

Diels-Alder-Reaktionen in Theorie und Praxis

04.02.2015

Tobias Wiehn

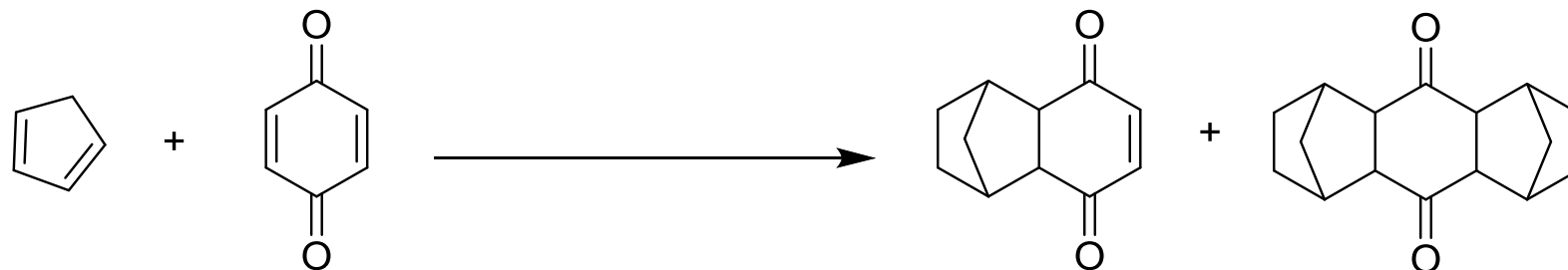
Seminar zur Vorlesung OC07

Gliederung

- Einführung
- Genauere mechanistische Betrachtungen
- Grenzorbitaltheorie
- Katalysierte Diels-Alder-Reaktionen
 - Lewis-Säurekatalyse
 - Cyclodextrinkatalyse
 - Enzymkatalyse
- Zusammenfassung

Einführung: „Entdeckung“ durch Otto Diels und Kurt Alder

- Reaktion von *p*-Chinon mit Cyclopentadien (Reaktionsgleichung)

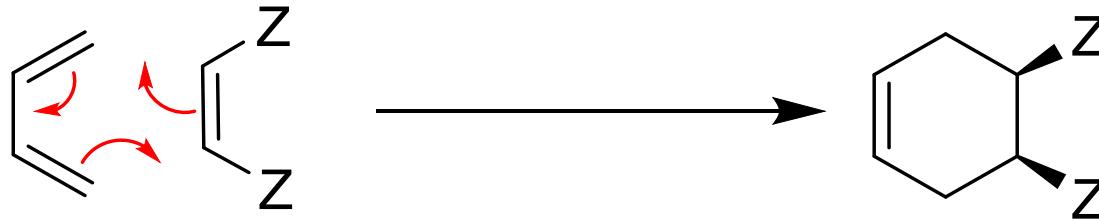


O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98-122.

- Nobelpreis: 1950

Entdeckung: Die Diels-Alder-Reaktion -

Überblick



- Reaktion eines meist elektronenarmen Dienophils mit einem elektronenreicheren Dien
- [4+2]-Cycloaddition mit aromatischem Übergangszustand (6 π -Elektronen)
- Konzertierter Prozess
- Stereospezifisch *syn*
- Gleichzeitiger Aufbau von vier stereogenen Zentren
- „Zweikomponentenreaktion“ mit hoher Atomökonomie

Einführung: Vor- und Nachteile von Diels-Alder-Reaktionen

Vorteile

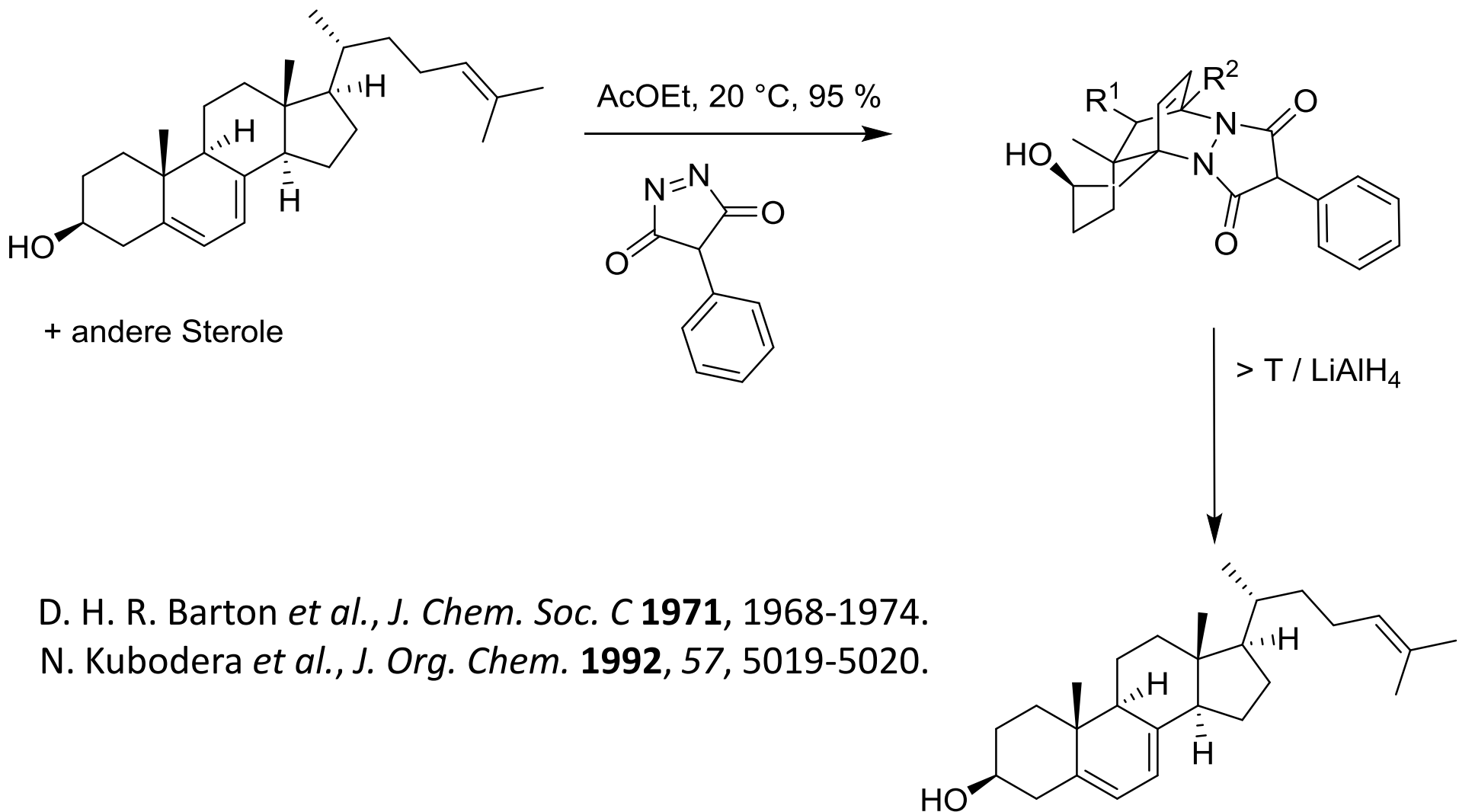
- Hohe Atomökonomie
- In vielen Fällen hohe Regioselektivität
- Keine teuren Edelmetallkatalysatoren nötig
- Reversibel
- Vielfältige Anwendungsmöglichkeiten

→ Gut für industrielle Prozesse geeignet

Nachteile

- Oft hohe Temperaturen nötig → ungeeignet für thermisch empfindliche Moleküle
- Kontrolle der absoluten Stereochemie aufwendig

Einführung: Industrielle Anwendung



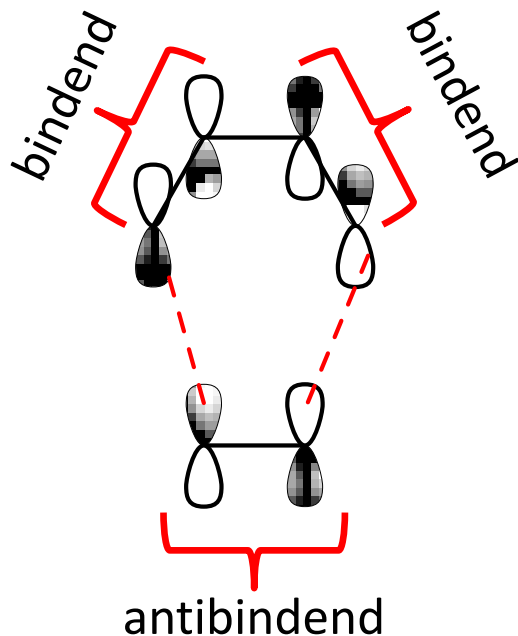
D. H. R. Barton *et al.*, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 1968-1974.

