

FACOLTÀ DI CHIMICA INDUSTRIALE

Dipartimento di Chimica Fisica ed Inorganica

Corso di Laurea Magistrale in Chimica Industriale

Classe LM-71 - Scienze e Tecnologie della Chimiche Industriale

***Cocristalli di acidi dicarbossilici: sintesi,
caratterizzazione e stabilità allo stato solido***

Presentato da:

Iacopo Ciabatti

Relatore interno:

Prof. Stefano Zacchini

Relatore esterno:

Prof. Dario Braga

Seconda Sessione

Anno Accademico 2010-2011

A mio padre

Cocristalli di acidi dicarbossilici: sintesi, caratterizzazione e stabilità allo stato solido

SOMMARIO

Introduzione	7
1.1 <i>Crystal Engineering</i>	7
1.2 <i>Polimorfismo</i>	7
1.3 <i>Aspetti termodinamici e cinetici dei cocristalli</i>	9
1.4 <i>Proprietà chimico-fisiche dei cocristalli</i>	9
1.5 <i>Progetto e obiettivi della tesi</i>	12
Alternanza della temperatura di fusione di cocristalli di acidi α,ω-alcandicarbossilici con pirimidina	14
2.1 <i>Un'odissea attraverso 120 anni di ricerca</i>	14
2.2 <i>Alternanza punti di fusione in acidi α,ω-alcandicarbossilici</i>	15
2.3 <i>Cocristallizzazione di acidi α,ω-alcandicarbossilici e pirimidina</i>	19
2.4 <i>Cocristalli o sali?</i>	20
2.5 <i>Studio andamento dei punti di fusione di 1·Cn</i>	25
2.6 <i>Descrizione delle strutture</i>	27
2.7 <i>Studio del polimorfismo del cocristallo dell'acido adipico</i>	32
2.8 <i>Sezione sperimentale</i>	34
Fasi α e β dell'acido undecandioico: strategie di sintesi e relazione termodinamica	35
3.1 <i>Determinazione strutturale dell'acido undecandioico β</i>	35
3.2 <i>Strategie di sintesi dei due polimorfi</i>	36
3.3 <i>Determinazione relazione monotopica tra le due fasi</i>	37
Sintesi sali tra serina ed acido ossalico	42

<i>4.1 Sintesi allo stato solido</i>	42
<i>4.2 Risoluzione strutturale e raffinamento da polveri⁽⁵⁾</i>	43
<i>4.3 Sintesi di sali di serina e acido ossalico</i>	43
<i>4.4 Descrizione strutture cristalline</i>	48
Sintesi di derivati del glucosio per il controllo del processo di cristallizzazione	52
<i>5.1 Risultati e discussione</i>	53
<i>5.2 Sezione sperimentale</i>	56
Sezione sperimentale	59
Appendice	61
Bibliografia	64

Introduzione

1.1 Crystal Engineering

La sfida più affascinante nell'ambito dell'ingegneria cristallina è la progettazione e la razionalizzazione di metodi di sintesi di solidi in cui molecole o ioni sono aggregati in maniera predefinita. Il termine *crystal engineering* fu coniato per la prima volta nel 1971 da Schmidt in relazione alla reazione di fotodimerizzazione dell'acido cinnamico cristallino. Nell'approccio supramolecolare i cristalli sono visti come *networks* di interazione tra mattoni molecolari "*building blocks*" atti a costruire un'unica macromolecola finale. Le interazioni intermolecolari permettono al sistema nel suo insieme di svolgere una funzione che le molecole prese singolarmente non svolgono: "*gli atomi sono lettere, le molecole sono parole, le supermolecole sono frasi*" (Lehn). Nelle strutture cristalline sono presenti ricorrenti motivi che prendono il nome di sintoni molecolari. La Cambridge Structural Database viene utilizzata per identificare questi sintoni.

1.2 Polimorfismo

Il termine polimorfismo (dal greco: *poly* = più e *morph* = forma) indica la possibilità che una stessa sostanza si presenti in forme cristalline diverse. Le prime evidenze dell'esistenza del polimorfismo risalgono al 1788 per opera del chimico tedesco Klaproth che prese in esame il polimorfismo del carbonato di calcio (calcite, aragonite e laterite). A causa dell'esistenza diffusa di sistemi polimorfici provocatoriamente McCrone afferma che il numero dei polimorfi conosciuti di un determinato composto è proporzionale al tempo, agli sforzi e quindi ai soldi investiti nella ricerca. Un composto

che presenta più strutture dovute a differenze conformazionali viene identificato con il nome di polimorfo conformazionale. Ogni cambiamento di impacchettamento causa un cambiamento geometrico nelle molecole e viceversa. In generale vengono considerati polimorfi tutte le molecole che presentano la medesima struttura in soluzione indipendentemente dal polimorfo da cui esse derivano. In questo modo vengono esclusi sistemi che interscambiano lentamente.

Un solvato è un solido cristallino costituito dall'insieme di più molecole di cui almeno una è del solvente (liquido a temperatura ambiente).

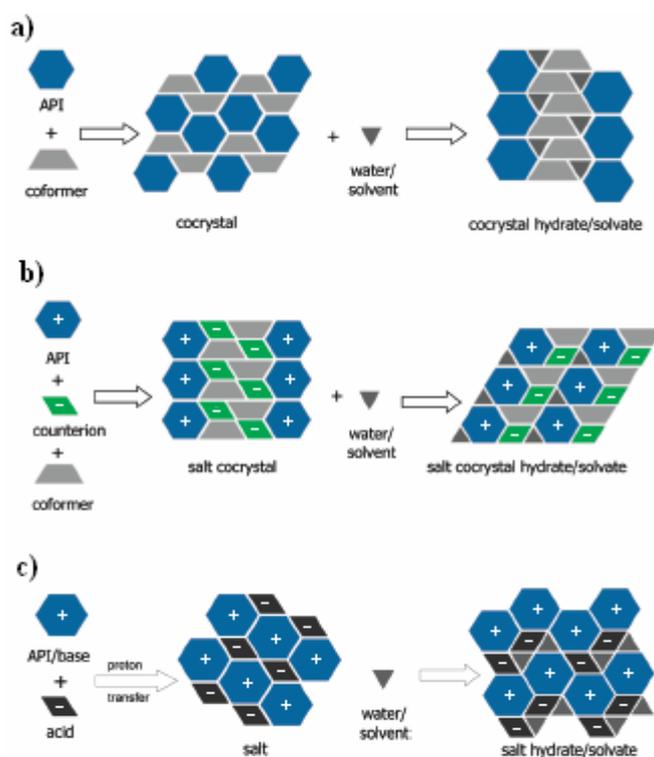


Figura 1. Schematica rappresentazione della formazione di a) cocristalli, b) cocristalli Sali e c) sali e relative idratazioni.

In maniera differente nei cocristalli l'aggregazione è data da composti che sono tutti solidi a temperatura ambiente. Negli ultimi 20 anni il numero delle pubblicazioni nell'ambito della sintesi dei cocristalli è stato in continuo aumento.⁽¹⁾ Comunque solamente nella scorsa decade i cocristalli sono stati oggetto di studio in ambito farmaceutico. La possibilità di alterare le proprietà chimico-fisiche di ingredienti farmacologicamente attivi (API) senza comprometterne l'integrità strutturale ha aperto nuovi scenari nelle strategie di mercato.

Storicamente la formazione di sali costituisce il primo approccio utilizzato per migliorare le proprietà fisiche di un farmaco. È stato stimato che più della metà delle medicine in commercio vengono somministrate sotto forma di sali.⁽²⁾ La loro maggior limitazione è dovuta al fatto che l'API deve avere almeno un sito con un gruppo funzionale acido o basico. L'attenzione riservata ai cocristalli, costituiti da interazioni reversibili e non covalenti, è dovuta ad un numero elevato di molecole non tossiche con cui la molecola di API può legarsi.⁽³⁾

1.3 Aspetti termodinamici e cinetici dei cocristalli

Dal punto di vista termodinamico le relazioni che legano i polimorfi sono divise in due classi: enantiotropica e monotropica. Due polimorfi enantiotropici sono in grado di interconvertire ad una certa temperatura attraverso una transizione di fase solido-solido, mentre nei monotropici l'interconversione non è possibile prima della temperatura di fusione. Spesso però la possibilità di ottenere polimorfi è ostacolata da fattori cinetici. Per evitare questo una buona analisi di screening dovrebbe essere eseguita utilizzando più metodi di sintesi possibili. In generale esistono due grandi gruppi di strategie che corrispondono a quelle in soluzione e allo stato solido.

La sintesi in soluzione è governata da fenomeni quali velocità di nucleazione e di accrescimento. La natura ed il grado di polarità del solvente, il grado di sovrassaturazione del soluto, la velocità di evaporazione o raffreddamento sono le principali combinazioni di grandezze che vengono valutate. Ulteriore diversificazione può avvenire favorendo eteronucleazioni. La polvere, contaminante universale, è indubbiamente il più comune fra tutti. In letteratura sono presenti interessanti esempi di crescite cristalline di determinati polimorfi mediante meccanismi epitassiali o con l'ausilio di polimeri. In laboratorio è possibile lavorare in condizioni di elevate sovrassaturazione, eliminare fenomeni di turbolenza e convezione eseguendo cristallizzazioni in capillari. Altri metodi sono le nucleazioni favorite da ultrasuoni e da laser non fotochimici.

La sintesi allo stato solido può essere eseguita mediante l'ausilio di micromolini o per semplice macinazione su mortaio. I risultati di questa ultima dipendono dall'operatore a causa delle diverse energie locali (pressione e temperatura) indotte.

1.4 Proprietà chimico-fisiche dei cocristalli

Proprietà chimico-fisiche come cristallinità, punto di fusione, solubilità, dissoluzione e stabilità sono importanti parametri che vengono valutati negli API prima del loro passaggio a test clinici.

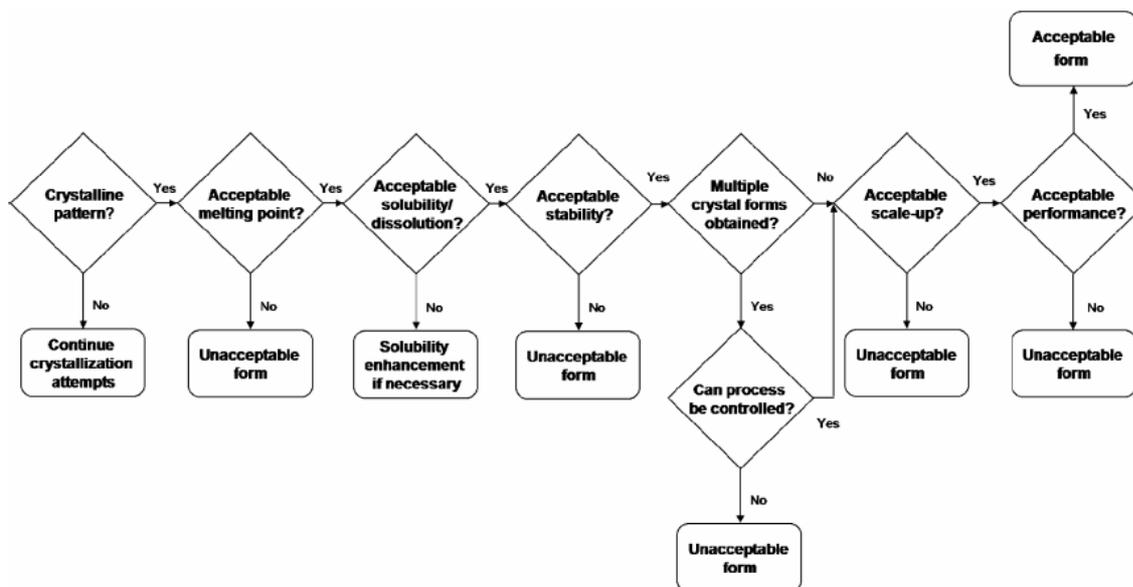


Figura 2. Diagramma a flusso per la scelta del miglior cocristallo. Nella prima fase dello screening vengono valutati i parametri fisici cui segue la verifica dell'applicabilità a livello industriale (scale-up).⁽⁵⁾

Qui di seguito sono descritte alcune delle grandezze valutate nel processo di screening, in particolare la temperatura di fusione uno degli oggetti di studio della tesi.

Temperatura di fusione

Il punto di fusione di una sostanza, proprietà fisica fondamentale, corrisponde alla temperatura in cui la fase solida e quella liquida sono in equilibrio ad una determinata pressione. L'analisi DSC risulta essere una tecnica vantaggiosa rispetto ad un apparato standard (metodo di Kofler) poiché permette di determinare anche il calore caratteristico della trasformazione osservata. Inoltre nel caso di misurazioni perfettamente riproducibili, è possibile ricavare l'entropia di fusione.

Sfortunatamente, la correlazione tra la struttura molecolare e temperatura di fusione è un campo di difficile predizione poiché risultato del contributo di diversi fattori come l'arrangiamento delle molecole dentro alla struttura cristallina, la simmetria della molecola, le interazioni intermolecolari e l'energia conformazionale delle molecole. La situazione diventa più complicata quando vengono studiati sistemi multicomponenti come nel caso dei cocristalli a causa della loro reciproca perturbazione. Secondo una ricerca fatta su 50 strutture cristalline di cocristalli⁽⁵⁾ il 51% fonde ad una temperatura compresa tra quella dei due componenti, il 39 % al di sotto di quella del componente più bassofondente, il 6% ad una temperatura superiore a quella del componente altobollente

ed infine il 4% ad una temperatura coincidente ad una dei due componenti. La conoscenza della struttura tridimensionale è un requisito fondamentale nel caso si voglia giustificare andamenti di temperature di fusione in serie omologhe. Un esempio di successo è dato dalla cocristallizzazione della dipiridina con ibuprofen, flurbiprofen e aspirina⁽⁵⁾ che porta alla sintesi di 4 cocristalli nel rapporto stechiometrico 2:1 API/coformer (ibuprofen)₂(4-4'-dipiridina), (flurbiprofen)₂(4-4'-dipiridina), (*trans*-1,2-bis(4-piridil)etilene)₂(4-4'-dipiridina) e (aspirina)₂(4-4'-dipiridina). Infatti, nei primi tre esempi riportati, l'impacchettamento molecolare a lisca di pesce porta ad avere temperature di fusione più alte rispetto ai valori dei reagenti di partenza. La struttura a canali in (aspirina)₂(4-4'-dipiridina), caratterizzata da un basso valore del coefficiente di impacchettamento, è individuata come la causa della minor temperatura di fusione rispetto a quella del *coformer* e dell'API.

Stabilità chimica e fisica

È indubbiamente il parametro più studiato. In particolare il farmaco viene sottoposto a prove termiche, di umidità, stabilità chimica e in soluzione. Alcune prove vengono fatte in condizioni estreme rispetto a quelle in cui il farmaco viene normalmente stoccato. In questo modo si riesce ad ottenere informazioni in tempi brevi. Le prove di umidità vengono eseguite in speciali camere ad umidità relativa controllata. La stabilità in soluzione viene definita come la capacità dei componenti del cocristallo di rimanere in soluzione senza cristallizzare. A seconda dell'utilizzo del cocristallo le prove possono essere eseguite in acqua, tamponi, fluidi gastrici o intestinali simulati.

Solubilità e biodisponibilità

Una delle principali ragioni per il grande interesse dei cocristalli in campo farmaceutico è quella di incrementare o ridurre la solubilità di composti poco solubili. Quando il cocristallo risulta molto più solubile dell'API di partenza dal punto di vista termodinamico, dovremmo osservare la dissoluzione del primo a favore della precipitazione del secondo.

Questo renderebbe inutile lo sforzo di rendere il farmaco più solubile attraverso la cocristallizzazione. Per motivi cinetici però non essendo la precipitazione immediata la concentrazione dell'API passa attraverso un massimo. I tempi di precipitazione devono

quindi essere paragonabili a quelli di assorbimento nell'intestino.

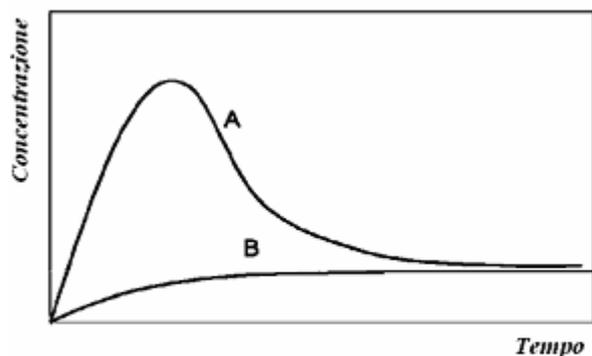


Figura 3. Andamento solubilizzazione API nel tempo nel caso somministrato puro (A) o come cocristallo più solubile (B).

La biodisponibilità è una misura della velocità con cui un medicinale entra in circolo. Un esempio di successo è dato dalla cocristallizzazione di acido emitartarico con L-883555 somministrato per via orale a quattro scimmie nella dose di 3 mg/Kg.⁽⁶⁾ Prelievi del sangue nel tempo hanno rivelato una biodisponibilità dell'API di circa 15 volte superiore.

1.5 Progetto e obiettivi della tesi

L'elaborato è incentrato sulla sintesi e caratterizzazione di cocristalli molecolari ed il successivo studio delle loro proprietà chimico fisiche. Il lavoro è suddiviso in 4 capitoli. In un recente lavoro sullo studio di cocristalli di α,ω -alcandicarbossilici con dipiridine⁽⁷⁾ è emerso che è possibile mantenere o invertire l'andamento dell'alternanza dei punti di fusione rispetto a quella degli acidi puri variando il numero delle unità di CH₂ della base.⁽⁵⁾ In particolare utilizzando la 1,2-bis(4-piridil)propano (BPP), contenente un numero dispari di gruppi CH₂, l'andamento dei punti di fusione è invertito mentre è conservato utilizzando la 1,2-bis(4-piridil)etano (BPA) costituito da un numero pari di CH₂. Nel primo progetto viene riproposto questo studio utilizzando pirimidina e pirazina in cui gli atomi di azoto sono separati rispettivamente da un numero pari (2) e dispari (1 o 3) di unità di CH dell'anello aromatico.

Il terzo capitolo tratta della struttura cristallina del polimorfo β dell'acido undecandioico che viene relazionata con quella della fase α attraverso diverse tecniche analitiche investigative.

Il terzo progetto è incentrato sulla cristallizzazione di sali tra l'acido ossalico e la serina utilizzata in forma enantiomericamente pura o racema. Il lavoro mette in rilievo come l'influenza della strategia di sintesi utilizzata sia decisiva per l'ottenimento di un

determinato polimorfo.

