

Cikloadicije

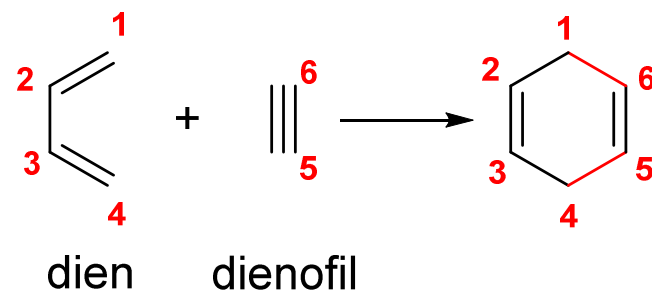
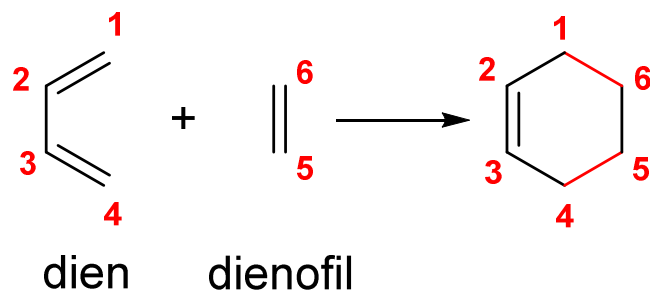
IUPAC-ova definicija: Cikloadicija je periciklična reakcija u kojoj se dva ili više nezasićena molekula (ili delova istog molekula) kombinuju i formiraju ciklični proizvod, uz redukciju broj višestrukih veza.

Periciklične reakcije: reakcije u kojima prelazno stanje ima cikličnu strukturu i reakcija se odvija koncertovanim mehanizmom.

1. [4+2] cikloadicije: - *Diels-Alder*-ova reakcija
- enske reakcije
- 1,3-dipolarne cikloadicije
2. [2+2] cikloadicije: - termičke
- fotohemijske

Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

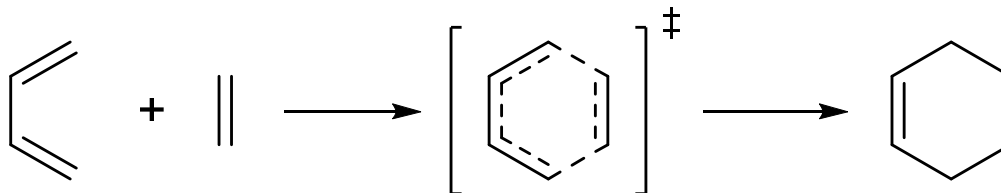


[4+2] cikloadicija – brojevi u zagradama označavaju broj *elektrona* koji učestvuje u reakciji

(4+2) cikloadicija – brojevi u zagradama označavaju broj *atoma* koji učestvuje u reakciji \Rightarrow nastaje šestočlani prsten

1.1.1. Mehanistički aspekti

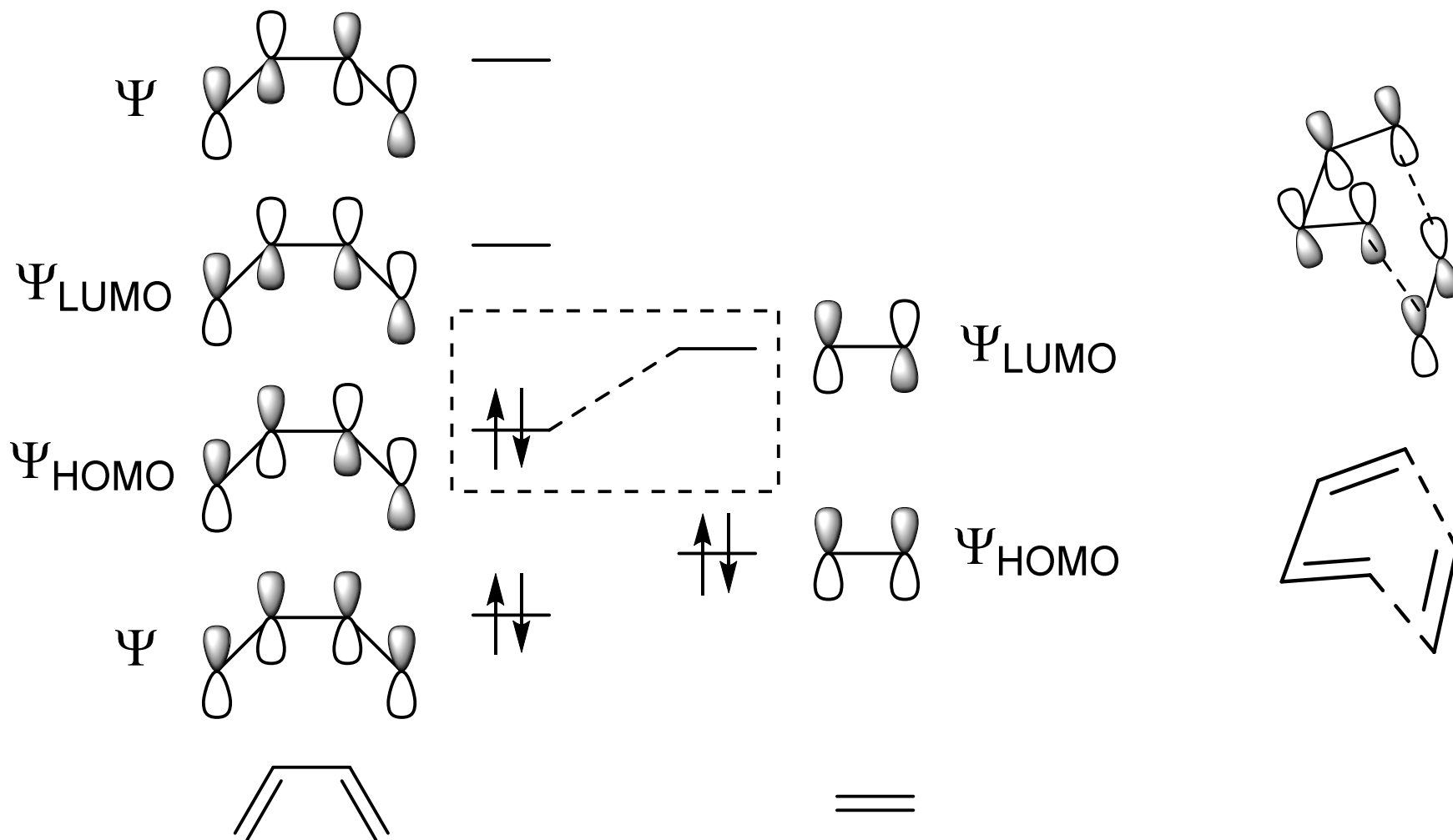
- Reakcija se odvija preko šestočlanog prelaznog stanja, bez intermedijera.



Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.1. Mehanistički aspekti



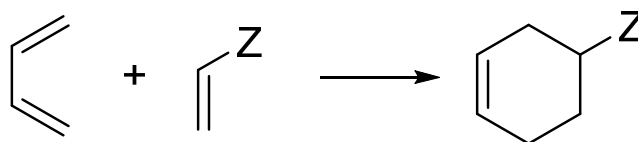
Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

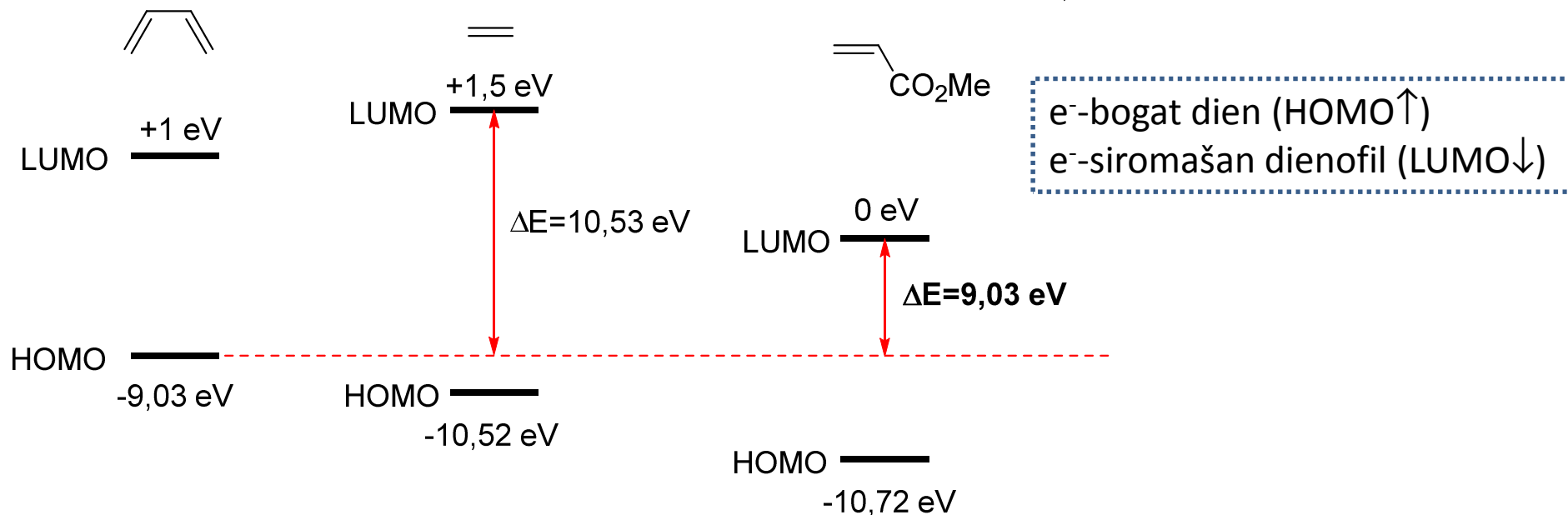
1.1.1. Mehanistički aspekti

Reaktivnost reakcionih partnera i ishod reakcije može se predvideti primenom sledećih pravila:

A) Elektronska usklađenost diena i dienofila



Z = elektron-privlačna grupa: NO₂, SO₂R, CO₂R, COR, CHO, CN...

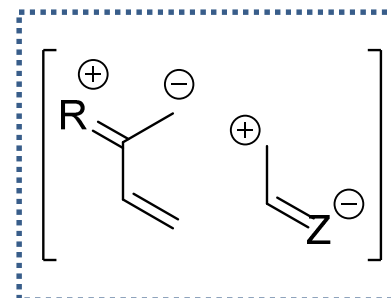
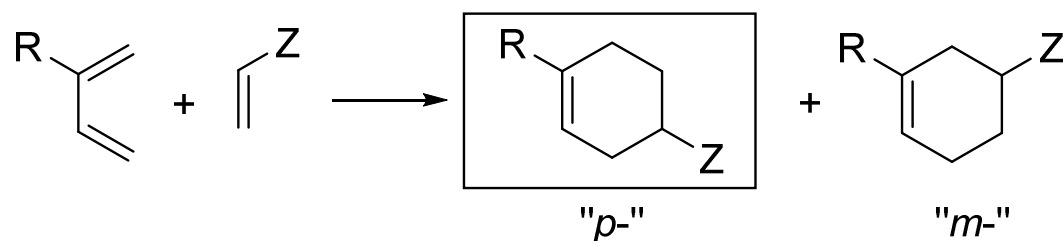
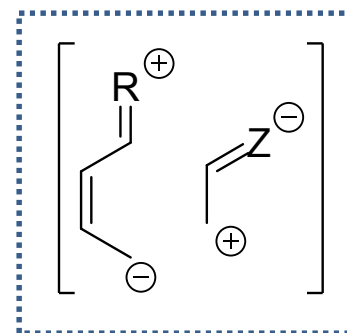
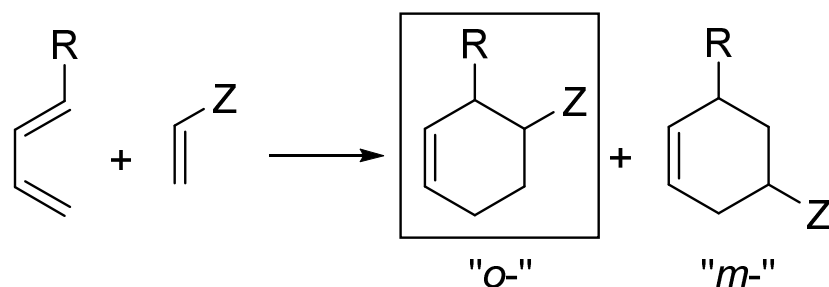


Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.1. Mehanistički aspekti

B) *o,p*-pravilo (regioselektivnost)



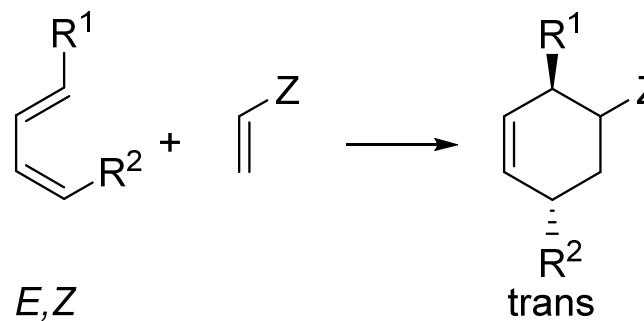
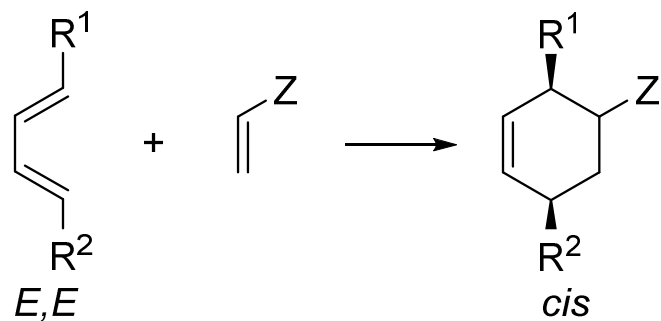
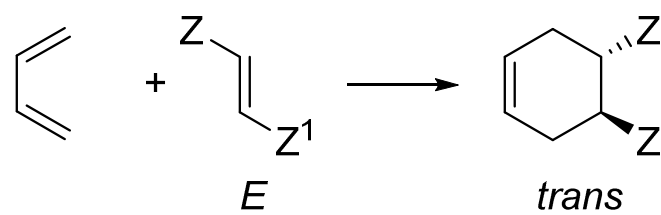
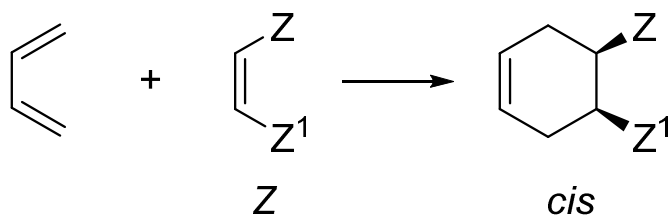
R = e⁻-donatorska grupa (alkil < SiMe₃ < OR < SR)

Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.1. Mehanistički aspekti

C) *cis*-pravilo (stereoselektivnost)

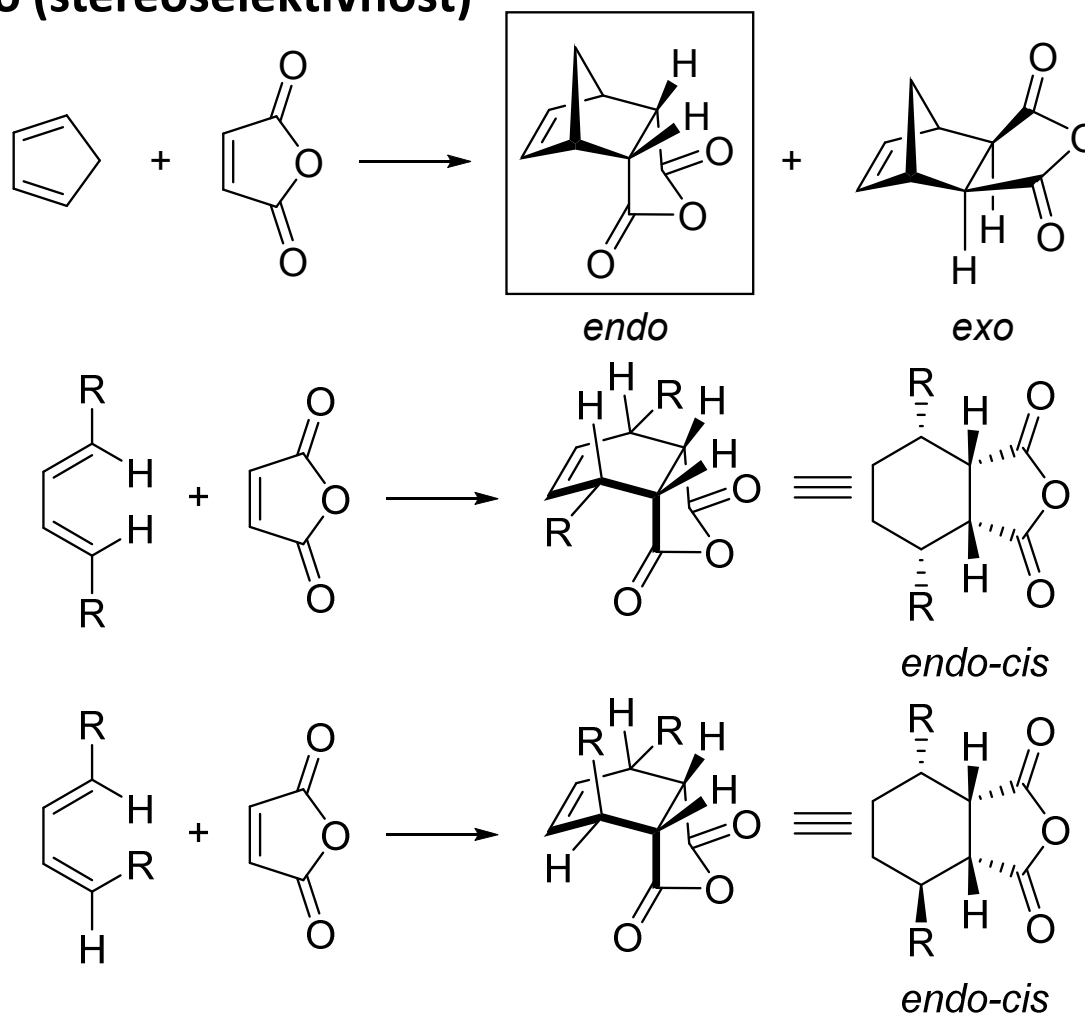


Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.1. Mehanistički aspekti

D) *endo*-pravilo (stereoselektivnost)

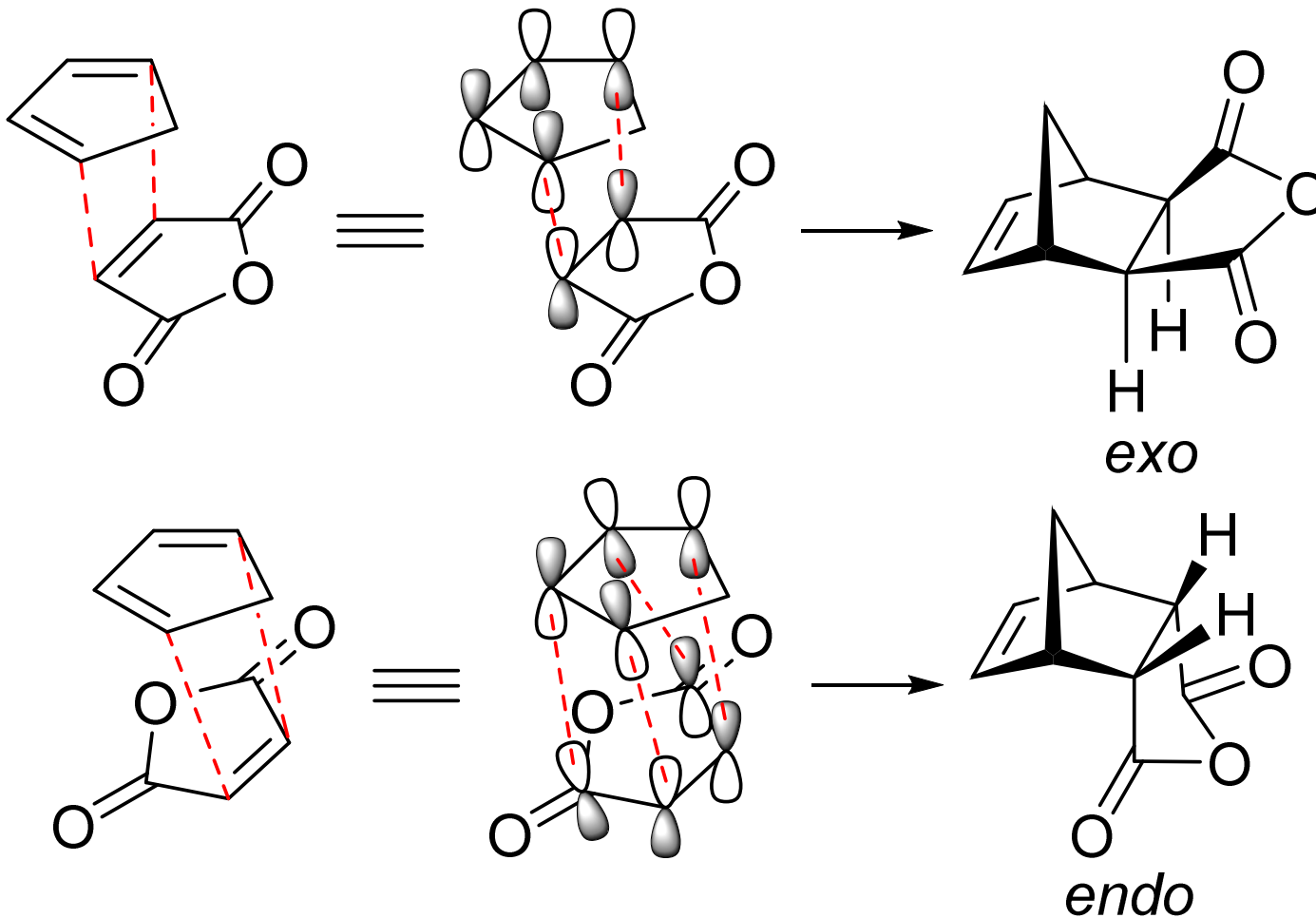


Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.1. Mehanistički aspekti

D) *endo*-pravilo (stereoselektivnost)



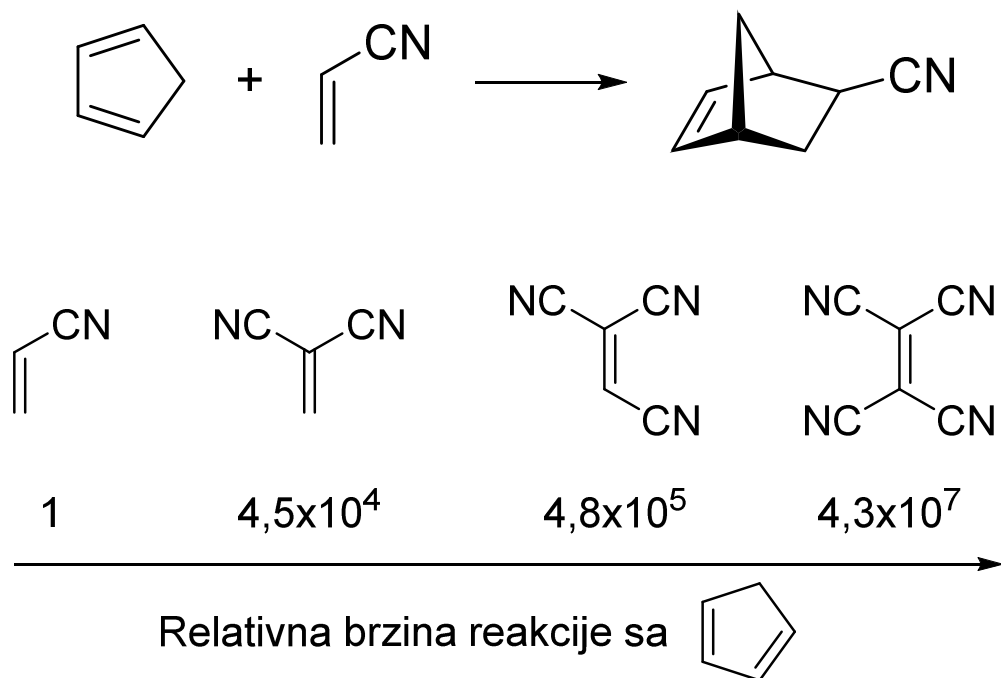
Iako sterno zahtevnije, endo-prelazno stanje je niže energije usled dodatnih (sekundarnih) orbitalnih interakcija diena sa π -orbitalama supstituenata dienofila.

Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.2. Dienofili

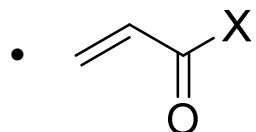
Elektron-deficitarni alkeni dobri su dienofili u DA reakcijama, pri čemu broj elektron-privlačnih grupa na dvostrukoj vezi ubrzava reakciju, dok sterno nagomilavanje ima suprotan efekat:



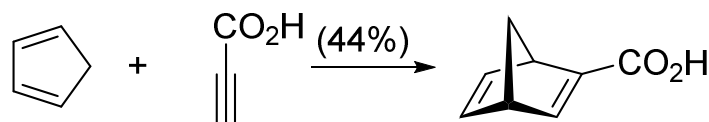
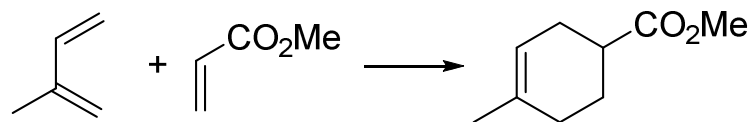
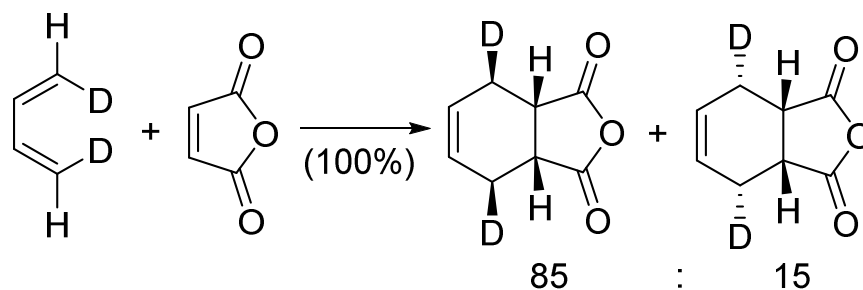
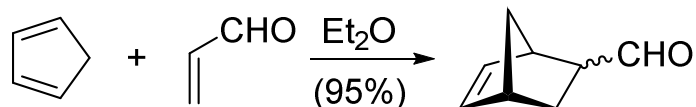
Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.2. Dienofili



X = H, R, OH, OR

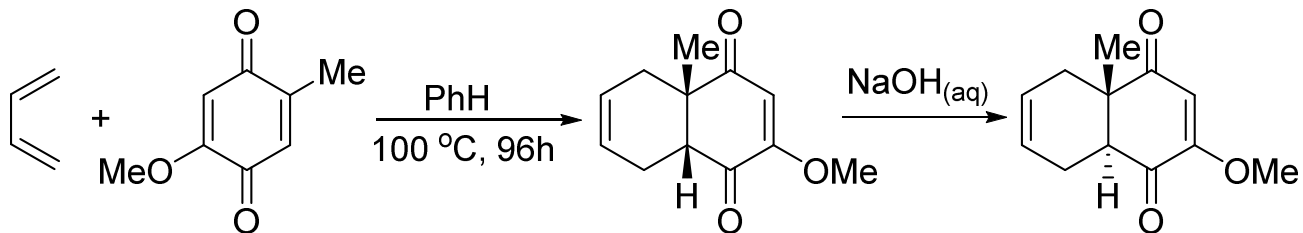
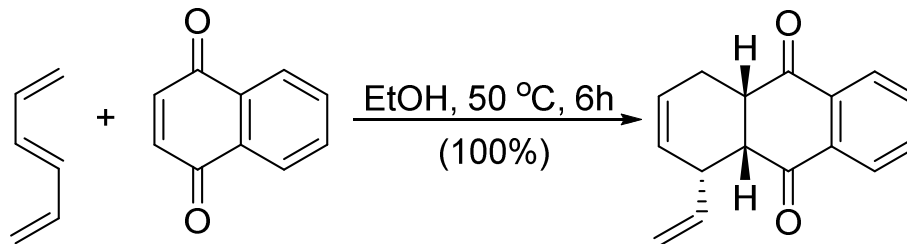
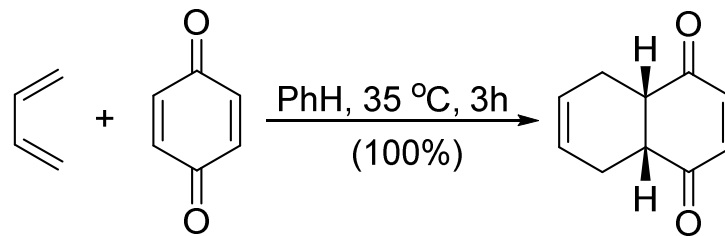


Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.2. Dienofili

- Hironi

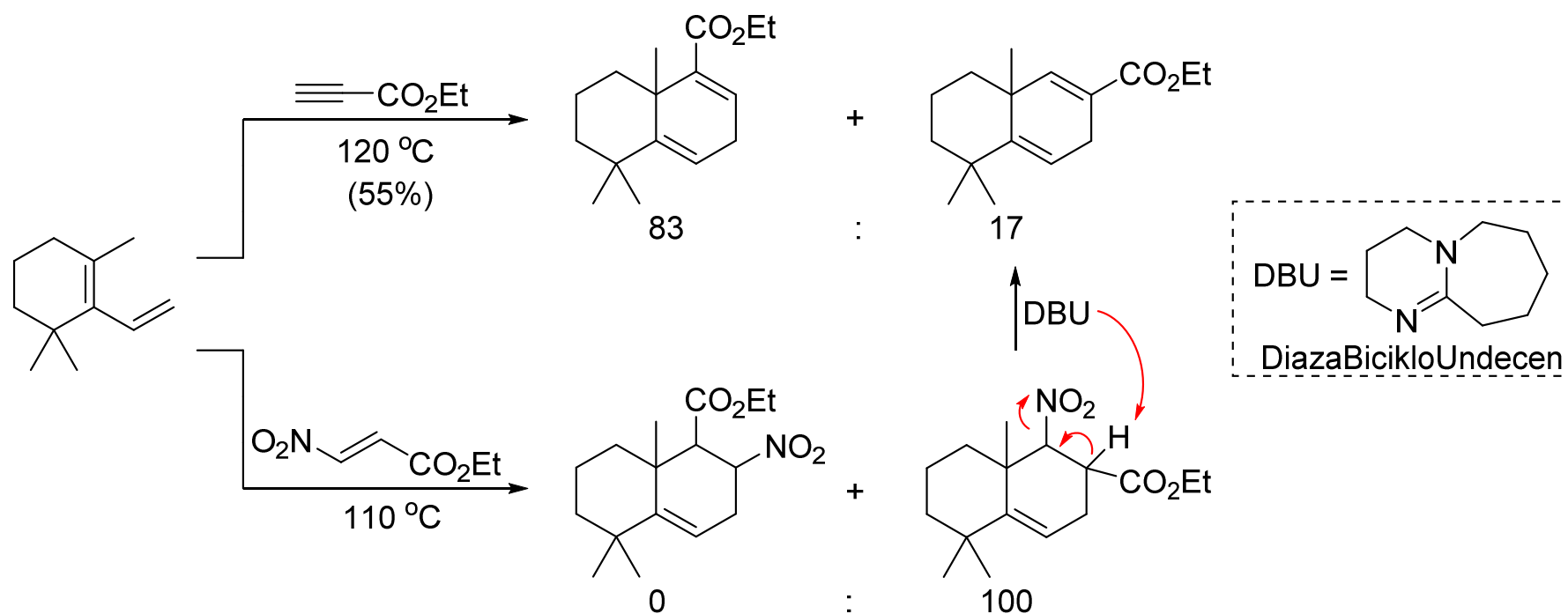


Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.2. Dienofili

- Nitroalkeni (C=CHNO2)

