

Sprzężone nitroalkeny jako komponenty nieuzgodnionych reakcji Dielsa-Aldera – najnowsze doniesienia

Ewa JASIŃSKA – Centrum Technologii i Rozwoju, Azoty S.A., Tarnów; Ewa DRESLER* – Instytut Ciężkiej Syntezy Organicznej „Blachownia”, Kędzierzyn-Koźle; Agnieszka ŁAPCZUK-KRYGIER, Agnieszka KAĆKA – Zakład Chemii Organicznej, Politechnika Krakowska, Kraków; Ewa NOWAKOWSKA-BOGDAN – Instytut Ciężkiej Syntezy Organicznej „Blachownia”, Kędzierzyn-Koźle; Radomir JASIŃSKI – Zakład Chemii Organicznej, Politechnika Krakowska, Kraków

Prosimy cytować jako: CHEMIK 2015, 69, 7, 395–400

Wstęp

Reakcje cykloaddycji z udziałem sprzężonych dienów i ich heteroanalogów z układami 2π -elektronowymi (*Diels-Alder reactions* – DAR) są najbardziej uniwersalną, stereokontrolowaną metodą syntezy sześcioczłonowych połączeń karbo- i heterocyklicznych [1–3]. Pogląd o uzgodnionym, idealnie pericyklicznym mechanizmie takich reakcji, jakkolwiek pokutuje jeszcze w niektórych podręcznikach akademickich, faktycznie odszedł już do lamusa. Dziś znane jest szerokie spektrum mechanizmów DAR realizujących się zarówno w sposób jednolity jak i wieloetapowy (nieuzgodniony), poprzez kompleksy przejściowe i intermedyaty o różnej naturze. Należy podkreślić, że w ostatnich latach dokonano się znaczny postęp w badaniach mechanizmów tych reakcji. Ma to przede wszystkim związek ze stale rosnącym zainteresowaniem chemików organicznych oraz istotnym rozwojem fizykochemicznych metod eksperymentalnych, a także dostępnością komputerów o dużej mocy obliczeniowej umożliwiających realizację symulacji kwantowo chemicznych, które były praktycznie niewykonalne jeszcze parę lat temu. Mając powyższe na uwadze, w ramach niniejszej pracy przedyskutowano krytycznie najnowsze doniesienia dotyczące studiów nad mechanizmem polarnych, nieuzgodnionych DAR z udziałem sprzężonych nitroalkenów, których fizykochemia jest od lat obiektem systematycznych badań Autorów [4–9]. Tęgo rodzaju mini-przegląd powinien pomóc zorientować się w aktualnych trendach nad badaniami mechanizmów reakcji Dielsa-Aldera.

Determinanty potencjalnie nieuzgodnionego mechanizmu reakcji Dielsa-Aldera

Logicznym wydaje się, że w przypadku pary reagentów charakteryzujących się zróżnicowanym stopniem ekranowania centrów reakcyjnych, zbliżenie ich nie będzie odbywać się w sposób synchroniczny. Fakt ten nie implikuje jednak nieuzgodnionego mechanizmu reakcji. Natura oddziaływań sterycznych może wymusić nieuzgodniony przebieg DAR dopiero w powiązaniu ze specyficznym typem oddziaływań elektronowych. Starsza filozofia [10], wiąże prawdopodobieństwo wystąpienia mechanizmu nieuzgodnionego z wielkością teoretycznie możliwych szczelin energetycznych między frontalnymi orbitalami molekularnymi (FMO) addentów. W szczególności, kiedy różnica między szczeliną $HOMO_{dien} - LUMO_{dienofil}$ jest znacząco mniejsza niż alternatywna $HOMO_{dienofil} - LUMO_{dien}$ (lub odwrotnie), to nie można wykluczyć nowego mechanizmu DAR.

