



Immagine di copertina

Stato di transizione per la cicloaddizione tra *C*-metossicarbonil-*N*-fenilnitrilimmina ed anidride maleica, come determinato da calcolo DFT a livello ω B97XD/aug-cc-pVDZ.
Cortesia del Dott. Alessandro Ponti (CNR-Scitec).

Classificazione Decimale Dewey:

547.2 (23.) CHIMICA ORGANICA. SINTESI E REAZIONI CLASSICHE

GIORGIO MOLTENI

CICLOADDIZIONI 1,3-DIPOLARI





©

ISBN
979-12-218-2383-7

PRIMA EDIZIONE
ROMA 19 GENNAIO 2026

Indice

1 *Introduzione*

3 Capitolo I

Aspetti generali

1.1. Introduzione, 3 – 1.2. Specie 1,3-dipolari, 5 – 1.2.1. *Zwitterioni o biradicali?*, 11 – 1.2.2. *Livelli energetici e coefficienti atomici delle specie 1,3-dipolari*, 13 – 1.3. Dipolarofili, 21 – 1.4. Reattività, 28 – 1.4.1. *Diagrammi di correlazione*, 29 – 1.4.2. *Approccio perturbativo*, 30 – 1.4.3. *Classificazione secondo Sustmann*, 34 – 1.4.4. *Regioselettività*, 41 – 1.4.5. *Periselettività e sitoselettività*, 45 – 1.4.6. *Effetti sterici*, 49 – 1.5. Meccanismo, 51 – 1.5.1. *Stati di transizione*, 52 – 1.5.2. *Parametri di attivazione*, 59 – 1.5.3. *Stereoconservatività*, 60 – 1.5.4. *Effetti cinetici isotopici*, 63 – 1.5.5. *Diagrammi di Hammett*, 64 – 1.5.6. *Effetto del solvente*, 65 – 1.5.6.1. Effetto del mezzo acquoso, 72 – 1.5.7. *Effetto della pressione*, 74 – 1.5.8 *Processi non concertati*, 78 – 1.6. Bibliografia, 81.

85 Capitolo II

Cicloaddizioni intermolecolari

2.1. Introduzione, 85 – 2.2. Nitrililidi, 85 – 2.2.1. *Generazione delle nitrililidi*, 86 – 2.2.2. *Reattività delle nitrililidi*, 88 – 2.2.2.1. Reazioni con doppi legami C=C, 88 – 2.2.2.2. Reazioni con doppi legami C=N, 91 – 2.2.2.3. Reazioni con doppi legami C=O e C=S, 92 – 2.2.2.4. Reazioni con doppi legami N=O ed N=N, 94 – 2.2.2.5. Dimerizzazione termica, 94 – 2.2.2.6. Proprietà acido-base, 95 – 2.3 Nitrilimmine, 96 – 2.3.1 *Generazione delle nitrilimmine*, 96 – 2.3.2. *Struttura delle nitrilimmine*, 99 – 2.3.3. *Reattività delle nitrilimmine*, 101 – 2.3.3.1. Reazioni con doppi legami C=C, 101 – 2.3.3.2. Reazioni con triple legami C≡C, C≡N ed allenzi, 110 – 2.3.3.3. Reazioni con doppi legami C=N, 115 – 2.3.3.4. Reazioni con doppi legami C=O e C=S, 117 – 2.3.3.5. Reazioni collaterali, 119 – 2.4. Nitrilossidi, 120 – 2.4.1. *Generazione dei nitrilossidi*, 120 – 2.4.2. *Reattività dei nitrilossidi*, 124 – 2.4.2.1. Reazioni con doppi legami C=C, 127 – 2.4.2.1.1. Reazioni in mezzi non convenzionali, 138 – 2.4.2.1.2. Reazioni di cicloaddendi supportati, 141 – 2.4.2.2 Reazioni con triple legami C≡C, C≡N ed allenzi, 144 – 2.4.2.3. Reazioni con doppi legami C=N, 153 – 2.4.2.4. Reazioni con doppi legami C=O, C=S, C=Se, 157 – 2.4.2.5. Reazioni con doppi legami C=P, N=B, N=S, N=P, 159 – 2.4.2.5. Reazioni di dimerizzazione, 159 – 2.5. Nitrilsolfuri, 161 – 2.5.1. *Generazione dei nitrilsolfuri*, 161 – 2.5.2. *Reattività dei nitrilsolfuri*, 163 – 2.5.2.1 Decomposizione dei nitrilsolfuri, 166 – 2.6. Diazocomposti, 167 – 2.6.1. *Generazione dei diazocomposti*, 168 – 2.6.2. *Struttura del diazometano e di diazoalcani ingombrati*, 171 – 2.6.3. *Reattività dei diazocomposti*, 172 – 2.6.3.1. Reazioni con doppi legami C=C, 172 – 2.6.3.2. Reazioni con dieni ed allenzi, 177 – 2.6.3.3. Reazioni con triple legami C≡C, 180 – 2.6.3.4. Reazioni con doppi legami C=N, C=O, C=S, 182 – 2.7. Azidi, 185 – 2.7.1. *Generazione delle azidi*, 185 – 2.7.2. *Struttura delle azidi*, 189 – 2.7.3. *Reattività delle azidi*, 190 – 2.7.3.1. Reazioni con doppi legami C=C, 190 – 2.7.3.2. Reazioni con triple legami

