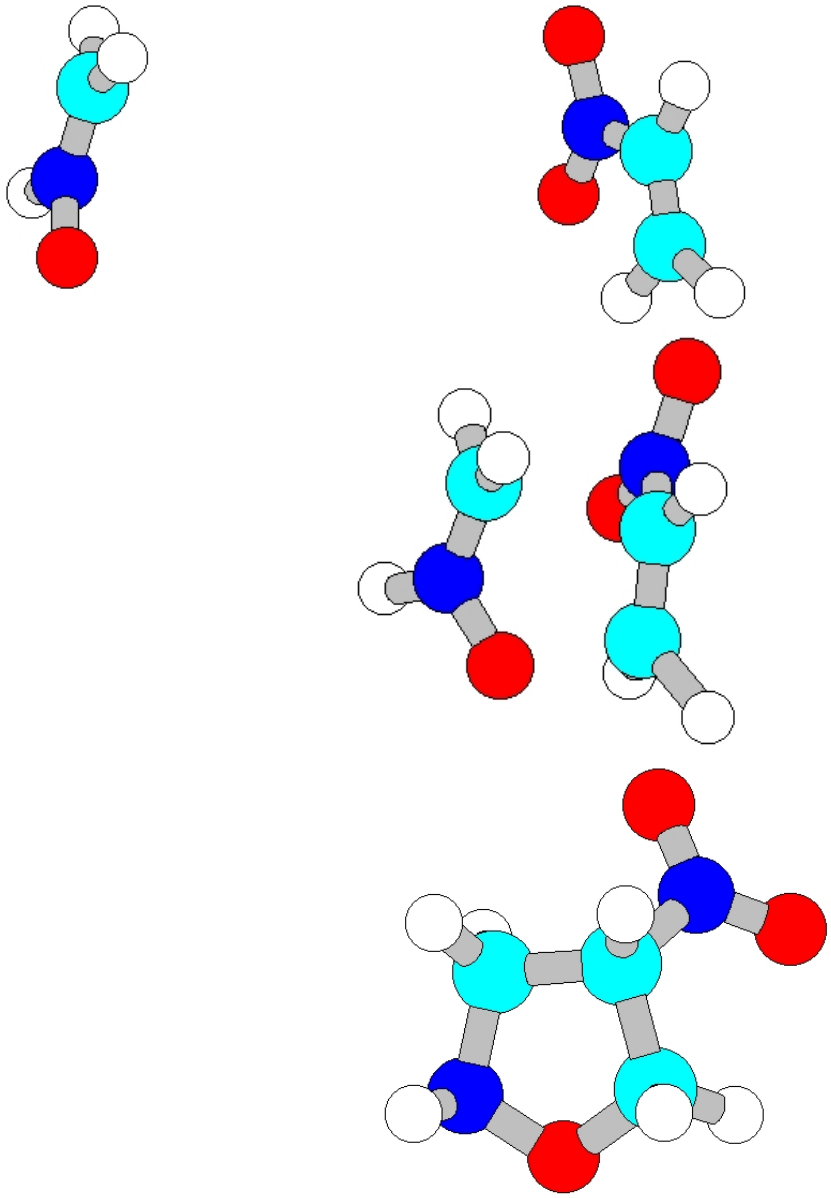
Reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji: aspekty mechanistyczne i zastosowanie w syntezie organicznej

Radomir Jasiński



RTN Radom 2015

Reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji: aspekty mechanistyczne i zastosowanie w syntezie organicznej

Radomir Jasiński

ISBN 978-83-88100-43-7

Radom 2015

Recenzenci:
Emilia Obijalska
Agnieszka Łapczuk-Krygier

Korekta:
Karolina Kula

Copyright © by Radomskie Towarzystwo Naukowe
Radom 2015

ISBN 978-83-88100-43-7

Radomskie Towarzystwo Naukowe
26-600 Radom, ul. Kościuszki 5a
www.rtn.radom.pl

Wydanie I
Arkuszy Wydawniczych 6,0
Skład: Radomskie Towarzystwo Naukowe

Spis treści

Wstęp 4
1. Definicja 1,3-dipolarnej cykloaddycji 5
2. Komponenty 1,3-dipolarnej cykloaddycji 7
3. Mechanizm 1,3-dipolarnej cykloaddycji 19
4. Chemo- i regioselektywność 1,3-dipolarnej cykloaddycji . . . 32

Wstęp

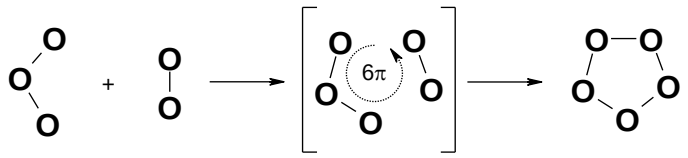
Reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji znalazły szerokie zastosowanie w syntezie organicznej, ze szczególnym uwzględnieniem procesów otrzymywania heteroorganicznych związków o właściwościach bioaktywnych. Bogactwo strukturalne 1,3-dipoli oraz połączeń nienasyconych będących potencjalnymi dipolarofilami powoduje, że w reakcjach tego rodzaju można otrzymywać w sposób stereokontrolowany praktycznie dowolne 5-cio członowe związki heterocykliczne zawierające w swojej strukturze takie heteroatomy jak azot, fosfor, tlen czy siarkę. Niestety, na polskim rynku brakuje pozycji literaturowych oddających aktualny stan wiedzy w zakresie badań nad teorią 1,3-dipolarnej cykloaddycji, jej mechanizmem oraz potencjalnymi możliwościami aplikacyjnymi. Niniejsze opracowanie wychodzi naprzeciw istniejącej luce.

1. Definicja 1,3-dipolarnej cykloaddycji

Reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji są obecnie najbardziej uniwersalną metodą otrzymywania pięcioczłonowych połączeń karbo- i heterocyklicznych [1],[2],[3]. Należą do szerszej klasy procesów chemicznych, których fundamentalne prawa zostały sformułowane w połowie XXw [4]:

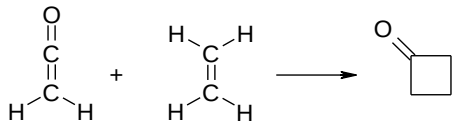
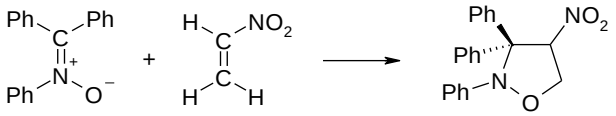
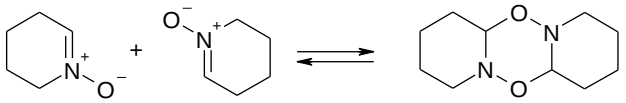
(1) W toku procesu formowania się pierścienia cykloadduktu liczba wiązań σ rośnie. Odbywa się to zawsze kosztem wiązań π.
(2) Cykloaddukt stanowi sumę cząsteczek addentów. W toku cykloaddycji nie ma miejsca eliminacja żadnych molekuł.
(3) W toku cykloaddycji nie ulegają rozerwaniu żadne wiązania σ.
(4) Cykloaddycja może być procesem wewnątrzcząsteczkowym, jeśli wyjściowy związek posiada w swej strukturze odpowiednie grupy funkcyjne.
(5) W przypadku wieloetapowych, multikomponentowych procesów, jedynie etap w toku którego powstaje związek pierścieniowy może być rozpatrywany jako cykloaddycja.
(6) Cykloaddukty niekoniecznie muszą być połączeniami trwałymi. Mogą być labilnymi intermediatami. Nie można natomiast jako „cykloadduktów" traktować cyklicznych stanów przejściowych.

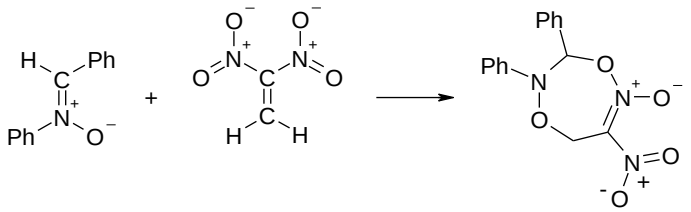
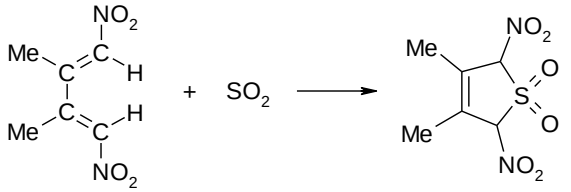
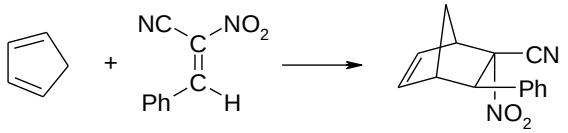
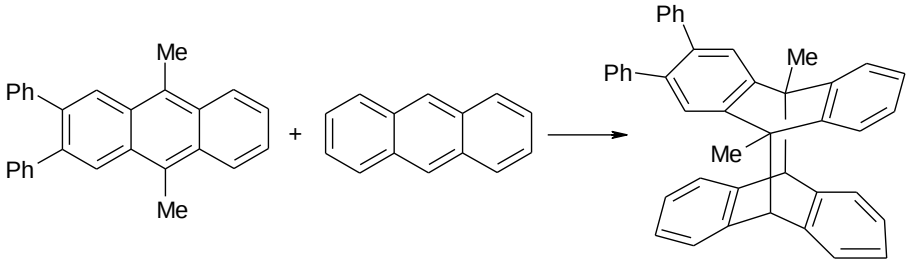
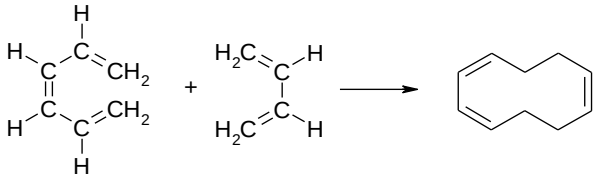
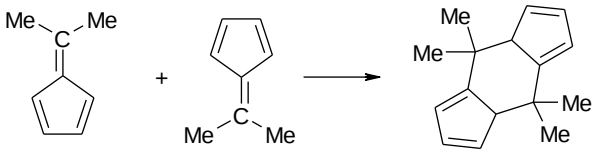
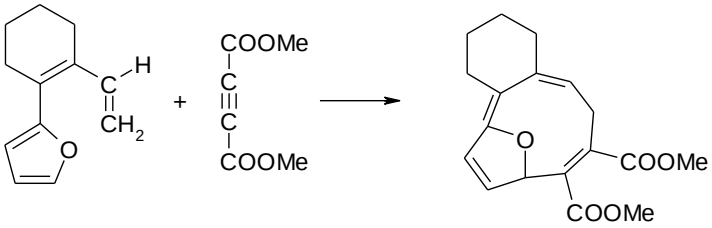
Istnieją dwa systemy klasyfikacji procesów cykloaddycji: ze względu na liczbę atomów wnoszonych przez addenty do powstającego pierścienia, oraz ze względu na liczbę elektronów π ulegających przemieszczeniu w toku reakcji. 1,3-Dipolarne cykloaddycje w tym ujęciu należy klasyfikować jako procesy [3+2], lub alternatywnie, jako 6π elektronowe (Schemat 1). Przykładowe reakcje poszczególnych typów zestawiono w Tabeli 1.



Schemat 1. Schematyczna ilustracja procesu 1,3-dipolarnej cykloaddycji.

Tabela 1. Klasyfikacja reakcji cykloaddycji.

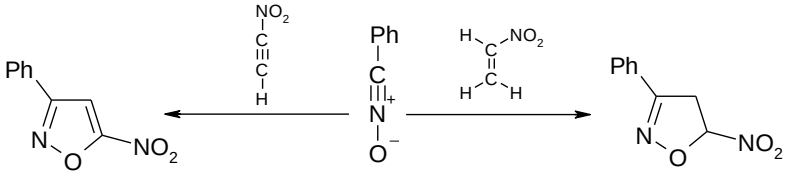
Klasyfikacja		Przykładowa reakcja	Lit.
[2+2]	4π		[5]
[3+2]	6π		[6]
[3+3]	8π		[7]

[3+4]	8π		[8]
[4+1]	6π		[9]
[4+2]	6π		[10]
[4+4]	8π		[11]
[6+4]	10π		[12]
[6+6]	12π		[13]
[8+2]	10π		[14]

Należy nadmienić, że ze względu na symetrię orbitali biorących udział w tworzeniu wiązań σ nowego układu pierścieniowego [15], reakcje (4n+2)π elektronowe są dozwolone jako jednoetapowe w warunkach termicznych, zaś reakcje (4n)π elektronowe są dozwolone jako jednoetapowe w warunkach fotochemicznych.

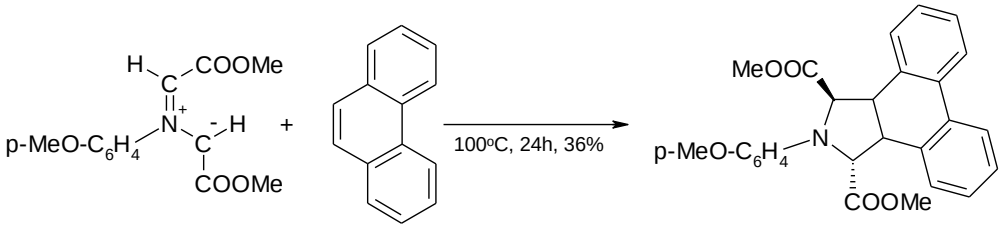
2. Komponenty 1,3-dipolarnej cykloaddycji

1,3-Dipolarne cykloaddycje są reakcjami pomiędzy 1,3-dipolem i dipolarofilem. Jako dipolarofile - komponenty wnoszące dwa atomy do powstającego pierścienia - mogą występować rozmaite połączenia zawierające wiązania podwójne i potrójne pomiędzy atomami węgla [2],[1]. Przykładem reakcji z udziałem takich dipolarofili mogą być cykloaddycje N-tlenku benzonitrylu z nitroetenem [16] i nitroacetylenem [17] (Schemat 2).



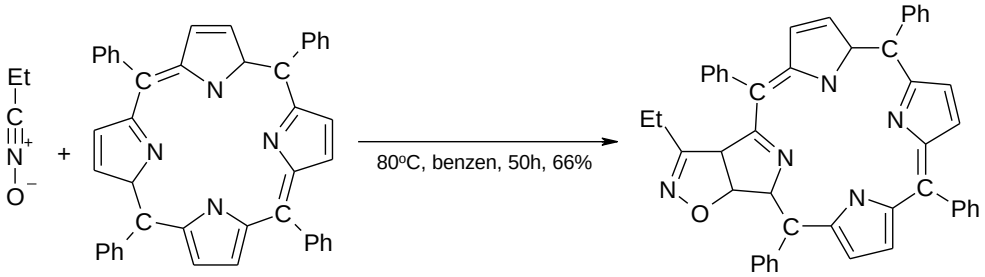
Schemat 2

Choć - jak powszechnie wiadomo - areny nie wykazują generalnie właściwości związków nienasyconych, to mogą niekiedy wstępować w reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji. Znane są tego rodzaju reakcje zarówno z prostymi arenami, jak i heteroarenami [18]. Przykładem są cykloaddycje π-deficytowych azometynoylidów do fenantrenu [19] (Schemat 3).

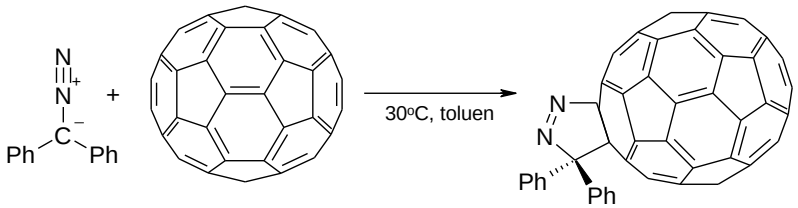


Schemat 3

W literaturze opisano również 1,3-dipolarne cykloaddycje z udziałem porfiryn [20] (Schemat 4) oraz fulerenów [21] (Schemat 4) jako komponentów 2π-elektronowych.



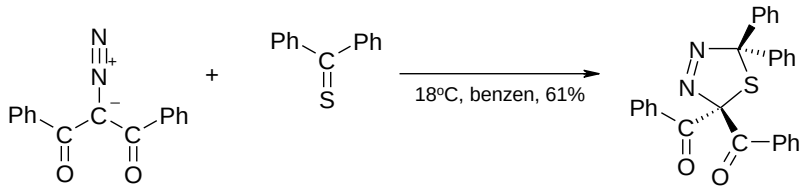
Schemat 4



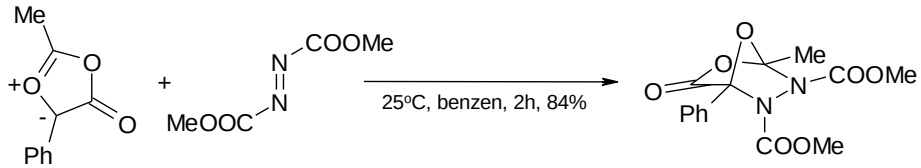
Schemat 5

Dipolarofilami mogą być ponadto połączenia zawierające wielokrotne wiązania między atomem węgla i heteroatomem: >C=O [22], >C=S [23] (np. w reakcjach z diazozwiązkami – p. Schemat 6), >C=Se, [24], >C=N- [25], -C≡N [26], >C=P- [27], -C≡P [28], >C=As- [29], jak również połączenia w ogóle zawierające wyłącznie dwa heteroatomy

w obrębie fragmentu wstępującego w cykloaddycję ze strukturą 1,3-dipola. Przykładami mogą być związki zawierające grupy -N=O [30], -N=P [31], -N=N- [32] (np. w reakcjach z tiokarbonyloylidami – p. Schemat 7), $>N^{(+)}=B^{(-)}<$ [33] czy >Ge=S [34].

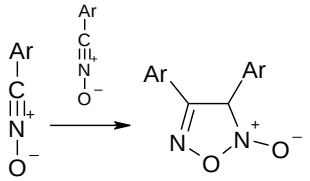


Schemat 6



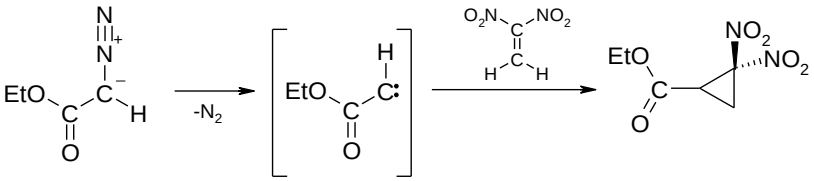
Schemat 7

1,3-Dipole wnoszą do procesu cykloaddycji fragment trójatomowy. Historycznie, pierwszym opisanym 1,3-dipolem jest ester metylowy kwasu diazooctowego, który testowany był w reakcji z estrami α,β-nienasyconych kwasów karboksylowych [35]. Większość znanych obecnie 1,3-dipoli zostało zsyntezowanych już na przełomie XIX i XXw [2]. Niektóre - jak np. tiokarbonyloylidy [36] czy tionitrony [37],[38].- opisano dopiero w II połowie XXw.
Trwałość 1,3-dipoli jest bardzo zróżnicowana. Wiele z nich istnieje w postaci stosunkowo stabilnych połączeń (azydki [2], nitrony [2], azoksyzwiązki, nitrozwiązki [39]). Inne jakkolwiek dają się izolować w postaci indywiduów chemicznych o czystości kwalifikującej do wykonania analiz konstytucyjnych, ulegają jednak stosunkowo szybkiej konwersji do trwalszych połączeń. I tak np. N-tlenki nitryli – nawet te posiadające duże objętościowo podstawniki przy atomie węgla fragmentu CNO - dimeryzują do furoksanów [40],[41] (Schemat 8).



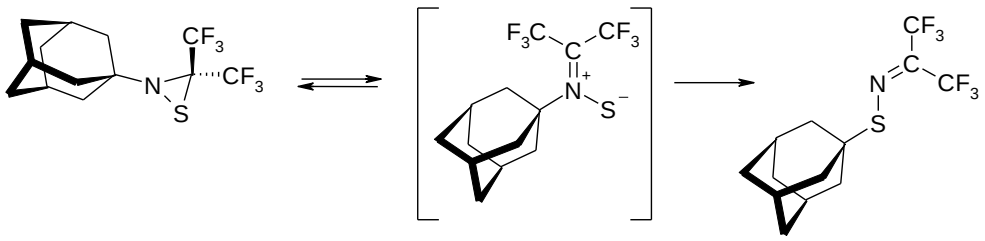
Schemat 8

Z kolei diazoalkany ulegają termicznej eliminacji cząsteczki N_2, co prowadzi do utworzenia reaktywnych, singletowych karbenów [42]. Przykładem może być dekompozycja estru etylowego kwasu diazooctowego [43] (Schemat 9).