Infine nel capitolo 4 viene descritta la sintesi molecolare e la caratterizzazione di derivati metilati del glucosio. Il grado di metilazione del glucosio porta alla formazione di molecole con diversa capacità di formare legami ad idrogeno potenzialmente adatte per ottenere cristalli *tailor made*. I primi tre progetti sono stati realizzati presso il laboratorio di Crystal Engineering del Dipartimento di Chimica “G.Ciamician” mentre l’ultimo lavoro è stato eseguito presso il Dipartimento di Chimica dell’università di Cork (*University College Cork, UCC*).

Alternanza della temperatura di fusione di cocristalli di acidi α,ω -alcandicarbossilici con pirimidina

2.1 Un'odissea attraverso 120 anni di ricerca

La prima pubblicazione relativa all'osservazione dell'alternanza dei punti di fusione risale al 1877 per le serie omologhe di acidi α,ω -alcandicarbossilici e acidi grassi.⁽¹⁾ Baeyer profeticamente sottolineava il grande interesse che avrebbe riscontrato il fenomeno dell'influenza del numero di atomi di carbonio delle molecole costituenti sulle loro proprietà termodinamiche: *"a law which would tell that in a homologous series a compound with odd number of carbons atoms has a relatively lower melting point than those with an even number would have considerable interest in molecular physics and ask for investigations if the crystal form, solubility etc., are correlated with the number of carbon atoms"*.

Il fenomeno dell'alternanza fu successivamente osservato nella serie degli n-alcani, il cui studio strutturale ha dovuto attendere molti anni perché ostacolato dalla difficoltà di dover fare raccolte a bassa temperatura a causa della loro temperatura di fusione. In questa serie l'alternanza dei punti di fusione è direttamente correlata a quella della densità dei cristalli: gli alcani

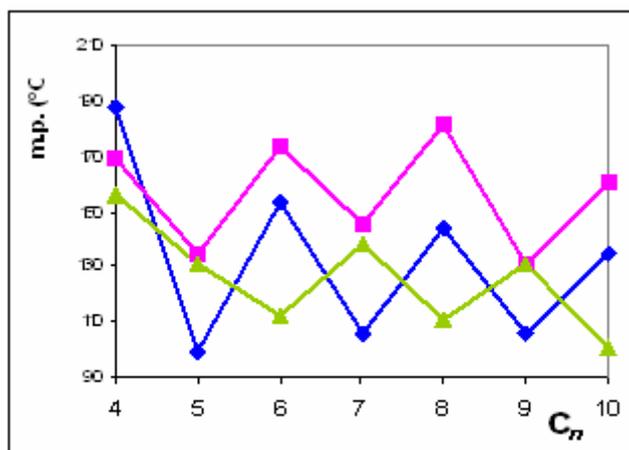


Figura 1. Temperatura di fusione di acidi α,ω -alcandicarbossilici (■) e dei loro adotti con BPP (▲) e BPA (◆).

dispari hanno sistematicamente una densità più bassa rispetto a quelli pari (Fig 2a-b).

In accordo con la generalizzazione di Larsson⁽²⁾ questo è dovuto ad un contatto non ottimale tra i gruppi metile terminali negli alcani dispari. Diversamente, negli alcani con n pari, entrambi i due gruppi metile adottano contatti energeticamente favorevoli. L'origine dell'effetto è stata razionalizzata sulla base di semplici modelli geometrici che descrivono l'impaccamento di parallelogrammi (rappresentanti i centrosimmetrici alcani pari) e di trapezoidi (rappresentanti la simmetria C_2 degli alcani dispari). L'effetto pari-dispari del numero di atomi di carbonio è stato descritto per alcune serie omologhe di derivati terminali di n -alcani quali α,ω -alcandiammine,⁽³ⁱ⁾ α,ω -alcandinitrili,⁽³ⁱ⁾ α,ω -alcanditioli.⁽³ⁱⁱ⁾ Nel caso delle serie omologhe di α,ω -alcanditioli (n da 2 a 10) e delle α,ω -alcandiammine (n da 3 a 12) le differenze degli impacchettamenti cristallini sono il principale motivo della loro alternanza. Negli ultimi anni si è registrato un crescente interesse per lo studio di questo fenomeno nei cocristalli. Le alterazioni chimico-fisiche indotte da cocristallizzazione possono portare a sorprendenti inversioni nell'alternanza dei punti di fusione. Nella cocristallizzazione degli acidi α,ω -alcandicarbossilici con dipiridine è possibile mantenere o invertire l'andamento dell'alternanza dei punti di fusione rispetto a quella degli acidi puri variando il numero delle unità di CH_2 della base.⁽⁵⁾ In particolare utilizzando la 1,2-bis(4-piridil)propano (BPP), contenente un numero dispari di gruppi CH_2 , l'andamento dei punti di fusione è invertito mentre è conservato utilizzando la 1,2-bis(4-piridil)etano (BPA) costituito da un numero pari di CH_2 (fig. 1).

2.2 Alternanza punti di fusione in acidi α,ω -alcandicarbossilici

Gli acidi α,ω -alcandicarbossilici sono composti organici di formula generale $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{n-2}\text{COOH}$ dove n è il numero di atomi di carbonio. Sono presenti in atmosfera sotto forma di aerosol originati da fotoossidazioni di composti biogenetici o antropogenetici.⁽⁶⁾ Cicloalcheni come ciclopentene e cicloesene presenti nel gasolio sono considerati un potenziale precursore degli acidi dicarbossilici con n compreso tra 3 e 6 unità. Invece, precursori biogenetici includono olefine alifatiche e acidi carbossilici insaturi. Per esempio l'acido oleico e linoleico delle piante sono i precursori dell'acido suberico e azelico. La ripartizione degli acidi dicarbossilici tra la fase gas e quella

particellare è governata da parametri termodinamici come la pressione di vapore che presenta un andamento alterno inverso rispetto a quello dei punti di fusione e dell'entalpia molare di vaporizzazione.⁽⁶⁾

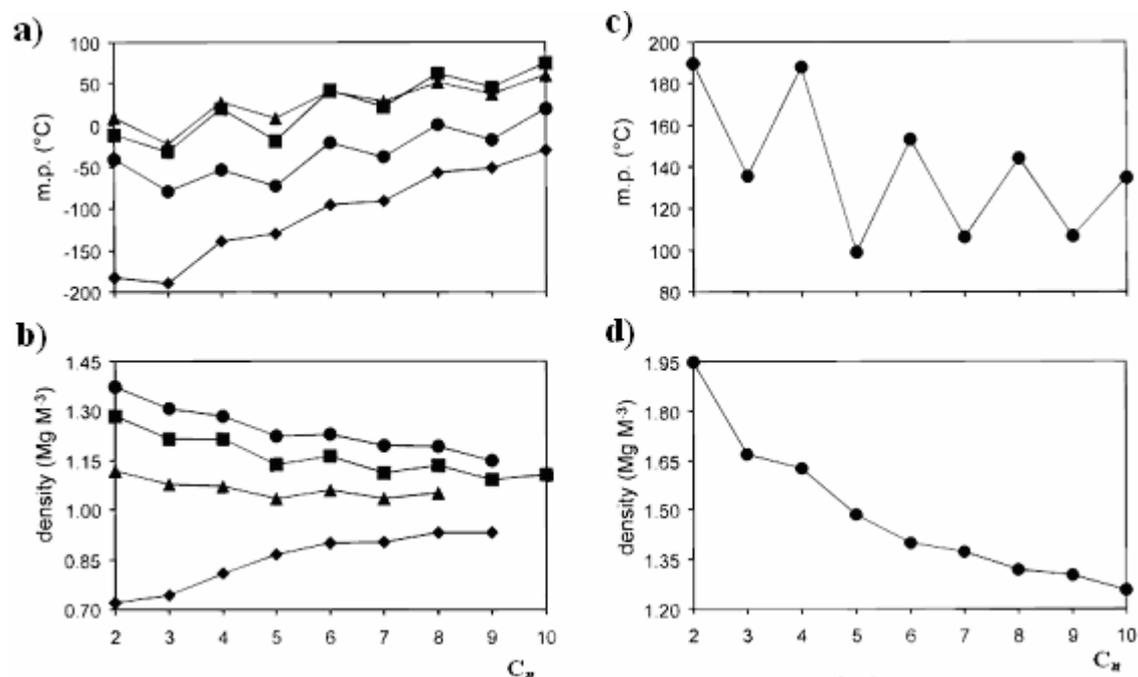


Figura 2. Alternanza a) temperatura di fusione e b) densità in n-alcanti (♦), ditioli (●), dioli (■) e diammine (▲): i membri pari presentano temperatura di fusione e densità più elevata comparata a quella dei dispari. Alternanza c) temperatura di fusione e d) densità nei diacidi: i membri dispari con n maggiore di 5 presentano una temperatura di fusione più bassa e densità più elevata rispetto a quelli pari.⁽⁷⁾

L'alternanza dei punti di fusione degli acidi carbossilici è stata spiegata ancora una volta utilizzando semplici modelli geometrici.⁽⁷⁾ Precedentemente Robeston⁽⁸⁾ avanzò l'ipotesi, successivamente smentita, che le più basse temperature di fusione dei membri pari fossero dovute ad una alternanza della lunghezza C-C all'interno delle molecole. Sorprendentemente le densità delle strutture presentano una alternanza che è "inversa" a quella dei punti di fusione (Fig.2c-d).

C_n	2 (α -form)	3 (β -form)	4 (β -form)	5 (β -form) ^b	6	7 (α -form)	7 (β -form)	8	9 (α -form) ^c	9 (β -form)	10
cryst. syst.	orthorhombic	triclinic	monoclinic	monoclinic	monoclinic	monoclinic	monoclinic	monoclinic	monoclinic	monoclinic	monoclinic
space group	$Pbca$	$P1$	$P2_1/c$	$C2/c$	$P2_1/c$	$P2_1/c$	$C2/c$	$P2_1/c$	$P2_1/c$	$C2/c$	$P2_1/c$
a (Å)	6.5594(5)	5.1626(6)	5.5261(4)	12.968(3)	7.3712(2)	5.6482(4)	17.6631(11)	8.980(4)	5.67	22.593(2)	10.9936(10)
b (Å)	6.0940(5)	5.3452(6)	8.8807(76)	4.8296(12)	5.1540(2)	9.6538(6)	4.7890(3)	5.0630(14)	9.61	4.7804(5)	4.9858(5)
c (Å)	7.8524(6)	8.4162(12)	5.1051(4)	9.982(2)	10.1449(4)	16.0217(11)	9.8882(7)	10.106(3)	27.39	9.8445(10)	10.1403(10)
α (deg)	90	108.516(2)	90	90	90	90	90	90	90	90	90
β (deg)	90	101.603(2)	91.490(2)	96.872(6)	112.360(2)	108.018(1)	105.612(2)	98.18(4)	136.83	109.934(2)	90.834(2)
γ (deg)	90	95.954(1)	90	90	90	90	90	90	90	90	90
Z	4	2	2	4	2	4	4	2	4	4	2
V (Å ³)	313.88(4)	213.84(5)	250.45(3)	620.7(3)	356.44(2)	830.77(10)	805.57(9)	454.8(3)	1021.1	999.5(2)	555.75(9)
D_{calc} (mg/m ³)	1.905	1.616	1.566	1.414	1.362	1.281	1.321	1.272	1.224	1.251	1.209
C_g^{*d}	0.791	0.725	0.745	0.704	0.696	0.673	0.693	0.682	0.654	0.687	0.669

Tabella 1. Dati cristallografici acidi α,ω -alcandicarbossilici raccolti alla temperatura di 298 K.

L'analisi cristallografica dei diacidi rivela che quelli con $Cn \geq 5$ cristallizzano nel gruppo spaziale $P2_1/c$ per i membri pari e $C2/c$ per le forme β di quelli dispari (tab. 1). Le proprietà isostrutturali delle due serie determinano l'allungamento solo del lato della cella lungo l'asse cristallografico a parallelo alle catene di acido.

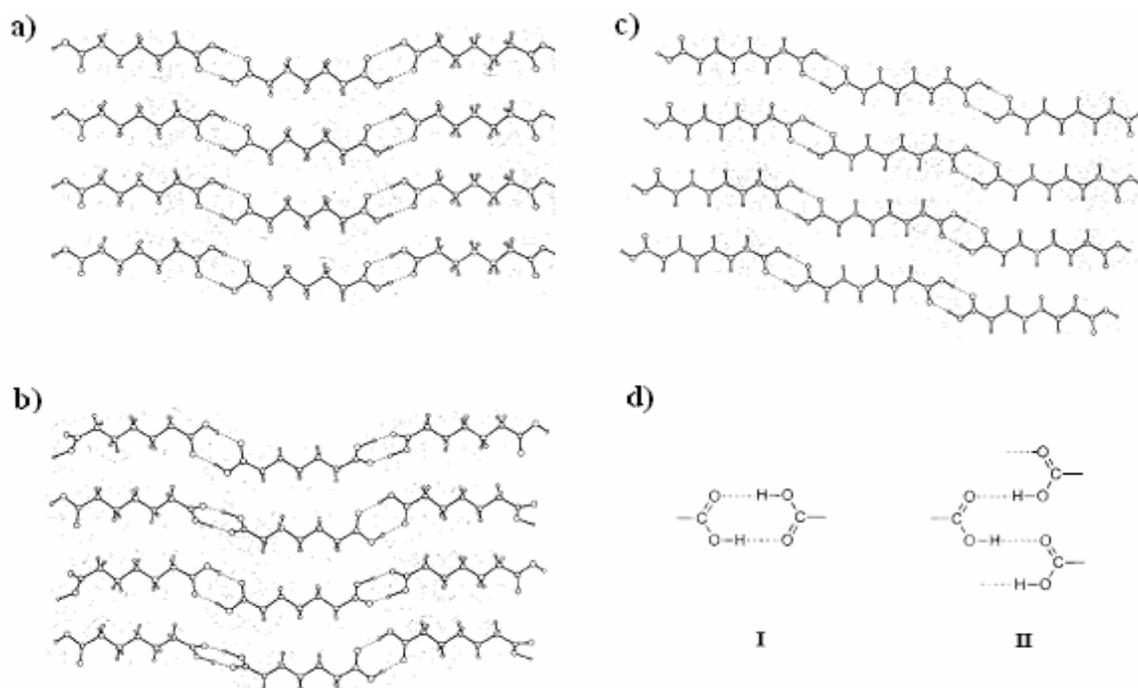


Figura 3. Struttura cristallina: a) acido pimelico polimorfo α , b) acido pimelico polimorfo β e c) acido suberico. d) auto-riconoscimento dei gruppi carbossilici.

Le molecole degli acidi pari con $Cn \geq 6$ giacciono su un centro di inversione a causa della loro conformazione *trans*. Le strutture sono costituite dalle catene di acido in cui è presente la infinita ripetizione di anelli $R_2^2(8)$ di dimeri di gruppi carbossilici.⁽⁸⁾ Le catene adiacenti si aggregano attraverso interazioni idrofobiche dei gruppi metilenici. Gli acidi dispari cristallizzano in due fasi distinte generalmente indicate con α e β . Le molecole di acido sono bisecate da un asse cristallografico C_2 nel polimorfo β mentre in quello α occupano posizioni generali. In maniera differente dai membri pari, i due gruppi carbossilici di ogni molecola di acido dispari non giacciono nello stesso piano, ma in due formanti un angolo diedro di circa 60° . La differenza tra i due polimorfi della serie degli acidi dispari è dovuta al diverso valore dell'angolo presente tra il gruppo carbossilico e la catena della molecola. A causa della loro conformazione distorta le molecole degli acidi dispari presentano alte energie che vengono rilasciate nei fenomeni

di fusione, sublimazione o dissoluzione abbassando la temperatura di fusione, l'entalpia di sublimazione e il calore di soluzione.

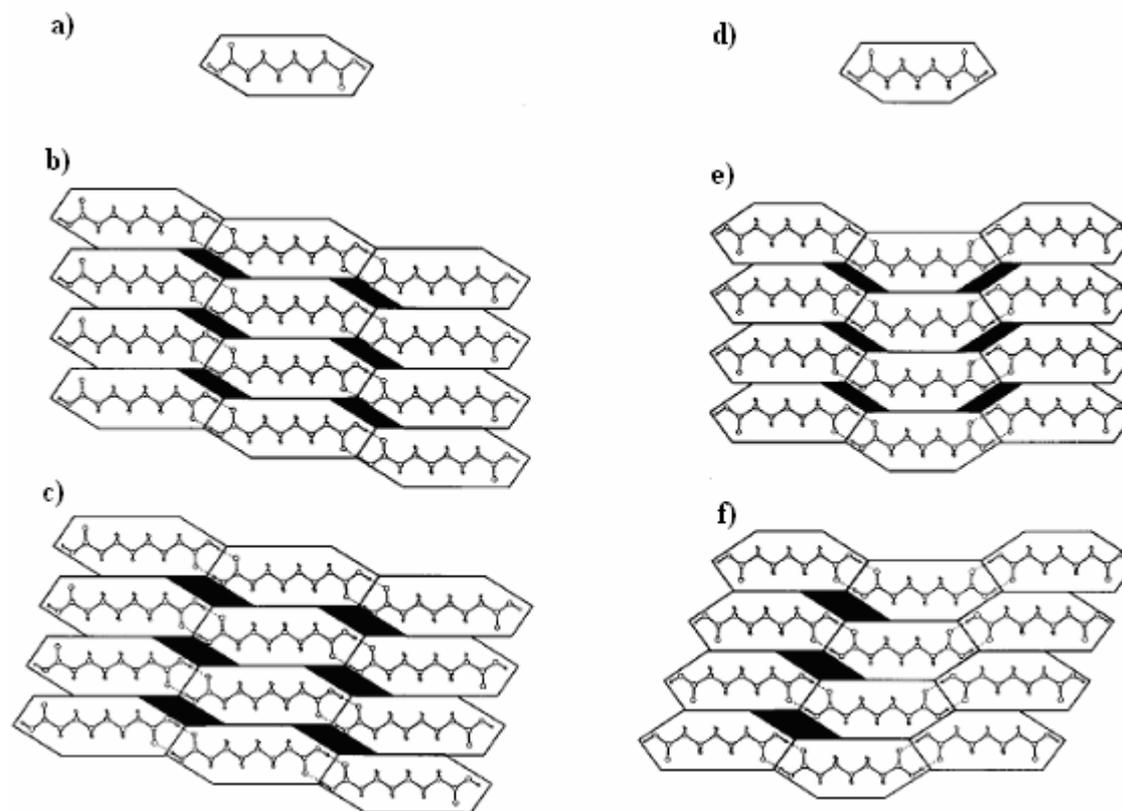


Figura 4. Sequenze ideali di impacchettamento delle molecole di acido suberico (sinistra) e pimelico (destra).

