

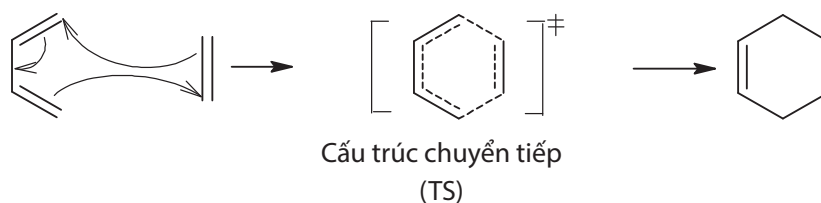
Khảo sát ảnh hưởng của các nhóm thế đến khả năng phản ứng, độ chọn lọc lập thể của phản ứng diels-alder giữa Isopren với $\text{CH}_2 = \text{CH-Y}$ ($\text{Y} = -\text{H}, -\text{C}_2\text{H}_5, -\text{C}_6\text{H}_5, -\text{CN}, -\text{COOH}, -\text{CHO}, -\text{NO}_2, -\text{CH}_3, -\text{OCH}_3$) bằng phương pháp hóa học tính toán

ThS. VÕ THÀNH PHONG

Trường THPT chuyên Hùng Vương, tỉnh Gia Lai

I. GIỚI THIỆU

Phản ứng xảy ra giữa một Diels liên hợp, gọi chung là *Diels* (có 4 electron π) và một hợp chất chưa no, gọi chung *dienophin* (có ít nhất có 2 electron π) được gọi là **phản ứng Diels–Alder** [1, 2].

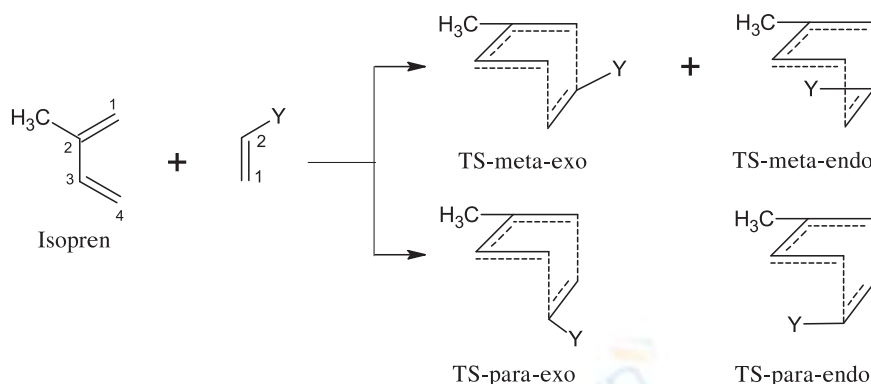


Ngoài các nghiên cứu về mặt thực nghiệm, phản ứng Diels–Alder cũng đã thu hút được sự quan tâm nghiên cứu của các nhà hóa học lý thuyết như nghiên cứu cấu trúc chuyển tiếp của phản ứng Diels–Alder giữa buta-1,3-Diels với acrolein [3], ảnh hưởng của nhóm thế và cấu trúc chuyển tiếp đối với phản ứng Diels–Alder của butadien và cyclopenta-1,3-Diels với acrylonitrin [4], phản ứng giữa 1,4-Diaza-but-1,3-Diels với acrolein [5], vai trò của nhóm thế đối với độ chọn lọc vị trí trong phản ứng Diels–Alder [6]. Tuy nhiên, một nghiên cứu tương đối có tính chất hệ thống về ảnh hưởng của nhóm thế đến khả năng phản ứng và độ chọn lọc lập thể của phản ứng Diels–Alder vẫn chưa thực hiện nhiều, đặc biệt ở Việt Nam. Trong bài viết này chúng tôi tập trung giải quyết những vấn đề này thông qua phản ứng cộng đóng vòng Diels–Alder giữa isopren với $\text{CH}_2 = \text{CH-Y}$ ($\text{Y} = -\text{H}, -\text{C}_2\text{H}_5, -\text{C}_6\text{H}_5, -\text{CN}, -\text{COOH}, -\text{CHO}, -\text{NO}_2, -\text{CH}_3, -\text{OCH}_3$) bằng phương pháp hóa học tính toán.