Nowe, alternatywne, podejście opiera się na wykorzystaniu indeksów globalnej elektrofilowości (ω), zaproponowanych przez Paara [11]. Zostały one w ostatnim czasie skutecznie wykorzystane do ob-

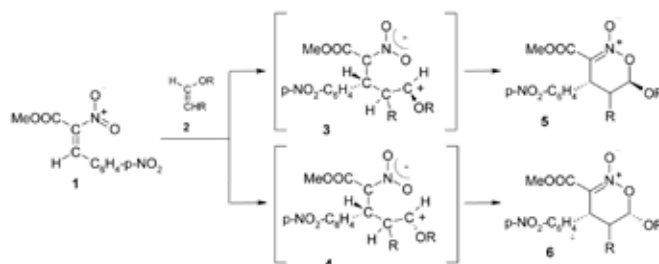
jaśnienia różnych aspektów reaktywności szeregu organicznych połączeń [12, 13]. Indeks ω definiowany jest w funkcji chemicznej twardości (η) i chemicznego potencjału elektronowego (μ):

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

Domingo [14], przyjmuje, że proces, w którym różnica globalnych elektrofilowości reagentów przekracza 1 eV należy traktować jako polarny. Nie przesądza to jednak jeszcze o tym, jaki konkretnie typ mechanizmu będzie realizował się w praktyce. Konwersja reagentów w produkty może dokonywać się wg jednoetapowego mechanizmu *one step – two stage* [15] lub też wg dwuetapowego mechanizmu zwitterionowego. W pierwszym z wymienionych mechanizmów wyróżnić można dwa czytelne stadia: w pierwszym dokonuje się atak najsilniej elektrofilowego centrum jednego z addentów na najsilniej nukleofilowe centrum drugiego. Dopiero później, gdy wiązanie między tymi centrami reakcyjnymi jest prawie uformowane, zaczyna się zamknięcie pierścienia w konsekwencji utworzenia drugiego σ -wiązania; kompleks przejściowy reakcji ma ekstremalnie asymetryczną naturę.

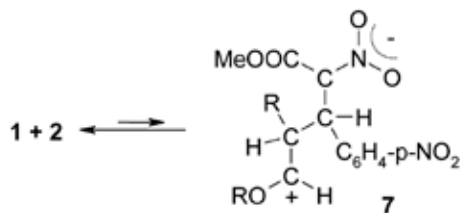
Najnowsze przypadki udziału sprzężonych nitroalkenów w nieuzgodnionych reakcjach Dielsa-Aldera

Przeprowadzone niedawno eksperymenty numeryczne pozwoliły rzucić nowe światło na mechanizm reakcji α,β -dinitrocynamonianoanu metylu (**1**) z eterami alkilowo-winyłowymi (**2**). Selektyność tych reakcji była zdiagnozowana w latach 80. XX w. przez grupę Tohda [16]. Autorzy Ci – sugerując się wysoką π -deficytowością nitroalkenu oraz nukleofilową naturą eterów alkilowo-winylowych – wysunęli przypuszczenie, że oddziaływanie wymienionych addentów najprawdopodobniej w pierwszym stadium będą prowadziły do utworzenia zwitterionów **3** i **4**, które dopiero w następnym etapie ulegałyby cyklizacji.

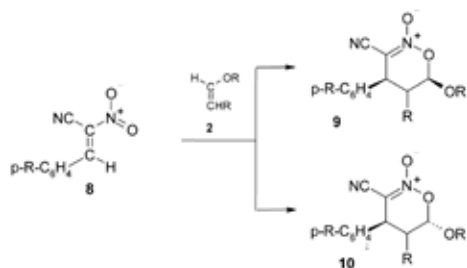


Opublikowane niedawno [17] kwantowochemiczne studia tych reakcji wskazują, że w toku reakcji **1**+**2** istotnie tworzyć mogą się struktury zwitterionowe. Nie są to jednak postulowane przez Tohda zwitteriony o konformacji „cyklicznej” **3** i **4**, ale zwitteriony o konformacji „otwartej” (**7**) (wynikającej z hipotetycznego obrotu wokół wiązania C-C).

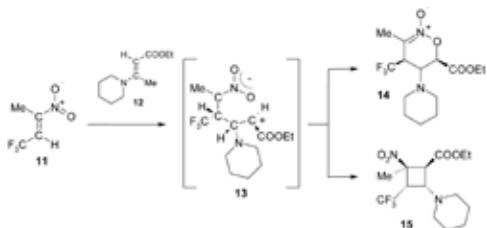
Autor do korespondencji:
Mgr Ewa DRESLER, e-mail: dresler.e@icso.com.pl



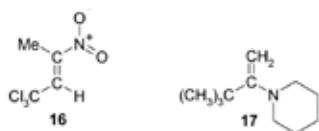
Ich konwersja w cykloaddukty dokonuje się przez etap dysocjacji na indywidualne addenty, a następnie jednoetapowej cykloaddycji. Szczegółowa analiza profili energetycznych wykazała jednak, że nie jest to proces pericykliczny, ale reakcja definiowana wg terminologii Domingo [15] jako typu *one step – two stage*. Kompleksowe studia eksperymentalne i kwantowochemiczne wykluczyły natomiast obecność zwitterionów w środowisku podobnych DAR z udziałem tych samych eterów alkilowo-winylovych i (E)-2-arylo-1-cyano-1-nitroetenów [18]. Bez wątplenia natomiast reakcje te posiadają polarną naturę i realizują się wg mechanizmu *one step – two stage*.