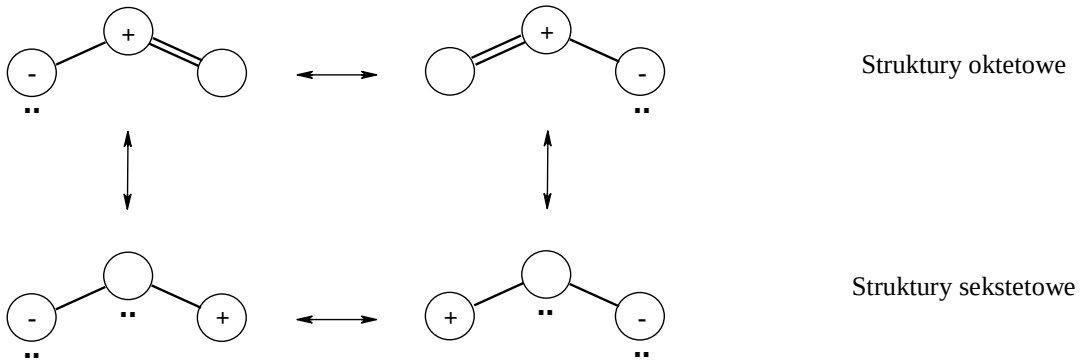


Schemat 9

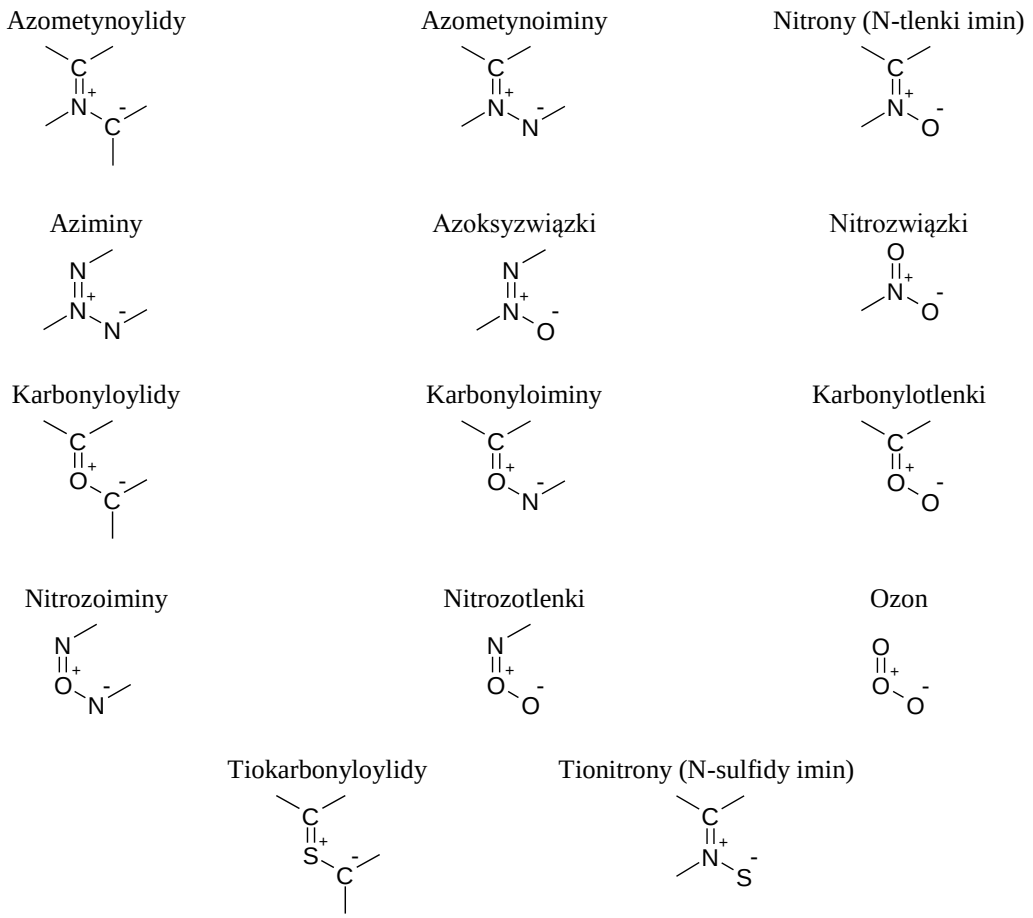
Jeszcze inne 1,3-dipole znane są wyłącznie w postaci nieizolowalnych intermediatów (np. tionitrony [38] (Schemat 10), czy karbonyloylidy [44]).



Schemat 10

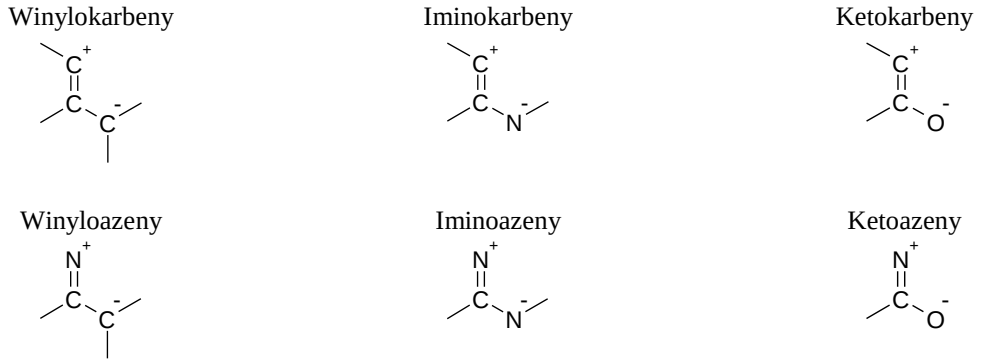


Schemat 11. Struktury oktetowe i sekstetowe 1,3-dipoli typu allilowego.

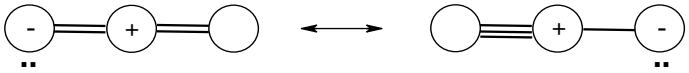


Schemat 12. 1,3-dipole typu allilowego ze stabilizacją oktetową [1],[36],[37].

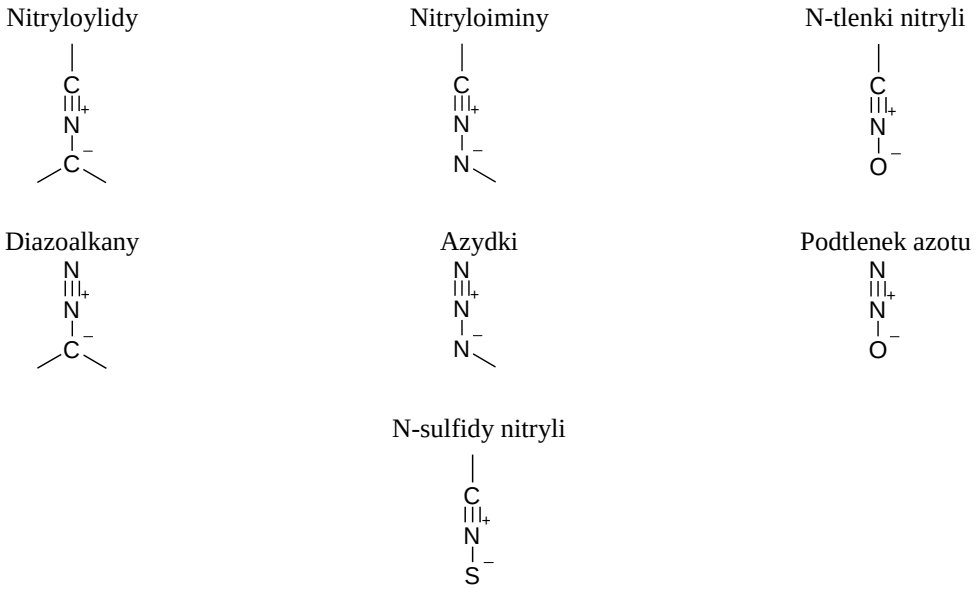
Z uwagi na parametry geometryczne i elektronowe 1,3-dipole dzielą się na trzy grupy [1]: (a) 1,3-dipole typu allilowego ze stabilizacją oktetową (Schemat 12), (b) 1,3-dipole typu allilowego bez stabilizacji oktetowej (Schemat 13), (c) 1,3-dipole typu allenowego ze stabilizacją oktetową (Schemat 15). 1,3-Dipole pierwszych dwu grup posiadają budowę „ugiętą”, analogicznie do anionu allilowego. 1,3-dipole ostatniej grupy posiadają - podobnie jak alleny - budowę liniową. Ich struktury mezomeryczne ilustrują Schematy 11 i 12.



Schemat 13. 1,3-dipole typu allilowego bez stabilizacji oktetowej [1].



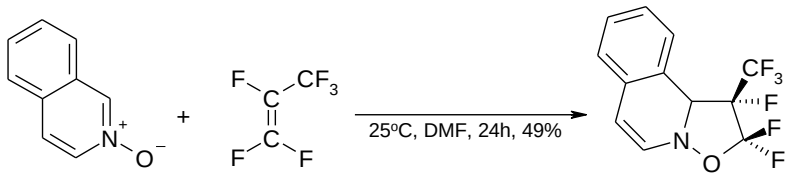
Schemat 14. Struktury oktetowe 1,3-dipoli typu allenowego.



Schemat 15. 1,3-dipole typu allenowego ze stabilizacją oktetową [1],[45].

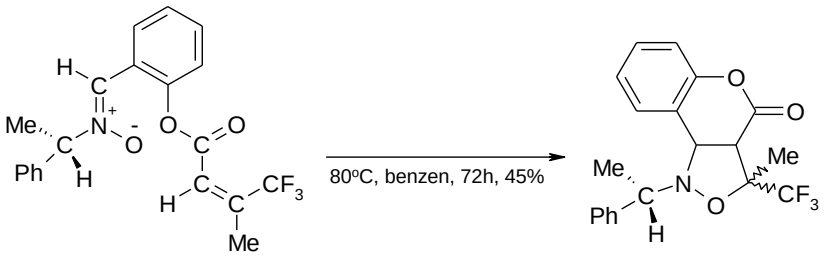
Do grupy 1,3-dipoli formalnie nie należą N-tlenki amin aromatycznych. Jednak w reakcjach z komponentami 2π elektronowymi często zachowują się identycznie jak nitrony.

Przykładem może być cykloaddycja N-tlenku izochinoliny do perfluoropropylenu (Schemat 16) [46]



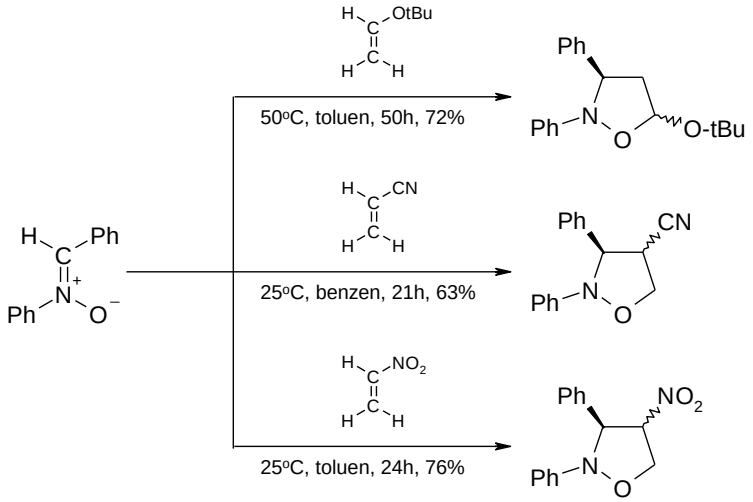
Schemat 16

Znacząca większość 1,3-dipolarnych cykloaddycji to procesy bimolekularne. Możliwa jest jednakowoż wewnątrzcząsteczkowa 1,3-dipolarna cykloaddycja, jeśli cząsteczka posiada w swojej strukturze fragmenty odpowiadające naturze 1,3-dipola i dipolarofila [47] (Schemat 17).



Schemat 17

Reaktywność komponentów 1,3-dipolarnej w istotny sposób zależy od natury podstawników sprzężonych z centrami reakcyjnymi. Doskonale ilustruje to zestawienie kilku reakcji z udziałem (Z)-C,N-difenylonitronu i różnych dipolarofili etylenowych (Schemat 18). 1,3-Dipolarna cykloaddycja (Z)-C,N-difenylonitronu z nitroetenem realizuje się w temperaturze pokojowej i w ciągu 24h daje z wydajnością pow. 75% mieszaninę stereoizomerycznych 2,3-difenylo-4-nitroizoksazolidyn [48]. W podobny sposób przebiega 1,3-dipolarna cykloaddycja tego samego nitronu do akrylonitrylu [49]. Natomiast podobna reakcja z udziałem eteru t-butylo-winylowego jako dipolarofila zachodzi w temperaturze 50°C, a proces konwersji addentów trwa ponad dwukrotnie dłużej [50].

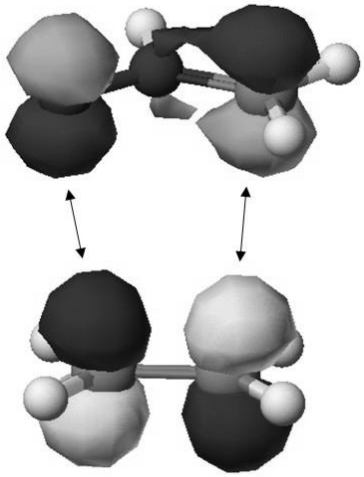


Schemat 18

Istnieje różne teorie, pozwalające na objaśnienie genezy tego zjawiska, a opierające się na opisie właściwości elektronowych addentów.

W elementarnym akcie 1,3-dipolarnej cykloaddycji nowe wiązania σ tworzą się z konsenwencji *supra-supra* facjalnego (Rys. 1) nakrywania się frontalnych molekularnych

orbitali (FMO) addentów (oddziaływania *supra-antara* facjalne oraz *antara-antara* facjalne są mało prawdopodobne ze względów sterycznych; dodatkowo, nakrywania *supra-antara* facjalne są zabronione ze względu na symetrię orbitali).



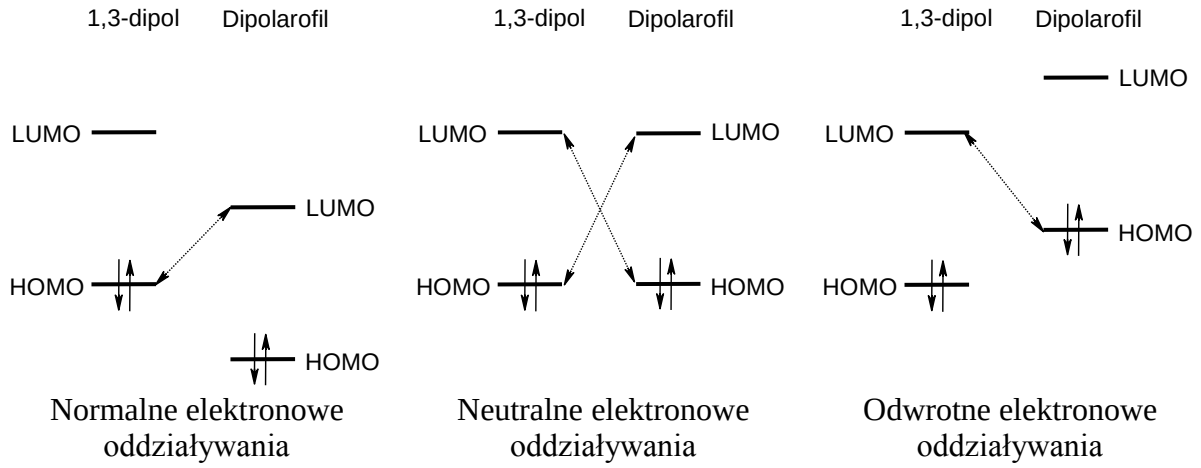
Rys 1. Supra-supra facjalne oddziaływanie frontalnych molekularnych orbitali N-tlenku formyloiminy i etylenu.

Założenie to stało się podstawą stworzenia użytecznego podejścia, pozwalającego na prognozowanie reaktywności komponentów cykloaddycji. Sustmann [51] sklasyfikował teoretycznie możliwe sposoby oddziaływania FMO addentów w trzech grupach (Rys. 2):

(a) Normalne elektronowe oddziaływania (*Normal Electron Demand)* - szczelina energetyczna między HOMO 1,3-dipola oraz LUMO dipolarofila jest mniejsza niż 1eV od alternatywnej między HOMO dipolarofila a LUMO 1,3-dipola. Szczelina ta jest zatem sterującą szybkością reakcji. Im mniejsza jej wielkość, tym czynniki elektronowe bardziej sprzyjają zbliżenie cząsteczek addentów i utworzeniu nowych wiązań σ.

(b) Neutralne elektronowe oddziaływania (*Neutral Electron Demand)* - różnica między konkurencyjnymi szczelinami energetycznymi LUMO 1,3-dipola i HOMO dipolarofila oraz LUMO dipolarofila i HOMO 1,3-dipola jest mniejsza, niż 1eV. W tym przypadku wielkość obydwu szczelin ma wpływ na szybkość reakcji.

(c) Odwrotne elektronowe oddziaływania (*Inverse Electron Demand)* - szczelina energetyczna między LUMO 1,3-dipola oraz HOMO dipolarofila jest mniejsza niż 1eV od alternatywnej, między LUMO dipolarofila a HOMO 1,3-dipola. Szczelina ta jest zatem w tym przypadku szczeliną jest sterującą.

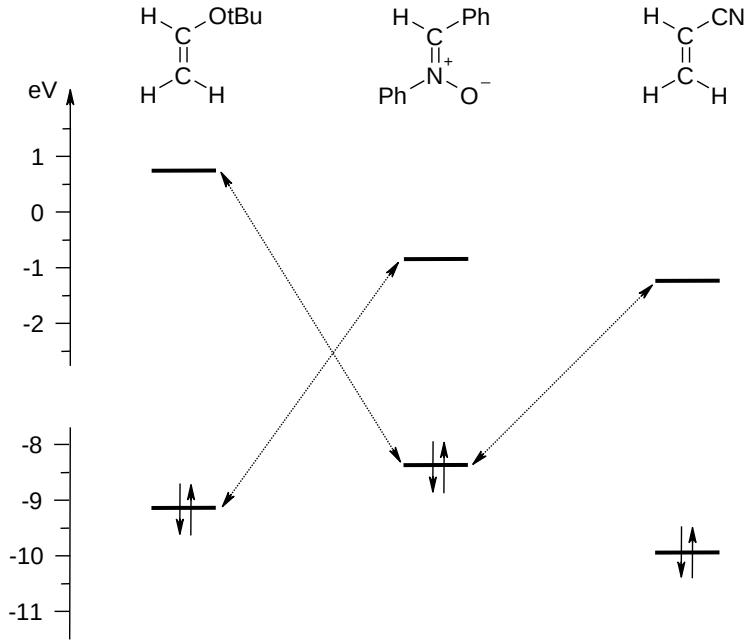


Rys 2. Oddziaływania elektronowe w procesie cykloaddycji.

Zgodnie z tym podejściem, 1,3-dipolarną cykloaddycję (Z)-C,N-difenylonitronu z eterem t-butylo-winylowym należy traktować jako proces z neutralnym orbitalnym sterowaniem (Rys. 3). Różnica pomiędzy alternatywnymi szczelinami energetycznymi wynosi bowiem 0,9eV [52],[53],[54]. Wielkość mniejszej ze szczelin FMO przekracza przy tym 8eV. W podobnej reakcji z udziałem akrylonitrylu szczelina energetyczna między poziomami HOMO nitronu i LUMO dipolarofila jest znacząco mniejsza (2,9eV), niż konkurencyjna, między poziomami LUMO nitronu i HOMO dipolarofila. Dlatego też to pierwsza z wymienionych szczelin będzie sterującą, a proces cykloaddycji – zgodnie z klasyfikacją Sustmana – należy interpretować jako reakcję z normalnym sterowaniem orbitalnym. Ponieważ sterująca szczelina reakcji z udziałem akrylonitrylu jest mniejsza od szczelin sterujących przebiegiem cykloaddycji z udziałem eteru t-butylo-winylowego, to pierwsza z wymienionych reakcji powinna realizować się szybciej. Jak wskazują przywołane powyżej fakty eksperymentalne, tak jest w istocie.

Do oceny reaktywności można użyć - jak w powyższym przykładzie - eksperymentalnie wyznaczonych parametrów FMO, ale dobre przybliżenia dają obliczenia kwantowochemiczne.