$\text{C}\equiv\text{C}$, 198 – 2.7.3.3. Reazioni catalizzate da Cu(I) con tripli legami $\text{C}\equiv\text{C}$, 203 – 2.7.3.4. Reazioni catalizzate da Ru(II), Ni(II) e Ir(II) con tripli legami $\text{C}\equiv\text{C}$, 211 – 2.7.3.5. Reazioni con cicloaddendi supportati, 215 – 2.7.3.6. Reazioni con tripli legami $\text{C}\equiv\text{N}$, 217 – 2.7.3.7. Reazioni su doppi legami $\text{C}=\text{S}$, 219 – 2.8. Ossido nitroso, 220 – 2.9. Azometinilidi, 222 – 2.9.1. *Generazione delle azometinilidi*, 222 – 2.9.2. *Reattività delle azometinilidi*, 225 – 2.9.2.1 Reazioni con doppi legami $\text{C}=\text{C}$, 225 – 2.9.2.2. Reazioni con tripli legami $\text{C}\equiv\text{C}$, 236 – 2.9.2.3. Reazioni con doppi legami $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$, $\text{C}\equiv\text{N}$, 238 – 2.9.2.4. Azometinilidi mesoioniche, 243 – 2.10. Azometinimmine, 245 – 2.10.1. *Generazione delle azometinimmine*, 245 – 2.10.2. *Reattività delle azometinimmine*, 249 – 2.10.2.1. Cicloaddizioni incrociate, 255 – 2.10.2.2. Azometinimmine mesoioniche, 256 – 2.11 Nitroni (azometinossidi), 259 – 2.11.1. *Generazione dei nitroni*, 260 – 2.11.2. *Aspetti strutturali, teorici e meccanicistici*, 264 – 2.11.3 *Reattività dei nitroni*, 268 – 2.11.3.1. Reazioni con doppi legami $\text{C}=\text{C}$, 271 – 2.11.3.2. Reazioni con alleni, 279 – 2.11.3.3. Reazioni con tripli legami $\text{C}\equiv\text{C}$, 281 – 2.11.3.4. Reazioni con tripli legami $\text{C}\equiv\text{N}$, 283 – 2.11.3.5. Reazioni con doppi legami $\text{C}=\text{S}$, isocianati ed isotiocianati, 285 – 2.11.3.6. Reazioni seguite da riassestamenti, 286 – 2.11.3.7. Reazioni di dimerizzazione ed oligomerizzazione, 288 – 2.11.3.8. Reazioni in mezzo aquoso, 289 – 2.12. Azoimmine, 292 – 2.12.1. *Azoimmine del tipo A*, 292 – 2.12.2. *Azoimmine del tipo B*, 294 – 2.12.3. *Azoimmine del tipo C*, 296 – 2.13. Azossi- e nitrocomposti, 297 – 2.14. Carbonililidi, 299 – 2.14.1. *Generazione delle carbonililidi*, 299 – 2.14.2. *Struttura delle carbonililidi*, 300 – 2.14.3. *Reattività delle carbonililidi*, 303 – 2.14.3.1. Reazioni con doppi legami $\text{C}=\text{C}$, 303 – 2.14.3.2. Reazioni con tripli legami $\text{C}\equiv\text{C}$, 310 – 2.14.3.3. Reazioni con doppi legami $\text{C}=\text{O}$, 312 – 2.14.3.4. Reazioni con doppi legami $\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{S}$, $\text{N}=\text{N}$, 314 – 2.15. Tiocarbonililidi, 315 – 2.15.1. *Generazione delle tiocarbonililidi*, 315 – 2.15.2. *Reattività delle tiocarbonililidi*, 317 – 2.15.2.1. Reazioni con doppi legami $\text{C}=\text{C}$, 317 – 2.15.2.2. Reazioni con tripli legami $\text{C}\equiv\text{C}$, 321 – 2.15.2.3. Reazioni con doppi legami $\text{C}=\text{S}$, 322 – 2.16. Carbonilimmine e tiocarbonilimmine, 325 – 2.17. Carbonilossidi, 328 – 2.17.1. *Generazione dei carbonilossidi*, 328 – 2.17.2. *Stabilità, struttura e dimerizzazione dei carbonilossidi*, 329 – 2.17.3. *Reattività dei carbonilossidi*, 331 – 2.17.3.1 Reazioni con doppi legami $\text{C}=\text{C}$, 331 – 2.17.3.2. Reazioni con doppi legami $\text{C}=\text{O}$, 333 – 2.17.3.3 Reazioni con doppi legami $\text{C}=\text{N}$ e $\text{C}=\text{S}$, 336 – 2.18. Tiocarbonilossidi e tiocarbonilsolfuri, 337 – 2.19. Nitroso O -ossidi e tionitroso S -solfuri, 340 – 2.20. Ozono, 342 – 2.21. Bibliografia, 346.