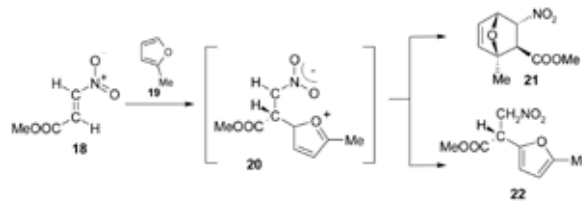
W podobnej reakcji z udziałem (E)-2-trifluorometylo-1-metylo-1-nitroetenu (11) i enaminy (12) [19] zwitterionowy intermedial leży na drodze konwersji addentów w addukty. Dowodem wskazującym na taki mechanizm cykloaddycji jest fakt, że obok oczekiwanego [2+4] cykloadduktu 14, w toku reakcji powstaje także addukt [2+2] 15, którego utworzenie na drodze jednostopniowej reakcji jest zabronione regułami Woodwarda-Hoffmana [20]. Można przyjąć, że tworzący się pierwotnie zwitterion (13) ulega spontanicznie cyklizacji do [4+2]-adduktu (14) lub – na konkurencyjnej ścieżce – do [2+2]-adduktu (15).



Podobny do opisanego jest przebieg cykloaddycji tego samego nitroalkenu 11 oraz (E)-2-trichlorometylo-1-metylo-1-nitroetenu (16) z enamina (17) [21]. Interesujące, kwantowochemiczne studia nad zwitterionowym przebiegiem cykloaddycji enaminy z innymi odczynnikami elektrofilowymi zawiera praca [22].

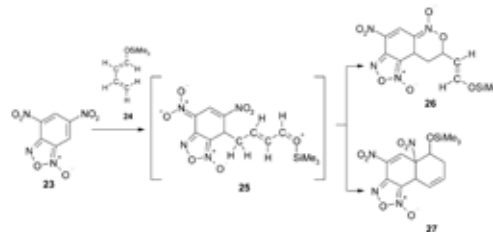


Połączenia mogące świadczyć o zwitterionowym mechanizmie cykloaddycji zidentyfikowano także w przypadku reakcji (E)-3-nitroakrylanu metylu (18) z 2-metylofuranem (19). W szczególności [23], w toku tej reakcji obok oczekiwanego produktu [4+2] cykloaddycji (21), tworzy się również addukt Michaela (22). Ponieważ wieloetapowy mechanizm reakcji Michaela [24] nie budzi wątpliwości, Autorzy postawili tezę, że zwitterion 20 może być wspólnym intermedial w procesie formowania się cząsteczek 21 i 22. Szczegółowa analiza profili reakcji wykazała jednak, że połączenia 21 i 22 tworzą się na całkowicie niezależnych ścieżkach, a droga do adduktu [4+2] (21) wiedzie przez jeden tylko kompleks przejściowy.

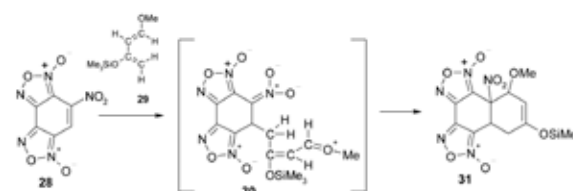


Wielowątkowy charakter miały studia DAR 4,6-dinitrobenzofuroksanu (23) z (E)-(buta-1,3-dienyloksy)trimetylosilanem (24). Cykloaddycja ta prowadzi do mieszaniny adduktów karbo- (26) i heterodienowej (27) cykloaddycji. Grupa Terriera [25] dowiodła za pomocą niskotemperaturowej (-40°C) spektrometrii NMR oraz UV/VIS, że w toku reakcji tych addentów tworzą się struktury o naturze zwitterionów. Wykonane później w grupie Brincka [26] analizy profili energetycznych wykazały natomiast jednoznacznie, że zwitterion leży na drodze konwersji substratów w produkty.