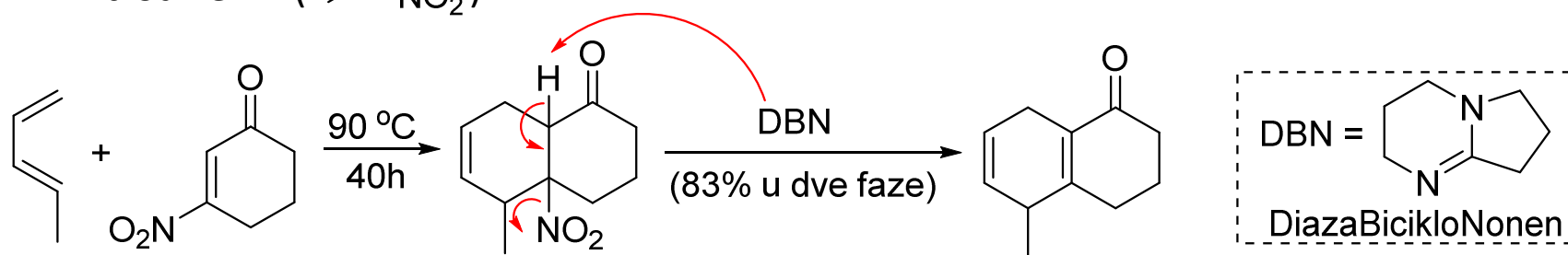


Cikloadicije

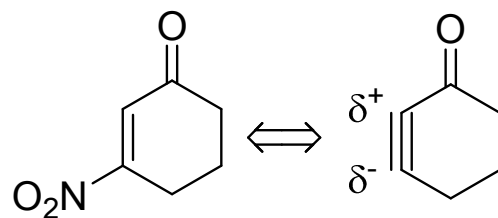
1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.2. Dienofili

- Nitroalkeni (C=CHNO2)



NO₂ grupa je bolja elektron-privlačna grupa od C=O grupe, pa je u proizvodu Me-grupa u "o"-položaju u odnosu na NO₂-grupu: inverzija regioselektivnosti



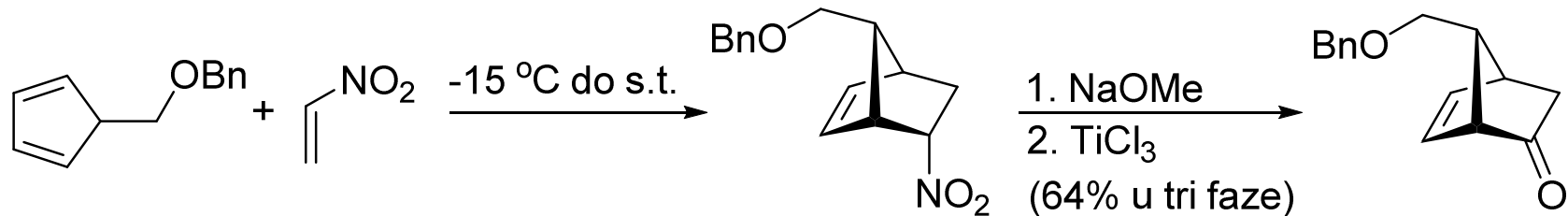
Sintetički ekvivalent "cikloheksinona"

Cikloadicije

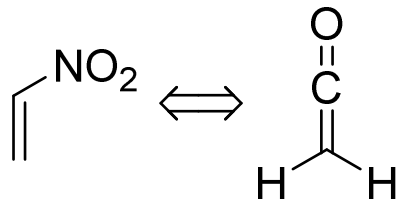
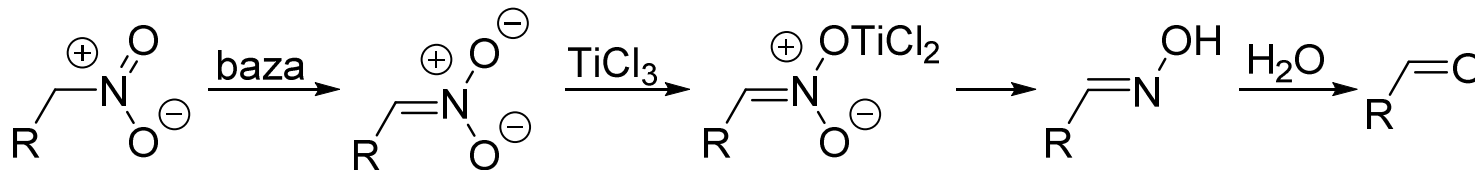
1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.2. Dienofili

- Nitroalkeni (C=CHNO2)

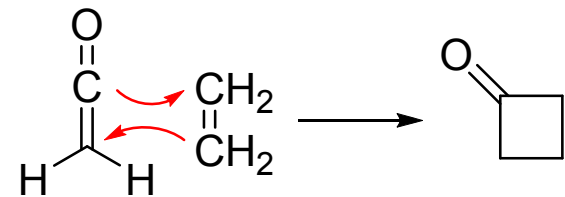


Nef-ova reakcija



Sintetički ekvivalent ketena

Keten ne reaguje u DA reakcijama, jer je [2+2] cikloadicija znatno brža:

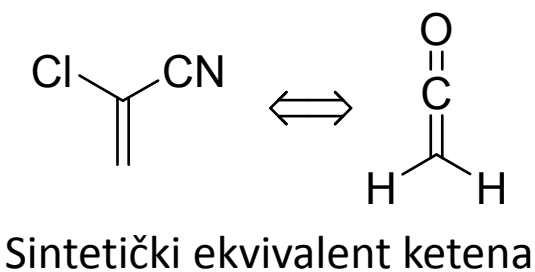
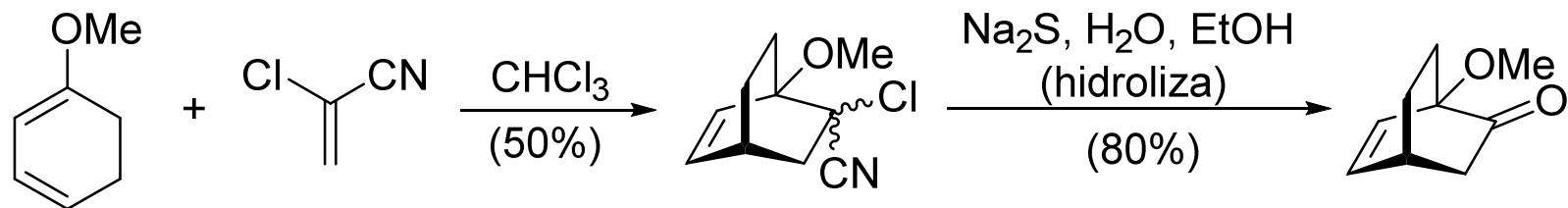


Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.2. Dienofili

- α -hlorakrilonitrili ()

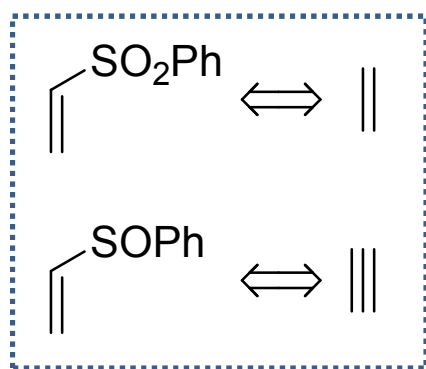
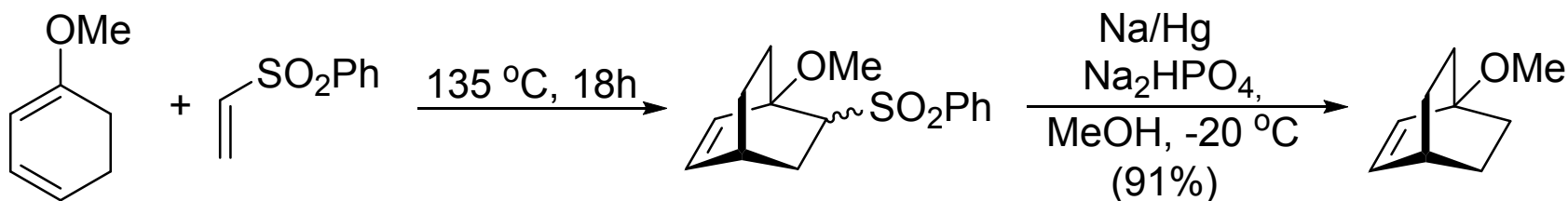
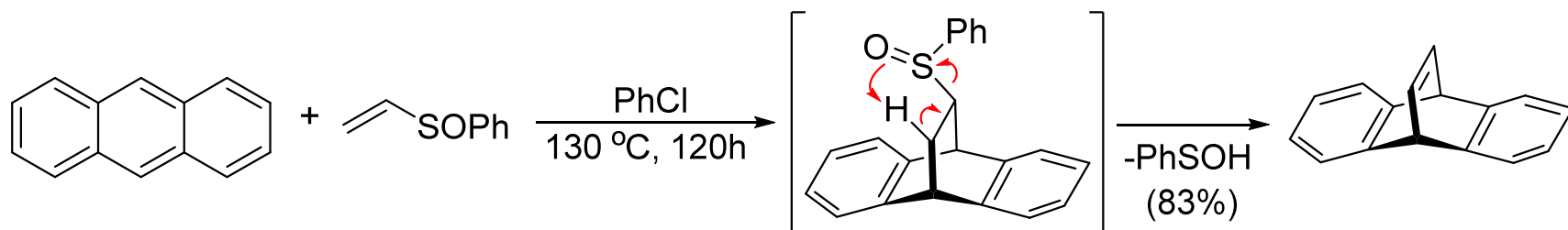


Cikloadicije

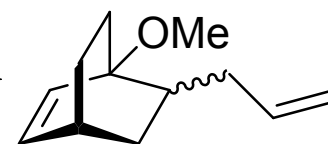
1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.2. Dienofili

- Vinil-sulfoksidi (C=CSOPh) i vinil-sulfoni (C=CSO2Ph)



- n*-BuLi, THF, HMPA
- alil-bromid
- Na/Hg, Na₂HPO₄, MeOH, -20 °C

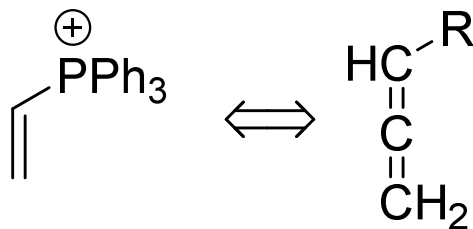
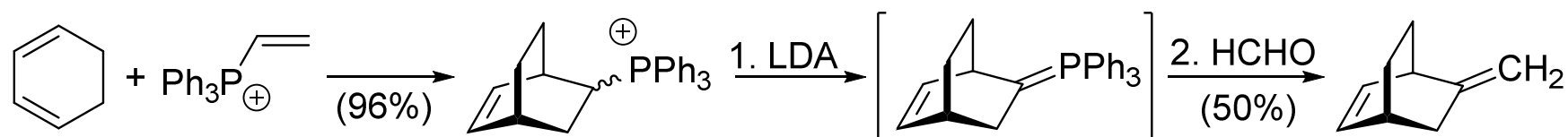


Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.2. Dienofili

- Vinil-fosfonijum soli ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{P}^+\text{Ph}_3$)



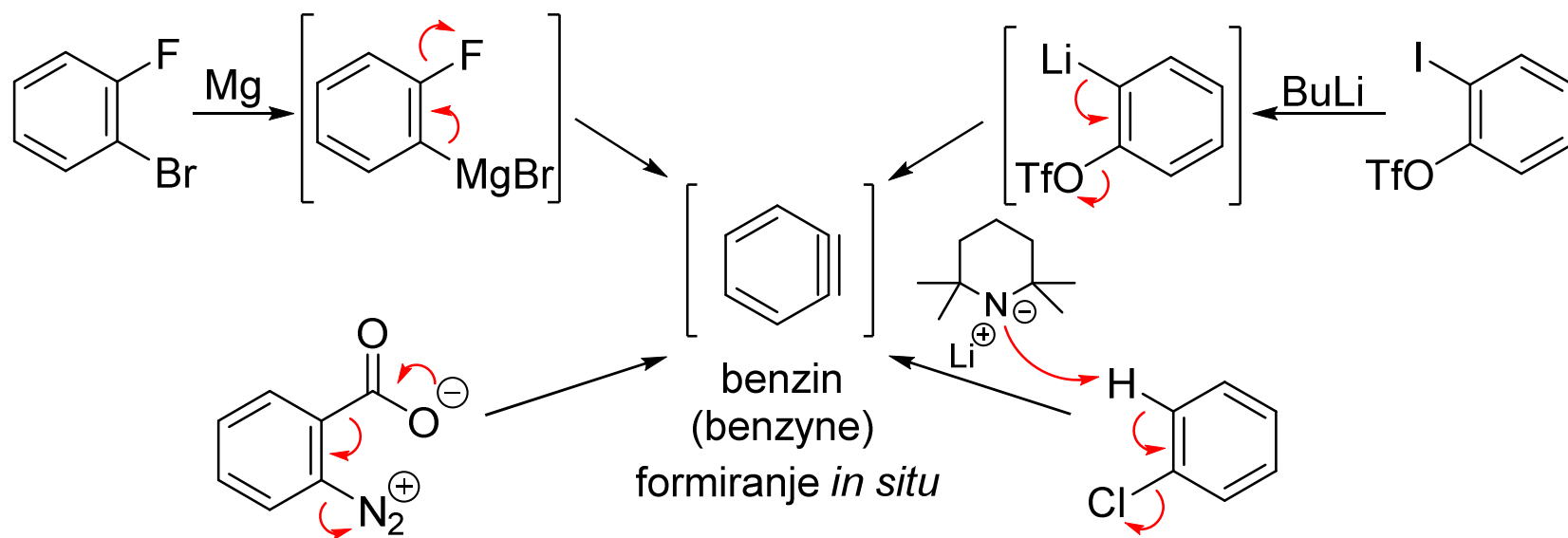
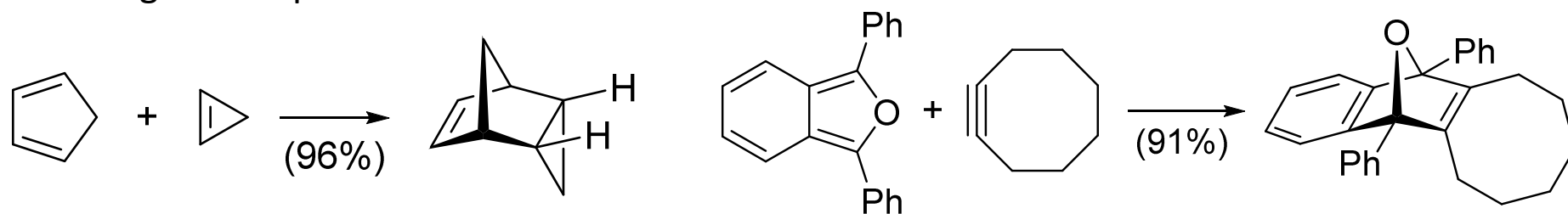
Sintetički ekvivalent alena

Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.2. Dienofili

- Ugaono napeti dienofili



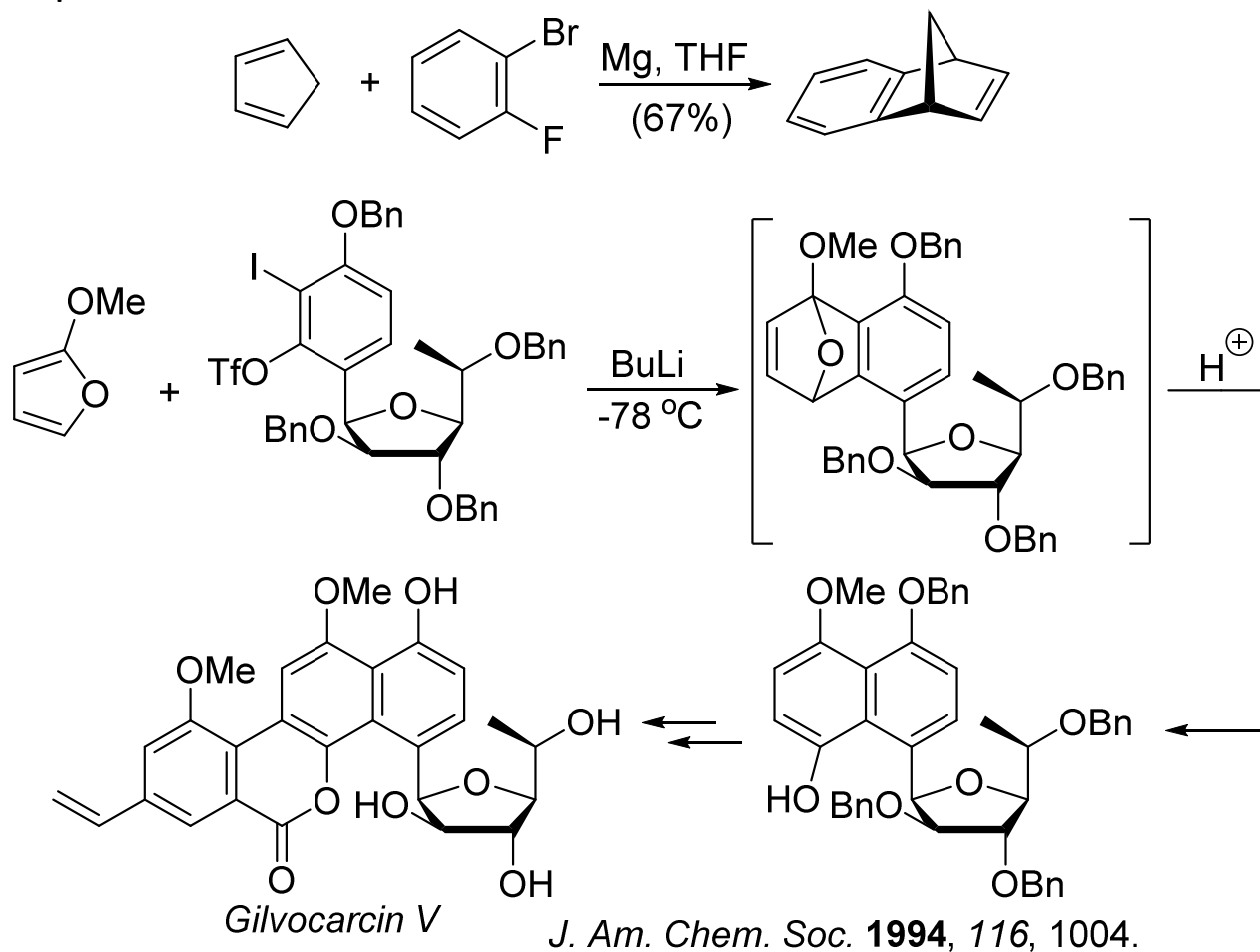
Ciklopropani i ciklooktini se mogu izolovati, za razliku od benzina.

Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.2. Dienofili

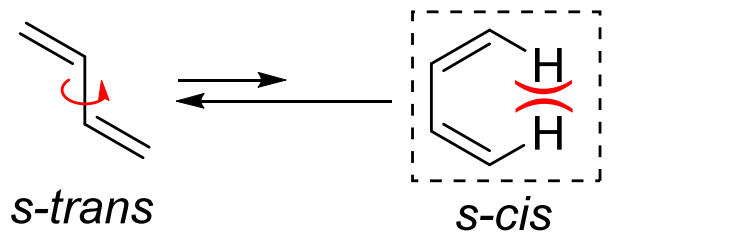
- Ugaono napeti dienofili



Cikloadicije

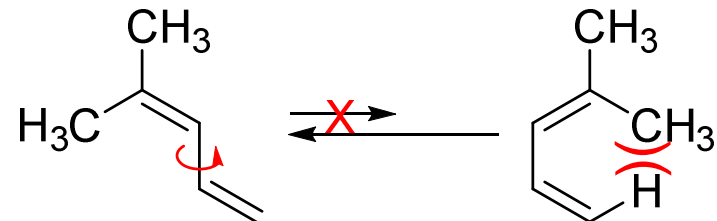
1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.3. Dieni



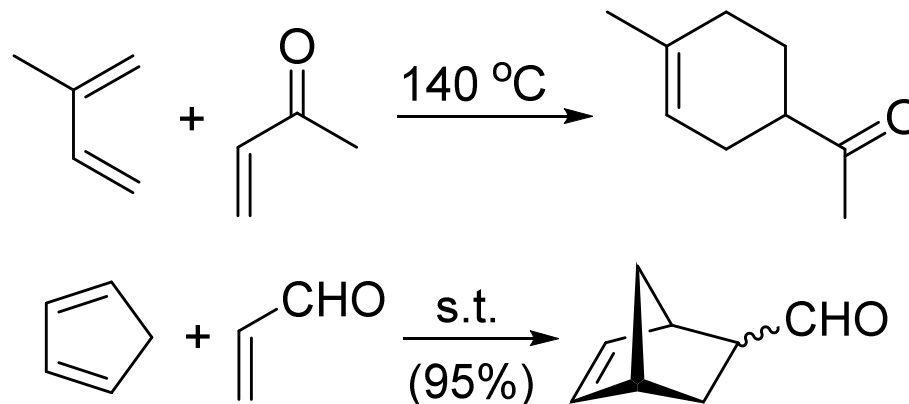
reaktivna konformacija

rotaciona barijera ~ 2-5 kcal/mol



Ne reaguje u DA reakcijama pod standardnim reakcionim uslovima

Alkili-supstituenti u položajima 1 i 4 usporavaju reakciju.



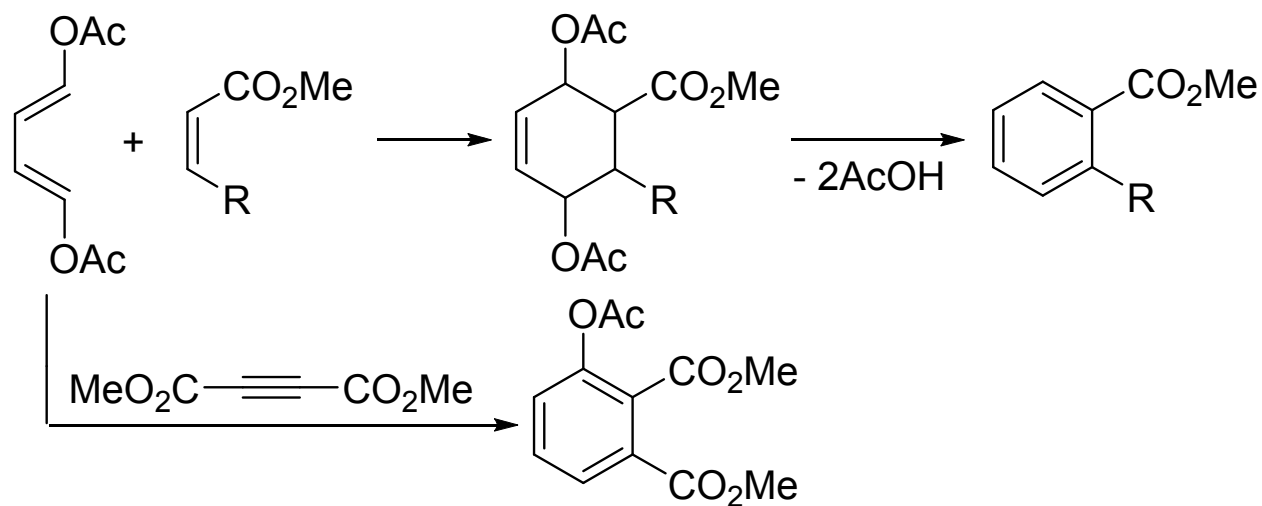
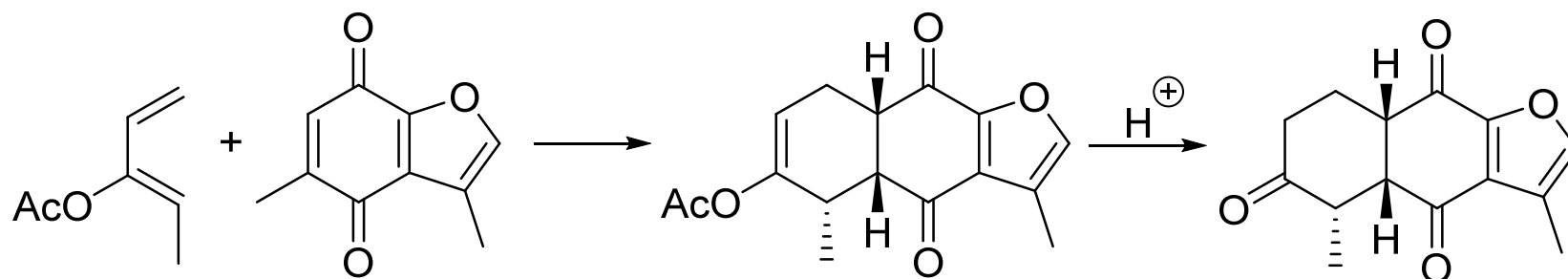
Ciklopentadien (Cp) je naročito reaktivan u DA reakcijama, jer je u njegovoj strukturi dien "zaključan" u *s-cis* konformaciji.

Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.3. Dieni

- *O*-supstituisani dieni (vinil-estri)

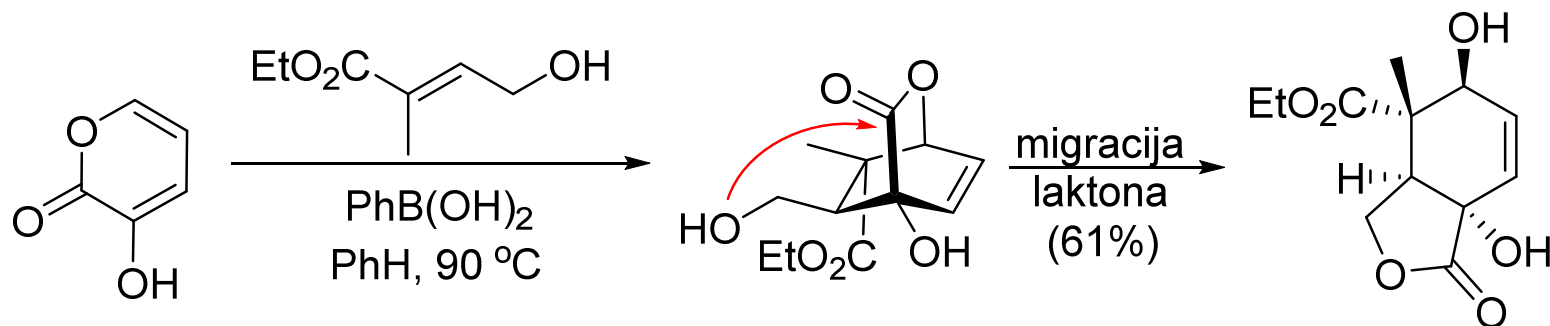
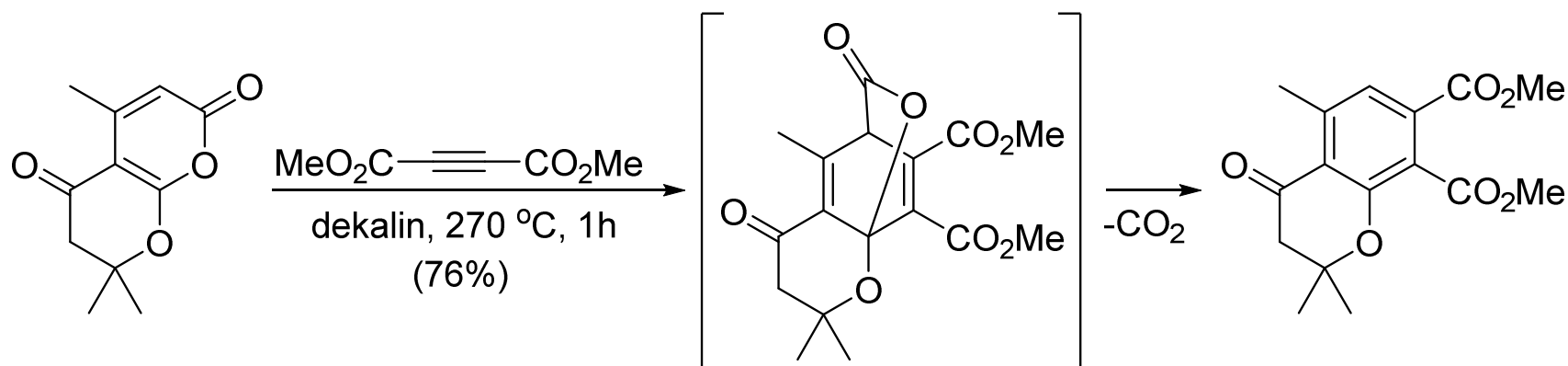
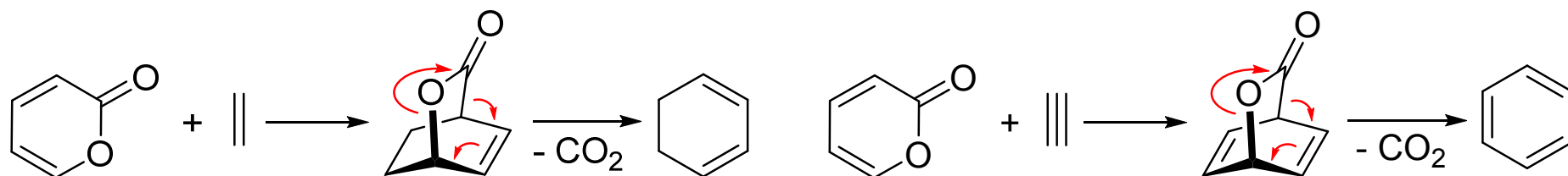


Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.3. Dieni

- *O*-supstituisani dieni (vinil-estri: pironi)