Alternatywnego spojrzenia na interpretację reaktywności komponentów 1,3-dipolarnej cykloaddycji dostarcza teoria miękkich i twardych kwasów i zasad (HSAB) [55]. Wiadomym jest, że kwasy twarde to takie, które charakteryzuje mała średnica atomu elektronoakceptorowego oraz duża gęstość ładunku dodatniego, zaś miękkie to te, o dużej średnicy atomu elektronoapcektorowego oraz małej gęstości ładunku dodatniego. Natomiast twarde zasady charakteryzuje niska polaryzowalność i duża elektroujemność atomu elektrono donorowego, podczas gdy miękkie zasady to te, o dużej polaryzowalności dużej elektroujemności atomu elektronodonorowego.



Rys 3. Oddziaływania frontalnych orbitali molekularnych (Z)-C,N-difenylonitronu oraz eteru t-butylo-winylowego i akrylonitrylu.

Traktując stan przejściowy 1,3-dipolarnej cykloaddycji jako kompleks kwas/zasada (kompleks addentu elektrono donorowego i elektronoakceptorowego) można przyjąć, że jego energia stabilizacji będzie duża, jeśli obie składowe reakcji będą miękkie lub obie będą

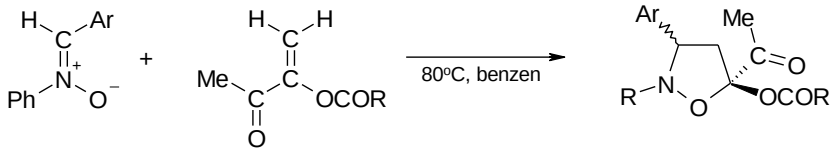
twarde. Implikuje to relatywnie niską barierę aktywacji dla procesu cykloaddycji. I odwrotnie, kompleks twardego kwasu z miękką zasadą będzie charakteryzował się relatywnie niską energią stabilizacji stanu przejściowego. Skutkiem tego będzie stosunkowo wysoka bariera aktywacji. Dysponując zatem desktyptorami miękkości pozwalającymi na ilościowy opis właściwości addentów można prognozować ich reaktywność. Deskryptor taki definiuje zależność:

$$2\eta = 1/S = (IE - EA)$$

gdzie:
η – globalna twardość chemiczna
S – globalna twardość chemiczna
IE – potencjał jonizacji
EA – powinowactwo elektronowe

Należy w tym miejscu nadmienić, że zgodnie z teorią Koopmansa [56], pierwszy potencjał jonizacji można utożsamiać z energią HOMO, zaś powinowactwo chemiczne z energią LUMO.

Filozofię tą wykorzystano skutecznie m.in. do interpretacji 1,3-dipolarnej cykloaddycji (Z)-C,N-diarylonitronów z π-deficytowymi, 1,1-dipodstawionymi etenami (Schemat 19, Tabela 2) [57]. Globalna miękkość (S) C,N-difenylonitronu, który w analizowanej reakcji pełni rolę zasady, wynosi 0,153 [1/eV]. Wprowadzenie do jego cząsteczki grupy elektronodonorowej nieznacznie podnosi wartość deskryptora S. Z drugiej strony, w przypadku 1-acetylo-1-(4-nitrobenzoiloksy)-etenu, który należy w myśl teorii HSAB uznać za kwas, deskryptor miękkości wynosi 0,107 [1/eV]. Zamiana grupy 4-nitrobenzoiloksylowej na acetoksylową skutkuje zmniejszeniem wartości deskryptora S. Z powyższego wynika, że w reakcji C,N-difenylonitronu z 1-acetylo-1-(4-nitrobenzoiloksy)-etenem różnica globalnych miękkości addentów jest relatywnie mniejsza, niż podobnej cykloaddycji z udziałem C-(4-metoksyfenylo)-N-fenylonitronu i 1-acetylo-1-acetoksyetenu. Zatem pierwsza z wymienionych reakcji powinna realizować się w łagodniejszych warunkach, co w pełni odpowiada faktom eksperymentalnym (Tabela 1) [57].



Schemat 19.

Tabela 2. Globalne miękkości wybranych diarylonitronów i π-deficytowych 1,1-dipodstawionych etenów oraz warunki reakcji z ich udziałem.

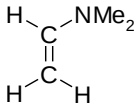
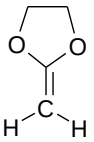
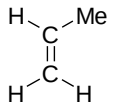
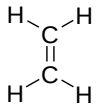
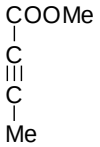
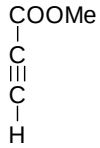
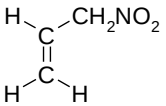
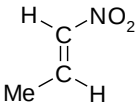
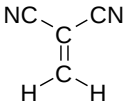
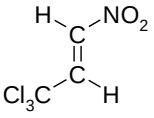
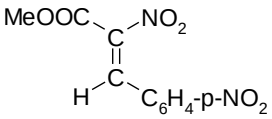
1,3-Dipol		Dipolarofil		Czas reakcji	Wydajność
Ar	S [1/eV]	R	S [1/eV]	[h]	reakcji [%]
Ph	0,153	p-NO_2-C_6H_4	0,107	8	70
p-MeO-C_6H_4	0,155	Me	0,095	12	50

Obecnie bardzo intensywnie rozwijana jest [58],[59],[60],[61],[62] nowa teoria mająca zastosowanie do interpretacji reakcji bimolekularnych, oparta na deskryptorach elektrofilowości i nukleofilowości.

Indeks globalnej elektrofilowości (ω) wprowadził do kanonu współczesnej fizycznej chemii organicznej *Parr* [55]. Z założenia, indeks ω uwzględniać ma dwie tendencje mające

miejsce w obrębie molekuły – z jednej strony chęć do przyjęcia elektronów od drugiego komponentu reakcji, z drugiej zaś „oporność” na oddanie własnych elektronów walencyjnych.

Tabela 3. Globalne elektrofilowości i nukleofilowosci wybranych dipolarofili.

Dipolarofil	ω [eV]	N [eV]	Lit.
	0,21	4,28	[63]
	0,26	3,53	[64]
	0,65	2,37	[64]
	0,73	1,86	[64]
	1,29	1,92	[65]
	1,52	1,48	[65]
	1,92	1,92	[66]
	2,35	1,30	[66]
	2,82	0,65	[64]
	3.27	0,66	[67]
	3,38	1,79	[68]

W związku z powyższym, index ω jest definiowany w funkcji chemicznej twardości (η) i chemicznego potencjału elektronowego (μ):

$$\omega=\mu^2/2\,\eta$$

gdzie:
η – globalna twardość chemiczna
μ – chemiczny potencjał elektronowy

Chemiczną twardość definiuje się jako odwrotność chemicznej miękkości:

$$2\eta = 1/S$$

Natomiast chemiczny potencjał elektronowy definiuje się w funkcji energii frontalnych molekularnych addentów:

$$\mu\approx(E_{HOMO}+E_{LUMO})/2$$

gdzie:
E_{HOMO} – energia HOMO
E_{LUMO} – energia LUMO

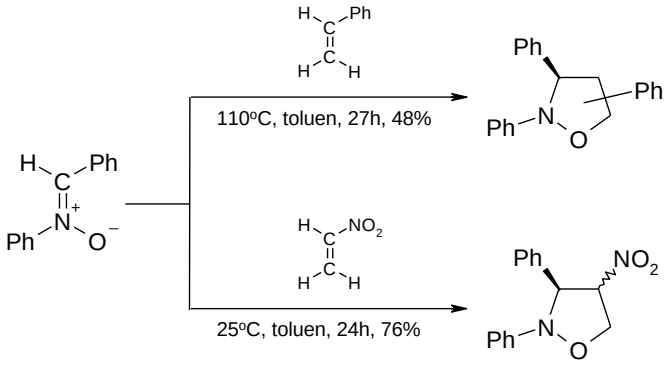
Będącą obecnie w użyciu skalę elektrofilowości zbudował *Domingo* [69] na bazie indeksów ω obliczonych z wykorzystaniem funkcjonału B3LYP w bazie funkcyjnej 6-31g(d). Podzielił on elektrofile na trzy grupy: silne elektrofile (ω>1,50 eV), umiarkowane elektrofile (0,80 eV > ω >1,50 eV) oraz słabe elektrofile (ω < 0,80 eV). Wg tej klasyfikacji N,N-dimetylowinyloaminę należy uznać za elektrofil słaby, butynian metylu za elektrofil umiarkowany, zaś 1,1-dicyjanoeten za elektrofil mocny (Tabela 3). Podobnie sklasyfikować można także 1,3-dipole (Tabela 4): i tak np. kwas piorunowy jest elektrofilem słabym, azydek fenylu umiarkowanym, zaś ozon mocnym.

Domingo zaproponował także indeks $\Delta\omega$, znajdujący zastosowanie do opisu reakcji dwucząsteczkowych [61]. Indeks ten charakteryzuje siłę oddziaływań między reagentem silniej elektrofilowym a komponentem słabiej elektrofilowym:

$$\Delta\omega=\omega_S-\omega_W$$

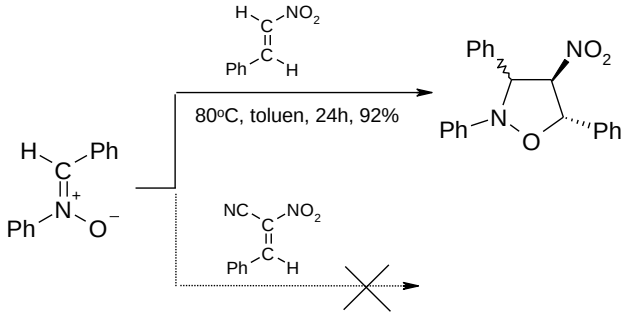
gdzie:
ω_S – indeks elektrofilowości komponentu silniej elektrofilowego
ω_W – indeks elektrofilowości komponentu słabiej elektrofilowego

Postuluje się [58],[61], że reaktywność komponentów cykloaddycji powinna być proporcjonalna do wartości indeksu $\Delta\omega$. Twierdzenie to znajduje często potwierdzenie w praktyce. Tak np., 1,3-dipolarna cykloaddycja (Z)-C,N-difenylonitronu do styrenu wymaga ogrzania reagentów do temperatury 110°C [49]. W reakcji tej, po upływie 27h powstaje mieszanina izomerycznych ad duktów, z łączną wydajnością poniżej 50%. Z kolei podobna cykloaddycja z udziałem nitroetenu jako dipolarofila realizuje się już w temperaturze pokojowej i w podobnym czasie pozwala na uzyskanie mieszaniny stereoizomerycznych adduktów z wydajnością 76% [48]. Fenomen ten można łatwo objaśnić z pozycji teorii indeksów elektrofilowości. Globalna elektrofilowość przywołanego nitronu wynosi bowiem 1,67eV [66], i jest różna o 0,54eV od globalnej elektrofilowości styrenu, która wynosi 1,13eV [69]. Z kolei różnica elektrofilowości addentów w podobnej cykloaddycji z udziałem nitroetenu sięga 1eV [70]. Zatem drugi z wymienionych procesów powinien charakteryzować się zdecydowanie większą dynamika interakcji addentów, co potwierdziły prace eksperymentalne (Schemat 20).



Schemat 20.

Zdarza się jednak, że to nie różnica globalnych elektrofilowości, lecz czynniki steryczne decydują o kinetyce cykloaddycji. I tak np. 1,3-dipolarna cykloaddycji tego samego difenylonitronu z (E)-2-fenylo-1-nitroetenem (ω=2,67eV [71]) realizuje się w temperaturze 80°C [72]. Wprowadzenie w pozycję 1 dipolarofila silnie elektronoakceptorowej grupy nitrylowej zwiększa drastycznie jego elektrofilowość globalną do poziomu powyżej 3,4eV [73]. Równocześnie jednak, zwiększa się stopień ekranowania centrów reakcyjnych. Do tego stopnia, że reakcja 1,3-dipolarna cykloaddycja difenylonitronu z (E)-2-arylo-1-cyjano-1-nitroetenem nie zachodzi w ogóle [74] (Schemat 21).



Schemat 21.

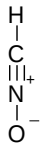
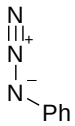
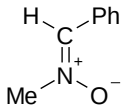
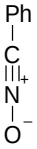
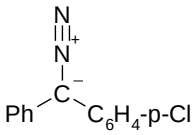
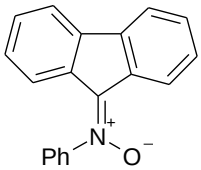
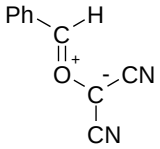
Dla jakościowego opisu nukleofilowego komponenta cykloaddycji wprowadzono indeks globalnej nukleofilowości (N). Definiowany jest on w funkcji energii HOMO danego związku oraz energii HOMO tetracyjanoetenu jako odnośnika [63]:

$$N = E_{HOMO} - E_{HOMO(TCE)}$$

gdzie:
E_{HOMO} – energia HOMO
$E_{HOMO(TCE)}$ – energia HOMO tetracyjanoetenu

Wg tego podejścia 1,1-dicyjanoeten posiada bardzo słabo nukleofilowe właściwości (N=0,65eV) i wymaga silnego nukleofila jako 1,3-dipola w procesie cykloaddycji, a np. dimetylowinyloamina bardzo silne właściwości nukleofilowe, co oznacza, że chętnie wejdzie w reakcje ze słabo nukleofilowym (silnie elektrofilowym) 1,3-dipolem.

Tabela 4. Globalne elektrofilowości i nukleofilowosci wybranych 1,3-dipoli.

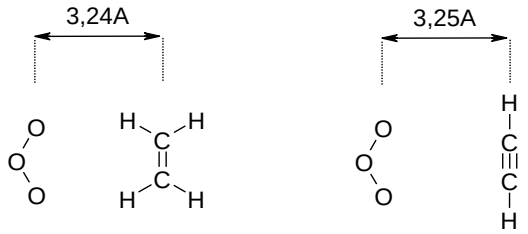
1,3-dipol	ω [eV]	N [eV]	Lit.
	0,73	1,75	[64]
	1,27	2,92	[17]
	1,35	3,62	[66]
	1,46	2,78	[17]
	1,70	3,75	[22]
	2,06	3,60	[75]
	4,29	3,28	[65]

3. Mechanizm 1,3-dipolarnej cykloaddycji

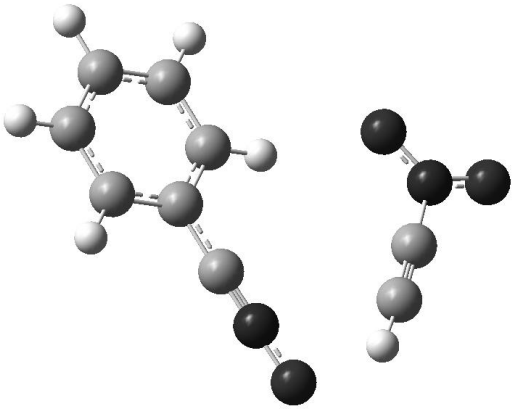
Mechanistyczny aspekty 1,3-dipolarnej cykloaddycji są zdecydowanie bardziej złożone, niż można wnosić z lektury popularnych podręczników akademickich. Zagadnienia te cały czas są obiektem intensywnych badan wielu ośrodków na całym świecie.

W świetle aktualnego stanu wiedzy można przyjąć, że pierwszym stadium 1,3-dipolarnej cykloaddycji zazwyczaj jest etap powstawania kompleksu pre-reakcyjnego. Proces ten realizuje się bezbarierowo, i wiąże się z obniżeniem entalpii reagującego układu o kilka kcal/mol. W obrębie kompleksu pre-reakcyjnego centra reakcyjne 1,3-dipola i dipolarofila orientują się względem siebie pozostając w oddaleniu pow. 3Å. Jest to dystans pozostający poza zakresem typowym dla wiązań w stanach przejściowych. Siłą stabilizującą kompleks pre-reakcyjny są oddziaływania van der Waalsa.

Istnienie takich kompleksów potwierdzono metodami spektralnymi m.in. w odniesieniu do reakcji ozonu z etenem [76] oraz acetylenem [77] (Schemat 22). Obliczenia kwantowochemiczne wskazują na obecność podobnych intermediatów m.in. na ścieżkach 1,3-dipolarnej cykloaddycji diarylodiazometanów z heksafluoroacetonem [22], N-tlenku benzonitrylu i azydku fenylu z nitroacetonem [17], azometynoylidów z etylenem [78] oraz C,N-dipodstawionych nitronów z 3,3,3-trichloro-1-nitroprop-1-enem [67] oraz 1-nitroprop-1-enem [79].

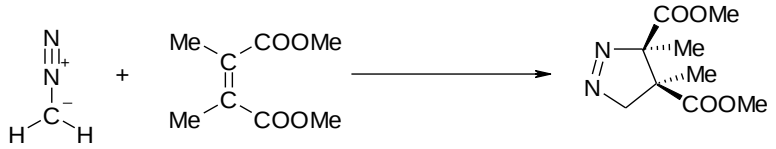


Schemat 22. Dystanse międzymolekularne w pre-reakcyjnych kompleksach 1,3-dipolarnej cykloaddycji ozonu z etylenem i acetylenem (parametry geometryczne wg [76] i [77]).



Rys. 4. Wizualizacja pre-reakcyjnego kompleksu 1,3-dipolarnej cykloaddycji N-tlenku benzonitrylu z nitroacetylenem [17].

Dalsze zbliżenie cząsteczek addentów prowadzi do etapu, na którym zaczynają formować się nowe wiązania σ. Zdecydowana większość reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji realizuje się w ten sposób jednoetapowy, a obydwa nowe wiązania σ formują się równocześnie z rozluźnianiem się wiązań π [3],[80],[81],[82],[83]. To sprawia, że pierwotna konfiguracja podstawników w addentach zostaje utrwalona w produktach. Efekt ten nazywa się cis-stereospecyficznością. Przykładem takiej reakcji może być cykloaddycja diazometanu z 1,2-dimetylomaleinianem metylu, która prowadzi do 3,4-cis-3,4-dimetylo-3,4-dikarbometoksy-Δ^1-pirazoliny (Schemat 23) [84].



Schemat 23.

Reakcje jednoetapowe charakteryzują się stosunkowo niewielkimi (rzędu kilkunastu kcal/mol) entalpiami aktywacji ($\Delta H^{\neq}$) (Tabela 5) [84]. Fenomen ten wynika z tego, że zmiany energii reagującego układu związane z rozerwaniem wiązań π w addentach kompensują się ze zmianami wynikającymi z formowania się nowych wiązań σ. I tak, np. entalpia aktywacji 1,3-dipolarnej cykloaddycjii diazometanu z krotonianem metylu $\Delta H^{\neq}$ wynosi zaledwie 8kcal/mol [85], a C-fluorenylo-N-fenylonitronu z 3,3,3-trichloro-1-nitroprop-1-enem niecałe 13kcal/mol [86].

Kolejnym charakterystycznym dla jednoetapowych cykloaddycji parametrem jest entropia aktywacji ($\Delta S^{\neq}$). W reakcjach tych przyjmują one duże ujemne wartości, co jest skutkiem dużego uporządkowania w obrębie silnie usztywnionego stanu przejściowego (Tabela 5) [84]. I tak np. we wspomnianej już 1,3-dipolarnej cykloaddycjii diazometanu z krotonianem metylu $\Delta S^{\neq}$ wynosi -40cal/mol·K. Silne upakowanie stanu przejściowego skutkuje też dużymi wartościami objętości aktywacji ($\Delta V^{\neq}$). Jak wykazały badania serii reakcji z udziałem difenylodiazometanu i różnych dipolarofili [87] (Tabela 6), wartości $\Delta V^{\neq}$ dla reakcji jednoetapowych oscylują w przedziale od kilkunastu do dwudziestu kilku cm^3/mol.

Tabela 5. Parametry aktywacji wybranych, jednostopniowych reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji.