Pierwszym etapem reakcji jest zawsze utworzenie zwitterionu 25, który dopiero później, na konkurencyjnych ścieżkach ulegać może cyklizacji do heterocyklu (26) lub karbocyklu (27).



Podobnie zbadano mechanizm reakcji nitrobenzodifuroksanu (28) z 1-metoksy-3-trimetylosioksybuta-1,3-dienem (29). Obecność zwitterionu na drodze reakcji potwierdzono metodami spektroskopowymi oraz na gruncie obliczeń kwantowochemicznych. Jego utworzenie następuje w pierwszym etapie reakcji. W drugim ma miejsce zamknięcie sześciocząsteczkowego pierścienia. Jednak – w odróżnieniu od reakcji 23+24 – w tym przypadku tworzą się wyłącznie addukty cykloaddycji karbodienu (30).



Podsumowanie

Najnowsze doniesienia literaturowe pozwalają wnioskować o tym, kiedy możliwy jest nieuzgodniony, jonowy mechanizm DAR z udziałem sprzężonych nitroalkenów. Zwitterionowe struktury mogą bowiem tworzyć się wówczas, gdy komponentem reakcji jest nitroalken o odpowiednio wysokiej elektrofilowości globalnej [12] i dodatkowo charakteryzujący się zróżnicowanym stopniem ekranowania centrów reakcyjnych. W szczególności, ma to miejsce w przypadku DAR nitrobenzodifuroksanu ($\omega=4,80$ eV [25]), czy α , β -dinitrocynamoniano metylu ($\omega=3,38$ eV [17]). Wykazano natomiast, że nie ma przesłanek świadczących o jonowym przebiegu podobnych cykloaddycji z udziałem słabiej elektrofilowych i symetryczniej ekranowanych nitroalkenów, jak np. 2-fenyl-1-nitroeten [27] ($\omega=2,6$ eV [14]).

W podsumowaniu należy nadmienić, że w literaturze pojawiają się również coraz liczniejsze doniesienia nt. nieuzgodnionego przebiegu innych ($4\pi+2\pi$)-elektronowych cykloaddycji [7, 28-32]. Szczegółowe studia tych reakcji będą przedmiotem oddzielnego opracowania.

Literatura

- Moulay S., Touati A., Chimie C.R.: *Cycloaddition reactions in aqueous systems: a two-decade trend endeavor*. C. R. Chimie., 2010, **13**, 1474-1511.
- Ioffe S.L.: *Nitrile oxides, Nitrones and nitronates in organic synthesis*. Wiley Interscience, New Jersey 2007.

