

CHƯƠNG IV

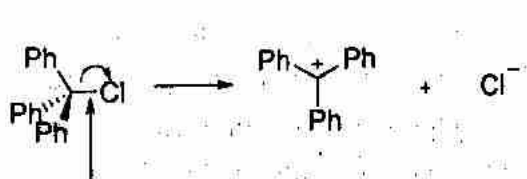
PHẢN ỨNG DIELS-ALDER VÀ ỨNG DỤNG TRONG TỔNG HỢP HỮU CƠ

1. Phản ứng Diels-Alder

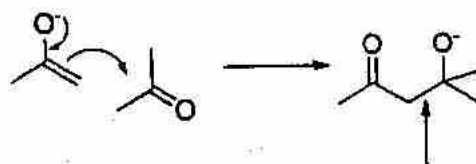
1.1. Đại cương

Về phía cạnh cơ chế, các phản ứng hữu cơ có thể chia làm ba loại: ion, gốc và pericyclic.

Trong phản ứng ion, sự hình thành và đứt gãy liên kết là kết quả của sự di chuyển các cặp điện tử theo một hướng xác định. Đối với phản ứng đơn phân tử như quá trình ion hóa của alkyl halogenua bậc ba, liên kết carbon-halogen bị đứt gãy và cặp electron di chuyển về phía nguyên tử clo, tạo thành carbocation và ion clorua. Trong phản ứng lưỡng phân tử, thành phần nucleophil sẽ cung cấp cả cặp điện tử để hình thành liên kết mới. Thành phần còn lại-electrophil sẽ nhận cặp điện tử này như ví dụ phản ứng aldol giữa enolat của axeton với axeton. Thường gặp nhất trong hóa học hữu cơ là phản ứng theo cơ chế ion.



liên kết đứt gãy với hai điện tử di chuyển về một thành phần

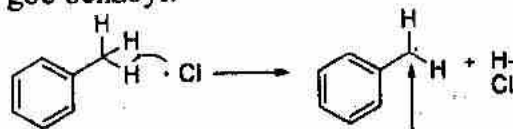


liên kết mới hình thành với hai điện tử đến từ một thành phần

Phản ứng gốc là phản ứng trong đó có sự di chuyển của các electron đơn lẻ. Trong phản ứng đơn phân tử như quá trình nhiệt phân benzoyl peroxit, hai electron di chuyển độc lập về hai phân mảnh tạo thành hai gốc benzoyl.



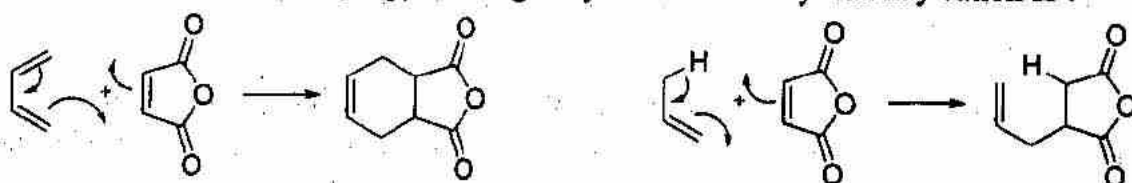
liên kết bị cắt đứt với hai điện tử chuyển độc lập về hai phân mảnh tạo thành hai gốc benzoyl



liên kết tạo thành do sự đóng góp đồng đều điện tử của hai phân mảnh ban đầu

Trong phản ứng lưỡng phân tử, liên kết mới được hình thành do sự kết hợp một điện tử của thành phần này với một điện tử của thành phần kia, như minh họa trong ví dụ phản ứng clo hóa gốc tự do trong đó nguyên tử clo lấy đi một nguyên tử hydrogen từ toluen để tạo thành HCl và gốc benzyl.