379 Capitolo III

Cicloaddizioni intramolecolari

3.1. Introduzione, 379 – 3.2. Nitrililidi, 387 – 3.3. Nitrilimmine, 391 – 3.4. Nitrilosidi e nitrilosolfuri, 399 – 3.5. Diazocomposti, 410 – 3.6. Azidi, 414 – 3.6.1. *Sintesi di sistemi con anelli condensati di 5 e 6 termini*, 414 – 3.6.2. *Sintesi di sistemi con anelli condensati di 7 termini*, 419 – 3.6.3. *Sintesi di sistemi con anelli di grandi dimensioni*, 421 – 3.7. Azometinilidi, 422 – 3.8. Azometinimmine, 431 – 3.9. Nitroni (azometinossidi), 435 – 3.9.1. *Sintesi di sistemi con anelli condensati di 5 e 6 termini*, 435 – 3.9.2. *Sintesi di sistemi con anelli a ponte di 5 e 6 termini*, 443 – 3.9.3. *Sintesi di sistemi con anelli a 7 o più termini*, 446 – 3.10. Carbonililidi e tiocarbonililidi, 448 – 3.11. Bibliografia, 450.

459 Capitolo IV

Cicloaddizioni stereoselettive intermolecolari

4.1. Introduzione, 459 – 4.2. Cicloaddizioni racemiche, 462 – 4.2.1. *Nitrilimmine e nitrilossidi*, 462 – 4.2.2. *Azometinilidi*, 466 – 4.2.3. *Nitroni (azometinossidi)*, 468 – 4.2.4. *Carbonililidi*, 473 – 4.3. 1,3-Dipolo chirale, 474 – 4.3.1. *Nitrilimmine*, 474 – 4.3.2. *Nitrilossidi*, 476 – 4.3.3. *Azometinilidi*, 477 – 4.3.4. *Azometinimmine*, 481 – 4.3.5. *Nitroni (azometinossidi)*, 482 – 4.4. Dipolarofilo chirale, 494 – 4.4.1. *Nitrilimmine*, 495 – 4.4.2. *Nitrilossidi*, 497 – 4.4.2.1. Ausiliari chirali, 506 – 4.4.3. *Diazocomposti*, 516 – 4.4.4. *Azidi*, 522 – 4.4.5. *Azometinilidi*, 523 – 4.4.6. *Nitroni (azometinossidi)*, 531 – 4.4.6.1. Eterocicli chirali come dipolarofili, 535 – 4.4.6.2. Ausiliari chirali, 536 – 4.5. Cicloaddizioni stereoselettive catalizzate, 542 – 4.5.1. *Catalizzatori non metallici*, 543 – 4.5.1.1. *Nitrilossidi*, 543 – 4.5.1.2. *Azometinilidi*, 544 – 4.5.1.3. *Azometinimmine*, 549 – 4.5.1.4. *Nitroni (azometinossidi)*, 550 – 4.5.2. *Catalizzatori metallici*, 554 – 4.5.2.1. *Nitrilimmine e nitrilossidi*, 554 – 4.5.2.2. *Diazocomposti*, 557 – 4.5.2.3. *Azometinilidi ed azometinimmine*, 559 – 4.5.2.4. *Nitroni (azometinossidi)*, 568 – 4.5.2.5. *Carbonililidi*, 578 – 4.6. Bibliografia, 580.

595 Capitolo V

Cicloaddizioni stereoselettive intramolecolari

5.1. Introduzione, 595 – 5.2. Cicloaddizioni “inside”, 596 – 5.2.1. *Nitrilimmine*, 596 – 5.2.2. *Nitrilossidi*, 601 – 5.2.3. *Azidi*, 611 – 5.2.4. *Azometinilidi ed azometinimmine*, 613 – 5.2.4.1. Cicloaddizioni metallo-catalizzate, 616 – 5.2.5. *Nitroni (azometinossidi)*, 618 – 5.2.5.1. Ausiliari chirali, 636, – 5.2.6. *Carbonililidi*, 638 – 5.3. Cicloaddizioni “outside”, 640 – 5.3.1. *Nitrilossidi*, 640 – 5.3.2. *Azometinilidi ed azometinimmine*, 642 – 5.3.3. *Nitroni (azometinossidi)*, 643 – 5.4. Bibliografia, 648.