3. Nicolaou K.C., Snyder S.A., Montagnon T., Vassilikogiannakis G.: *The Diels–Alder Reaction in Total Synthesis*. Angew. Chem. Int. Ed., 2002, **41**, 1668–1698.
4. Jasiński R.: *Regio- and stereoselectivity of [2+3]cycloaddition of nitroethene to (Z)-N-aryl-C-phenylnitrones*. Coll. Czech. Chem. Commun., 2009, **74**, 1341–1349.
5. Szczepanek A., Mróz K., Goliász G., Jasiński R.: *Trihalogenonitropropeny w reakcjach [4+2]- π -elektronowych cykloaddycji*. Chemik, 2011, **65**, 1049–1054.
6. Jasiński R.: *Exploration of regioselectivity phenomenon in [2+3] cycloaddition reactions between arylnitrones and trans-substituted nitroethenes on the basis of the reactivity indices theory*. Current Chem. Lett., 2012, **1**, 157–162.
7. Jasiński R.: *Competition between the one step and two-step, zwitterionic mechanisms in the [2+3] cycloaddition of gem-dinitroethene with (Z)-C,N-diphenylnitronone: a DFT computational study*. Tetrahedron, 2013, **69**, 927–932.
8. Jasiński R., Ziółkowska M., Demchuk O.M., Maziarka A.: *Regio- and stereoselectivity of polar [2+3] cycloaddition reactions between (Z)-C-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-N-methylnitronone and selected (E)-2-substituted nitroethenes*. Cent. Eur. J. Chem. 2014, **12**, 586–593.
9. Jasiński R.: *Molecular mechanism of thermal decomposition of fluoronitroazoxy compounds: DFT computational study*. J. Fluor. Chem., 2014, **160**, 29–33.
10. Sauer J., Sustmann R.: *Mechanistic Aspects of Diels–Alder Reactions: A Critical Survey*. Angew. Chem., 1980, **19**, 779–807.
11. Parr R., Szentpály L., Liu S.: *Electrophilicity Index*. J. Am. Chem. Soc., 1999, **121**, 1922–1924.
12. Chattaraj P.K., Giri S., Duley S.: *Update 2 of: Electrophilicity index*. Chem. Rev., 2011, **111**, 43–75.
13. Dresler E., Jasińska E., Nowakowska-Bogdan E., Jasiński R.: *Reakcje [2+3] cykloaddycji sprzężonych nitroalkenów w świetle teorii indeksów elektrofilowości*. Chemik, 2015, **69**, 95–98.
14. Domingo L.R., Aurell M.J., Pérez P., Contreras R.: *Quantitative Characterization of the Global Electrophilicity Power of Common Diene/Dienophile Pairs in Diels–Alder Reactions*. Tetrahedron, 2002, **58**, 4417–4423.
15. Domingo L.R., Saez J.A.: *Understanding the mechanism of polar Diels–Alder reactions*. Org. Biomol. Chem., 2009, **7**, 3576–3583.
16. Tohda Y., Yamawaki N., Matsui H., Kawashima T.: *Synthesis and a Novel Fragmentation of 6-Alkoxy-5,6-dihydro-4H-1,2-oxazine 2-Oxide*. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1988, **61**, 461–465.
17. Jasiński R.: *Searching for zwitterionic intermediates in Hetero Diels–Alder reactions between methyl α , β -dinitrocinnamate and vinyl-alkyl ethers*. Comput. Ther. Chem. 1046 (2014) 93–98.
18. Jasiński R., Kubik M., Łapczuk-Krygier A., Kaćka A., Dresler E., Boguszewska-Czubara A.: *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?* Reac. Kinet. Mech. Cat., 113 (2014) 333–345.
19. Korotaev V.Y., Barkov A.Y., Slepukhin P.A., Kodess M.I., Sosnovskikh V.Y.: *Uncatalyzed reactions of α -(trihaloethylidene)nitroalkanes with push–pull enamines: a new type of ring–ring tautomerism in cyclobutane derivatives and the dramatic effect of the trihalomethyl group on the reaction pathway*. Tetrahedron Lett., 2011, **52**, 5764–5768.
20. Woodward R.B., Hoffmann R.: *The Conservation of Orbital Symmetry*. Verlag Chemie: Weinheim, FRG, 1971.
21. Korotaev V.Y., Barkov A.Y., Slepukhin P.A., Kodess M.I., Sosnovskikh V.Y.: *Diastereoselective reactions of 1,1,1-trichloro(trifluoro)-3-nitrobut-2-enes with 2-morpholinoalk-1-enes*. Mendeleev Commun., 2011, **21**, 112–114.
22. Dieckmann A., Breugst M., Houk K.N.: *Zwitterions and Unobserved Intermediates in Organocatalytic Diels–Alder Reactions of Linear and Cross-Conjugated Trienamines*. J. Am. Chem. Soc., 2013, **135**, 3237–3242.
23. Itoh K., Kitoh K., Jishimoto S.: *Concerted and stepwise mechanisms in the Diels–Alder and Michael reactions of furans with methyl 3-nitroacrylate — Experimental and theoretical studies*. Canad. J. Chem., 2006, **84**, 392–406.
24. Michael A.: *Ueber die Addition von Natriumacetessig- und Natriummalonsäureäthern zu den Aethern ungesättigter Säuren*. J. Prakt. Chem., 1887, **35**, 349–356.
25. Lakhdar S., Terrier F., Vichard D., Berionni G., Guesmi N.E., Goumont R., Boubakker T.: *The Diels–Alder Reaction of 4,6-Dinitrobenzofuroxan with 1-Triethylsilyloxybuta-1,3-diene: A Case Example of a Stepwise Cycloaddition*. Chem. Eur. J., 2010, **16**, 5681–5690.
26. Linder M., Johansson A.J., Brinck T.: *Mechanistic Insights into the Stepwise Diels–Alder Reaction of 4,6-Dinitrobenzofuroxan*. Org. Lett., 2012, **14**, 118–121.
27. Jasiński R., Socha J., Mróz K.: *Mechanizm [4+2] cykloaddycji cyklopentadienu do E- β -nitrostyrenu w świetle obliczeń B3LYP/6-311G*. Czasopismo Techn. PK. (Chemia), 2010, **10**, 123–127.
28. Khebnikov A.F., Koneva A.S., Virtseva A.A., Yufit D.S., Młostoń G., Heimgartner H.: *Concerted vs. Non-Concerted 1,3-Dipolar Cycloadditions of Azomethine Ylides to Electron-Deficient Dialkyl 2,3-Dicyanobut-2-enedioates*. Helv. Chim. Acta., 2014, **97**, 453–470.
29. Huisgen R., Pöchlauer P., Młostoń G., Polsborn K.: *Reactions of Di (tert-butyl) diazomethane with Acceptor-Substituted Ethylenes*. Helv. Chim. Acta., 2007, **90**, 983–998.
30. Bujak P., Krompiec S., Malarz J., Krompiec M., Filapek M., Danikiewicz W., Kania M., Gębarowska K., Grudka I.: *Synthesis of 5-aminoisoxazolines from N-allyl compounds and nitrile oxides via tandem isomerization-1,3-dipolar cycloaddition*. Tetrahedron 2010, **66**, 5972–5981.
31. Jasiński R.: *A stepwise, zwitterionic mechanism for the 1,3-dipolar cycloaddition between (Z)-C-4-methoxyphenyl-N-phenylnitronone and gem-chloronitroethene catalyzed by 1-butyl-3-methylimidazolium ionic liquid cations*. Tetrahedron Lett., 2015, **56**, 532–535.
32. Szczepanek A., Jasińska E., Kaćka A., Jasiński R.: *An experimental and quantumchemical study of [2+3] cycloaddition between (Z)-C-(m,m,p-trimethoxyphenyl)-N-(p-methylphenyl)-nitronone and (E)-3,3,3-trichloro-1-nitroprop-1-ene: mechanistic aspects*. Current Chem. Lett., 2015, **4**, 33–44.

