

Математичка гимназија

МАТУРСКИ РАД

из предмета
Хемија

ДИЕЛС-АЛДЕРОВА РЕАКЦИЈА

Ученик
Ђорђе Паројчић, IVц

Ментор
Аника Влајић

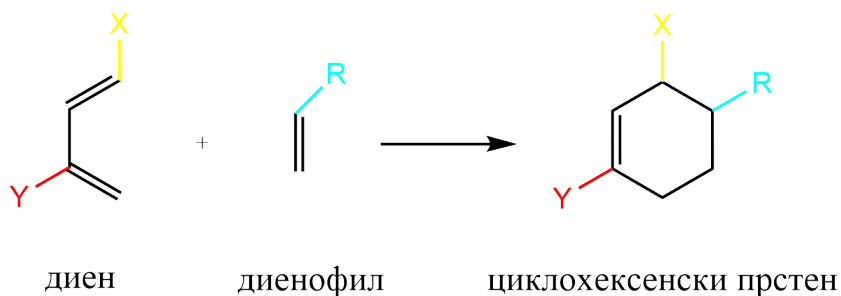
Београд, мај 2023.

Садржај

1	Увод	2
2	Перицикличне реакције	3
2.1	Циклоадиције	3
2.2	Електрон-донорске и електрон-одвлачеће групе	5
3	Механизам Диелс-Алдерове реакције	8
3.1	Региоселективност	9
3.2	Стереоселективност	10
4	Врсте Диелс-Алдерове реакције	13
4.1	Хетеро-Диелс-Алдерова реакција	13
4.2	Хуисгенова циклоадиција	13
4.3	Диелс-Алдерове реакције катализоване Луисовом киселином	14
4.4	Асиметрична Диелс-Алдерова реакција	14
4.5	Интрамолекулска Диелс-Алдерова реакција	15
4.6	Хексадехидро Диелс-Алдерова реакција (ХДДА)	15
5	Примена и значај	17
5.1	Синтеза циклохексена и његових деривата	17
5.2	Синтеза природних продуката; терпени и стероиди	18
5.3	Синтеза фармацеутских производа	20
5.4	Синтеза индустријских материјала и полимера	21
6	Закључак	23
	Литература	24

1 Увод

Диелс-Алдерова реакција је реакција синтезе у органској хемији између конјугованог алкадиена, скраћено диена и супституисаног алкена, званог диенофил („онај који воли диен“), у коме настаје супституисани циклохексенски прстен. Припада типу перицикличних реакција, тачније, циклоадиција о којима ће, уопштено, касније бити речи. Реакцију су први пут извели и описали Ото Дилс ¹ и његов ученик Курт Алдер ² 1928. године, па је по њима реакција и добила име. Због успеха у проширењу метода органске синтезе они су 1950. године награђени Нобеловом наградом за хемију. Због свог специфичног механизма, који ће бити објашњен даље у раду, реакција је врло селективна и веома синтетски повољна, па је доста распрострањена у синтези многих сложених органских једињења.



Слика 1.1: Општи облик Диелс-Алдерове реакције

¹Otto Diels (1876 – 1954) - немачки хемичар

²Kurt Alder (1902 – 1958) - немачки хемичар

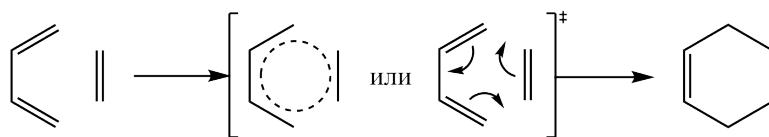
2 Перицикличне реакције

Као што је већ напоменуто, Диелс-Алдрова реакција припада групи перицикличних реакција. Да бисмо разумели механизам Диелс-Алдрове реакције потребно је прво да разумемо шта су перицикличне реакције и како се одвијају.

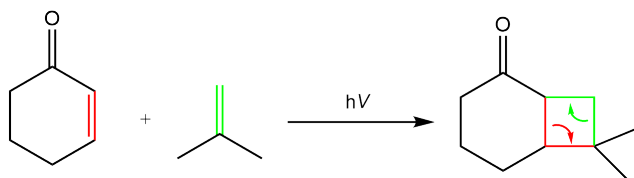
Њих одликује настанак цикличног прелазног стања између реактаната и производа. Друга важна одлика им је да су концертване. То значи да се све везе кидају и настају симултано, хемијски гледано, у истом тренутку, без интермедијерних производа који би настали у току реакције при томе смањујући принос и чистину производа. Као и већина органских реакција перицикличне реакције су више-мање повратног типа, па се у складу са Ле Шателеовим принципом могу обрнути у ретро-перицикличне реакције. Перицикличне реакције се, по броју и типу веза које настају, деле на: електроцикличне реакције, сигматропне реакције и циклоадиције/циклоелиминације. У овом раду ћемо се уопштено бавити само механизмом циклоадиција, највише на примеру Диелс-Алдрове реакције.

2.1 Циклоадиције

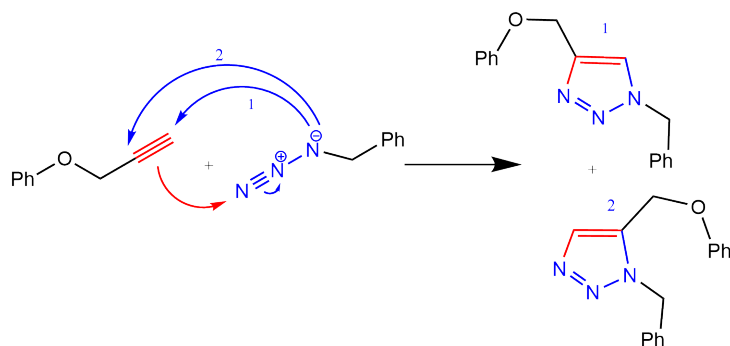
Код циклоадиције се два незасићена молекула или више њих (или различити делови истог молекула) међусобно спајају стварајући циклични производ. У зависности од броја π -електрона који учествују у реакцији она може бити катализована загревањем или утицајем светлости. Циклоадиција се може означавати са $(i + j)$, где i означава дужину угљеноводоничног ланца који учествују у реакцији у првом молекулу, а j у другом молекулу, мада се све чешће може наћи и новија нотација са $[i+j]$, где i означава број π -електрона који учествују у реакцији у првом молекулу, а j у другом молекулу. Различите циклоадиције се најчешће и класификују по овом правилу.