655 Capitolo VI

Applicazioni alla sintesi

6.1. Introduzione, 655 – 6.2. Alcaloidi, 655 – 6.2.1. *Nitrilossidi*, 656 – 6.2.2. *Diazocomposti ed azidi*, 657 – 6.2.3. *Azometinilidi*, 659 – 6.2.4. *Nitroni (azometinossidi)*, 664 – 6.2.5. *Carbonililidi*, 676 – 6.3. Clorine e corrinoidi, 679 – 6.4. Amminoacidi e peptidi, 682 – 6.4.1. *Nitrilossidi*, 682 – 6.4.2. *Diazoalcani ed azidi*, 684 – 6.4.3. *Azometinilidi ed azometinimmine*, 685 – 6.4.4. *Nitroni (azometinossidi)*, 687 – 6.5. Aldoli, 692 – 6.6. Zuccheri ed amminozuccheri, 696 – 6.6.1. *Nitrilossidi*, 696 – 6.6.2. *Azometinimmine e nitroni*, 701 – 6.7. Nucleosidi, 703 – 6.7.1. *Nitrilossidi*, 703 – 6.7.2. *Azidi*, 705 – 6.7.3. *Azometinilidi e nitroni*, 706 – 6.8. Terpeni e steroidi, 709 – 6.8.1. *Nitrilossidi*, 710 – 6.8.2. *Diazoalcani ed azidi*, 713 – 6.8.3. *Nitroni (azometinossidi)*, 715 – 6.8.4. *Carbonililidi* 716 – 6.9. Prostaglandine, 717 – 6.10. β -Lattami e macrolidi, 718 – 6.10.1. *Macrolidi*, 720 – 6.11. Bibliografia 721.

731 Capitolo VII

Cicloaddizioni [3+2] nella letteratura Chimica

7.1. Introduzione, 731 – 7.2. Aspetti generali, 738 – 7.3. Cicloaddizioni intermolecolari, 742 – 7.4. Cicloaddizioni intramolecolari, 745 – 7.5. Cicloaddizioni stereoselettive intermolecolari, 745 – 7.6. Cicloaddizioni stereoselettive intramolecolari, 746 – 7.7. Applicazioni alla sintesi, 747 – 7.8. Argomenti speciali, 748 – 7.9. Bibliografia, 749.

Indice delle abbreviazioni

Reagenti e sostituenti

1-4-FDC	1,4-fenilenediisocianato
ATPH	alluminio <i>tris</i> (2,6-difenilfenossido)
BNO	benzonitrilossido
CAN	cerio(IV) ammonio nitrato
COD	cicloottadiene
CTAB	cetiltrietilammonio bromuro
DABCO	1,4,diazabiciclo[2.2.2]ottano
DBN	1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-ene
DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-ene
DCC	dicicloesilcarbodiimmide
DCM	diclorometano
DDQ	2,3-dicloro-4,5-diciano-1,4-benzochinone
DEAD	dietyl azodicarbossilato
DIBAL	diisobutilalluminio idruro, anche DIBAH
DIBAL-H	diisobutilalluminio idruro, anche DIBAL o DIBAH
DIPEA	diisopropiletilammina
DMAD	dimetilacetilenedicarbodilato
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilamminopiridina
DME	1,2-dimetossietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformammide
DMSO	dimetil solfossido
EGDM	dietilenglicoldimetacrilato
HMDS	1,1,1,3,3,3-esametildisilazano
HMPA	esametilfosforammide, anche HMPT
HMPT	esametilfosforoso triammide, anche HMPA
Im	1-imidazolil
MAD	metilaluminio <i>bis</i> (2,6-di- <i>t</i> -butil-4-metilfenossido)
MCPBA	acido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Ms	metansolfonil (mesil)
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimmide
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimmide
NMO	<i>N</i> -metilmorfolina- <i>N</i> -ossido
Ns	2-nitrobenzensolfonil (nosil)
PBQ	<i>para</i> -benzochinone
PCC	piridinio clorocromato
PEG	polietilenglicol

VIII *Indice delle abbreviazioni*

PIV	pivaloil
PNB	<i>para</i> -nitrobenzil
PNO	piridina <i>N</i> -ossido
PTSA	acido <i>para</i> -toluensolfonico
Py	piridina, o 2-piridil
SDS	sodio dodecilsolfato
TBAF	tetrabutilammonio fluoruro
TBAH	tetrabutilammonio idrossido
TBAT	tetrabutilammonio difluorotrifenisilicato
TEA	trietilammina
TEMPO	(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)ossido
Tf	trifluorometansolfonato
TFA	acido trifluoroacetico
THAC	tetraesilammonio cloruro
THF	tetraidrofurano
THP	tetraidropirano
TIPBA	acido 2,4,6-triisopropilbenzensolfonico
Ts	<i>para</i> -toluensolfonil, anche Tos
Tos	<i>para</i> -toluensolfonil, anche Ts
UHP	urea-preossido d'idrogeno