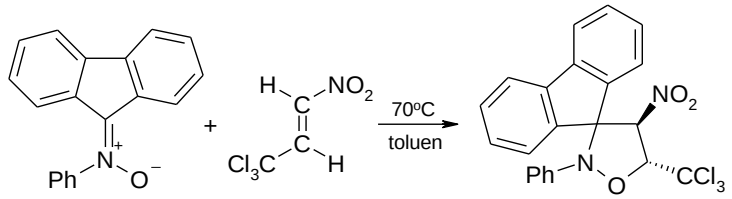
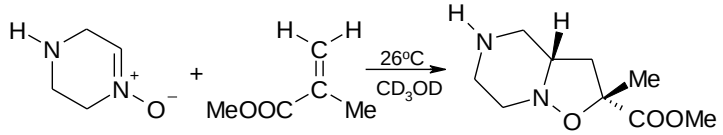
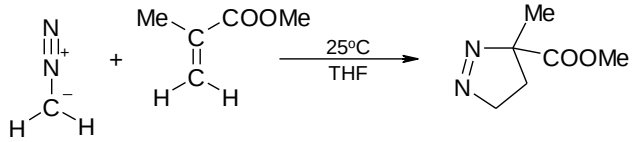
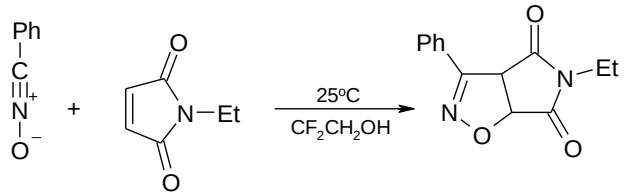
Reakcja	$\Delta H^{\neq}$ [kcal/mol]	$\Delta S^{\neq}$ [cal/mol·K]	Lit.
	12,9	-35,1	[86]
	10,9	-37,3	[88]
	8,0	-40,0	[85]
	8,7	-36,5	[89]

Tabela 6. Objętości aktywacji wybranych, jednostopniowych reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji [87].

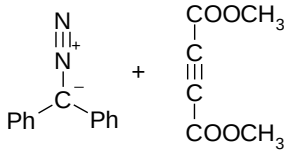
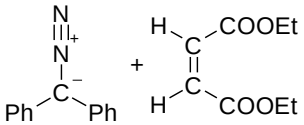
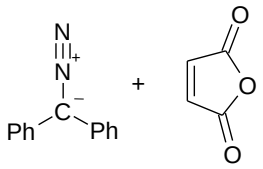
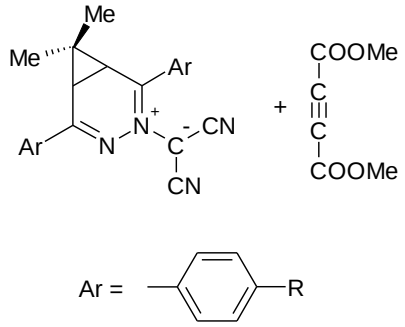
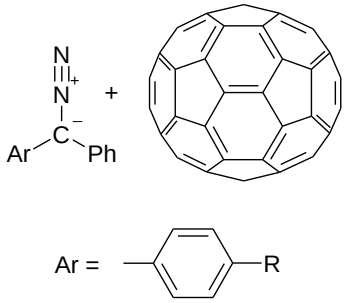
Reakcja	Warunki reakcji	$\Delta V^{\neq}$ [cm^3/mol]
	25°C, heksan	-24,0
	25°C, toluen	-23,2
	25°C, chlorobenzen	-17,8
	25°C, acetronitryl	-15,3
	25°C chlorobenzen	-23,6
	25°C chlorobenzen	-16,7

Tabela 7. Wpływ właściwości elektronowych podstawnika na wartość stałej szybkości k [dm^3/mol·s] wybranych, jednostopniowych reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji.

Reakcja	Warunki reakcji	$10^3 \cdot k$ dla R : *					Lit.
		p-OCH_3 (-0,27)	p-CH_3 (-0,17)	H (0,00)	p-Cl (0,23)	p-CF_3 (0,45)	
	20°C dioksan	0,29	0,39	0,40	0,51	0,77	[90]
	30°C toluen	499	207	113	666	129	[21]

* - w nawiasach podano wartości stałych σ-*Hammetta* podstawników.

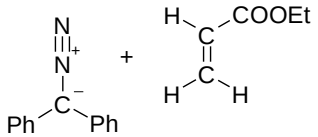
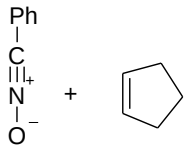
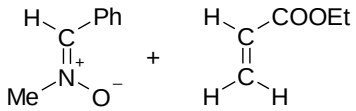
W reakcjach jednoetapowych z udziałem serii homogenicznych komponentów (w których elektronowy efekt podstawnikowy przenoszony jest do centrum reakcyjnego za pośrednictwem pierścienia fenylowego, a efekty steryczne związane z ekranowaniem centrów reakcyjnych są porównywalne) wpływ natury podstawnika na stałą szybkości cykloaddycji nie jest duży. Wynika to z tego, że, w reakcjach tych brak jest intermediatów o naturze jonowej lub rodnikowej, których stabilność w dużym stopniu zależałaby od elektronowego

efektu podstawnikowego przy centrach reakcyjnych. I tak np. przypadku 1,3-dipolarnych cykloaddycji diarylodiazometanów z fullerenem (Tabela 7) [21], stała szybkości reakcji z udziałem 1,3-dipola zawierającego elektronodonorową grupę metoksylową jest zaledwie ok. 4-krotnie większa, niż stała szybkość podobnej reakcji z udziałem 1,3-dipola zawierającego elektronoakceptorową grupę trifluorometylową. Zazwyczaj w tego rodzaju seriach reakcyjnych możliwym jest dokonanie analizy korelacyjnej, dającej ilościowy obraz kinetycznego efektu podstawnikowego. I tak np. w przypadku zestawionych w Tabeli 7 1,3-dipolarnych cykloaddycji azometynoylidów 1,2-dikarbometoksyacetylenem [90] tego rodzaju równanie korelacyjne przyjmuje postać:

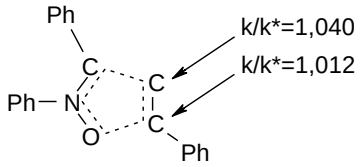
$$k = 0{,}527*\sigma-3{,}374 \ (R=0{,}949)$$

W reakcjach jednoetapowych wpływ polarności rozpuszczalnika na kinetykę nie jest duży. Wynika to z faktu, że w reakcjach takich brak jest jonowych intermediatów, które mogłyby być stabilizowane lub destabilizowane w zależności od polarności cząsteczek reakcyjnego medium. I tak np. 1,3-dipolarna cykloaddycja N-tlenku benzonitrylu w heksanie ($E_{T(30)}$=30,9kcal/mol) realizuje się ze stałą szybkości zaledwie 3-krotnie większą, niż w chloroformie ($E_{T(30)}$=39,1kcal/mol) [89] (Tabela 8). Charakter zmian stałej szybkości w funkcji polarności rozpuszczalnika pozwala natomiast rzucić światło na polarność stanu przejściowego reakcji. Jeśli wraz ze wzrostem polarności rozpuszczalnika wartość stałej szybkości rośnie, oznacza to że stan przejściowy ma silnie polarną naturę od substratów. I odwrotnie – jeśli stała szybkości spada wraz ze wzrostem polarności środowiska reakcji, to fakt ten wskazuje na mało polarny charakter stanu przejściowego.

Tabela 8. Wpływ polarności środowiska na wartość stałej szybkości k [dm^3/mol·s] wybranych, jednostopniowych reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji.

Reakcja	t [°C]	10^3·k dla $E_{T(30)}$ [kcal/mol] : 30.9	31,2	36,0	37,4	38,1	39,1	43,8	45,1	Lit.
	25		0,41	0,61		0,50		1,3		[91]
	25	0,03		0,02			0,01			[89]
	85			0,28		0,26		0,16	0,18	[92]

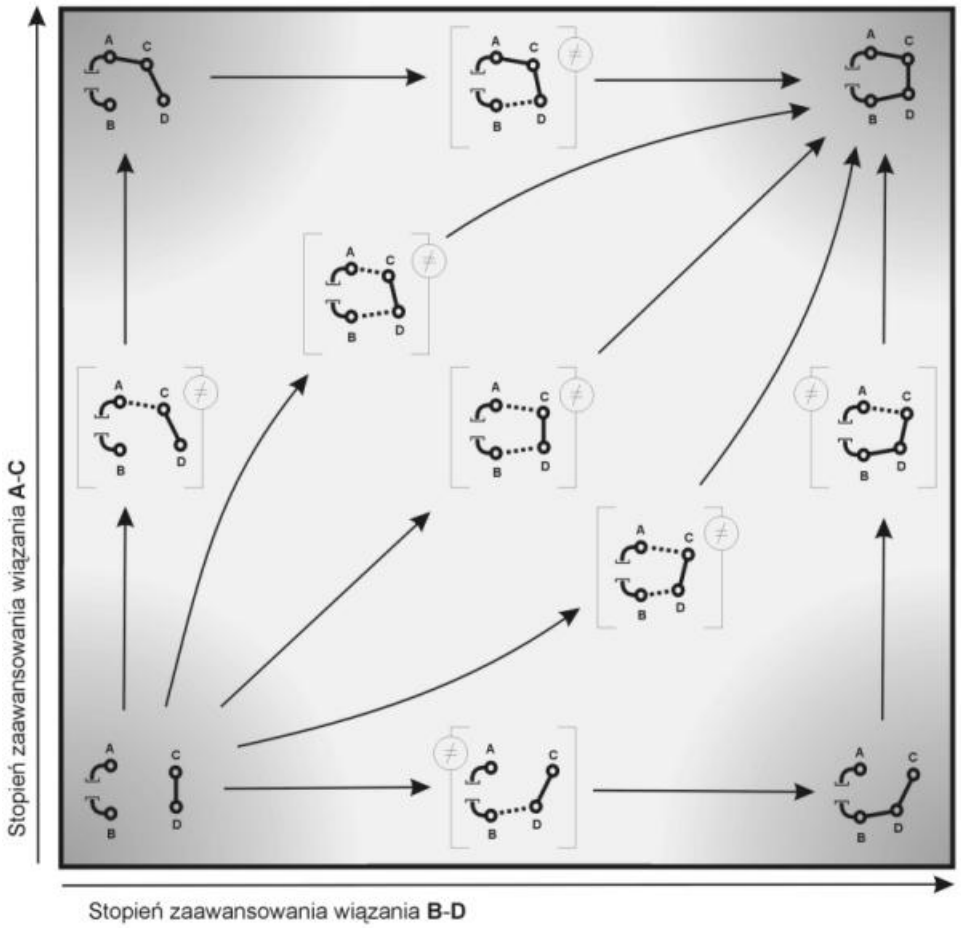
Charakterystycznymi dla cykloaddycji jednoetapowych są wartości kinetycznych efektów izotopowych. Ponieważ w reakcjach takich dwa nowe wiązania σ powstają równocześnie, to w obrębie stanu przejściowego podobna powinna być rehybrydyzacja na obydwu centrach reakcyjnych dipolarofila. Tym samym efekty podstawienia tych atomów cięższymi izotopami powinny być zbliżone. Założenie to wykorzystano przy badaniach nad 1,3-dipolarną cykloaddycji C,N-difenylonitronu do styrenu (Schemat 24) [93].



k – całkowita stała szybkości
k^* - całkowita stała szybkości z udziałem izotopowo podstawionego analogu

Schemat 24.

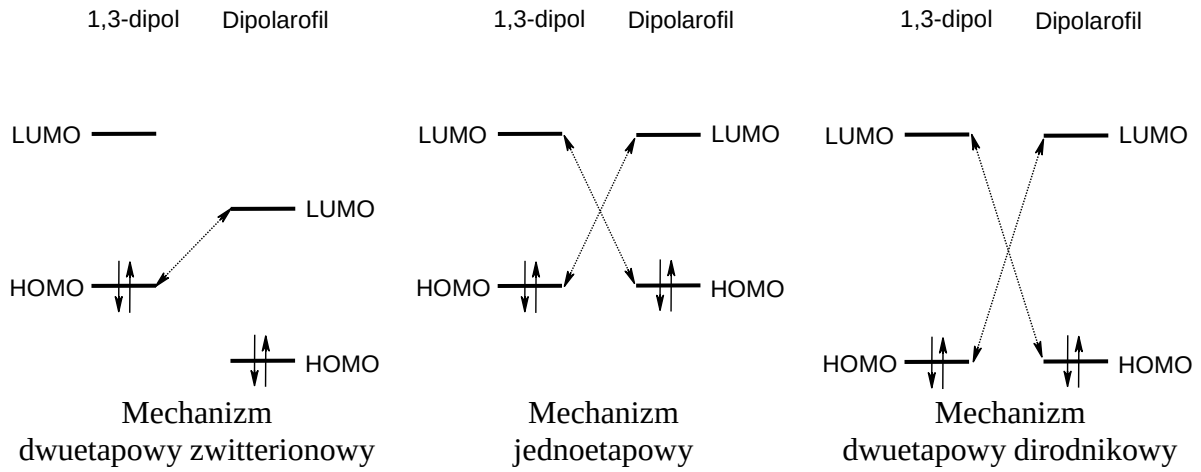
W praktyce, niewiele 1,3-dipolarnych cykloaddycji realizuje się wg idealnie pericyklicznego, jednoetapowego mechanizmu. Zazwyczaj, jedno z nowych wiązań σ formuje się szybciej niż drugie (Rys. 5). Nie na tyle wszakże, aby możliwym było wymuszenie mechanizmu dwuetapowego. Aby cykloaddycja mogła realizować się wg takiego mechanizmu, addenty spełniać muszą określone reguły geometryczne (nierównocenne ekranowanie centrów reakcyjnych), ale przede wszystkim elektronowe.



Rys 5. Możliwe (w zależności od stopnia zaawansowania nowych σ wiązań) mechanizmy 1,3-dipolarnej cykloaddycji.

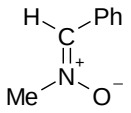
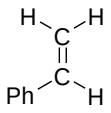
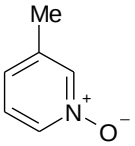
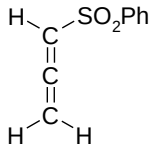
W szczególności, aby cykloaddycja zachodziła przez stadium intermediatu zwitterionowego, różnica między alternatywnymi szczelinami energetycznymi FMO powinna wynosić kilka eV [94]. Alternatywnie - przyjmując za podstawę teorię indeksów elektrofilowości - można przyjąć, że reakcja może realizować się wg mechanizmu zwitterionowego wtedy, gdy jest procesem polarnym (gdy różnica globalnych elektrofilowości addentów przekracza 1eV [95]). Z kolei mechanizm z intermediatem dirodnikowym możliwy jest, gdy różnice między alternatywnymi szczelinami FMO są małe,

ale różnice energii HOMO i LUMO w przypadku obu addentów są znaczne. Naturę oddziaływań FMO w 1,3-dipolarnych cykloaddycjach jednoetapowych oraz zwitterionowych i dirodnikowych ilustruje Rys. 6.



Rys 6. Wpływ natury oddziaływań FMO na mechanizm 1,3-dipolarnej cykloaddycji.

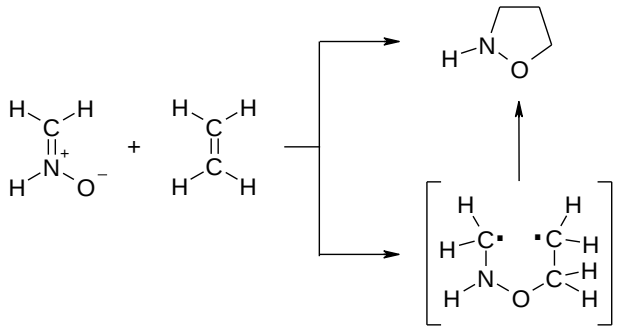
Tabela x. Oddziaływania FMO w typowych jednostopniowych reakcjach 1,3-dipolarnej cykloaddycji.

1,3-dipol			Dipolarofil				
Związek	E_{HOMO} [eV]	E_{LUMO} [eV]	Związek	E_{HOMO} [eV]	E_{LUMO} [eV]	$\Delta\Delta E_{FMO}$	Lit.
	-8,45	-0,30		-8,84	-0,10	0,19	[96]
	-9,19	-0,22		-10,29	0,09	0,79	[97]

Możliwość dwuetapowego, dirodnikowego przebiegu 1,3-dipolarnej cykloaddycji jako pierwszy analizował *Firestone* [98],[99], jakkolwiek nie odnaleziono wówczas wiarygodnie udokumentowanych przypadków tego rodzaju reakcji. Obecnie jednak odnaleźć można w literaturze szereg przypadków, dla których postuluje się mechanizmy inne, niż klasyczny, jednoetapowy. Przesłanki, które o takim mechanizmie mogą świadczyć są bardzo różne.

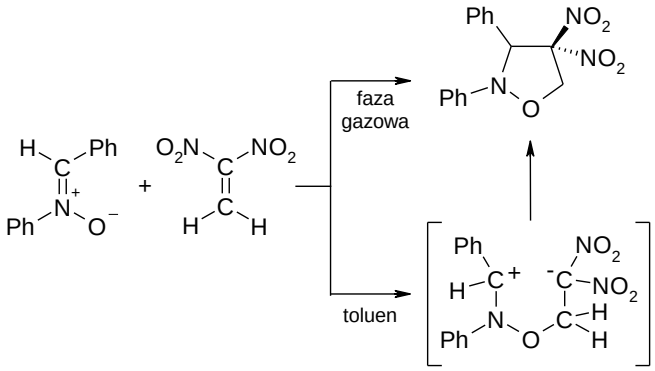
Postęp na polu elektroniki sprawił, że powszechnie dostępne stają się komputery o dużej mocy obliczeniowej. To umożliwia zastosowanie zaawansowanych teoretycznie algorytmów chemii kwantowej do szczegółowej symulacji reakcyjnych ścieżek.

Obiektem tego rodzaju studiów była m.in. 1,3-dipolarna cykloaddycja hipotetycznego N-tlenku formyloiminy z etylenem w fazie gazowej (Schemat 25). *Kavitha* i *Venuvanalingam* [100] w oparciu o dane obliczeń B3LYP/6-31G(d) wykonali symulacje ścieżki reakcji jednoetapowej, oraz, równolegle, ścieżki wiodącej do produktu przez dwa stany przejściowe i dirodnikowy intermediat. Okazało się, że obydwie konkurencyjne ścieżki należy interpretować jak dozwolone z kinetycznego punktu widzenia, chociaż mechanizm dwuetapowy powinien być faworyzowanym kierunkiem transformacji addentów.



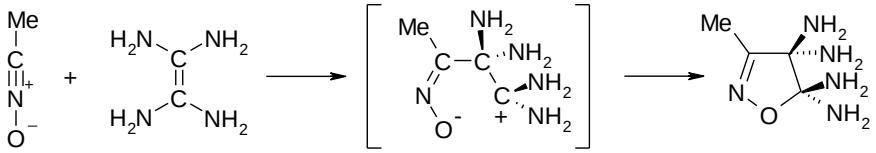
Schemat 25.

Ten sam poziom teorii został zastosowany do analizy mechanizmu 1,3-dipolarnej cykloaddycji (Z)-C,N-difenylonitronu z 1,1-dinitroetenem (Schemat 26) [8]. Studia te wykazały, że w fazie gazowej reakcja realizuje się wg mechanizmu jednoetapowego, ale poprzez silnie asynchroniczny stan przejściowy. Natomiast w roztworze tworzenie się cykloadduktu przebiega wg mechanizmu dwuetapowego z zwitterionowym intermediatem.



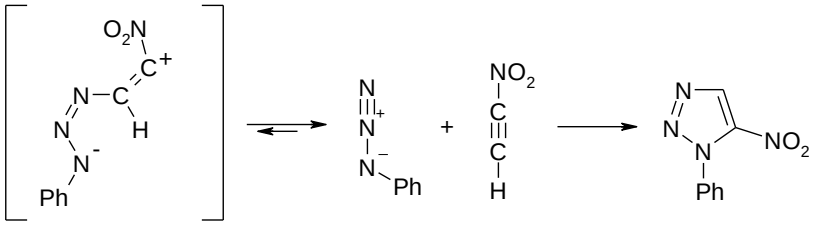
Schemat 26.

Dwuetapowy, zwitterionowy mechanizm sugerują również kwantowochemiczne obliczenia w odniesieniu do 1,3-dipolarnej cykloaddycji N-tlenku metylonitrylu z tetraaminoetylenem (Schemat 27) [101].



Schemat 27.

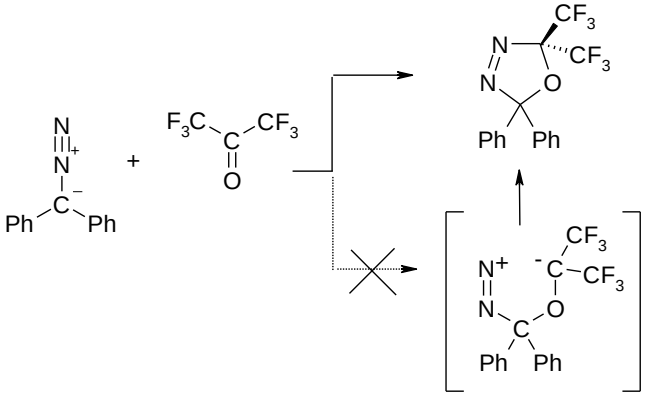
Z kolei w przypadku 1,3-dipolarnej cykloaddycji azydku fenylu z nitroacetylenem, niezależnie od polarności środowiska, proces cykloaddycji realizuje się – jak wskazują dane obliczeń DFT – wg mechanizmu jednoetapowego (Schemat 28) [17].