Phản ứng loại ba là phản ứng pericyclic, có trạng thái chuyển tiếp dạng vòng, trong đó tất cả các liên kết bị phá vỡ và được hình thành cùng một lúc (cơ chế hòa đồng) không qua trung gian. *Sơ đồ 1* đưa ra hai ví dụ về phản ứng pericyclic: phản ứng Diels-Alder và phản ứng *ene*-Alder. Khi viết cơ chế phản ứng, việc sử dụng mũi tên chỉ có ý nghĩa minh họa cho các liên kết được hình thành và mất chứ không nói lên chiều di chuyển của điện tử. Trong phản ứng Diels-Alder, mũi tên có thể được viết theo chiều kim đồng hồ hoặc ngược chiều kim đồng hồ. Trong phản ứng *ene* (sẽ được đề cập đến trong tập 3 của bộ sách), chúng ta không phân biệt rõ nguyên tử hydrogen di chuyển từ propylen sang anhydrit maleic là hydrua hay cation H^+ .

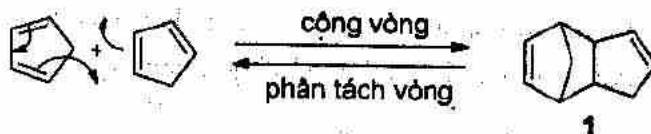


Sơ đồ 1

Phản ứng pericyclic được chia ra làm bốn loại phản ứng nhỏ bao gồm phản ứng cộng vòng, phản ứng vòng hóa điện tử (electrocyclic), chuyển vị sigmatropic và phản ứng chuyển nhóm.

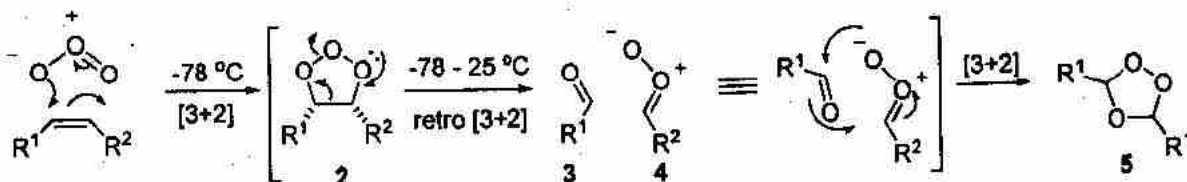
▪ Phản ứng cộng vòng

Trong phản ứng cộng vòng, hai phân mảnh phản ứng tiến lại gần nhau và tạo 2 liên kết π nối liền hai phân mảnh này với nhau. Đây là phản ứng quan trọng nhất trong các phản ứng pericyclic. Phản ứng Diels-Alder là phản ứng cộng vòng trong đó có 6 electron tham gia. Phản ứng dime hóa xiclopentadien là một ví dụ về phản ứng Diels-Alder có thể xảy ra thuận nghịch. Ở nhiệt độ phòng, xiclopentadien dime hóa dần dần thành sản phẩm cộng 1. Trái lại, dưới tác dụng của nhiệt độ cao, sản phẩm cộng sẽ tự phân tách tạo ra hai phân tử xiclopentadien ban đầu.



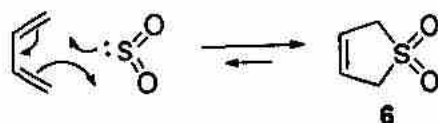
Phản ứng cộng vòng 1,3-lưỡng cực (1,3-dipolar) là phản ứng quan trọng thứ hai trong họ phản ứng cộng vòng sau phản ứng Diels-Alder. *Sơ đồ 2* trình bày một ví dụ về phản ứng này giữa ozon với alken. Ở $-78^\circ C$ ozon cộng vào alken cho ra sản

phẩm cộng molozonide 2. Khi nâng dần lên nhiệt độ phòng, molozonide 2 phân hủy thành andehit 3 và carbonyl oxit 4 theo phản ứng phân tách vòng. Quá trình tái tổ hợp hai trung gian này theo phản ứng cộng vòng [3+2] cho ra sản phẩm 5 là sản phẩm cộng duy nhất có thể phân lập được.



Sơ đồ 2

Phản ứng cheletropic là một trường hợp đặc biệt của phản ứng cộng vòng hoặc hồi chuyển vòng trong đó hai liên kết σ được tạo thành hoặc phá vỡ trên cùng một nguyên tử như trong ví dụ lưu huỳnh dioxide cộng vào butadien để cho ra sản phẩm cộng 6 trong đó cặp điện tử không liên kết trên lưu huỳnh được dùng để tạo thành một liên kết σ , liên kết σ còn lại đến từ butadien. Khi đun nóng sản phẩm cộng, phản ứng nghịch xảy ra và lưu huỳnh dioxide có thể được sử dụng để bảo vệ nối đôi. Sản phẩm cộng 6 có thể được sử dụng với tư cách là nguồn butadiene lỏng, và thuận tiện trong việc dự trữ.