Gruppi protettivi

Ac	acetil
Ad	adamantil
Bn	benzil
Boc	<i>t</i> -butossicarbonil
Bz	benzoinil
Cbz	benzilossicarbonil o carbobenzilossi
FMOC	9-fluorenilmetossicarbonil
IPDMS	isopropildimetilsilil
MEM	2-metossietossimetil
MOM	metossimetil
PMB	<i>para</i> -metossibenzil
PMP	<i>para</i> -metossifenil
PNB	<i>para</i> -nitrofenil
TBDMS	<i>t</i> -butildimetilsilil, anche TBS
TBDPS	<i>t</i> -butildifenilsilil
TBMPS	<i>t</i> -butilmetossifenilsilil
TBS	<i>t</i> -butildimetilsilil, anche TBDMS
TES	triethylsillil
THP	tetraidropiranil
TFA	trifluoroacetil
TIPS	triisopropilsilil
TMS	trimetilsilil

Reazioni e condizioni di reazione

CED	<i>cohesive energy density</i>
CuAAC	<i>copper azide-alkyne cycloaddition</i>
CuSAC	<i>copper-catalyzed sydnone-alkyne cycloaddition</i>
FLP	<i>laser flash photometry o laser flare photometry</i>
INOC	<i>intramolecular nitrile oxide cycloaddition</i>
MW	<i>microonde</i>
PKIE	<i>primary kinetic isotope effect</i>
SPANC	<i>strain promoted acetylene-nitrone cycloaddition</i>
SKIE	<i>secondary kinetic isotope effect</i>

Chimica computazionale

AM1	<i>Austin model 1</i> (semiempirico, S)
PM3	<i>Parametric method 3</i> (S)
B3LYP	<i>Becke, 3-parameter, Lee-Yang-Parr</i>
CASPT	<i>complete active space perturbation theory</i>
CASSCF	<i>complete active space self-consistent field</i>
CCSD	<i>coupled cluster singles and doubles (post-HF)</i>
CI	<i>configuration interaction</i>
CNDO/2	<i>complete neglect of differential overlap</i> (S)
DFT	<i>density functional theory</i>
DFT-NRT	<i>density functional theory – natural resonance theory</i>
EH	<i>extended Hückel</i> (S)
FMO	<i>frontier molecular orbital</i>
GTO	<i>gaussian-type orbital</i>
GVB	<i>generalized valence bond</i>
HF	<i>Hartree-Fock</i>
HOMO	<i>highest occupied molecular orbital</i>
HSAB	<i>hard-soft acids and bases</i>
INDO	<i>intermediate neglect of differential overlap</i> (S)
MP	<i>Møller–Plesset perturbation theory (post-HF)</i>
LUMO	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i>
MINDO	<i>modified intermediate neglect of differential overlap</i> (S)
RHF	<i>restricted Hartree-Fock</i>
STO	<i>Slater-type orbital</i>
UHF	<i>unrestricted Hartree-Fock</i>
URVA	<i>unified reaction valley approach</i>
VB	<i>valence bond</i>

Introduzione

La verità pura e semplice è raramente pura e non è mai semplice.
Oscar Wilde

Scopo di questo libro è offrire un panorama sistematico, non superficiale, sulle cicloaddizioni 1,3-dipolari ai dottorandi ed ai giovani ricercatori che operano nel campo delle reazioni pericicliche, nonché agli studenti dei corsi superiori di Chimica ad indirizzo organico.

La materia è stata ripartita in sei capitoli nei quali si introducono: gli aspetti generali e meccanicistici relativi alle cicloaddizioni 1,3-dipolari (Cap. 1), la chimica delle cicloaddizioni 1,3-dipolari intermolecolari (Cap. 2) ed intramolecolari (Cap. 3), le cicloaddizioni 1,3-dipolari stereoselettive (Cap. 4, 5) e le applicazioni sintetiche delle cicloaddizioni 1,3-dipolari (Cap. 6). Chiude il libro una breve rassegna della letteratura generale riguardante le cicloaddizioni [3+2] (Cap. 7). Nonostante la presenza di centinaia di riferimenti alla letteratura primaria, un libro di queste dimensioni non può certo pretendere di trattare in modo esauriente l'intero campo delle cicloaddizioni 1,3-dipolari. Alcuni argomenti importanti, che riguardano le cicloreversioni, i composti mesoionici e le applicazioni alle scienze Biologiche, sono stati solo accennati. Mentre i primi due argomenti risultano distribuiti lungo il testo per assecondarne l'impostazione, per le applicazioni a carattere più spiccatamente biologico si ritiene preferibile rimandare il lettore a monografie specifiche. Le *“formal 1,3-dipolar cycloadditions”* sono state solo accennate dato che il loro decorso meccanicistico esula completamente da quello delle cicloaddizioni 1,3-dipolari.