II. PHƯƠNG PHÁP TÍNH

Tất cả các tính toán được thực hiện bằng phần mềm Gaussian 03 [7]. Chúng tôi lựa chọn phương pháp DFT.B3LYP/6-311++G** để thực hiện tính toán tối ưu hình học và năng lượng bởi các kết quả của các nghiên cứu trước đây thu được theo phương pháp này trong việc tối ưu hóa hình học và xác định tần số dao động các đồng phân và các trạng thái chuyển tiếp là rất tốt [8, 9]. Sự xác định đúng một TS dựa vào việc phân tích tần số dao động. Từ các kết quả nhận được ở trên sẽ tính năng lượng hoạt hóa (E_a) đối với mỗi phản ứng ở 298K, 1 atm. Trên cơ sở cấu trúc đã tối ưu, chúng tôi tính năng lượng của HOMO, LUMO và hệ số obitan biên tại HF/3-21.

Dựa vào việc phân tích phân bố tự nhiên (natural population analysis-NPA) cho phép đánh giá được mức độ chuyển và hướng chuyển của điện tích [10]. Điện tích chuyển (Q_{CT}) trong trạng thái chuyển tiếp được tính tại B3LYP/6-311++G**.



Hình 1: Sơ đồ hình thành các cấu trúc chuyển tiếp.

III. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

1. Ảnh hưởng của các nhóm thế đến năng lượng HOMO, LUMO

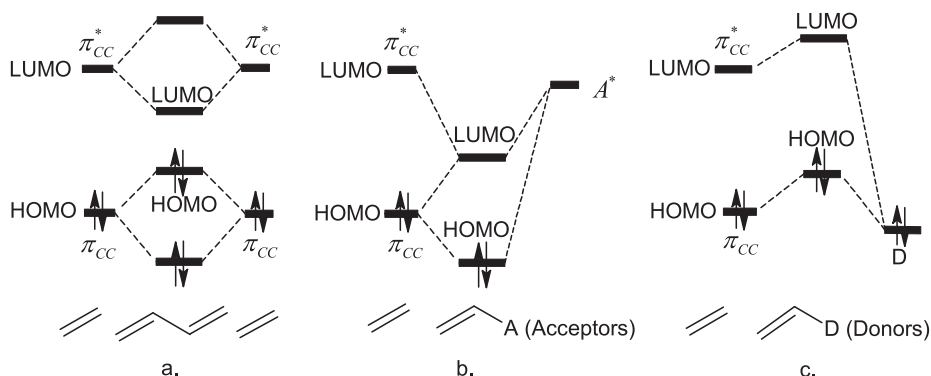
Chúng tôi đã tiến hành khảo sát ba loại nhóm thế phổ biến, mỗi loại có cách ảnh hưởng khác nhau đến năng lượng HOMO, LUMO và hệ số orbital biên. Kết quả tính năng lượng HOMO, LUMO của hợp phần dienophin được trình bày ở **Bảng 1** cho thấy:

- Các nhóm thế tạo với liên kết π của etylen thành một hệ hidrocarbon liên hợp như: $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (vinyl), $-\text{C}_6\text{H}_5$ (phenyl) làm tăng năng lượng HOMO (từ $-10,25$ eV trong etylen đến $-8,71$ eV trong buta-1,3-Diels và $-8,30$ eV trong vinyl benzen) và làm giảm năng lượng LUMO (từ $4,98$ eV trong etylen xuống $3,41$ eV trong buta-1,3-Diels và $2,9$ eV trong vinyl benzen).

- Các nhóm thế có tính hút electron từ hệ π của etilen như: $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{NO}_2$ làm giảm năng lượng của cả HOMO và LUMO. Chẳng hạn, etylen có năng lượng HOMO ($-10,25$ eV), LUMO ($4,98$ eV), trong acrylonitrin các giá trị năng lượng tương ứng này đều giảm so với etylen: HOMO ($-10,69$ eV), LUMO ($2,71$ eV), hay trong axit acrylic: HOMO ($-11,07$ eV), LUMO ($2,61$ eV),...

- Các nhóm thế có tính đẩy electron vào hệ π của etilen như: $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$ thì làm tăng năng lượng của cả HOMO và LUMO. Chẳng hạn, etylen có năng lượng HOMO ($-10,25$ eV), LUMO ($4,98$ eV), trong propen các giá trị năng lượng tương ứng này đều tăng so với etylen: HOMO ($-9,73$ eV), LUMO ($5,18$ eV), hay trong metyl vinyl ete: HOMO ($-9,24$ eV), LUMO ($5,62$ eV).

Qui luật biến đổi năng lượng HOMO, LUMO có thể giải thích một cách định tính dựa trên mô hình Hückel [11, 12] như sau:



Hình 2: Sự biến đổi năng lượng orbital biên của các dẫn xuất etylen so với etylen.