N. Kubodera *et al.*, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5019-5020.

Genauere mechanistische Betrachtungen (1)

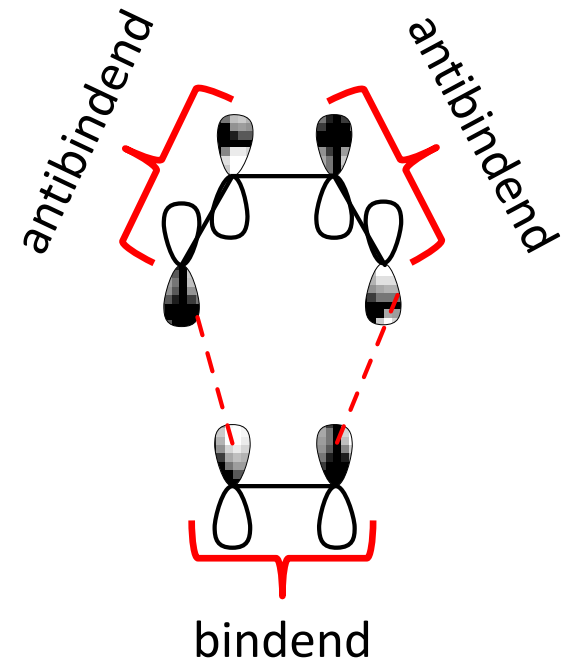
„Normale“ Diels-Alder-Reaktion

- Reaktion durch Wechselwirkung des LUMO des Dienophils mit dem HOMO des Diens



Inverse Diels-Alder-Reaktion

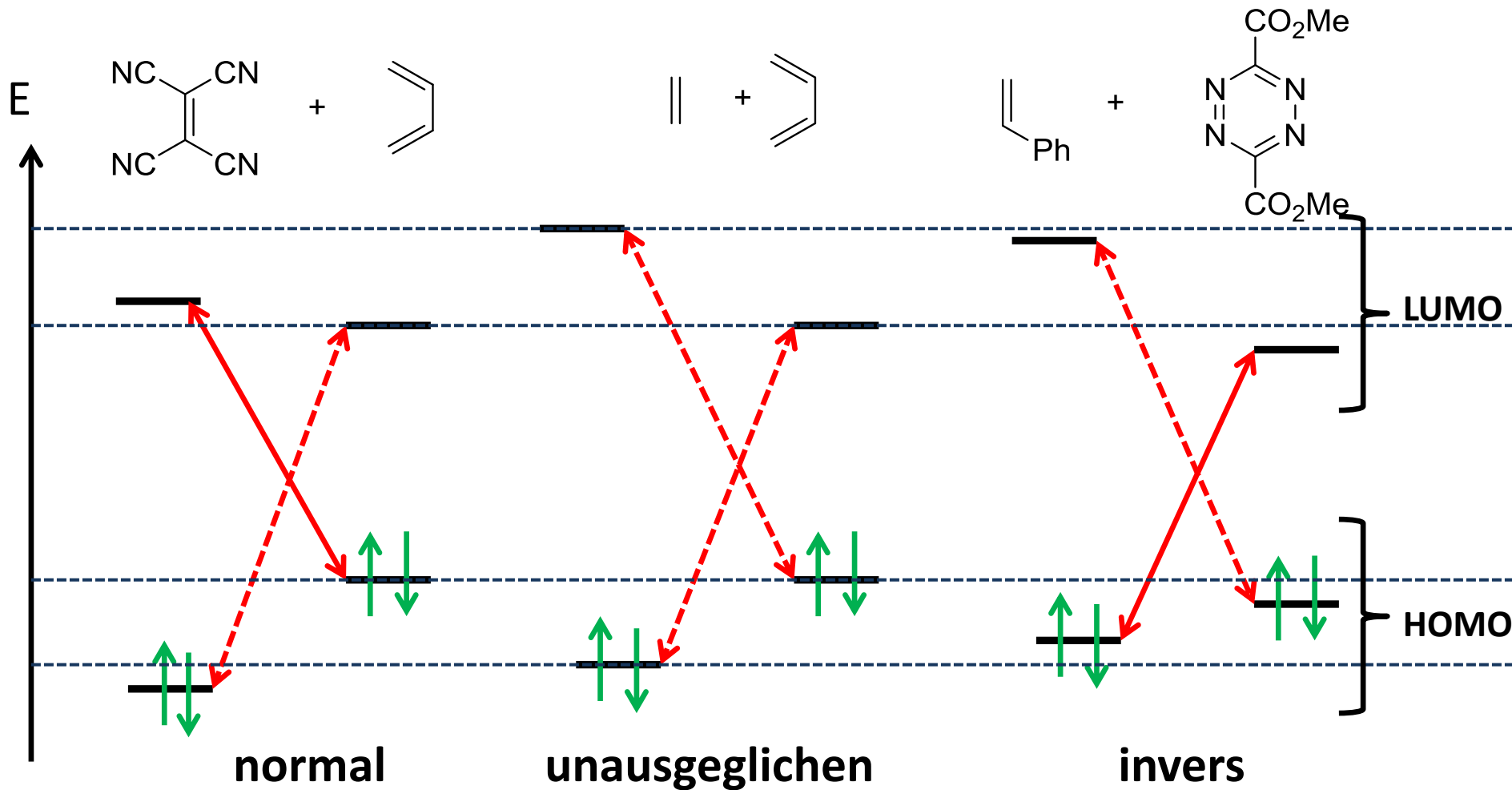
- Reaktion durch Wechselwirkung des LUMO des Diens mit dem HOMO des Dienophils



Suprafacialer Angriff

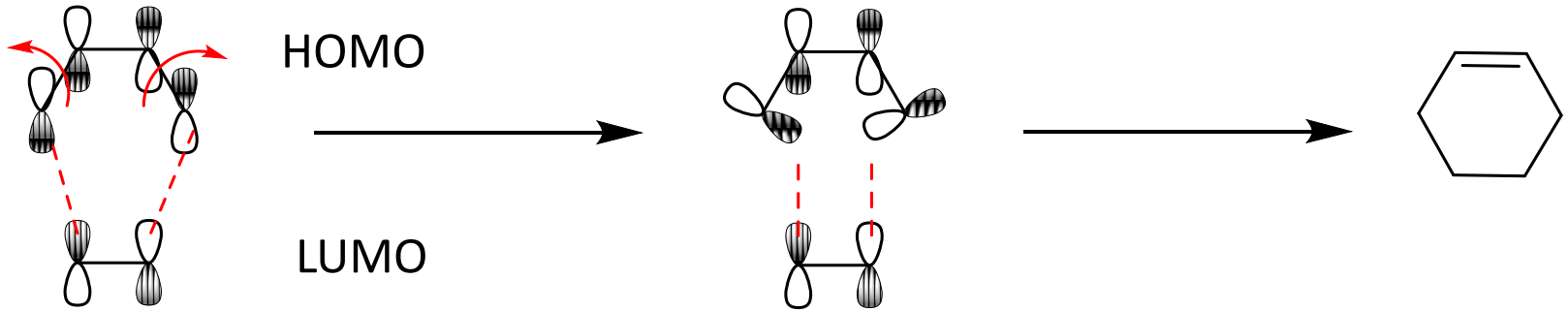
Je geringer der energetische Unterschied der betrachteten Molekülorbitale, desto höher die Reaktivität!

Genauere mechanistische Betrachtungen (2)

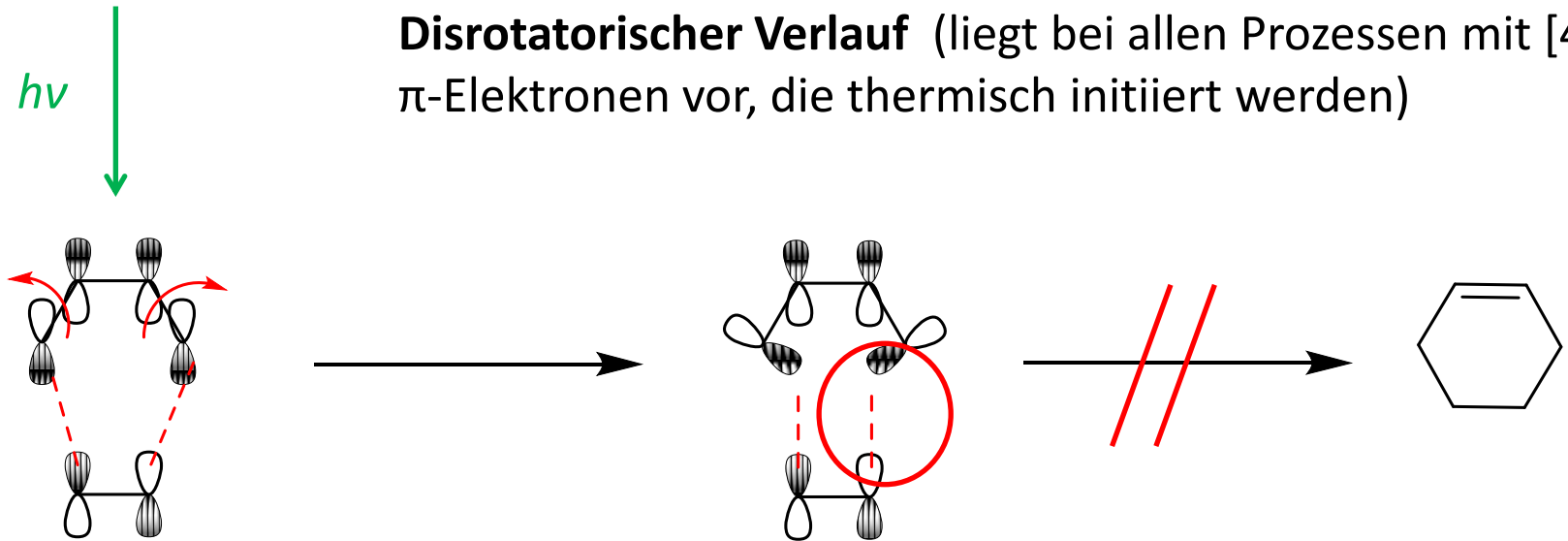


Abgeändert aus: R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 3. Auflage 2004, Spektrum-Verlag.