Schemat 28.

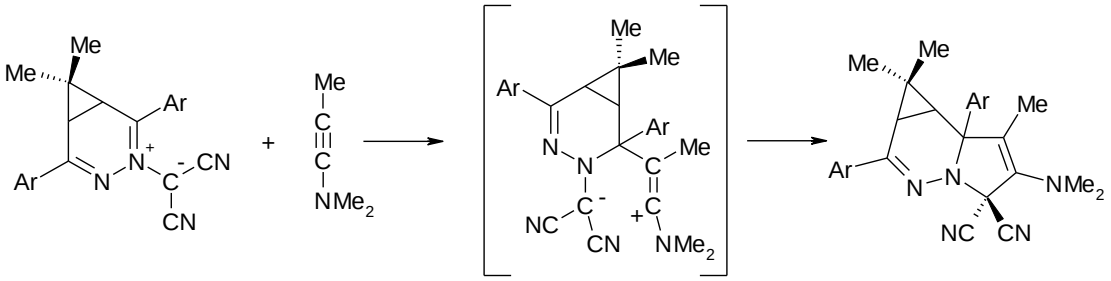
Jednocześnie możliwym jest powstanie struktur zwitterionowych w toku interakcji addentów. Nie są to jednak zwitteriony o konformacji „cyklicznej” mogące ulec cyklizacji, lecz zwitteriony o konformacji „rozszerzonej”. Ich konwersja w cykloaddukty dokonuje się przez stadium dysocjacji na indywidualne addenty, a następnie jednoetapowej cykloaddycji.

Obliczenia DFT poddają natomiast w wątpliwość [22] postulowany niegdyś [102] zwitterionowy mechanizm 1,3-dipolarnej cykloaddycji difenylodiazometanu z heksafluoroacetonem (Schemat 29). Wszelkie próby odnalezienia zwitterionowych struktur na ścieżkach reakcji w/w addentów zakończyły się niepowodzeniem – również w przypadku użycia bardzo zaawansowanych poziomów teorii.



Schemat 29.

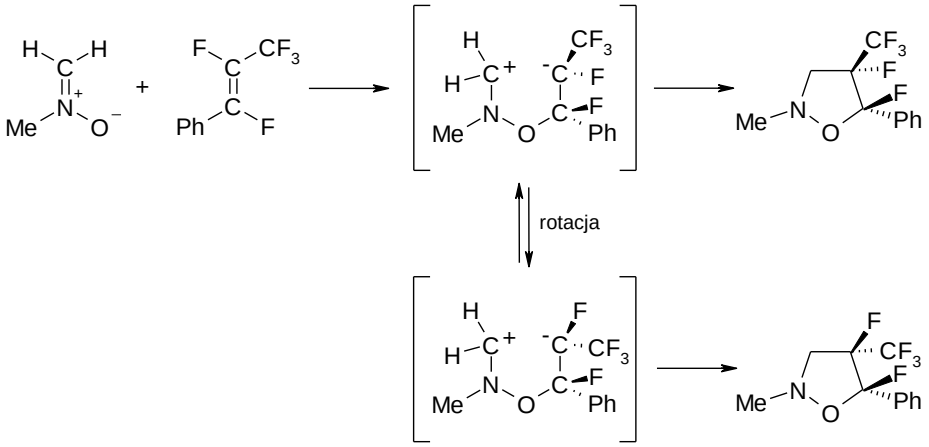
Innego rodzaju danych, pomocnych przy poszukiwaniach przypadków dwuetapowego mechanizmu 1,3-dipolarnej cykloaddycji mogą dostarczyć badania kinetyczne. I tak np. *Weber* [90] wykazał, że w przypadku 1,3-dipolarnych cykloaddycji elektrofilowych azometynoylidów z dimetyloaminopropynem, wpływ natury podstawnika oraz polarności rozpuszczalnika na kinetykę reakcji jest typowy dla reakcji jonowych. To zdaje się wskazywać na dwuetapowy, zwitterionowy mechanizm cykloaddycji (Schemat 30).



Schemat 30.

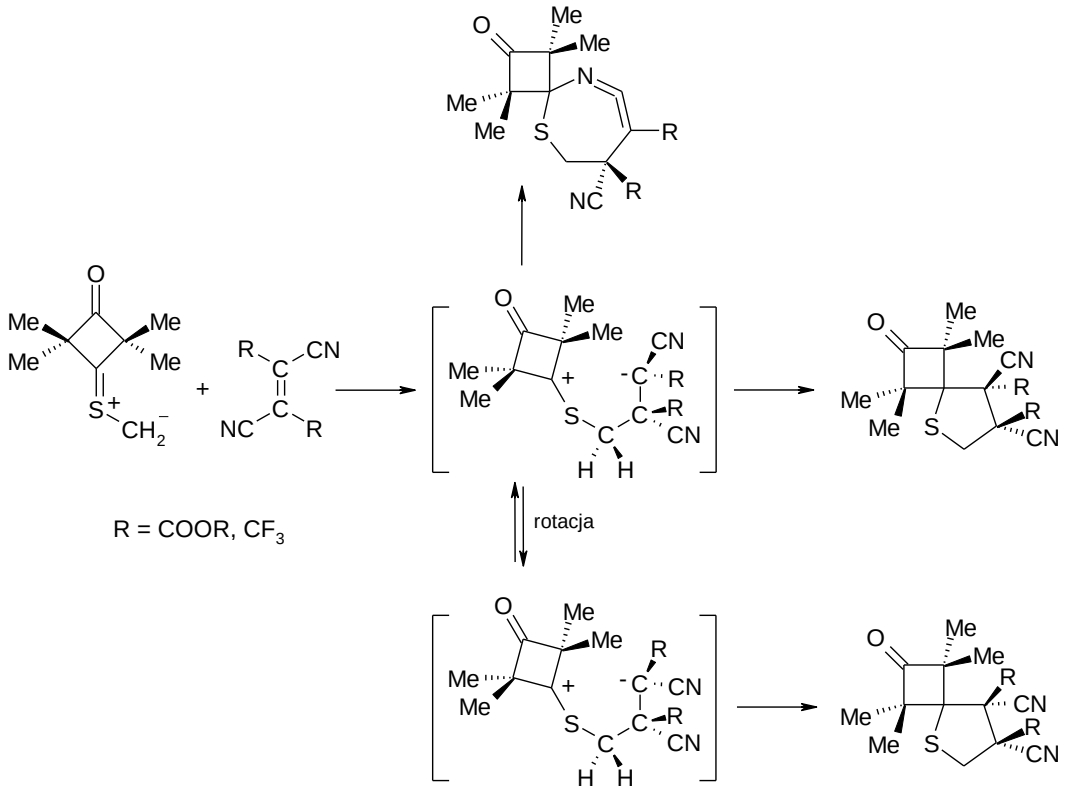
Interesujących informacji dających podstawy do wnioskowania nt mechanizmu 1,3-dipolarnej cykloaddycji przynosi szczegółowa analiza masy poreakcyjnej. Jak już wspomniano, reakcje te – w wariancie jednoetapowym – realizują się z retencją pierwotnej konfiguracji podstawników. Zatem zidentyfikowanie w masie produktów połączeń o innej konfiguracji podstawników może wskazywać na mechanizm nieuzgodniony. Na przykład, 1,3-dipolarna cykloaddycja N-metylonitronu z (E)-1,1,1,2,3-pentafluoro-2-fenyloetylenem prowadzi do mieszaniny produktów cis-stereospecyficznych i niestereospecyficznych (Schemat 31) [103]. Obecność tych drugich łatwo wyjaśnić jeśli przyjąć, że w pierwszym etapie powstaje zwitterionowy intermediat, który w kolejnym etapie może ulec cyklizacji do produktu o konfiguracji podstawników identycznej z obserwowaną w dipolarofilu, albo też –

przez stadium rotacji w obrębie intermediatu - konwersji do adduktu o konfiguracji odwrotnej względem obserwowanej w dipolarofilu.



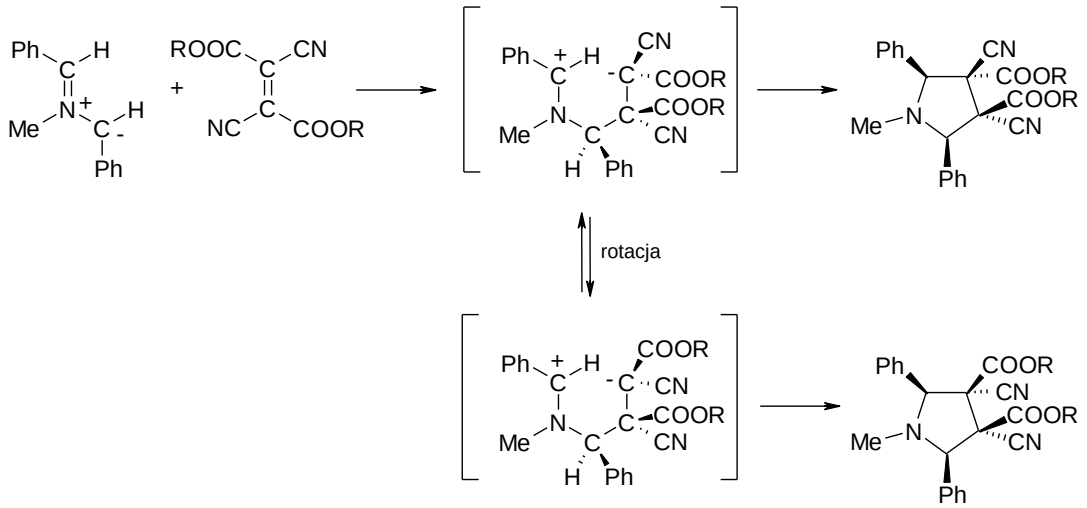
Schemat 31.

Innym przykładem niestereospecyficznej 1,3-dipolarnej cykloaddycji - historycznie pierwszym, analizowanym przez *Huisgena* i *Mlostonia* [104],[105],[106] - jest seria reakcji 2,2,4,4-tetrametylo-3-okso-cyklotutylo-tiokarbonyloylidu z α,β-dipodstawionymi nitrylami kwasu fumarowego. W reakcjach tych, obok oczekiwanych tiolanów o konfiguracji 3,4-trans, powstają również niestereospecyficzne tiolany o konfiguracji 3,4-cis. Ponadto, obok w/w produktów w masie poreakcyjnej zidentyfikowano addukt [3+4] [106] (Schemat 32), którego powstanie na drodze jednoetapowej reakcji jest zabronione regułami zachowania symetrii Woodworda-Hoffmana [15]. Wieloetapowy mechanizm analizowanych reakcji potwierdzają dodatkowo obliczenia DFT [107],[108].



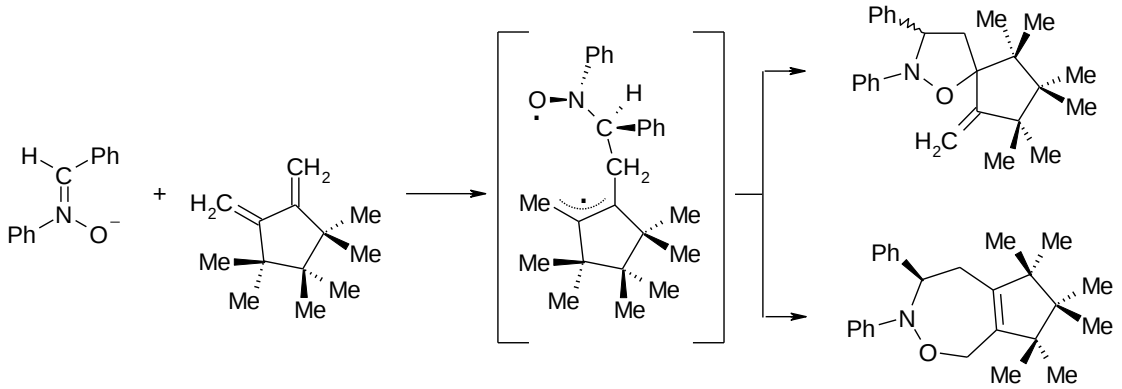
Schemat 32.

Niestereospecyficznie realizują się także cykloaddycje z udziałem tych samych dipolarofili oraz 1,3-difenylo-N-metyloazometynoylidu (Schemat 33) [109]. Również w tym przypadku mechanizm zwitterionowy potwierdzają dane obliczeń kwantowochemicznych [110].



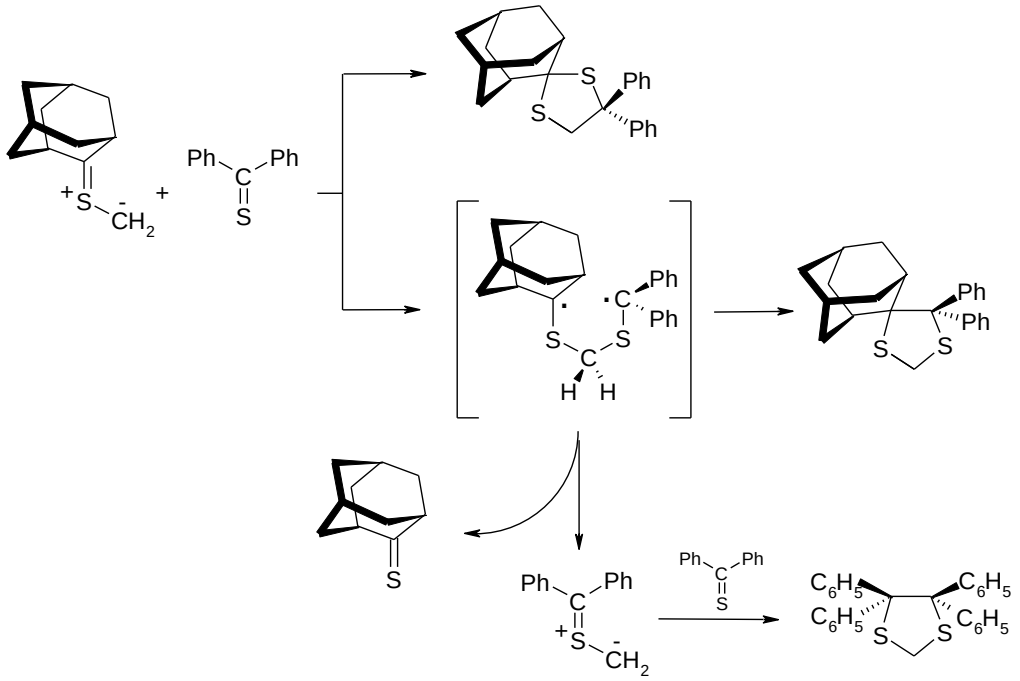
Schemat 33.

Jak dowiedli *Mayr* i *Baran* [111],[112], addukt typu [3+4] powstaje również w toku reakcji C,N-difenylonitronu z 1,2-biemetyleno-3,3,4,4,5,5-heksametylocyklopentanem (Schemat 34). W tym jednak przypadku - z uwagi na fakt, że żaden z komponentów nie ma elektrofilowej natury - proponowanym jest mechanizm realizujący się nie przez zwitterionowy, ale przez dirodnikowy intermediat.



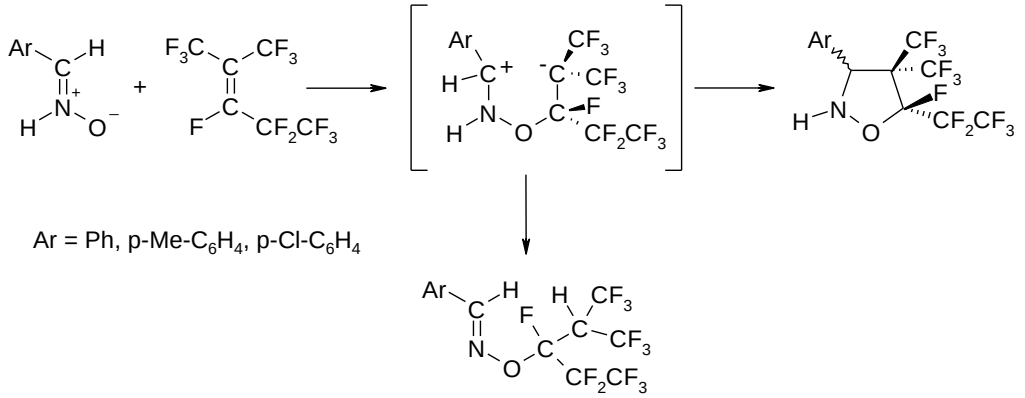
Schemat 34.

Inny rodzaj produktu mogącego wskazywać na dwuetapowy mechanizm cykloaddycji zidentyfikowali *Huisgen* i *Mlostoń* [113] w przypadku reakcji adamantylo S-metylenoylidu z tiobenzofenonem. W szczególności, ustalili oni, że w reakcji tej obok spodziewanych, regioizomerycznych adamantylo-difenylo-ditiolanów, tworzy się tetrafenyloditiolan oraz adamantanon (Schemat 35). Fenonem ten daje się wytłumaczyć, jeśli przyjąć, że w pierwszym etapie reakcji tworzy się acykliczny intermediat, który może ulegać cyklizacji do 2-adamantylo-3,3-difenylo-1,4-ditiolanu, albo też w wyniku eliminacji cząsteczki adamantanonu konwertować do difenylo-tiokarbonyloylidu, który spontanicznie reaguje z tiobenzofenonem dając tetrafenyloditiolan. Mechanizm ten potwierdzają obliczenia UB3LYP [114], które dodatkowo wskazują na dirodnikową naturę intermediatu.



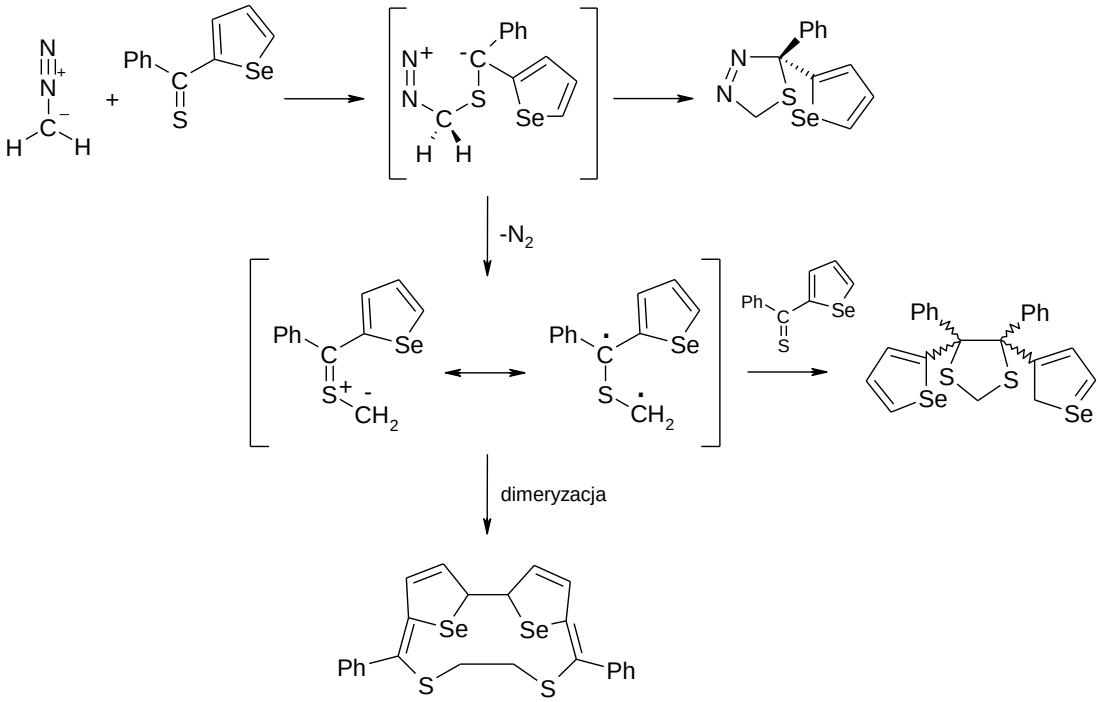
Schemat 35.

Z kolei w reakcjach N-arylonitronów z perfluoro-2-metylopent-2-enem obok oczekiwanych cykloadduktów tworzą się również addukty acykliczne, mogące być produktami sigmatropowego przegrupowania tworzących się pierwotnie, zwitterionowych intermediatów [115] (Schemat 36). Niestety, Autorzy przywołanego doniesienia nie analizują mechanistycznych aspektów tych cykloaddycji.