Trong **Hình 2.a**, LUMO của hệ hidrocarbon liên hợp (buta-1,3-đien) được hình thành từ sự tổ hợp 2 orbital π_{CC}^* của 2 phân tử etylen, còn HOMO được hình thành từ 2 orbital π_{CC} . Theo nguyên tắc

tổ hợp đó, khi mạch hydrocarbon liên hợp càng dài thì năng lượng LUMO càng giảm, còn năng lượng HOMO tăng. Trong **Hình 2.b**, LUMO và HOMO của các dẫn xuất chứa các nhóm hút electron được hình thành do sự tổ hợp giữa π_A^* với π_{CC}^* và π_{CC} . LUMO và HOMO của các dẫn xuất chứa các nhóm hút electron đều có năng lượng thấp hơn LUMO và HOMO trong etylen. Trong đó năng lượng LUMO giảm nhiều hơn so với HOMO vì LUMO có năng lượng gần với năng lượng π_A^* . Còn trong **Hình 2.c**, LUMO và HOMO của các dẫn xuất chứa các nhóm đẩy electron được hình thành do sự tổ hợp giữa orbital chứa cặp electron của các nhóm này với π_{CC}^* và π_{CC} . LUMO và HOMO của các dẫn xuất chứa các nhóm đẩy electron đều có năng lượng cao hơn LUMO và HOMO trong etylen. Trong đó năng lượng HOMO tăng nhiều hơn so với LUMO vì HOMO có năng lượng gần với năng lượng orbital chứa cặp electron.

2. Ảnh hưởng của nhóm thế đến khả năng phản ứng

Thuyết orbital phân tử biên dự đoán khả năng phản ứng dựa vào khoảng cách năng lượng HOMO-LUMO (ΔE (HOMO-LUMO)) của các chất phản ứng [11].

Bảng 1: Giá trị năng lượng HOMO, LUMO và ΔE (LUMO-HOMO) được tính ở mức HF/3-21G.

	MO	E (eV)		ΔE (eV)	
		Tính	Tham khảo [13]	LUMO _{dienophin} ⁻ HOMO _{dien}	LUMO _{dien} ⁻ HOMO _{dienophin}
$CH_2 = CH - C(CH_3) = CH_2$, s-cis	LUMO	3,75			
	HOMO	-8,81			
$CH_2 = CH_2$	LUMO	4,98	5,08	13,79	14,00
	HOMO	-10,25	-10,33		
$CH_2 = CH - CH = CH_2$, s-trans	LUMO	3,41	3,59	12,22	12,46
	HOMO	-8,71	-8,85		
$CH_2 = CH - C_6H_5$	LUMO	2,9	3,14	11,71	12,04
	HOMO	-8,30	-8,45		
$CH_2 = CH - CN$	LUMO	2,71		11,52	14,43
	HOMO	-10,69			
$CH_2 = CH - COOH$, s-cis	LUMO	2,61	2,89	11,42	14,81
	HOMO	-11,07	-10,91		
$CH_2 = CH - CHO$, s-trans	LUMO	2,53		11,34	14,49
	HOMO	-10,74			
$CH_2 = CH - NO_2$	LUMO	1,47		10,28	15,39
	HOMO	-11,64			
$CH_2 = CH - CH_3$	LUMO	5,18	5,3	13,99	13,47
	HOMO	-9,73	-9,83		
$CH_2 = CH - OCH_3$, s-cis	LUMO	5,62		14,43	12,99
	HOMO	-9,24			

Căn cứ vào ΔE (LUMO-HOMO) cho thấy trong phản ứng giữa isopren với $CH_2 = CH - Y$ ($Y = -H, -C_2H_5, -C_6H_5, -CN, -COOH, -CHO, -NO_2$) xảy ra sự tương tác giữa HOMO của isopren (đien) và LUMO của dienophin, khi đó electron từ HOMO của isopren (đien) chuyển sang LUMO của dienophin. Ngược lại, trong phản ứng giữa isopren với $CH_2 = CH - Y$ ($Y = -CH_3, -OCH_3$) electron được chuyển từ HOMO của dienophin sang LUMO của isopren (đien). Dự đoán này hoàn toàn phù hợp với kết quả tính điện tích chuyển (Q_{CT}) được trình bày ở **Bảng 2** (Q_{CT} có giá trị âm tương ứng với sự chuyển electron từ HOMO của Diels sang LUMO của dienophin, còn Q_{CT} có giá trị dương tương ứng với sự chuyển electron từ HOMO của dienophin sang LUMO của đien).