Genauere mechanistische Betrachtungen (3)



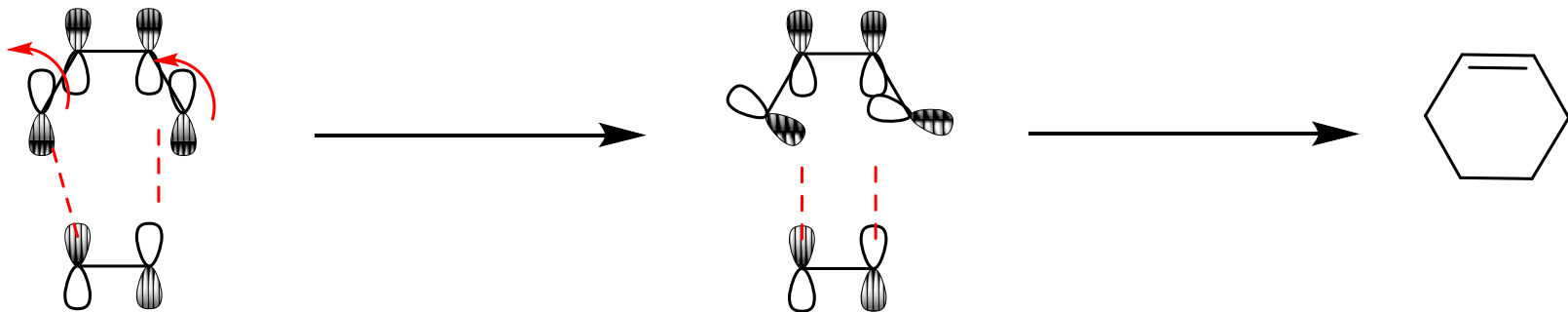
Disrotatorischer Verlauf (liegt bei allen Prozessen mit $[4n+2]$ π -Elektronen vor, die thermisch initiiert werden)



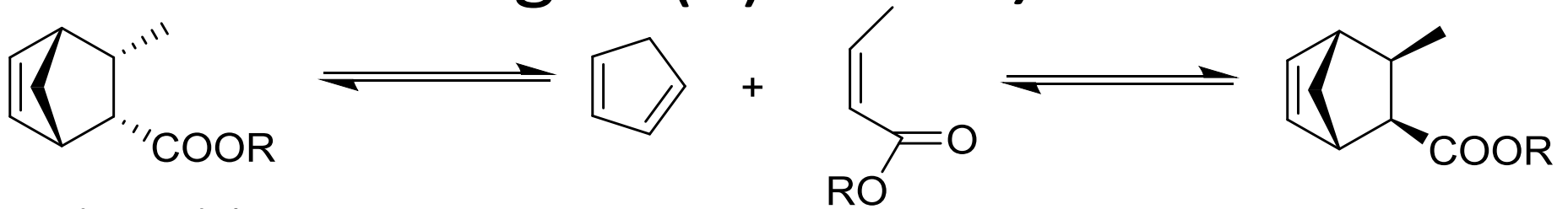
Destruktive Interferenz \rightarrow photochemisch verboten

Genauere Mechanistische Betrachtungen (4): Woodward- Hoffmann-Regeln

- Basieren auf Symmetriebetrachtungen:
Orbitalsymmetrie bleibt erhalten
- Prozesse mit $[4n+2] \pi$ Elektronen:
 - Thermisch: disrotatorisch
 - Photochemisch: konrotatorisch



Genauere Mechanistische Betrachtungen (5): *endo*-/ *exo*-Produkt



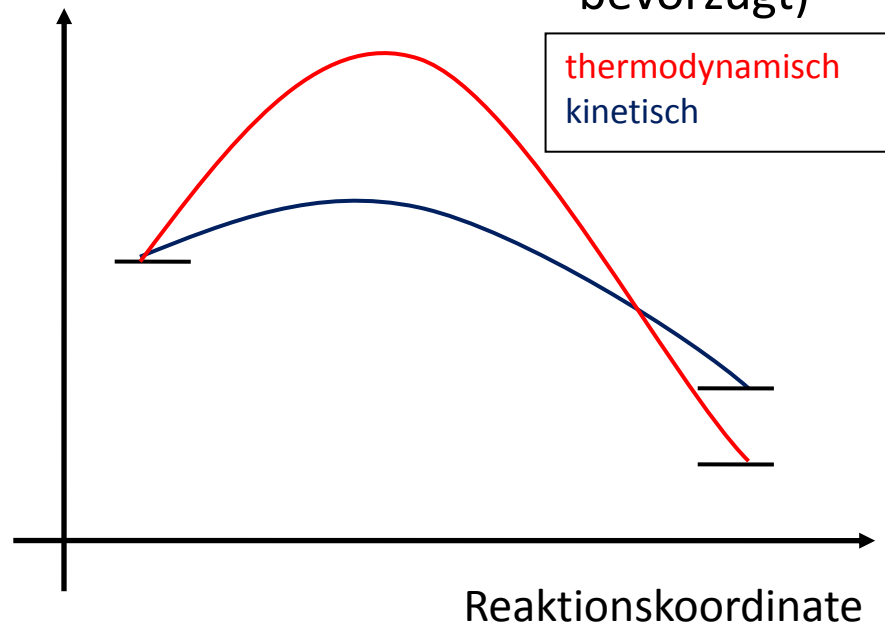
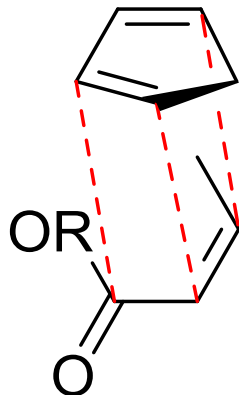
endo-Produkt
(kinetisch
bevorzugt)

exo-Produkt
(thermodynamisch
bevorzugt)



Energie

Sekundärorbitalwechselwirkungen

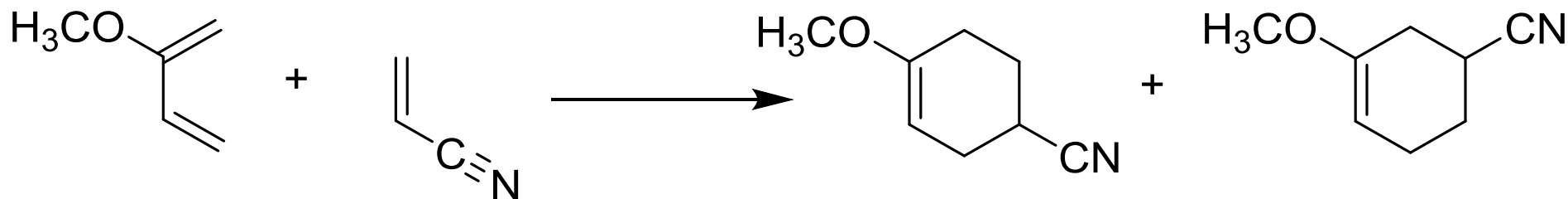


Grenzorbitaltheorie (1)

- Frontier-Molecular-Orbital-Theorie (FMO-Theorie)
- Setzt HOMO eines Reaktanden in Relation zu LUMO des anderen Reaktanden
- Je kleiner der energetische Abstand, desto höher die Reaktivität (→ kleine Aktivierungsenergie)
- Ermittlung der Regioselektivität möglich

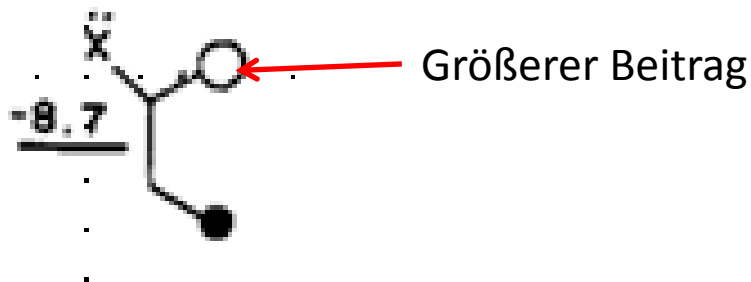
Grenzorbitaltheorie (2)