Ringrazio mia moglie Giulia per il suo costante incoraggiamento e, ancora una volta, la pazienza dimostrata nei miei confronti.

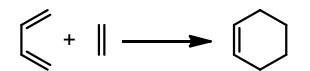
Dei molti errori certamente presenti nonostante le numerose revisioni e rilettura, solo l'autore può farsi carico.

Capitolo I

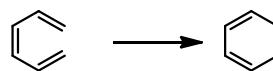
Aspetti generali

1.1. Introduzione

Le cicloaddizioni sono reazioni termiche o fotochimiche nelle quali si ravvisa la formazione di un anello carbo- od eterociclico a partire da precursori aciclici.¹ Le cicloaddizioni termiche avvengono attraverso uno stato di transizione aromatico secondo Hückel che implica la partecipazione di $(4n + 2)$ elettroni π , quelle in cui partecipano $4n$ elettroni π si possono invece verificare per attivazione fotochimica.² In una cicloaddizione il numero dei legami σ aumenta a spese del numero di legami π preesistenti; il numero dei nuovi legami σ che si formano in luogo di tali legami π suggerisce un criterio utile alla classificazione delle cicloaddizioni nell'ambito delle reazioni pericicliche. In una cicloaddizione si formano due nuovi legami σ a spese di due legami π mentre, ad esempio, le reazioni in cui si ha conversione di un legame π in un legame σ sono reazioni eletrocicliche.³



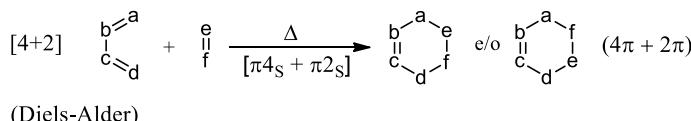
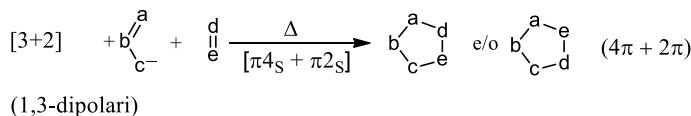
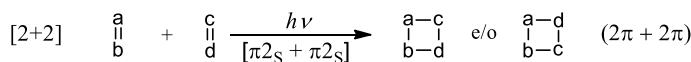
(una reazione di cicloaddizione)



(una reazione eletrociclica)

In base alla classificazione suggerita dalle regole di Woodward-Hoffmann, le reazioni di Diels-Alder sono cicloaddizioni $[\pi 4s + \pi 2s]$ permesse termicamente.⁴ Questa notazione indica che il frammento dienico, $\pi 4$, e quello dienofilo, $\pi 2$, si combinano in modo suprafacciale. Le cicloaddizioni si possono anche classificare in base alle dimensioni dell'anello che si forma.⁵ Una reazione di Diels-Alder è un processo $[4 + 2]$; ciò significa che i due reagenti contribuiscono alla formazione dell'anello a sei termini con frammenti a quattro ed a due

atomi di carbonio, rispettivamente il diene ed il dienofilo. La notazione entro parentesi quadrata indica dunque il numero degli atomi, coinvolti nella cicloaddizione, di ogni singolo reagente. La stessa reazione può essere considerata un processo $(4\pi + 2\pi)$, dove la notazione entro parentesi tonda indica il numero degli elettroni π dei singoli reagenti che prendono parte alla cicloaddizione. Questi tre criteri di classificazione sono riassunti nello Schema 1 e si possono estendere a qualsiasi reazione di cicloaddizione. Le cicloaddizioni 1,3-dipolari si possono dunque designare come processi $[\pi 4_s + \pi 2_s]$, $[3 + 2]$ o $(4\pi + 2\pi)$.



Schema 1. Classificazione di alcune reazioni di cicloaddizione.

I primi esempi di cicloaddizioni 1,3-dipolari risalgono alla fine del XIX secolo. L'azione del diazoacetato di metile sull'acrilato di metile fu descritta da Buchner nel 1893.⁶ Nel 1894 Von Pechman preparò il diazometano e lo fece reagire col dimetilfumarato ottenendo un addotto pirazolinico.⁷ Oltre ai diazocomposti, al termine dell'Ottocento furono preparati alcuni altri 1,3-dipoli (azidi, nitroni, nitrilossidi) e fu sperimentata la loro reattività nei confronti di composti contenenti legami multipli. Nel secolo scorso la scuola Italiana ha apportato un notevole contributo nella chimica dei nitrilossidi, dimostrandosi peraltro molto attiva nel campo della sintesi di sistemi eterociclici.⁸ Nel 1938 apparve la prima rassegna sul comportamento dei diazolacani, dei nitroni e di altre specie “capaci di dare addizione 1,3”.⁹ Da questi pochi esempi storici appare evidente che i primi approcci alla chimica delle