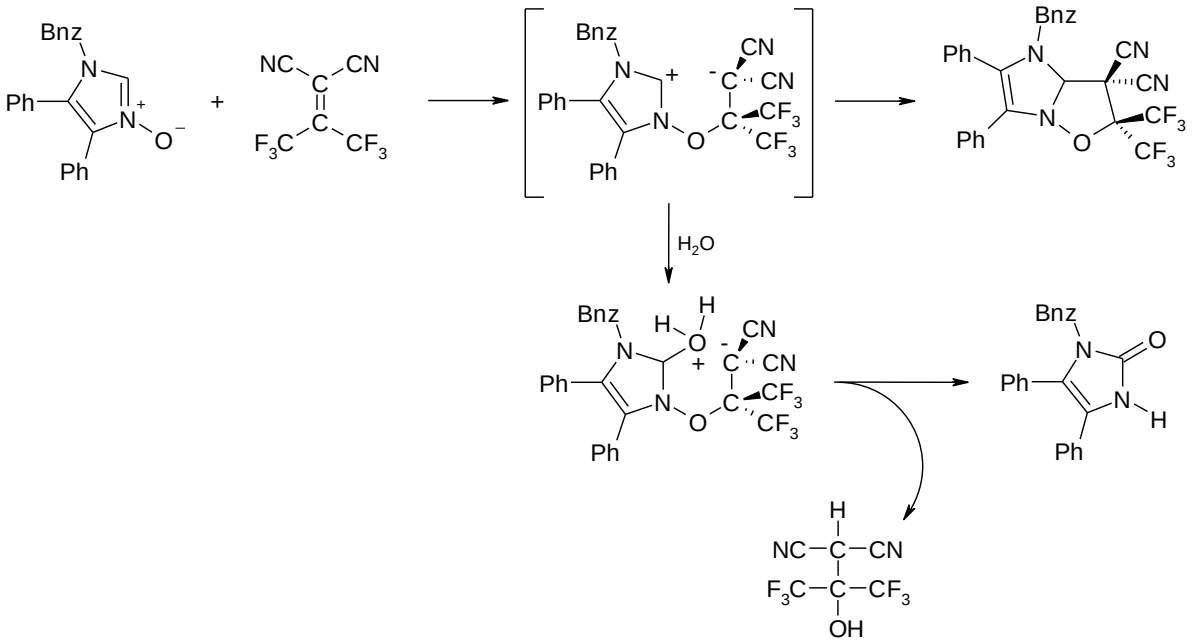
Schemat 36.

Jak ustalili niedawno *Mlostoń* i *Heimgartner* [116], w reakcji diazometanu z fenylo-selenofeno-tioketonem obok oczekiwanej tiadiazoliny powstają jeszcze dwa inne heterocykliczne produkty (Schemat 37). Fenomen ten Autorzy tłumaczą dwuetapowym zwitterionowym mechanizmem cykloaddycji. Powstający w pierwszym etapie zwitterion może ulec cyklizacji do wspomnianej tiadiazoliny, lub też, w następstwie eliminacji N_2 konwertować do fenylo-selenofeno-tiokarbonyloylidu. Ylid ten natomiast w następnym etapie ulega dimeryzacji, albo – na konkurencyjnej ścieżce - cykloaddycji z selenofeno-tioketonem.



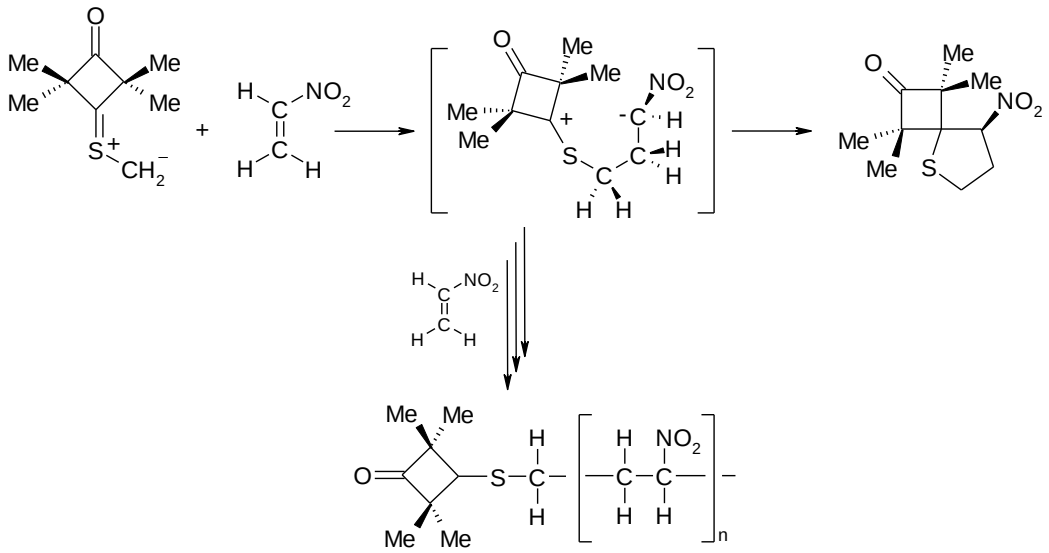
Schemat 37.

Oprócz nieoczekiwanych produktów reakcji między komponentami, również inne „syntetyczne” przesłanki mogą wskazywać na dwuetapowy mechanizm cykloaddycji. Możliwe jest np. pułapkowanie zwitterionów lub dirodników odczynnikami, mającymi doń duże powinowactwo chemiczne. Przykładem takich eksperymentów są badania 1,3-dipolarnej cykloaddycji N-tlenku 3-benzylo-4,5-difenyloimidazolu z 1,1-dicyjano-2,2-di(trifluorometylo)-etenem [117]. Zwitterionowego mechanizmu tej cykloaddycji dowiedziono, wychwytując powstający produkt pośredni wodą (Schemat 38).



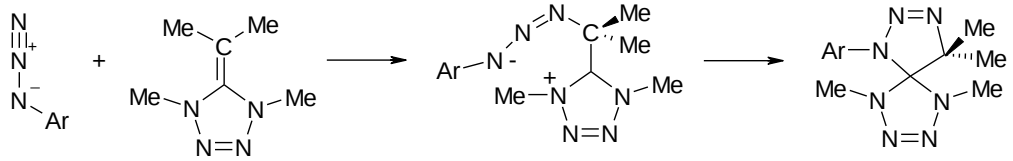
Schemat 38.

Z kolei w przypadku 1,3-dipolarnej cykloaddycji 2,2,4,4-tetrametylo-3-okso-cyklotutylo-tiokarbonyloylidu z nitroetenem, tworzący się w pierwszym stadium reakcji zwitterionowy intermediat inicjuje polimeryzację dipolarofila [118],[119]. W rezultacie, w masie poreakcyjnej, obok oczekiwanego cykloadduktu znajdują się pewne ilości wielkocząsteczkowych związków wielonitrowych (Schemat 39).



Schemat 39.

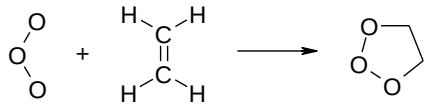
Istnieją przypadki, w których udało się odnaleźć bezpośrednie dowody istnienia acyklicznych intermediatów na ścieżkach 1,3-dipolarnej cykloaddycji. I tak np. w reakcjach aromatycznych azydków z tetrametylotetrazoliną powstają trwałe (!) zwittteriony, dające się wyizolować i zidentyfikować za pomocą metod spektroskopowych [120] oraz rentgenografii strukturalnej [121] (Schemat 40).



Schemat 40.

4. Chemo- i regioselektywność 1,3-dipolarnej cykloaddycji

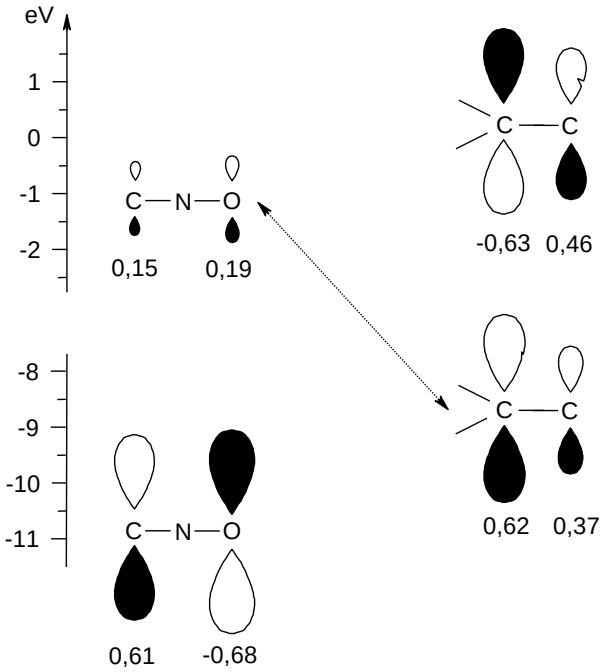
Jedynie niektóre z 1,3-dipolarnych cykloaddycji (w których w roli addentów występują bardzo proste połączenia) realizują się na jednej tylko reakcyjnej ścieżce. Przykładem może być cykloaddycja ozonu do etylenu [122] (Schemat 41).



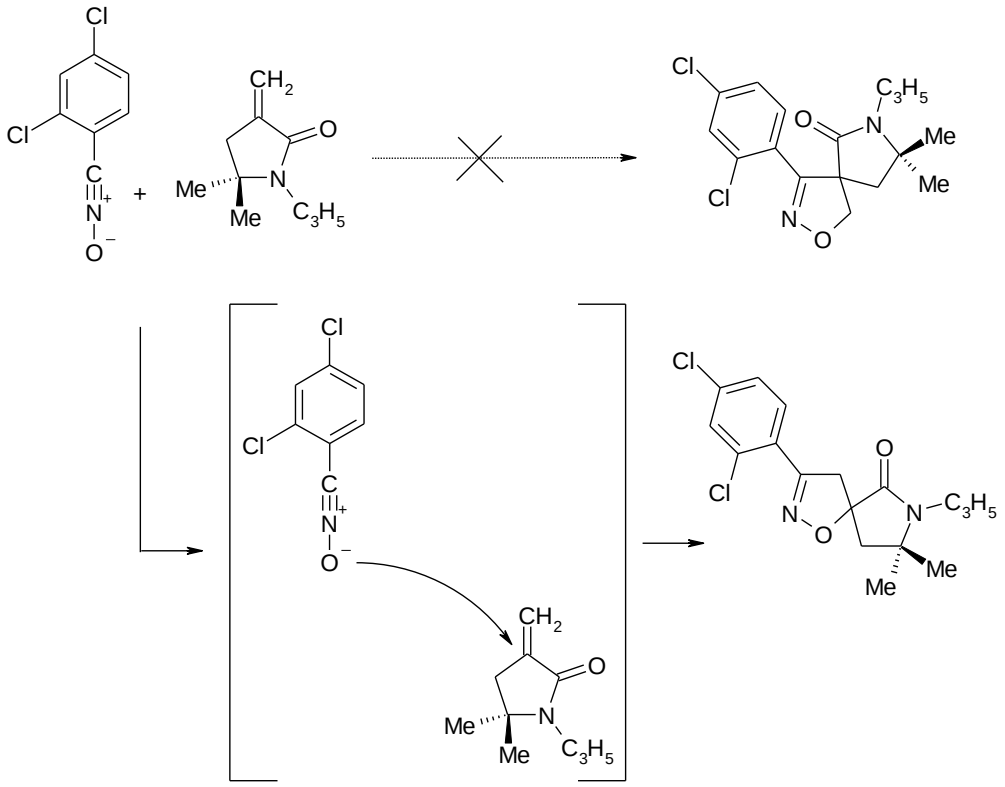
Schemat 41.

W przypadku podstawionych systemów π-elektronowych, w toku cykloaddycji mogą powstawać połączenia różniące się regio- oraz stereoorientacją podstawników. W przypadku, gdy jeden z komponentów posiada dwa fragmenty reaktywne w procesach cykloaddycji, możliwym jest powstanie mieszanin różnych zupełnie szkieletów heterocyklicznych. Obecnie dość dużo już wiadomo na temat czynników determinujących selektywność 1,3-dipolarnej cykloaddycji.

I tak np. w toku 1,3-dipolarnej cykloaddycji N-tlenku 2,4-dichlorobenzonitrylu z 2,2-dimetylo-4-metyleno-5-propylo-3-metylenopirolem tworzy się tylko jeden z dwu teoretycznie możliwych, regioizomerycznych układów spirocyklicznych. Fenomen ten można objaśnić na gruncie teorii frontalnych molekularnych orbitali [123]. Reakcja ta kontrolowana jest przez oddziaływania HOMO dipolarofila i LUMO 1,3-dipola. Zgodnie z zasadą Fukui i Fujimoto [124], tworzenie nowych wiązań będzie faworyzowane między centrami reakcyjnymi o mało różniących się współczynnikach atomowych (AO). W analizowanym przypadku większy współczynnik AO dla HOMO dipolarofila znajduje się na atomie węgla β fragmentu C=C. Z kolei większy współczynnik AO dla LUMO 1,3-dipola zlokalizowany jest na atomie tlenu fragmentu CNO (Rys. 7). [125]. Oddziaływania tych centrów będą sterować przebiegiem reakcji, i w konsekwencji wymuszają preferencję dla jednego z dwu teoretycznie możliwych regioizomerycznych adduktów (Schemat 42).

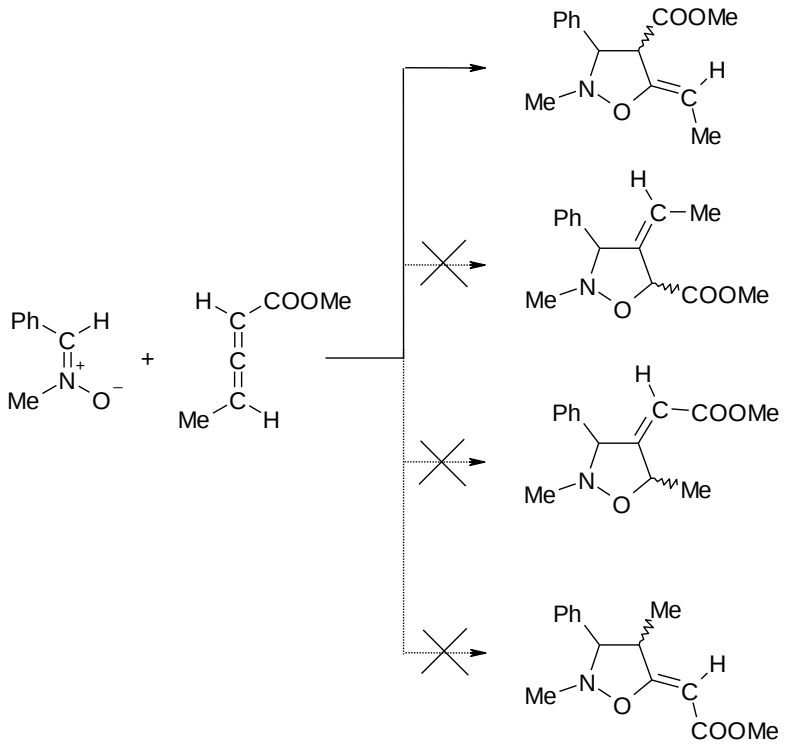


Rys 7.

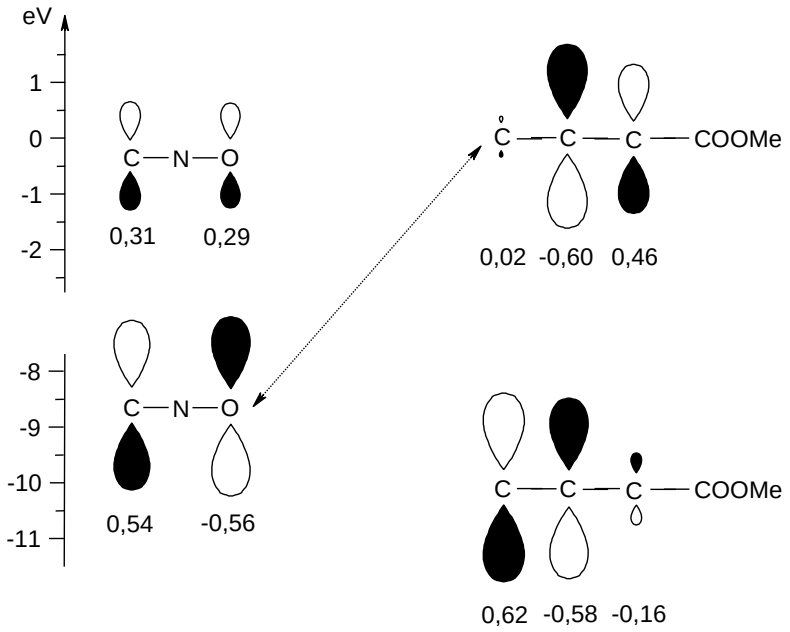


Schemat 42

W podobny sposób wyjaśnić można chemoselektywność 1,3-dipolarnej cykloaddycji C-fenylo-N-metylonitronu z estrem metylowym kwasu penta-2,3-dienowego [126] (Schemat 43).



Schemat 43



Rys 8.

Proces ten kontrolowany jest przez oddziaływania HOMO 1,3-dipola i LUMO dipolarofila (Rys. 8). Współczynnik AO dla HOMO dipolarofila znajduje się na atomie węgla β fragmentu C=C. W obrębie HOMO 1,3-dipola relatywnie większy współczynnik AO zlokalizowany jest na atomie tlenu fragmentu CNO. Natomiast w przypadku diplarofila, wiekszy współczynnik AO znajduje się na centralnym atomie węgla ugrupowania allenowego. Oddziaływania tych centrów determinują dalszy przebieg reakcji. O tym jednak, przy którym z terminalnych atomów fragmentu C=C=C utworzy się drugie z wiązań niezbędnych do uformowania pierścienia heterocyklicznego, decydują oddziaływania z centrum reakcyjnym na atomie węgla fragmentu CNO nitronu. W analizowanym przypadku wielkość współczynnika AO na tym atomie bardziej zbliżona jest do wielkości współczynnika AO atomu C2 dipolarofila. Dlatego też to oddziaływania między tymi centrami rozstrzygną o chemoselektywności całej reakcji. W konsekwencji, z czterech teoretycznie możliwych izomerów w toku 1,3-dipolarnej cykloaddycji powstaje tylko jeden.