Theo **Bảng 1**, các dẫn xuất chứa nhóm thế hút electron như: $-CN, -COOH, -CHO, -NO_2$ làm giảm đáng kể năng lượng của LUMO so với etylen. Kết quả là ΔE (LUMO_{dienophin}-HOMO_{isopren}) nhỏ hơn rất nhiều so với ΔE (LUMO_{isopren}-HOMO_{dienophin}), cụ thể ΔE (LUMO_{isopren}-HOMO_{acrylonitrin}) = 11,52 eV còn

$\Delta E(\text{LUMO}_{\text{acrilonitrin}}-\text{HOMO}_{\text{isopren}}) = 14,43 \text{ eV}$ hay $\Delta E(\text{LUMO}_{\text{isopren}}-\text{HOMO}_{\text{acrolein}}) = 11,34 \text{ eV}$ còn $\Delta E(\text{LUMO}_{\text{acrolein}}-\text{HOMO}_{\text{isopren}}) = 14,49 \text{ eV}$,... Nhìn chung, trong các phản ứng giữa isopren với các dẫn xuất etylen có chứa nhóm thế loại này thì giữa năng lượng hoạt hóa (E_a) và $\Delta E(\text{LUMO}_{\text{dienophin}}-\text{HOMO}_{\text{isopren}})$ có mối quan hệ với nhau. Có nghĩa là, trong phản ứng Diels-Alder giữa isopren với các dẫn xuất chứa các nhóm hút electron như: $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{NO}_2$, khi $\Delta E(\text{LUMO}_{\text{dienophin}}-\text{HOMO}_{\text{isopren}})$ càng nhỏ thì phản ứng xảy ra nhanh hơn. Điều này hoàn toàn phù hợp với nghiên cứu thực nghiệm về động học của phản ứng cộng đóng vòng giữa isopren với etylen ($k = 3,51 \cdot 10^{-24} \text{ cm}^3/\text{phần tử.s}$) và acrolein ($k = 2,61 \cdot 10^{-22} \text{ cm}^3/\text{phần tử.s}$) ở 600K và 2,53 Pa [14, 15]. Tuy nhiên, đối với các dẫn xuất chứa nhóm làm tăng năng lượng HOMO như: $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$ thì giữa E_a và $\Delta E(\text{LUMO}-\text{HOMO})$ hầu như không có quan hệ với nhau. Cụ thể, trong phản ứng giữa isopren với $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_3$, $\Delta E(\text{LUMO}_{\text{propen}}-\text{HOMO}_{\text{isopren}}) = 13,47 \text{ eV}$ nhỏ hơn $\Delta E(\text{LUMO}_{\text{isopren}}-\text{HOMO}_{\text{etylen}}) = 13,79 \text{ eV}$ nhưng E_a của phản ứng giữa isopren nhìn chung đều cao hơn E_a của phản ứng giữa isopren với etylen (**Bảng 2**).

Như vậy, thuyết obitan phân tử biên (FMO) đôi khi không thể đưa ra một dự đoán tốt về khả năng phản ứng của phản ứng Diels-Alder. Sờ dĩ có sự bất hợp lý này là do sai sót của thuyết obitan phân tử biên. Theo thuyết obitan phân tử biên, trong hai khoảng cách $\Delta E(\text{LUMO}_{\text{dienophin}}-\text{HOMO}_{\text{dien}})$ và $\Delta E(\text{LUMO}_{\text{dien}}-\text{HOMO}_{\text{dienophin}})$ thì chỉ có $\Delta E(\text{LUMO}-\text{HOMO})$ nào nhỏ hơn thì sẽ được xem xét để đánh giá khả năng phản ứng. Tuy nhiên, các nghiên cứu cho rằng, tương tác giữa Diels và dienophin là tổ hợp của hai tương tác-tương tác giữa LUMO của dienophin với HOMO của Diels và tương tác giữa HOMO của dienophin với LUMO của dien. Sự đánh giá đầy đủ nhất sẽ bao gồm cả hai loại tương tác này. Nếu bỏ qua một trong hai có thể dẫn đến sai sót, đặc biệt đối với những trường hợp mà hai tương tác này có $\Delta E(\text{LUMO}-\text{HOMO})$ tương đương nhau. Khi nghiên cứu phản ứng Diels-Alder giữa buta-1,3-Diels với etylen, Spindo [16] đã chỉ ra rằng, hai tương tác này không xảy cùng một lúc. Tương tác giữa LUMO của etylen và HOMO của buta-1,3-Diels xảy ra trước còn tương tác giữa HOMO của etylen và LUMO của buta-1,3-Diels xảy ra sau. Đó là lý do vì sao chúng ta không thể bỏ qua tương tác nào.

3. Ảnh hưởng của nhóm thế đến độ chọn lọc lập thể

Độ chọn lọc lập thể tương đối của các nhóm thế ở các tâm lập thể mới được tạo thành trong sản phẩm cộng bởi hai sự định hướng *endo* và *exo* (**Hình 1**).