Слика 2.1: Диелс-Алдерова реакција као (4 + 2)-циклоадиција



Слика 2.2: (2 + 2)-циклоадиција хексенона и 2-метил-1-пропена



Слика 2.3: (3 + 2)-циклоадиција азида и алкина звана Хуисгенова (Huisgen) циклоадиција

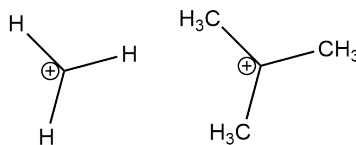
На примеру ове реакције може се видети да се стара и нова нотација не поклапају увек. Иако се азид састоји од 3 атома, у њему 4 електрона учествују у реакцији, па се реакција може назвати и као [4 + 2]-циклоадиција. Ово непоклапање долази од чињенице да се ова циклоадиција дешава са електронским паровима хетероатома. Због ове аномалије овај тип реакција се често сврстава у Диелс-Алдерове реакције, па ће се о њима више говорити у делу рада о хетеро-Диелс-Алдеровим реакцијама.

Такође се уочава да су код циклоадиција теоретски могућа два производа у зависности од постављања једног молекула у односу на други. У пракси су ове реакције региоспецифичне тј. један реакциони пут ће бити фаворизован. Који тачно зависи од присуства електрон донорских и елелектрон-одвлачећих група везаних за групе које учествују у реакцији.

Више о начину на који се то одвија видећемо на примеру Диелс-Алдрове реакције, кад будемо детаљно обрађивали њен механизам, али прво ћемо се позабавити општим одликама електрон-донорских и елелектрон-одвлачећих група.

2.2 Електрон-донорске и елелектрон-одвлачеће групе

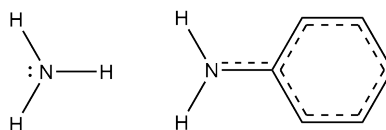
Електрон-донорске групе су оне које могу да преместе своју електронску густину на суседне атоме, најчешће резонантним или индуктивним ефектом. То може бити постигнуто поседовањем слободног електронског пара или релативно већом електронегативношћу атома или скупа атома који сачињавају ту групу.



Слика 2.4:

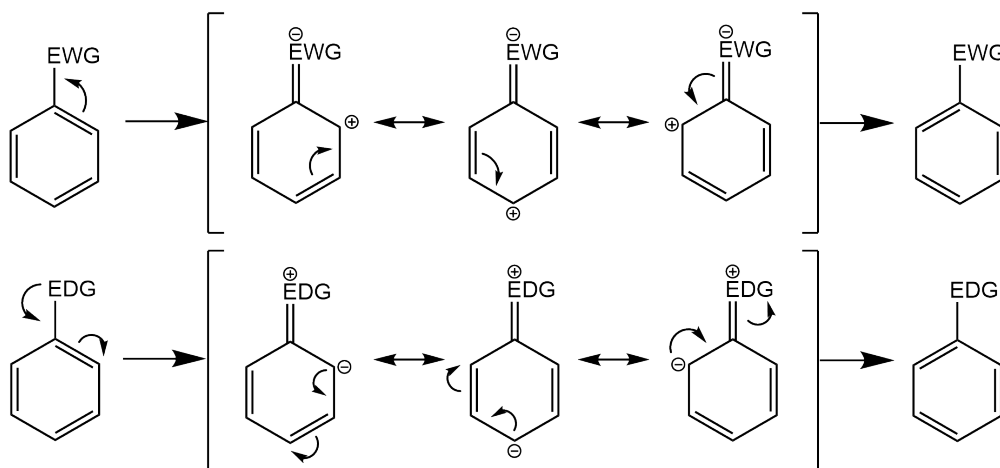
Пример ефекта електрон-донорске групе видимо на примеру са слике. Карбокатијон окружен метил групама постаје стабилнији због индуктивног ефекта метил група које се због веће електронегативности у односу на карбокатијон понашају као електрон-донорске групе тиме стабилизујући позитивно наелектрисање карбокатијона.

Са друге стране, електрон-одвлачеће групе су оне које привлаче електронску густину суседних атома. Њих карактерише позитивно или парцијално позитивно наелектрисање атома или скупа атома.



Слика 2.5:

На слици се види амонијак и анилин. Уочава се да због резонантног ефекта фенил група одвлачи слободни електронски пар амино групе анилина, понашајући се тиме као електрон-одвлачећа група. Ова теоретска претпоставка се може лако проверити тиме што је анилин слабија база од амонијака, што се може приписати недостатку слободног електронског пара потребног за везивање протона.



Слика 2.6:

У контексту хемије ароматичних једињења електрон-донорске групе су углавном орто-пара диригујуће, док су електрон-одвлачеће групе мета диригујуће. То се лако показује с обзиром на то да, као на већ показаним примерима, електрон-донорске групе стабилизују позитивно наелектрисање на бензеновом атому за који су везане, тиме фаворизујући резонантне структуре где су везивна места електрофилне супституције на орто-пара позицији. Слично, електрон-одвлачеће групе ће стабилизовати негативно наелектрисање тиме фаворизујући резонантне структуре где су везивна места на мета позицији.

