

Inverse Electron-Demand Diels-Alder (IEDDA)

Tetrazine + *trans*-cyclooctene (TCO)

TCO CONFORMATION 1/2

TCO **most stable** conformation is the **crown** conformation

The half-chair conformation is higher in energy

This is why to increase TCO reactivity, it can be fused with a cyclopropane that promotes the half-chair conformation

(vedete slide seguente)

Figure 2

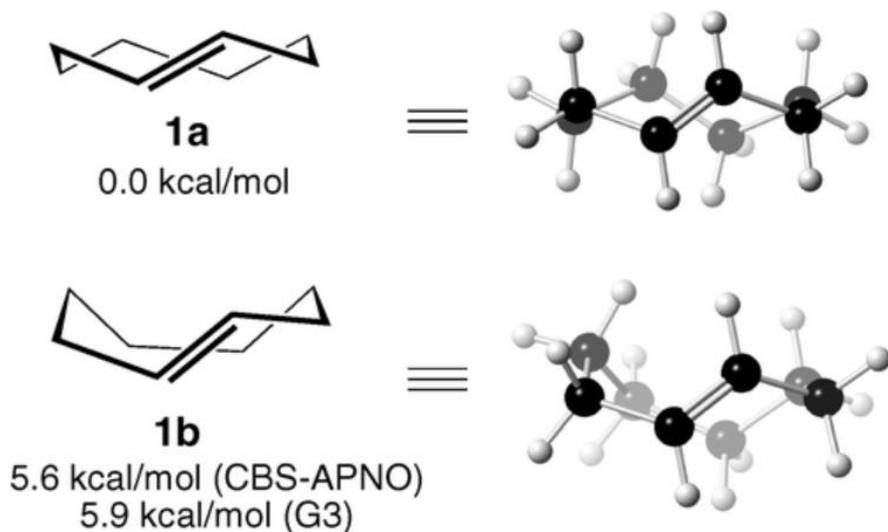


Figure 2. Calculated relative energies (0 K) for two conformations of *trans*-cyclooctene at the CBS-APNO and G3 levels of theory.

TCO CONFORMATION 2/2

NB: Nell'immagine a fianco si parla SEMPRE del TCO (e NON del cis-cicloottene)

I termini «cis» e «trans» qui si riferiscono al CICLOPROPANO fuso con il cicloottene (vedete i protoni esplicitati)

I ΔG si riferiscono all'energia richiesta per arrivare allo stato di transizione, che è la cima più alta energeticamente della reazione (minori sono meglio è)