Mgr Ewa JASIŃSKA ukończyła magisterskie studia na Wydziale Chemii UMCS (2002) oraz studia podyplomowe na Wydziale Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego (2003). Obecnie jest pracownikiem Centrum Technologii i Rozwoju w Grupie Azoty S.A.

*Mgr Ewa DRESLER ukończyła studia na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Opolskiego (2007). Obecnie pracuje na stanowisku asystenta w Zakładzie Analitycznym w Instytucie Ciężkiej Syntezy Organicznej „Błachownia” w Kędzierzynie-Koźlu. Specjalność: chromatografia gazowa, synteza organiczna.

e-mail: dresler.e@icso.com.pl, tel.: 77 487 3477

Dr inż. Agnieszka ŁAPCZUK-KRYGIER ukończyła studia magisterskie (2006), oraz studia doktoranckie na Wydziale Chemicznym Politechniki Gdańskiej (2011). Obecnie jest adiunktem w Instytucie Chemii i Technologii Organicznej Politechniki Krakowskiej. Specjalność: chemia metaloorganiczna, synteza nitrozwiązków, organokataliza.

Mgr inż. Agnieszka KAĆKA ukończyła studia magisterskie na Wydziale Inżynierii i Technologii Chemicznej Politechniki Krakowskiej (2014). Obecnie jest pracownikiem w Instytucie Chemii i Technologii Organicznej Politechniki Krakowskiej. Specjalność: stosowana chemia kwantowa, synteza nitrozwiązków, ciecze jonowe.

Dr Ewa NOWAKOWSKA-BOGDAN ukończyła studia na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Śląskiego (1990). Stopień doktora nauk chemicznych uzyskała w 1998 r. Obecnie jest adiunktem w Instytucie Ciężkiej Syntezy Organicznej „Błachownia” w Kędzierzynie-Koźlu. Specjalność: chromatografia gazowa w układzie GC/MS, synteza organiczna.

Dr hab. inż. Radomir JASIŃSKI, prof. nadzwyczajny PK ukończył studia na wydziale Materiałoznawstwa i Technologii Obuwia Politechniki Radomskiej (2000) oraz studia doktoranckie przy Instytucie Katalizy i Fizykochemii Powierzchni PAN (2004). W 2014 r. decyzją Rady Wydziału Politechniki Śląskiej otrzymał stopień naukowy doktora habilitowanego. Pracuje w Instytucie Chemii i Technologii Organicznej Politechniki Krakowskiej (obecnie na stanowisku profesora nadzwyczajnego). Jest kierownikiem zespołu fizycznej chemii organicznej i organokatalizy. Specjalność: fizyczna chemia organiczna, synteza połączeń heterocyklicznych, kwantowo-chemiczne modelowanie reakcji chemicznych, organokataliza.