Attraverso modelli di connettività che vedono la forma dei membri pari costituita da un rettangolo mentre quella dei dispari da un trapezoide viene spiegato perché il dimorfismo e la torsione angolare dei due gruppi carbossilici sia presente solo negli acidi dispari. Studiando il miglior impacchettamento geometrico possibile, valutato esclusivamente minimizzando gli spazi vuoti, si giunge alle strutture rappresentate in figura 4b. Nella serie dei membri pari la vicinanza forzata tra i gruppi carbossilici di catene adiacenti comporterebbe la presenza di forti forze repulsive. Per minimizzare tali repulsioni è presente uno sfasamento delle catene lungo la loro direzione di propagazione (fig. 4c). Inoltre le catene sono ruotate rispetto al piano principale corrispondente a quello della pagina. Nella serie dei membri dispari eventuali scorrimenti delle catene lungo il piano principale accentuerebbero in maniera asimmetrica la repulsione dei gruppi carbossilici adiacenti che sono quindi ruotati (fig. 3a,b). In questo caso l'energia viene minimizzata in due possibili arrangiamenti infatti i

dimeri dei gruppi carbossilici nell'incolonnamento perpendicolare alla catena si dispongono in maniera parallela (polimorfo β) o inclinata (polimorfo α).

2.3 Cocristallizzazione di acidi α,ω -alcandicarbossilici e pirimidina

Scopo di questo progetto è la sintesi, caratterizzazione e lo studio dell'andamento delle temperature di fusione di addotti tra acidi α,ω -alcandicarbossilici di lunghezza variabile $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{n-2}\text{COOH}$ ($n = 2-12$) con la pirimidina $\text{C}_4\text{N}_2\text{H}_4$ (**1**). Tutti i composti sono stati sintetizzati in rapporto stechiometrico 1:1 (**1**·**Cn**).

La pirimidina a temperatura ambiente è liquida (mp 21°C, bp 123°C). Il suo utilizzo in eccesso (2 equivalenti) facilita la sintesi allo stato solido mediante vibromulino poiché in parte ricopre la funzione di solvente. L'alta volatilità di questa sostanza porta ad una facile disgregazione dei cristalli ottenuti. Questo problema è stato superato conservando i cristalli ottenuti da soluzione in frigorifero senza mai portarli a secchezza. Infine, come si può osservare dalla tabella 1, la maggior parte delle raccolte è stata effettuata a basse temperature (150 o 200 K).

I diffrattogrammi da polvere ottenuti sono stati confrontati con quelli calcolati dai dati di diffrazione su cristallo singolo e con i corrispettivi diffrattogrammi dell'acido puro. A titolo esemplificativo in figura 5 viene riportato il confronto dei diffrattogrammi di **1**·**C2**.

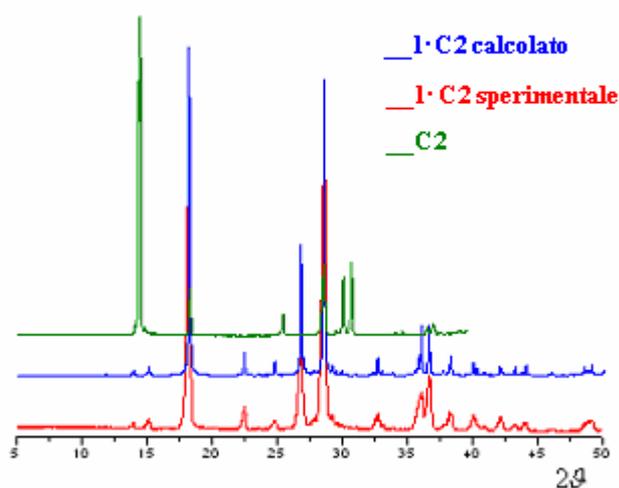


Figura 5. Esempificazione confronto diffrattogrammi di **1**·**C2**.

In questo caso abbiamo un'ottima sovrapposizione tra il diffrattogramma calcolato e quello sperimentale poiché entrambi si riferiscono alla stessa temperatura. Negli altri casi si presentano dei leggeri spostamenti a causa dell'anisotropa espansione dei reticoli cristallini. I prodotti ottenuti da soluzione si presentano nella medesima fase di quelli ottenute per macinazione.

2.4 Cocristalli o sali?

È importante precisare che non c'è correlazione tra l'alternanza delle temperature di fusione e la natura di cocristallo o di sale della serie di addotti. Questo è quanto è emerso in uno studio dei prodotti di cristallizzazione tra acidi α,ω -alcandicarbossilici e DABCO.⁽⁹⁾ La discriminazione tra una sale molecolare e un cocristallo si basa sulla localizzazione della posizione dell'atomo di idrogeno lungo il legame O \cdots N. E' stato osservato che l'utilizzo di differenti tecniche di analisi possono portare a risultati contrastanti come nel caso della cristallizzazione di **C6** con DABCO.⁽⁹⁾ La diffrazione da raggi X infatti rivela la presenza di un sale mentre l'analisi NMR allo stato solido indica la presenza di un cocristallo. Il risultato dell'analisi è quindi influenzato dalla scala dei tempi della tecnica investigativa utilizzata.

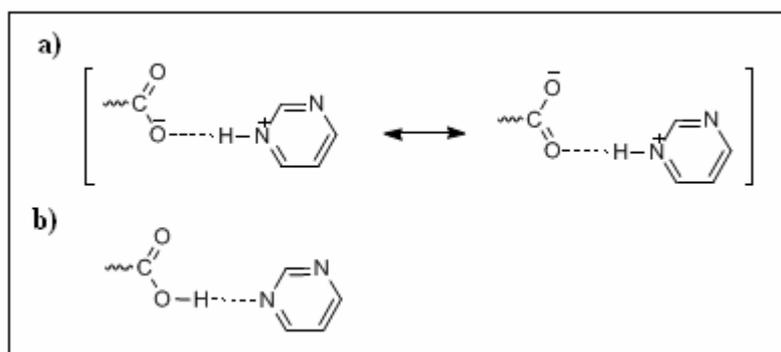


Figura 6. Interazione intermolecolare tra pirimidina e un generico gruppo carbossilico nel caso di a) sali molecolari e b) cocristalli. La discriminazione tra i due tipi di interazione si basa sulla localizzazione della posizione dell'atomo di idrogeno lungo il legame O \cdots N.

Nella risoluzione strutturale degli addotti **1·Cn**, gli atomi di H_{OH} sono stati localizzati sperimentalmente mentre gli idrogeni dei gruppi metilenici sono stati disposti a modello.

Gli elementi che sono stati valutati per stabilire la natura di sale o di cocrystallo dei prodotti sintetizzati sono:

- studio della mappa di Fourier;
- determinazione distanze interatomiche N \cdots O;
- determinazione lunghezze di legame C-O e relativo confronto con quella dei acidi puri,
- confronto dei valori delle pka degli acidi dicarbossilici con quello della pirimidina,
- valutazione calcoli computazionali ottenuti utilizzando il set base RHF 6-31G di Spartan.⁽¹⁰⁾

Lo studio della mappa differenziale di Fourier permette di delineare le differenze di distribuzione elettronica degli atomi quando sono legati nelle molecole rispetto a quando sono isolati.

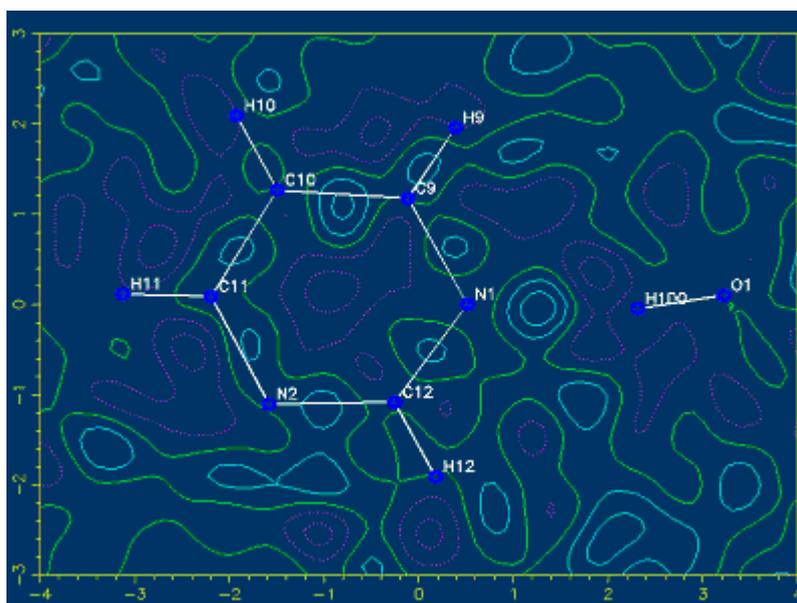


Figura 7. Mappa differenziale di Fourier di **1·C8** determinata lungo il piano su cui giace la molecola di pirimidina. Le linee di isodensità elettronica in verde e celeste delineano zone ad alta densità di carica elettronica. Le linee viola circoscrivono zone di bassa densità elettronica.

Questo comporta la presenza di massimi di densità elettronica lungo i legami covalenti tra gli atomi (figura 7). La natura di cocrystallo è stata confermata dall'assenza di carica elettronica lungo l'asse COOH \cdots N per la maggior parte degli addotti. La presenza di carica indica che il protone è distribuito in due minimi di energia. Nel caso di **1·C8** la presenza di una carica locale lungo l'asse COOH \cdots N non viene attribuita ad una

eventuale occupazione parziale del protone poiché molto bassa rispetto agli altri valori individuati nella struttura.

Le distanze atomiche N···O di **1·C_n** cadono in uno stretto intervallo compreso tra 2.643(2) e 2.757(6) Å (tabella 3). Le distribuzioni delle distanze interatomiche N···O nel caso di sali e di cocristalli sono rappresentate nei due istogrammi di figura 8 (ricerca su *Cambridge Structural Database CSD*). Entrambe le distribuzioni sono compatibili con le distanze interatomiche N···O degli adotti **1·C_n** impedendo di discriminare tra sale e cocristallo.

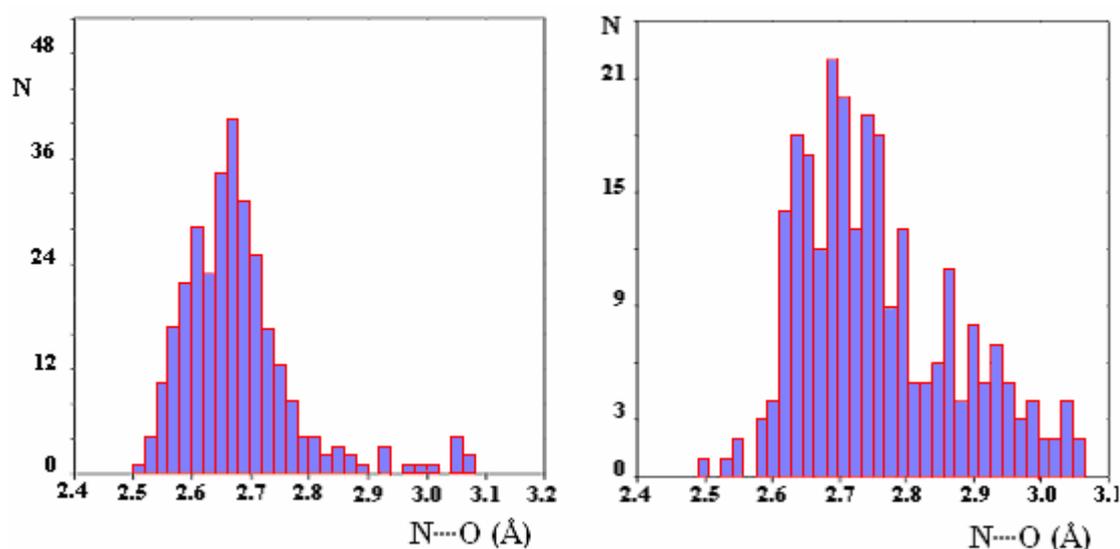


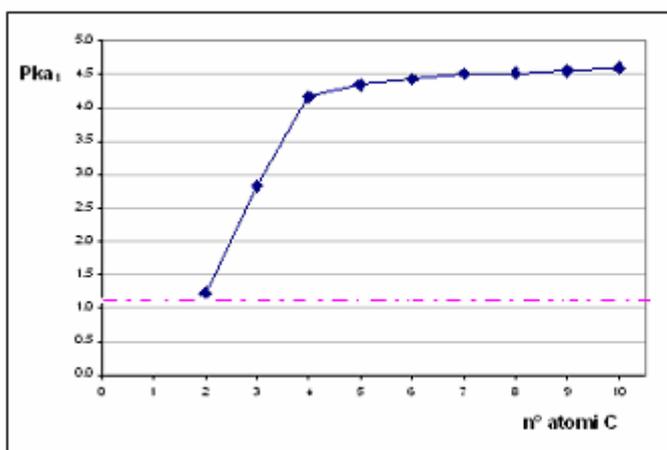
Figura 8. Ricerca su CSD: comparazione distanza N···O nei cocristalli (istogramma di destra) e nei sali (istogramma di sinistra).

Le lunghezze dei legami C-O misurate sono riportate in tabella 3. I rapporti delle coppie di lunghezze riferite allo stesso atomo di carbonio sono quelle caratteristiche del gruppo carbossilico. Invece, in presenza del gruppo carbossilato le differenze tra le due lunghezze di legame sarebbero minime a causa della delocalizzazione della carica negativa.

I valori delle costanti di dissociazione acida di **C_n** aumentano all'aumentare della lunghezza della catena ($n-2$). **1·C₂** presenta il valore di pK_{a1} più basso (1.27 a 25°C) della serie dei diacidi ma comunque maggiore rispetto a quello della pirimidina (1.10 a 25°C). Quindi la pirimidina costituisce una base più debole di qualsiasi base coniugata di **C_n**. È importante sottolineare che solo quando le differenze tra le costanti di dissociazione sono elevate si possono fare valutazioni sicure (caso degli adotti con $C_n \geq 4$).

Composto	N...O (Å)	C—O (Å)	C—O (Å) acido puro
1-C2	N ₁ ...O ₂ 2.643(2)	C ₁ —O ₁ 1.202(3)	1.208
		C ₁ —O ₂ 1.307(2)	1.306
1-C4	N ₁ ...O ₁ 2.701(1) N ₃ ...O ₄ 2.703(4)	C ₇ —O ₁ 1.326(3)	1.309
		C ₇ —O ₂ 1.201(7)	1.218
		C ₁₀ —O ₃ 1.192(4)	
		C ₁₀ —O ₄	
1-C5	N ₁ ...O ₄ 2.715(2) N ₂ ...O ₂ 2.754(2)	C ₁ —O ₁ 1.208(4)	1.229
		C ₁ —O ₂ 1.332(8)	1.308
		C ₅ —O ₃ 1.203(7)	
		C ₅ —O ₄ 1.333(4)	
1-C6 II	N ₁ ...O ₄ 2.715(4) N ₂ ...O ₂ 2.727(6)	C ₃ —O ₁ 1.312(2)	1.223
		C ₃ —O ₂ 1.189(3)	1.295
		C ₆ —O ₃ 1.191(2)	
		C ₆ —O ₄ 1.310(1)	
1-C7	N ₁ ...O ₁ 2.731(2) N ₂ ...O ₃ 2.700(3)	C ₁ —O ₁ 1.334(4)	1.299
		C ₁ —O ₂ 1.203(4)	1.234
		C ₇ —O ₃ 1.318(2)	
		C ₇ —O ₄ 1.206(5)	
1-C8	N ₁ ...O ₁ 2.708(1) N ₂ ...O ₄ 2.710(5)	C ₄ —O ₁ 1.326(8)	1.295
		C ₄ —O ₂ 1.212(5)	1.230
		C ₈ —O ₃ 1.209(10)	
		C ₈ —O ₄ 1.327(8)	
1-C9	N ₁ ...O ₁ 2.726(4) N ₂ ...O ₃ 2.734(2) N ₃ ...O ₆ 2.713(7) N ₄ ...O ₈ 2.675(3) N ₅ ...O ₁₁ 2.710(2) N ₆ ...O ₉ 2.757(6)	C ₁ —O ₁ 1.333(3)	1.310
		C ₁ —O ₂ 1.202(4)	1.224
		C ₉ —O ₃ 1.325(6)	
		C ₉ —O ₄ 1.207(4)	
		C ₁₀ —O ₅ 1.202(5)	
		C ₁₀ —O ₆ 1.330(2)	
1-C10	N ₁ ...O ₁ 2.726 N ₂ ...O ₄ 2.734	C ₁₈ —O ₇ 1.208(2)	
		C ₁₈ —O ₈ 1.329(2)	
		C ₅ —O ₁ 1.327(3)	1.295
		C ₅ —O ₂ 1.203(3)	1.234
		C ₆ —O ₃ 1.207(3)	
		C ₆ —O ₄ 1.322(4)	

Tabella 3. Distanze atomiche N...O e lunghezze di legame C—O dei composti **1-C2**, **1-C4**, **1-C5**, **1-C6 II**, **1-C7**, **1-C8**, **1-C9**, e **1-C10** determinate attraverso diffrazione di raggi-X su cristallo singolo.



Cn	Pka ₁	Pka ₂
2	1.27	4.27
3	2.83	5.70
4	4.16	5.64
5	4.34	5.41
6	4.43	5.43
7*	4.51	5.41
8*	4.52	5.41
9	4.55	5.41
10	4.59	5.44

Grafico 1. Andamento dei valori di pK_{a1} degli acidi dicarbossilici (in blu) rispetto al valore di quello della pirimidina (tratteggiato in viola).⁽¹¹⁾ **Tabella 2.** Valori di entrambe le costanti di dissociazione acida a 25°C. * misure a 18°C.

Quando le pK_a sono paragonabili altri fattori come gli intorni molecolari dovuti a differenti strutture cristalline possono contribuire in maniera decisiva. Ne è esempio il caso della cristallizzazione di piridina ($pK_a = 5.12$) con acido formico ($pK_a = 4.27$).⁽¹²⁾ Mootz e Wiechert hanno isolato due diverse strutture aventi diversa composizione di piridina e acido formico. Nella fase che deriva da cristallizzazione equimolare dei reagenti non c'è trasferimento protonico contrariamente da quanto si potrebbe dedurre grossolanamente dal confronto delle pK_a . Nell'addotto in cui piridina e acido formico sono nel rapporto 1:4 si osserva invece la formazione del sale.

In letteratura sono presenti calcoli computazionali a favore della formazione di cocristalli ottenuti utilizzando il set base RHF 6-31G di Spartan.⁽¹⁰⁾ Per il calcolo è stato utilizzato l'acido acetico (acido debole $pK_{a1} = 4.75$) e l'acido cloroacetico (acido più forte $pK_{a1} = 2.85$) come molecole modello. I risultati mostrano che non c'è trasferimento protonico. Analogamente, gli addotti costituiti dai diacidi con pK_{a1} maggiore rispetto a 2.85 dovrebbero essere dei cocristalli (rimangono esclusi da queste considerazioni **C2** e **C4**).