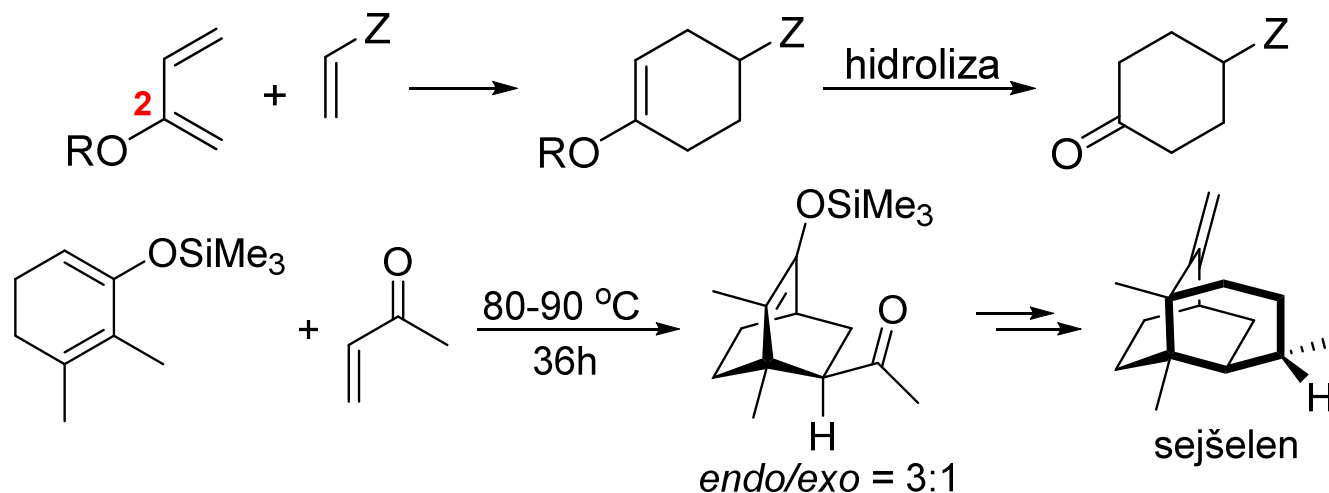
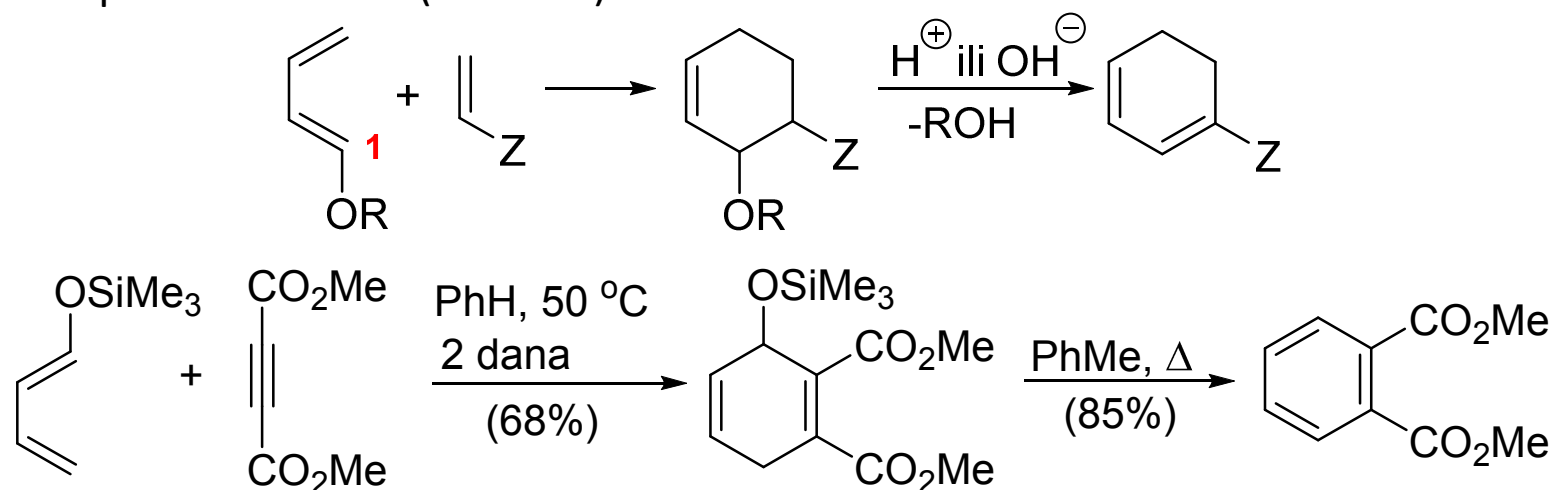


Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.3. Dieni

- *O*-supstituisani dieni (vinil-etri)

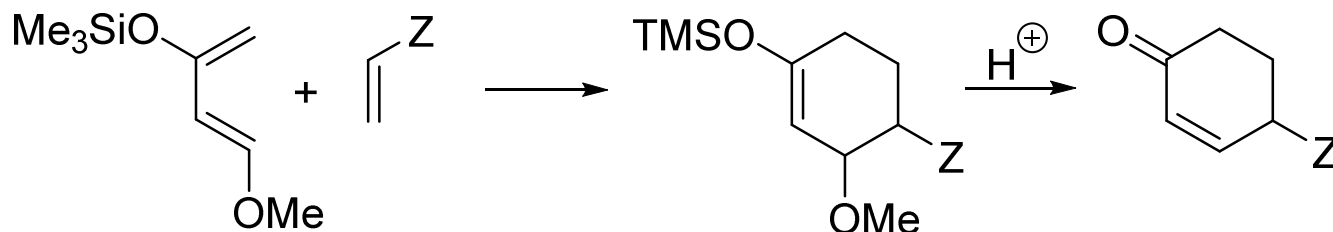


Cikloadicije

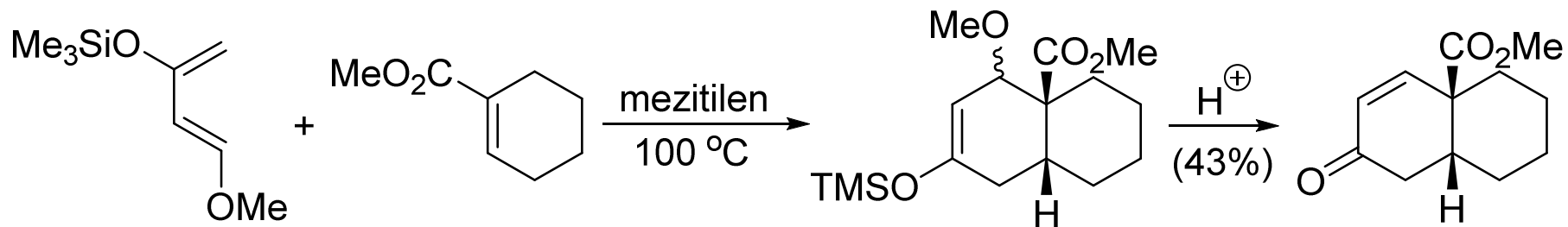
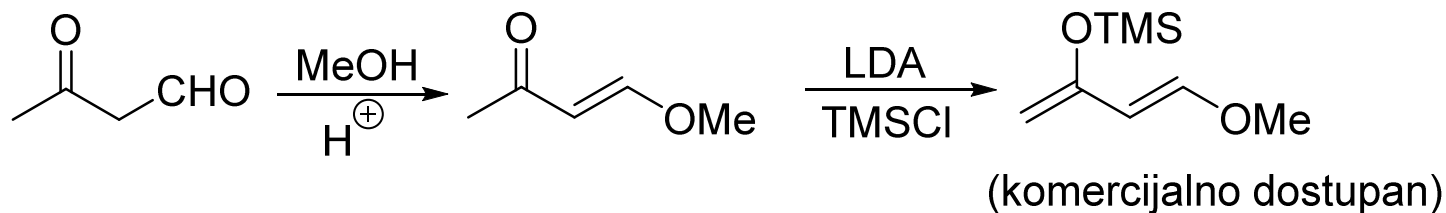
1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.3. Dieni

- *O*-supstituisani dieni (dien Daniševskog (Danishefsky diene))



Dobijanje:

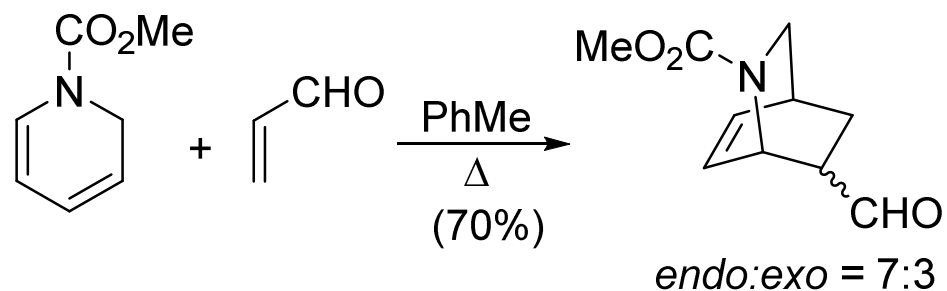
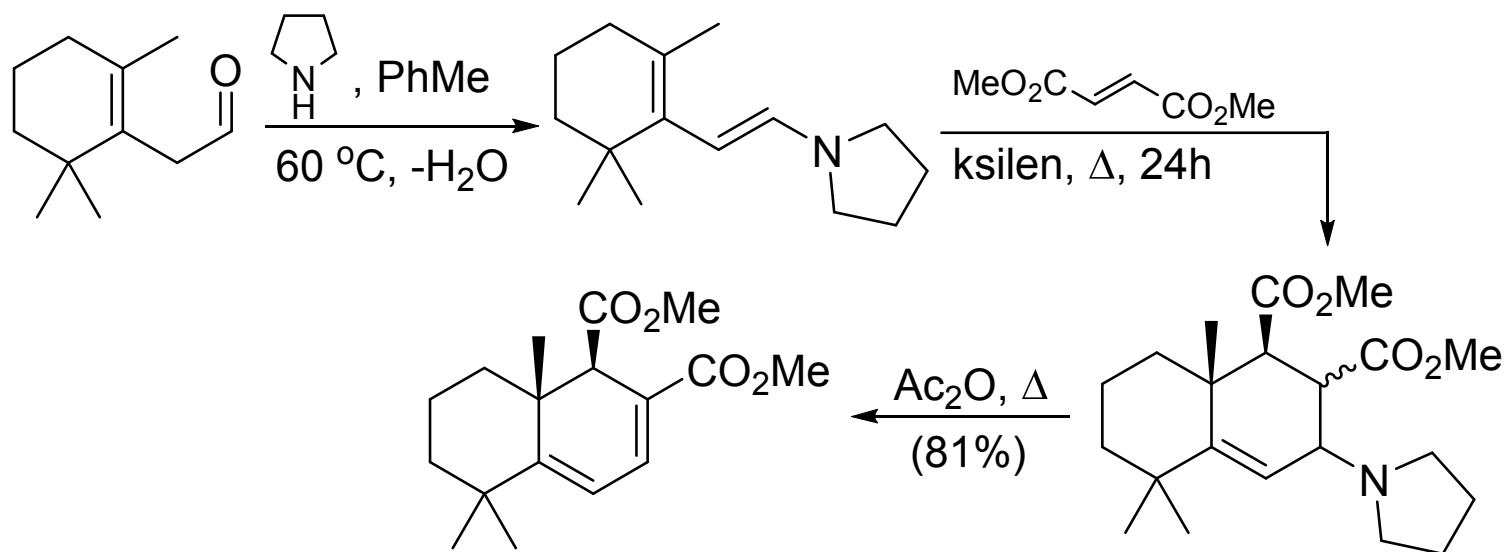


Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.3. Dieni

- *N*-supstituisani dieni (enamini)

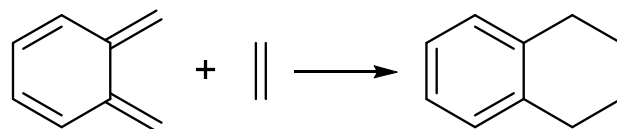


Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

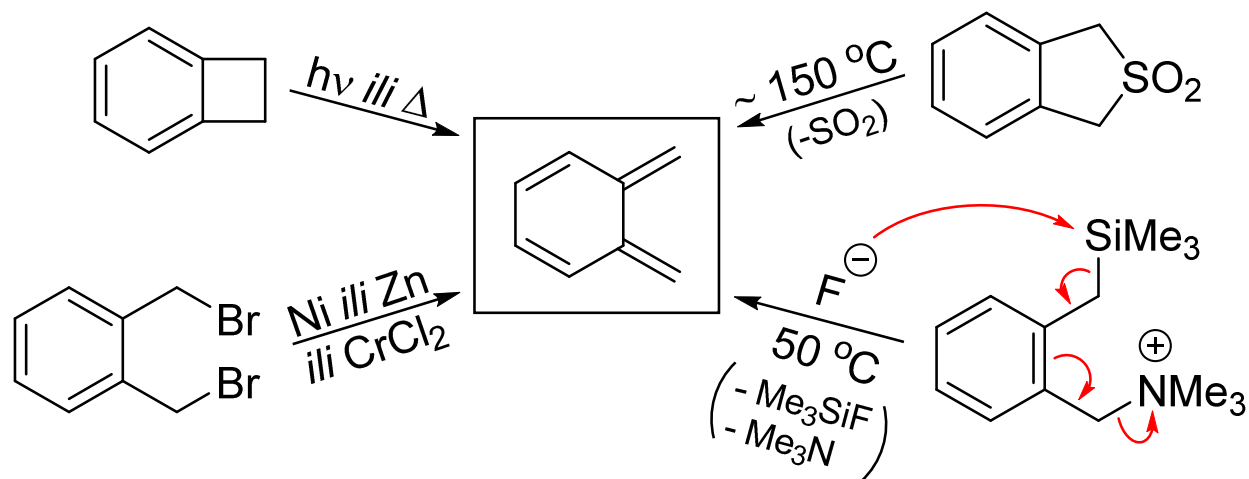
1.1.3. Dieni

- o-hinodimetani (*o*-ksilileni)



Visoka reaktivnost rezultat je entalpijskog doprinosa usled aromatizacije.

Dobijanje *o*-hinodimetana (generisanje *in situ*, u prisustvu dienofila):



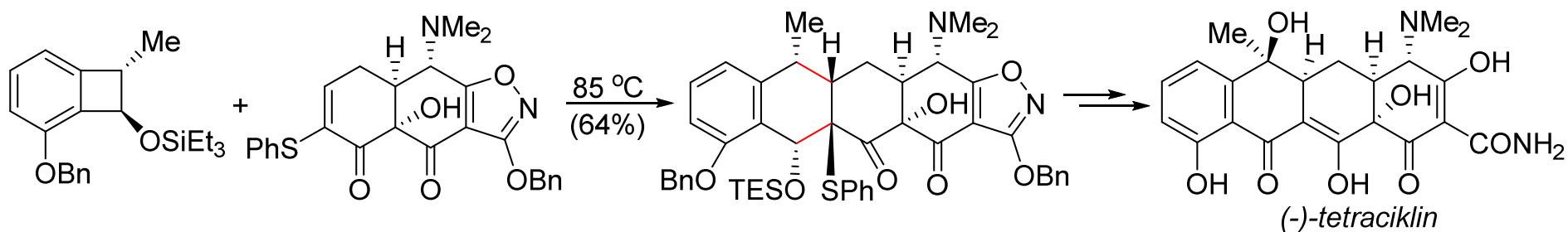
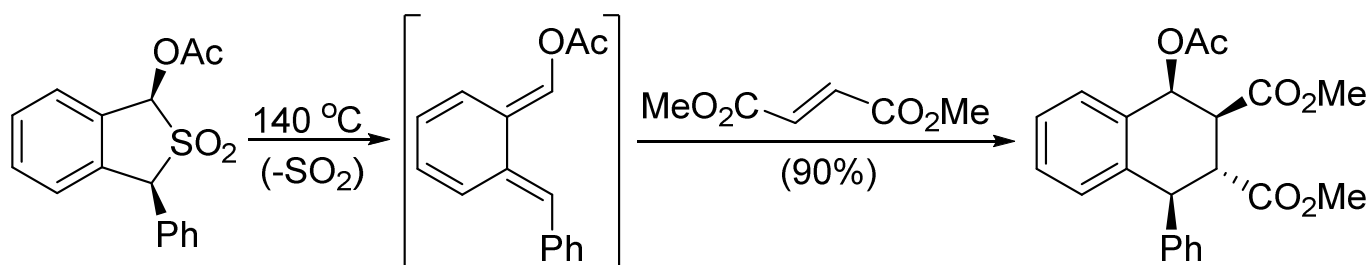
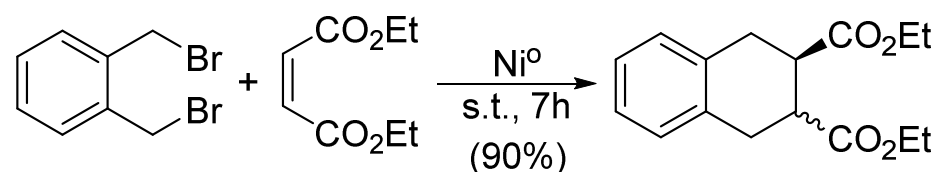
Pregledni članak o reakcijama *o*-ksililena: *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3199-3246.

Cikloadicije

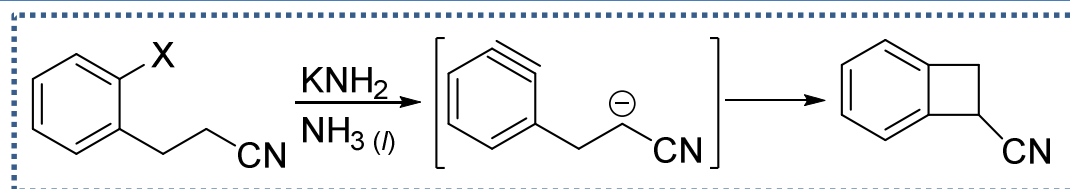
1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.3. Dieni

- *o*-hinodimetani (*o*-ksilileni)



Dobijanje
benzociklobutena

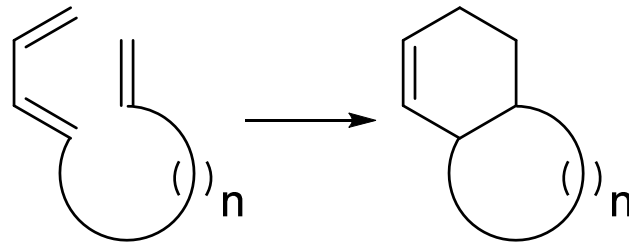


Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

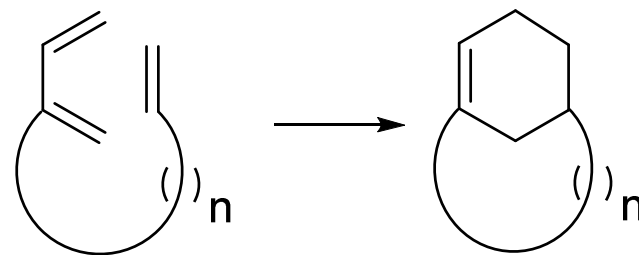
1.1.4. Intramolekulska *Diels-Alder*-ova reakcija (IMDA)

- **Tip I**



Nastaju kondenzovani biciklični proizvodi.

- **Tip II**

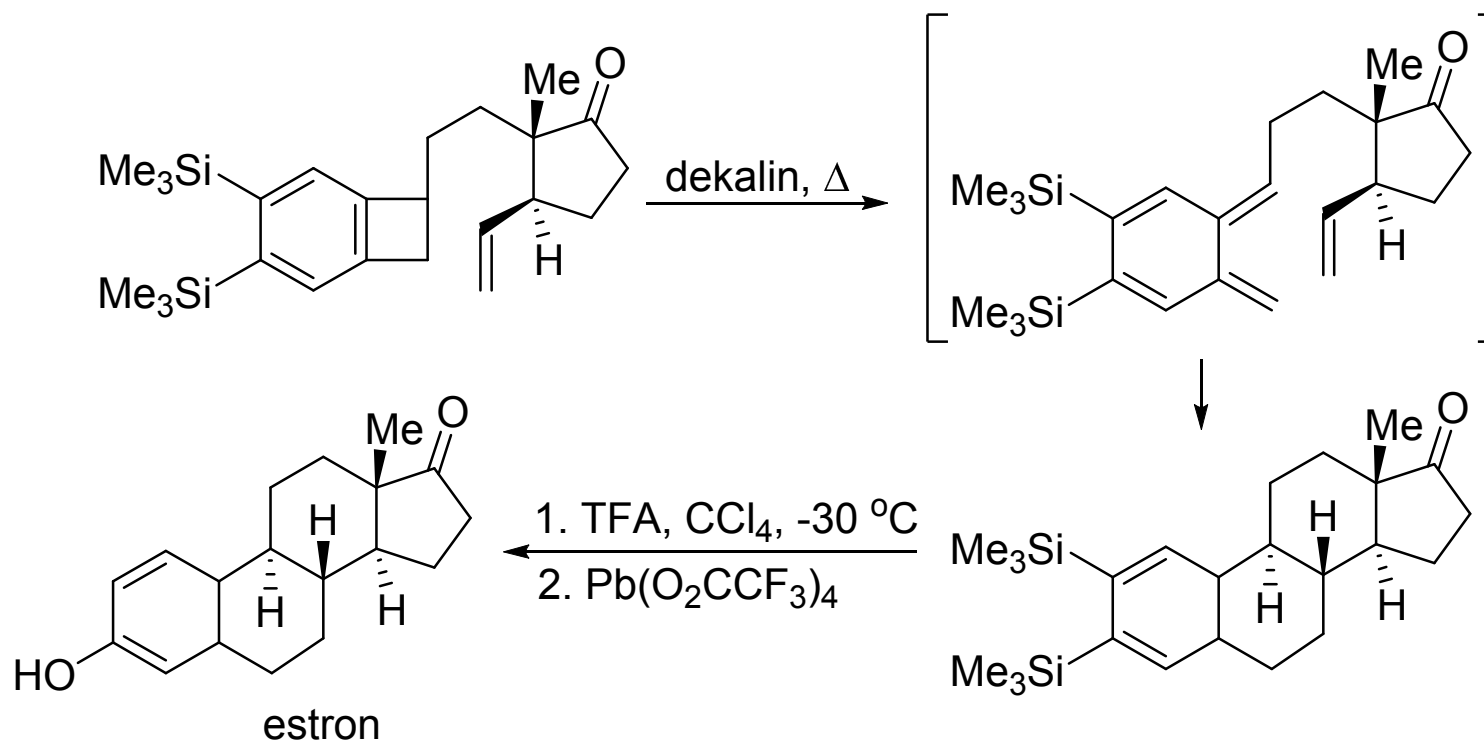
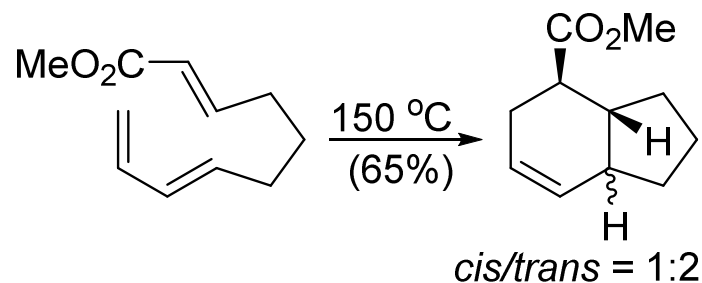


Nastaju premošćeni biciklični proizvodi.

Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

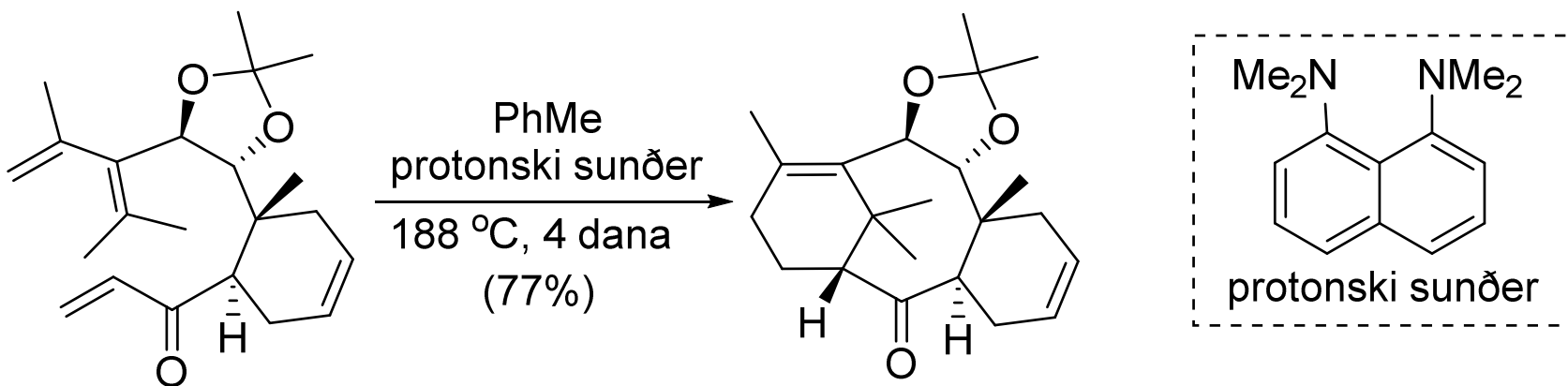
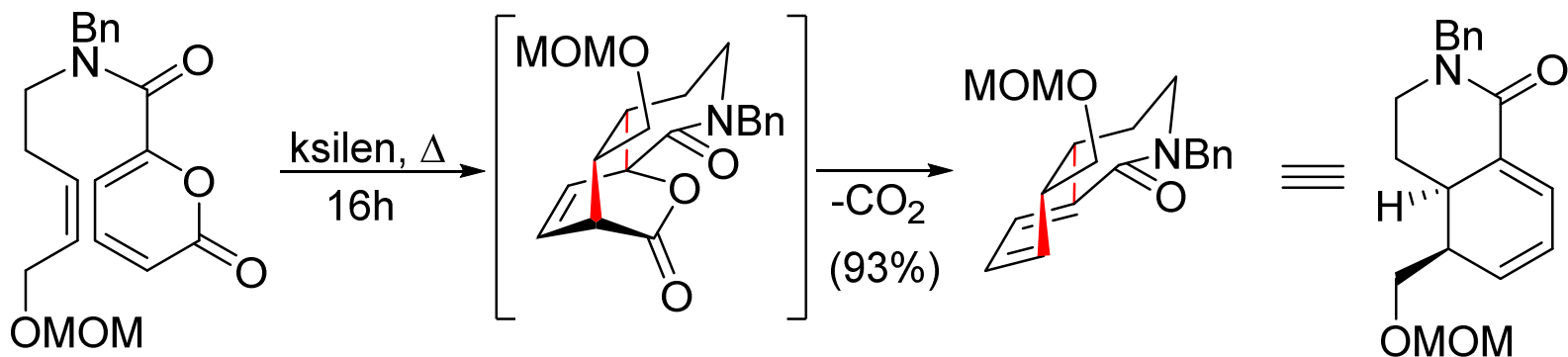
1.1.4. Intramolekulska *Diels-Alder*-ova reakcija (IMDA)



Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.4. Intramolekulska *Diels-Alder*-ova reakcija (IMDA)



Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

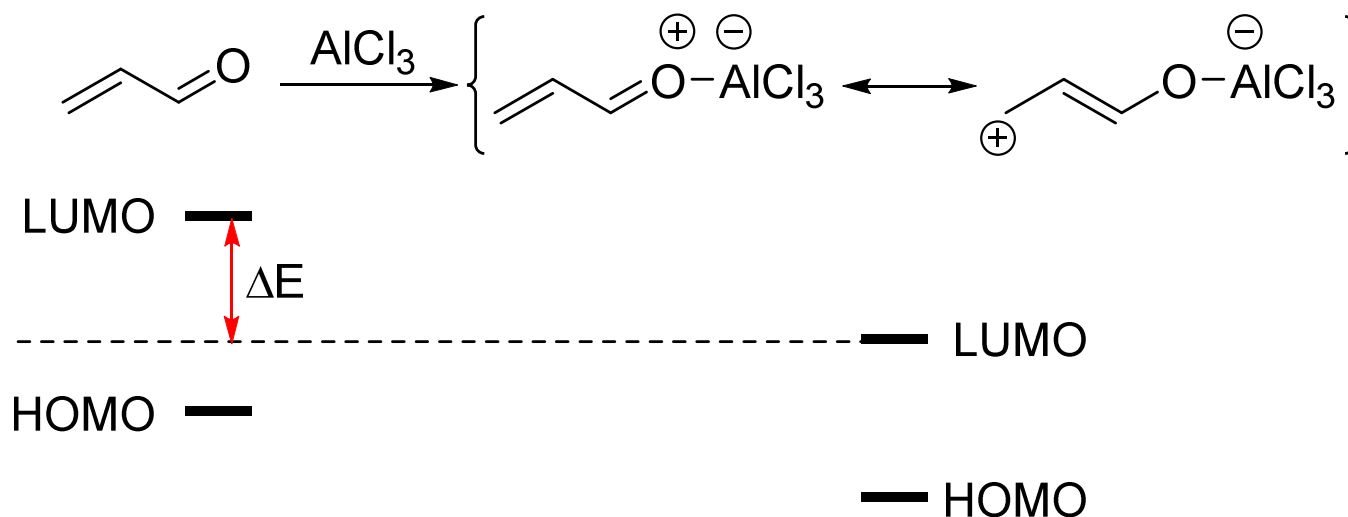
1.1.5. Ubrzavanje *Diels-Alder*-ove reakcije

1. Kataliza *Lewis*-ovim kiselinama
2. Izvođenje reakcije pod visokim pritiskom
3. Izvođenje reakcije u vodi
4. Primena ultrazvuka

Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.5.1. Ubrzavanje *Diels-Alder*-ove reakcije: kataliza *Lewis*-ovim kiselinama



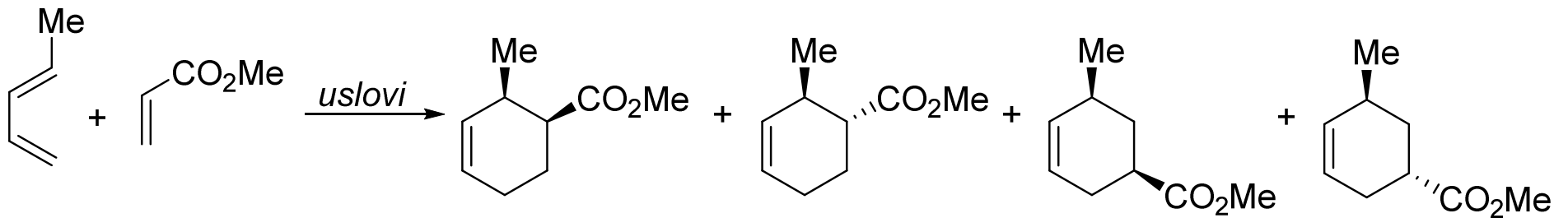
Lewis-ove kiseline ubrzavaju *Diels-Alder*-ovu reakciju snižavanjem energije LUMO orbitale dienofila, obezbeđujući time bolje preklapanje sa HOMO orbitalom diena \Rightarrow niža energija aktivacije.

Najčešće korišćene *Lewis*-ove kiseline: AlCl_3 , EtAlCl_2 , Et_2AlCl , TiCl_4 , SnCl_4 , ZnCl_2 , BF_3 , $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$...

Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.5.1. Ubrzavanje *Diels-Alder*-ove reakcije: kataliza *Lewis*-ovim kiselinama



25 °C, 1680 h	(53%)	45	:	39	:	11	:	5
10-20 °C, 3h	(50%)	93	:	5	:	2	:	0,1
0,15 ekv AlCl_3								

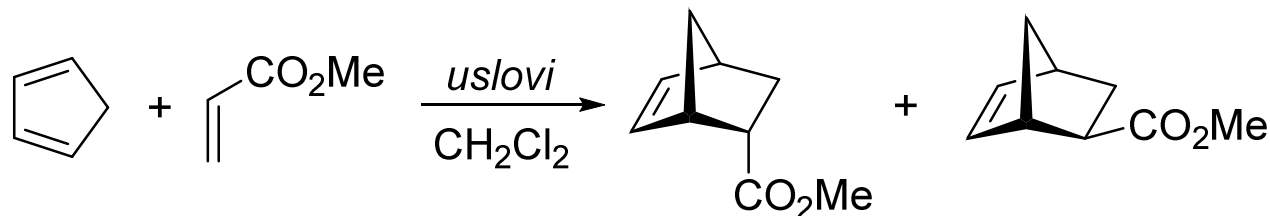
Lewis-ove kiseline:

- skraćuju reakciono vreme
- omogućavaju izvođenje reakcije na nižim temperaturama
- povišavaju prinos
- poboljšavaju regioselektivnost (*o*- i *p*-)
- poboljšavaju stereoselektivnost (*endo*)

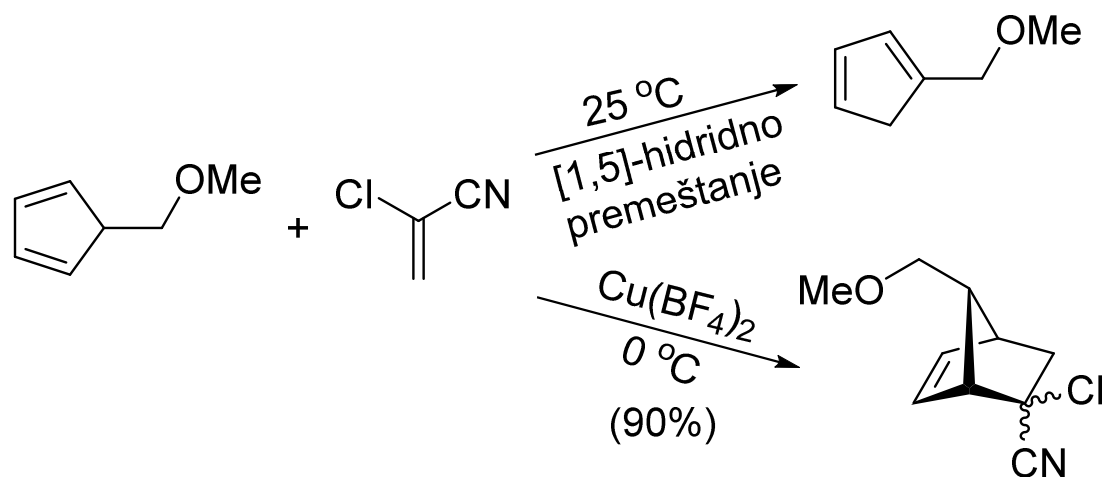
Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.5.1. Ubrzavanje *Diels-Alder*-ove reakcije: kataliza *Lewis*-ovim kiselinama



Bez aditiva	(22-51%)	82	:	12
AlCl_3 (0,1 ekv), 0°C	(79-91%)	96	:	4
AlCl_3 (0,1 ekv), -70°C	(67-72%)	99	:	1



Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.5.2. Ubrzavanje *Diels-Alder*-ove reakcije: primena visokog pritiska

Reakcije koje se odvijaju u tečnoj fazi ubrzavaju se povišenjem pritiska ako:

1. opada broj molekula u reakciji (DA)
2. reakcija se odvija preko cikličnog prelaznog stanja (DA)
3. reakcija se odvija preko dipolarnog prelaznog stanja

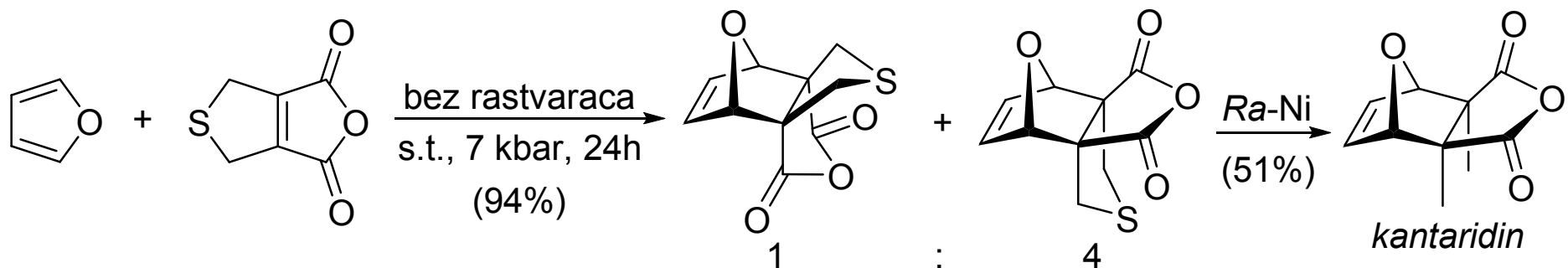
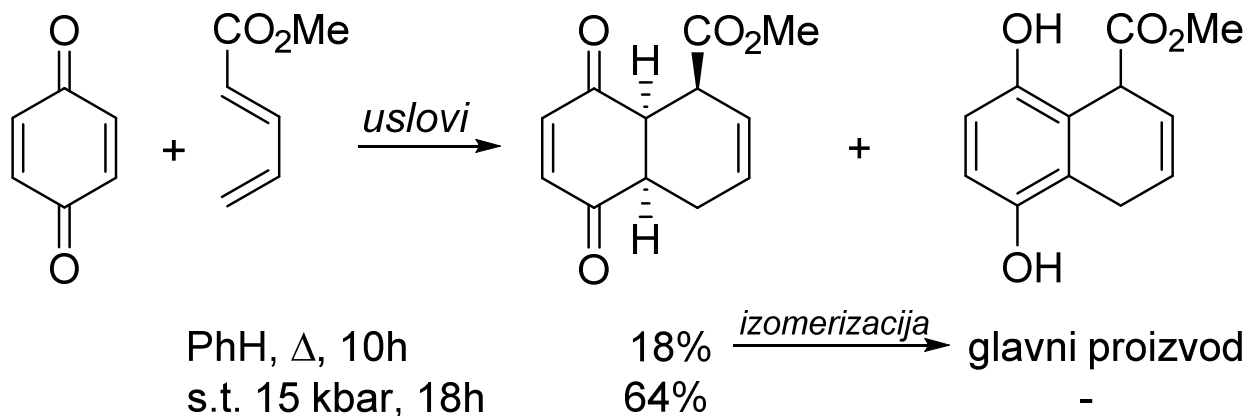
Diels-Alder-ova reakcija ima visoku negativnu aktivacionu zapreminu Δv^\ddagger , tj. zapremina prelaznog stanja dosta je manja od zapremine reaktanata, a samo je malo manja od zapremine proizvoda \Rightarrow reakcija se može ubrzati povišenjem pritiska.

- Pritisci koji se primenjuju: 5 – 50 kbar.
- Potrebna je specijalizovana i skupa oprema.
- Mora se voditi računa o porastu viskoziteta i tačke topljenja rastvarača (CH_2Cl_2 , PhMe, Et_2O , bez rastvarača).

Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

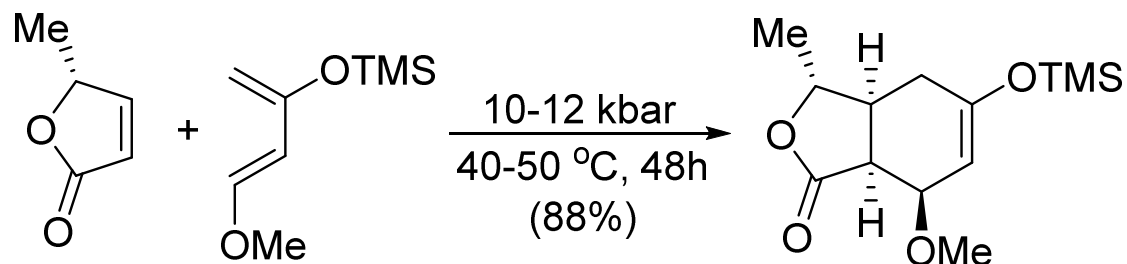
1.1.5.2. Ubrzavanje *Diels-Alder*-ove reakcije: primena visokog pritiska



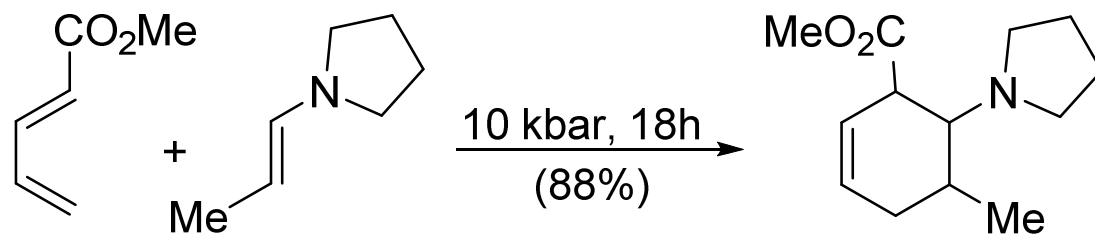
Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.5.2. Ubrzavanje *Diels-Alder*-ove reakcije: primena visokog pritiska



Usled slabe reaktivnosti angeličnog laktona, reakcija se na sobnoj temperaturi ne dešava. Pored toga, dien je termički nestabilan i osetljiv prema *Lewis*-ovim kiselinama, pa se reakcija ne može ubrzati zagrevanjem ili dodatkom LA \Rightarrow jedini način je povišenjem pritiska.



Cikloadicije

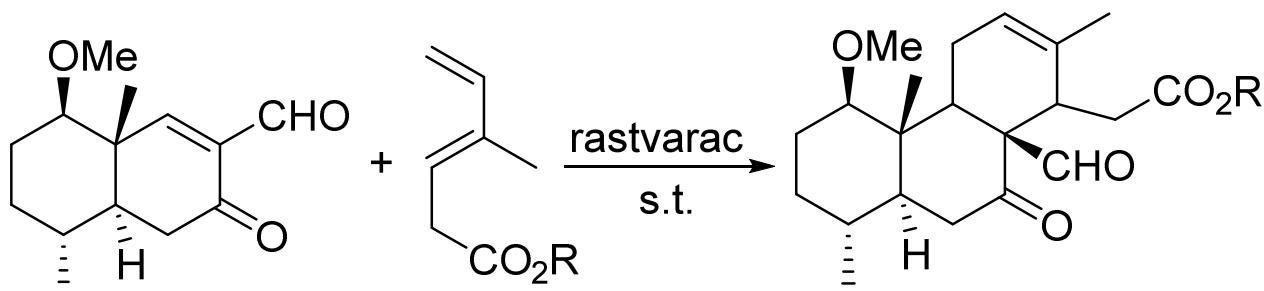
1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.5.3. Ubrzavanje *Diels-Alder*-ove reakcije: izvođenje reakcije u vodi

Hidrofobni organski reaktanti (dien i dienofil) se u vodenoj sredini asosuju zahvaljujući hidrofobnom efektu, što dovodi do efektivnog povišenja koncentracije reaktanata, pa time i brzine reakcije.



<i>rastvarac</i>	<i>rel. brzina</i>
izo-oktan	1
MeOH	12,7
H ₂ O	742
H ₂ O/LiCl	1818



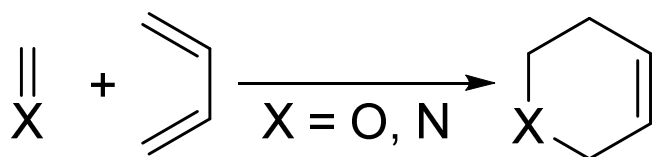
<i>R</i>	<i>rastvarac</i>	<i>vreme</i>	<i>prinos</i>
Et	PhH	288 h	52%
Et	H ₂ O	168 h	82%
Na	H ₂ O	5 h	100%

Cikloadicije

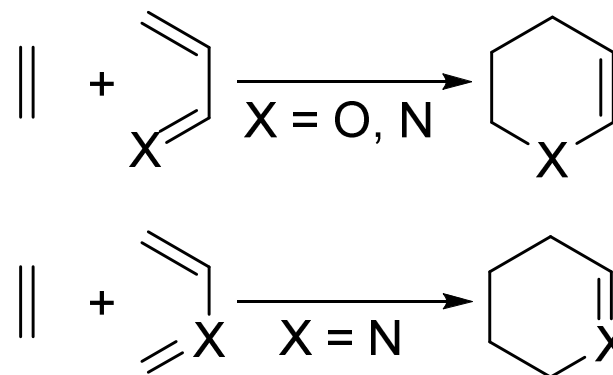
1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.6. Hetero-*Diels-Alder*-ova reakcija

heterodienofil



heterodien



X = O: oksa-*Diels-Alder*-ova reakcija (dobijanje dihidropirana)

X = N: aza-*Diels-Alder*-ova reakcija (dobijanje tetrahidropiridina)

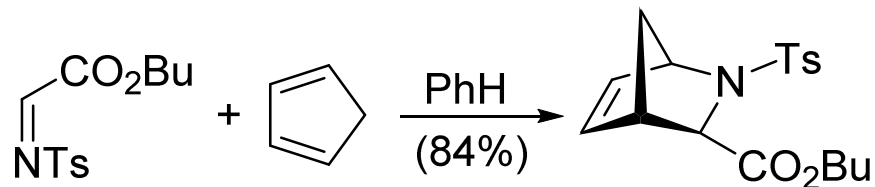
Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

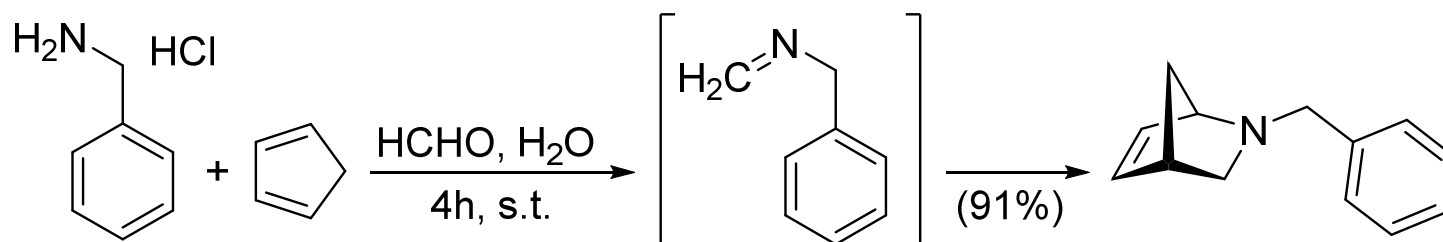
1.1.6.1. Hetero-*Diels-Alder*-ova reakcija: heterodienofili

- Azotni heterodienofili:

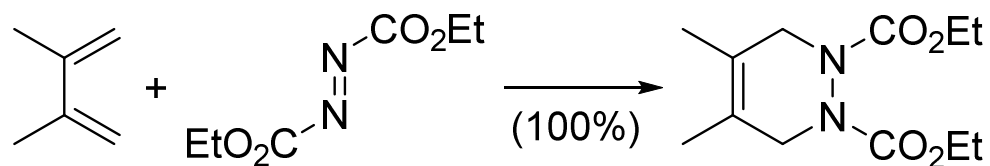
- imidi



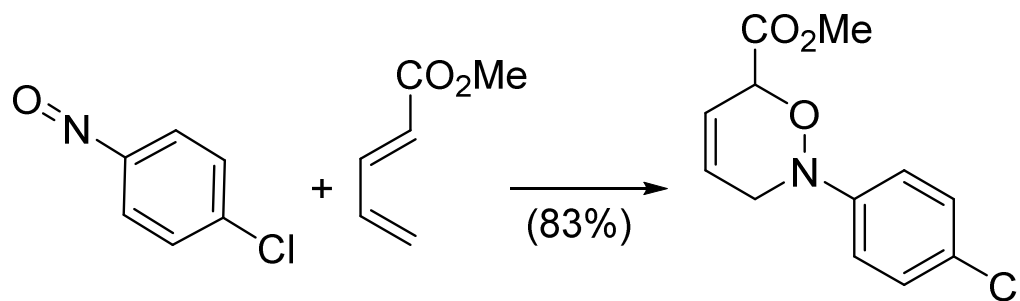
- imini



- azodikarboksilati



- nitrozobenzeni



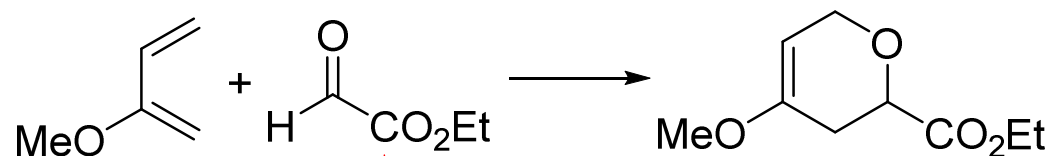
Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

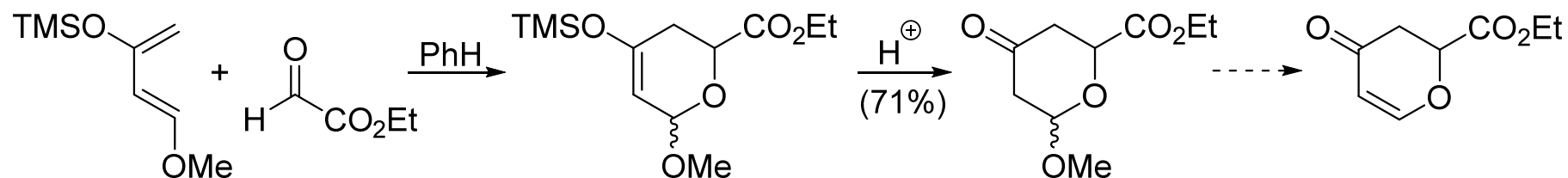
1.1.6.1. Hetero-*Diels-Alder*-ova reakcija: heterodienofili

- Kiseonični heterodienofili:

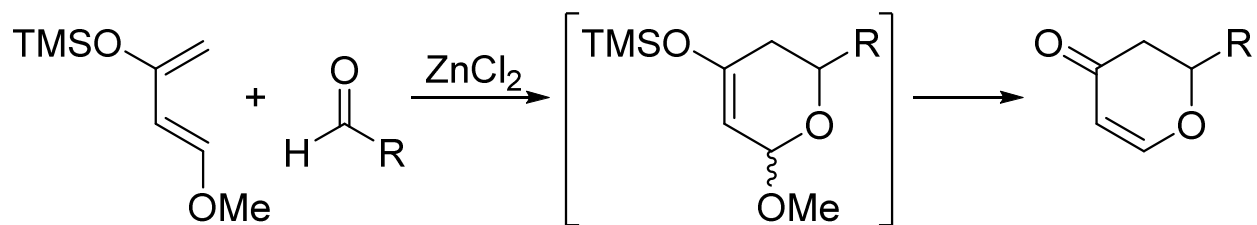
- *aldehidi*



el. privlačna grupa ubrzava reakciju



Sa neaktiviranim aldehidima reakcija se mora katalizovati *Lewis*-ovom kiselinom:



R = H, alkil, alkenil, aril, itd.

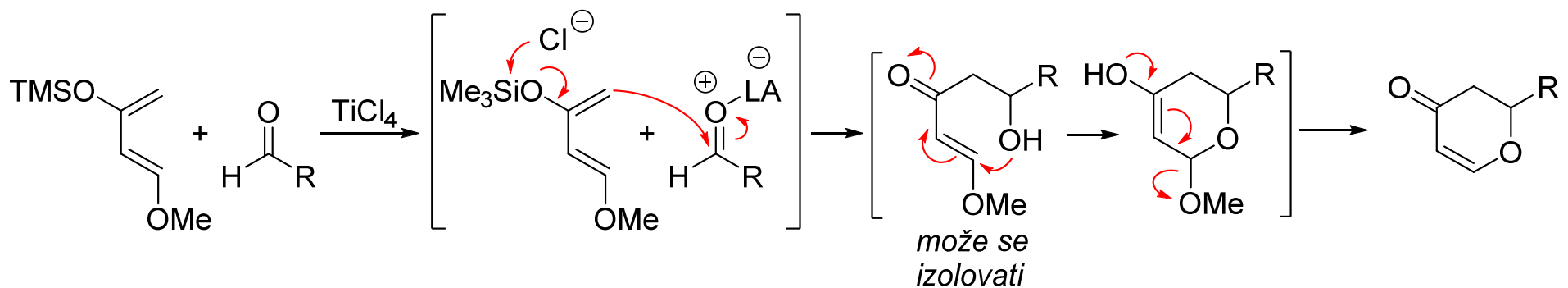
Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.6.1. Hetero-*Diels-Alder*-ova reakcija: heterodienofili

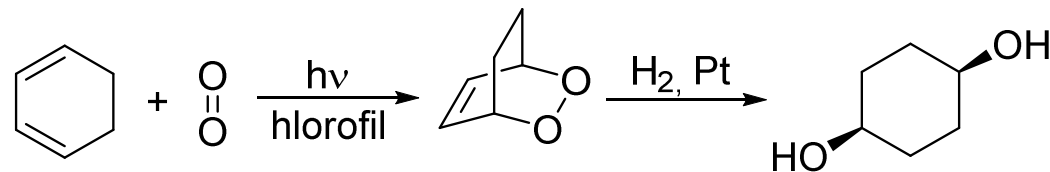
- Kiseonični heterodienofili:

Reakcija aldehida sa *Danishefsky*-jevim dienom može se odvijati alternativnim mehanizmom - *Mukaiyama* aldol/*Michael*-ova adicija, a ovaj reakcioni put naročito je izražen ukoliko se kao *Lewis*-ova kiselina koristi TiCl_4 :



- kiseonik

U *Diels-Alder*-ovoj reakciji diena sa singletnim kiseonikom nastaju hidroperoksidi:



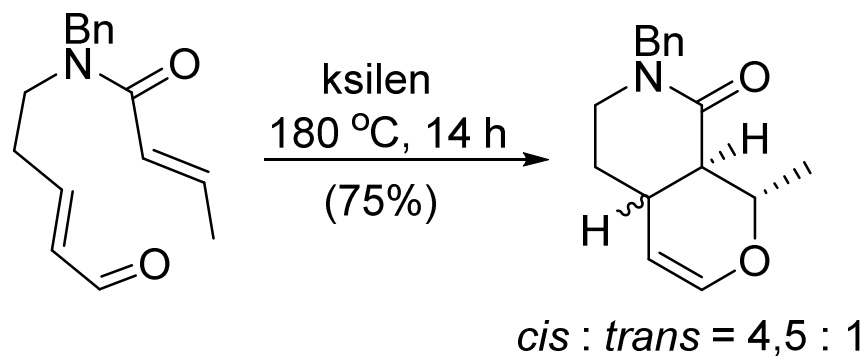
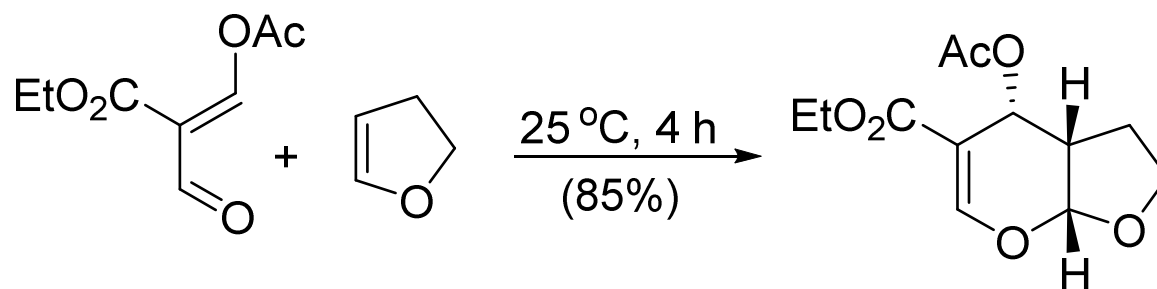
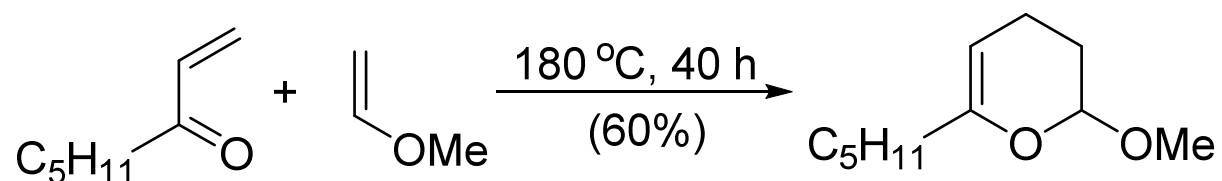
Senzibilizator: hlorofil, hematoporfirin, metilensko plavo, eozin, bengalsko crveno...

Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.6.2. Hetero-*Diels-Alder*-ova reakcija: heterodieni

- Kiseonični heterodieni:

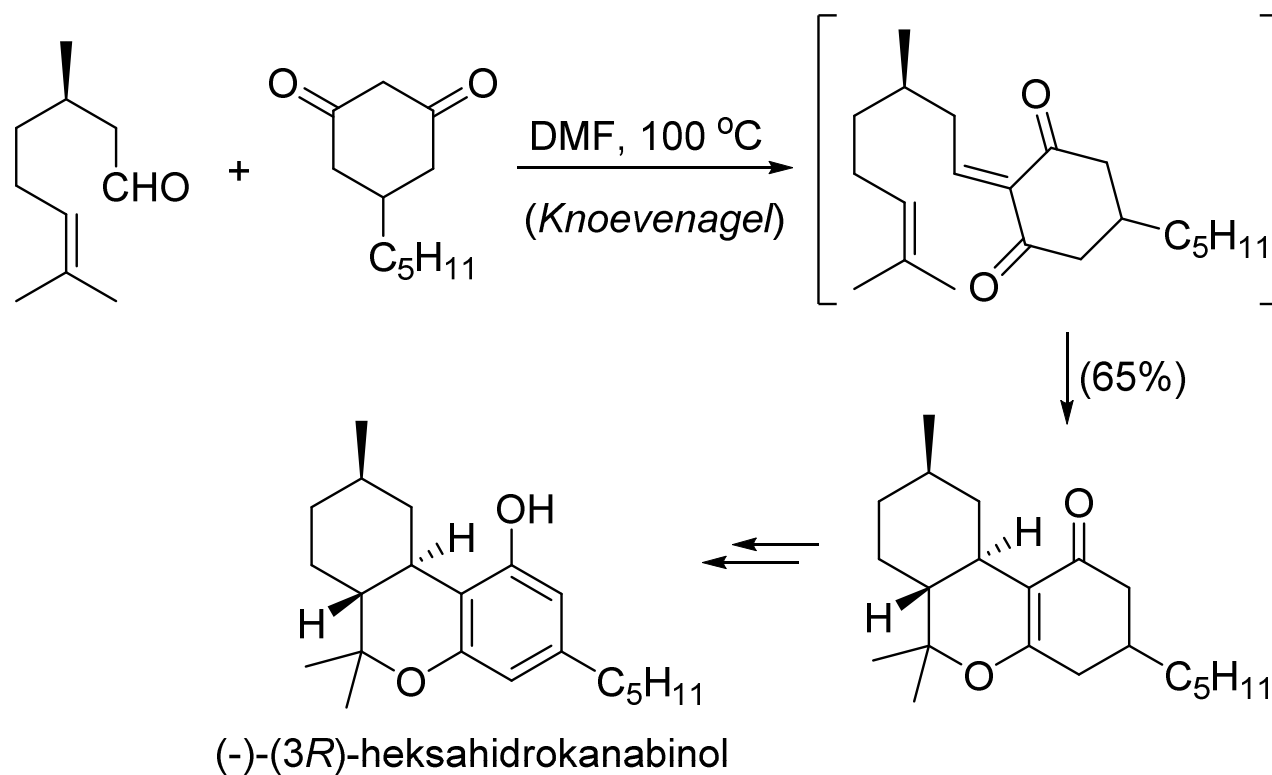


Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.6.2. Hetero-*Diels-Alder*-ova reakcija: heterodieni

- Kiseonični heterodieni:

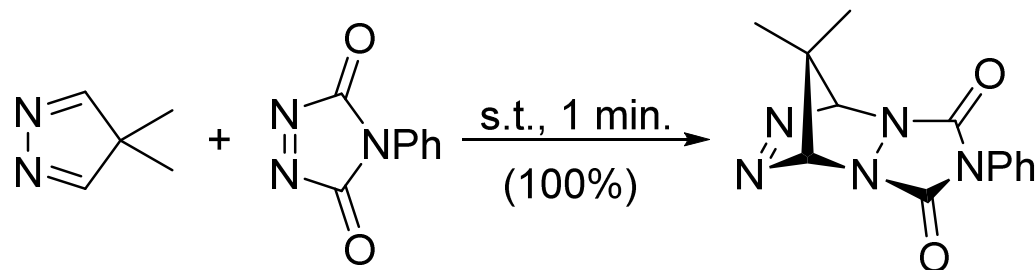
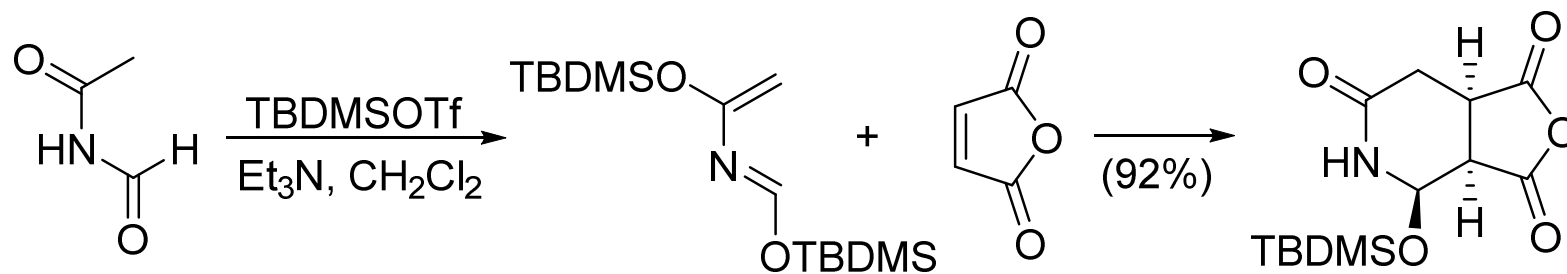
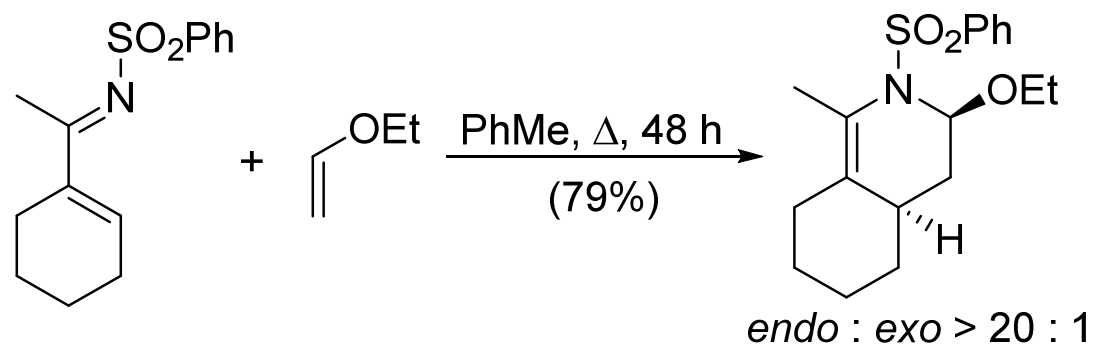


Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.6.2. Hetero-*Diels-Alder*-ova reakcija: heterodieni

- Azotni heterodieni:



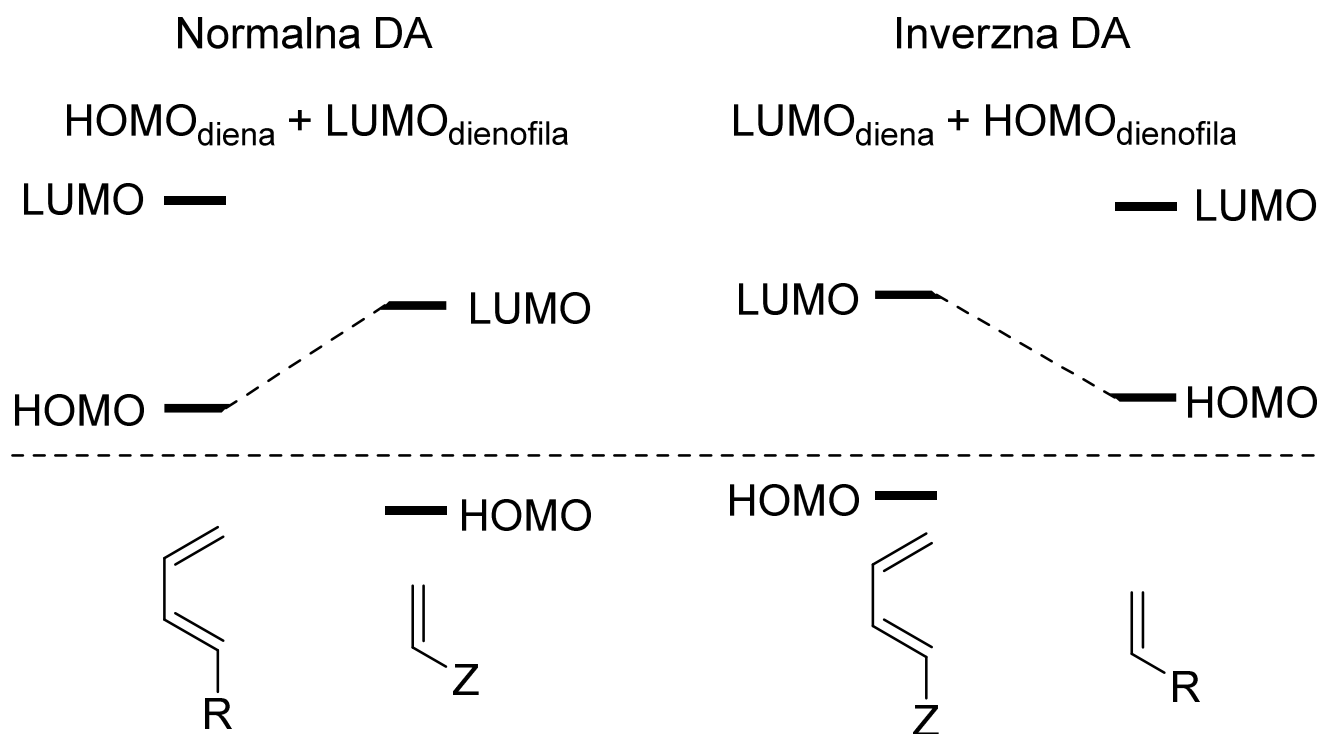
Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.6.2. Hetero-*Diels-Alder*-ova reakcija: heterodieni

- Mehanistički aspekti:

Konjugovani ketoni, kao i konjugovani imini, elektronski su osiromašeni i reaguju sa elektron-bogatim dienofilima na takav način da dolazi do preklapanja LUMO orbitale diena i HOMO orbitale dienofila - *Diels-Alder*-ova reakcija sa inverznim elektronskim zahtevima (*inverse electron demand Diels-Alder reaction, IEDDA*):

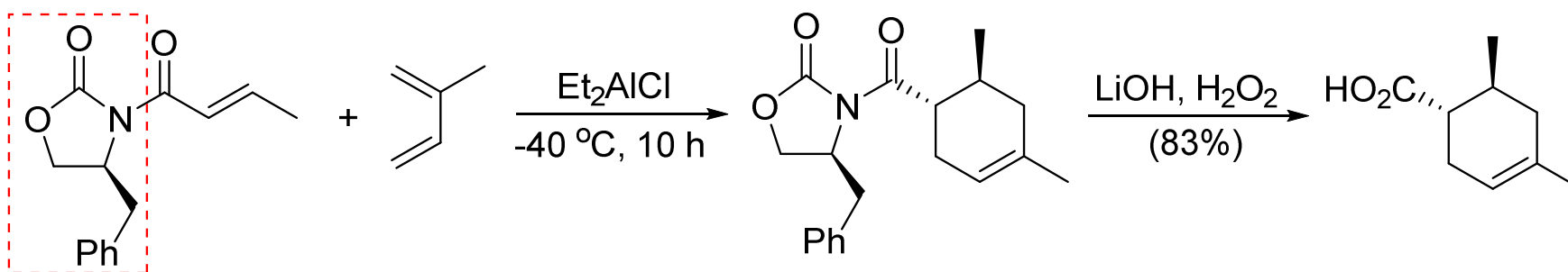


Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

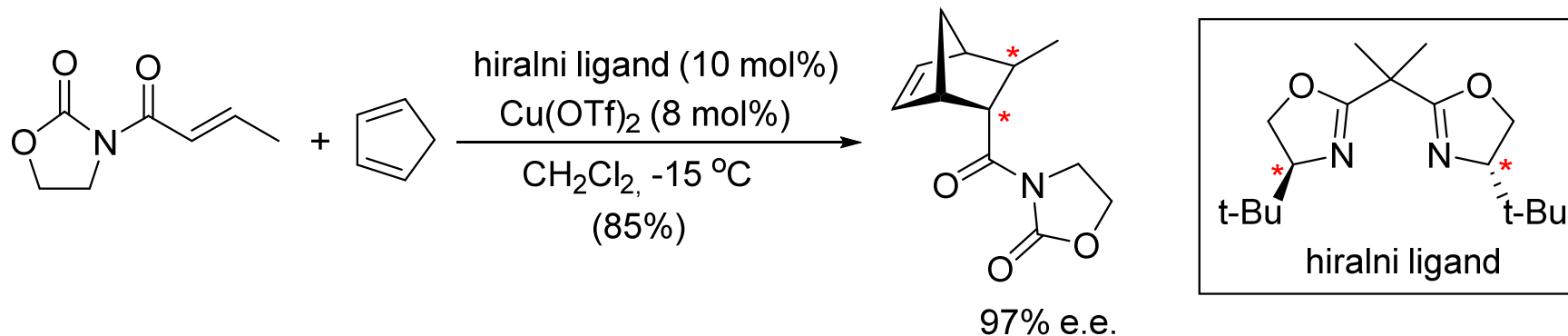
1.1.7. Asimetrične *Diels-Alder*-ove reakcije

- stehiometrijske (hiralni induktor je sastavni deo molekula):



Evans-ov "hiralni dodatak"
izveden iz optički čistog Phe

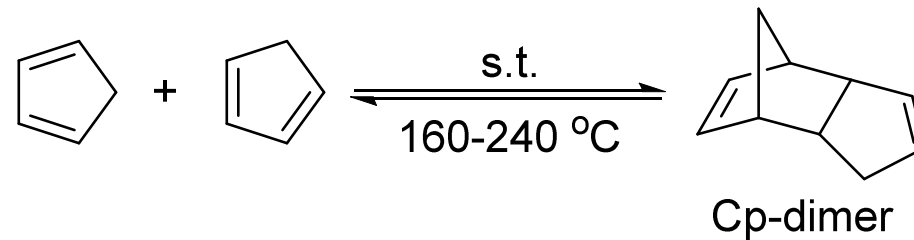
- katalitičke (eksterni hiralni ligand):



Cikloadicije

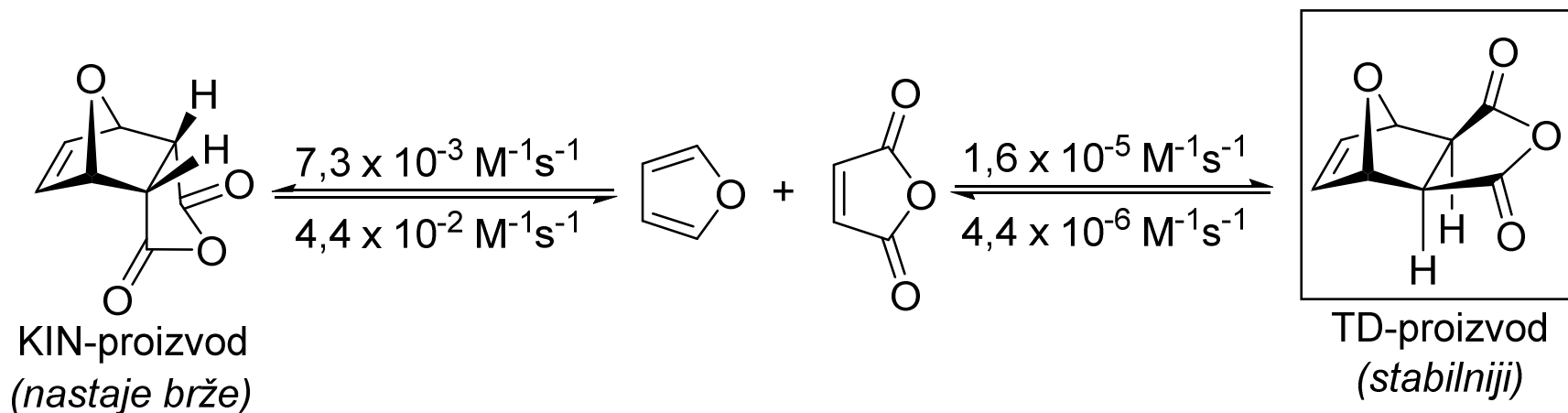
1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.8. Retro-*Diels-Alder*-ova reakcija



Ciklopentadien-monomer stabilan je na sobnoj temperaturi svega par sati, a njegovo dobijanje vrši se neposredno pred upotrebom, krakovanjem ciklopentadien-dimera.

Retro-*Diels-Alder*-ova reakcija se obično dešava na povišenoj temperaturi, ali može biti spontana i na sobnoj:

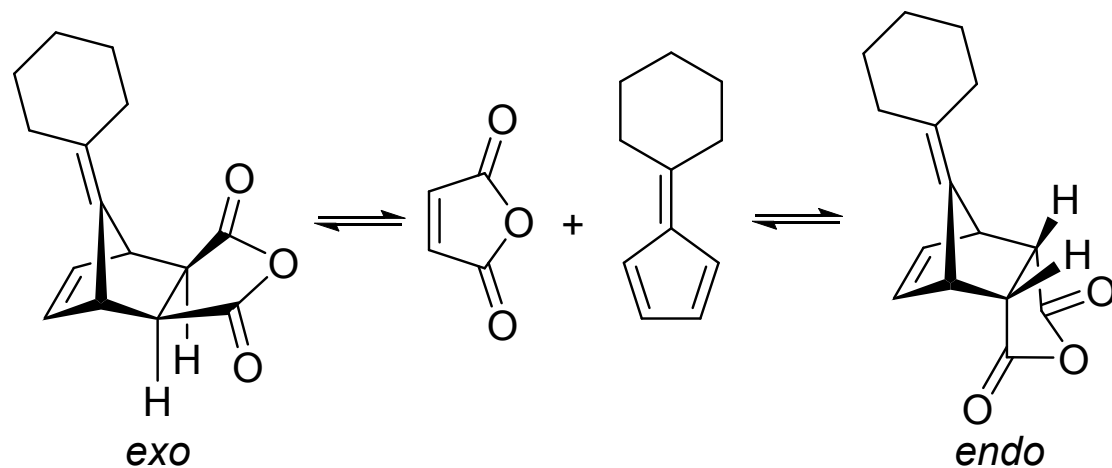


Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.8. Retro-*Diels-Alder*-ova reakcija

Duža reakciona vremena i povišena temperatura mogu dovesti do neočekivanog stereochemijskog ishoda reakcije - nastana *exo*-proizvoda:



s.t.

50 °C, 10 min.

50 °C, 60 min.

endo : *exo* = 100 : 0

endo : *exo* = 20 : 80

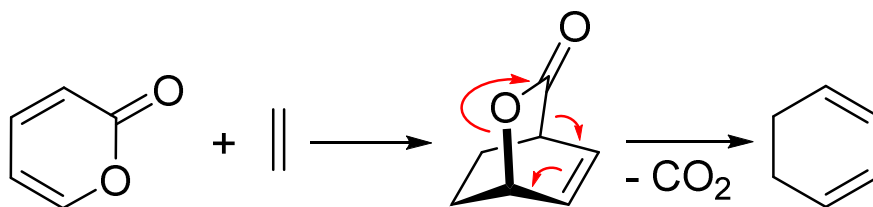
endo : *exo* = 3 : 97

Cikloadicije

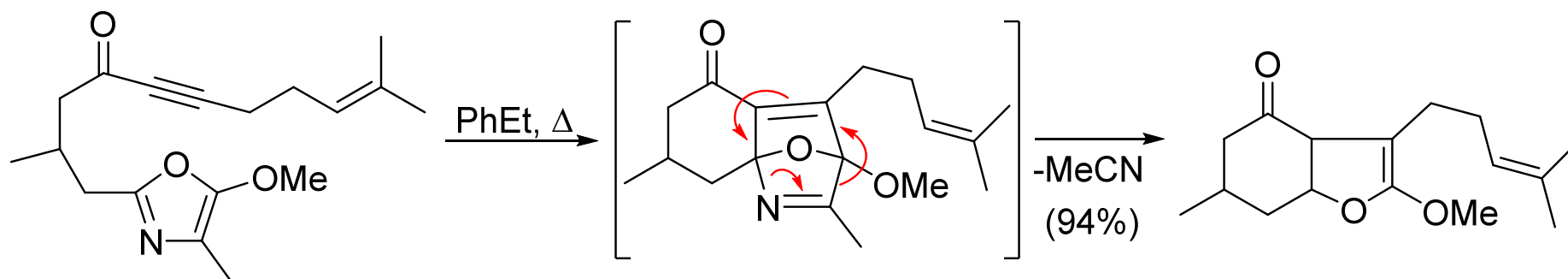
1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

1.1.8. Retro-*Diels-Alder*-ova reakcija

Reakcija razlaganja proizvoda *Diels-Alder*-ove reakcije pirona sa dienofilima jedan je od primera retro-*Diels-Alder*-ove reakcije



Za većinu ovih reakcija vučna sila je eliminacija malog, stabilnog i lako-isparljivog molekula (CO_2 , N_2 , O_2 , HCN , MeCN).

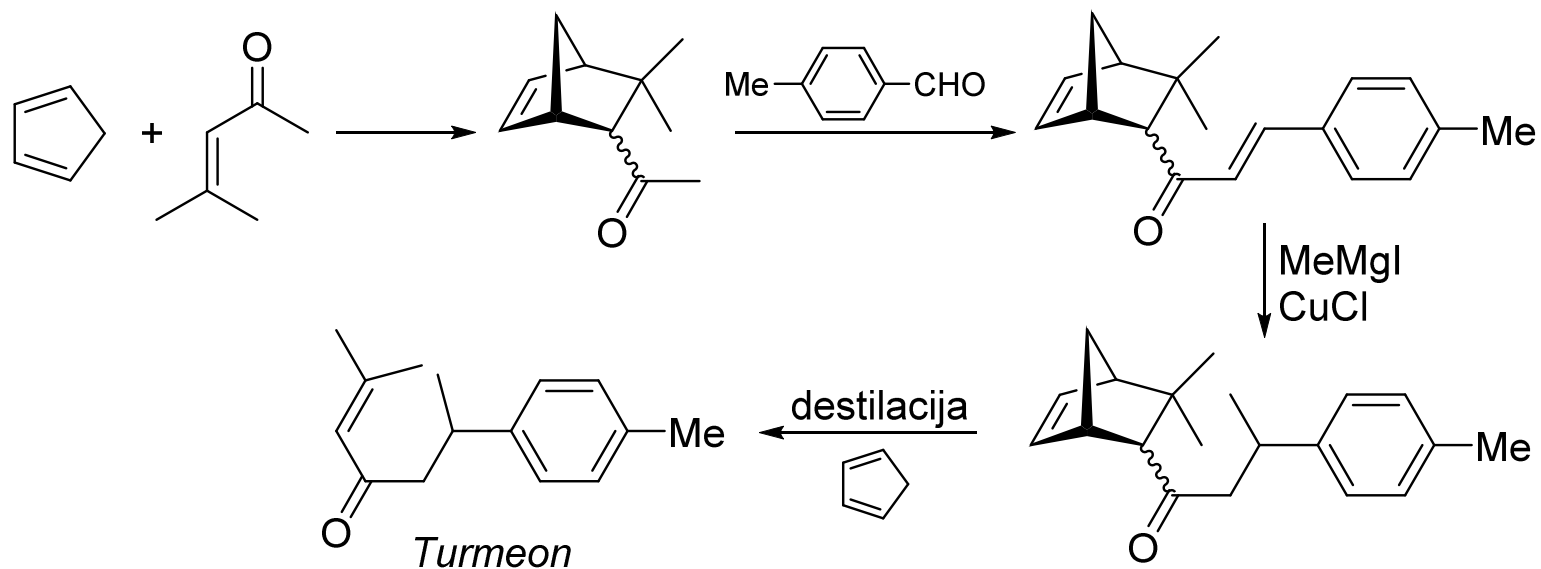
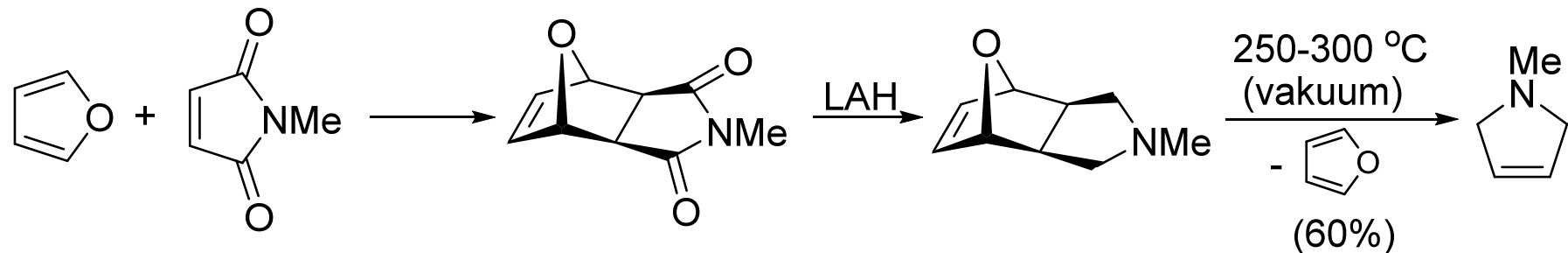


Cikloadicije

1.1. [4+2] cikloadicije: *Diels-Alder*-ova reakcija

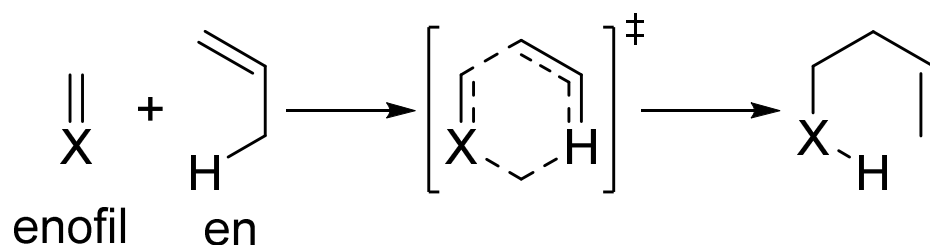
1.1.8. Retro-*Diels-Alder*-ova reakcija

Sekvenca *Diels-Alder*-ova reakcija-retro-*Diels-Alder*-ova reakcija koristi se u organskoj sintezi i za privremenu zaštitu dvostruke veze:



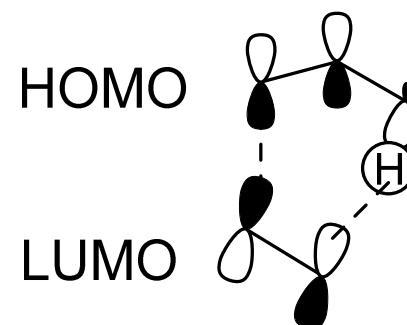
Cikloadicije

1.2. [4+2] cikloadicije: enske reakcije



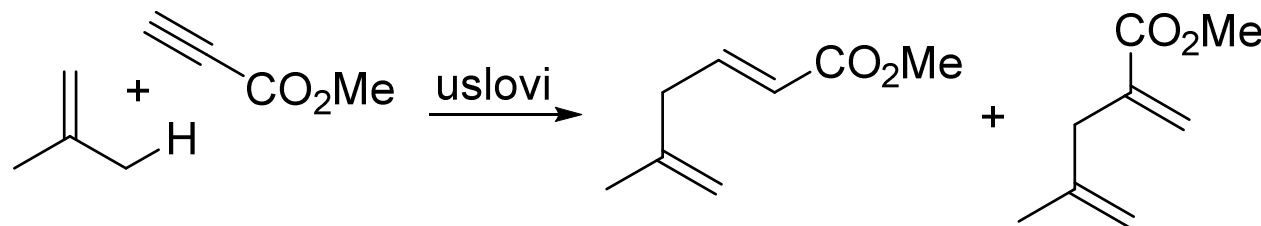
enofil: C=C, C=O, C=N, N=N, O=O

en: alken, alkin, alen



Koncertovan mehanizam koji obuhvata šestočlano prelazno stanje karakterističan je uglavnom za nepolarne C=C enofile (bez prisutnih elektron-privlačnih grupa).

Usled velike energetske razlike između HOMO orbitale enske komponente i LUMO orbitale enofila, “sve-ugljenične” enske reakcije su relativno retke i zahtevaju energične reakcione uslove i/ili prisustvo katalizatora:



$t = 220^\circ\text{C}$

47%

3%

$t = 25^\circ\text{C}, \text{AlCl}_3$

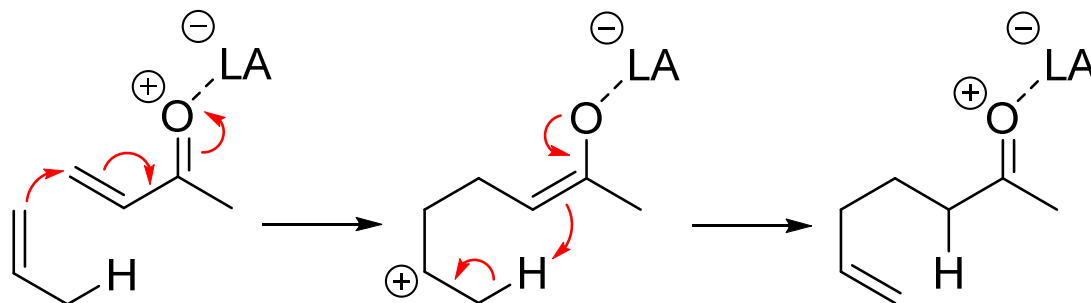
61%

-

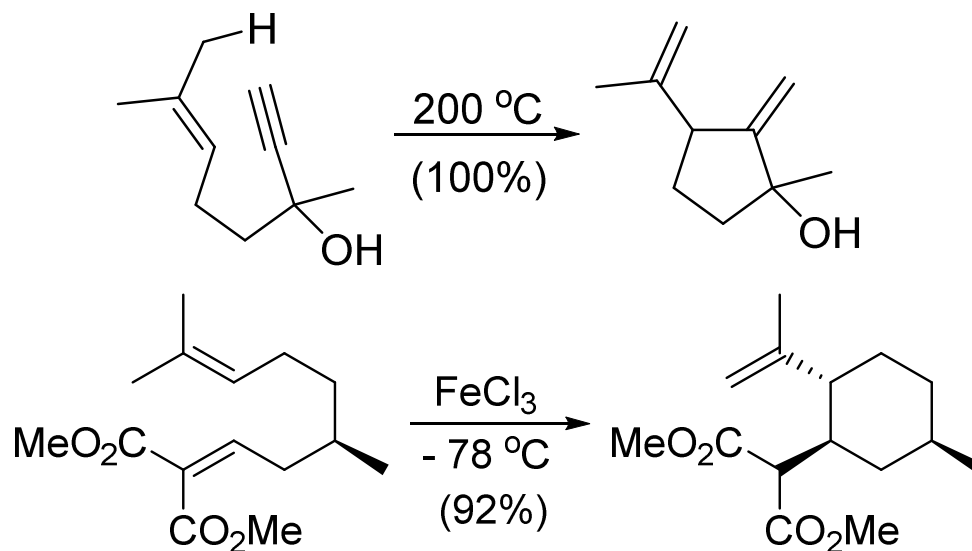
Cikloadicije

1.2. [4+2] cikloadicije: enske reakcije

Elektron-deficitarni alkeni mogu reagovati postepenim mehanizmom (ili koncertovanim mehanizmom sa polarnim prelaznim stanjima), naročito u prisustvu *Lewis*-ovih kiselina (LA), obično uz poboljšanje regioselektivnosti:



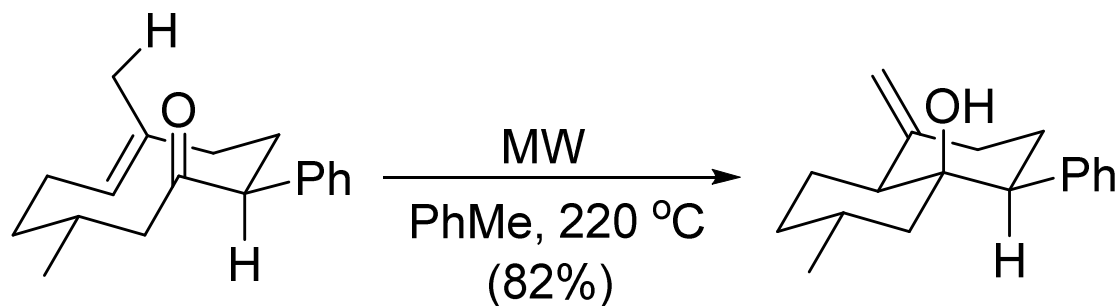
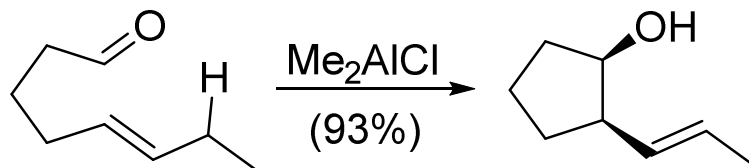
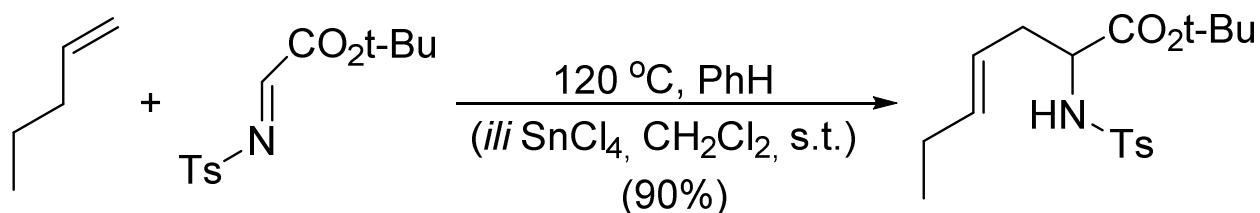
Intramolekulske enske reakcije se odvijaju lakše i brže iz entropijskih razloga i imaju veću primenu u sintezi:



Cikloadicije

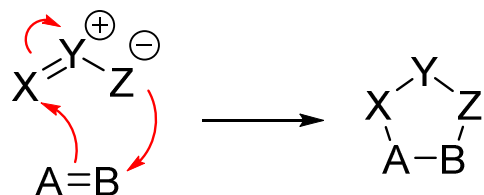
1.2. [4+2] cikloadicije: enske reakcije

Hetero-enske reakcije (X = O, N) se uglavnom odvijaju postepenim mehanizmom, uz efikasniju katalizu *Lewis*-ovim kiselinama i pod blažim reakcionim uslovima \Rightarrow značajnija primena u sintezi:



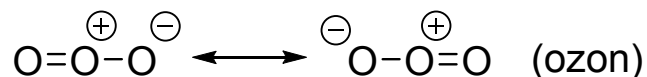
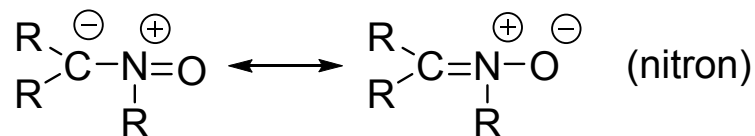
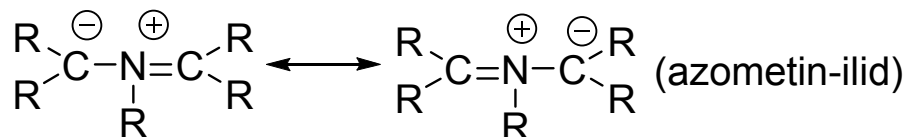
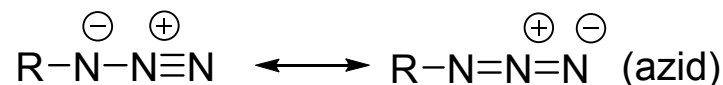
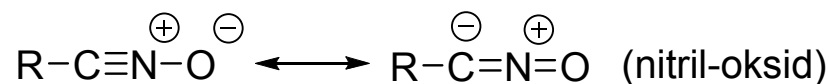
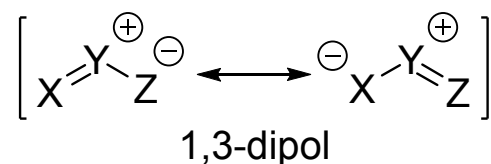
Cikloadicije

1.3. [4+2] cikloadicije: 1,3-dipolarne cikloadicije (*Huisgen*-ova reakcija)



Reakcija se odvija usklađenim (koncertovanim) mehanizmom.