Bảng 2: Năng lượng hoạt hóa (E_a), độ dài liên kết (Å), tần số dao động ảo và điện tích chuyển (Q_{CT}).

Y	TS	E_a (kcal/mol)	d_{1-2} (Å)	d_{4-1} (Å)	Tần số dao động (cm^{-1})	Q_{CT}
H		28,112	2,239	2,256	547,82i	-0,0094
C_2H_5	m-endo-s-cis	28,9467	3,116	1,943	440,28i	-0,0058
	m-endo-s-trans	30,4093	2,474	2,062	524,95i	-0,0354
	m-exo-s-cis	29,7592	2,695	1,965	480,50i	-0,0323
	m-exo-s-trans	29,4574	2,541	2,007	514,80i	-0,0299
	p-endo-s-cis	29,9174	1,999	2,737	460,51i	-0,0389
	p-endo-s-trans	30,2082	2,058	2,510	511,21i	-0,0528
	p-exo-s-cis	29,1511	1,970	2,737	473,00i	-0,0562
	p-exo-s-trans	28,9205	2,003	2,594	489,08i	-0,0457
C_6H_5	m-endo	28,6797	2,524	2,038	526,88i	-0,1964
	m-exo	28,1629	2,588	1,992	509,30i	-0,1942
	p-endo	28,6889	2,057	2,531	499,86i	-0,1958
	p-exo	27,6609	1,994	2,642	492,34i	-0,1977
CN	m-endo	24,9714	2,470	2,079	511,80i	-0,1384
	m-exo	24,5655	2,521	2,032	506,61i	-0,1295
	p-endo	24,5336	2,048	2,523	498,42i	-0,1251
	p-exo	23,6844	2,019	2,584	490,15i	-0,1485

COOH	m-endo-s-cis	23,1294	2,525	2,033	483,95 <i>i</i>	-0,1395
	m-endo-s-trans	24,6408	2,474	2,061	495,24 <i>i</i>	-0,1303
	m-exo-s-cis	23,2865	2,550	2,045	487,63 <i>i</i>	-0,1313
	m-exo-s-trans	24,4166	2,480	2,056	497,23 <i>i</i>	-0,1265
	p-endo-s-cis	22,3865	2,030	2,577	466,79 <i>i</i>	-0,1578
	p-endo-s-trans	23,8895	2,048	2,523	481,39 <i>i</i>	-0,1504
	p-exo-s-cis	22,4770	2,021	2,586	473,27 <i>i</i>	-0,1511
	p-exo-s-trans	23,6704	2,038	2,549	479,18 <i>i</i>	-0,1455
CHO	m-endo-s-cis	22,6158	2,684	1,989	444,55 <i>i</i>	-0,1614
	m-endo-s-trans	24,4544	2,502	2,049	489,08 <i>i</i>	-0,1324
	m-exo-s-cis	23,5239	2,643	1,999	455,52 <i>i</i>	-0,1496
	m-exo-s-trans	24,9963	2,474	2,062	496,92 <i>i</i>	-0,1297
	p-endo-s-cis	21,8563	2,006	2,736	425,73 <i>i</i>	-0,1817
	p-endo-s-trans	23,6815	2,040	2,555	475,45 <i>i</i>	-0,1515
	p-exo-s-cis	22,5435	1,991	2,710	440,20 <i>i</i>	-0,1737
	p-exo-s-trans	24,2348	2,042	2,553	478,60 <i>i</i>	-0,1508
NO ₂	m-endo	20,772	2,536	2,034	473,26 <i>i</i>	-0,1925
	m-exo	21,068	2,548	2,030	475,52 <i>i</i>	-0,1819
	p-endo	19,770	2,020	2,632	447,00 <i>i</i>	-0,2185
	p-exo	19,957	2,004	2,633	450,89 <i>i</i>	-0,2104
CH ₃	m-endo	31,0345	2,284	2,210	550,39 <i>i</i>	0,0089
	m-exo	30,8465	2,314	2,181	549,54 <i>i</i>	0,0059
	p-endo	31,0698	2,227	2,281	541,41 <i>i</i>	0,0049
	p-exo	30,7540	2,165	2,325	550,16 <i>i</i>	0,0005
OCH ₃	m-endo-s-cis	34,8094	2,307	2,136	587,15 <i>i</i>	0,0556
	m-endo-s-trans	30,9738	2,532	2,017	531,51 <i>i</i>	0,1060
	m-exo-s-cis	34,1687	2,403	2,054	581,11 <i>i</i>	0,0702
	m-exo-s-trans	31,0585	2,575	1,994	543,29 <i>i</i>	0,0980
	p-endo-s-cis	34,8622	2,133	2,318	582,02 <i>i</i>	0,0493
	p-endo-s-trans	31,1689	2,046	2,541	522,35 <i>i</i>	0,0864
	p-exo-s-cis	34,1856	2,057	2,414	575,01 <i>i</i>	0,0590
	p-exo-s-trans	31,0149	2,013	2,574	530,23 <i>i</i>	0,0783