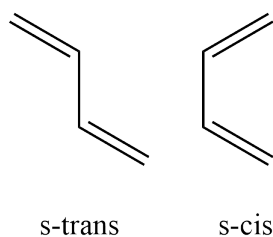
Деловање електрон-донорских и електрон-одвлачећих група на региоспецифичност циклоадиција видећемо на примеру механизма Диелс Алдрове реакције у следећој глави.

3 Механизам Диелс-Алдерове реакције

Као што је већ напоменуто Диелс-Алдерова реакција је [4+2]-циклоадиција. Реактант са четири конјугована π -електрона кроз историју је најчешће био конјуговани алкадиен, тако да је назив остао устаљен као диен. По тој логици, други реактант са два π -електрона назива се диенофил.

Да би реакција била могућа морају се испунити два услова:

1. диен мора бити постављен у s-cis конформацији,
2. енергија прве слободне молекулске орбитале (ЛУМО¹) првог молекула мора бити мања од енергије последње попуњене молекулске орбитале (ХОМО²) другог.



Слика 3.1:

S-trans конформација је стабилнија у односу на s-cis конформацију тако да се већа количина диена налази у s-trans конформацији. Како би повећали брзину и ефикасност реакције, реакциона смеша се најчешће мора загрејати. Загревањем се диену додељује више енергије, па се повећава брзина прелаза између две конформације што доводи до ефективног повећања s-cis конформације неопходне за реакцију. Још један начин повећања приноса реакције је дестабилизација s-trans конформације супституисањем волуминозних група (пр: TMSO) на једном крају сигма везе тиме стварајући стерне сметње између те групе и наспрамне двоструке везе.

¹LUMO - Lowest Unoccupied Molecular Orbital

²НОМО - Highest Occupied Molecular Orbital

Што се тиче другог услова, он може бити испуњен на два начина. У нормалној потражњи електрон богати диен чији је ХОМО додатно обогаћен присуством електрон-донорске групе на терминалној позицији, преноси своје електроне у ЛУМО диена коме је снижена енергија присуством електрон-одвлачеће групе.

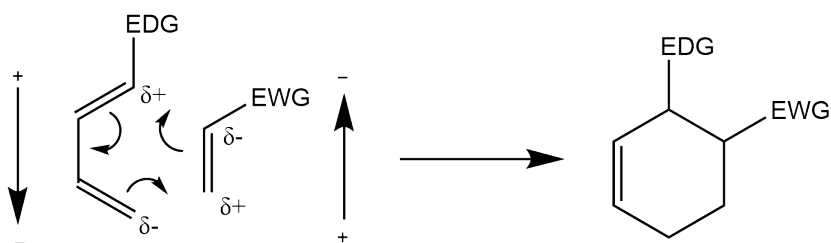
Због мале разлике енергија ХОМО и ЛУМО, могућа је и инверзна потражња. У њој ХОМО диенофила обогаћеног електрон-донорском групом предаје електроне ЛУМО-у диена који је електрон дефицитаран због присуства електрон одвлачеће групе.

Оба начина спровођења реакције доводе до истог цикличног прелазног стања сачињеног од 4 π -електрона диена и 2 π -електрона диенофила. Тај електронски облак се готово у истом тренутку кондензује у две нове С-С сигма везе и једну пи везу, тако затварајући прстен формирајући циклохексенски дериват.

Због касније потребе, битно је напоменути да због поклапања ХОМО и ЛУМО диенофил увек напада диен са доње стране.

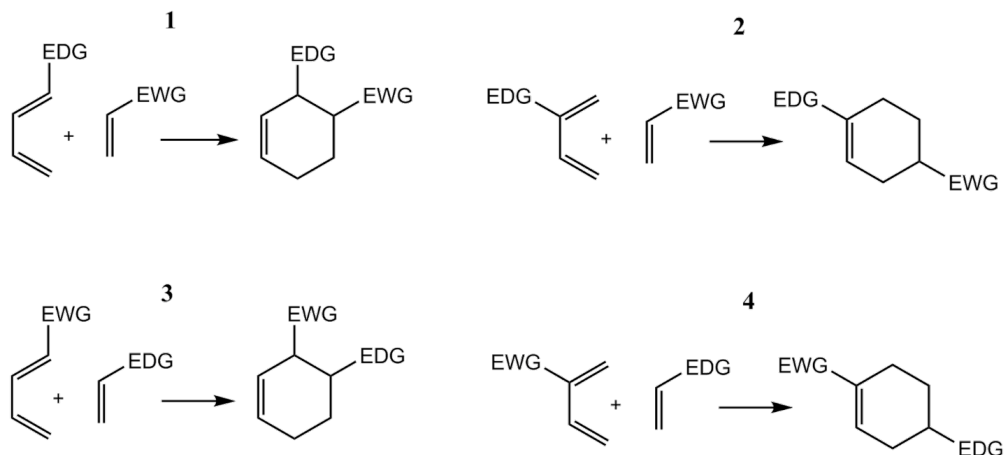
3.1 Региоселективност

Као што је већ напоменуто на региселективност реакције највише утиче положај електрон-донорских и електрон-одвлачећих група. На атомима где се налазе електрон-донорске групе стабилиује се резонанциона структура где се парцијално позитивно наелектрисање налази на тим атомима, то доводи до акумулирања негативног наелектрисања на другом крају конјугације. Супротно, атоми где се налазе електрон-одвлачеће групе добијају парцијално негативно наелектрисање, а позитивно наелектрисање се тада акумулира на другој страни. Овим процесом теоретски настају два електрична дипола, који се спајају по познатом правилу, плус са минусом и минус са плусом.