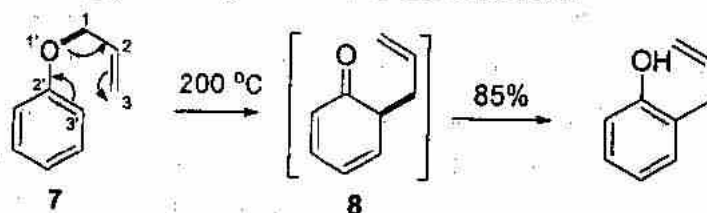
▪ Phản ứng vòng hóa điện tử (electrocyclic)

Trái với phản ứng cộng vòng trong đó vòng được tạo thành từ hai thành phần, phản ứng vòng hóa điện tử luôn luôn là phản ứng đơn phân tử trong đó vòng được tạo thành từ hệ liên hợp π mạch hở với một liên kết σ được hình thành nối hai đầu mạch. Hệ liên hợp vì thế ngắn đi do mất đi ở mỗi đầu mạch một liên kết π . Hai ví dụ điển hình là phản ứng mở vòng xiclôbuten để tạo thành butadien và phản ứng đóng vòng hexatrien cho ra xiclohexadien. Do bản chất thuận nghịch, chiều của phản ứng sẽ là chiều tạo thành sản phẩm bền nhiệt động học. Phần lớn phản ứng vòng hóa điện tử là phản ứng đóng vòng do trên tổng thể có một liên kết σ bền hơn được tạo thành thay thế cho một liên kết π kém bền hơn mất đi. Phản ứng mở vòng chỉ được ưu đãi đối với trường hợp vòng nhỏ, khi đó sức căng vòng lớn.

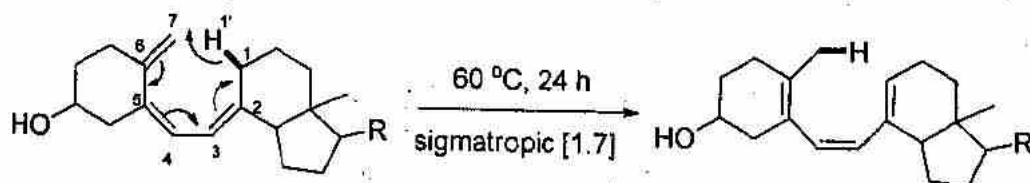


▪ Chuyển vị sigmatropic

Trong chuyển vị sigmatropic, về hình thức liên kết σ thay đổi vị trí đồng thời với sự dịch chuyển của hệ liên hợp để tạo thành liên kết mới và lấp đầy chỗ trống. Ví dụ được biết đến nhiều nhất là giai đoạn đầu của chuyển vị Claisen khi đun nóng phenyl allyl ete trong đó liên kết σ (in đậm) trong 7 di chuyển đến vị trí mới trong 8. Chuyển vị này được gọi là chuyển dịch [3.3] trong đó hai chỉ số trong dấu ngoặc vuông để chỉ số lượng các nguyên tử tham gia vào phản ứng và phân cách bởi 2 liên kết σ mất đi và tạo thành (3 nguyên tử cacbon C-1, C-2 và C-3 của mạch allyl và 3 nguyên tử O-1', C-2' và C-3' của nhóm phenolat). Giai đoạn hai của phản ứng là sự hình thành phenol từ xeton bằng phản ứng theo cơ chế ion enol hóa.

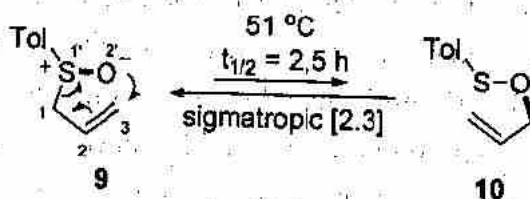


Phản ứng sau đây được ứng dụng trong hóa học vitamin D là một ví dụ về chuyển dịch [1.7] (Sơ đồ 3).