A=B dipolarofil
(uglavnom alkeni i alkini)



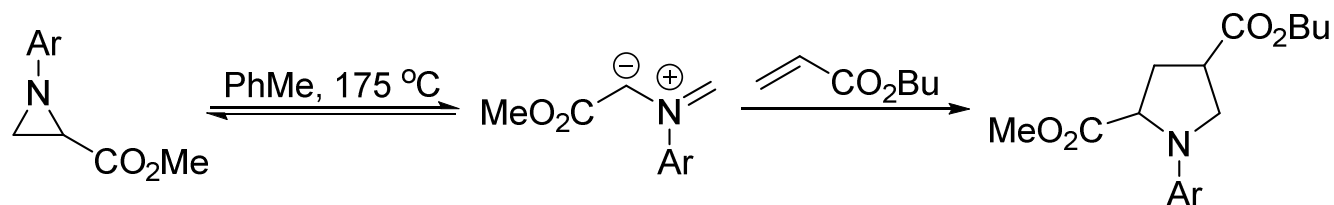
Cikloadicije

1.3. [4+2] cikloadicije: 1,3-dipolarne cikloadicije

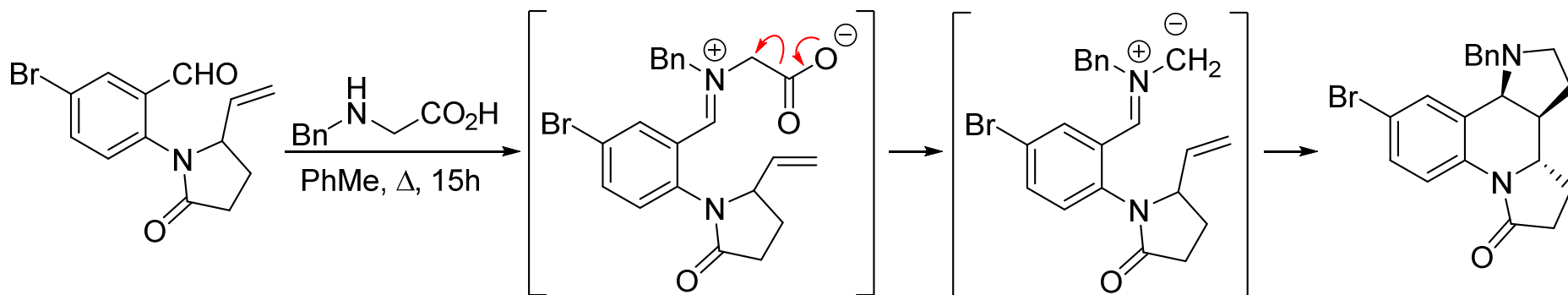
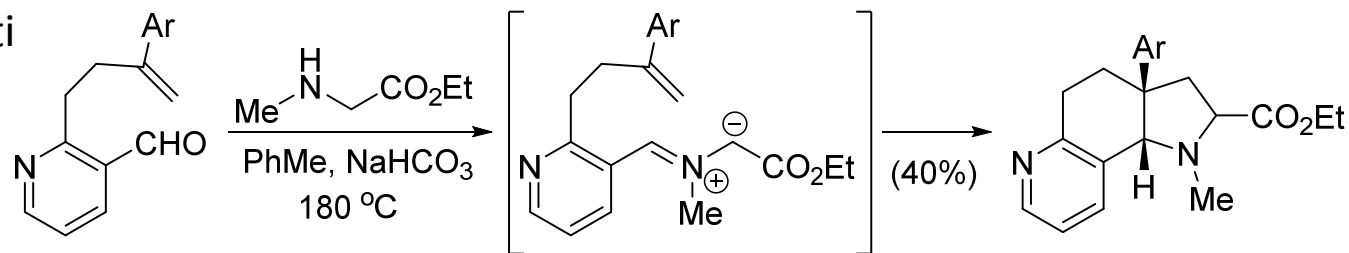
- Azometin-ilid: dobijanje pirolidina

Azometin-ilidi su nestabilni, ne mogu se izolovati i pripremaju se *in situ*.

Azometin-ilidi se mogu generistai pirolizom ili fotolizom aziridina:



Azometin-ilidi mogu nastati i reakcijom aldehida sa sekundarnim aminom, u prisustvu baze:

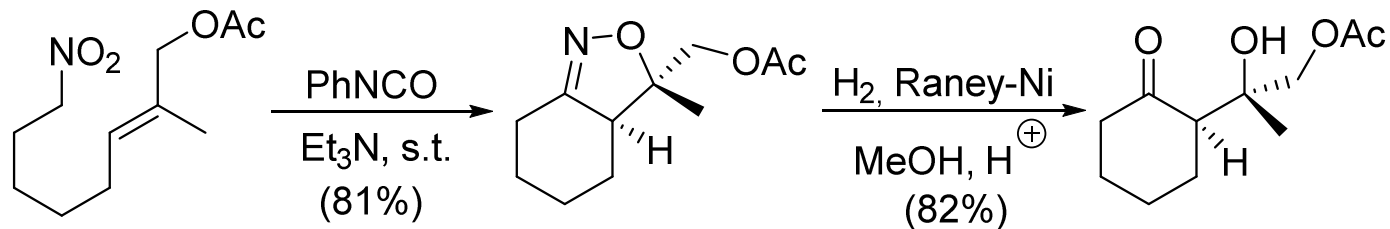


Cikloadicije

1.3. [4+2] cikloadicije: 1,3-dipolarne cikloadicije

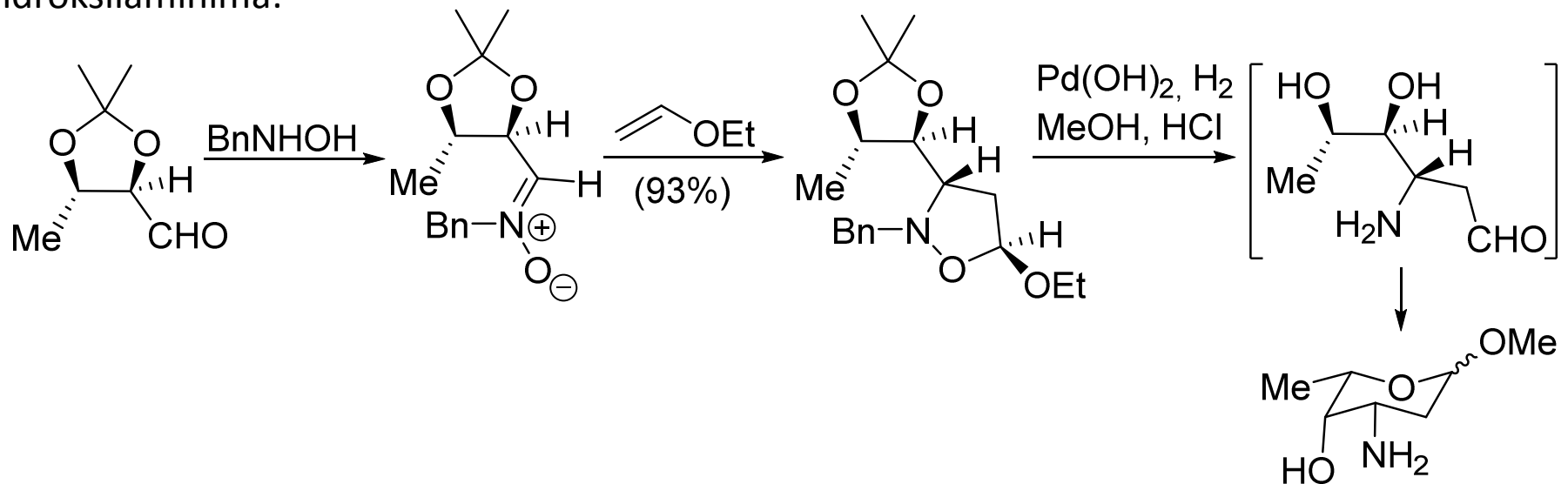
- Nitril-oksidi: dobijanje Δ^2 -izoksazolina

Nitril-oksidi se pripremaju *in situ*, npr. dehidratacijom nitro-alkana (pomoću fenil-izocijanata).



- Nitroni: dobijanje izoksazolidina

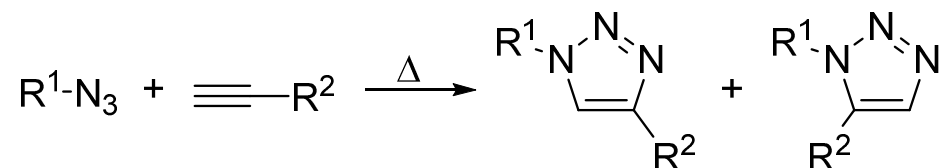
Nitroni se mogu izolovati ili pripremati *in situ*, npr. reakcijom aldehida sa monosupstituisanim hidroksilaminima:



Cikloadicije

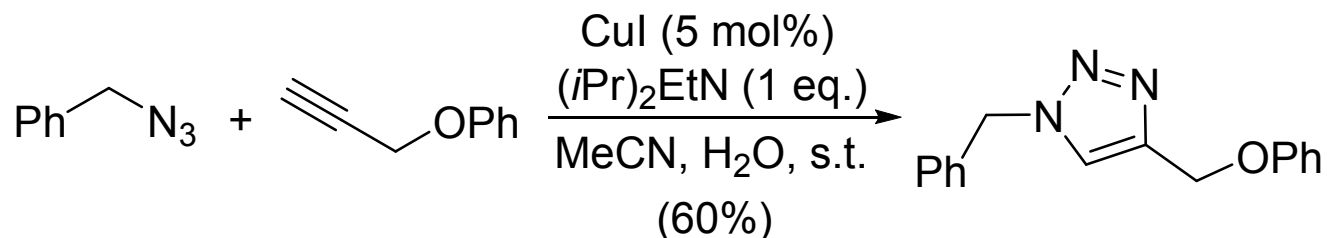
1.3. [4+2] cikloadicije: 1,3-dipolarne cikloadicije

- Azidi: “klik-hemija” (Click chemistry); dobijanje triazola:



Visoka temperatura i odsustvo regioselektivnosti predstavljaju glavni nedostatak ove reakcije:

⇒ Korišćenjem Cu^+ katalizatora reakcija se odvija znatno brže, pod blagim reakcionim uslovima i uz visoku regioselektivnost.

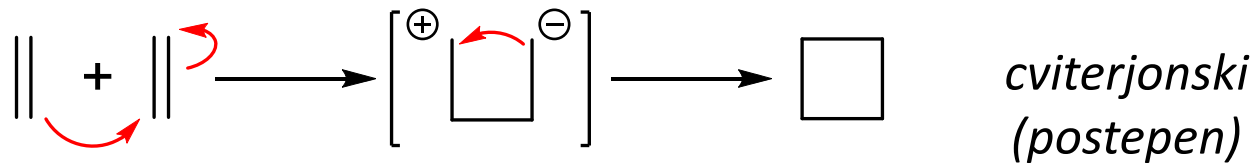
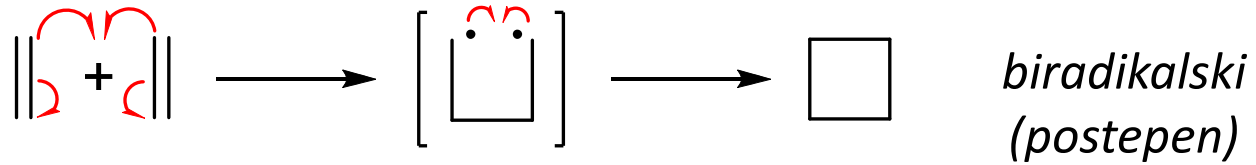
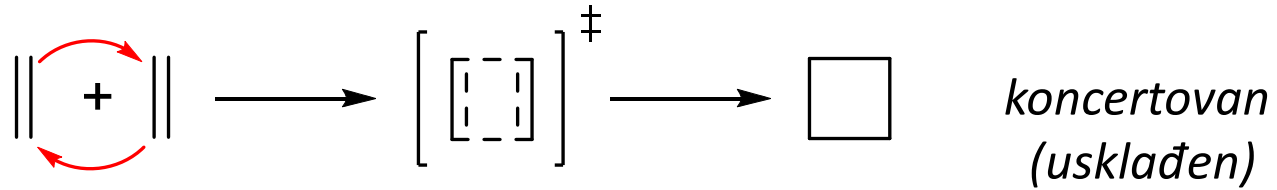


Ova reakcija je:

- *biokompatibilna*: izvodi se u vodenoj sredini, tj. pod fiziološkim uslovima;
- *bioortogonalna*: može se odvijati u živim sistemima bez uticaja na fiziološke procese (azidi i acetileni obično nisu prisutni u živim sistemima).

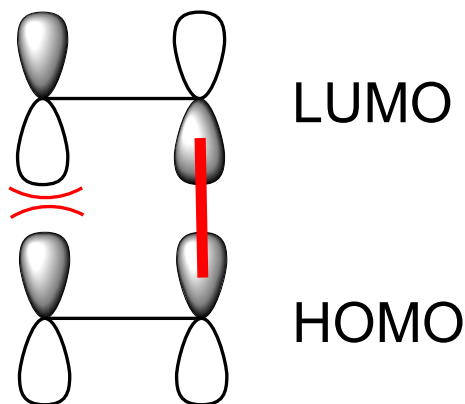
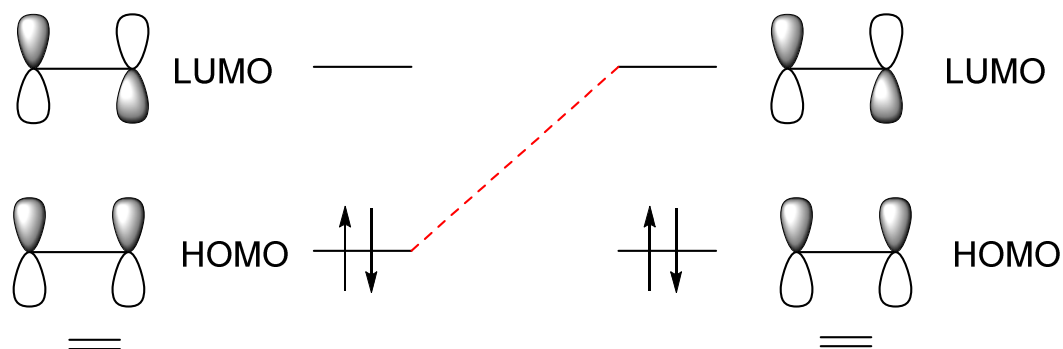
Cikloadicije

2. [2+2] cikloadicije

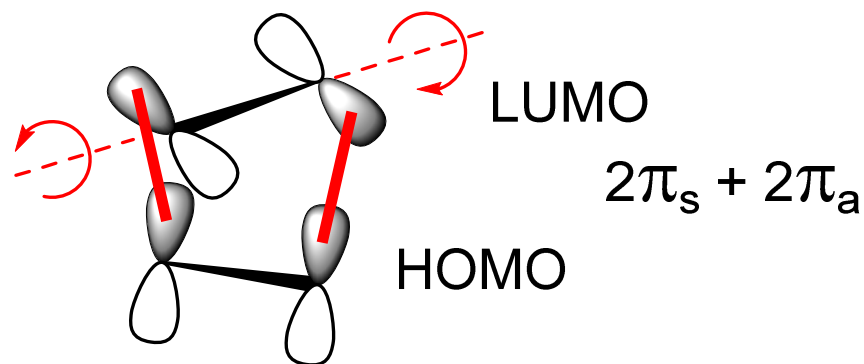


Cikloadicije

2.1. [2+2] cikloadicije: termičke



suprafacijalno
simetrijski
zabranjeno



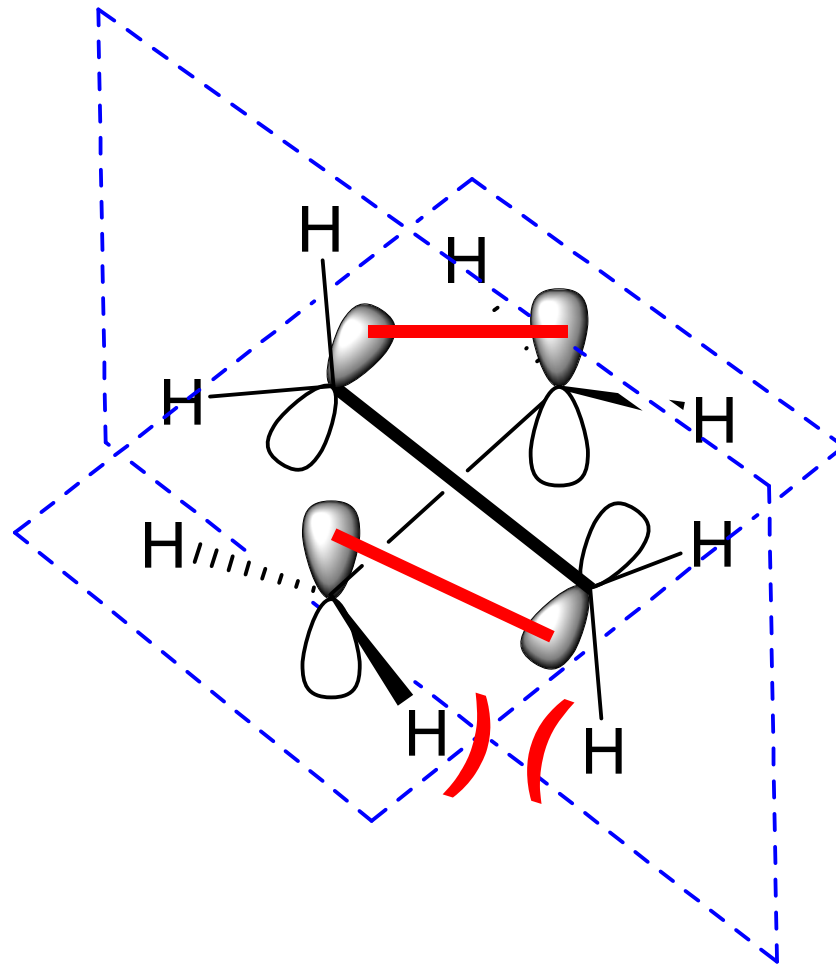
antarafacijalno
simetrijski
dozvoljeno

Suprafacijalno: formiranje C-C veza sa iste strane π -sistema

Antarafacijalno: formiranje C-C veza sa suprotnih strana π -sistema

Cikloadicije

2.1. [2+2] cikloadicije: termičke

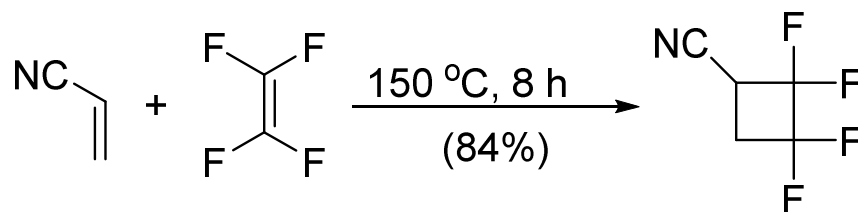
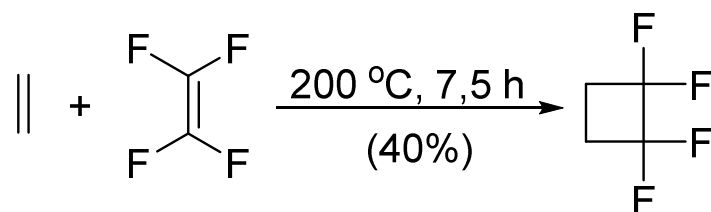
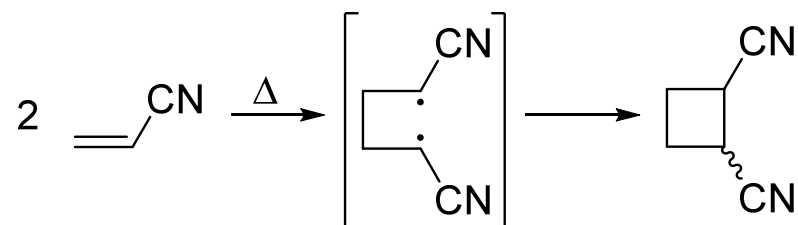


Geometrijski zabranjeno \Rightarrow [2+2] cikloadicije (alken+alken) su retke i uglavnom se ne odvijaju koncertovanim mehanizmom, već obično stupnjevitim.

Cikloadicije

2.1. [2+2] cikloadicije: termičke

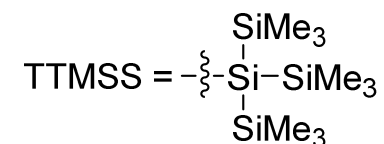
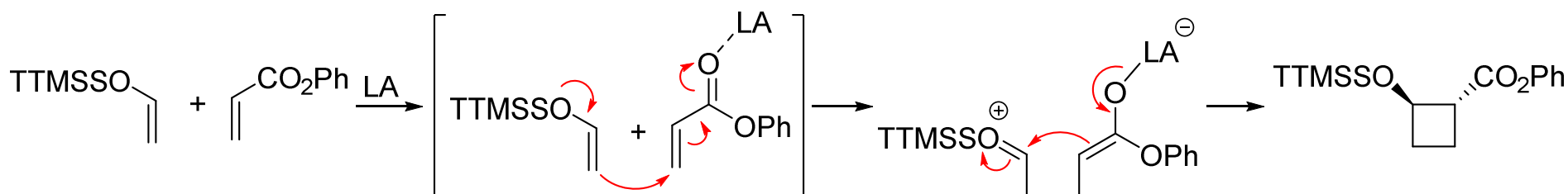
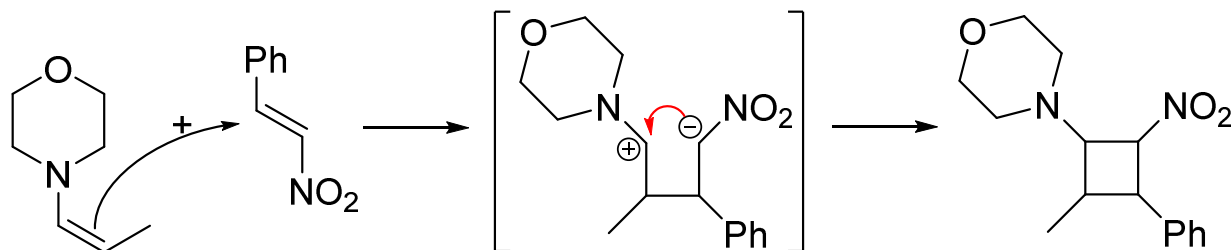
- Biradikalski mehanizam



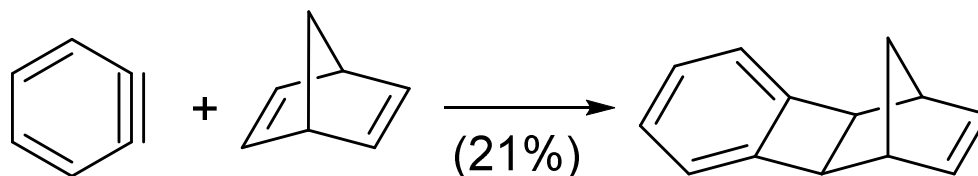
Cikloadicije

2.1. [2+2] cikloadicije: termičke

- Cviterjonski mehanizam



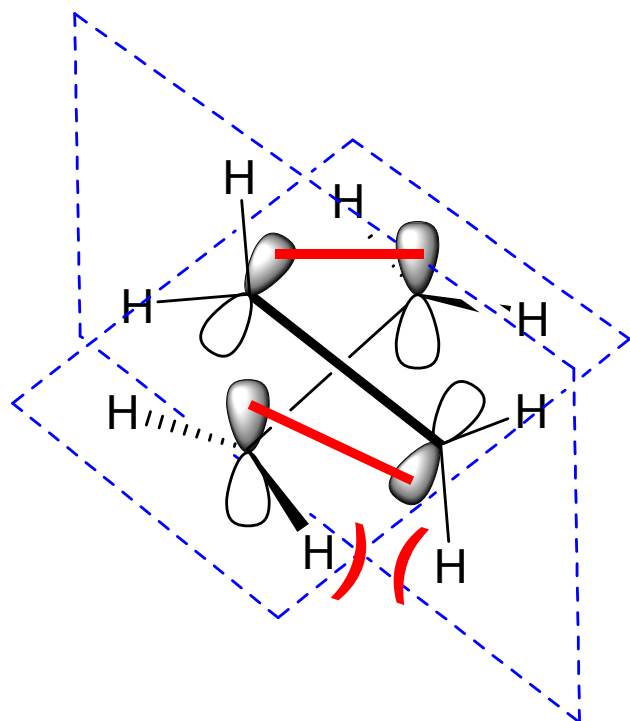
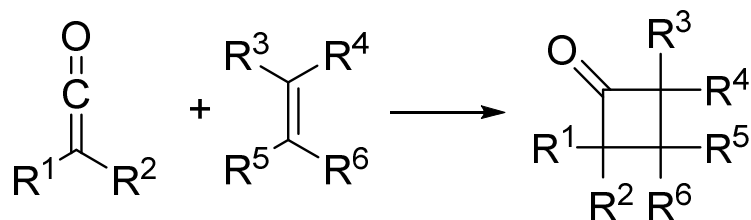
ali...



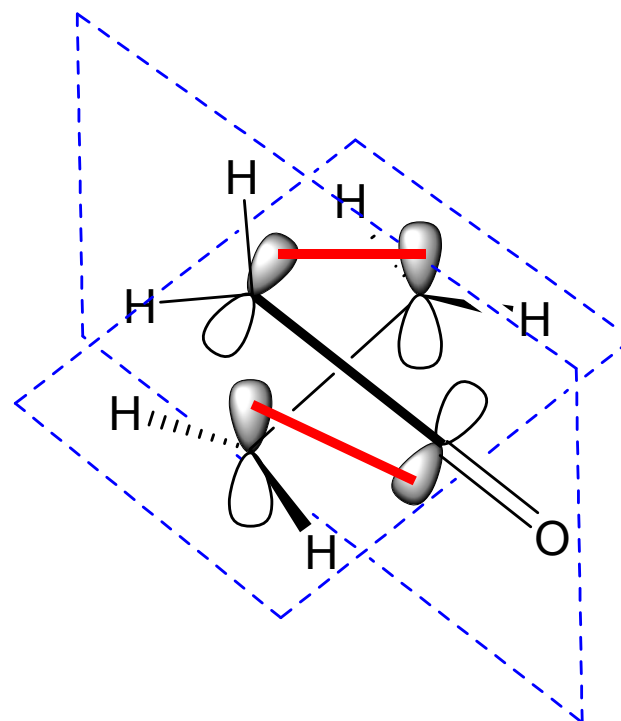
Cikloadicije

2.1. [2+2] cikloadicije: termičke

2.1.1. Cikloadicije ketena



simetrijski dozvoljena
geometrijski zabranjena



simetrijski dozvoljena
geometrijski dozvoljena



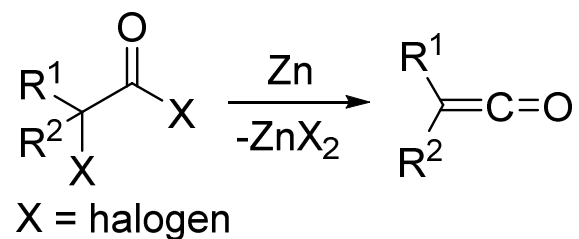
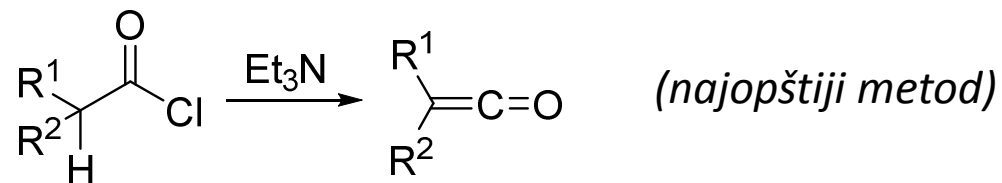
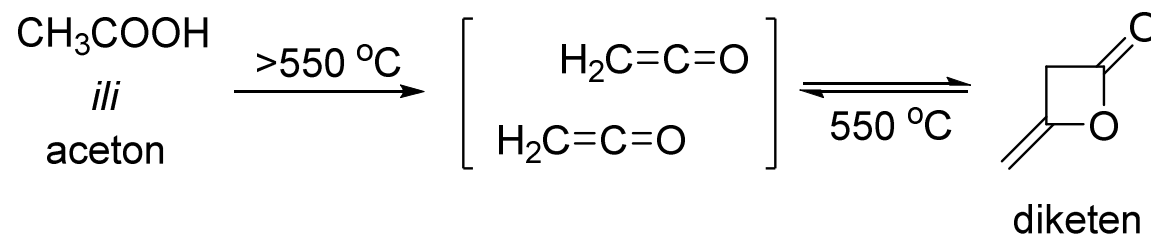
moguć
koncertovan
mehanizam

Cikloadicije

2.1. [2+2] cikloadicije: termičke

2.1.1. Cikloadicije ketena

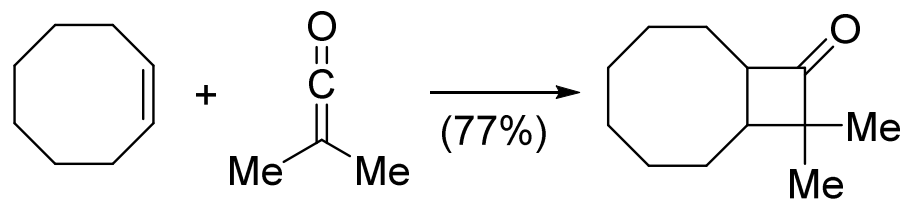
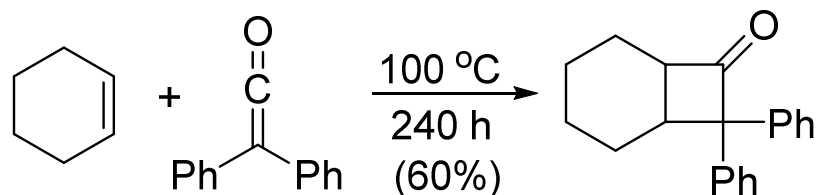
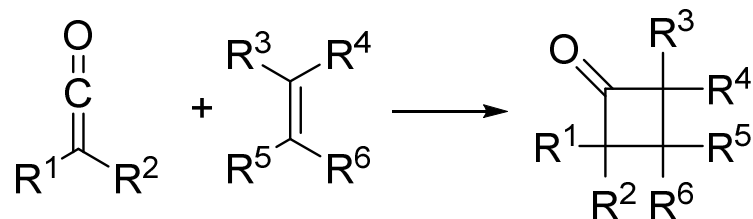
- Dobijanje ketena



Cikloadicije

2.1. [2+2] cikloadicije: termičke

2.1.1.1 Cikloadicije ketena: reakcije sa alkenima (dobijanje ciklobutanona)

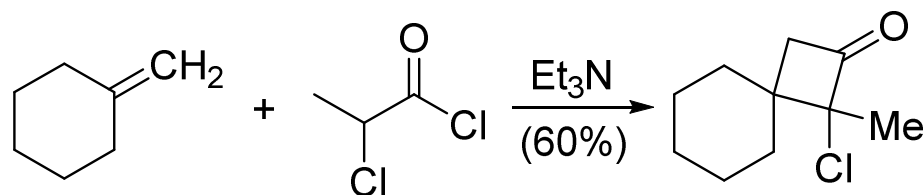
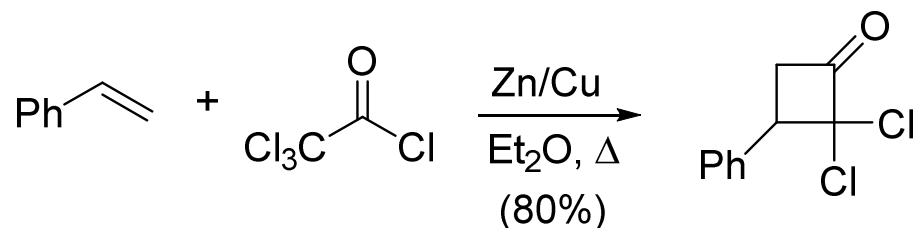