Слика 3.2:

Као што се може закључити из наведеног, не само постојање група, него и положај група утиче на ток реакције. Испод се могу видети све комбинације које могу настати променом положаја група на реактантима. Примећује се да супституенти никад неће међусобно бити у мета положају. По аналогији са номенклатуром дисупституисаних арена кажемо да Диелс-Алдерова реакција прати орто-пара правило.



Слика 3.3:

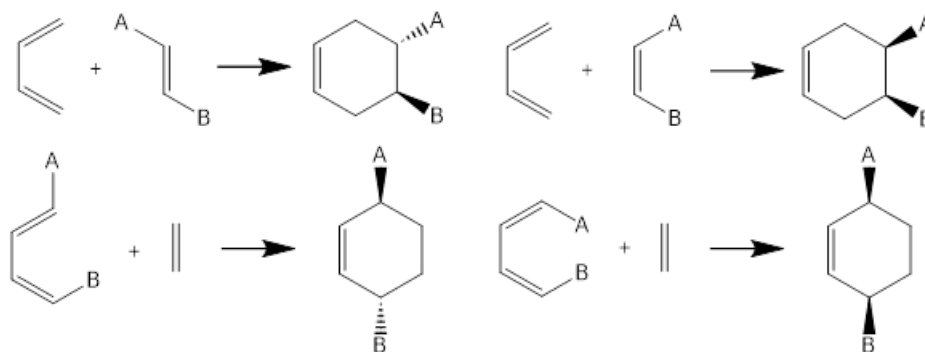
3.2 Стереоселективност

Као и све концертоване циклоадиције, Диелс-Алдерова реакција је стереоспецифична. Реакција је стереоспецифична ако се њеним деловањем формира претежно (или искључиво) један од више могућих

стереоизомерних производа. Из самог механизма реакције лако се уочава правило које важи код Диелс-Адере реакције.

Ако је дисупституисани диенофил цис изомер, супституенти ће остати цис и у циклохексенском прстену. Аналогно, ако је диенофил транс изомер, супституенти ће остати транс и после реакције. Што се тиче стереоизомерије диена ствар је мало комплекснија. Супституенти на другом и трећем С атому нас не занимају јер ће они остати планарни и после завршетка реакције, па самим тим неће имати стерео изомере. Дакле, треба наћи релативни положај супституената на првом и четвртном С атому.

Код конјугованих система где су супституенти на различитим двоструким везама, релативна конфигурација се одређује правилом сабирања релативних конфигурација на свакој двострукој вези између тих супституената. Тако ако имамо цис-цис или транс-транс конфигурацију два супституента ће међусобно бити у цис конфигурацији или ако имамо цис-транс конфигурацију супституенти ће међусобно бити у транс конфигурацији. Када знамо релативну конфигурацију супституената диена можемо одредити њихов међусобни положај и после реакције по истом правилу као и код диенофила (цис у цис, транс у транс).



Слика 3.4:

Са слике се може приметити да транс производи теоретски могу да настану у виду рацемске смеше два енантиомера. У стварности то није увек случај. Наиме, транс диен ће у већини случајева производити

енантиомер са слике. То произилази из тога да га диенофил напада са доње стране тиме терајући супституент Б у аксијални (ендо) положај, док супституент А прелази у екваторијални (егзо) положај полу-столица конформације новонасталог циклохексенског прстена.

Код диенофила однос енантиомера одређиваће Алдерово ендо правило. Оно каже да ће најволуминознија група тежити да буде у аксијалном положају. Ово правило важи и у комплекснијим случајевима са више од два супституената на циклохексенском прстену.

Ова правила, додуше, неће покривати све комбинације реактаната. У тим случајевима Диелс-Алдерова реакција није енантиселективна, па у њој настаје рацемска смеша производа.

Као и код већине органских реакција механизам Диелс-Адерове реакције зависиће у некој мери од одабира реактаната, као и од употребе различитих врста катализатора. Из тога добијамо више подваријанти Диелс-Адерове реакције. Најпознатијима ћемо се бавити у следећој глави овог рада.

4 Врсте Диелс-Адерове реакције

Диелс-Адерова реакција покрива широк спектар реакција од којих неке испуњавају све критеријуме нормалног Диелс-Адера, док неке имају само минимум сличности са оригиналом. Избор катализатора такође може веома утицати на механизам одвијања реакције, па се такви случајеви често посматрају као посебне врсте реакције.

4.1 Хетеро-Диелс-Адерова реакција

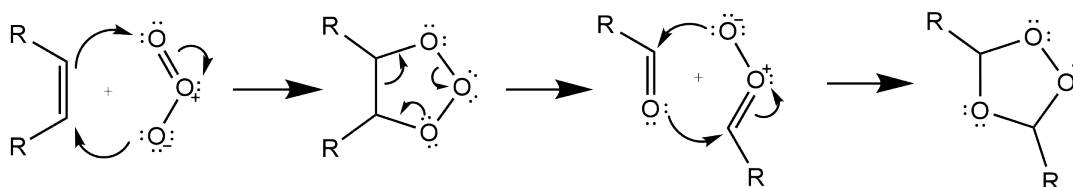
Овај тип реакције заснива се на постојању хетероатома у структури диена или диенофила. Најчешћи хетероатоми су кисеоник и азот. Кисеоник се најчешће појављује у виду карбонилне групе и тада се реакција назива оксо-Диелс-Адерова реакција. Азот се најчешће појављује у виду имиона. Тај тип реакција се такође називају аза-Диелс-Адерове реакције.

Најинтересантнија реакција овог типа је Хуисгенова циклоадиција која се због својих специфичности често одвојено гледа од Диелс-Адерове реакције, мада, као што ћемо видети, прати исти реакциони механизам као и Диелс-Адерова реакција.