Problematik der Regioselektivität:



Lösung: Betrachtung von Grenzorbitalkoeffizienten

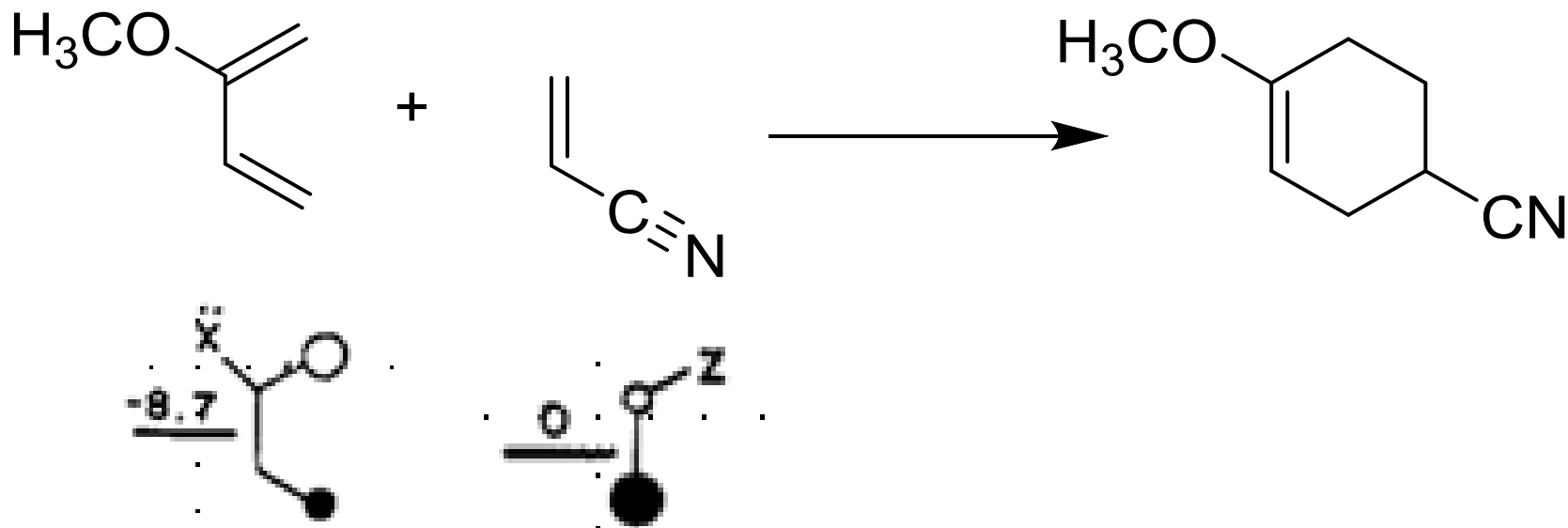
Beiträge von Atomorbitalen zum HOMO bzw. LUMO



Grenzorbitaltheorie (3)

Prinzip:

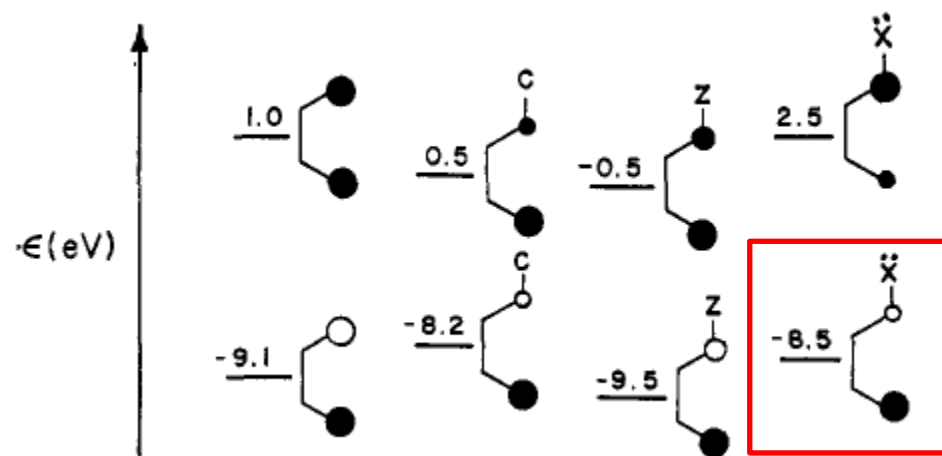
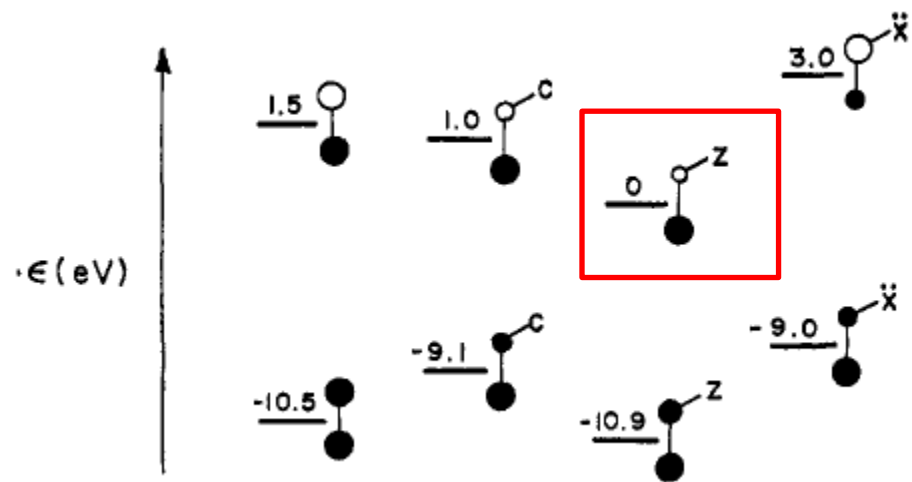
Es werden die Atome miteinander verknüpft, deren Orbitalkoeffizienten zueinander passen.



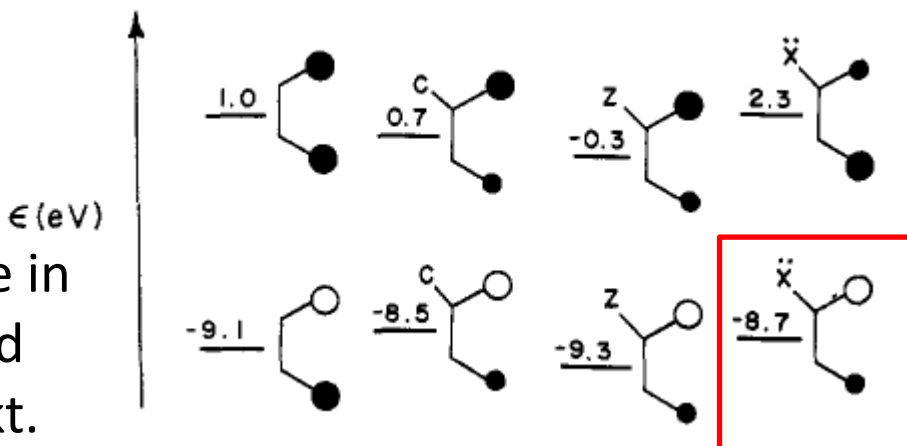
Grenzorbitaltheorie (4)