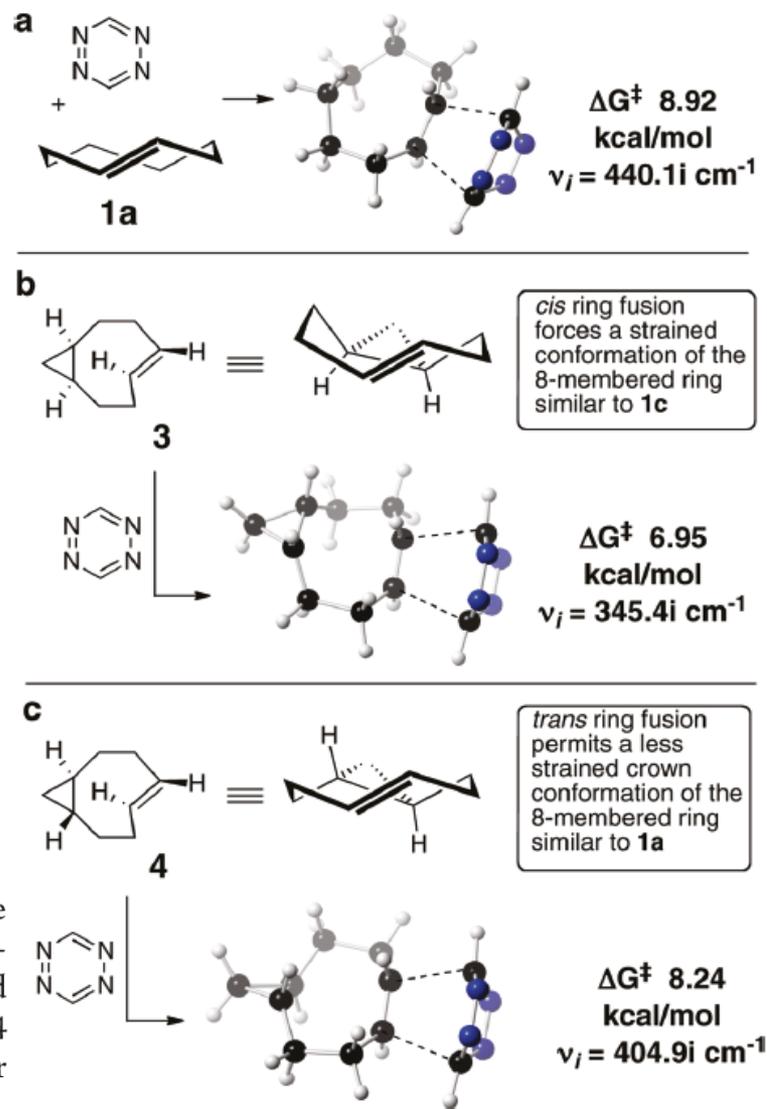


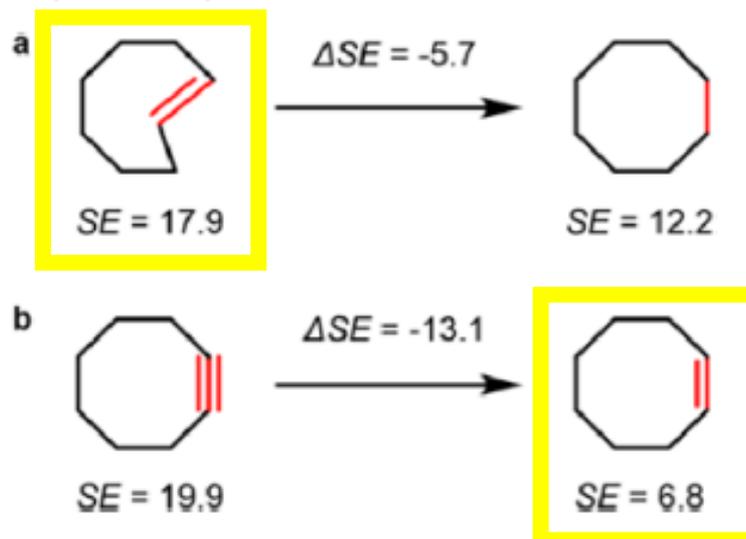
Figure 3. M06L/6-311+G(d,p)-optimized transition structures for the Diels–Alder reaction of *s*-tetrazine with the crown conformer of *trans*-cyclooctene (a), the *cis*-ring fused bicyclo[6.1.0]non-4-ene 3 (b), and the *trans*-ring fused bicyclo[6.1.0]non-4-ene 4 (c). The barrier (8.24 kcal/mol) for the reaction of 4 with *s*-tetrazine is 1.29 kcal/mol higher than the analogous reaction of 3.

TCO STRAIN ENERGY *(tensione d'anello)*

Il TCO ha una maggiore tensione d'anello del cis-cicloottene

Infatti il TCO è meno stabile del cis-cicloottene per 38 kJ/mol (da Brown et al, Organic Chemistry)

Scheme 2. Strain Energies (SE, in kcal/mol) in *trans*-Cyclooctene, Cyclooctyne, and the Reduced Compounds