Sơ đồ 3

Trong ví dụ sau đây về chuyển vị Mislow của allyl sulfoxit 9 thành 10, do chất đầu sulfoxit bền hơn sản phẩm, cân bằng dịch chuyển về phía trái, phản ứng theo chiều thuận hầu như không quan sát được (Sơ đồ 4). Tuy nhiên do là một cân bằng động nên chuyển vị này sẽ làm racemic hóa dần dần tâm lập thể lưu huỳnh của chất đầu, điều này giải thích tại sao allyl sulfoxit rất dễ bị racemic hóa so với các sulfoxit khác.

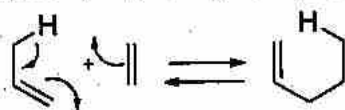


Sơ đồ 4

▪ Phản ứng chuyển nhóm

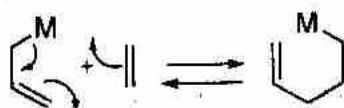
Phản ứng này tương đối hiếm, phổ biến nhất là phản ứng *ene* như ví dụ đưa ra trong Sơ đồ 1. Về hình thức phản ứng có dạng tổng quát như trong Sơ đồ 5 và thường diễn

ra theo chiều từ trái sang phải do xét tổng thể phản ứng thuận có một liên kết π kém bền được thay bằng một liên kết σ bền hơn. Phản ứng này rất giống chuyển vị sigmatropic [1.5] vì có một liên kết σ chuyển dịch, và cũng giống phản ứng cộng vòng Diels-Alder, với một liên kết π được thay bằng một liên kết σ . Tuy nhiên vì là phản ứng lưỡng phân tử và không có sự tạo vòng nên phản ứng này là một trường hợp riêng, khác biệt với chuyển vị sigmatropic hoặc phản ứng cộng vòng.



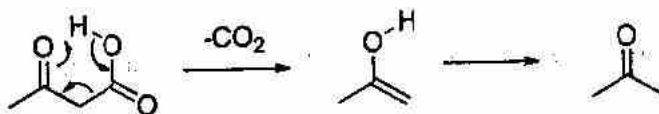
Sơ đồ 5

Trong phản ứng này, nguyên tử hydrogen di chuyển từ “ene” sang “enophile”. Các nguyên tử khác cũng có thể di chuyển như các kim loại lithi, magiê hoặc palladi trong phản ứng *metalla-ene*.



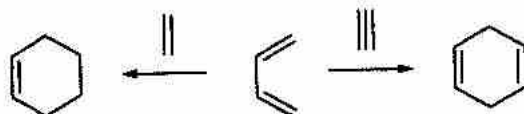
Sơ đồ 6

Một (số) nguyên tử carbon trong mạch carbon có thể được thay thế bằng dị nguyên tử. Nếu hai nguyên tử cacbon gần với nguyên tử hydrogen trước và sau phản ứng được thay thế bằng oxygen, chúng ta có phản ứng aldol về hình thức. Vì phản ứng aldol thường được xúc tác bằng axit hoặc bazơ nên trên thực tế rất ít khả năng xảy ra theo cơ chế pericyclic. Phản ứng decarboxy hóa β -xetoaxit có nhiều khả năng xảy ra theo cơ chế pericyclic, là một phản ứng *ene* xảy ra theo chiều nghịch do sự hình thành của phân tử CO_2 bền.



1.2. Phản ứng Diels-Alder

Phản ứng Diels-Alder là phản ứng cộng vòng giữa một dien liên hợp và một dienophil có một liên kết π (nối đôi hoặc nối ba).



Khi cả sáu nguyên tử tham gia tạo vòng là cacbon, phản ứng được gọi là homo-Diels-Alder hoặc carbo-Diels-Alder. Khi có ít nhất một trong số sáu nguyên tử này không phải là cacbon, phản ứng được gọi là hetero-Diels-Alder.