4.2 Хуисгенова циклоадиција

Хуисгенова циклоадиција већ је споменута у делу рада о циклоадицијама. Као што је тада већ речено ова реакција је специфична по облику диена који у њој учествује. Наиме, молекула који има улогу диена састоји се од три атома у делу молекула који учествује у реакцији, што би требало да га сврста у [3 + 2]-циклоадицију, али због присуства хетероатома постоји додатни електронски пар који учествује у реакцији, па је ово ипак [4 + 2]-циклоадиција.

Најзначајнија реакција која се одвија по механизму Хуисгенове циклоадиције је озонолиза. Први део механизма озонолизе састоји се од Хуисгенове циклоадиције озона (диен) на двоструку везу (диенофил), потом циклоелиминације, па поновне рециклизације у одговарајућу форму која ће потом бити редукована до жељених производа. Основна поента ове реакције је уклањање двоструке С-С везе, што ће се и десити узастопним перцикличним променама.



Слика 4.1: Механизам озонолизе

4.3 Диелс-Адерове реакције катализоване Луисовом киселином

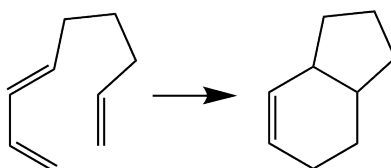
До скоро је било распрострањено мишљење да Луисове киселине катализују Диелс-Алдерову реакцију исто као и електрон одвлачеће групе, снижавањем енергије ЛУМО диенофила тиме фаворизујући реакцију са норманом потражњом. Међутим, откривено је да Луисове киселине такође смањују енергију ХОМО-а, тиме спречавајући електроне диенофила да инверзном потражњом пређу на новонастали ЛУМО диена. Уствари се дешава мало комплекснија појава везана за квантно-механичку природу електронског облака. Наиме, Луисова киселина смањује репулзију између диена и диенофила које настају због Паулијевог принципа искључивања, познату као Паулијева репулзија. Координативном везом која настаје између Луисове киселине и диена, π -електрони се асиметрично одвлаче са двоструке везе тако умањујући електронски облак и тиме смањујући потребну енергију да се превазиђе Паулијева репулзија.

4.4 Асиметрична Диелс-Адерова реакција

Овај тип реакције се односи на коришћење хиралних катализатора за добијање веће количине једног од пара енантиомера у смеси производа. Потреба за овим видом селекције је најизраженија у ситуацијама где Диелс-Алдерова реакција не изражава значајну селекцију према једном од енантиомера добијене смеше. Хирални катализатор је најчешће посебно дизајнирано хирално органо-метално једињење које служи као Луисова киселина и спречава везивање реактаната у одређеном положају који би дао нежељени енантиомер. У пракси се најчешће користи у тоталној синтези бројних енантоспецифичних фармацеутских производа.

4.5 Интрамолекуларска Диелс-Адерова реакција

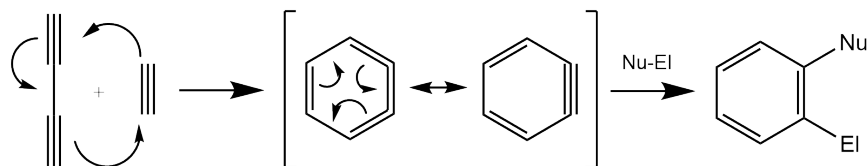
Код већине органских реакција у којима реагују две функционалне групе, те групе могу се налазити на истом молекулу. Тада кажемо да је реакција интрамолекуларска. Таква може бити и Диелс-Адерова реакција. Сврха овакве реакције је циклизација одређеног дела молекула. Нарочито је корисна ако се настали прстен, због величине, тешко добија другим методама.



Слика 4.2: Пример интермолекуларне Диелс-Адерове реакције

4.6 Хексадехидро Диелс-Адерова реакција (ХДДА)

Врло специфична реакција са великим значајем у синтези сложених ароматичних једињења. У њој реагују алкин у улози диенофила и конјуговани алкадиени (две троструке везе у конјугованом систему) у улози диена. Као производ ове реакције настаје изузетно реактивни орто бензин (бензен са додатним паром електрона). Бензинов прстен се потом третира електрофилом који узима електронски пар вишка и тако награђује стабилан бензен прстен. Име ове реакције долази од већег броја незасићења која настају. У нормалном Диелс-Алдеру настаће једно незасићење, док у ХДДА-у настају четири незасићења, што је еквивалентно губитку шест атома водоника.



Слика 4.3: Општа реакција хексадеидро Диелс-Алдерове реакције

За крај ове главе битно је напоменути да реакције не морају нужно упадати у само једну од ових врста, већ се често дешава да нека реакција буде комбинација наведених типова.

5 Примена и значај

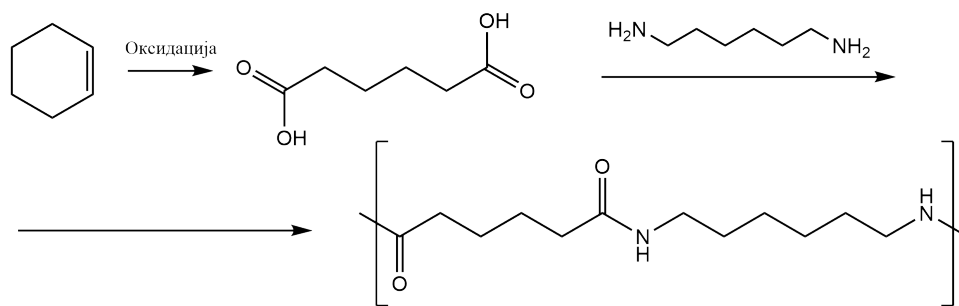
Диелс-Алдерова реакција има широку и разноврсну примену у многим пољима примењене хемије. Њена изразита регио- и стереоспецифичност чини је повољном за синтезу бројних продуката без нуспроизвода, са великим приносом. То је чини да испуњава бројне услове зелене хемије као што су:

- **Атомска економичност** – сви атоми који уђу у реакцију остају у финалном производу
- **Смањење отпада** – у реакцији не настају нуспроизводи
- **Одсуство Катализатора** – реакција не користи катализатор, што је чини погоднијом за екстракцију производа

Реакција је такође заступљена у бројним метаболичким процесима о којима ће касније бити речи.