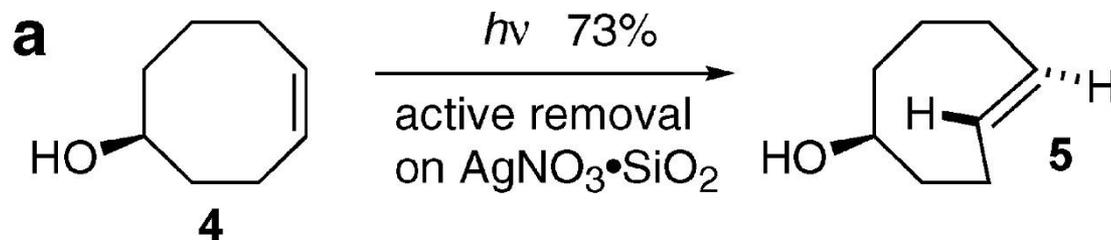


JACS 2014, 136, 11483

PS. La SE del cicloottene è più bassa del cicloottano perché l'introduzione di un C=C comporta una perdita di 2 interazioni transannulari sfavorevoli, di fatto stabilizzando il ciclo (vedi JACS 2009, 131, 5233) – per chi non comprende, basta rivedere ad esempio il caso delle conformazioni a sedia del cicloesano che sono più stabili con sostituenti in posizione equatoriale, ma ci possono essere delle eccezioni, per esempio se i gruppi in posizioni 1,3 possono fare legame H in posizione assiale, che quindi risulta stabilizzata. Quindi, bisogna valutare caso per caso come si posizionano i sostituenti (H inclusi) nei vari cicli, non solo i legami C-C.

Cis-cyclooctene to TCO

Infatti, mentre negli alcheni lineari tipicamente il più stabile è il trans e il cis si ottiene per irradiazione UV, nel caso del cicloottene è l'opposto:



Infatti il composto commerciale (quello più stabile) è il cis-cicloottene, che poi va trasformato nel TCO.

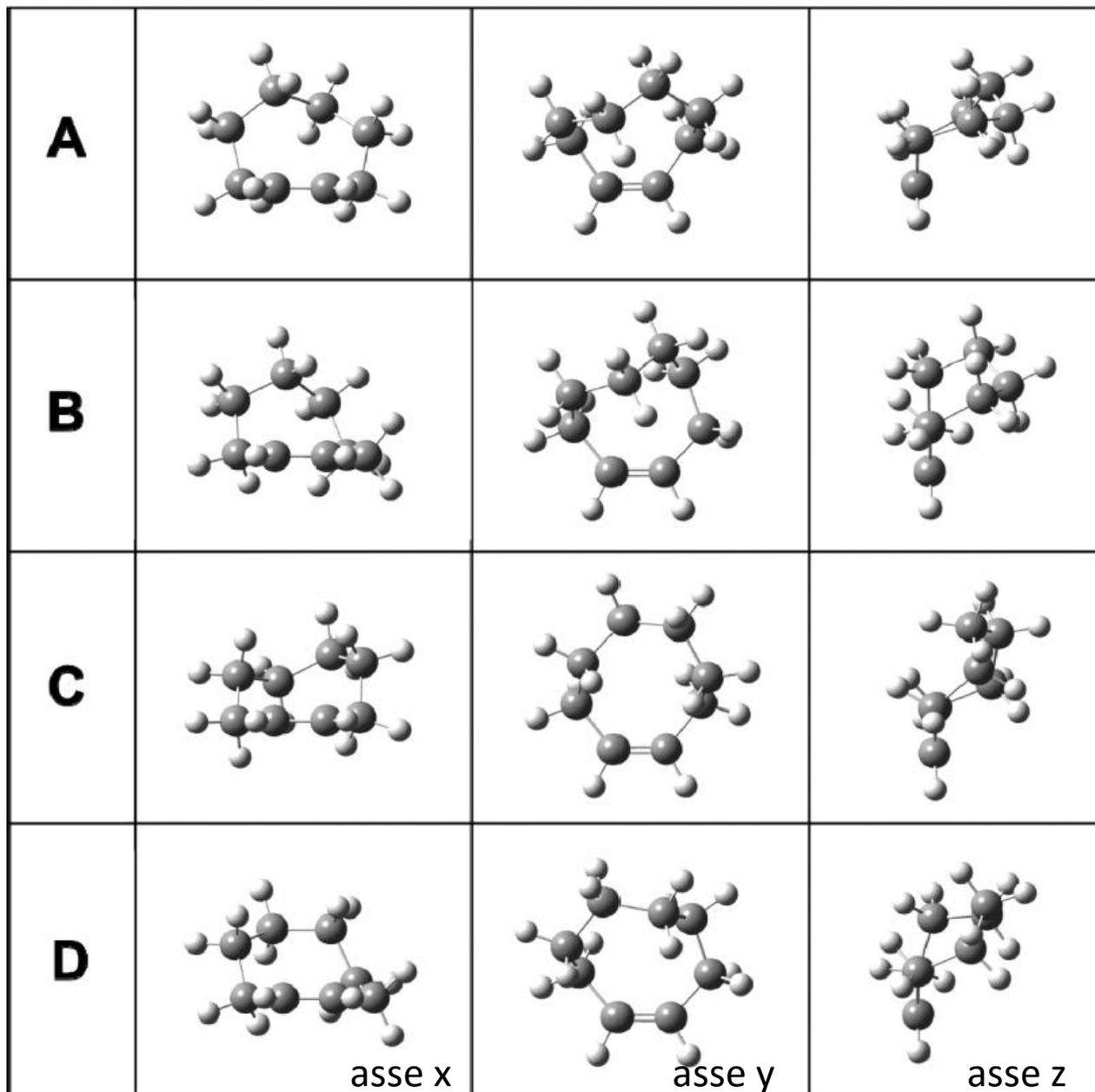
The commercially available stereoisomer is (*Z*)-cyclooctene. For (*E*)-cyclooctene, which is the smallest (*E*)-cycloalkene that has been isolated, three ground state conformations have been identified by Olson³ and Bach.⁴ Because of its high ring-strain, particular reactivities can be achieved.⁵ Yet, the energy of the (*E*) form is significantly higher than that of the (*Z*) form, and dedicated synthetic routes are required for its synthesis. Therefore, in this paper cyclooctene refers to (*Z*)-cyclooctene, unless specifically mentioned.