Infine, sempre utilizzando il medesimo set di calcolo, è stata determinata la differenza di energia tra l'eterosintone acido-base e l'omosintone degli starting material per entrambi i due acidi modello (fig. 9). Tale $\Delta E_{\text{sintone}}$ costituisce la principale driving force che porta alla cristallizzazione del cocristallo a scapito di quella degli starting material. Il $\Delta E_{\text{sintone}}$ dell'acido cloroacetico (-11.13 Kcal/mol) è maggiore, in termini assoluti, rispetto a quello dell'acido acetico (-9.96 Kcal/mol) in accordo con l'equazione di

Etter:⁽⁸⁾

$$\text{Log}K = c_1 \alpha^H \beta^H + c_2$$

dove c_1 e c_2 sono costanti che dipendono dal solvente mentre α e β sono valori caratteristici della capacità rispettivamente di donare e accettare il legame ad idrogeno dei gruppi funzionali. Ciò che discrimina la differenza di K tra i vari cocristalli è quindi solo α che aumenta all'aumentare della forza acida di Cn .

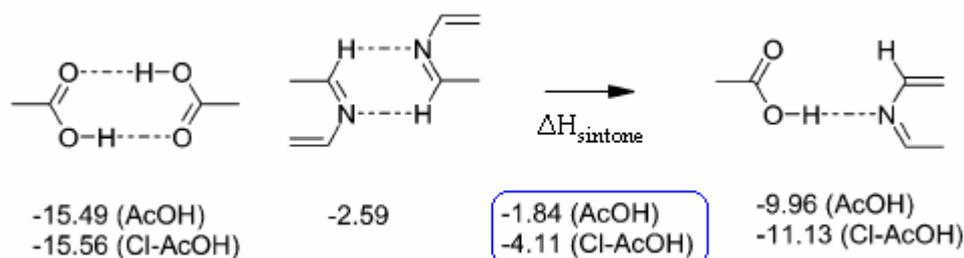


Figura 9. Schema reazione allo stato solido con relative energie dei sintoni (in Kcal/mol) e relativa variazione entalpica delle due molecole modello di acido acetico e cloroacetico (cerchiate in blu).

2.5 Studio andamento dei punti di fusione di $1 \cdot Cn$

Le temperature di fusione determinate mediante analisi DSC rivelano a partire da $1 \cdot C6$ un'alternanza analoga a quella presente negli acidi dicarbossilici Cn (grafico 2). I punti di fusione di $1 \cdot C4$ e di $1 \cdot C5$ rispetto a quelli di $C4$ e di $C5$ costituiscono le uniche anomalie tra i due andamenti. In rosso viene riportata la temperatura di fusione di $1 \cdot C3$ la cui struttura non è stata determinata.

La famiglia di $1 \cdot Cn$ cade nel comune gruppo dei cocristalli che presentano una temperatura di fusione compresa tra quella dei due costituenti.⁽¹³⁾ Il grafico 3 mette in relazione il punto di fusione tra $1 \cdot Cn$ e Cn . La retta in blu corrisponde all'interpolazione lineare di tutti i valori sperimentali. Il coefficiente di correlazione (c.c.) di 0.41 indica che circa il 40% della variabilità del punto di fusione di $1 \cdot Cn$ è attribuibile a quella di Cn . Tale valore risulta essere molto basso principalmente a causa dell'alto punto di fusione di $1 \cdot C5$. Infatti, escludendo questo valore per il calcolo della retta interpolante si ottiene un c.c. di circa 0.70. Interpolando solamente i punti dei tre cocristalli isostrutturali ($1 \cdot C6$, $1 \cdot C8$ e $1 \cdot C10$) si ottiene un c.c. del 95% che indica una

forte dipendenza di $1\cdot C_n$ dall'acido di partenza (linea in rosa).

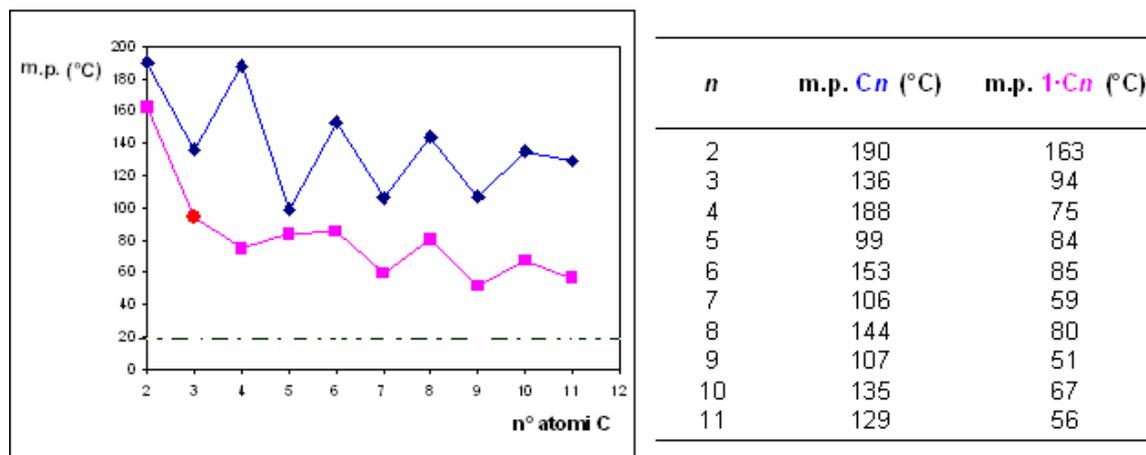


Grafico 2. Andamento dei punti di fusione di C_n (in blu) e di $1\cdot C_n$ (in rosa); la linea tratteggiata corrisponde alla temperatura di fusione della pirimidina ($T=18^{\circ}C$). ● temperatura di fusione di $1C\cdot 3$ la cui struttura non stata determinata. **Tabella 4.** Valore delle temperature di fusione di C_n e $1\cdot C_n$.

La determinazione del coefficiente di angolare della retta interpolante, ricavata in questo caso con intercetta forzata sull'origine, permette di affermare che mediamente il punto di fusione di $1\cdot C_n$ è circa il 86% rispetto a quello di C_n (retta in verde).

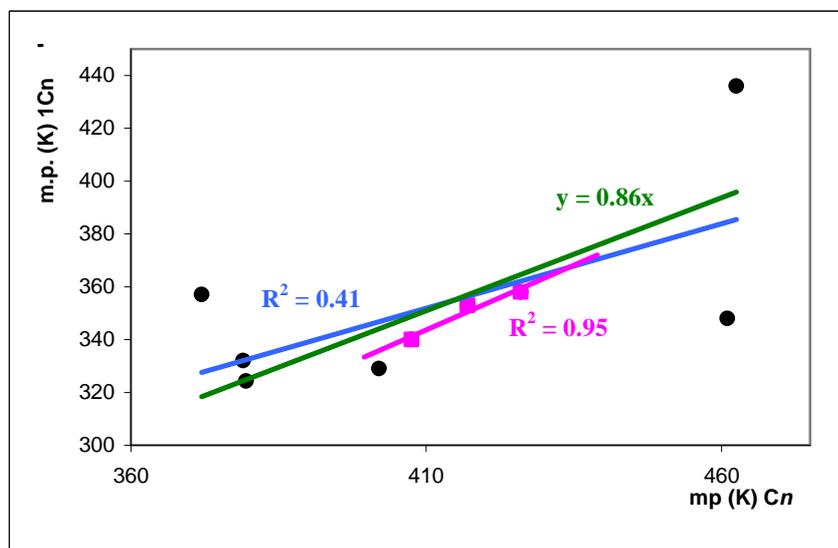


Grafico 3. Correlazione punti di fusione di $1\cdot C_n$ con quelli di C_n con relativa interpolazione lineare e determinazione del coefficiente di correlazione per tutti i dati sperimentali (in blu) e per i tre cocristalli isostrutturali $C_n = 6, 8$ e 10 (in rosa). La retta in verde corrisponde all'interpolazione lineare con intercetta uguale a zero di tutti i valori sperimentali.

2.6 Descrizione delle strutture

Non è possibile mettere in relazione le densità calcolate delle strutture con i punti di fusione perché i dati cristallografici sono stati raccolti a diverse temperature. La temperatura alla quale si esegue la raccolta dovrebbe idealmente essere vicina a quella di fusione. Infatti, le differenti dilatazioni termiche dei cristalli possono portare, nel caso di differenze di densità non pronunciate, ad inversioni degli andamenti. Inoltre in questo modo si evita il problema che si incontra lavorando con polimorfi legati da relazione enantiotropica come nel caso di **1·C6** (si veda trattazione successiva).

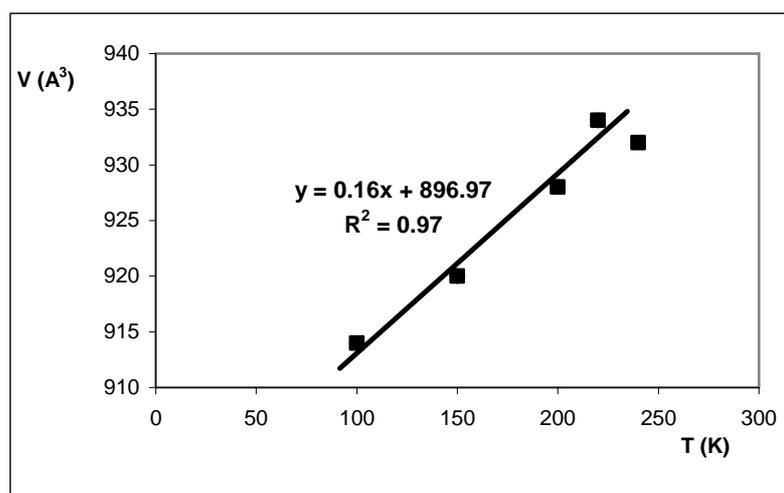


Grafico 4. Interpolazione lineare andamento volume della cella cristallina sulla temperatura di **1·C4**.

In questo caso, lavorando con cocristalli bassofondenti le cui temperature di fusione sono comprese nell'intervallo tra 50 e 85°C (eccetto **1C·2**), le raccolte andrebbero fatte a temperatura ambiente. Per la serie di **C_n** le diverse energie conformazionali dovute alle torsioni angolari dei gruppi carbossilici nella molecola mascherano il contributo di densità di impacchettamento. Diversamente per **1·C_n** non essendoci distorsioni molecolari (escluso **1·C4** e **1·C5**) non è da escludere che ci possa essere correlazione tra l'andamento della densità e quello della temperatura di fusione.

Dalla tabella 4 si evince che non è possibile raggruppare le strutture cristalline di **1·C_n** in serie omologhe isostrutturali con *n* pari e dispari come precedentemente fatto da Boese per **C_n**.⁽⁷⁾ Infatti la relazione di isostrutturalità in **1·C_n** è conservata solo per i diacidi pari con *n* uguale a 6, 8 e 10. Invece i cocristalli dispari presentano tutti impacchettamenti cristallini differenti e quindi non direttamente correlabili.

$1 \cdot C_n$	a (Å)	b (Å)	c (Å)	α (deg)	β (deg)	γ (deg)	V (Å ³)	T (K)	G.S.
1·C2	3.7400(2)	15.2459(10)	6.4826(4)	90	93.612(6)	90	368.901(4)	RT	P2 ₁ /m
1·C4	10.647(7)	5.16(4)	17.971(14)	90	105.57(7)	90	951.2(12)	RT	P2 ₁ /c
1·C4	10.638(2)	5.0822(10)	17.544(5)	90	104.75(3)	90	917.2(4)	150	P2 ₁ /c
1·C5	5.4813(4)	7.3666(6)	13.0982(9)	82.571(6)	88.829(6)	72.281(7)	499.467(6)	150	P-1
1·C6 I	7.3002(10)	9.1537(17)	17.705(3)	97.155(15)	98.814(14)	104.441(14)	1115.72(3)	200	P-1
1·C6 II	5.1589(10)	7.2057(12)	16.4305(3)	77.892(15)	81.149(15)	76.173(15)	576.414(16)	RT	P-1
1·C7	32.895(3)	7.3392(9)	10.7379(9)	90	104.900(9)	90	2505.2(4)	150	C2/c
1·C8	5.2563(4)	7.1731(7)	17.9178(13)	85.176(7)	88.507(6)	74.969(8)	650.14(9)	150	P-1
1·C9	10.6707(8)	13.5421(12)	16.8506(11)	66.771(7)	74.528(6)	74.675(7)	2121.42(3)	150	P-1
1·C10	5.1711(6)	7.1861(8)	20.987(2)	85.838(9)	83.644(10)	74.342(10)	745.58(15)	150	P-1

Tabella 4. Dati cristallografici di $1 \cdot C_n$: G.S. gruppo spaziale. Per maggiori informazioni vedi appendice.

Questo complica il confronto tra le strutture. Tuttavia è possibile semplificare notevolmente la comparazione studiando l'impaccamento delle catene molecolari costituite dall'alternanza di unità di acido e di base legate con legami ad idrogeno $C_2^2(7+n)$. Infatti le strutture con n dispari sono costituite da catene lineari mentre quelle con n pari presentano una struttura a zig-zag.

La struttura del composto $1 \cdot C2$ è costituita da una molecola indipendente di **C2** e **1**. Le molecole di pirimidina sono attraversate da screw axis (elicogire) e divise da piani riflessione. Le molecole di **C2**, a causa della relazione trans tra i due gruppi carbossilici, occupano centri di inversione. Le catene sono disposte in maniera compatta lungo piani paralleli (fig. 10a,b). La struttura è stabilizzata da numerosi legami ad idrogeno deboli in cui le cui distanze C-H...O sono comprese nell'intervallo di 2.5 – 2.6 Å.

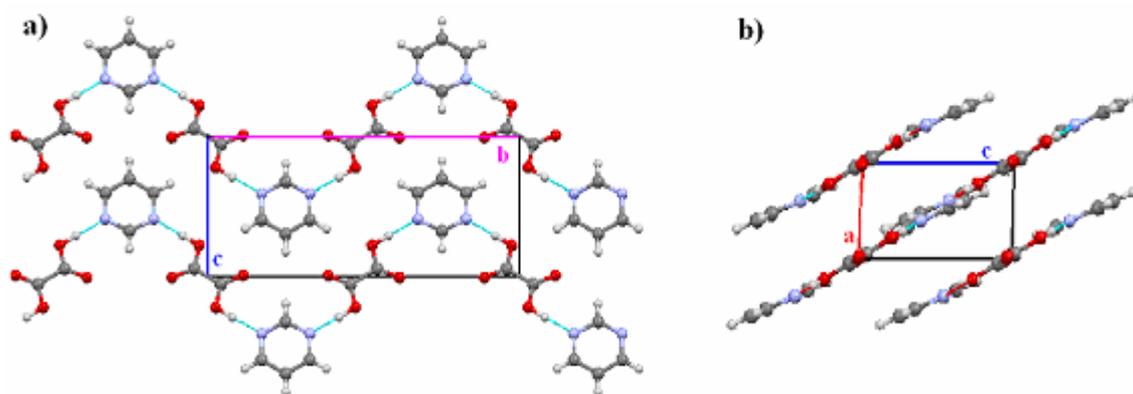


Figura 10. Struttura cristallina di $1 \cdot C2$: a) osservazione lungo l'asse cristallografico **a** (per motivi di chiarezza sono state rappresentate solo due catene molecolari contigue); b) vista lungo l'asse cristallografico **b**.

I composti **1·C6 II**, **1·C8** e **1·C10** sono isostrutturali appartengono allo stesso gruppo spaziale e presentano due lati delle celle della medesima lunghezza mentre il terzo (*c*) è influenzato dalla lunghezza della catena di *C_n*. Il polimorfo **1·C6 I** è costituito da piani identici di catene impaccate disposti in maniera diversa rispetto a **1·C6 II**. Il numero delle interazioni C-H···O cala drasticamente rispetto a quello dell'addotto **1·C2**. Ogni molecola di pirimidina interagisce con 4 gruppi carbonilici dell'acido contro i 6 presenti nella struttura **1·C2**. Infatti la maggior distanza tra i due gruppi carbossilici, dovuto all'allungamento della catena, fa sì che ogni molecola di pirimidina interagisca con solo 4 di essi.

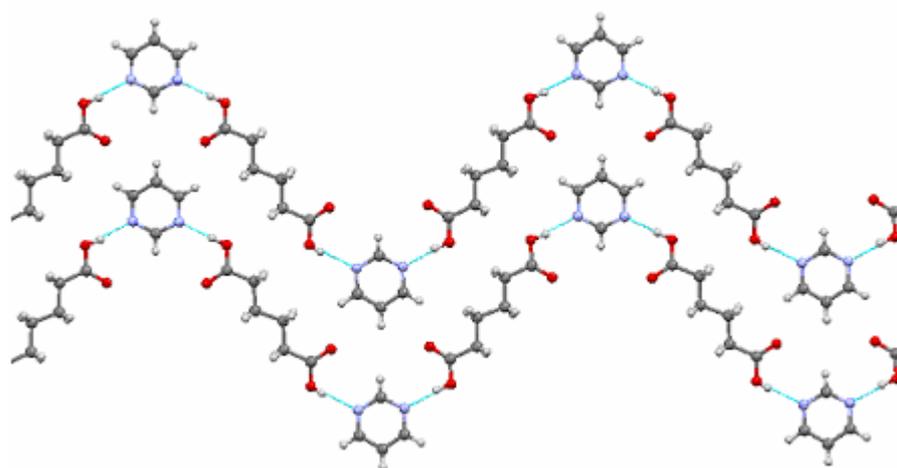


Figura 11. Struttura cristallina di **1·C6 II**: per maggior chiarezza sono state rappresentate solo due catene molecolari contigue.

Nella struttura del composto **1·C4** i carbossili della molecola di acido succinico sono in relazione *cis* (caratteristica dei dispari). Le catene conservano comunque il caratteristico andamento a zig-zag grazie alla conformazione distorta di **C4** (fig. 12c). Tale conformazione risulta essere energeticamente più stabile (confronto con quella più stabile in soluzione) rispetto a quella presente in **C4** puro. I carbossili giacciono su piani mutuamente ortogonali. La struttura è costituita da due catene indipendenti che portano ad un'alternanza del tipo AB (giallo e rosso in figura 12b) lungo l'asse cristallografico *a*. La struttura presenta legami ad idrogeno C-H···O di circa 2.84 Å tra le catene.

Le strutture con *C_n* dispari presentano impacchettamenti meno efficienti. La disposizione *cis* dei gruppi carbossilici porta alla formazione di catene lineari (fig. 13a) il cui impacchettamento non avviene con le molecole disposte nello stesso piano fatta

esclusione per 1·C5.