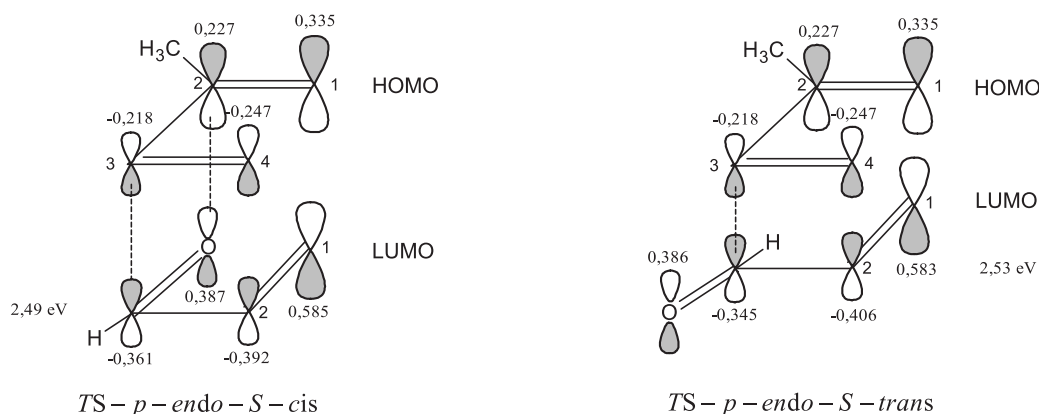
Trong hai sự định hướng *endo* và *exo* thì định hướng *exo* thuận lợi hơn định hướng *endo* do tránh được các tương tác lập thể bất lợi [17]. Nhận định này hoàn toàn phù hợp với phản ứng giữa isopren với $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{Y}$ ($\text{Y} = -\text{CH}_3, -\text{OCH}_3$). Trong các phản ứng này, định hướng *exo* thuận lợi về mặt động học, tức định hướng *exo* có E_a thấp hơn định hướng *endo*. Cụ thể theo **Bảng 2**, trong phản ứng giữa isopren với $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_3$ có E_a (m-endo) = 31,0345 kcal/mol, E_a (m-exo) = 30,8465 kcal/mol, E_a (p-endo) = 31,0698 kcal/mol, E_a (p-exo) = 30,7540 kcal/mol. Cũng theo **Bảng 2**, trong các cấu trúc chuyển tiếp của phản ứng giữa isopren với $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{OCH}_3$, cấu hình s-trans của $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{OCH}_3$ chiếm ưu thế hơn cấu hình s-cis, nghĩa là E_a trong các cấu hình s-trans của methyl vinyl ete đều thấp hơn cấu hình s-cis. Mặc dù theo tính toán của chúng tôi cũng như tài liệu tham khảo [18], ở trạng thái cơ bản $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{OCH}_3$ có cấu hình s-trans bền hơn cấu hình s-cis. Điều này được giải thích trên cơ sở tương tác tĩnh

điện giữa các cặp electron độc thân của oxy với phần điện tích dương của anken trong trạng thái chuyển tiếp [18] (**Hình 3**).