cicloaddizioni 1,3-dipolari sono tutt'altro che recenti. Tuttavia si dovette attendere fino agli anni '60 del XX secolo per giungere alla comprensione soddisfacente del decorso meccanicistico delle cicloaddizioni 1,3-dipolari¹⁰ e per iniziare ad utilizzare proficuamente le loro potenzialità sintetiche.¹¹ Il raggiungimento di questi obiettivi fu realizzato soprattutto grazie al fondamentale apporto dato da Rolf Huisgen dell'Università di Monaco,^{1,2,10,11} cui è peraltro dovuta la classificazione sistematica delle specie 1,3-dipolari.¹¹ La regioselettività delle cicloaddizioni 1,3-dipolari fu chiarita indipendentemente da Houk^{12,13} e Bastide,^{14,15} nel 1973, sulla base della teoria dell'orbitale di frontiera. Quello della regioselettività si era presentato fino ad allora come un problema di importanza cruciale, che era rimasto pressoché incomprensibile, limitando fortemente l'interpretazione corretta del decorso meccanicistico delle cicloaddizioni 1,3-dipolari. Attualmente le principali linee di sviluppo connesse alla chimica delle cicloaddizioni 1,3-dipolari sono rivolte alle loro applicazioni sintetiche, con particolare riferimento alla realizzazione di processi stereoselettivi ed alla sintesi totale di prodotti naturali o di interesse biologico.¹⁶ Oltre ai progressi in campo sintetico si registrano continui sviluppi teorici, permessi da nuovi approcci computazionali e velocità di calcolo un tempo inimmaginabili.¹⁷

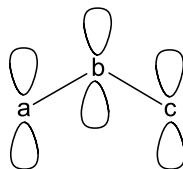
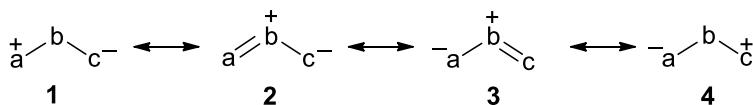
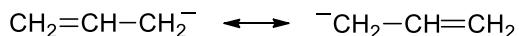
1.2. Specie 1,3-dipolari

Un 1,3-dipolo è un sistema isoelettronico con l'allil (o propargil) anione, che distribuisce i suoi quattro elettroni π su tre atomi contigui di cui almeno uno è un eteroatomo. I quattro elettroni π sono condivisi dall'orbitale molecolare tricentrico che deriva dalla sovrapposizione dei tre orbitali atomici paralleli p_z . Si possono avere 1,3-dipoli di tipo allilico oppure propargilico-allenilico (Figura 1).

Lo stato fondamentale di un generico 1,3-dipolo allilico costituito dai tre atomi a,b,c può essere descritto, per mezzo della teoria del legame di valenza, dalle formule di risonanza **1-4**. Si nota come sia impossibile scrivere la struttura di un 1,3-dipolo facendo a meno di impiegare formule a cariche separate. Le strutture limite **1** e **4** sono a sestetto elettronico sugli atomi a oppure c, che possono quindi avere carattere sia elettrofilo sia nucleofilo al contrario degli atomi terminali dell'allilanione, che possono essere solo nucleofili. Le strutture limite

2 e 3, in cui la carica positiva è localizzata sull'atomo centrale b, sono invece ad ottetto elettronico.

Sistemi allilici



Sistemi propargilici-allenilici

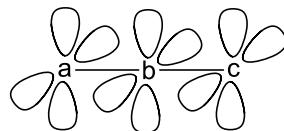
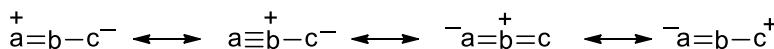
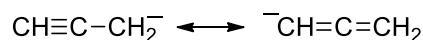


Figura 1. 1,3-Dipoli allilici e propargilici: confronto con l'allilanione ed il propargilanione.

Nell'ambito della classificazione generale proposta da Huisgen,^{2,11} le specie 1,3-dipolari si dividono in due categorie:

- 1,3-dipoli con stabilizzazione dell'ottetto (1,3-dipoli allilici e propargilici-allenilici),
- 1,3-dipoli privi della stabilizzazione dell'ottetto.