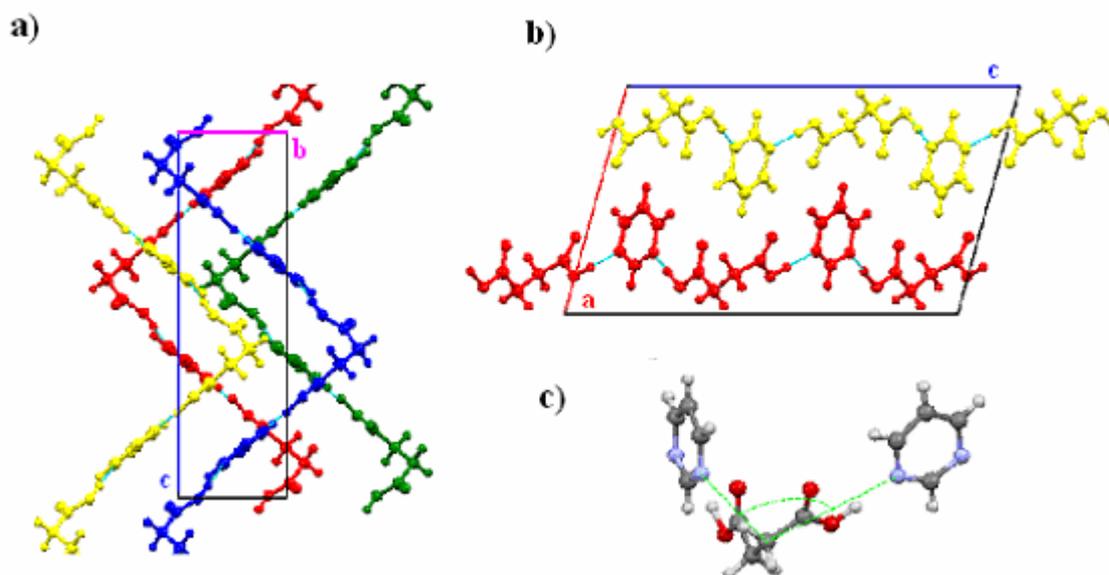


Figura 12. Struttura cristallina di 1·C4: a) osservazione lungo l'asse cristallografico **a**; b) vista attraverso asse cristallografico **b**; c) angolo diedro tra i due piani su cui giacciono le due molecole di pirimidina legate alla stessa unità di C4.

Infatti la breve lunghezza della catena dell'acido glutarico permette alla pirimidina appartenente alla catena limitrofa di poter avere interazione dipolari con entrambi i gruppi carbossili (fig. 14). Per far ciò le catene vicine sono traslate lungo la direzione di sviluppo della catena e ruotate di 180° le une rispetto le altre. Le catene si legano maggiormente a coppie (AB) favorendo un'alternanza del tipo ABA'B'.

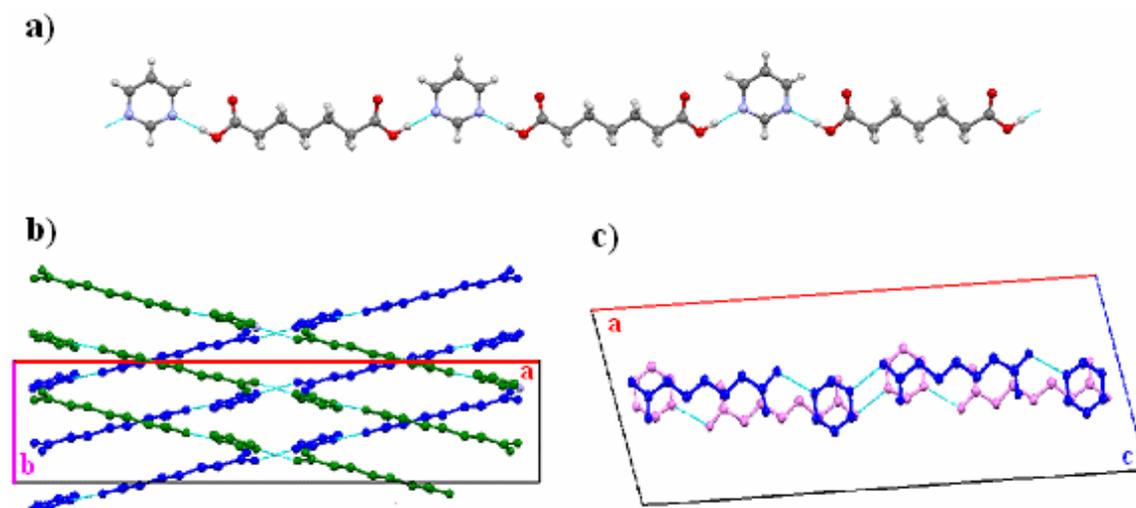


Figura 13. Struttura cristallina di 1·C7: a) struttura singolo filamento molecolare; b) network visto lungo l'asse **c** (dello stesso colore sono rappresentati le catene che giacciono su piani paralleli); c) osservazione lungo asse **b** solo di un'unica serie di filamenti molecolari paralleli (alternanza del tipo AB).

L'elevato numero di interazioni C-H \cdots O rispetto alle altre strutture dispari è probabilmente la causa dell'alto punto di fusione di **1-C5**.

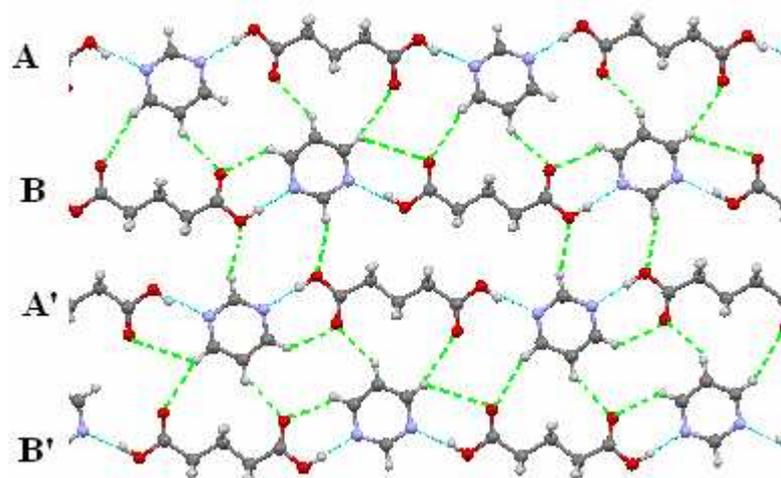


Figura 14. Struttura cristallina di **1-C5**: disposizione catene del tipo ABA'B'. Le interazioni CO \cdots H sono quelle tratteggiate in verde.

Nella struttura del composto **1-C7** invece le catene lineari sono disposte in due famiglie di piani paralleli (blu e verde in figura 13b) formanti un angolo di circa 60°. L'alternanza delle catene per entrambe le due famiglie è del tipo AB (blu e rosa figura 13 c). La struttura del composto **1-C9** è costituita dall'impacchettamento di catene lineari che giacciono su piani mutuamente perpendicolari.

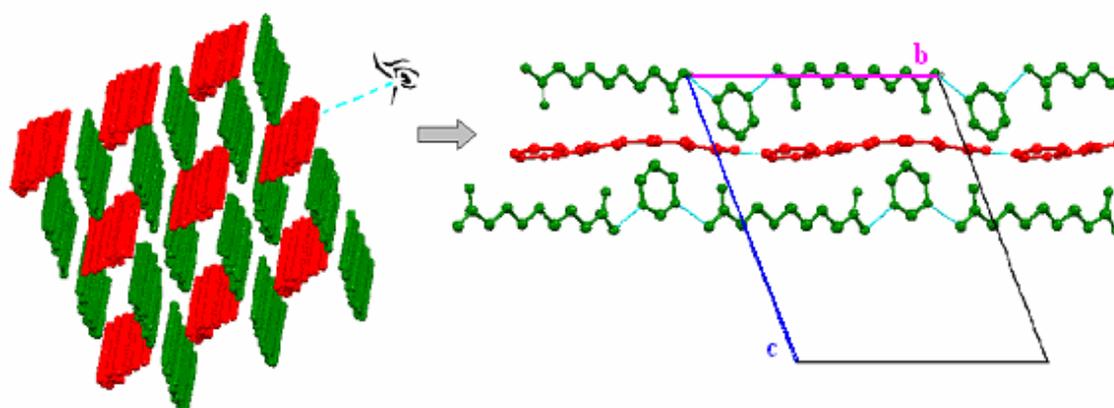


Figura 15. Struttura cristallina di **1-C9**: rappresentazione struttura tridimensionale (lato sinistro) sul piano ac e relativa vista laterale lungo l'asse a (lato destro). Alternanza delle catene del tipo ABC.

L'alternanza delle catene è del tipo ABC dove le catene A e C (fig. 15) giacciono nello stesso piano ma sono ruotate le une rispetto le altre di 180° mentre la catena B (in rosso) giace in un piano perpendicolare ad esse.

2.7 Studio del polimorfismo del cocrystallo dell'acido adipico

Sono state individuate e determinate due fasi di **1·C6** che si trovano in relazione enantiotropica. La struttura del polimorfo **I**, stabile a temperatura ambiente, è stata determinata a 25°C mentre quella del polimorfo **II** a -73°C (200 K). L'analisi DSC permette di osservare la trasformazione in fase solida tra le due fasi.

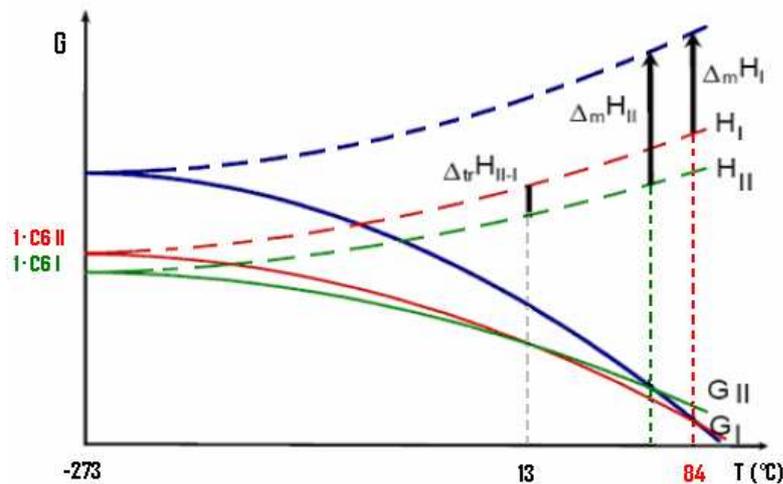


Figura 16. Relazione enantiotropica delle due fasi di **1·C6**: variazione energia libera (G) della fase I, II e liquida in funzione della temperatura (T). $\Delta_m H_I$ entalpia di fusione fase I; $\Delta_m H_{II}$ entalpia di fusione fase II, $\Delta_{tr} H_{II-I}$ entalpia di trasformazione delle due fasi.

Nel riscaldamento del polimorfo **1·C6 II** si osserva la sola fusione alla temperatura di circa 83°C (figura 16).

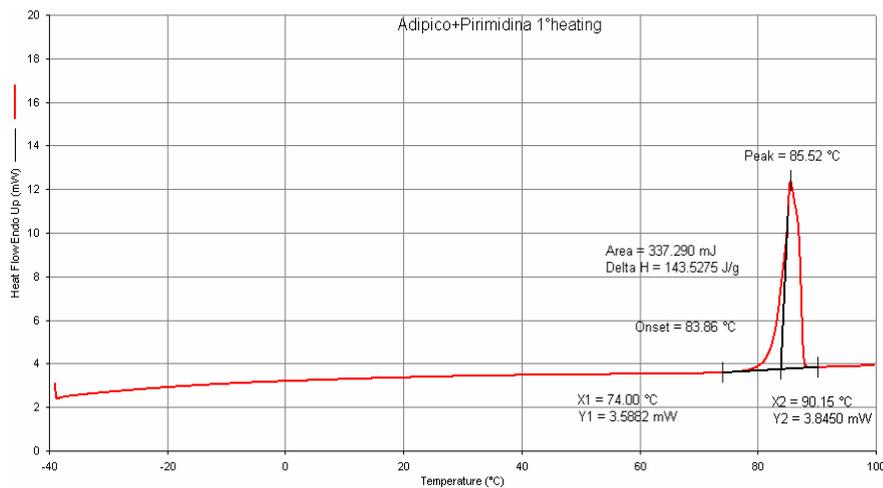


Figura 17. Analisi DSC. Primo riscaldamento di **1·C6 II**: T=84°C fusione del cocrystallo.

Nel successivo raffreddamento sono presenti fenomeni esotermici. Il primo evento

corrisponde alla cristallizzazione del polimorfo di **1-C6 II** mentre il secondo alla trasformazione allo stato solido nella fase I (figura 18). Nel secondo ciclo di riscaldamento sono presenti due picchi endotermici. Il primo, a circa 13°C, corrisponde alla transizione di fase del polimorfo I in quello II mentre il secondo evento è la fusione di **1-C6 II**.

La presenza della sola fase **II** a temperatura ambiente è stata confermata dal confronto del diffrattogramma sperimentale delle polveri preparate con quello calcolato a partire dai dati strutturali.

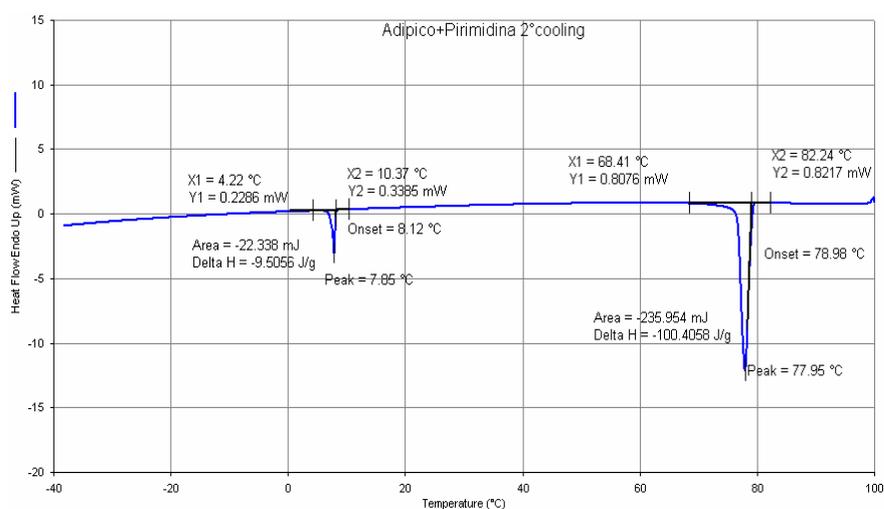


Figura 18. Analisi DSC. Raffreddamento del fuso: T=79°C cristallizzazione di **1-C6 II**, T=8°C trasformazione in **1-C6 I**.

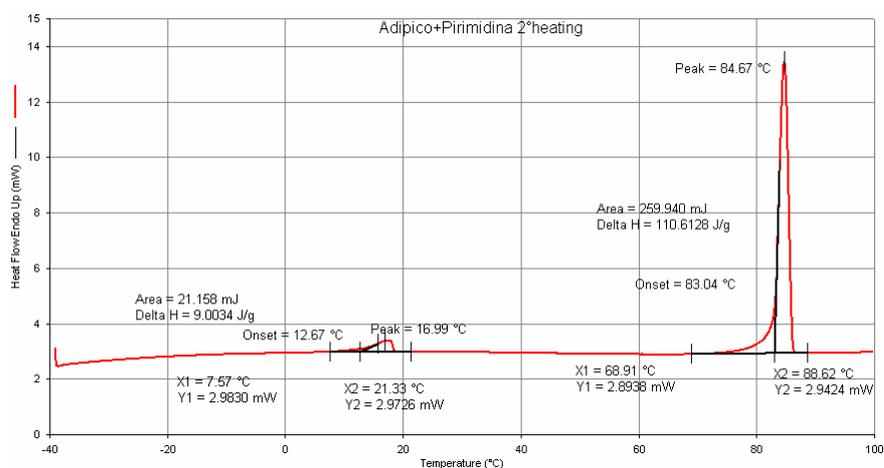


Figura 19. Analisi DSC. Secondo riscaldamento: T=13°C trasformazione di fase da **1-C6 I** a **1-C6 II**, T=85°C fusione di **1-C6 II**.

2.8 Sezione sperimentale

È stata eseguita la sintesi dei cocristalli **1·C_n** sia allo stato solido, mediante vibromulino, sia in soluzione. Nella macinazione con vibromulino vengono aggiunti 0.3 mL di pirimidina (3.6 mmol) ad 1.8 mmol di **C_n**. Nelle sintesi in soluzione si sciolgono 0.6 mmol di **C_n** nella minima quantità di solvente a cui segue una prima aggiunta di un equivalente di pirimidina (0.1 mL). Dopo circa 6-12 ore si aggiunge il secondo equivalente.

Fasi α e β dell'acido undecandioico: strategie di sintesi e relazione termodinamica

3.1 Determinazione strutturale dell'acido undecandioico β

La struttura cristallina del polimorfo α dell'acido undecandioico è stata determinata da Michel Hospital nel 1966.⁽¹⁾ Tale polimorfo è caratterizzato da una struttura monoclinica con 4 molecole per unità di cella (gruppo spaziale $P2_1/c$). La cristallizzazione è avvenuta eseguendo una lenta evaporazione del solvente costituito da una miscela di acido acetico e acido formico mantenuta ad una temperatura costante di 40°C. I cristalli descritti si presentano sotto forma di piastrine (011) che si sfaldano facilmente formando aghi [010]. Già allora era nota la presenza del polimorfo β individuata come la forma più stabile a temperatura ambiente: “...la forme β stable à température ordinaire et la forme α théoriquement stable à température plus élevée...”

Il polimorfo β cristallizza nel sistema monoclinico con 4 molecole per unità di cella (gruppo spaziale $C2/c$). La struttura è costituita da catene infinite di acido legate insieme attraverso l'interazione dei gruppi carbossilici nell'anello $R_2^2(8)$.

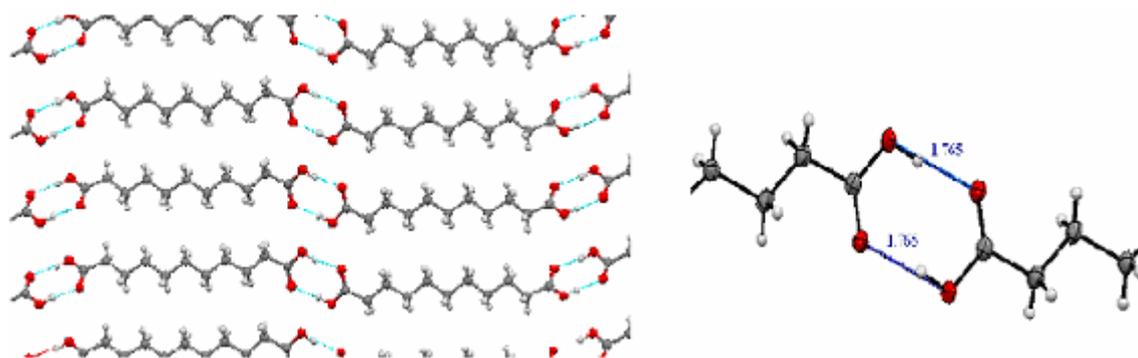


Figura 1. A sinistra: catene di acido undecandioico con impacchettamento isostrutturale a quello della fase β degli altri diacidi dispari con $C_n \geq 5$. A destra anello $R_2^2(8)$ del dimero dei gruppi carbossilici.