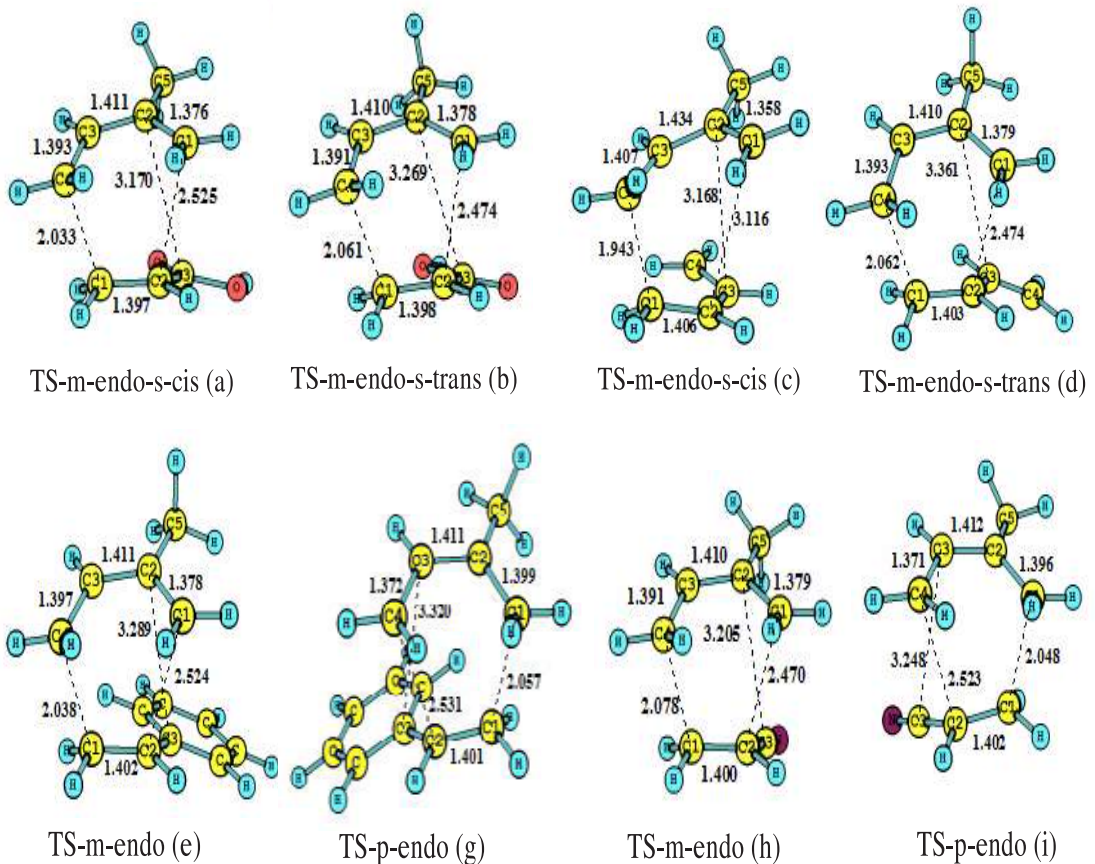
Hình 3: Mô tả cấu hình của methyl vinyl ete ở trạng thái cơ bản và ở trong cấu trúc chuyển tiếp.

Trong phản ứng giữa isopren với $\text{CH}_2 = \text{CH}-\text{Y}$ ($\text{Y} = -\text{COOH}, -\text{CHO}, -\text{NO}_2$) thì định hướng *endo* lại thuận lợi hơn định hướng *exo* - năng lượng hoạt hóa theo định hướng *endo* nhỏ hơn so với định hướng *exo* (**Bảng 2**). Chẳng hạn, trong phản ứng giữa isopren với $\text{CH}_2 = \text{CH}-\text{NO}_2$ có $E_a(\text{m-endo}) = 20,772$ kcal/mol, $E_a(\text{m-exo}) = 21,068$ kcal/mol, $E_a(\text{p-endo}) = 19,770$ kcal/mol, $E_a(\text{p-exo}) = 19,957$ kcal/mol. Hiện tượng trên được giải thích theo quy tắc Alder hay quy tắc tích lũy tính không no [19], trong trạng thái chuyển tiếp *endo*, sự xen phủ obitan thứ cấp được hình thành giữa obitan π trong nhóm thế không no của dienophin với obitan π mới được tạo thành trong isopren, điều này giúp làm giảm đáng kể năng lượng hoạt hóa. Tương tự như trường hợp của methyl vinyl ete, mặc dù ở trạng thái cơ bản, $\text{CH}_2 = \text{CH}-\text{CHO}$ có cấu hình *s-trans* bền hơn cấu hình *s-cis* [12] nhưng trong các cấu trúc chuyển tiếp, cấu hình *s-cis* của $\text{CH}_2 = \text{CH}-\text{CHO}$ chiếm ưu thế hơn cấu hình *s-trans*. Điều này là do ở cấu hình *s-cis*, ngoài thuận lợi cho sự xuất hiện xen phủ obitan thứ cấp thì LUMO ứng với cấu hình này có năng lượng (2,49 eV) thấp hơn năng lượng (2,53 eV) cấu hình *s-trans* (**Hình 4**). Do vậy, sự xen phủ giữa HOMO của isopren-*s-cis* với LUMO của $\text{CH}_2 = \text{CH}-\text{CHO}$ -*s-cis* sẽ trở nên thuận lợi. Hiện tượng thay đổi cấu hình của dienophin cũng xuất hiện đối với $\text{CH}_2 = \text{CH}-\text{CH} = \text{CH}_2$. Trong các cấu trúc chuyển tiếp *endo*, cấu hình *s-cis* của $\text{CH}_2 = \text{CH}-\text{CH} = \text{CH}_2$ chiếm ưu thế hơn cấu hình *s-trans*: $E_a(\text{m-endo-s-cis}) = 28,9467$ kcal/mol, $E_a(\text{m-endo-s-trans}) = 30,4093$ kcal/mol, $E_a(\text{p-endo-s-cis}) = 29,9174$ kcal/mol, $E_a(\text{p-endo-s-trans}) = 30,2082$ kcal/mol. Điều này cũng không ngoài dự đoán sự xuất hiện xen phủ obitan thứ cấp trong các cấu trúc *endo-s-cis*. Dự đoán này dựa trên cơ sở về độ dài liên kết giữa $\text{C}_2(\text{isopren}) - \text{C}_3(\text{dienophin})$ (**Hình 5**). Ở cấu hình *s-cis*, khoảng cách này (3,168 Å) ngắn hơn ở cấu hình *s-trans* (3,361 Å). Do vậy sẽ thuận lợi cho sự xen phủ obitan π giữa $\text{C}_2(\text{isopren})$ với $\text{C}_3(\text{dienophin})$.