Phản ứng cộng vòng Diels-Alder là một trong những phản ứng quan trọng bậc nhất của hóa học hữu cơ, được ứng dụng rộng rãi để tạo vòng sáu có đến bốn trung tâm lập thể. Khi diễn ra với độ chọn lọc vị trí và lập thể cao, với khả năng tạo thành các liên kết cacbon-cacbon, cacbon-dị nguyên tử, dị nguyên tử-dị nguyên tử, phản ứng là công cụ vô cùng hữu ích để tổng hợp nhiều phân tử từ đơn giản đến phức tạp.

Trong thuật ngữ phản ứng pericyclic, phản ứng Diels-Alder được xếp loại là phản ứng cộng vòng $[4_s + \pi 2_s]$, trong đó 4 và 2 để chỉ số electron π tham gia trong quá trình dịch chuyển electron và cũng chính là số nguyên tử tạo nên vòng sáu không bão hòa. Ký hiệu $_s$ để chỉ phản ứng diễn ra theo kiểu suprafacial đối với cả hai thành phần. Tuy nhiên, theo nghĩa rộng, một số phản ứng diễn ra theo cơ chế ion từng giai đoạn cũng được xếp vào loại phản ứng Diels-Alder hoặc kiểu Diels-Alder do tác chất và sản phẩm về hình thức đáp ứng yêu cầu của phản ứng Diels-Alder.

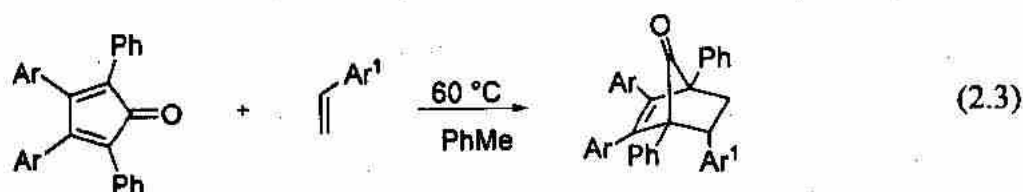
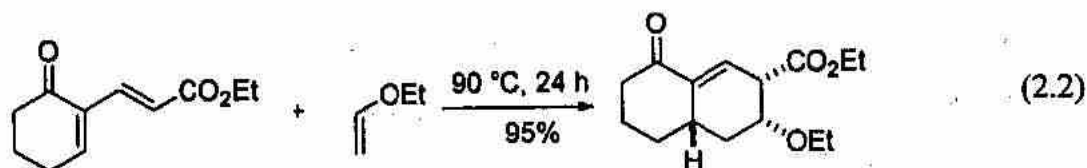
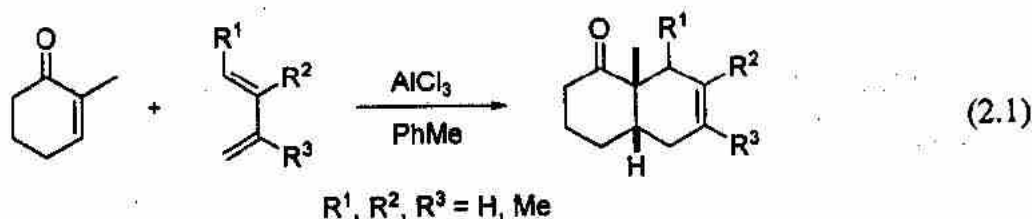
1.3. Dien

Bảng 2.1. trình bày một số dien tiêu biểu. Những dien có cấu dạng *s-trans* (*transoid*) phải đồng phân hóa thành dạng *s-cis* trước khi tham gia phản ứng.

Các nhóm cho điện tử thể trên *dien* sẽ ưu đãi phản ứng với *dien* thiếu điện tử (phản ứng Diels-Alder với nhu cầu điện tử bình thường) (phương trình 2.1), còn các nhóm hút điện tử thể trên *dien* sẽ ưu tiên phản ứng với *dienophil* giàu điện tử (phản ứng Diels-Alder với nhu cầu electron ngược) (phương trình 2.2). Trong trường hợp phản ứng không bị chi phối bởi sự hiện diện của nhóm cho hay hút điện tử trên *dien* hoặc *dienophil*, phản ứng được xếp vào loại trung tính (phương trình 2.3).