Importante inoltre notare che tale polimorfo è isostrutturale ai diacidi dispari con $C_n \geq 5$ che cristallizzano nella fase β (tabella 1 capitolo 2).⁽²⁾ Analogamente agli altri membri isostrutturali, le conformazioni distorte delle molecole di acido nella fase β rispetto a quella α attenuano le repulsioni tra i gruppi carbossilici nei filamenti contigui. I dati cristallografici sono riportati in Appendice.

3.2 Strategie di sintesi dei due polimorfi

L'acido undecandioico venduto commercialmente dalla Sigma Aldrich è costituito da una miscela dei due polimorfi. E' possibile ottenere il polimorfo β a partire dal prodotto commerciale sia eseguendo trasformazioni in solido (kneading, grinding e riscaldamento) sia in soluzione (cristallizzazione e prova slurry). Come schematizzato in figura 2 la prova di riscaldamento è stata condotta sottoponendo in stufa un campione di acido undecandioico alla temperatura di 85°C per 15 h.

La forma α si ottiene eseguendo cristallizzazioni immediate. Un primo modo è quello di fondere l'acido ed eseguire un veloce raffreddamento. Il raffreddamento è stato condotto in tre modi diversi: all'aria, in acqua e in ghiaccio. In entrambi i tre casi si osserva la presenza in tracce della forma β che è indipendente dalla velocità di raffreddamento.

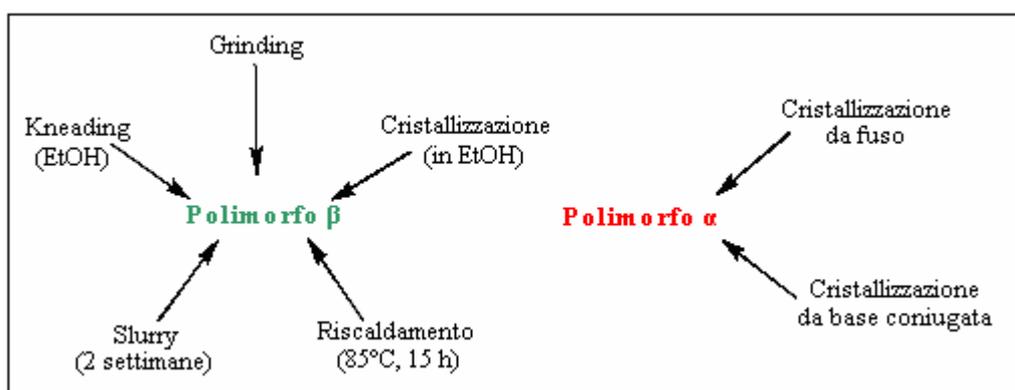


Figura 2. Schema riassuntivo di differenti tecniche che portano all'ottenimento distinto dei due polimorfi. Le prove sono state eseguite sia partendo da una miscela equimolare delle due fasi che dal polimorfo antagonista di quello di sintetizzato.

L'altro modo consiste nel disperdere l'acido undecandioico in acqua (insolubile), successivamente si aggiunge NaOH ottenendo il sale (completa solubilizzazione) ed

infine HCl. L'immediata precipitazione porta alla formazione di una polvere molto fine (è necessario lavare il precipitato con acqua per eliminare NaCl formatosi dalla neutralizzazione).

3.3 Determinazione relazione monotropica tra le due fasi

I due polimorfi si trovano in relazione monotropica (fig. 3) come mostrano i risultati delle diverse tecniche utilizzate.

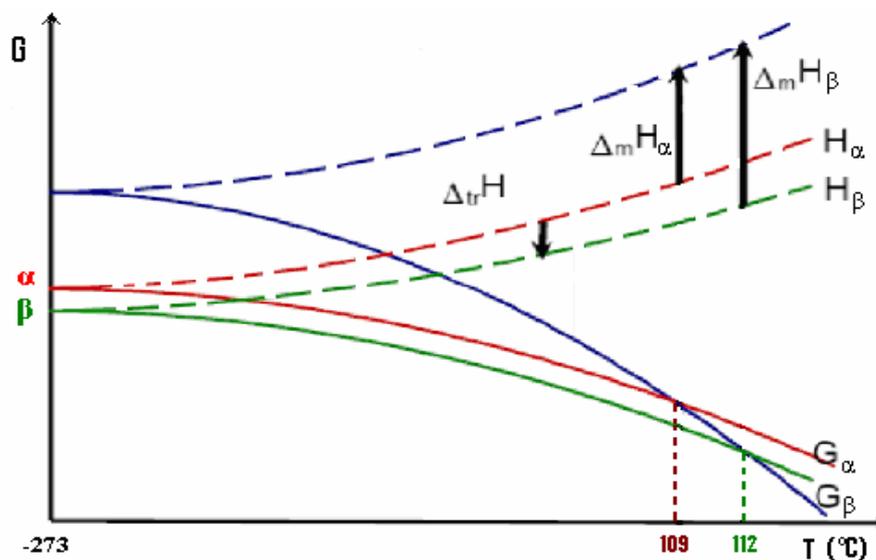


Figura 3. Relazione monotropica delle due fasi dell'acido undecandioico: variazione energia libera della fase α , β e liquida in funzione della temperatura (T). $\Delta_m H_\alpha$ entalpia di fusione fase α ; $\Delta_m H_\beta$ entalpia di fusione fase β , $\Delta_{tr}H$ entalpia di trasformazione delle due fasi.

Studio mediante analisi DSC

E' stata condotta l'analisi DSC su entrambi i polimorfi. Le prove sono state eseguite in pan aperto ad una velocità sia di riscaldamento che di raffreddamento di $1^\circ\text{C}/\text{min}$ poiché programmate più veloci non permettono di osservare il processo di ricristallizzazione. Il polimorfo β fonde ad una temperatura di circa 112°C (fig. 4), dopo il successivo raffreddamento (fig. 5) si osserva la fusione della forma α a circa 109°C cui segue la ricristallizzazione e la successiva fusione della forma β (fig. 6). L'analisi del primo riscaldamento del polimorfo α presenta gli stessi eventi del secondo riscaldamento di quella β . Il processo di ricristallizzazione è caratteristico di una relazione monotropica

poiché il passaggio tra i due polimorfi non avviene allo stato solido. La forma β presenta sia una più alta temperatura di fusione che un maggior calore di fusione (circa 3 volte superiore). Per quanto riguarda i tre processi fisici fusione-ricristallizzazione-fusione che si osservano nel primo riscaldamento della fase α (fig. 6) è stato possibile separarli in due blocchi interrompendo il riscaldamento immediatamente prima della fusione del polimorfo β . Nel successivo riscaldamento l'unico evento che si osserva è quindi quello della fusione del polimorfo β alla temperatura di 112°C.

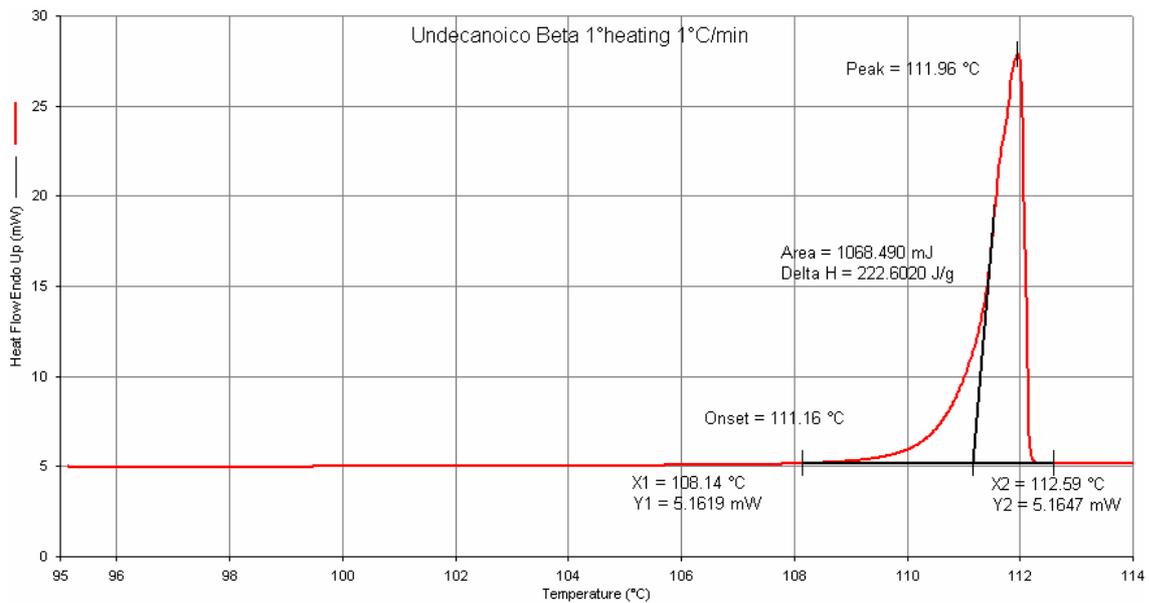


Figura 4. Analisi DSC. Primo riscaldamento: fusione della fase β alla temperatura di 112°C.

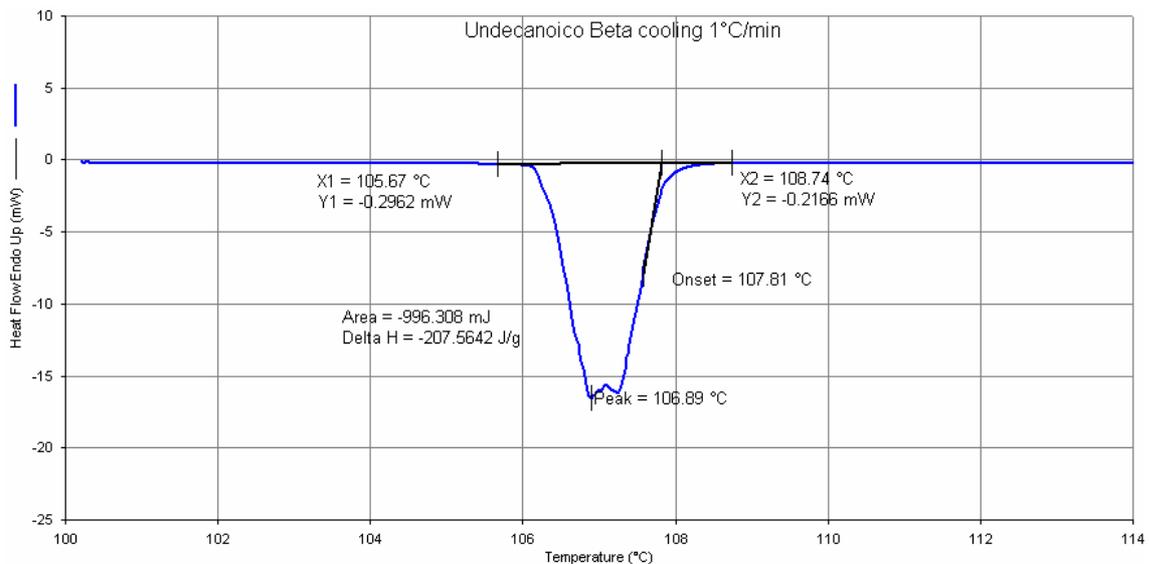


Figura 5. Analisi DSC. Raffreddamento del fuso: cristallizzazione nella fase α alla temperatura di 108°C.

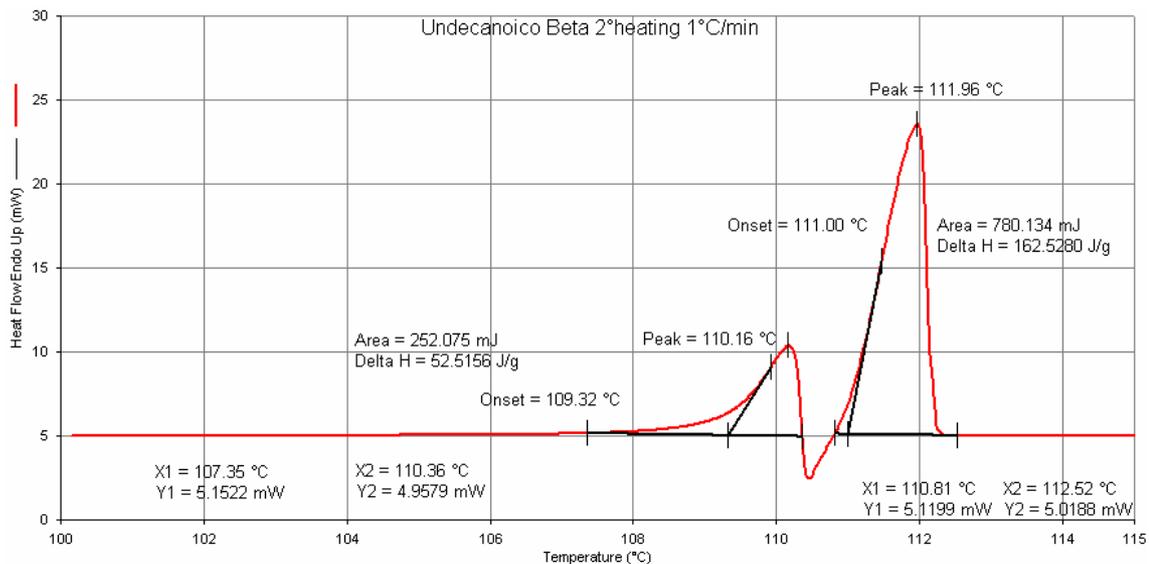


Figura 6. Analisi DSC. Secondo riscaldamento: fusione della fase α alla temperatura di 109°C (fenomeno di isteresi), ricristallizzazione nella fase β e successiva fusione a 112°C.

Studio mediante microscopio ottico con piatto riscaldante

L'analisi viene condotta in trasmissione illuminando i cristalli con luce polarizzata. Nella fusione del polimorfo β si osserva la fusione diretta dei cristalli depositati. Lo studio del polimorfo α invece rivela una transizione di fase osservabile con il cambiamento dei colori e delle forme dei cristalli. Tale cambiamento è inoltre visibile anche nel secondo ciclo di fusione (polimorfo α).

In figura 7 sono riportate quattro immagini rappresentative dei due fenomeni osservati (trasformazione di fase e fusione del polimorfo β). Non è stato possibile osservare in maniera distinta la fusione della fase α e la successiva ricristallizzazione. La transizione di fase inizia a circa 114° e finisce a 115°C, da tale temperatura fino a 118°C non si osservano più mutamenti dell'abito cristallino.

Si fa infine notare che la temperatura in cui si osserva la fusione del polimorfo β è significativamente differente rispetto a quella rivelata dall'analisi DSC a causa delle differenti dimensioni dei cristalli e della diversa velocità di riscaldamento utilizzata. Inoltre i dati delle prove DSC sono effettuate in ambiente perfettamente chiuso (pan ermetico) che non può essere ottenuto nel piatto riscaldante del microscopio ottico. La fase β inizia infatti a fondere a 120° contro i 112°C riportati all'analisi calorimetria.

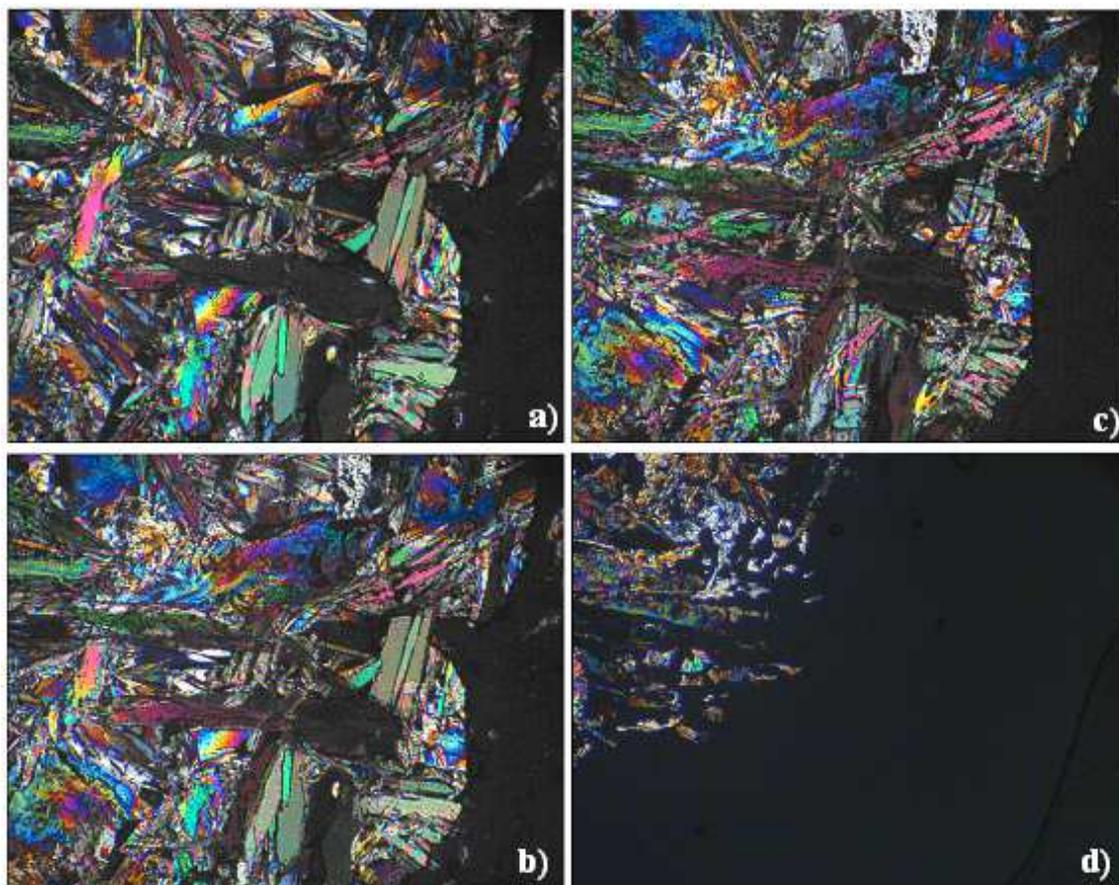


Figura 7. Immagini al microscopio ottico con piatto riscaldante e luce polarizzata: a) $T=25^{\circ}\text{C}$ presenti solo cristalli della fase α ; b) $T=114^{\circ}\text{C}$ inizio trasformazione verso la fase β ; c) $T=115,5^{\circ}\text{C}$ completa trasformazione nella fase β ; d) $T=120^{\circ}\text{C}$ fusione della fase β .