5.1 Синтеза циклохексена и његових деривата

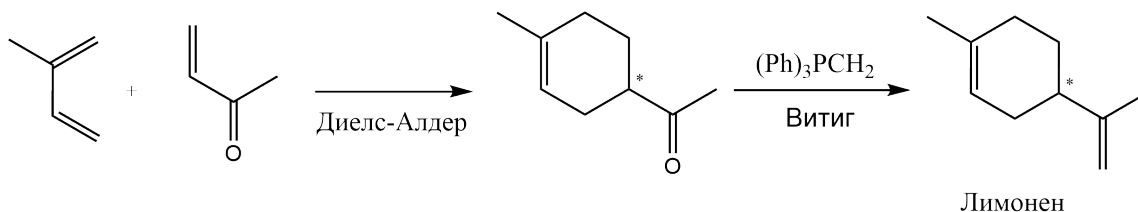
Најзначајнија примена Диелс-алдере реакције у индустријске сврхе је синтеза циклохексена и његових деривата. Циклохексен може да послужи као прекурсор бројних, веома коришћених, цикличних једињења као што су циклохексан и циклоексанон. Циклохексан је један од најкоришћенијих органских растварача како у индустријске тако и у лабораторијске сврхе. Циклохексен је такође главни индустријски прекурсор адипинској киселини, једној од мономерних јединица најлона-6,6, и капролактаму, мономерној јединици најлона-6.



Слика 5.1: Синтетски пут настанка најлона-6,6 из циклохексена

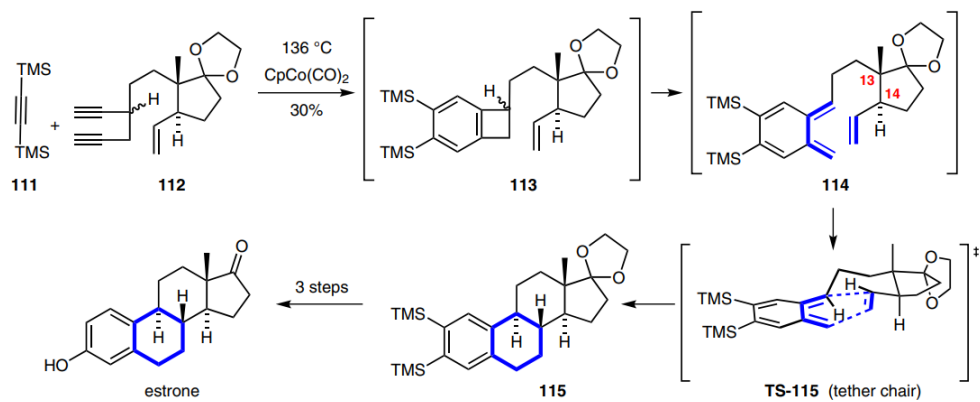
5.2 Синтеза природних продуката; терпени и стероиди

Диелс-Алдрова реакција је врло значајна у синтези бројних цикличних природних продуката, највише терпена и стероида, како у природним процесима, тако и у вештачким. Терпени су бројна и разноврсна група једињења синтетисана главно од биљака. Имају широку примену у парфемској и прехранбеној индустрији (лимонен, ментол), али и у синтетисању бројних инсектицида и разних полимера. Такође су прекурсори многих других биохемијских једињења укључујући и стероиде.

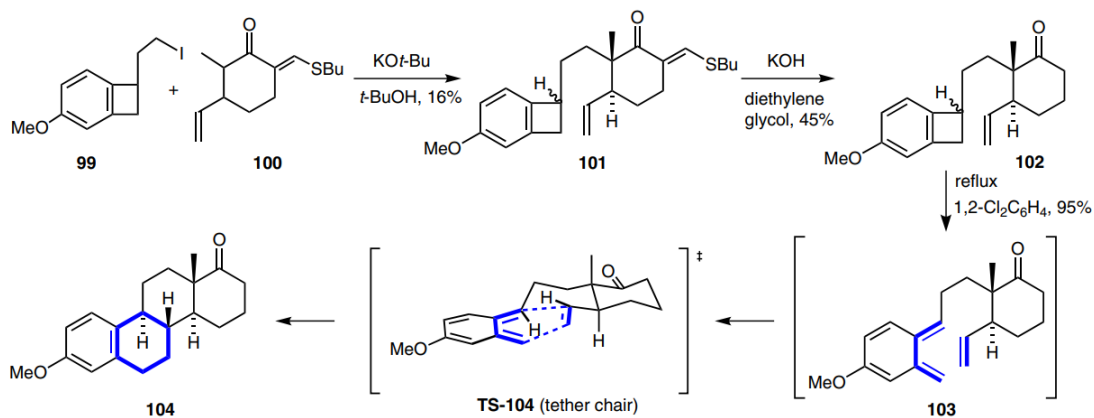


Слика 5.2: Синтеза лимонена помоћу Диелс-Алдрове реакције

Стероиди су такође изузетно значајна и разноврсна група биохемијских једињења. Главна су регулациона једињења нашег тела чинећи велики број хормона као и витамин Б. Такође су битни градивни елементи ћелијске мембране. Значајни су и у фармацији где чине главну супстанцу у бројним лековима против упала. Заједничко свим стероидима су четири везана прстена који на разне начине могу да буду синтетисани Диелс-Алдровом реакцијом, од једноставнијих једињења.