Do prognozowania/interpretowania regioselektywności 1,3-dipolarnej cykloaddycji wykorzystać można także analizę indeksów miękkości lokalnej. Indeksy te definiuje się w oparciu o - zdefiniowane w poprzednim rozdziale - indeksy miękkości globalnej (S) oraz indeksy Fukui (f^+_k, f^-_k) [124] dla poszczególnych centrów reakcyjnych:

$$s^+_k = S \cdot f^+_k$$
$$s^-_k = S \cdot f^-_k$$
$$f^+_k = q_k(N+1) - q_k(N)$$
$$f^-_k = q_k(N) - q_k(N-1)$$

gdzie:
$q_k(N)$ – gęstość elektronowa na centrum reakcyjnym k w cząsteczce obojętnej
$q_k(N+1)$ - gęstość elektronowa na centrum reakcyjnym k w anionie
$q_k(N-1)$ - gęstość elektronowa na centrum reakcyjnym k w kationie
s^+_k - lokalna miękkość na centrum reakcyjnym k dla ataku nukleofilowego
s^-_k - lokalna miękkość na centrum reakcyjnym k dla ataku elektrofilowego

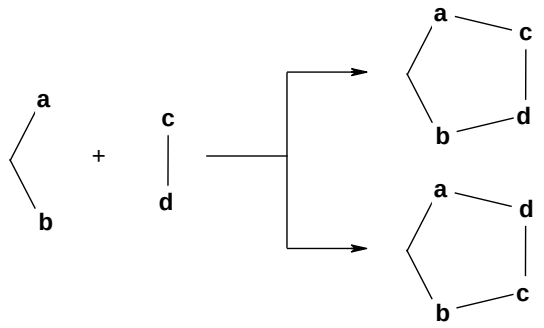
Alternatywnie, indeksy Fukui (f^+_k, f^-_k) wyprowadzić można z zależności [127]:

$$f^+_k=(C_{AO\text{-}LUMO})^2$$
$$f^-_k=(C_{AO\text{-}HOMO})^2$$

gdzie:
$C_{AO\text{-}LUMO}$ – współczynnik atomowy dla atomu k na orbitalu LUMO
$C_{AO\text{-}HOMO}$ – współczynnik atomowy dla atomu k na orbitalu HOMO

Przyjmuje się, że przebiegiem reakcji sterować będą oddziaływania "bardziej miękkiego" centrum reakcyjnego komponenta, który pełni rolę donora elektronów z bardziej miękkim centrum reakcyjnym komponenta, który pełni role elektrono akceptora. W praktyce, do rozważań tego rodzaju stosuje się uwikłany indeks Δ [128], który dla schematycznego procesu zilustrowanego na Schemacie 44 przyjmie formuły:

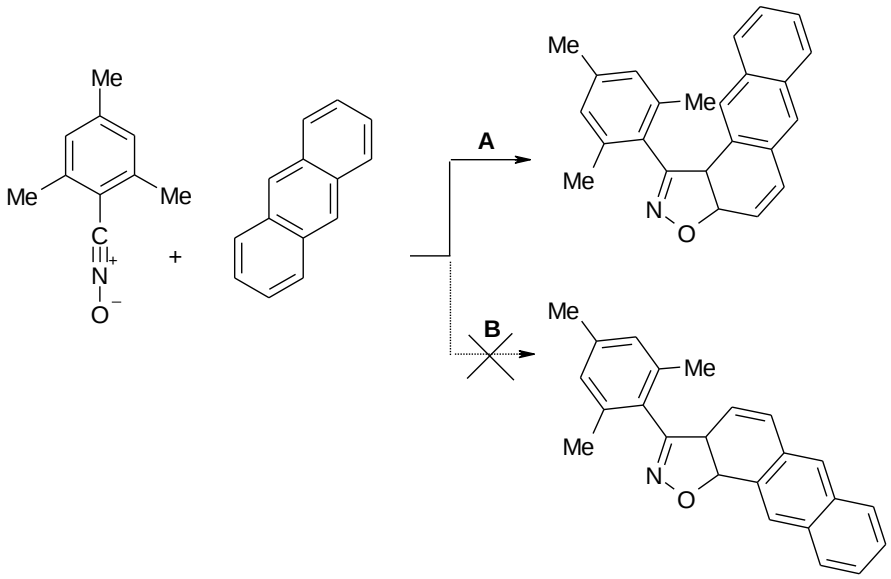
$$\Delta^{\mathbf{ab}}_{\mathbf{cd}} = (s^-_{\mathbf{a}} - s^+_{\mathbf{c}})^2+(s^-_{\mathbf{b}} - s^+_{\mathbf{d}})^2 \text{ - dla reakcji wg ścieżki A}$$
$$\Delta^{\mathbf{ab}}_{\mathbf{dc}} = (s^-_{\mathbf{a}} - s^+_{\mathbf{d}})^2+(s^-_{\mathbf{b}} - s^+_{\mathbf{c}})^2 \text{ - dla reakcji wg ścieżki B}$$



Schemat 44

Faworyzowana jest ta z reakcyjnych ścieżek, dla której indeks Δ przyjmie mniejszą wartość.

Podejście to skutecznie zastosowano m.in. do objaśnienia regioselektywności 1,3-dipolarnej cykloaddycji N-tlenku 2,4,6-trimetylobenzonitrylu do antracenu [129] (Schemat 45).



Schemat 45

Reakcja ta teoretycznie realizować może się na dwóch konkurencyjnych, regioizomerycznych ścieżkach. Jednak, jak wykazano, wartość indeksu Δ dla ścieżki A wynosi 0,14, podczas gdy dla ścieżki B znacząco więcej, bo aż 0,24. To oznacza, że pierwsza z wymienionych dróg reakcji powinna być faworyzowana, co potwierdzają dane eksperymentalne [130].

Intensywnie rozwijana w ostatnich latach [61],[58],[95],[60],[59] teoria prognozowania regioselektywności reakcji cykloaddycji opiera się na analizie indeksów lokalnej elektrofilowości (ω_k) i nukleofilowości (N_k). Niezbędnymi do tego celu są opisane wcześniej indeksy globalne (ω, N), oraz deskryptory różnicujące reaktywność na poszczególnych centrach reakcyjnych. W starszym ujęciu wykorzystywano do tego celu indeksy Fukui [61], jednak lepsze rezultaty daje podejście oparte na indeksach lokalnej gęstości spinowej P^+_k i P^-_k [131]. W tym ujęciu lokalną elektrofilowość definiuje się w funkcji globalnej elektrofilowości oraz odpowiedniego indeksu P^+_k:

$$\omega_k = \omega \cdot P^+_k$$

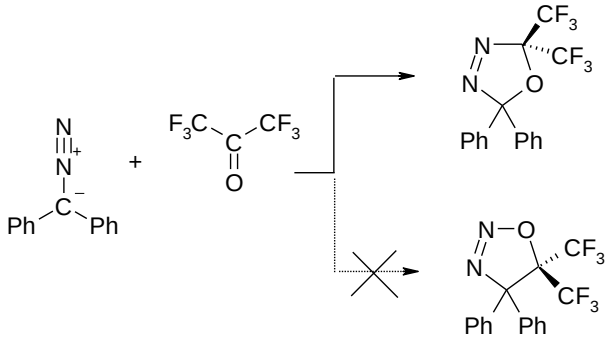
gdzie:
P^+_k – lokalna gęstość spinowa w obrębie kationorodnika

Natomiast lokalną nukleofilowość definiuje zależność:

$$N_k = \omega \cdot P^+_k$$

gdzie:
P^-_k – lokalna gęstość spinowa w obrębie anionorodnika

Opisane podejście wykorzystano m.in. do objaśnienia regiochemii 1,3-dipolarnej cykloaddycji difenylodiazometanu z heksafluoroacetonem [22]. W szczególności, analiza lokalnych indeksów nukleofilowosci wykazała, że reaktywniejszym centrum reakcyjnym 1,3-dipola jest terminalny atom azotu fragmentu >CNN. Z kolei silniej elektrofilowym centrum reakcyjnym w cząsteczce dipolarofila jest atom węgla grupy karbonylowej. Oddziaływania tych centrów wymuszają przebieg reakcji wg schematu wiodącego do 1,3,4-oksadiazoliny (Schemat 46).



Schemat 46

Piśmiennictwo cytowane

[1] R. Huisgen, “1,3-Dipolar Cycloadditions - Past and Future,” *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 2, no. 10, p. 565, 1963.

[2] I. Smith, “Aliphatic Diazo Compounds, Nitrones, and Structurally Analogous Compounds. Systems Capable of Undergoing 1,3-Additions,” *Chem. Rev.*, vol. 23, no. 2, pp. 193–389, 1938.

[3] A. Padwa and W. H. Pearson, Eds., *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, vol. 59. New York, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2002.

[4] R. Huisgen, “Cycloadditions — Definition, Classification, and Characterization,” *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 7, no. 5, pp. 321–328, 1968.

[5] S. Yamabe, K. Kuwata, and T. Minato, “Regular article Frontier-orbital analyses of ketene [2+2] cycloadditions,” *Theor. Chem. Acc.*, pp. 139–146, 1999.

[6] R. Jasiński, “The question of the regiodirection of the [2+3] cycloaddition reaction of triphenylnitrone to nitroethene,” *Chem. Heterocycl. Compd.*, vol. 45, no. 6, pp. 748–749, 2009.

[7] J. Thesing and H. Mayer, “Cyclische Nitrone I: Dimeres 2.3.4.5-Tetrahydro-pyridin-N-oxyd,” *Chem. Ber.*, vol. 89, no. 9, pp. 2159–2167, 1956.

[8] R. Jasiński, “Competition between the one-step and two-step, zwitterionic mechanisms in the [2+3] cycloaddition of gem-dinitroethene with (Z)-C,N-diphenylnitrone: a DFT computational study,” *Tetrahedron*, vol. 69, pp. 927–932, 2013.

[9] R. Jasiński and E. Dresler, “A desulfonylation process as easy route for synthesis of 1,4-dinitro-1,3-dienes: mechanistic study,” *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, vol. [in press], 2015.

[10] A. Łapczuk-Krygier, Ł. Ponikiewski, and R. Jasiński, “The crystal structure of (1RS,4RS,5RS,6SR)-5-cyano-5-nitro-6-phenyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ene,” *Crystallogr. Reports*, vol. 59, no. 7, pp. 961–963, 2014.

[11] D. Bailey and V. E. Williams, “Wavelength-Dependent Selectivity in [4+4]-Cycloaddition Reactions,” *J. Org. Chem.*, vol. 71, no. 15, pp. 5778–5780, 2006.

[12] E. Goldstein, B. R. Beno, and K. N. Houk, “Transition structures and exo / endo stereoselectivities of concerted [6+4] cycloadditions with density functional theory,” *Theor. Chem. Acc.*, vol. 103, pp. 81–84, 1999.

[13] J. F. Sawyer, B. G. Sayer, and M. J. McGlinchey, “Nickel atom promoted dimerization of dimethylfulvene. A formal [6 + 6] cycloaddition,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 101, no. 8, pp. 2203–2204, 1979.

[14] L. Zhang, Y. Wang, C. Buckingham, and J. W. Herndon, “Synthesis of furan-bridged 10-membered rings through [8+2]-cycloaddition of dienylfurans and acetylenic esters,” *Org. Lett.*, vol. 7, no. 8, pp. 1665–1667, 2005.

[15] R. B. Woodward and R. Hoffmann, “The Conservation of Orbital Symmetrya,” *Angew. Chemie Int. Ed. English*, vol. 8, no. 11, pp. 781–853, 1969.

[16] E. V. Koroleva, N. F. Bondar, Y. M. Katok, N. a. Chekanov, and T. V. Chernikhova, “2-Isoxazolines with an electron-acceptor substituent at C(5) in reactions with nucleophilic reagents,” *Chem. Heterocycl. Compd.*, vol. 43, no. 3, pp. 362–369, 2007.

[17] R. Jasiński, “Nitroacetylene as dipolarophile in [2 + 3] cycloaddition reactions with allenyl-type three-atom components: DFT computational study,” *Monatshefte für Chemie - Chem. Mon.*, vol. 146, no. 4, pp. 591–599, 2015.

[18] J. H. Ryan, C. M. Flagship, and B. Avenue, “1,3-Dipolar cycloaddition reactions of azomethine ylides with aromatic dipolarophiles,” *Arkivoc*, vol. 2015, no. i, pp. 160–183, 2015.

[19] R. Huisgen and W. Scheer, “Dipolarophilic activity of aromatic bonds towards an azomethine ylide,” *Tetrahedron Lett.*, no. 6, pp. 481–484, 1971.

[20] P. Wyrębek, A. Mikus, and S. Ostrowski, “1,3-Dipolar cycloaddition reaction in porphyrin systems with functionalized alkyl nitrile oxides - synthesis of isoxazoline-fused chlorins,” *Heterocycles*, vol. 85, no. 1, pp. 57–64, 2012.

[21] T. Oshima, H. Kitamura, T. Higashi, K. Kokubo, and N. Seike, “Kinetic substituent and solvent effects in 1,3-dipolar cycloaddition of diphenyldiazomethanes with fullerenes C60 and C70: A comparison with the addition to TCNE, DDQ, and chloranil,” *J. Org. Chem.*, vol. 71, no. 8, pp. 2995–3000, 2006.

[22] R. Jasiński, “On the question of zwitterionic intermediates in 1,3-dipolar cycloadditions between hexafluoroacetone and sterically crowded diazocompounds,” *J. Fluor. Chem.*, vol. 176, pp. 35–39, 2015.

[23] V. Nikolaev, A. V. Ivanov, A. Shakhmin, J. Sieler, and L. L. Rodina, “The first examples of cycloadditions of 2-diazo-1,3-dicarbonyl compounds to aromatic thioketones,” *Tetrahedron Lett.*, vol. 53, no. 24, pp. 3095–3099, 2012.

[24] P. T. Meinke and G. A. Krafft, “Regiochemical preferences in selenoaldehyde cycloadditions,” *Tetrahedron Lett.*, vol. 28, no. 43, pp. 5121–5124, Jan. 1987.

[25] D. P. Deltsova, Z. V. Safronova, N. P. Gambaryan, M. Y. Antipin, and Y. T. Struchkov, “Fluorine-containing heterocumulenes. XVI. reaction of nitrones with ketenimines and acylketimines and crystalline structure of 2,3-diphenyl-4-trifluoromethyl-4- Diethylaminocarbonyl-5,5-difluoroisoxazolidine,” *Russ. Chem. Bull.*, no. 8, pp. 1653–1660, 1979.

[26] G. Wagner, “Theoretical study of the [2+3] cycloaddition of nitrones to nitriles - Influence of nitrile substituent, solvent and Lewis acid coordination,” *Chem. - A Eur. J.*, vol. 9, no. 7, pp. 1503–1510, 2003.

[27] G. Märkl and H.-J. Beckh, “(3+2)- und (4+2)- cycloadditionen mit den M(CO)5-komplexen (M=Cr, Mo, W) des 3,5-diphenyl-λ3-phosphinins.,” *Tetrahedron Lett.*, vol. 28, no. 30, pp. 3475–3478, Jan. 1987.

[28] E. P. O. Fuchs, M. Hermesdorf, W. Schnurr, W. Rösch, H. Heydt, M. Regitz, and P. Binger, “Ungewöhnlich koordinierte Phosphorverbindungen: XXIV. Methylidinphosphan (HCP), ein neuer Cycloadditionspartner für 1,3-Dipole,” *J. Organomet. Chem.*, vol. 338, no. 3, pp. 329–340, 1988.

[29] R. Carri, Y. Y. Ko, F. De Sarlo, and A. Brandi, “Cycloadditions of nitrile oxides to compounds containing two-co-ordinate phosphorus or arsenic. Kinetic and thermodynamic regioselectivity,” *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, no. 21, p. 1131, 1981.

[30] J. W. Lown and M. H. Akhtar, “Reaction of 1-Nitroso-2-naphthylamine with 3-Aroylaziridines,” *Can. J. Chem.*, vol. 49, pp. 1610–1617, 1970.

[31] R. Huisgen and J. Wulff, “Umsetzungen der nitriloxide mit iminophosphoranen,” *Tetrahedron Lett.*, vol. 8, no. 10, pp. 921–923, Jan. 1967.

[32] M. Hamaguchi, N. Tomida, and Y. Iyama, “Reaction of electron-deficient N=N, N=O double bonds, singlet oxygen, and CC triple bonds with acyloxyketenes or mesoionic 1,3-dioxolium-4-olates: Generation of unstable mesoionic 1,3-dioxolium-4-olates from acyloxyketenes,” *J. Org. Chem.*, vol. 72, no. 4, pp. 1326–1334, 2007.

[33] D. J. Brauer, H. Biirger, G. Pawelke, and J. Rothe, “[2+3] Cycloaddition reactions of dimethylamino-bis(trifluoromethyl) borane, (CF3)2BNMe2, with nitrile oxides, nitrones and Me2C=SO. Crystal and molecular structure of (CF 3) 2B-NMe2-’BuC=N-O and (CF 3) 2B-NMe2-CMe2-S(=O)-O,” *J. Organometalic Chem.*, vol. 522, pp. 129–136, 1996.

[34] H. Lavayssiere, J. Satge, J. Barrau, and M. Traore, “Additions dipolaires-1,3 en serie germaniee: Action de nitrilimines, oxydes de nitrile, et nitrones sur les germanones et germathiones,” *J. Organomet. Chem.*, vol. 240, no. 4, pp. 335–348, 1982.

[35] T. Curtius, “Ueber die Einwirkung von salpetriger Säure auf salzsauren Glycocolläther,” *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft*, vol. 16, no. 2, pp. 2230–2231, 1883.

[36] A. G. Schultz and M. B. DeTar, “Thiocarbonyl ylides. Photogeneration, rearrangement, and cycloaddition reactions,” *J. Org. Chem.*, vol. 98, no. 12, pp. 3564–3572, 1976.

[37] T. N. Le, L. T. Nguyen, and M. T. Ngyuen, “Theoretical study of the CH3 + NS and related reactions: mechanism of HCN formation,” *Mol. Phys.*, vol. 96, no. 12, pp. 1817–1822, 1999.

[38] G. Mlostoñ, S. Leśniak, A. Linden, and H. W. Roesky, “Ambiguous Reactivity of a Fluorinated Thiocarbonyl S-Imide; Unprecedented Rearrangement under FVP Conditions,” *Tetrahedron*, vol. 56, no. 25, pp. 4231–4238, 2000.

[39] R. Jasiński, *Preparatyka alifatycznych nitrozwiązków*. Radom: RTN, 2013.

[40] C. Grundmann, H. D. Frommeld, K. Flory, and K. D. Sushill, “Nitrile oxides. XI. Dimerization of a sterically hindered nitrile oxide. Dimesitylfurazan oxide,” *J. Org. Chem.*, vol. 33, no. 4, pp. 1464–1466, 1968.

[41] H. Feuer and K. Torssell, *Nitrile oxides, nitrones, and nitronates in organic synthesis: novel strategies in synthesis*, vol. 6. Wiley, 2008.

[42] W. M. Horspool and F. Lenci, Eds., *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology, Volumes 1 & 2, Second Edition*. CRC Press, 2003.

[43] O. Ivanova, E. Budynina, E. Averina, T. Kuznetsova, Y. Grishin, and N. Zefirov, “[3+2] Cycloaddition of Diazocarbonyl Compounds to 1,1-Dinitroethenes: Synthesis of Functionalized gem -Dinitrocyclopropanes,” *Synthesis (Stuttg).*, vol. 2007, no. 13, pp. 2009–2013, 2007.

[44] G. K. S. Prakash, R. W. Ellis, J. D. Felberg, G. a Olah, P. Donald, and K. B. L. Hydrocarbon, “Formaldehyde 0-Methylide, [CH2=O+-CH2]: Parent Carbonyl Ylide’ The,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 108, no. 1 2, pp. 1341–1342, 1986.

[45] M. J. Sanders and J. R. Grunwell, “Some 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Nitrile N-Sulfides with Acetylenes and Olefins,” *J. Org. Chem.*, vol. 45, no. 19, pp. 3753–3756, 1980.

[46] R. Loska and M. Mąkosza, “Simple method for the introduction of tetrafluoroethyl

substituents into nitrogen heterocycles," *Mendeleev Commun.*, vol. 16, no. 3, pp. 161–163, 2006.

[47] A. Arnone, G. Broggini, L. Bruche, G. Molteni, and G. Zecchi, "Enantioselective Intramolecular Nitrone Cycloaddition Route to 3-(Trifluoromethyl)-isoxazolidino[4,3,-c]-chroman-4-ones and -quinolin-4-ones," *J. Chem. Res.*, vol. 3, no. 188, pp. 188–189, 1998.

[48] R. Jasiński, "Regio- and stereoselectivity of [2+3]cycloaddition of nitroethene to (Z)-N-aryl-C-phenylnitrones," *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.*, vol. 74, no. 9, pp. 1341–1349, 2009.

[49] A. Mobinikhaledi, N. Foroughifar, and Z. Kalate, "Synthesis of Some New Isoxazolidines by 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Nitrones and Olefins," *Turkish J. Chem.*, vol. 29, pp. 147 – 152, 2005.

[50] P. Bayo´n, P. de March, M. Figueredo, and J. Font, "Ti(IV) promoted 1, 3-dipolar cycloaddition of nitrones to vinyl ethers," *Tetrahedron*, vol. 54, no. 51, pp. 15691–15700, 1998.

[51] R. Sustmann, "Orbital energy control of cycloaddition reactivity," *Pure Appl. Chem.*, vol. 40, no. 4, pp. 569–593, 1974.

[52] K. N. Houk, J. Sims, R. E. Duke Jr., S. R. W., and J. K. George, "Frontier Molecular Orbitals of 1,3 Dipoles and Dipolarophiles," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 95, no. 22, pp. 7287–7301, 1973.

[53] R. Sustmann and H. Trill, "Substituent Effects in 1,3-Dipolar Cycloadditions of Phenyl Azide," *Angew. Chemie Int. Ed. English*, vol. 11, no. 9, pp. 838–840, 1972.

[54] E. K. Nour, "Molecular Complexes of Substituted Azomethines with 1,4-Benzoquinones," *Zeitschrift fuer Phys. Chemie*, vol. 267, no. 3, pp. 588–592, 1986.

[55] R. G. Pearson, *Chemical Hardness*. Weinheim, FRG: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 1997.

[56] T. Koopmans, "Über die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwerten zu den Einzelnen Elektronen Eines Atoms," *Physica*, vol. 1, no. 1–6, pp. 104–113, 1934.

[57] R. Herrera, A. Nagarajan, M. a Morales, F. Me, H. a Jime, and L. G. Zepeda, "Regio- and Stereoselectivity of Captodative Olefins in 1,3-Dipolar Cycloadditions. A DFT / HSAB Theory Rationale for the Observed Regiochemistry of Nitrones Captodative olefins 1-acetylvinyl carboxylates proved to be highly regioselective dipolarophile," *J. Org. Chem.*, vol. 66, pp. 1252–1263, 2001.