Studio mediante analisi XRPD a temperatura variabile

L'analisi sul polimorfo β non rivela nessuna transizione di fase. Invece il fuso ricristallizzato, sottoposto ad un secondo riscaldamento, rivela la transizione di fase del polimorfo α verso quello β (analogo risultato lo si ottiene nel primo riscaldamento della fase α). In figura 8a sono riportati 3 diffrattogrammi che mostrano il passaggio del polimorfo dalla fase α (in rosso) verso la forma cristallina β (in verde). Misure effettuate a temperature inferiori a quelle di ricristallizzazione rivelano inequivocabilmente uno shift significativo del picco di diffrazione più intenso presente tra i 22 e 23° (2θ). Ciò è dovuto dalla dilatazione termica pronunciata della cella cristallina lungo la rappresentante direzione cristallografica (figura 8d). La temperatura di fusione del polimorfo β osservata è in accordo con quella del microscopio ottico con piatto riscaldante.

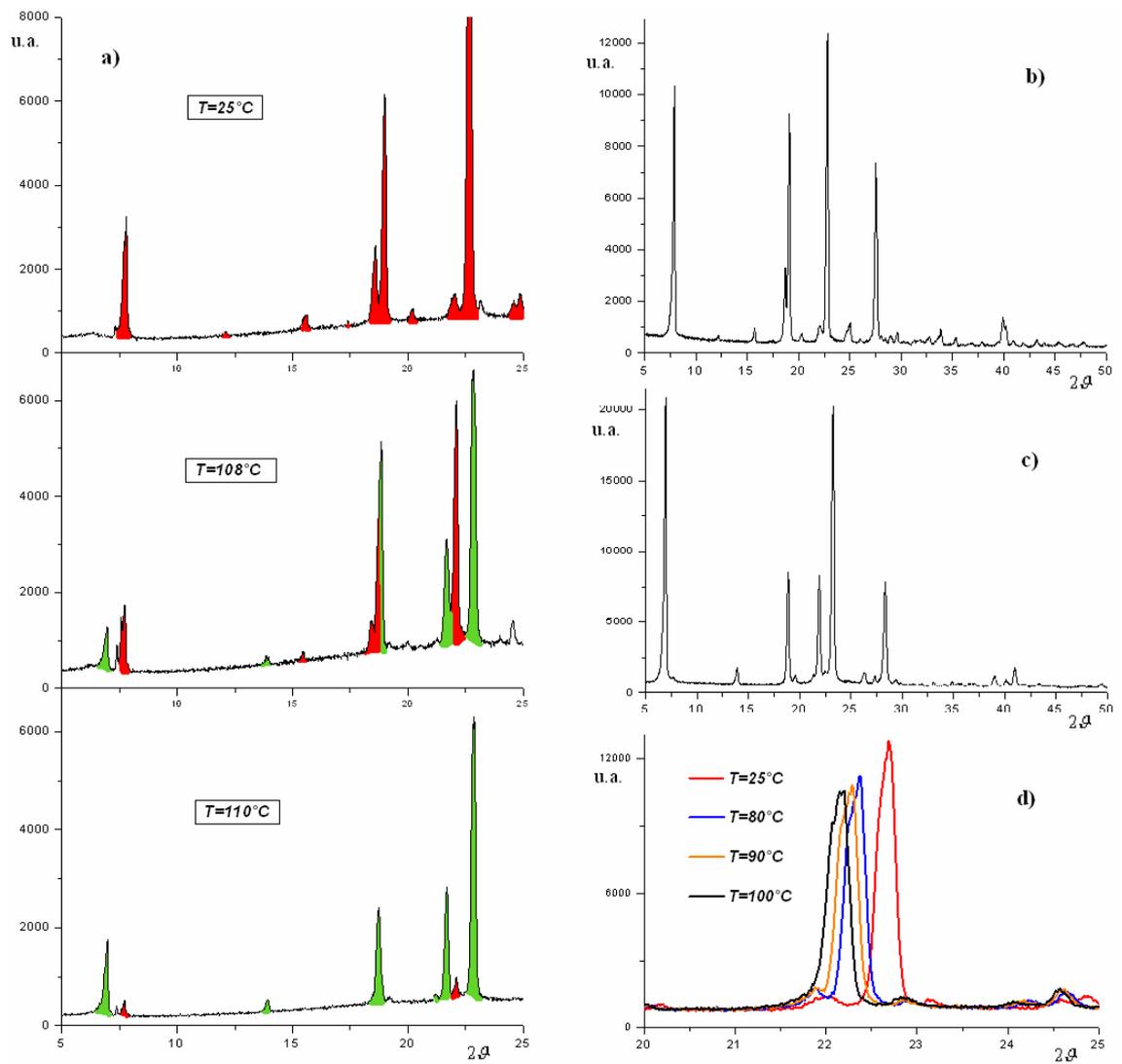


Figura 8. Diffattogrammi da polveri. a) sono riportati tre diffattogrammi alle temperature di 25° , 108° e 110°C . I picchi della fase α sono evidenziati in rosso mentre quelli della fase β in verde. b) diffattogramma fase α . c) diffattogramma della fase β . d) shift della picco della fase α .

Sintesi sali tra serina ed acido ossalico

4.1 Sintesi allo stato solido

La *Green Chemistry* rappresenta un nuovo modo di concepire la chimica e si prefigge la sintesi di sostanze chimiche mediante l'impiego di processi che permettano di eliminare o ridurre l'uso e la formazione di sostanze pericolose e tossiche.⁽¹⁾ Numerosi sono i progetti di ricerca finalizzati dalle industrie per studiare le reazioni in assenza di solventi su scala industriale. Tuttavia, per ragioni legate alla proprietà intellettuale, nella maggior parte dei casi questi studi non sono stati pubblicati. Ciò rende difficilmente accessibili tutte le informazioni relative ai processi *solvent-free* utilizzati nell'industria.

Se non tutti, molti processi possono essere condotti (almeno su scala di laboratorio) in assenza o in quantità catalitiche (*kneading* e *liquid-assisted grinding*) di solvente.⁽²⁻³⁾

Inoltre queste tecniche di sintesi allo stato solido a volte favoriscono la formazione di nuovi addotti cristallini che non possono essere ottenuti attraverso cristallizzazione da soluzione. Quando tecniche come quella del *seeding* non permettono la cristallizzazione di un determinato polimorfo la sintesi allo stato solido è sicuramente l'alternativa più importante soprattutto su scala industriale.

In laboratorio le macinazioni possono essere eseguite a mano con mortaio o mediante vibromulino. Nonostante l'apparente semplicità, sono pochi i processi industriali che utilizzano mulini a vibrazione per realizzare sintesi su più larga scala. In commercio esistono numerosi tipi di mulini a vibrazione con biglie di differente taglia. Tuttavia sia questi tipi di strumenti che i mulini a movimento planetario presentano dei limiti quando si lavora con centinaia di chilogrammi di sostanza. La messa a punto del nuovo mulino a palle Simoley® ha permesso di superare questi problemi.⁽⁴⁾ A differenza degli altri strumenti, le biglie vengono messe in moto dalla rotazione molto rapida di pale ancorate ad un rotore (1800 giri/min). L'azione meccanica sinergica dello sfregamento

delle biglie e delle pale sui reagenti permette la progettazione di sintesi meccanochimiche su larga scala.

4.2 Risoluzione strutturale e raffinamento da polveri⁽⁵⁾

L'elevata potenza di calcolo raggiunta dai computer nelle ultime decadi ha permesso la messa a punto di nuove strategie per effettuare uno studio "*ab initio*" della struttura di una fase cristallina a partire dai dati di diffrazione da polveri di sostanze monofasiche pure. La cella cristallografica viene determinata sulla base della posizione angolare in cui cadono i picchi di diffrazione. L'operazione viene svolta da algoritmi quali DICVOL⁽⁶⁾, ITO⁽⁷⁾ e TREOR⁽⁸⁾. La successiva ricerca del gruppo spaziale si basa sulla valutazione delle estinzioni sistematiche di determinati riflessi. Di solito si procede attraverso tecniche di fitting del pattern di diffrazione come il metodo Le Bail. Terminata con successo questa prima fase di ricerca si procede con il raffinamento strutturale grazie al metodo Rietveld. In questo processo di ottimizzazione è molto facile cadere in un minimo relativo piuttosto che in uno assoluto poiché le variabili in gioco che la regolano sono numerose. La bontà del raffinamento si basa sul confronto tra la differenza del diffrattogramma da polveri sperimentale e quello calcolato a partire dai dati strutturali della fase presente e dai parametri strumentali.

4.3 Sintesi di sali di serina e acido ossalico

È stato eseguito un approfondito studio dei prodotti di cristallizzazione tra serina e acido ossalico diidrato ottenuti attraverso metodi di sintesi diversi. Le prove sono state condotte utilizzando serina sia in forma enantiomericamente pura che racemica. Per la prima vengono riportate soltanto le prove della forma levogira (L) essendo la serina l'unico agente chirale.

La sintesi di L-serina (L-ser) con acido ossalico idrato ($H_2Ox \cdot 2H_2O$) porta alla formazione di 3 sali diversi in funzione del rapporto stechiometrico dei reagenti e del metodo di sintesi utilizzato.

Prodotti	Reagenti		Metodo di sintesi			
		r. m.	Soluzione	Grinding	Kneading	Slurry
$[(L\text{-serH}^+)_2(\text{ox}^{2-})] \cdot 2\text{H}_2\text{O I}$	L-ser + H ₂ ox·H ₂ O	2:1	✓	✗	✓	✓
$[(L\text{-serH}^+)_2(\text{ox}^{2-})] \cdot 2\text{H}_2\text{O II}$	L-ser + H ₂ ox·H ₂ O	2:1	✗	✓	✗	✗
(L-serH ⁺)(Hox ⁻)	L-ser + H ₂ ox·H ₂ O	1:1	✗	✓	✓	✗
$[(L/D\text{-serH}^+)_2(\text{ox}^{2-})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	L/D-ser ^a + H ₂ ox·H ₂ O	2:1	✓	✓	✓	✓

Tabella 1. Screening strategie di sintesi: metodo percorribile (✓) e non (✗). ^a la sintesi porta ai medesimi risultati partendo da un mix equimolare dei due enantiomeri di serina. La cristallizzazione viene eseguita in acqua. Nel kneading e nello slurry viene utilizzato etanolo non assoluto.

Reagenti	r. m.	Prodotti	
		kneading	Grinding
$[(L\text{-serH}^+)_2(\text{ox}^{2-})] \cdot 2\text{H}_2\text{O I} + \text{H}_2\text{ox} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1:1	(L-serH ⁺)(Hox ⁻)	-
(L-serH ⁺)(Hox ⁻) + L-ser	1:1	$[(L\text{-serH}^+)_2(\text{ox}^{2-})] \cdot 2\text{H}_2\text{O I}$	-
$[(L\text{-serH}^+)_2(\text{ox}^{2-})] \cdot 2\text{H}_2\text{O I} + \text{II}$	1:1	$[(L\text{-serH}^+)_2(\text{ox}^{2-})] \cdot 2\text{H}_2\text{O I}$	$[(L\text{-serH}^+)_2(\text{ox}^{2-})] \cdot 2\text{H}_2\text{O II}$

Tabella 2. Trasformazioni alla stato solido eseguite mediante kneading e grinding. Il kneading viene eseguito utilizzando etanolo non assoluto. r.m. rapporto molare.

Il sale $[(L\text{-serH}^+)_2(\text{ox}^{2-})] \cdot 2\text{H}_2\text{O I}$ viene sintetizzato con tutte le tipologie di sintesi in cui è quantitativamente presente acqua (tabella 1). Infatti sia il kneading che lo slurry sono eseguiti con etanolo non assoluto. Diversamente i risultati della macinazione non sono sempre riproducibili perché influenzati

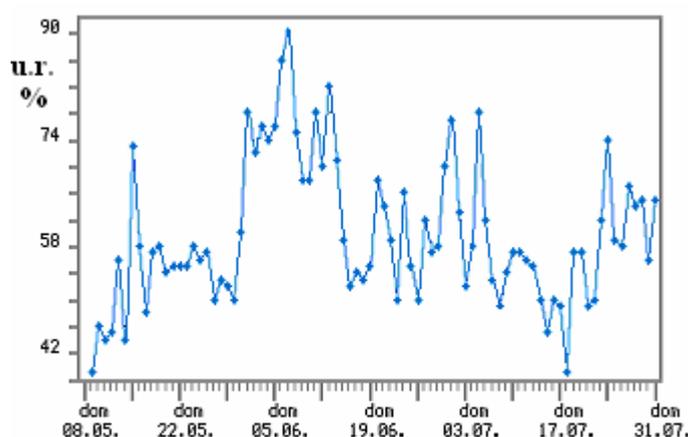


Figura 1. Valori di umidità a Bologna nei mesi di maggio, giugno e luglio 2011.

dall'umidità dell'aria generalmente molto elevata nella città di Bologna (fig.1). Quando bassa è stato possibile ottenere il polimorfo $[(L\text{-serH}^+)_2(\text{ox}^{2-})] \cdot 2\text{H}_2\text{O II}$. Pur variando solventi e condizioni, i seeding eseguiti con la polvere di $[(L\text{-serH}^+)_2(\text{ox}^{2-})] \cdot 2\text{H}_2\text{O II}$ portano sempre alla cristallizzazione dell'altro polimorfo. La struttura è stata quindi determinata mediante risoluzione strutturale da polveri.

La sintesi eseguita mediante grinding e kneading con rapporto molare 1:1 dei reagenti porta alla formazione del sale (L-serH⁺)(Hox⁻). Diversamente, nella prove in slurry, nella cristallizzazione in soluzione e nel seeding precipita sempre $[(L\text{-serH}^+)_2(\text{ox}^{2-})]$

)]·2H₂O I e H₂ox·2H₂O (in eccesso). La struttura (L-serH⁺)(Hox⁻) è stata quindi determinata attraverso risoluzione strutturale da polveri.

In conclusione quindi la sintesi dei due polimorfi di [(L-serH⁺)₂(ox²⁻)]·2H₂O e di (L-serH⁺)(Hox⁻) può essere discriminata a seconda del metodo di sintesi utilizzato e delle quantità stechiometriche dei reagenti. Ciò è stato confermato eseguendo trasformazioni di fase allo stato solido dei due sali. In particolare, eseguendo un kneading su una miscela equimolare di [(L-serH⁺)₂(ox²⁻)]·2H₂O I e H₂ox·2H₂O si ottiene la fase (L-serH⁺)(Hox⁻) che a sua volta può essere trasformata nuovamente in [(L-serH⁺)₂(ox²⁻)]·2H₂O I per aggiunta di L-ser (tabella 2).

Le prove di sintesi eseguite con serina racema portano, indipendentemente dal metodo di sintesi, alla formazione del sale [(L/D-serH⁺)₂(ox²⁻)]·2H₂O. Se si esegue la sintesi lavorando con un rapporto stechiometrico 2:2:1 L-ser, S-ser e ox·2H₂O si ottiene [(L/D-serH⁺)₂(ox²⁻)]·2H₂O e serina racema a scapito dell'alternativa cristallizzazione della miscela equimolare di (L-ser)₂·ox]·2H₂O e [(S-ser)₂·ox]·2H₂O.

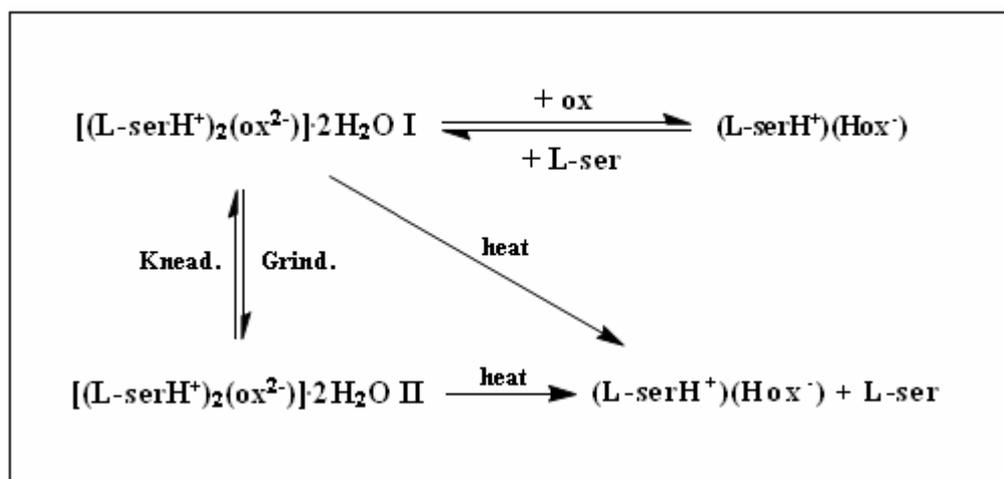


Figura 2. Schematica rappresentazione delle relazioni di trasformazione tra i sali.

I due polimorfi di [(L-serH⁺)₂(ox²⁻)]·2H₂O non si disidratano sottoponendoli a contatto con aria secca (disidratazione con P₂O₅) o riscaldandoli. L'analisi XRPD a temperatura variabile rivela una transizione di fase per entrambi i due polimorfi che si trasformano direttamente in (L-serH⁺)(Hox⁻) + L-ser senza passare attraverso intermedi anidri o parzialmente idrati (tabella 4). Valori più accurati della temperatura di transizione sono dati dall'analisi DSC. Curiosamente il polimorfo II, sottoposto a prove di idratazione con umidità relativa (RH) di 84, converte nel più stabile polimorfo I (utilizzata soluzione sovrassatura di KCl). Nessuna trasformazione invece è stata osservata con

umidità relativa di 11 (utilizzata soluzione sovrasatura di LiCl).

Una nuova fase cristallina è stata individuata sottoponendo il sale $(L-serH^+)(Hox^-)$ ad umidità relativa di 84. La stessa fase è possibile ottenerla eseguendo uno slurry. Probabilmente questa nuova fase corrisponde alla struttura idrata $[(L-serH^+)(Hox^-)] \cdot nH_2O$. La trasformazione non quantitativa nella nuova forma non permette di eseguire risoluzioni strutturali da polveri.

Reagente	Umidità relativa RH (25°C)		Disidratazione ^c
	11 ^a	84 ^b	
$[(L-serH^+)_2(ox^{2-})] \cdot 2H_2O$ I	n.t.	n.t.	n.t.
$[(L-serH^+)_2(ox^{2-})] \cdot 2H_2O$ II	n.t.	polimorfo I	n.t.
$(L-serH^+)(Hox^-)$	n.t.	n.t.	n.t.

Tabella 3. Prove di idratazione ad umidità relativa controllata e di disidratazione in aria secca. ^a b l'umidità viene mantenuta utilizzando soluzioni sovrasature di LiCl e di KCl. ^c utilizzati sali anidri di P_2O_5 . n.t. nessuna trasformazione.