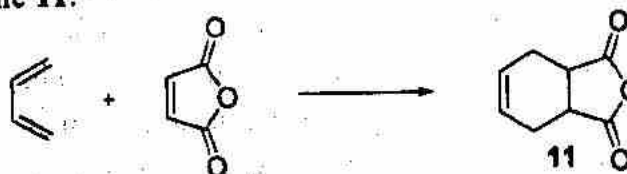
Bảng 2.1. Một số cacbodian tiêu biểu

| mạch hở | ngoại vòng | nội-ngoại vòng | liên vòng | nội vòng |
|---------|------------|----------------|-----------|----------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |



Để đơn giản hóa, phần đại cương sẽ được giới hạn ở phản ứng homo-Diels-Alder với nhu cầu điện tử bình thường, đề cập đến khía cạnh hoạt tính hóa học và giới thiệu các khái niệm cơ bản về hóa học lập thể.

1,3-Dien mạch hở phản ứng tốt với các dienophil thiếu điện tử và thường cho ra sản phẩm cộng với hiệu suất cao: 1,3-butadien phản ứng hoàn toàn với anhydrit maleic trong benzen ở 100 °C trong vòng 5 h để cho ra anhydrit *cis*-1,2,5,6-tetrahydrophthalic **11**.^{276,277,278}



Bảng 2.2. trình bày điều kiện của phản ứng giữa 1,3-butadien với các dienophil nghèo điện tử điển hình. Các andehit (acrolein, crotonandehit, cinnamandehit), xeton (methylvinylxeton, benzalaxetophenon), axit (axit acrylic, axit crotonic, axit cinnamic) và

²⁷⁶ Diels, O.; Alder, K. *Ann.* 1928, 460, 98.

²⁷⁷ Diels, O.; Alder, K. *Ber.* 1929, 62, 2067.

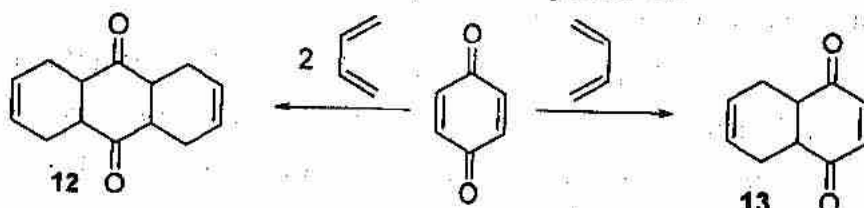
²⁷⁸ Farmer, E. H.; Warren, F. L. *J. Chem. Soc.* 1929, 897.

Bảng 2.2.

| Dienophil | Dung môi | T (°C) | t (h) | Hiệu suất (%) | Tài liệu |
|--|----------|---------|----------|---------------|-------------|
| Anhydrit maleic | benzen | 100 | 5 | 100 | 276,277,278 |
| CH ₂ =CH-CHO | - | 100 | 1 | 100 | 276 |
| CH ₂ =CH-Ac | - | 140 | 8-10 | 75-80 | 279 |
| CH ₂ =CEt-NO ₂ | - | 120-130 | 4 | 37 | 280 |
| 1,4-benzoquinon | benzen | 25 | vài ngày | - | 281 |
| CH ₂ =CH-OCOMe | - | 180 | 12 | 6 | 282 |
| Ac-CH=CH-Ac | EtOH | 100 | 12 | - | 283 |
| HO ₂ CC≡CCO ₂ H | dioxan | 170-180 | - | 34 | 284 |
| (EtO ₂ C) ₂ CH=CH(CO ₂ Et) ₂ | - | 170 | 8 | 75 | 285 |
| Me-CH=CH-CO ₂ H | - | 150-200 | 6 | - | 286 |

este tương ứng α, β không no tham gia phản ứng khá dễ dàng.

p-Benzoquinon có thể phản ứng với 1 hoặc 2 phân tử 1,3-butadien để tạo thành tetrahydronaphthoquinon 13 hoặc octahydroanthrquinon 14.



Cũng với 1,3-butadien, acrylonitril tạo thành sản phẩm cộng trong vòng vài ngày ở nhiệt độ phòng, fumaronitril phản ứng chậm hơn ở nhiệt độ cao hơn, còn tetracyanoethylen – một trong những dienophil hoạt động nhất – phản ứng hoàn toàn ngay ở nhiệt độ thấp²⁸⁷ và từng được ứng dụng trong phân tích 1,3-dien.²⁸⁸

²⁷⁹ Petrov, A. A. *Zh. Obshch. Khim.* 1941, 11, 309.