Cis-cicloottene CONFORMATION

Il cis-cicloottene ha 4 conformazioni diverse che vedete descritte nel file IEDDA 5 e sono qui riportate come A-D viste dai 3 lati diversi. **La più stabile è A, assomiglia a boat-chair:**



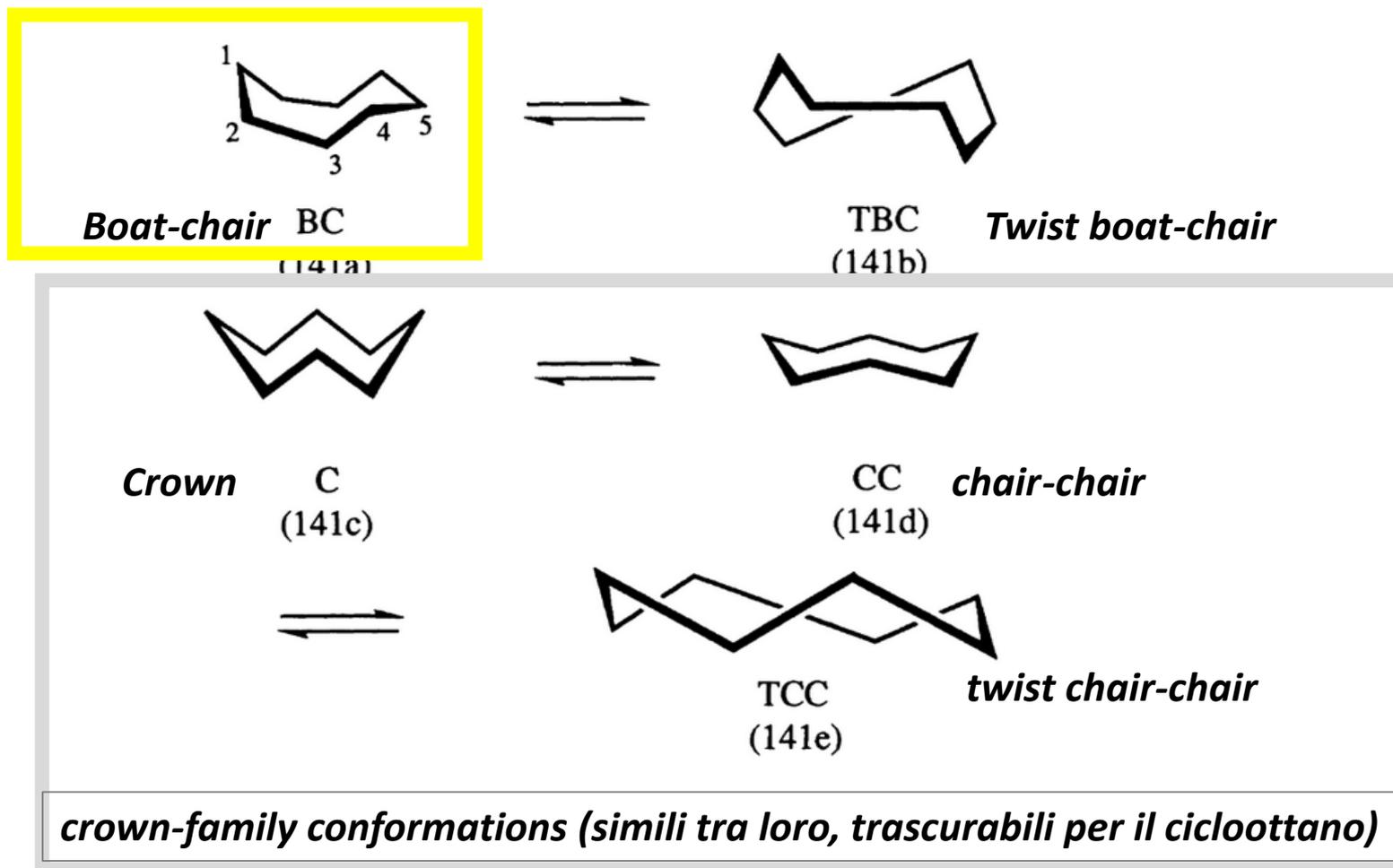
La Figura 6b del file IEDDA2 è sbagliata perché mostra un TCO non cis. I 2 valori energetici si riferiscono entrambi a TCO non cis.