Cikloadicije

2.1. [2+2] cikloadicije: termičke

2.1.1.1 Cikloadicije ketena: reakcije sa alkenima (dobijanje ciklobutanona)

- Regioselektivnost
 - posledica stereoelektronskih faktora
 - *obično* se stvara veza između manje supstituisanog C-atoma dvostruke veze i elektron-deficitarnijeg (središnjeg) C-atoma ketena



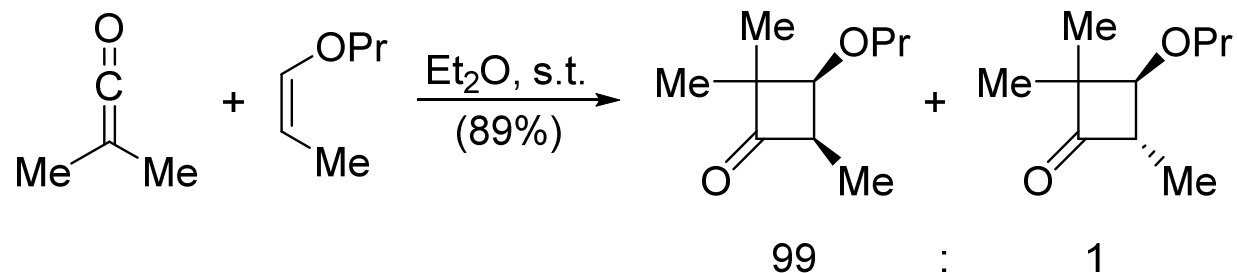
Cikloadicije

2.1. [2+2] cikloadicije: termičke

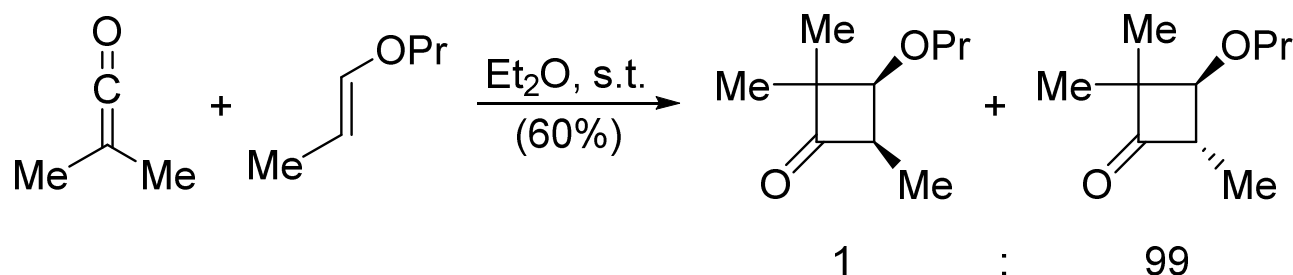
2.1.1.1 Cikloadicije ketena: reakcije sa alkenima (dobijanje ciklobutanona)

- Stereoselektivnost

- Z-alkeni reaguju brzo i stereoselektivno, gradeći *cis*-1,2-disupstituisane ciklobutanone



- *E*-alkeni reaguju sporije i ponekad sa nižom stereoselektivnošću, gradeći *trans*-1,2-disupstituisane ciklobutanone



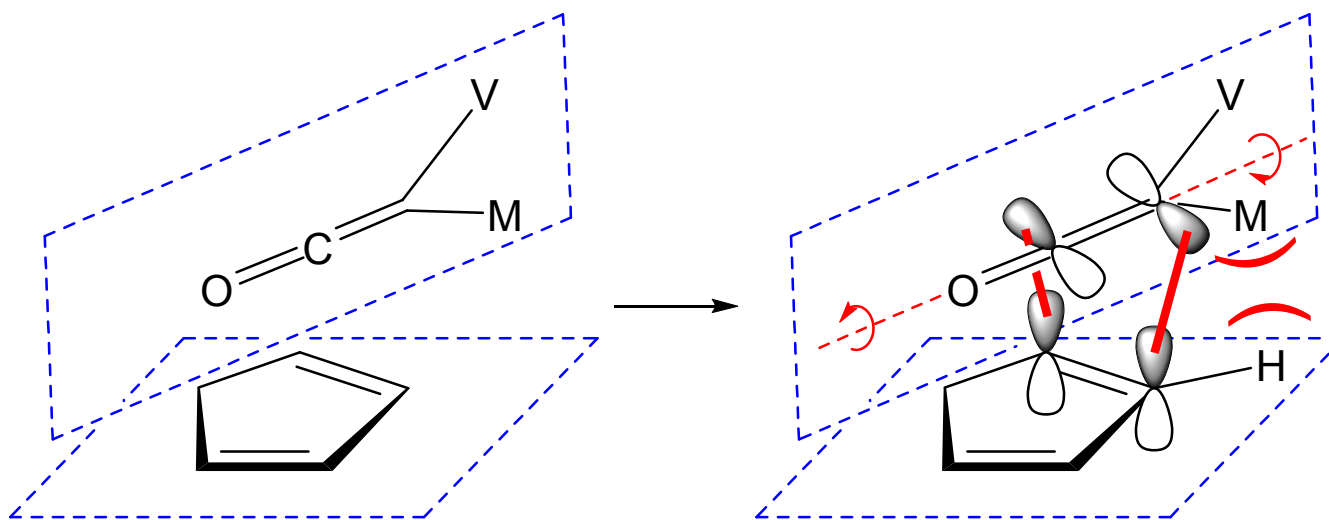
Odsustvo stereoselektivnosti u nekim reakcijama ukazuje na alternativni nekonzertovan (stupnjeviti) mehanizam preko cviterjonskih intermedijera.

Cikloadicije

2.1. [2+2] cikloadicije: termičke

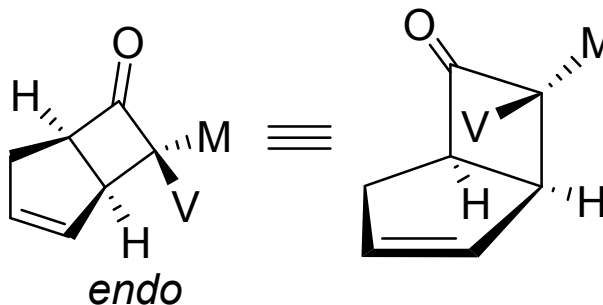
2.1.1.1 Cikloadicije ketena: reakcije sa alkenima (dobijanje ciklobutanona)

- Stereoselektivnost (*endo* vs. *exo*)



V = veliki supstituent
M = mali supstituent

“Mazohistički” sterni efekat
Voluminozan supstituent: *endo*

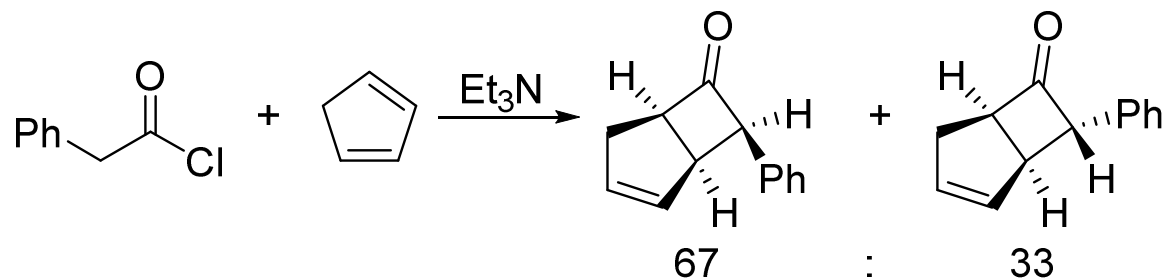
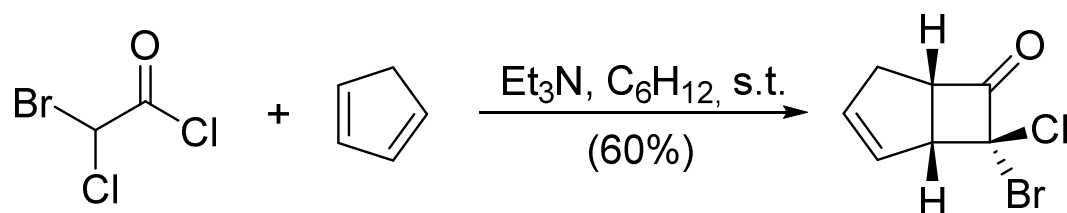


Cikloadicije

2.1. [2+2] cikloadicije: termičke

2.1.1.1 Cikloadicije ketena: reakcije sa alkenima (dobijanje ciklobutanona)

- Stereoselektivnost (*endo* vs. *exo*)

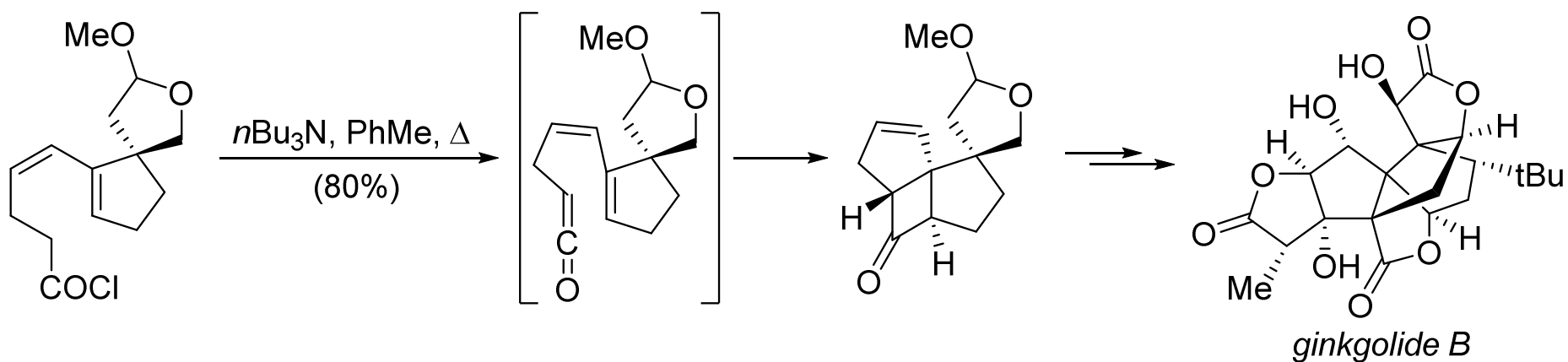
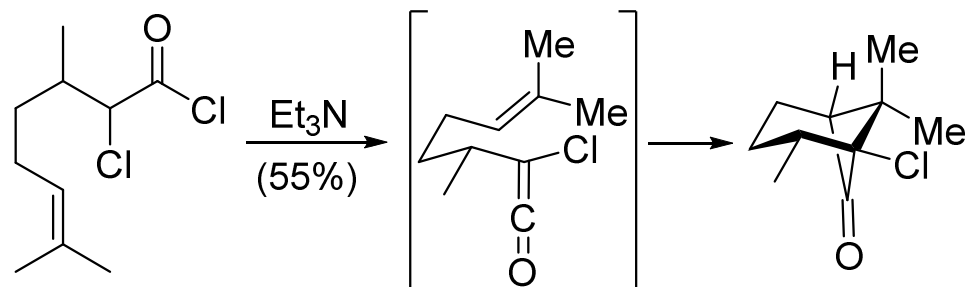


Cikloadicije

2.1. [2+2] cikloadicije: termičke

2.1.1.1 Cikloadicije ketena: reakcije sa alkenima (dobijanje ciklobutanona)

- Intramolekulska reakcija



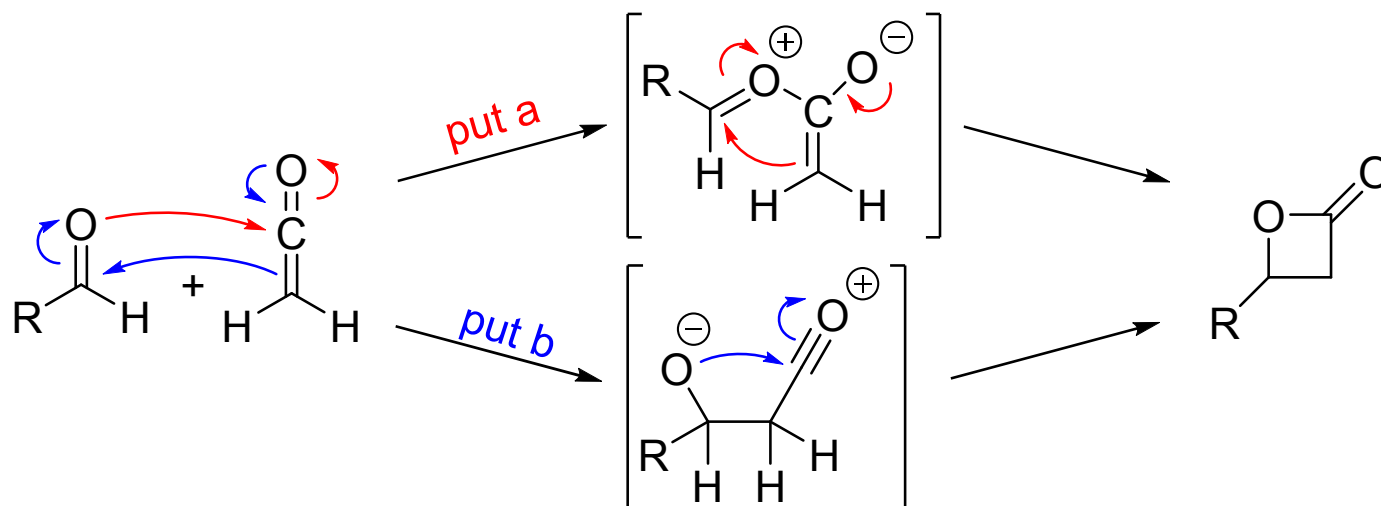
J. Am. Chem. Soc. **1988**, 110, 649.

Cikloadicije

2.1. [2+2] cikloadicije: termičke

2.1.1.2 Cikloadicije ketena: reakcije sa aldehidima i ketonima (dobijanje β -laktona)

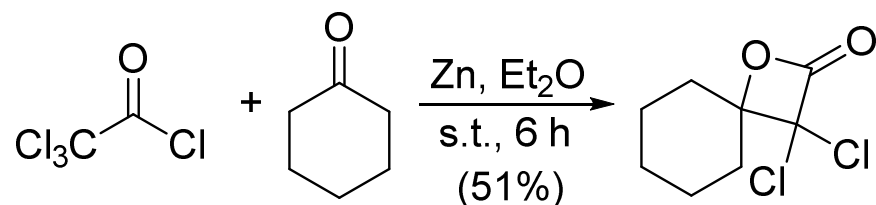
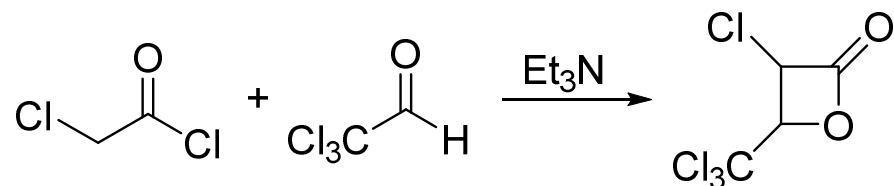
Reakcijom ketena sa aldehidima ili ketonima dobijaju se β -laktoni, a reakcija najverovatnije obuhvata stvaranje cviterjonskih intermedijera:



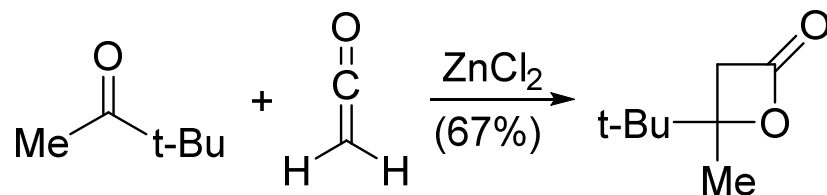
Cikloadicije

2.1. [2+2] cikloadicije: termičke

2.1.1.2 Cikloadicije ketena: reakcije sa aldehidima i ketonima (dobijanje β -laktona)



U reakcijama između neaktiviranih aldehida/ketona i ketena, mora se koristiti *Lewis*-ova kiselina za efikasnu transformaciju:

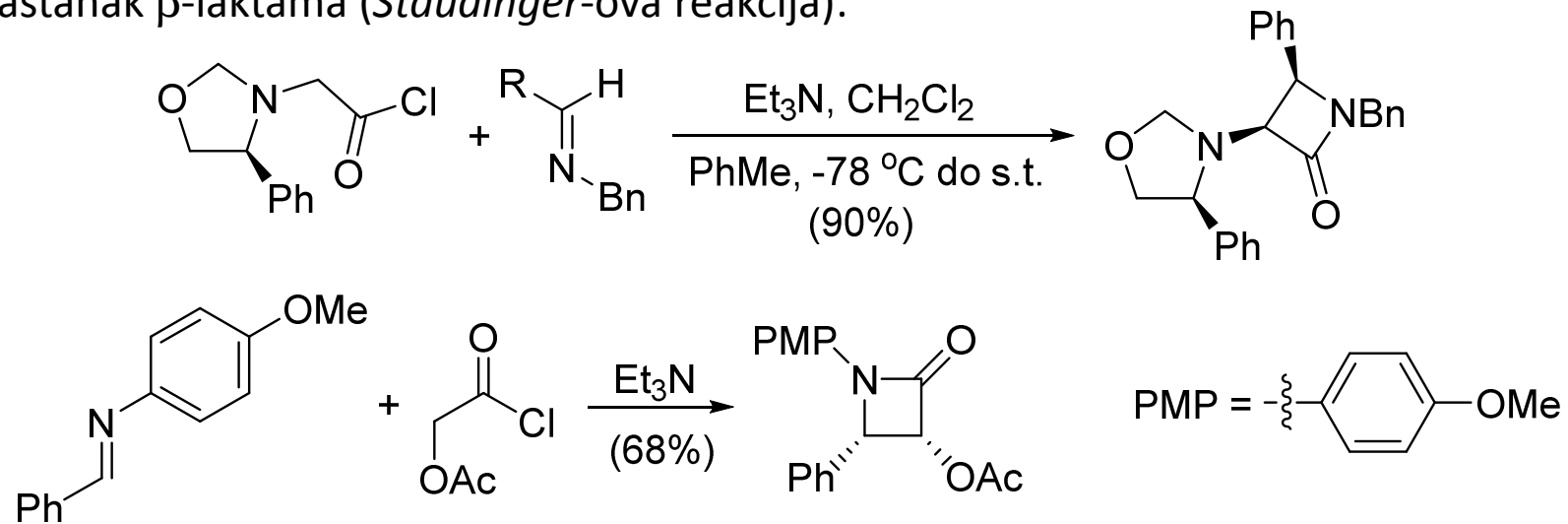


Cikloadicije

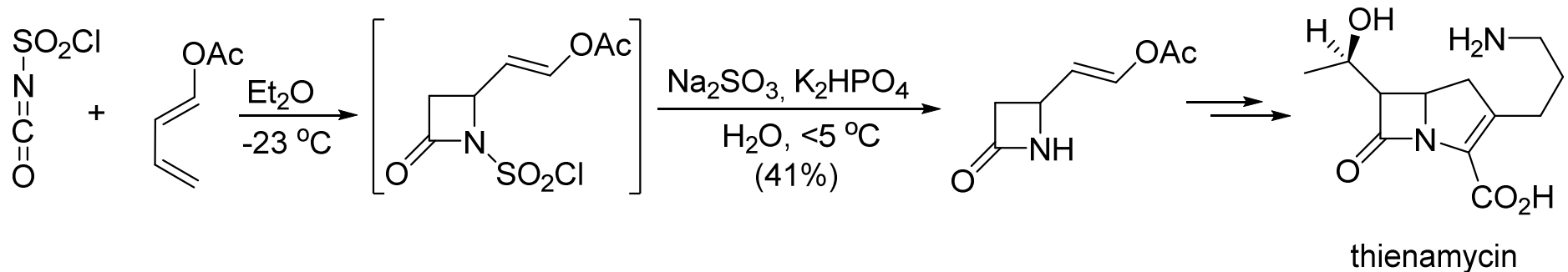
2.1. [2+2] cikloadicije: termičke

2.1.1.3 Cikloadicije ketena: reakcije sa iminima (dobijanje β-laktama)

Keteni reaguju sa iminima i njihovim derivatima analognim, postepenim mehanizmom, uz nastanak β-laktama (*Staudinger-ova* reakcija):



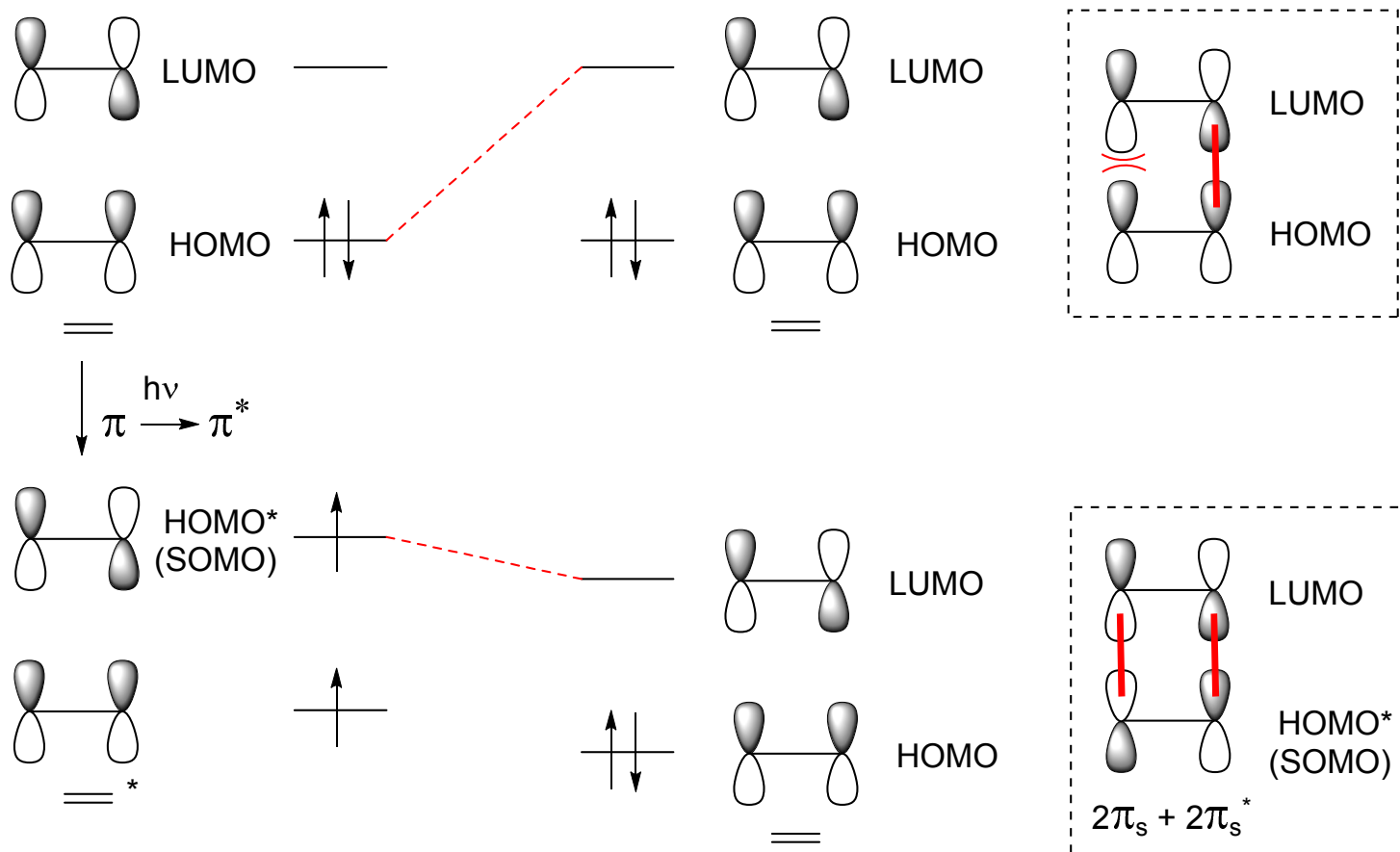
Kao alternativa ketenu može se koristiti hlorsulfonil-izocijanat:



Cikloadicije

2.2. [2+2] cikloadicije: fotohemijske

2.2.1. Fotocikloadicije alkena i diena



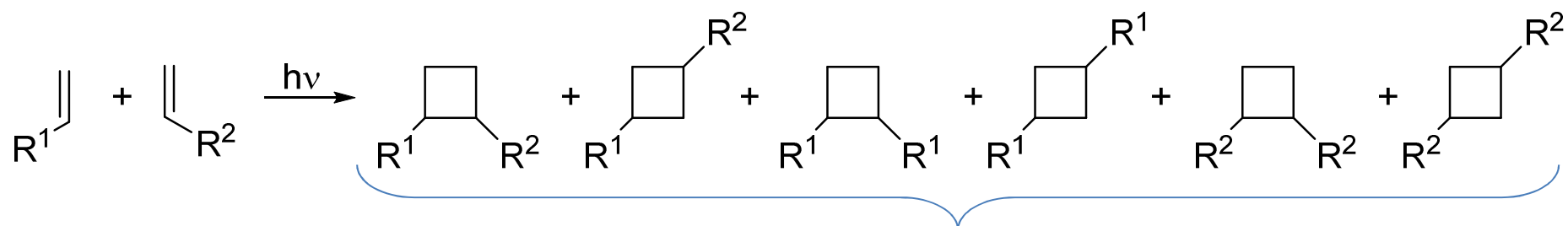
⇒ [2+2] fotohemijske cikloadicije su simetrijski i geometrijski dozvoljene

⇒ [2+2] fotocikloadicije alkena se *moгу* odvijati koncertovanim mehanizmom u ekscitovanom stanju

Cikloadicije

2.2. [2+2] cikloadicije: fotohemijske

2.2.1. Fotocikloadicije alkena i diena



Obično nastaje kompleksna smesa proizvoda.



Sintetički značaj uglavnom imaju fotohemijske dimerizacije alkena ili intramolekulske ciklizacije 1,n-diena.

- Za ekscitaciju neaktiviranih alkena ($\pi \rightarrow \pi^*$ prelaz) mora se koristiti UV-svetlost više energije (~ 210 nm) i ozračivanje se mora vršiti u kvarcnim sudovima (propuštaju $\lambda > 200$ nm).
- Za ekscitaciju konjugovanih alkena ($\nu \rightarrow \pi^*$ prelaz) koristi se svetlost više energije (~ 315 nm), a ozračivanje se izvodi u sudovima od borsilikatnog Pyrex stakla (propuštaju $\lambda > 280$ nm).

Cikloadicije

2.2. [2+2] cikloadicije: fotohemijske

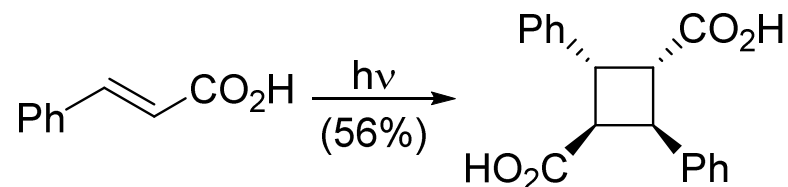
2.2.1. Fotocikloadicije alkena i diena



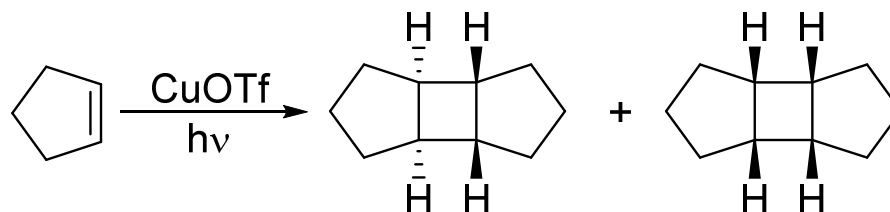
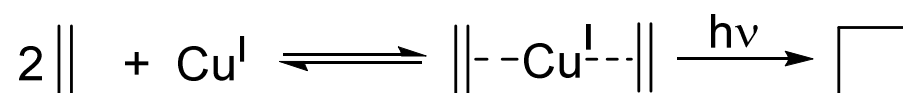
Cikloadicije

2.2. [2+2] cikloadicije: fotohemijske

2.2.1. Fotocikloadicije alkena i diena



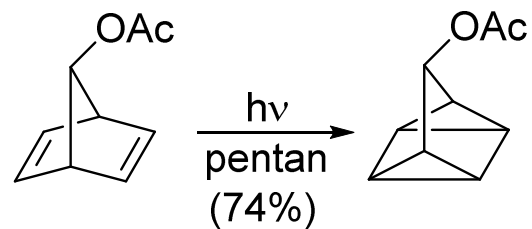
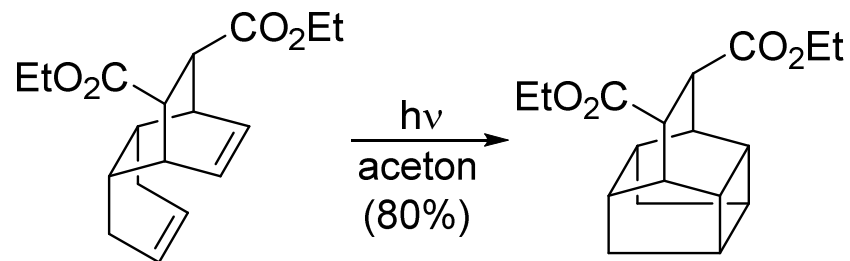
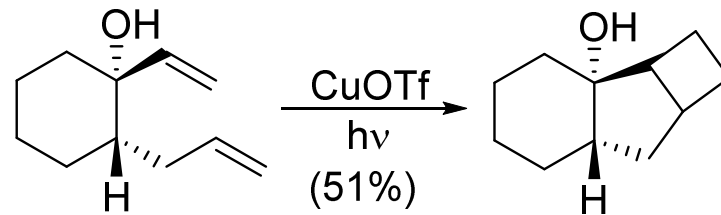
Katalizatori na bazi Cu⁺ poboljšavaju fotohemijske [2+2] cikloadicije, a mišljenje je da pre fotoekscitacije nastaje kompleks Cu-alken (1:2), čime su reakcioni centri približeni zahvaljujući tzv. templatnom efektu:



Cikloadicije

2.2. [2+2] cikloadicije: fotohemijske

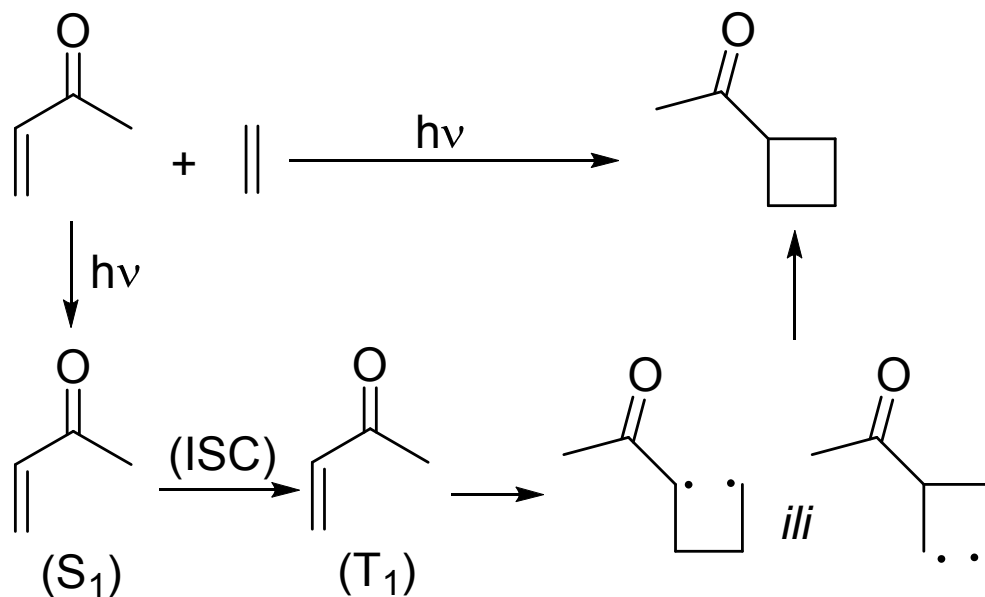
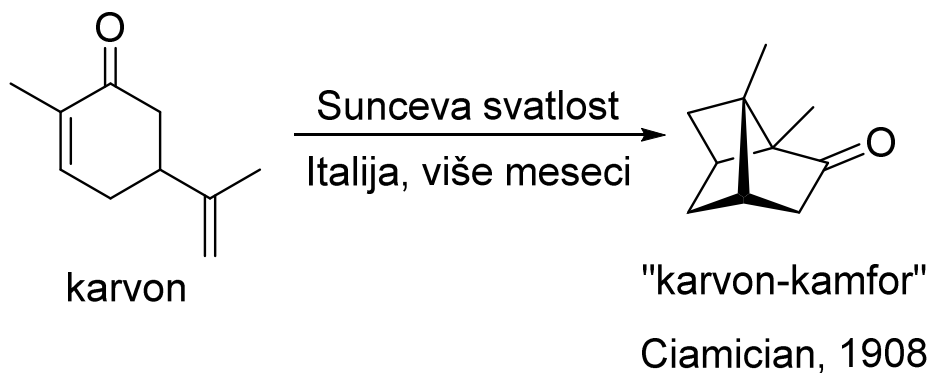
2.2.1. Fotocikloadicije alkena i diena



Cikloadicije

2.2. [2+2] cikloadicije: fotohemijske

2.2.2. Reakcije enona sa alkenima (*De Mayo*-eva reakcija)



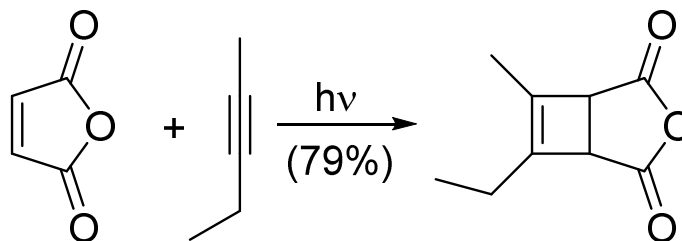
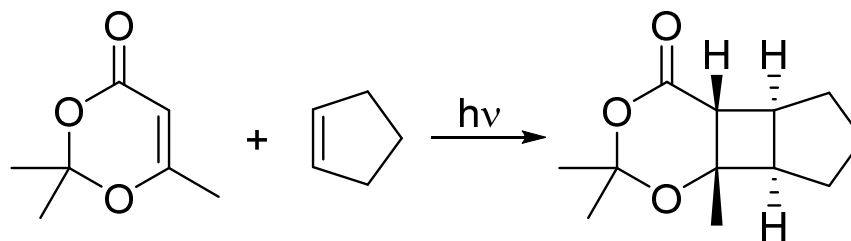
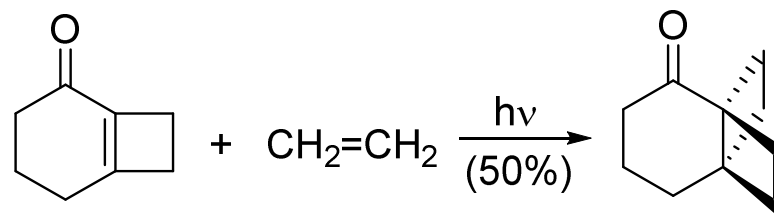
*biradikalski
mehanizam*

Cikloadicije

2.2. [2+2] cikloadicije: fotohemijske

2.2.2. Reakcije enona sa alkenima (*De Mayo*-eva reakcija)

- Intermolekulske reakcije



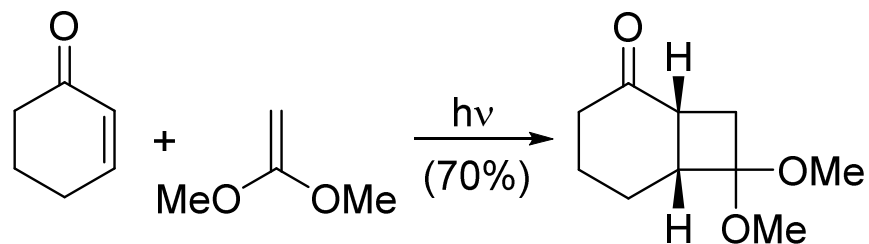
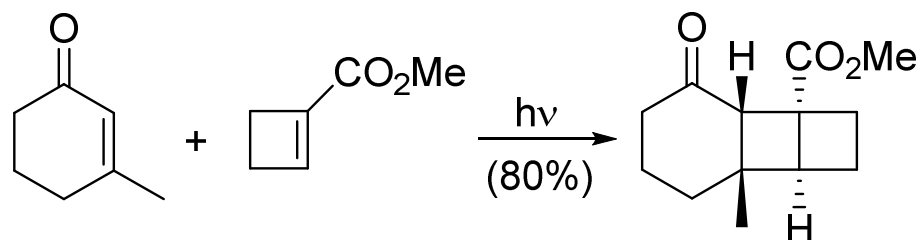
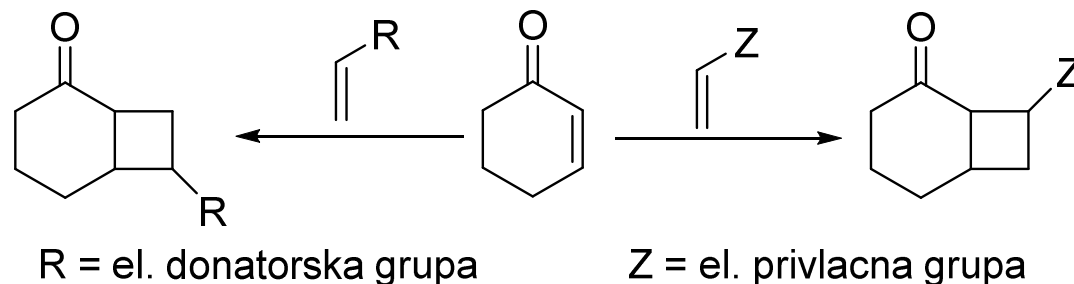
Cikloadicije

2.2. [2+2] cikloadicije: fotohemijske

2.2.2. Reakcije enona sa alkenima (*De Mayo*-eva reakcija)

- Intermolekulske reakcije

U slučaju nesimetričnih alkena, regioselektivnost se *obično* može predvideti:

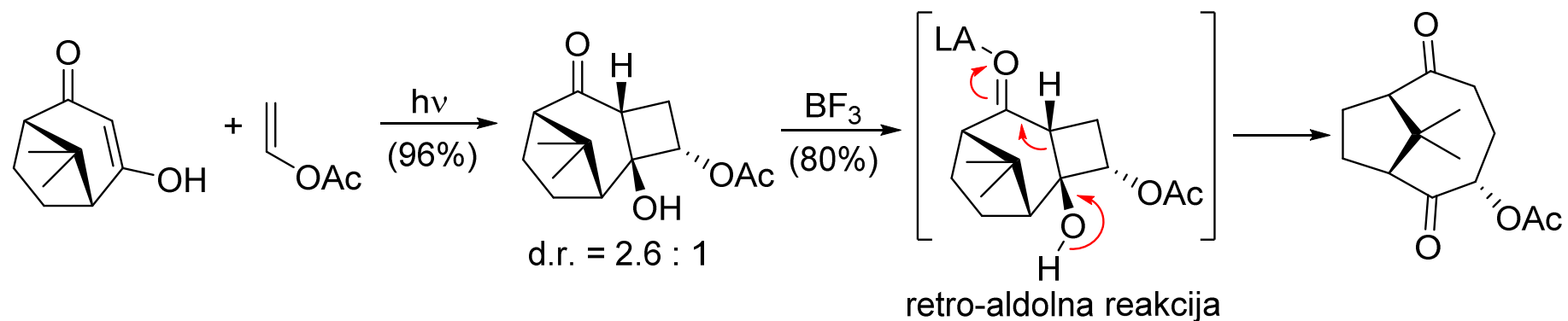
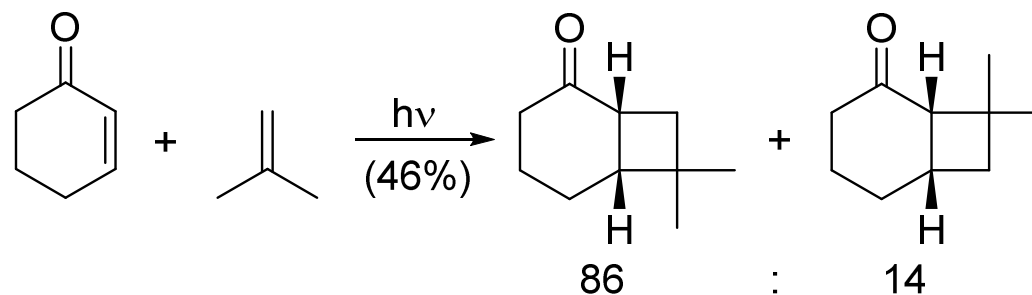


Cikloadicije

2.2. [2+2] cikloadicije: fotohemijske

2.2.2. Reakcije enona sa alkenima (*De Mayo*-eva reakcija)

- Intermolekulske reakcije

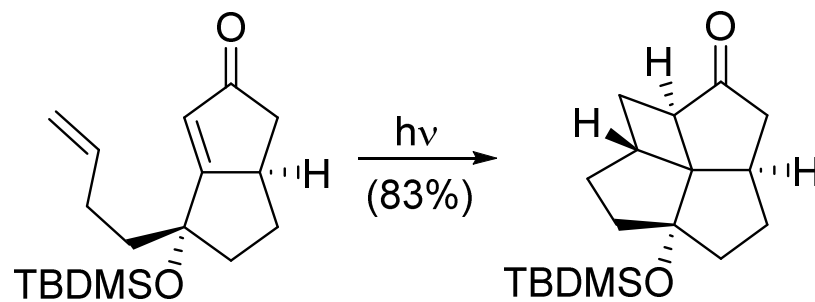
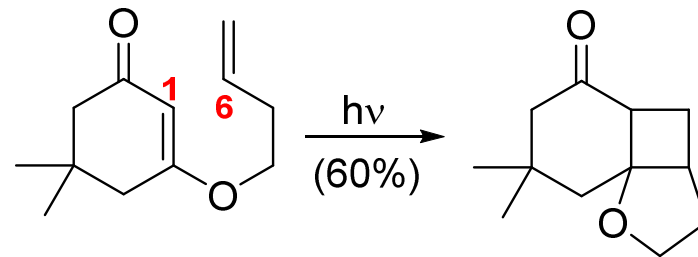


Cikloadicije

2.2. [2+2] cikloadicije: fotohemijske

2.2.2. Reakcije enona sa alkenima (*De Mayo*-eva reakcija)

- Intramolekulske reakcije (1,6-dieni)



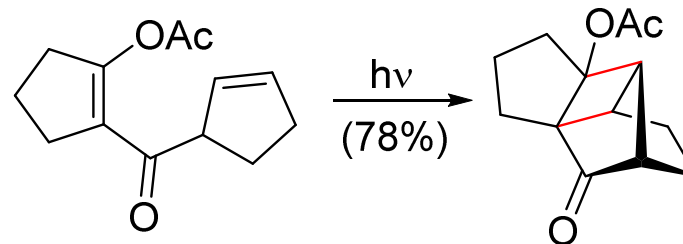
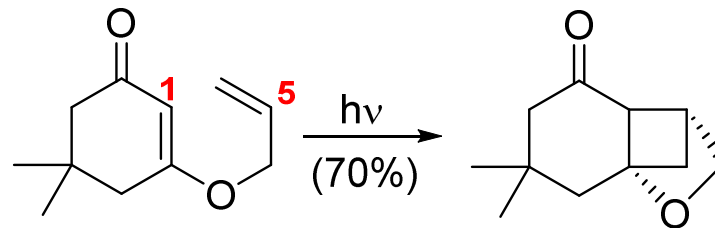
Synlett, 1997, 231.

Cikloadicije

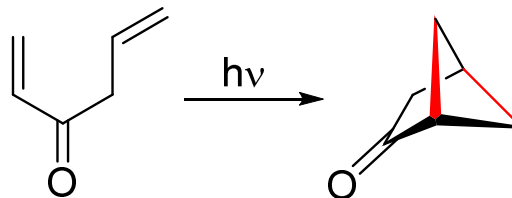
2.2. [2+2] cikloadicije: fotohemijske

2.2.2. Reakcije enona sa alkenima (*De Mayo*-eva reakcija)

- Intramolekulske reakcije (1,5-dieni)



J. Am. Chem. Soc. **1979**, *101*, 7130.

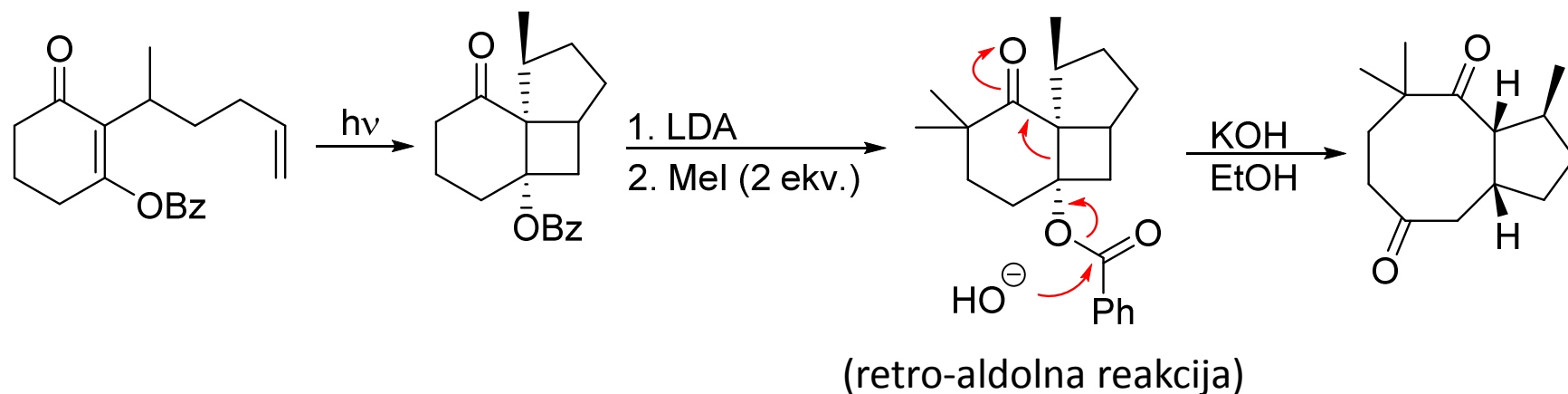
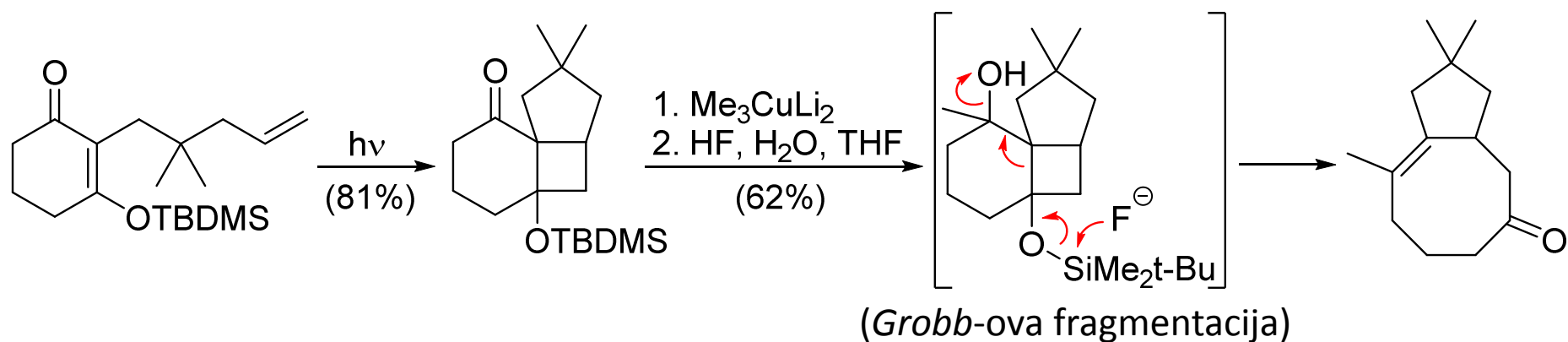


Cikloadicije

2.2. [2+2] cikloadicije: fotohemijske

2.2.2. Reakcije enona sa alkenima (*De Mayo*-eva reakcija)

- Intramolekulske reakcije: fragmentacione transformacije proizvoda

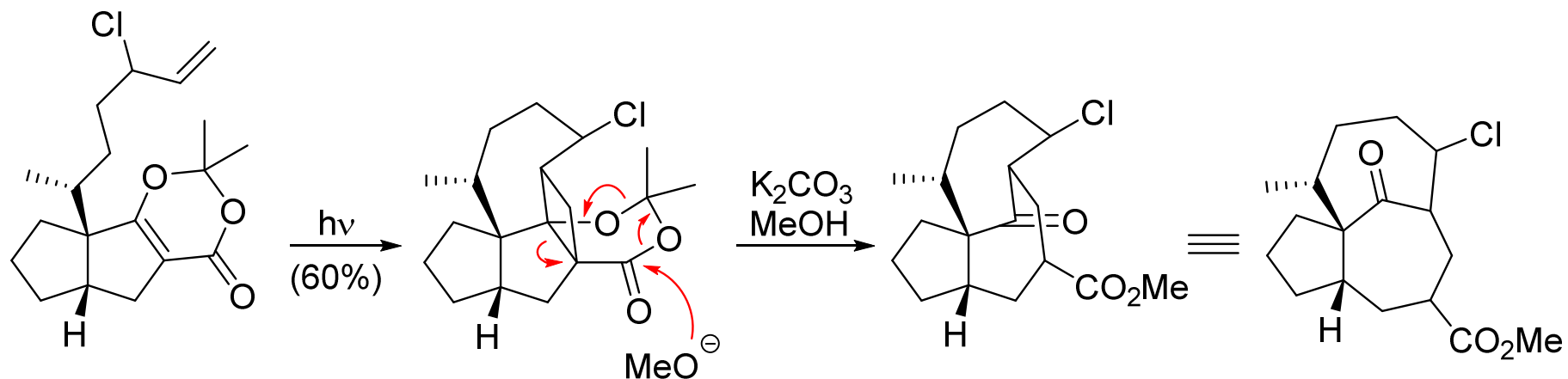
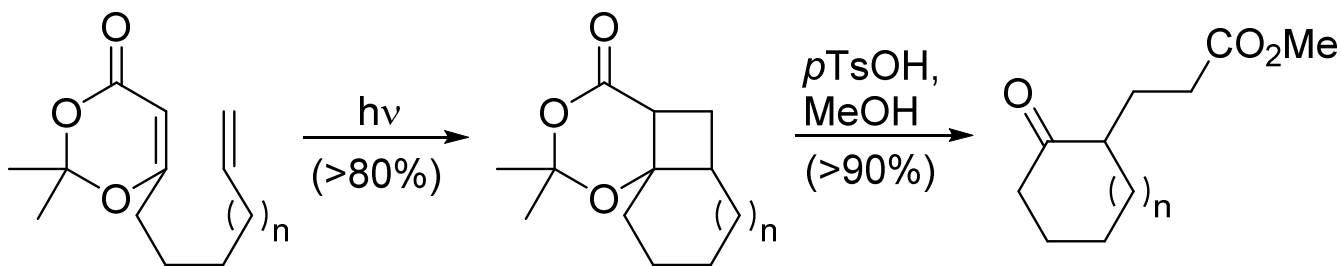


Cikloadicije

2.2. [2+2] cikloadicije: fotohemijske

2.2.2. Reakcije enona sa alkenima (*De Mayo*-eva reakcija)

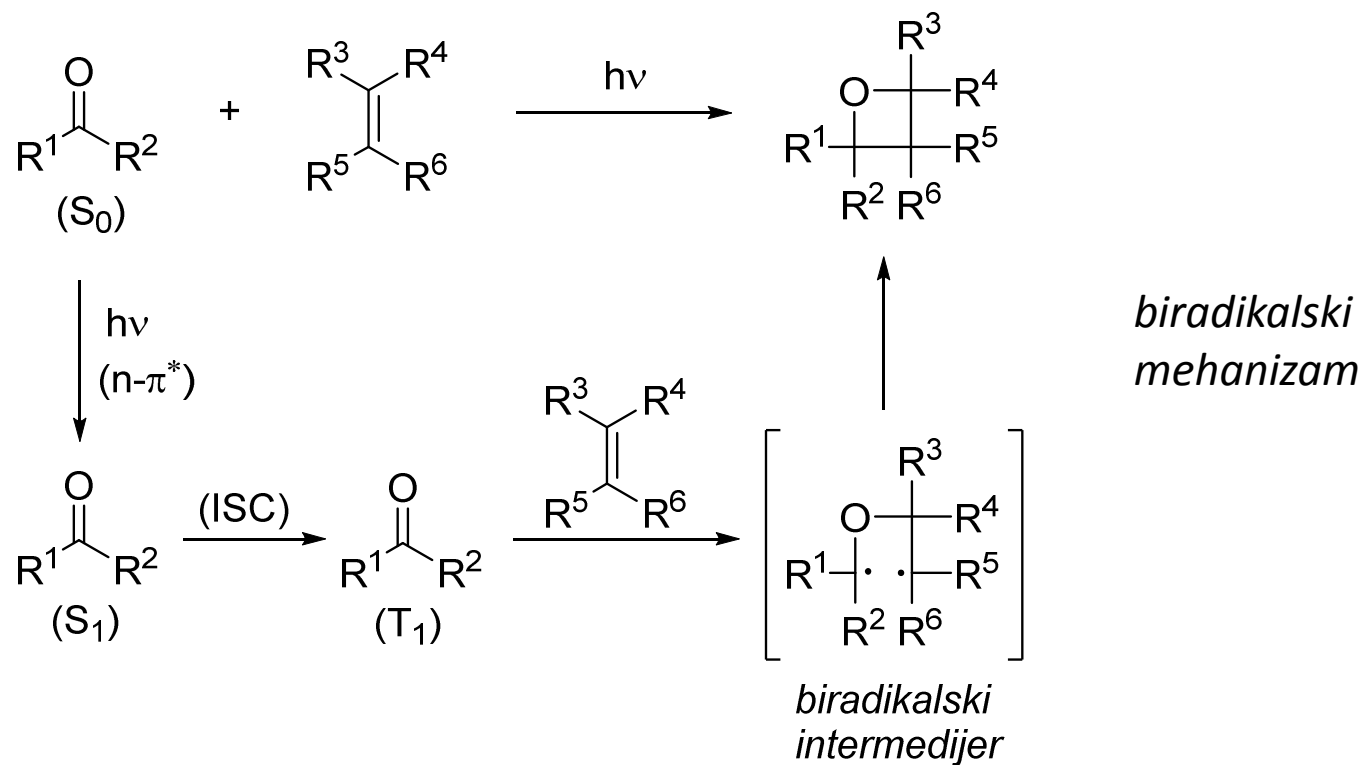
- Intramolekulske reakcije: fragmentacione transformacije proizvoda



Cikloadicije

2.2. [2+2] cikloadicije: fotohemijske

2.2.3. Reakcije karbonilnih jedinjenja sa alkenima (*Paterno-Büchi*-jeva reakcija)



$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{alkil}$

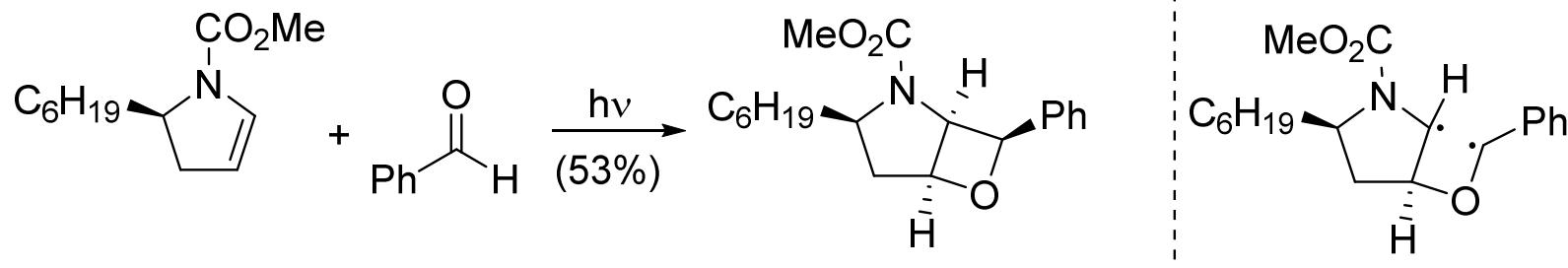
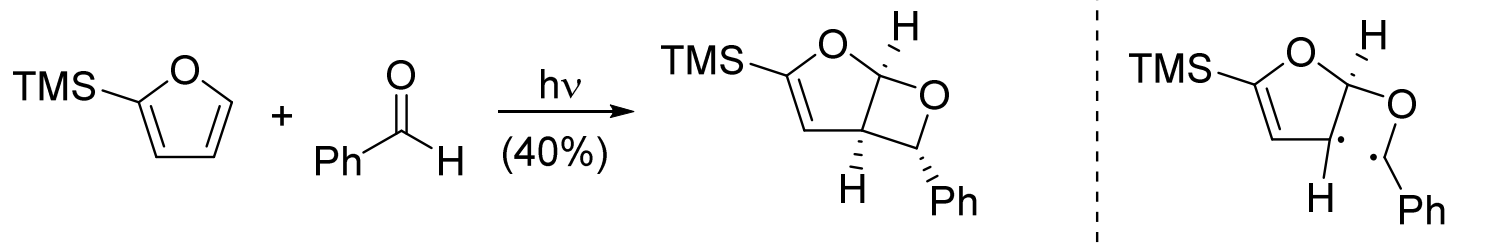
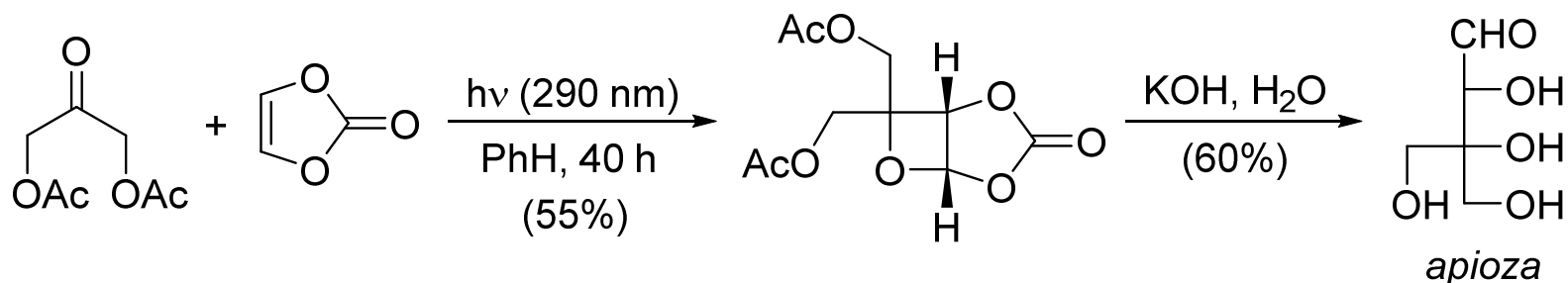
$\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6 = \text{H}, \text{alkil}, \text{aril}, \text{OR}, \text{NR}_2, \text{SR}$

Regiohemijski i stereohemijski ishod reakcije diktira struktura najstabilnijeg biradikalskog intermedijera.

Cikloadicije

2.2. [2+2] cikloadicije: fotohemijske

2.2.3. Reakcije karbonilnih jedinjenja sa alkenima (*Paterno-Büchi*-jeva reakcija)

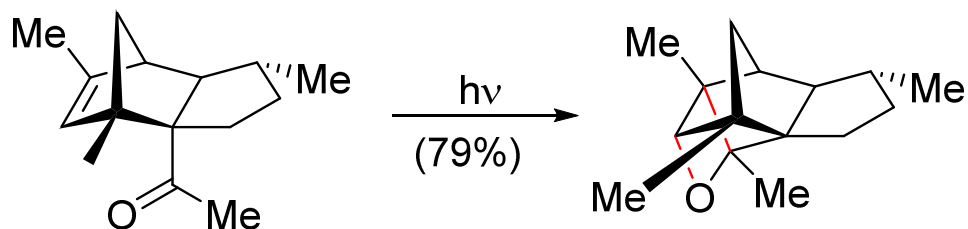
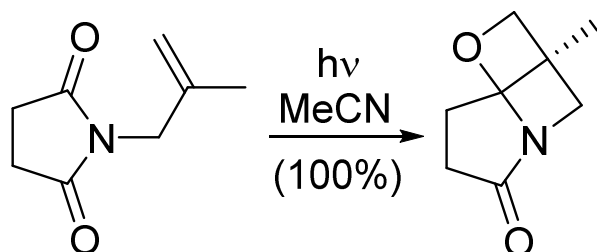


Angew. Chem. Int. Ed. **1999**, 37, 3400-3402

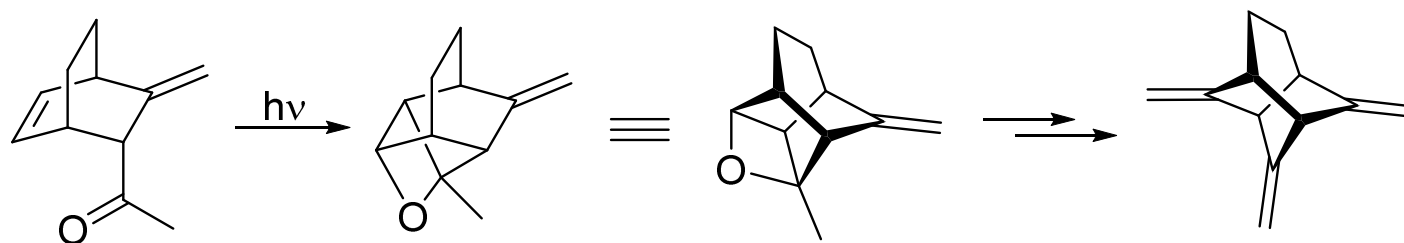
Cikloadicije

2.2. [2+2] cikloadicije: fotohemijske

2.2.3. Reakcije karbonilnih jedinjenja sa alkenima (*Paterno-Büchi*-jeva reakcija)



Org. Lett. **2000**, 2, 2711-2712.



Liebigs Ann. Chem. **1995**, 357-364.