Dienophil

Dien



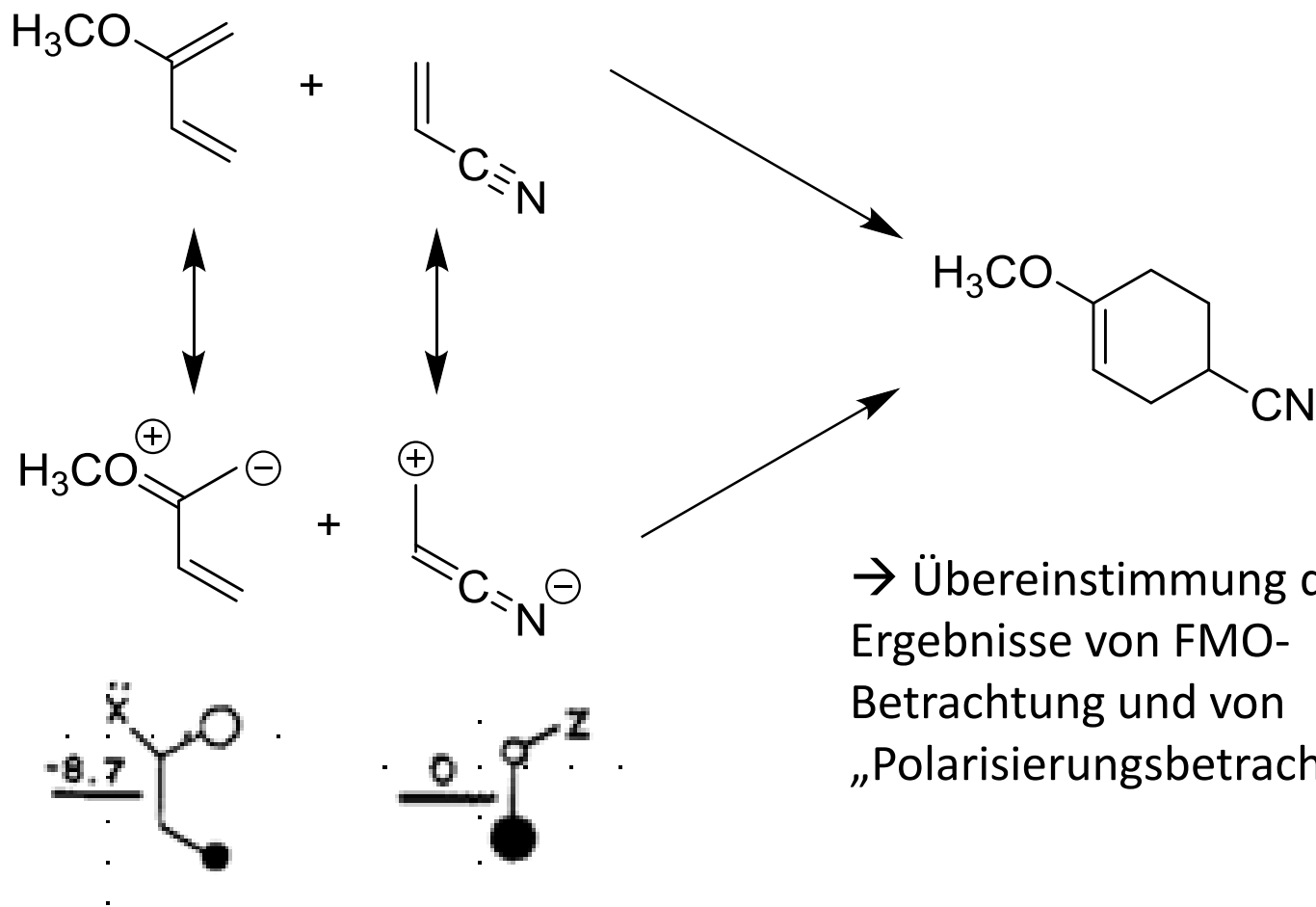
C = CHCH₂, Ph etc.; Z = CHO, CN etc., X =
R, OR, NR₂



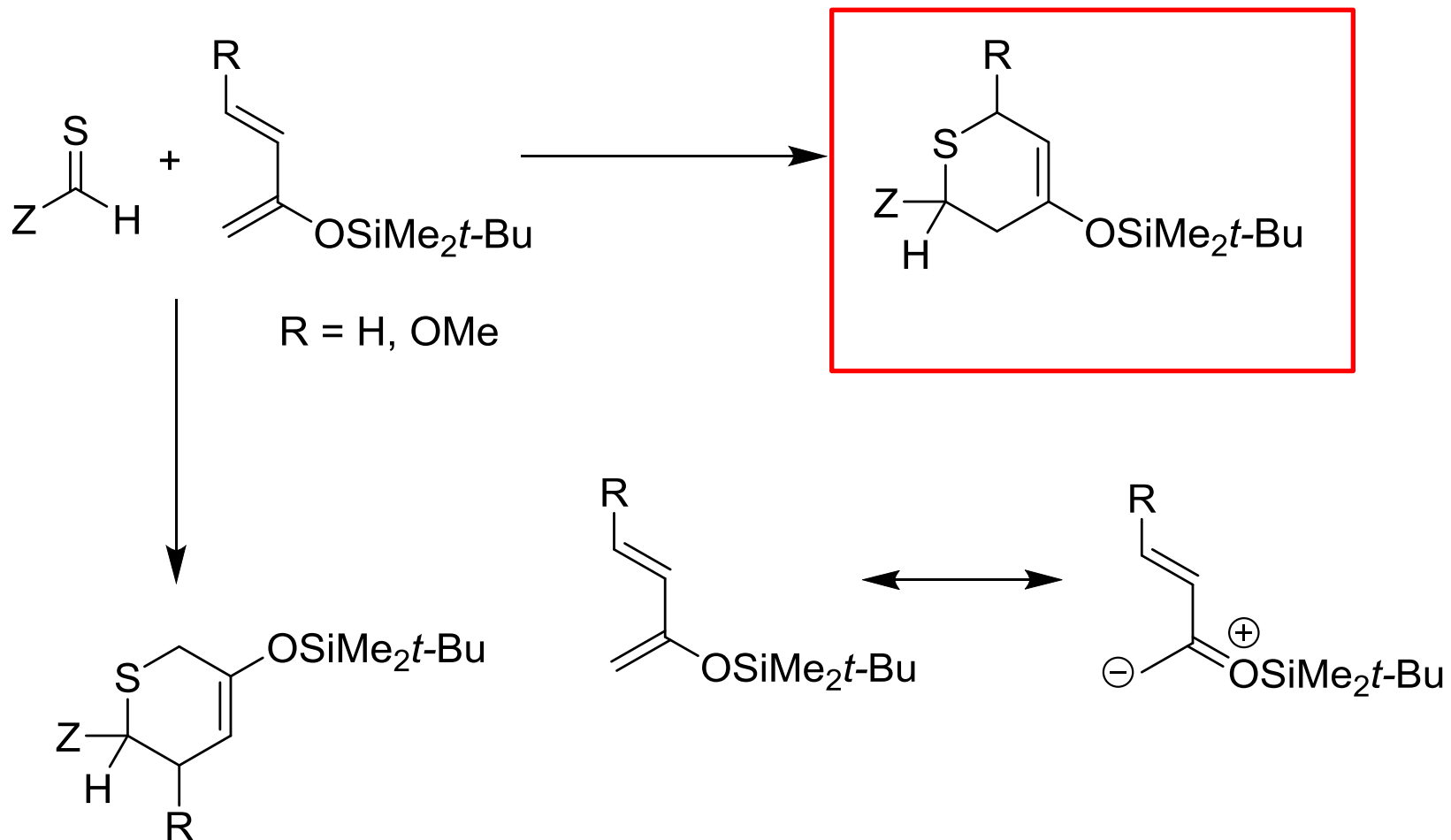
Ortho-/para-Regel:

Ist ein Dienophil unsymmetrisch substituiert, reagiert es mit Dienen, die in Position 1 oder 2 donorsubstituiert sind bevorzugt zum ortho bzw. para-Produkt.

Grenzorbitaltheorie (5)



Grenzorbitaltheorie (6)



E. Vedejs, D. A. Perry, K. N. Houk und Nelson G. Rondan, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6999-7001.

Grenzorbitaltheorie (7)

Quantifizierung der Reaktivität durch Klopman-Salem-Gleichung:

Elektrostatische Abstoßung der Reaktionspartner

$$\Delta E = - \sum_{ab} (q_a + q_b) * \beta_{ab} * S_{ab} + \sum_{k < l} \frac{Q_k * Q_l}{\epsilon * R_{kl}} + \sum_r \sum_s \left[- \sum_s \sum_r \overset{\text{bes. unbes.}}{\text{bes. unbes.}} 2 * \frac{(\sum_{iab} c_{ra} * c_{sb} * \beta_{ab})^2}{E_r - E_s} \right]$$