vedi file «IEDDA5»

cicloottano CONFORMATION

Per confronto: le conformazioni del cicloottano, di cui la boat-chair è di gran lunga la PIU' STABILE e quindi quasi l'unica:



QUINDI:

T. Stauch et al./Chemical Physics Letters 654 (2016) 6–8

7

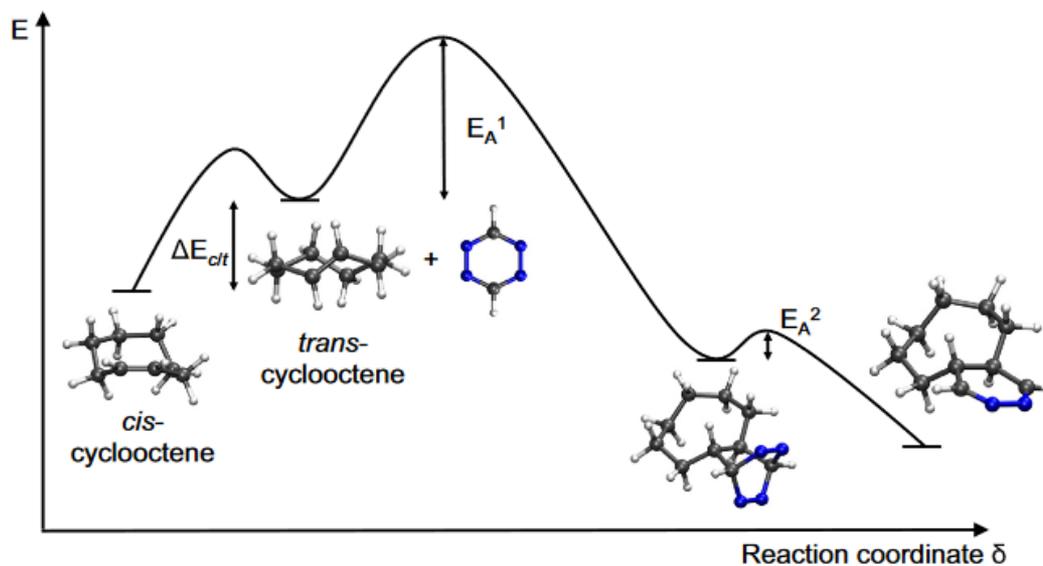


Fig. 1. Sketch of the energy scheme for the inverse electron-demand Diels–Alder reaction of *sym*-tetrazine and *trans*-cyclooctene and the subsequent elimination of molecular nitrogen. The first step of this reaction, which is characterized by the activation energy E_A^1 and the associated rate constant k_1 , was investigated for several substitution patterns of cyclooctene and the relative energies of the reactive *trans*- and the unreactive *cis*-conformers were calculated.

Per rispondere alla domanda iniziale... facciamo attenzione a chi confrontiamo con chi. La conformazione half-chair è meno stabile (e quindi più reattiva) di quella a corona per il TCO, ma comunque il TCO ha maggiore tensione d'anello ed è più reattivo del *cis*-cicloottene (che è práticamente solo in «half-chair» conformation, la più stabile)