Hình 4: HOMO của isopren-*s-cis* và các LUMO của $\text{CH}_2 = \text{CH}-\text{CHO}$ cùng với hệ số obitan tại HF/3-21G.

Tuy nhiên, mặc dù chứa các nhóm thế không no nhưng trong phản ứng giữa isopren với $\text{CH}_2=\text{CH-Y}$ ($\text{Y} = -\text{C}_6\text{H}_5, -\text{CN}$) lại cho thấy định hướng *exo* lại thuận lợi về mặt động học hơn *endo* - năng lượng hoạt hóa theo định hướng *exo* nhỏ hơn so với định hướng *endo* (**Bảng 2**). Kết quả này hoàn toàn giống với kết quả của nhóm tác giả Houk, Jorgensen khi nghiên cứu về phản ứng giữa xiclopenta-1,3-Diels với acrylonitrin ở HF/3-21G [20]. Ở đây nhóm tác giả đã tính được $E_a(\text{endo}) = 26$ kcal/mol, còn $E_a(\text{exo}) = 25,7$ kcal/mol. Điều này hoàn toàn mâu thuẫn với quy tắc Alder [19] cũng như kết luận mà chúng tôi tham khảo ở [21]. Và để giải thích hiện tượng bất thường này có lẽ xuất phát từ sự không thuận lợi về mặt hình học để xuất hiện xen phủ orbital thứ cấp trong cấu trúc chuyển tiếp. Cụ thể chúng tôi khảo sát độ dài liên kết giữa hai nguyên tử cacbon có khả năng xuất hiện xen phủ orbital thứ cấp, đó là khoảng cách C_2 của Diels với C_3 của nhóm thế không no. Trong các cấu trúc TS-*endo* của phản ứng giữa isopren với $\text{CH}_2=\text{CH-Y}$ ($\text{Y} = -\text{C}_6\text{H}_5, -\text{CN}$) (**Hình 5e; 5g; 5h và 5i**) thì độ dài liên kết này lần lượt là 3,289 Å; 3,320 Å; 3,205 Å và 3,248 Å. Độ dài liên kết này lớn hơn so với những trường hợp có xen phủ orbital thứ cấp, ví dụ như trong phản ứng giữa isopren với $\text{CH}_2=\text{CH-COOH-s-cis}$ (**Hình 5a**) là 3,170 Å, còn với $\text{CH}_2=\text{CH-C}_2\text{H}_5\text{-s-cis}$ (**Hình 5c**) là 3,168 Å. Điều này dẫn đến sự xen phủ orbital giữa hai nguyên tử cacbon này kém hiệu quả. Như vậy, trong phản ứng giữa isopren với $\text{CH}_2=\text{CH-Y}$ ($\text{Y} = -\text{C}_6\text{H}_5, -\text{CN}$) thì định hướng *endo* không thuận lợi xuất hiện xen phủ orbital thứ cấp, do đó đối với các phản ứng này định hướng *exo* sẽ chiếm ưu thế.



Hình 5: Cấu trúc các trạng thái chuyển tiếp trong phản ứng giữa isopren với $\text{CH}_2=\text{CH-COOH}$ (a, b); $\text{CH}_2=\text{CH-C}_2\text{H}_5$ (c, d); $\text{CH}_2=\text{CH-C}_6\text{H}_5$ (e, g) và $\text{CH}_2=\text{CH-CN}$ (h, i) ở mức B3LYP/6-311++G**. Độ dài liên kết tính theo đơn vị angstrom (Å).