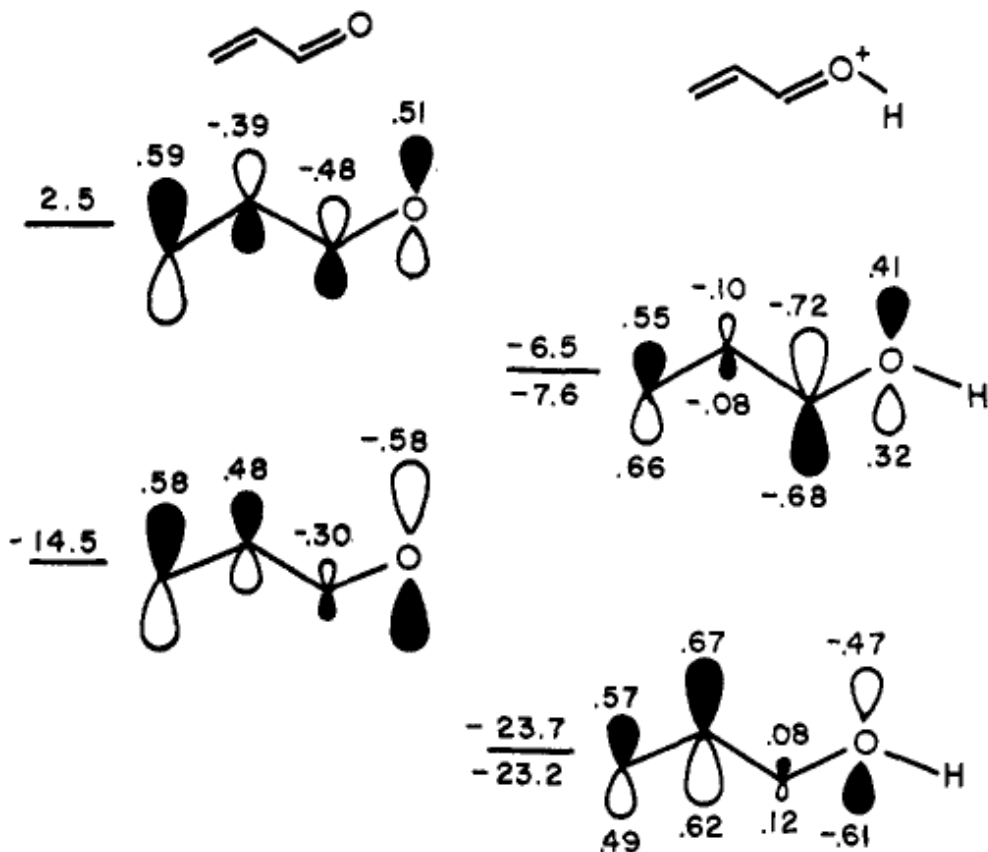
Abstoßung der besetzten Orbitale

HOMO-LUMO-Wechselwirkung

r und s: Indizes der interagierenden Moleküle, k und l: Indizes von Atomen, q_a und q_b Elektronendichte der Atomorbitale a und b, β_{ab} Resonanzintegral, S_{ab} Überlappungsintegral, Q_k und Q_l Ladungen der Atome k und l, ϵ Dielektrizitätskonstante des Reaktionsmediums, R_{kl} Abstand zwischen den Atomen k und l, c_{ra} Orbitalkoeffizient des Atomorbitals a im Molekülorbital r, c_{sb} analog, E_r und E_s Energien der Molekülorbitale r und s

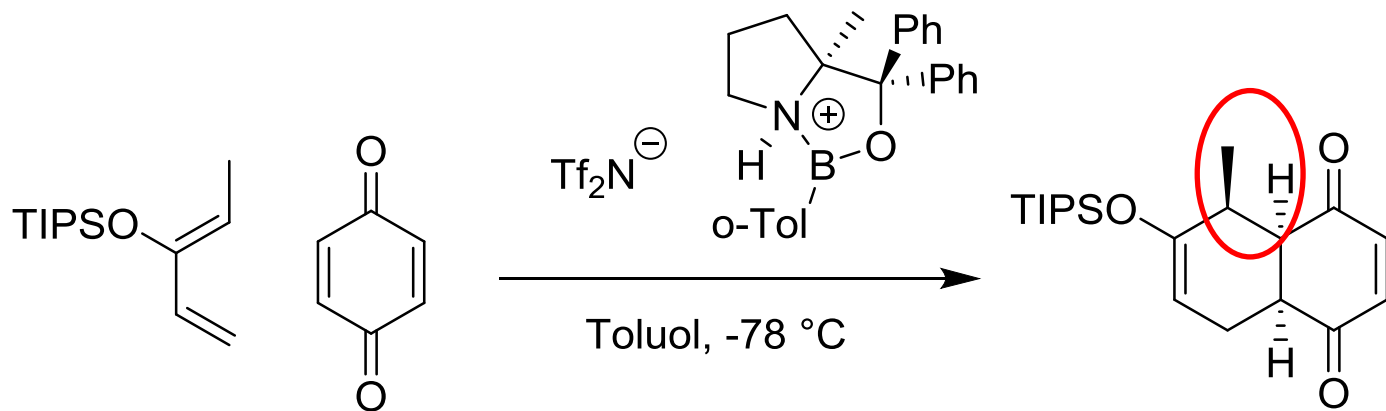
Katalysierte Diels-Alder-Reaktionen: Lewis-Säure-Katalyse (1)

- Steigerung der Reaktivität *und* der Regioselektivität
- Komplexierung am Lewis-basischen Zentrum der elektronenarmen Komponente → Erniedrigung des entsprechenden LUMO → höhere Reaktivität
- Höhere Regioselektivität durch höhere Polarisierung (Änderung der Orbitalkoeffizienten)

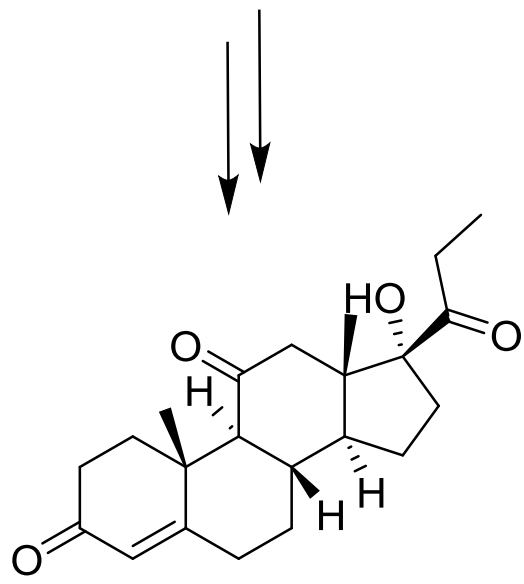


K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*,
4094-4096.

Katalysierte Diels-Alder-Reaktionen: Lewis-Säure-Katalyse (2)



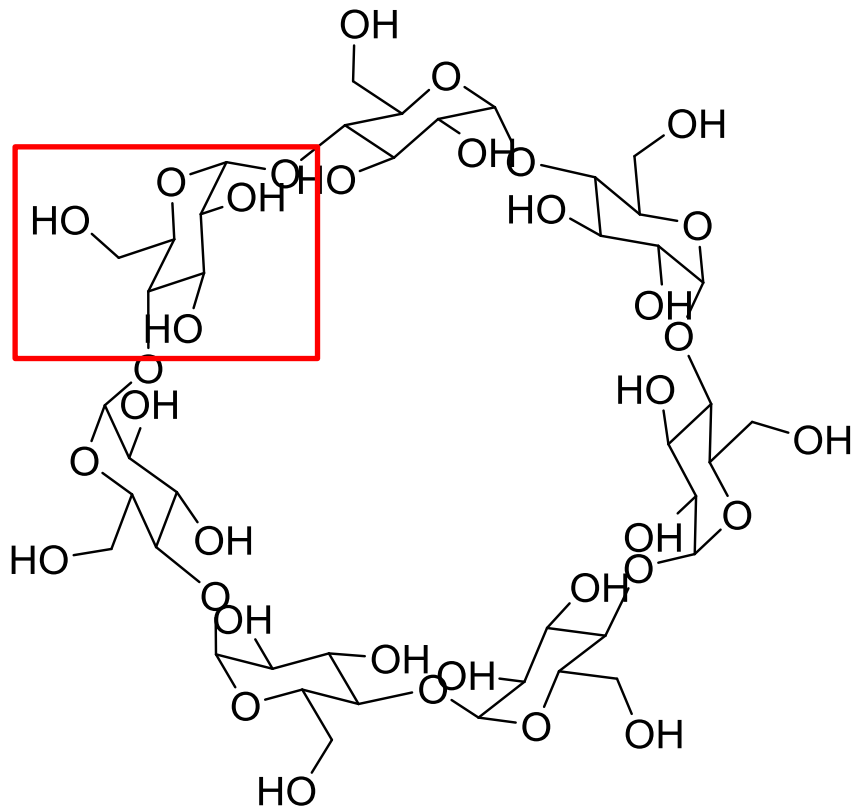
**Asymmetrische Lewis-
Säurekatalyse!**



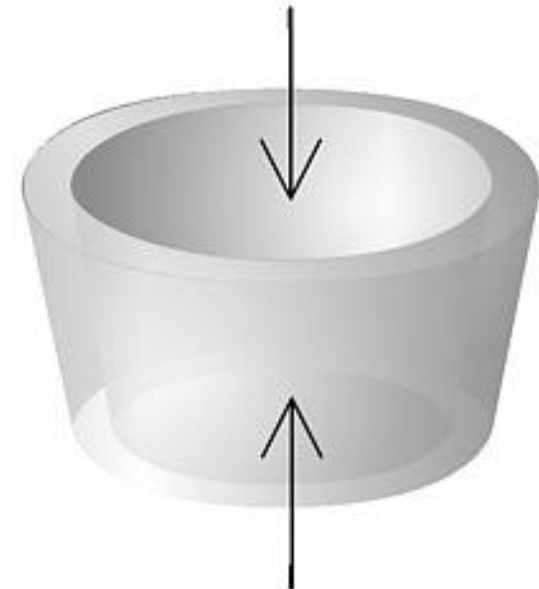
(+)-Cortison

E. J. Corey *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126,
13708-13713.

Katalysierte Diels-Alder-Reaktionen: Cyclodextrinkatalyse (1)