Nelle specie 1,3-dipolari con stabilizzazione dell'ottetto, ciascuno degli atomi a,b,c può raggiungere la configurazione elettronica stabile, cioè ad ottetto chiuso, propria del gas nobile che lo segue nel sistema

periodico. Rispetto agli 1,3-dipoli di tipo allilico, quelli di tipo propargilico-allenilico possiedono un secondo orbitale molecolare π perpendicolare all'orbitale tricentrico del sistema allilico; l'atomo b degli 1,3-dipoli di tipo propargilico-allenilico è quindi ibridizzato *sp*. Riasumendo, tra gli 1,3-dipoli con stabilizzazione dell'ottetto si distinguono:

- (i) 1,3-dipoli privi del legame π perpendicolare al sistema allilico (sistemi allilici);
- (ii) 1,3-dipoli dotati di un legame π perpendicolare al sistema allilico (sistemi propargilici/allenilici).

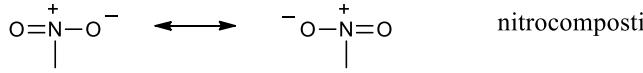
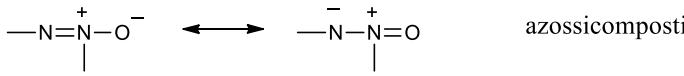
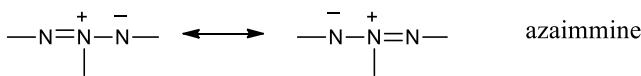
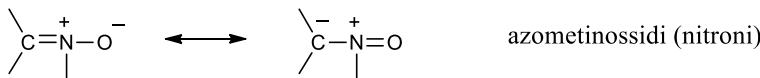
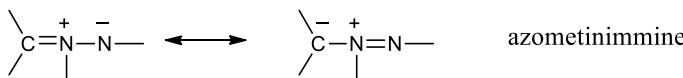
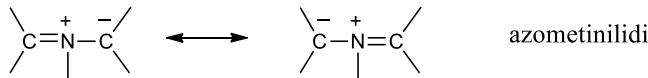
Gli esempi rappresentativi delle principali specie 1,3-dipolari appartenenti alle classi (i) e (ii) sono mostrati, rispettivamente, nelle Tabelle 1 e 2. I sistemi di tipo allilico sono ulteriormente classificabili, secondo l'ordine proposto dalla Tabella 1, nelle betaine di azometinio, azonio, carbossonio, nitrosonio, ossonio, e solfonio. Per i sistemi di tipo propargilico-allenilico si distinguono le betaine di nitrilio e di diazonio (Tabella 2).

È importante considerare che in presenza del legame π perpendicolare al sistema allilico, e come conseguenza dell'ibridizzazione *sp* dell'atomo centrale, gli 1,3-dipoli di tipo propargilico-allenilico debbano essere lineari nel loro stato fondamentale (diazoalcani,¹⁸ nitrilosidi¹⁹). Al contrario, gli 1,3-dipoli di tipo allilico sono piegati nel loro stato fondamentale (azometinilidi,²⁰ nitroni,²¹ ozono²²). Un'ulteriore importante considerazione è legata alla natura degli atomi a,b,c che compongono la funzione 1,3-dipolare: essi sono generalmente C, N, O, mentre sono assai meno comuni gli 1,3-dipoli che contengono atomi di elementi del terzo periodo o di periodi successivi.

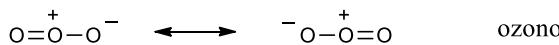
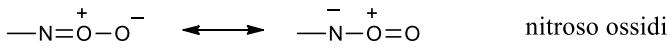
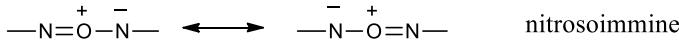
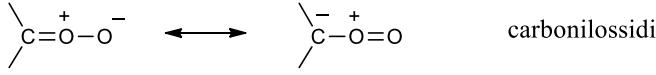
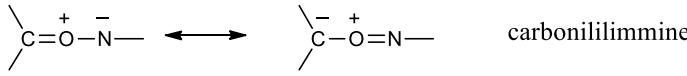
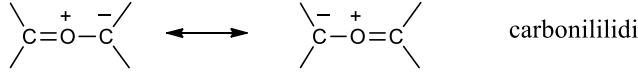
Nel caso degli 1,3-dipoli privi di stabilizzazione dell'ottetto (Tabella 3), almeno uno degli atomi a, b, c non può raggiungere la configurazione elettronica stabile completando l'ottetto. La chimica degli 1,3-dipoli privi di stabilizzazione dell'ottetto non verrà presa in considerazione in questa sede, essa è infatti assai meno sviluppata rispetto a quella delle più comuni specie 1,3-dipolari con stabilizzazione dell'ottetto mostrate nelle Tabelle 1 e 2. La difficoltà di accesso ai sistemi privi di stabilizzazione dell'ottetto rappresenta la causa principale della scarsità dei dati disponibili sul comportamento chimico di tali specie reattive.^{23,24}

Tabella 1. Specie 1,3-dipolari di tipo allilico.

Azoto in posizione centrale



Ossigeno in posizione centrale



(continua)