²⁸⁰ Nightingale, D. V.; Majenthal, M.; Gallagher, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 4852.

²⁸¹ Diels, O.; Alder, K. *Ber.* 1929, 62, 2337.

²⁸² Diels, O.; Rickert, H. F. *Ann.* 1940, 543, 1.

²⁸³ Schenck, G. O. *Ber.* 1944, 77, 741.

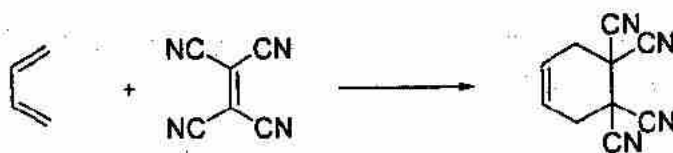
²⁸⁴ (a) Alder, K.; Windemuth, E. *Ber.* 1938, 71, 1939. (b) Brigl, P.; Hermann, R. *Ber.* 1938, 71, 2280.

²⁸⁵ Alder, K.; Rickert, H. F. *Ann.* 1929, 543, 1.

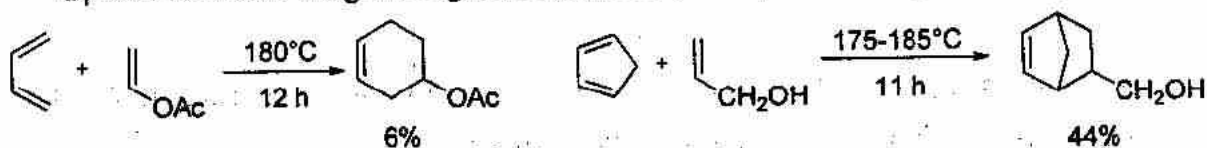
²⁸⁶ Grummitt, O.; Christoph, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1951, 73, 3479.

²⁸⁷ Middleton, W. J.; Heckert, R. E.; Little Jr. E. L.; Krespan, G. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 80, 2783.

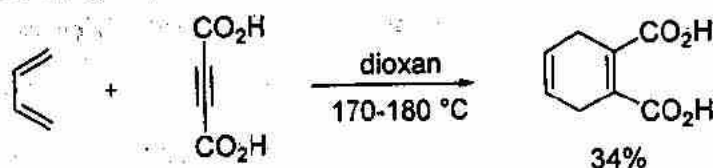
²⁸⁸ Ozolins, M.; Schenck, G. H. *Anal. Chem.* 1960, 33, 1035.



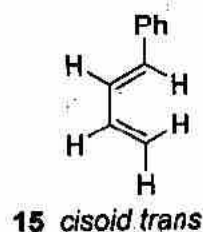
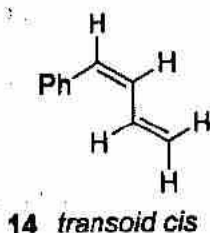
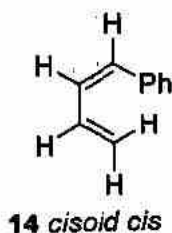
Các anken khác như ancol,^{284a} este và halogenua allyl; vinyl halogenua và este tương đối kém hoạt động, phản ứng cộng vòng với butadien thường được thực hiện ở nhiệt độ cao. Các dien vòng thường hoạt động hơn dien mạch hở do lợi thế về lập thể.



Trong các dienophil alkyn, axit axetilendicacboxylic và este axetylendicacboxylat thường được sử dụng nhất.