Hydrophober Hohlraum

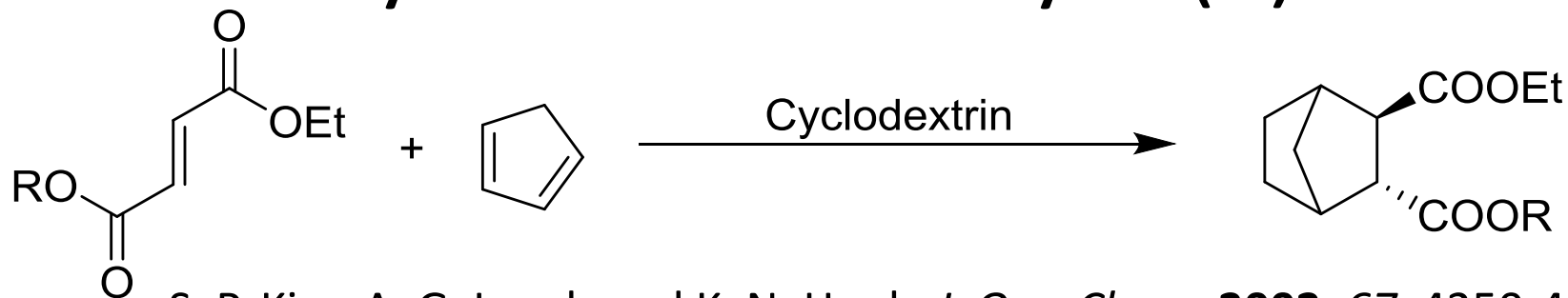


Hydrophile Außenseite

© Universität Wuppertal

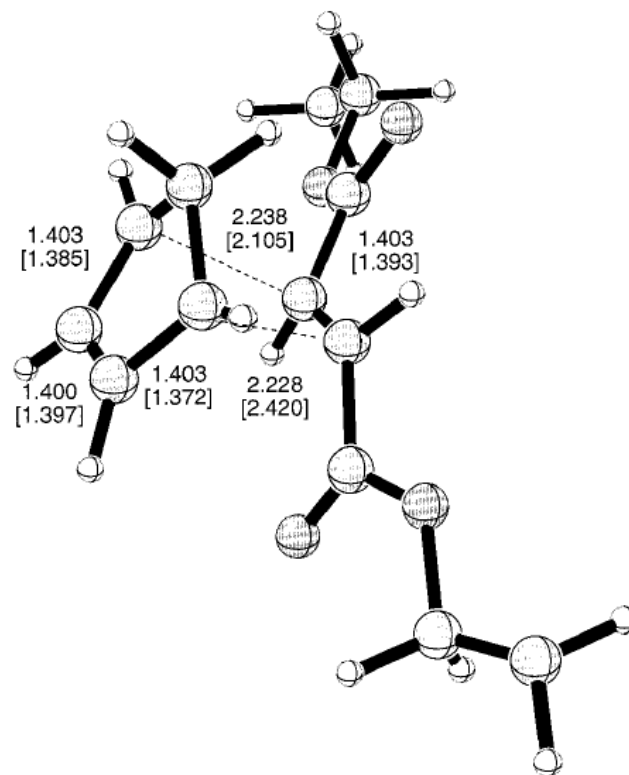
- Cyclodextrine = cyclische Glucoseoligomere
- Können verschiedene (eher lipophile) organische Substrate komplexieren

Katalysierte Diels-Alder-Reaktionen: Cyclodextrinkatalyse (2)

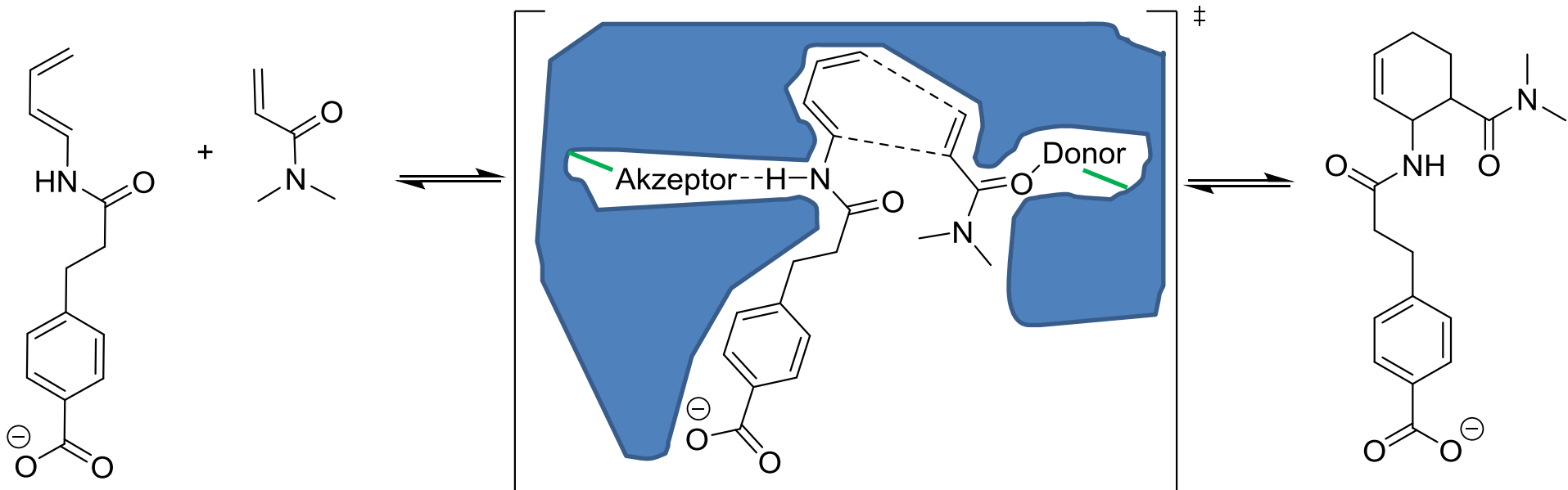


S. P. Kim, A. G. Leach und K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4250-4260.

- Molecular Modelling des Übergangszustandes und des Cyclodextrins
- Erkenntnis:
Übergangszustand besser gebunden

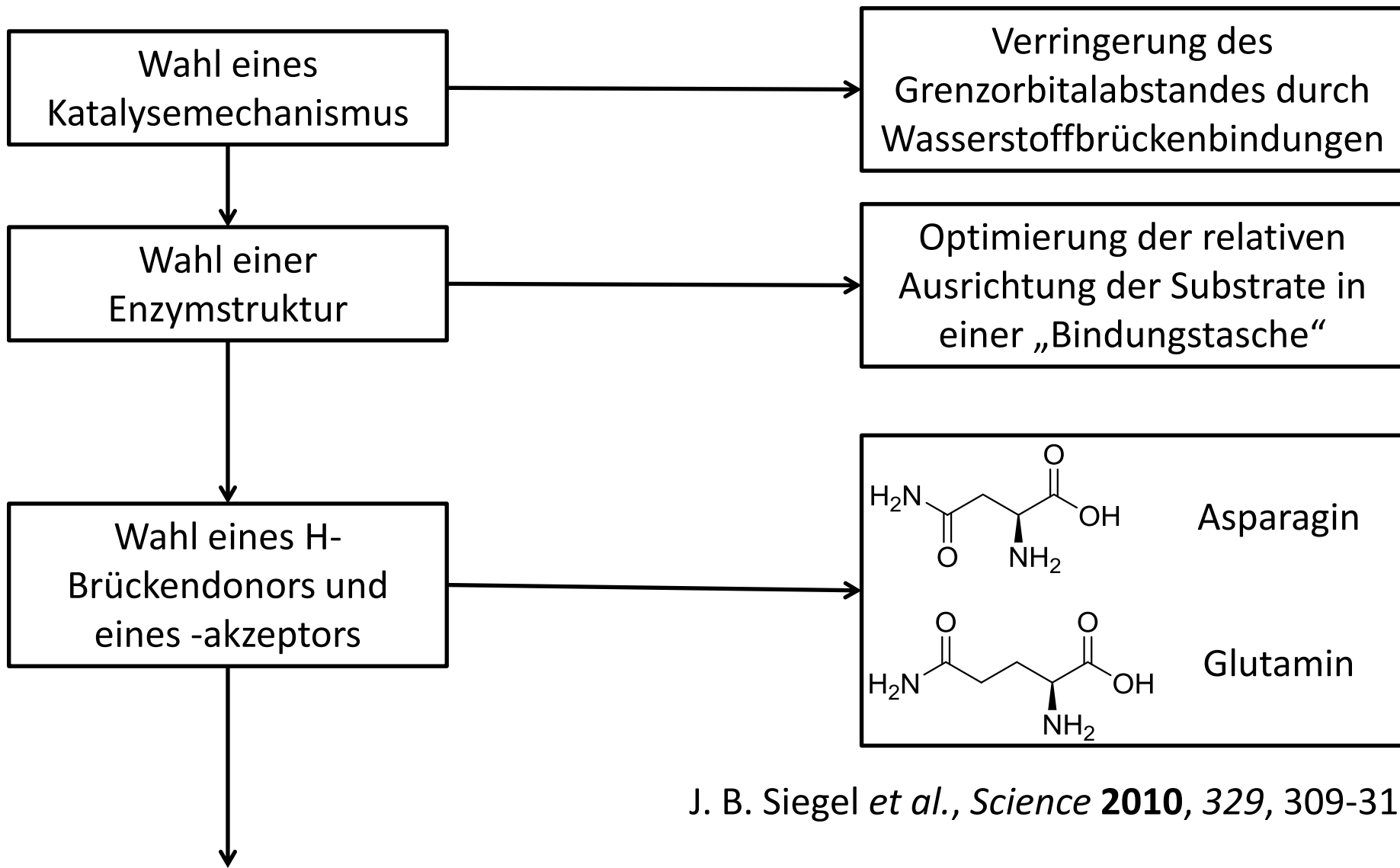


Enzymkatalysierte Diels-Alder-Reaktionen (1)