[58] P. K. Chattaraj, U. Sarkar, and D. R. Roy, "Electrophilicity Index," *Chem. Rev.*, vol. 106, pp. 2065–2091, 2006.

[59] R. Jasiński, "Exploration of regiospecificity phenomenon in [2+3] cycloaddition reactions between arylnitrones and trans-substituted nitroethenes on the basis of the reactivity indices theory," *Curr. Chem. Lett.*, vol. 1, no. 4, pp. 157–162, 2012.

[60] E. Dresler, E. Jasińska, E. Nowakowska-Bogdan, and R. Jasiński, "[2+3] cycloaddition reactions of conjugated nitroalkenes in the light of electrophilicity indexes theory," *Chemik*, vol. 69, no. 3, pp. 150–153, 2015.

[61] P. Perez, L. R. Domingo, A. Aizman, and R. Contreras, *Theoretical Aspects of Chemical Reactivity*, vol. 19. Amsterdam: Elsevier, 2007.

[62] O. M. Demchuk, R. Jasiński, and K. M. Pietrusiewicz, “New Insights into the Mechanism of Reduction of Tertiary Phosphine Oxides by Means of Phenylsilane,” *Heteroat. Chem.*, 2015.

[63] L. R. Domingo, E. Chamorro, and P. Pérez, “Understanding the reactivity of captodative ethylenes in polar cycloaddition reactions. A theoretical study,” *J. Org. Chem.*, vol. 73, no. 12, pp. 4615–4624, 2008.

[64] L. R. Domingo, E. Chamorro, and P. Pérez, “An analysis of the regioselectivity of 1,3-Dipolar cycloaddition reactions of benzonitrile N-Oxides based on global and local electrophilicity and nucleophilicity indices,” *European J. Org. Chem.*, no. 18, pp. 3036–3044, 2009.

[65] G. Bentabed-Ababsa, S. Hamza-Reguig, A. Derdour, L. R. Domingo, J. a. Sáez, T. Roisnel, V. Dorcet, E. Nassar, and F. Mongin, “Experimental and theoretical study of the [3 + 2] cycloaddition of carbonyl ylides with alkynes,” *Org. Biomol. Chem.*, vol. 10, no. 42, p. 8434, 2012.

[66] R. Jasiński, “Synthesis and Properties of Azoles and Their Derivatives. Part 70. Nitroallylic Systems in [2 + 3] Cycloaddition Reactions with Nitrones: A DFT Computational Study,” *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 52, pp. 185–192, 2015.

[67] A. Szczepanek, E. Jasińska, A. Kącka, and R. Jasiński, “An experimental and quantumchemical study of [2+3] cycloaddition between (Z)-C-(m,m,p-trimethoxyphenyl)-N-(p-methyphenyl)-nitrone and (E)-3,3,3-trichloro-1-nitroprop-1-ene: mechanistic aspects,” *Curr. Chem. Lett.*, vol. 4, no. 1, pp. 33–44, 2015.

[68] R. Jasiński, “Searching for zwitterionic intermediates in Hetero Diels–Alder reactions between methyl α,p-dinitrocinnamate and vinyl-alkyl ethers,” *Comput. Theor. Chem.*, vol. 1046, pp. 93–98, 2014.

[69] P. Pérez, L. R. Domingo, M. J. Aurell, and R. Contreras, “Quantitative characterization of the global electrophilicity pattern of some reagents involved in 1,3-dipolar cycloaddition reactions,” *Tetrahedron*, vol. 59, no. 17, pp. 3117–3125, 2003.

[70] R. Jasiński, E. Jasińska, and M. Mikulska, “Quantumchemical study of the [2+3] cycloaddition of nitroethene with (Z)-C,N-diphenylnitrone,” in *“Chemistry & Chemical Technology 2011” (CCT-2011), 24-26 november 2011, Lviv, Ukraine*.

[71] K. Alimohammadi, Y. Sarrafi, M. Tajbakhsh, S. Yeganegi, and M. Hamzehloueian, “An experimental and theoretical investigation of the regio- and stereoselectivity of the polar [3+2] cycloaddition of azomethine ylides to nitrostyrenes,” *Tetrahedron*, vol. 67, no. 8, pp. 1589–1597, 2011.

[72] R. Jasiński, “Reakcje [2+3] cykloaddycji Z-C,N-difenylonitronu i C,C,N-trifenylonitronu ze sprzężonymi nitroalkenami,” Cracov University of Technology, 2004.

[73] R. Jasiński, M. Kubik, A. Łapczuk-Krygier, A. Kącka, E. Dresler, and A. Boguszewska-Czubara, “An experimental and theoretical study of the hetero Diels–Alder reactions between (E)-2-aryl-1-cyano-1-nitroethenes and ethyl vinyl ether: one-step or zwitterionic, two-step mechanism?,” *React. Kinet. Mech. Catal.*, vol. 113, no. 2, pp. 333–345, 2014.

[74] R. Jasiński, “Termodynamiczne aspekty [2+3] cykloaddycji Z-C,N-difenylonitronu z 2-fenylo-1-R-1-nitroetylenami,” *Czas. Tech. PK.*, pp. 37–39, 2006.

[75] R. Jasiński, K. Mróz, and A. Kącka, “Experimental and Theoretical DFT Study on

Synthesis of Sterically Crowded 2,3,3,(4)5-Tetrasubstituted-4-nitroisoxazolidines via 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions Between Ketonitrones and Conjugated Nitroalkenes," *J. Heterocycl. Chem.*, vol. (in press), 2015.

[76] C. W. Gillies, J. Z. Gillies, R. D. Suenram, F. J. Lovas, E. Kraka, and D. Cremer, "Van der Waals complexes in 1,3-dipolar cycloaddition reactions: ozone-ethylene," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 113, no. 7, pp. 2412–2421, 1991.

[77] J. Z. Gillies, C. W. Gillies, F. J. Lovas, K. Matsumura, R. D. Suenram, E. Kraka, and D. Cremer, "Van der Waals complexes of chemically reactive gases: ozone-acetylene," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 113, no. 17, pp. 6408–6415, 1991.

[78] L. R. Domingo, E. Chamorro, and P. Perez, "Understanding the High Reactivity of the Azomethine Ylides in [3+2] Cycloaddition Reactions," *Lett. Org. Chem.*, vol. 7, pp. 432–439, Aug. 2010.

[79] R. Jasiński, M. Ziółkowska, O. M. Demchuk, and A. Maziarka, "Regio- and stereoselectivity of polar [2+3] cycloaddition reactions between (Z)-C-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-N-methylnitrone and selected (E)-2-substituted nitroethenes," *Cent. Eur. J. Chem.*, vol. 12, no. 5, pp. 586–593, 2014.

[80] T. B. Nguyen, A. Martel, C. Gaulon, R. Dhal, and G. Dujardin, "1,3-Dipolar Cycloadditions of Nitrones to Heterosubstituted Alkenes. Part 1: Oxa and Aza-substituted Alkenes," *Org. Prep. Proced. Int.*, vol. 42, no. 5, pp. 387–431, 2010.

[81] A. Szczepanek, K. Mróz, G. Goliasz, and R. Jasiński, "Trihalonitropropenes in [4+2]-π-electron cycloaddition reactions," *Chemik*, vol. 65, no. 10, pp. 1049–1054, 2011.

[82] T. B. Nguyen, A. Martel, C. Gaulon-Nourry, R. Dhal, and G. Dujardin, "1,3-Dipolar Cycloadditions of Nitrones to Hetero-substituted Alkenes Part 2: Sila-, Thia-, Phospha- and Halo-substituted Alkenes," *Org. Prep. Proced. Int.*, vol. 44, no. 1, pp. 1–81, 2012.

[83] J. Socha, A. Maziarka, and R. Jasiński, "Trifluormethylalkenes in [2+3] cycloaddition reactions with nitrones," *Chemik*, vol. 67, no. 9, pp. 775–778, 2013.

[84] R. Huisgen, "Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions," *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 2, pp. 633–696, 1963.

[85] B. A. Ledwith and D. Parry, "1,3-Dipolar cycloaddition reactions of diazoalkanes. Part I. Kinetics and mechanism of the reactions between diazomethane or diazoethane and methyl acrylate or methyl methacrylate," *J. Chem. Soc. C*, no. 1408–1410, p. 1966, 1966.

[86] R. Jasiński and K. Mróz, "Kinetic aspects of [3+2] cycloaddition reactions between (E)-3,3,3-trichloro-1-nitroprop-1-ene and ketonitrones," *React. Kinet. Mech. Catal.*, vol. w druku, 2015.

[87] G. Swieton, H. Kelm, and R. Huisgen, "Effect of Pressure on the 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Diphenyldiazomethane to Carbon-Carbon Multiple Bonds," *J. Org. Chem.*, vol. 67, no. 2, pp. 1035–1040, 1983.

[88] S. Al-Jaroudi, H. Perzanowski, M. Wazeer, and A. Ali, "1,3-Dipolar cycloaddition reactions of 1-aza-1-cyclooctene 1-oxide," *Tetrahedron*, vol. 53, no. 15, pp. 5581–5592, 1997.

[89] T. Rispens and J. Engberts, "Kinetic solvent effects on 1,3-dipolar cycloadditions of benzonitrile oxide," *J. Phys. Org. Chem.*, vol. 18, no. 9, pp. 908–917, 2005.

[90] K. Elender, P. Riebel, A. Weber, and J. Sauer, "1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of

Stable Bicyclic and Monocyclic Azomethine Ylides: Kinetic Aspects," *Tetrahedron*, vol. 56, no. 25, pp. 4261–4265, 2000.

[91] J. Geittner, R. Huisgen, and R. Hans-Ulrich, "Solvent Dependence of Cycloaddition Rates of Phenyldiazomethane and Activation Parameters," *Heterocycles*, vol. 11, no. 1, pp. 109–120, 1978.

[92] R. Huisgen, H. Seidl, and I. Brüning, "1.3-Dipolare Cycloadditionen, IL. Kinetik und Mechanismus der Nitron-Additionen an ungesättigte Verbindungen," *Chem. Ber.*, vol. 102, no. 4, pp. 1102–1116, 1969.

[93] B. M. Benjamin and C. J. Collins, "Carbon-14 isotope effects in the 1,3-dipolar addition of N,alpha-diphenylnitrone and styrene. Concerted cyclic process," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 95, no. 18, pp. 6145–6146, 1973.

[94] R. Huisgen, G. Mloston, and E. Langhals, "The first two-step 1,3-dipolar cycloadditions: interception of intermediate," *J. Org. Chem.*, vol. 51, no. 21, pp. 4085–4087, 1986.

[95] L. R. Domingo and J. a Sáez, "Understanding the mechanism of polar Diels-Alder reactions.," *Org. Biomol. Chem.*, vol. 7, no. 17, pp. 3576–3583, 2009.

[96] U. Chiacchio, F. Casuscelli, A. Corsaro, A. Rescifina, G. Romeo, and N. Uccella, "Stereoselective control in 1,3-dipolar cycloaddition of nitrones to substituted styrenes," *Tetrahedron*, vol. 50, no. 22, pp. 6671–6680, 1994.

[97] T. Matsuoka, T. Hasegawa, M. Eto, K. Harano, and T. Hisano, "Reaction of aromatic N-oxides with dipolarophiles. Part 18. Formation mechanism and X-ray structure of the cycloadduct from sequential pericyclic reaction of pyridine N-oxides with phenylsulfonylallene," *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, no. 10, p. 1859, 1993.

[98] R. Firestone, "On the Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions," *J. Org. Chem.*, vol. 33, no. 6, pp. 2285–2290, 1968.

[99] R. Firestone, "Application of the Linnett electronic theory to organic chemistry. V. Orientation in 1,3-dipolar cycloadditions according to the diradical mechanism. Partial formal charges in the Linnett structures of the diradical intermediate," *J. Org. Chem.*, vol. 37, no. 13, pp. 2181–2191, 1972.

[100] K. Kavitha and P. Venuvanalingam, "Low-lying stepwise paths for ethylene 1,3-dipolar cycloadditions: A DFT study," *Int. J. Quantum Chem.*, vol. 104, no. 1, pp. 64–78, 2005.

[101] S. A. Siadati, "An example of a stepwise mechanism for the catalyst-free 1,3-dipolar cycloaddition between a nitrile oxide and an electron rich alkene," *Tetrahedron Lett.*, vol. 56, no. 34, pp. 4857–4863, 2015.

[102] N. Shimizu and P. Bartlett, "Cycloaddition of ' Diazoalkanes to Penta- and and Their Decornposition via Carbonyl Ylides," *J. Am. Chem. Soc.*, pp. 4260–4267, 1978.

[103] H. Wójtowicz-Rajchel and H. Koroniak, "Synthesis of 5-fluorovinyl derivatives of pyrimidines via Suzuki-Miyaura coupling and their 1,3-dipolar cycloaddition reactions with nitrones," *J. Fluor. Chem.*, vol. 135, pp. 225–230, 2012.

[104] R. Huisgen, G. Mlostoñ, and E. Langhals, "First Two-step 1,3-Dipolar Cycloadditions: Nonstereospecificity," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 108, no. 2, pp. 6401–6402, 1986.

[105] G. Mloston, R. Huisgen, and H. Giera, "Reactions of a sterically hindered tetrasubstituted thiocarbonyl ylide with acceptor-substituted ethylenes; regioselectivity

and stereochemistry," *Tetrahedron*, vol. 58, no. 21, pp. 4185–4193, 2002.

[106] R. Huisgen, G. Mloston, H. Giera, and E. Langhals, "Cycloadditions of two thiocarbonyl ylides with a,b-unsaturated esters and nitriles: Steric course and mechanism," *Tetrahedron*, vol. 58, no. 3, pp. 507–519, 2002.

[107] L. R. Domingo and M. T. Picher, "A DFT study of the Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition between hindered thiocarbonyl ylides and tetracyanoethylene," *Tetrahedron*, vol. 60, no. 23, pp. 5053–5058, 2004.

[108] Y. Lan and K. N. Houk, "Mechanism and stereoselectivity of the stepwise 1,3-dipolar cycloadditions between a thiocarbonyl ylide and electron-deficient dipolarophiles: A computational investigation," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 132, no. 50, pp. 17921–17927, 2010.

[109] G. Mlostoń, K. Urbaniak, M. Domagała, A. Pfitzner, M. Zabel, and H. Heimgartner, "Thermal [2+3]-cycloadditions of trans-1-methyl-2,3-diphenylaziridine with C=S and C=C dipolarophiles: An unexpected course with dimethyl dicyanofumarate," *Helv. Chim. Acta*, vol. 92, no. 12, pp. 2631–2642, 2009.

[110] F. Khlebnikov, A. S. Konev, A. A. Virtsev, D. S. Yufit, G. Mloston, and H. Heimgartner, "Concerted vs . Non-Concerted 1,3-Dipolar Cycloadditions of Azomethine Ylides to Electron-Deficient Dialkyl 2,3-Dicyanobut-2-enedioates," *Helv. Chim. Acta*, vol. 97, pp. 453–470, 2014.

[111] J. Baran and H. Mayr, "The first [3+4] cycloaddition of a 1,3-dipole and a 1,3-diene," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 109, no. 4, pp. 6519–6521, 1987.

[112] J. Baran and H. Mayr, "Competing [2 + 31 and [4 + 31 Cycloadditions of C,N-Diphenylnitrone with 1,3-Dienes. Evidence for Thermally Nonequilibrated Intermediatest," *J. Org. Chem.*, vol. 54, pp. 5774–5783, 1989.

[113] R. Huisgen, X. Li, G. Mloston, and C. Fulka, "1,3-Dipolar Cycloadditions, 117 Reactions of Thiobenzophenone S -Methylide with Thiocarbonyl Compounds," *Eur. J. Org. Chem.*, pp. 1695–1702, 2000.

[114] R. Sustmann, W. Sicking, and R. Huisgen, "A Computational Study of the Cycloaddition of Thiobenzophenone S-Methylide to Thiobenzophenone," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 125, no. 47, pp. 14425–14434, 2003.

[115] C. W. Lee, J. Y. Park, H. Kim, and K. W. Chi, "Regioselective 1,3-dipolar cycloaddition and 1,2-addition between benzaldoxime NH-nitrone and perfluoro-2-methyl-2-pentene," *Bull. Korean Chem. Soc.*, vol. 31, no. 5, pp. 1172–1176, 2010.

[116] G. Mlostoń, K. Urbaniak, A. Linden, and H. Heimgartner, "Selenophen-2-yl-Substituted Thiocarbonyl Ylides – at the Borderline of Dipolar and Biradical Reactivity," *Helv. Chim. Acta*, vol. 98, pp. 453–461, 2015.

[117] G. Mloston, M. Jasinski, A. Linden, and H. Heimgartner, "Reactions of 2-Unsubstituted 1 H -Imidazole 3 - Oxides with 2 , 2- Bis (trifluoromethyl) ethene-1 , 1-dicarbonitrile : A Stepwise 1 , 3-Dipolar," *Helv. Chim. Acta*, vol. 89, pp. 1304–1316, 2006.

[118] R. Huisgen, J. Penelle, G. Mloston, A. B. Padias, and H. K. H. Jr, "Can polymerization trap intermediates in 1,3-dipolar cycloadditions?," *Society*, vol. 114, no. 1, pp. 266–274, 1992.

[119] R. Jasiński, "In the searching for zwitterionic intermediates on reaction paths of [3 + 2]

cycloaddition reactions between 2,2,4,4-tetramethyl-3-thiocyclobutanone S-methylide and polymerizable olefins," *RSC Adv.*, vol. 5, no. 122, pp. 101045–101048, 2015.

[120] H. Quast, M. Ach, J. Balthasar, T. Hergenröther, D. Regnat, J. Lehmann, and K. Banert, "Exploring the border between concerted and two-step pathways of 1,3-dipolar cycloadditions of organic azides to cyclic ketene N,X-acetals - Synthesis and15N-NMR spectra of zwitterions and spirocyclic cycloadducts," *Helv. Chim. Acta*, vol. 88, no. 6, pp. 1589–1609, 2005.

[121] H. Quast, D. Regnat, E.-M. Peters, K. Peters, and H. G. von Schnering, "Zwitterions as Intermediates of the 1,3-Dipolar Cycloaddition of Electrophilic Azides to 5-Alkylidenedihydrotetrazoles– the Other Non-Concerted Limiting Case," *Angew. Chemie Int. Ed. English*, vol. 29, no. 6, pp. 695–697, 1990.

[122] G. Leroy and M. Sana, "Etude theorique de la cycloaddition de l'ozone sur l'ethylene," *Tetrahedron*, vol. 32, no. 12, pp. 1379–1382, 1976.

[123] K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts, and L. J. Luskus, "Origin of reactivity, regioselectivity, and periselectivity in 1,3-dipolar cycloadditions," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 95, no. 22, pp. 7301–7315, 1973.

[124] K. Fukui, *Theory of Orientation and Stereoselection*. Springer-Verlag, 1975.

[125] L. Jaroskova, L. Fisera, J. Malakova, N. Pronayova, and P. Ertl, "Regioselectivity in the 1 , 3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile pyrrolidinones," *Chem. Pap.*, vol. 48, no. 6, pp. 404–409, 1994.

[126] A. Padwa, D. N. Kline, K. F. Koehler, M. Matzinger, and M. K. Venkatramanan, "Cycloaddition of nitrones with allenes. An example of steric control of regiochemistry," *J. Org. Chem.*, vol. 52, no. 17, pp. 3909–3917, 1987.

[127] A. Aizman and R. Contreras, "Back to basics: modern reactivity concepts within the HMO theory Framework," *J. Chil. Chem. Soc.*, vol. 49, no. 2, pp. 107–111, 2004.

[128] F. Mendez and J. L. Gazquez, "Chemical-reactivity of enolate ions - the local hard and soft acids and bases principle viewpoint," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 116, no. 28, pp. 9298–9301, 1994.

[129] A. Corsaro, V. Pistarà, A. Rescifina, A. Piperno, M. a. Chiacchio, and G. Romeo, "A DFT rationalization for the observed regiochemistry in the nitrile oxide cycloaddition with anthracene and acridine," *Tetrahedron*, vol. 60, no. 31, pp. 6443–6451, 2004.

[130] A. Cormro, V. Lib-do, U. Cbiiccbio, and V. Pistar, "1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons with 3,5-Dichloro-2,4,6-timethyl- and 2,4,6-Trimethylbenzonitrile Oxide," vol. 52, no. 40, pp. 13027–13034, 1996.

[131] L. R. Domingo, P. Pérez, and J. a. Sáez, "Understanding the local reactivity in polar organic reactions through electrophilic and nucleophilic Parr functions," *RSC Adv.*, vol. 3, no. 5, p. 1486, 2013.