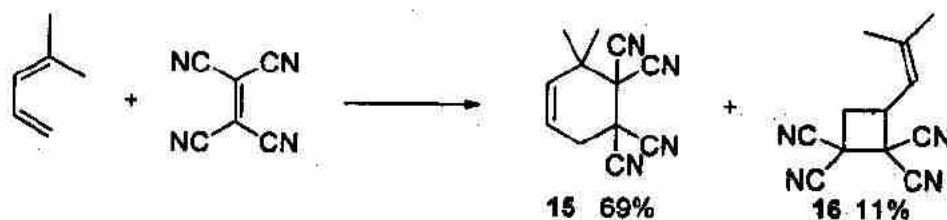
Nhóm thế *cis*-alkyl hoặc *cis*-aryl ở vị trí 1 của 1,3-butadien làm giảm do chướng ngại lập thể khi dien có cấu dạng *cisoid*: *cis*-1-phenyl-1,3-butadien **14** phản ứng với anhydrit maleic cho ra sản phẩm cộng vòng với hiệu suất thấp (4,3-5,2%) trong khi tại cùng điều kiện đầy, đồng phân *trans* **15** cho ra hiệu suất toàn lượng.



Các nhóm thế công kênh ở vị trí 2,3 cũng gây ra hiệu ứng tương tự trên cấu dạng *cisoid* và giảm hoạt tính của dien: 2,3-dimethylbuta-1,3-dien phản ứng bình thường; 1,3-diphenyl buta-1,3-dien kém hoạt động hơn và 1,3-di-*tert*-butylbuta-1,3-dien hoàn toàn không phản ứng.

Đối với dien có hai nhóm thế ở vị trí 1, độ công kênh của hai nhóm thế này làm giảm đáng kể dienophil, khiến phản ứng diễn ra theo hướng khác: 1,1-dimethylbuta-1,3-dien phản ứng với anhydrit maleic không cho ra sản phẩm 4+2. Với

tetracyanoethylen, sản phẩm thu được là hỗn hợp sản phẩm cộng vòng [4+2] 15 (69%) và [2+2] 16 (Sơ đồ 7).²⁸⁹



Sơ đồ 7

Các buta-1,3-dien có hai nhóm thế *cis* cùng lúc ở vị trí 1 và 4 như trong trường hợp của *cis,cis*-1,4-diphenylbuta-1,3-dien hoàn toàn trở.

Bảng 2.3 tóm tắt điều kiện phản ứng giữa các buta-1,3-dien thế với anhydrit maleic.

Bảng 2.3

| Dien | Dung môi | T (°C) | t (h) | Hiệu suất (%) | Tài liệu |
|--|----------|---------|-------|---------------|----------|
| $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ | benzen | 100 | 5 | 100 | 290 |
| | | 20 | 12 | 100 | |
| $\text{CH}_2=\text{CMe}-\text{CH}=\text{CH}_2$ | benzen | 100 | vài | 100 | 291 |
| $\text{CH}_2=\text{C}(n\text{-Octyl})-\text{CH}=\text{CH}_2$ | benzen | Hồi lưu | 24 | 47 | 292 |
| <i>cis</i> - $\text{MeCH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ | - | 100 | 25 | - | 293 |
| <i>trans</i> - $\text{MeCH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ | - | 100 | 25 | 99 | 293 |
| <i>cis</i> - $\text{PhCH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ | toluen | Hồi lưu | 4 | 99 | 286 |
| | | 20 | 18 | 71 | 286 |
| <i>trans</i> - $\text{PhCH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ | toluen | Hồi lưu | 4 | 5 | 286 |
| | | 20 | 168 | 0 | 286 |
| $\text{CH}_2=\text{CCl}-\text{CH}=\text{CH}_2$ | - | 50 | 16 | 77 | 294 |
| $\text{CH}_2=\text{CPh}-\text{CPh}=\text{CH}_2$ | benzen | Hồi lưu | 16 | 94 | 295 |

²⁸⁹ Steward, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 117.

²⁹⁰ (a) Diels, O.; Alder, K. *Ann.* 1928, 460, 98. (b) Diels, O.; Alder, K. *Ber.* 1929, 62, 2087.

²⁹¹ Farmer, E. H.; Warren, F. L. *J. Chem. Soc.* 1931, 3221.

²⁹² Bailey, W. J.; Klein, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 3124.

²⁹³ Craig, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1943, 65, 1006.

²⁹⁴ Carothers, W. H.; Williams, I.; Collins, A. M.; Kirby, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1931, 53, 4203.

²⁹⁵ Allen, C. F. H.; Eliot, C. G.; Bell, A. *Can. J. Res.* 1939, 17B, 75.