  
sperimentalmente

# CONSEGUENZE STEREOCHIMICHE DELLA SELETTIVITA' FACCIALE



FRONTE

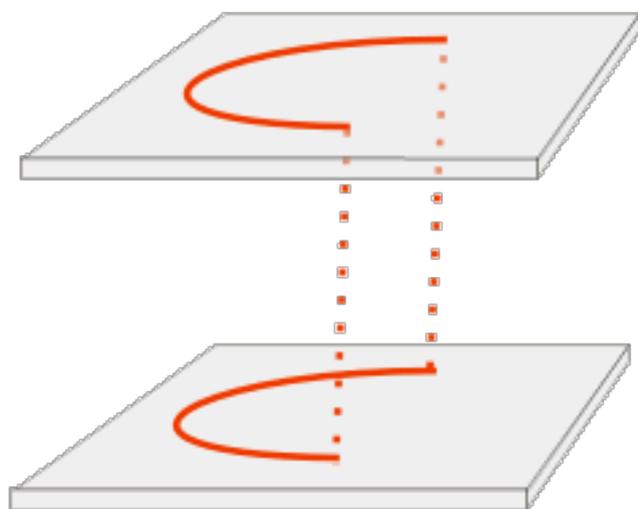
LATO



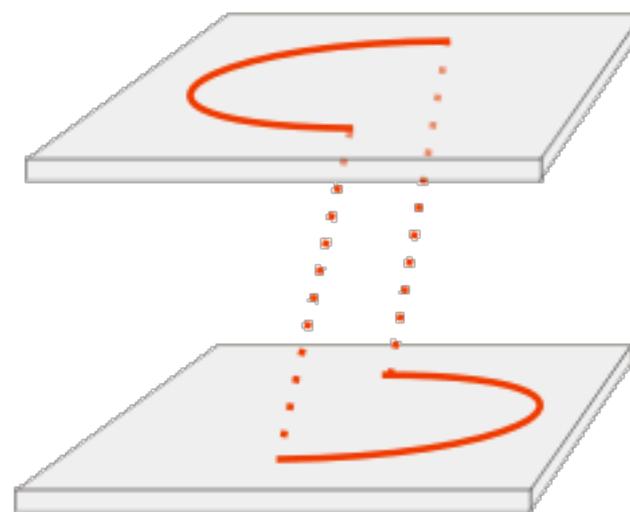
FRONTE

LATO

# SELETTIVITA' ENDO/ESO

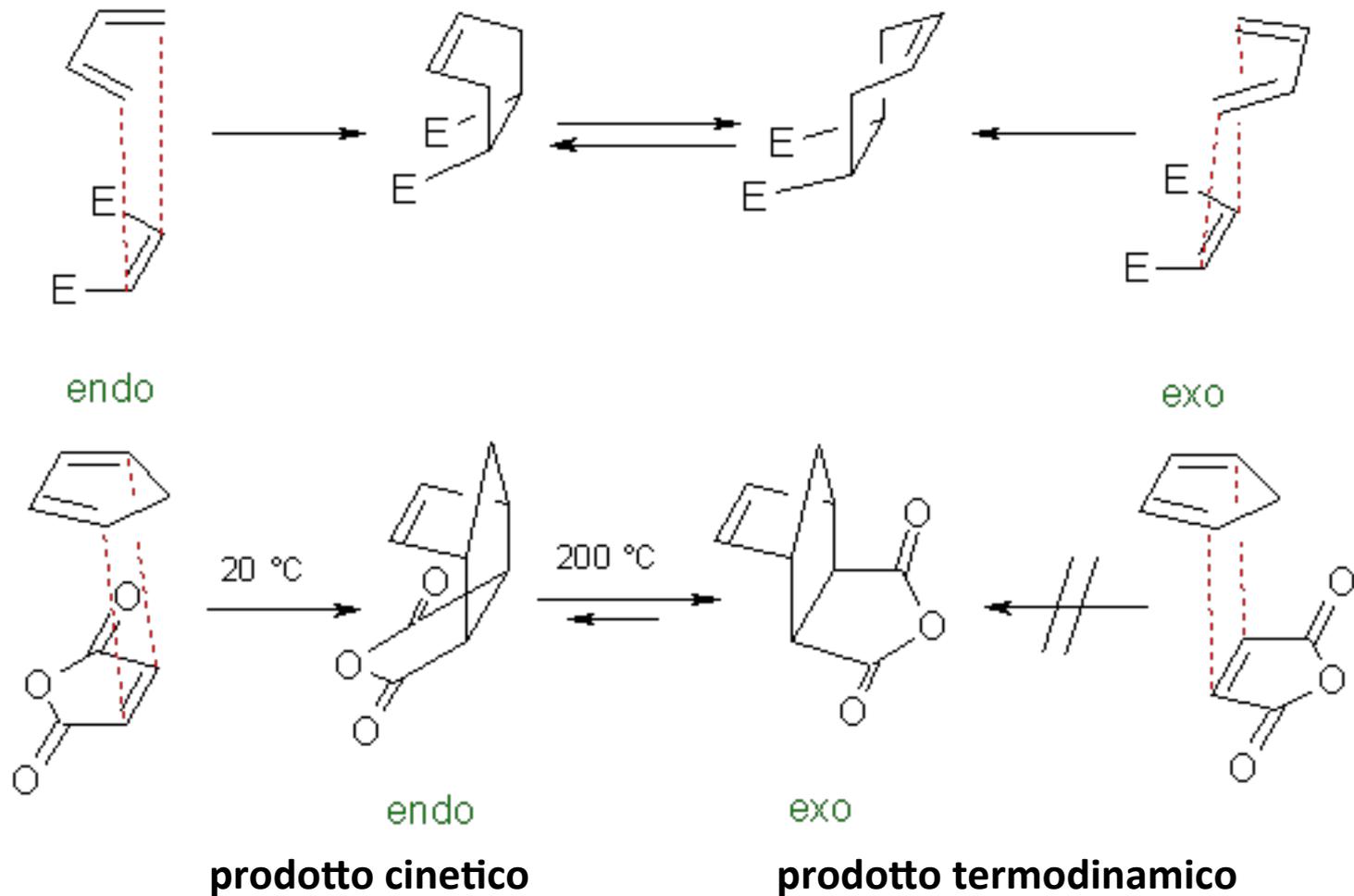


ENDO



ESO

# SELETTIVITA' ENDO/ESO



# REGIOSELETTIVITA'