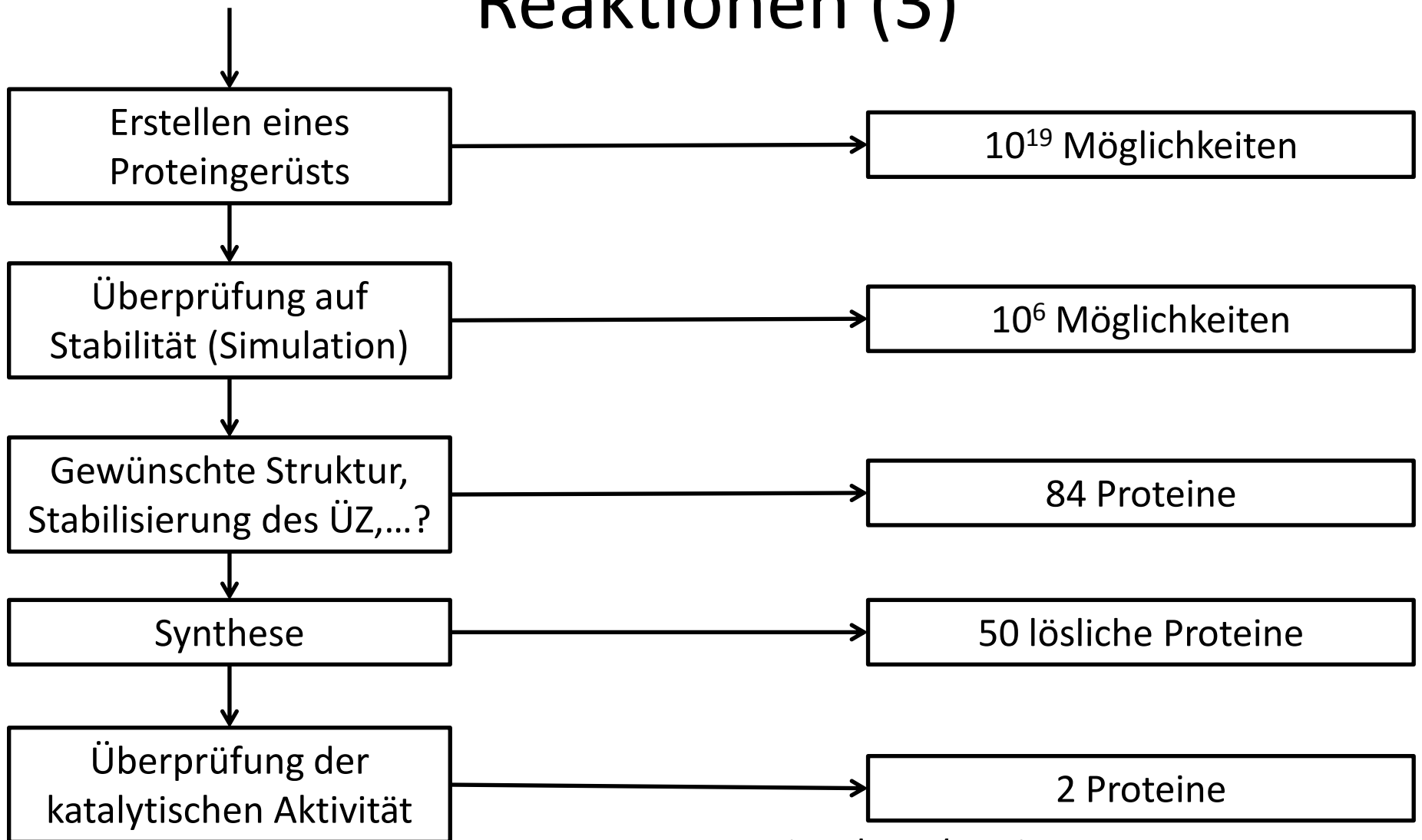
Ziel: Katalyse mit hoher Selektivität

Enzymkatalysierte Diels-Alder-Reaktionen (2)



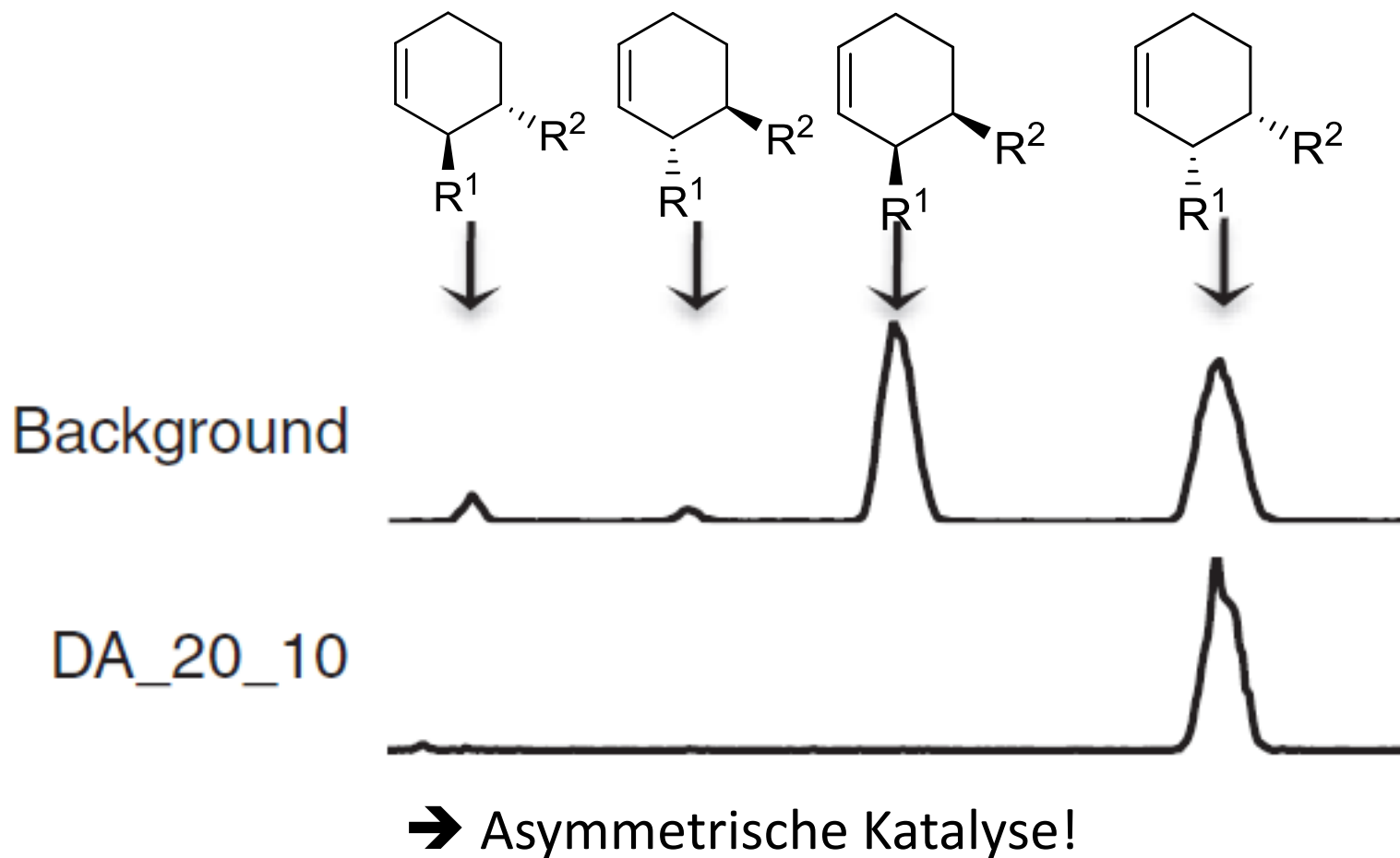
J. B. Siegel *et al.*, *Science* **2010**, 329, 309-313.

Enzymkatalysierte Diels-Alder-Reaktionen (3)



J. B. Siegel *et al.*, *Science* **2010**, 329, 309-313.

Enzymkatalysierte Diels-Alder-Reaktionen (4)



Zusammenfassung

- HOMO-LUMO-Wechselwirkungen bei Diels-Alder-Reaktionen entscheidend
- Regioselektivität mit FMO-Modell oft vorhersehbar über Betrachtung von Orbitalkoeffizienten
- Katalyse mit Lewis-Säuren und mit Makromolekülen möglich

**Viele Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**