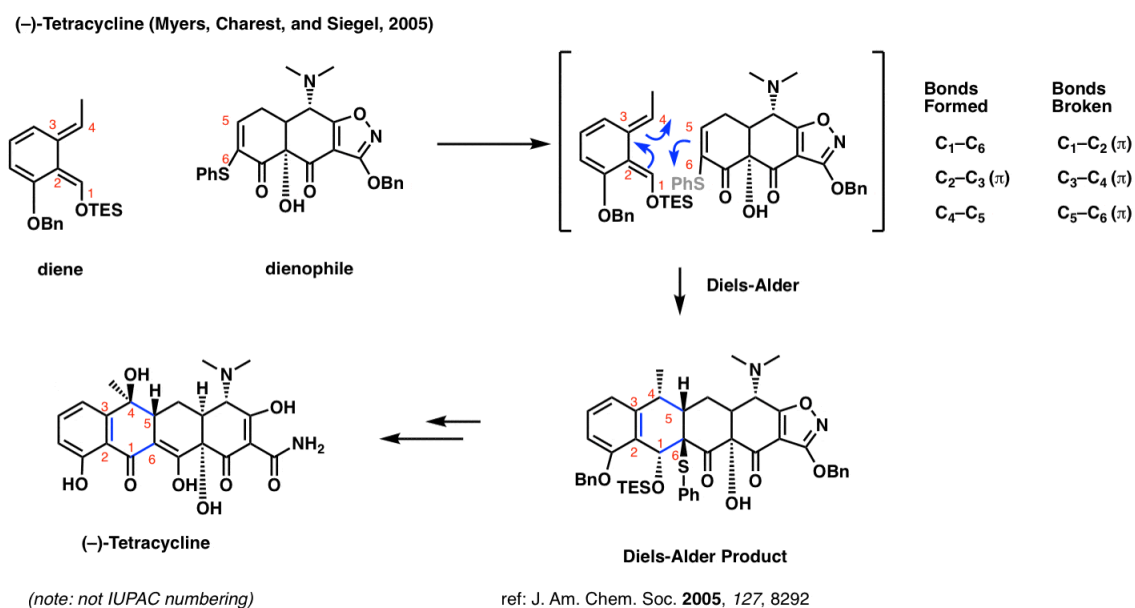
Слика 5.3: Синтеза естрона уз коришћење интермолекуларне Диелс-Алдрове реакције



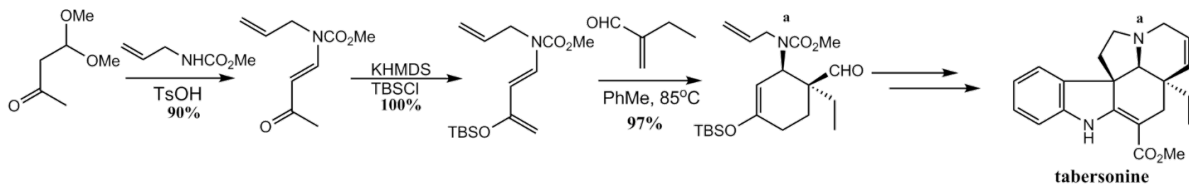
Слика 5.4: Употреба Диелс-Алдрове реакције у синтези д-хомостероида

5.3 Синтеза фармацеутских производа

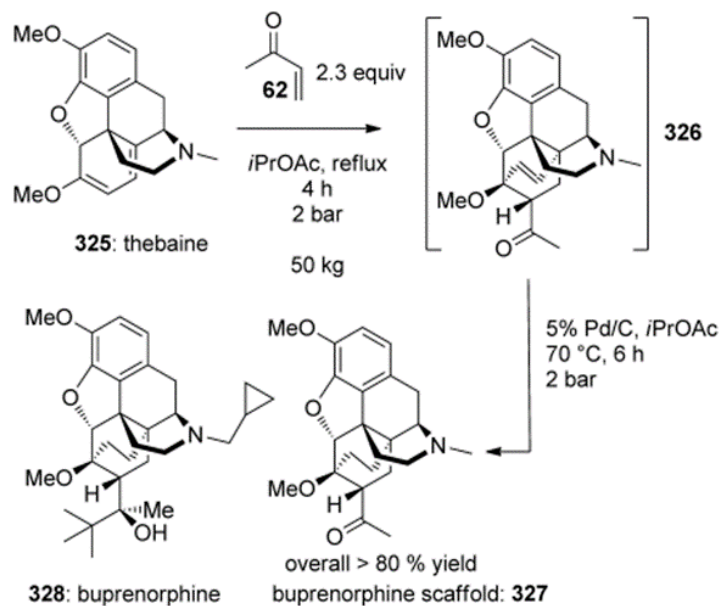
Диелс-Алерова реакција, као и многе друге органске реакције, налази значајну примену у фармацеутској индустрији. Користи се у тоталној синтези највише због своје стереоспецифичности и адитивних својстава, али и због релативне једноставности употребе и високог приноса. Испод следи пар примера:



Слика 5.5: Синтеза антибиотика тетрациклина



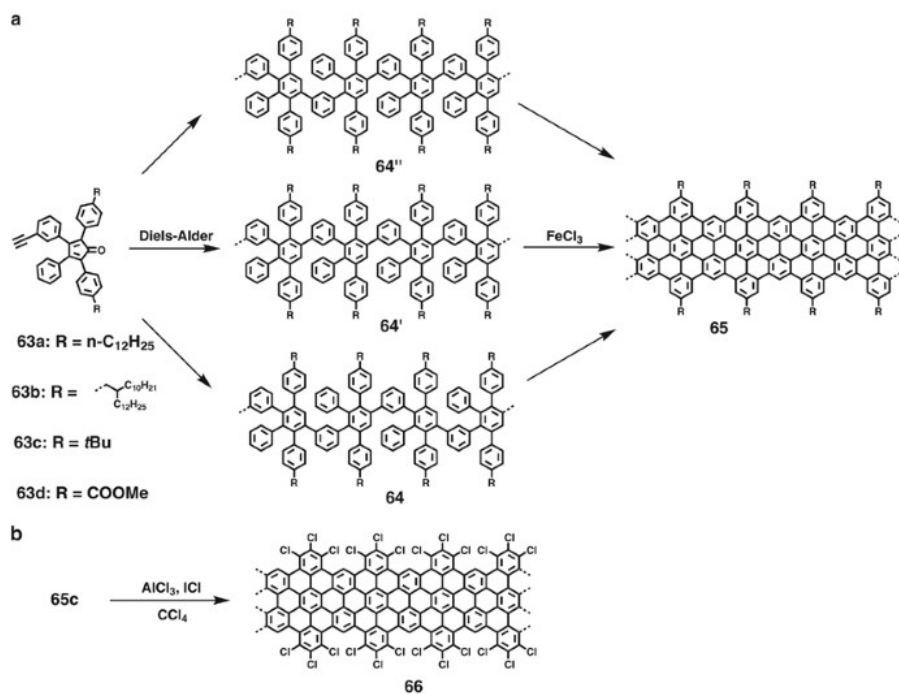
Слика 5.6: Синтеза таберсонина, прекурсора винбластина, хемотерапеутоког лека



Слика 5.7: Синтеза бупренорфина, лека који се користи у лечењу болести зависности

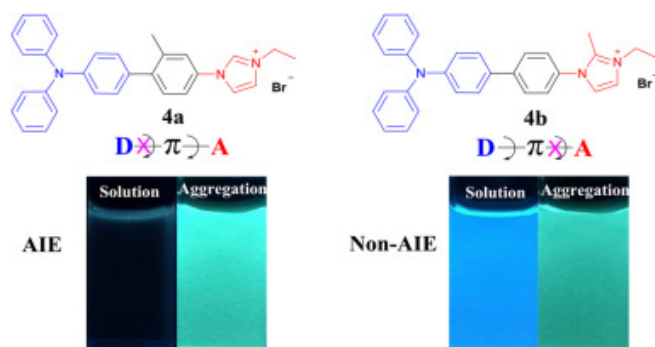
5.4 Синтеза индустријских материјала и полимера

Пошто се у Диелс-Алдеру суштински регенерише диенофил, реакција има велики потенцијал за грађење полимера. Такође је врло значајно да се новонастали полимери могу лако ретро-Диелс-Алдером вратити у првобитно стање. То даје могућност рециклирању полимера насталих овим путем. Најчешћи полимери који настају Диелс-Алдером су полифенилени. Проучавање полифенилена и њихових физичких својстава се доста развило последњих година. Данас најкоришћенији полифенилен је полифенилен сулфид (ППС). Полифенилен сулфид је врста термопластике са високим механичким и термалним перформансама. Користи се у бројним индустријама као што су: прецизна електроника, аутомобилска и авионска индустрија. Заједно са угљеничним материјалима као што су графен, угљенична влакна (carbon fiber) и графит гради високоотпоран композитан материјал, који има велики потенцијал у индустрији.



Слика 5.8: Пример синтезе једног полифенилена

Диелс-Алдерова реакција такође има све већу примену у пољу синтезе молекула са емисијом индукованом агрегацијом (aggregation-induced emission (AIE)). AIE супстанце емитују светлост само кад су у суспензији, али не и кад су потпуно растворене. То им даје интересантне физичкохемијске особине, па због тога имају широку примену у разним областима од фотоелектричних материјала у LCD и OLED мониторима, до бројних хемијских сензора и маркера који се користе у флуоресценцији и медицини за маркирање жељених супстанци, ћелија и делова органа.



Слика 5.9: Пример деловања AIE супстанци

6 Закључак

Диелс-Алдерова реакција је без икакве сумње неизоставан алат сваког хемичара. И после скоро целог века од њеног проналаска, и даље се проналазе нове синтетске методите чија је она неизоставан део. Због своје селективности и једноставности верујем да ће се њена употреба у бројним гранама хемије наставити још дуго у будућност.

Литература

- [1] Vollhardt, K. Peter C. and Neil E. Schore. "Organic Chemistry: Structure and Function." (1987).
- [2] Mackay, Emily G. and Michael S. Sherburn. "The Diels–Alder Reaction in Steroid Synthesis." *Synthesis* 47 (2014): 1 - 21.
- [3] Funel, Jacques-Alexis and Stefan Abele. "Industrial applications of the Diels-Alder reaction." *Angewandte Chemie* 52 14 (2013): 3822-63 .
- [4] Nicolaou, Kyriacos C et al. "The Diels–Alder reaction in total synthesis." *Angewandte Chemie* 41 10 (2002): 1668-98 .
- [5] Hou, Ian Cheng-Yi et al. "Diels-Alder polymerization: a versatile synthetic method toward functional polyphenylenes, ladder polymers and graphene nanoribbons." *Polymer Journal* 50 (2018): 3-20.
- [6] Chen, Guowei et al. "Progress in research and applications of Polyphenylene Sulfide blends and composites with carbons." *Composites Part B-engineering* (2020): 108553.
- [7] Gialelis, Timothy L. et al. "Development and application of Diels-Alder adducts displaying AIE properties." *Cell Reports Physical Science* (2022): n. pag.
- [8] Houk, Kendall N. and Robert W. Strozier. "Lewis acid catalysis of Diels-Alder reactions." *ChemInform* 4 (1973): 4094-4096.
- [9] Xiao, Xiao and Thomas R. Hoyer. "The domino hexadehydro-Diels–Alder reaction transforms polyynes to benzynes to naphthynes to anthracynes to tetracynes (and beyond?)." *Nature chemistry* 10 (2018): 838 - 844.