Reagente	DSC pan ermetico		T_{tr} (°C)	
	1° risc. T_{nri} (°C)	2° risc. T_{nri} (°C)	DSC pan aperto	PXRD
$[(L-serH^+)_2(ox^{2-})] \cdot 2H_2O$ I	84	73	77	80-85
$[(L-serH^+)_2(ox^{2-})] \cdot 2H_2O$ II	73	73	67	70-75
$(L-serH^+)(Hox^-)$	139 Dec.	-	-	-

Tabella 4. Prove calorimetriche in pan aperto e chiuso. La temperatura di transizione di fase rivelata mediante analisi DSC è confrontata con quella dell'analisi PXRD a temperatura controllata. Nella transizione di fase entrambi i due polimorfi si trasformano in $(L-serH^+)(Hox^-) + L-ser$.

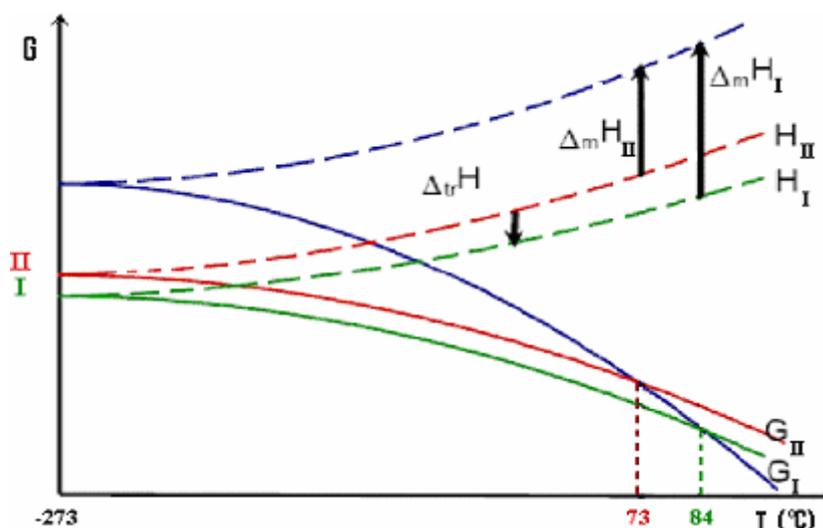


Figura 3. Relazione monotropica delle due fasi di $[(L-serH^+)_2(ox^{2-})] \cdot 2H_2O$: variazione energia libera della fase I, II e liquida in funzione della temperatura (T). $\Delta_m H_I$ entalpia di fusione fase I; $\Delta_m H_{II}$ entalpia di fusione fase II, $\Delta_{tr} H$ entalpia di trasformazione delle due fasi.

Le prove calorimetriche eseguite in pan ermetico rivelano una relazione monotropica dei due polimorfi poiché non ci sono transizioni allo stato solido. I valori più alti della temperatura di fusione e dell'entalpia di fusione di $[(L-serH^+)_2(ox^{2-})] \cdot 2H_2O$ I (84°C, $\Delta H=220$ J/mol) rispetto al polimorfo II (73°C, $\Delta H=140$ J/mol) confermano tale relazione.

Il sale $(L-serH^+)(Hox^-)$ fonde e si decompone alla temperatura di 139°C come testimoniano le successive prove calorimetriche di raffreddamento e riscaldamento nelle quali non si osservano più fenomeni di ricristallizzazione e fusione.

Risoluzione strutturale di $[(L-serH^+)_2(ox^{2-})] \cdot 2H_2O$ II e $(L-serH^+)(Hox^-)$

I dati delle diffrazione da polveri di $[(L-serH^+)_2(ox^{2-})] \cdot 2H_2O$ II e $(L-ser) \cdot ox$ sono stati analizzati con il software *Highscore plus*. Sono stati considerati 30 picchi all'interno dell'intervallo compreso tra 5 e 40° (2θ) per la determinazione dei parametri di cella utilizzando l'algoritmo DICVOL.⁽⁶⁾

- Nella struttura di $[(L-serH^+)_2(ox^{2-})] \cdot 2H_2O$ II il volume della cella monoclinica è 715 Å³. Tale valore è compatibile con la presenza di 4 molecole di serina, 2 molecole di acido ossalico e 4 molecole di acqua. Il gruppo spaziale della struttura è $P2_1$ con $Z=2$.
- Il volume della cella monoclinica $(L-serH^+)(Hox^-)$ di 821 Å³ è compatibile con la presenza di 4 molecole di serina e 4 molecole di acido ossalico. Il gruppo spaziale della struttura è $P2_1$ con $Z=4$. Il diffrattogramma da polveri di $(L-serH^+)(Hox^-)$ mostra impurezze di $[(L-serH^+)_2(ox^{2-})] \cdot 2H_2O$ II.

Le strutture sono state risolte attraverso il sistema di ottimizzazione globale *simulated annealing* in maniera indipendente per ogni molecola o ione. *Simulated annealing* è eseguita con EXPO2010. La miglior soluzione in termini di minimo di energia e di senso chimico è stata scelta per il successivo affinamento Rietveld.

Raffinamento strutturale di $[(L-serH^+)_2(ox^{2-})] \cdot 2H_2O$ II e $(L-serH^+)(Hox^-)$

Il raffinamento Rietveld, eseguito attraverso l'utilizzo del software GSAS, è stato

condotto a partire dalla soluzione ottenuta da EXPO trattando le singole molecole come corpi rigidi. La funzione Chebyshev con 8-10 parametri e quella Pseudo-Voigt sono usate per interpolare rispettivamente il background e la forma dei picchi. Le orientazioni preferenziali sono descritte attraverso il modello delle armoniche sferiche. Sono applicate delle restrizioni alle distanze e agli angoli di legame della serina e dell'acido ossalico. Per ogni specie atomica è stato raffinato un solo fattore termico. I raffinamenti convergono a valori di $\chi^2 = 3.90$ e $R_{wp} = 10.39$ per $[(L\text{-serH}^+)_2(\text{ox}^{2-})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ II e di $\chi^2 = 5.95$ e $R_{wp} = 10.28$ per $(L\text{-serH}^+)(\text{Hox}^-)$.

4.4 Descrizione strutture cristalline

Nella tabella 5 sono riportati i dati cristallografici delle strutture.

Sale	a (Å)	b (Å)	c (Å)	α (deg)	β (deg)	γ (deg)	V (Å ³)	G.S.
$[(L\text{-serH}^+)_2(\text{ox}^{2-})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ I	4.8832(6)	11.928(1)	12.480(2)	90	92.02(1)	90	726.4(2)	$P2_1$
$[(L\text{-serH}^+)_2(\text{ox}^{2-})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ II	5.2095(2)	12.5699(4)	11.2145(4)	90	100.524(3)	90	722.01(3)	$P2_1$
$(L\text{-serH}^+)(\text{Hox}^-)$	14.351(2)	6.251(3)	9.167(1)	90	92.13(1)	90	821.81(3)	$P2_1$
$[(L/D\text{-serH}^+)_2(\text{ox}^{2-})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	4.8685(3)	17.221(1)	17.206(2)	90	91.668(7)	90	1441.9(2)	$P2_1/c$

Tabella 5. Dati cristallografici dei prodotti di cristallizzazione tra serina e acido ossalico. Le raccolte sono state condotte a temperatura ambiente. G.S. gruppo spaziale. Per maggiori informazioni si veda l'appendice.

La tabella 6 mostra che i prodotti di cristallizzazione sono dei sali. L'analisi delle distanze di legame C-O indica la presenza dell'anione ossalato e del catione serinico che presenta lunghezze di legame caratteristiche del gruppo carbossilico. Questo scambio protonico non era prevedibile sulla base del confronto delle costanti di dissociazione acide. Infatti il valore di pK_{a2} (4.14) dell'acido ossalico è maggiore rispetto a quello di pK_{a1} della serina (2.19).⁽⁹⁾ Per confermare sperimentalmente la natura di sale delle altre due strutture occorrerebbe eseguire un esperimento NMR allo stato solido.

Sale	C-O (Å)			
	ox		Ser	
$[(L\text{-serH}^+)_2(\text{ox}^{2-})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ I	1.245(4)	1.222(3)	1.199(7)	1.213(5)
	1.249(2)	1.250(5)	1.306(3)	1.305(4)
$[(L/D\text{-serH}^+)_2(\text{ox}^{2-})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1.241(3)	1.242(2)	1.202(4)	1.206(3)
	1.260(3)	1.251(4)	1.312(4)	1.305(4)

Tabella 6. Distanze legame C-O dei gruppi carbossilici della serina e dell'acido ossalico nei sali di $[(L\text{-serH}^+)_2(\text{ox}^{2-})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ I e $[(L/D\text{-serH}^+)_2(\text{ox}^{2-})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Struttura sale (L-serH⁺)(Hox⁻)

La struttura (L-serH⁺)(Hox⁻) presenta piani in cui giacciono solo ioni ossalato (figura 4). Le molecole di serina si dispongono tra questi piani legandosi agli anioni di ossalato delle catene. Le catene di ossalato si assemblano in maniera identica in ogni piano ma in direzioni differenti. Si osserva un'alternanza del tipo AB in cui le catene di ossalato presenti sul piano B formano un angolo di circa 80° rispetto a quello del piano A. La distanza tra i piani è di circa 7 Å.

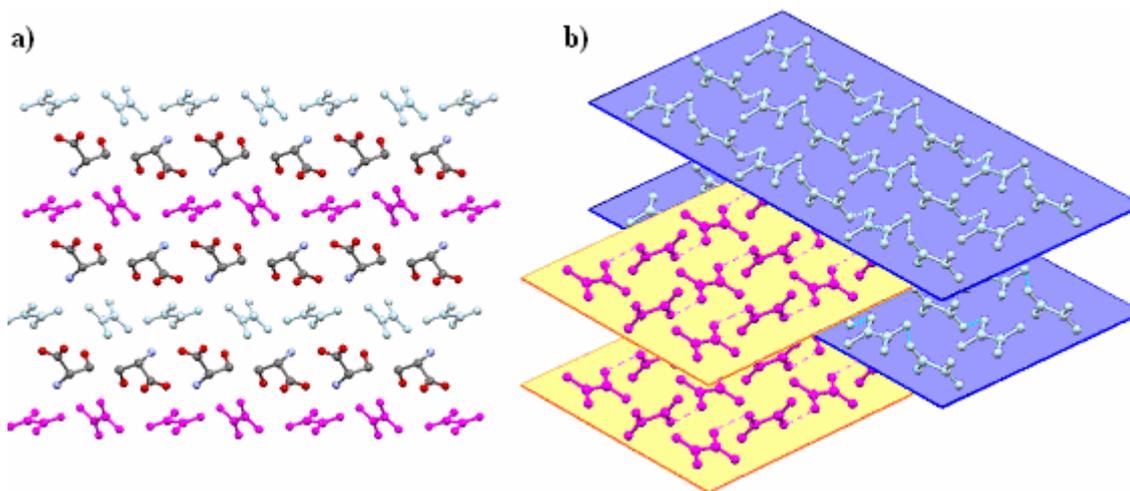


Figura 4. Struttura (L-serH⁺)(Hox⁻): gli atomi di idrogeno non sono stati rappresentati. b) alternanza tipo AB dei piani contenenti catene di ossalato. Le catene che giacciono sul piano giallo formano un angolo di circa 80° con quelle del piano celeste. Le distanze tra i piani sono di circa 7 Å; per motivi di chiarezza non sono state rappresentate i cationi di L-ser che uniscono le catene di ox tra i piani. a) vista lungo asse cristallografico b. I cationi di L-ser fanno da collante tra i piani di ox: le catene di ox vengono rappresentate con il colore rosa e celeste chiaro e seconda del piano di appartenenza.

Struttura sale [(L/D-serH⁺)₂(ox²⁻)]·2H₂O

Nella struttura [(L/D-serH⁺)₂(ox²⁻)]·2H₂O sono presenti delle catene di molecole di acqua tenute insieme da legami ad idrogeno (fig. 5). Ogni coppia di molecole d'acqua si lega mediante legame ad idrogeno a 4 cationi serinici. Uno di questi è l'enantiomero opposto degli altri tre (nell'esempio ci sono tre cationi serinici in giallo di configurazione assoluta S e uno in rosso di configurazione assoluta R). Ogni coppia di molecole d'acqua instaura 5 legami ad idrogeno con differenti gruppi funzionali della serina protonata: 2 interazioni con NH₃⁺, 2 con -OH (funzione alcolica) e una con =O del gruppo carbossilico. In ogni cella cristallografica sono contenute 4 catene di molecole di acqua che si trovano in dei canali molecolari costituiti dai cationi serinici. A loro volta le molecole di serina sono tenute insieme dagli ossalati che hanno una sorta di funzione collante della struttura.

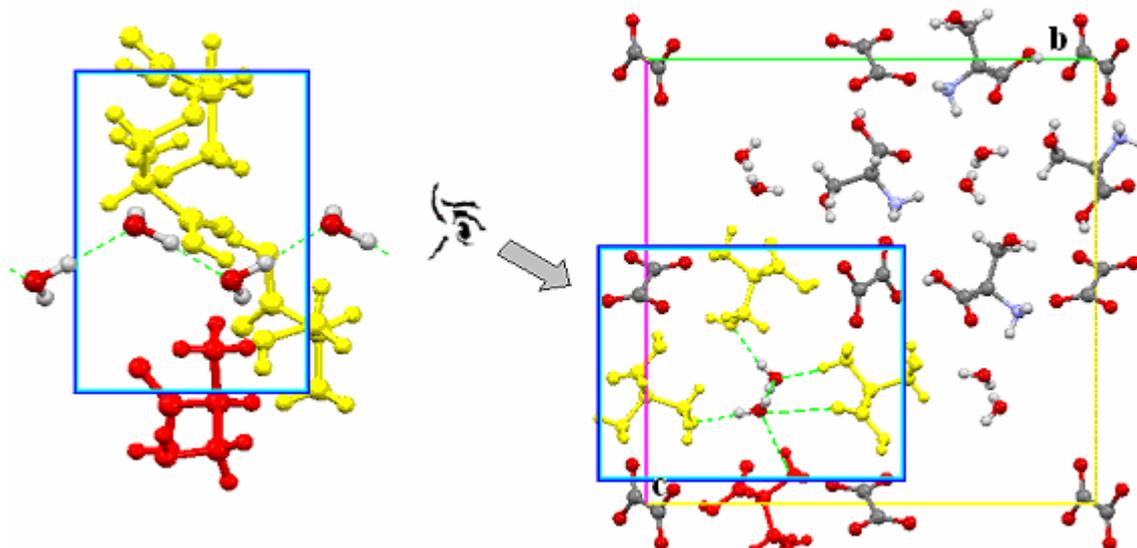


Figura 5. Struttura $[(L/D\text{-serH}^+)_2(\text{ox}^{2-})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$. A sinistra: catena di molecole di acqua legate con legame ad idrogeno. A destra: vista della cella cristallografica lungo l'asse **a**. I cationi di colore giallo hanno conformazione assoluta S (L-ser) mentre quella rossa R (D-ser).

Struttura sale $[(L\text{-serH}^+)_2(\text{ox}^{2-})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ I

La struttura $[(L\text{-serH}^+)_2(\text{ox}^{2-})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ I presenta delle forti analogie con quella precedente. Di nuovo la presenza di canali molecolari al cui interno scorrono le catene di molecole d'acqua (fig. 6). Le molecole di ossalato legano tra loro le molecole di serina. Ogni coppia di molecole d'acqua presenta le medesime interazioni viste nella precedente struttura.

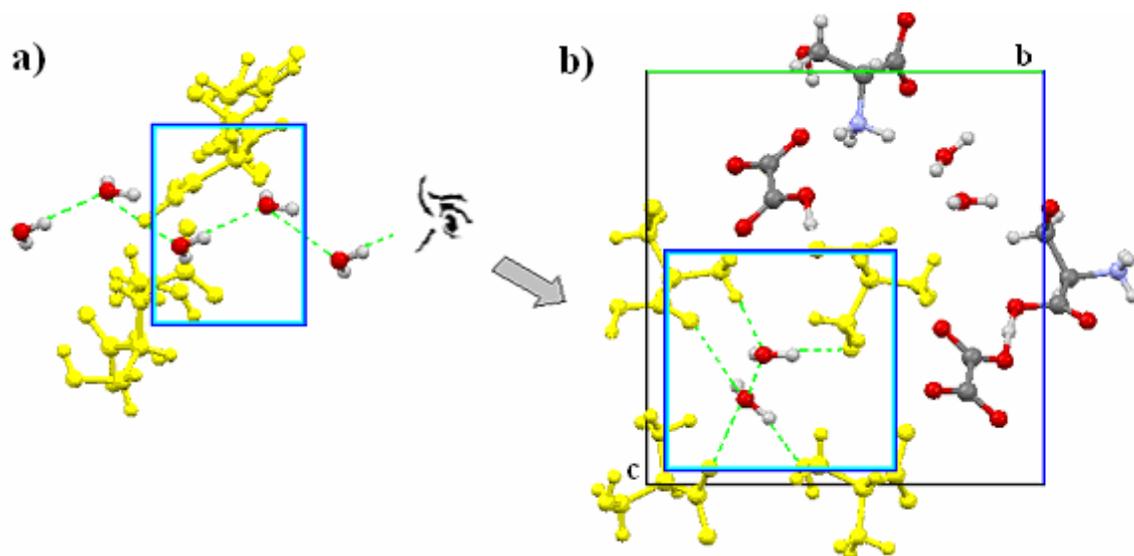
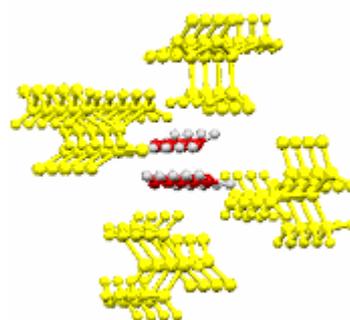


Figura 6. Struttura $[(L\text{-serH}^+)_2(\text{ox}^{2-})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ I. a) legame ad idrogeno tra le molecole d'acqua, b) vista cella cristallografica lungo asse **a**.

Struttura sale $[(L\text{-serH}^+)_2(\text{ox}^{2-})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ II

La struttura di $[(L\text{-serH}^+)_2(\text{ox}^{2-})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ II è simile a quella del polimorfo I. Sono presenti catene di molecole di acqua che però presentano interazioni molecolari differenti. Nella struttura $[(L\text{-serH}^+)_2(\text{ox}^{2-})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ I gli ossigeni delle molecole di acqua si trovano ad una distanza di circa 2.8 Å. Nel polimorfo II le molecole di acqua interagiscono a coppie (la distanza $\text{O}\cdots\text{O}$ più corta è circa 2.4 Å mentre quella più lunga è 3.1 Å). Nel polimorfo I ogni ione ossalato si lega con 6 molecole di serina. Nella fase II gli ioni ossalato, oltre a legarsi con quelli della serina, interagiscono tra di loro (fig. 7).

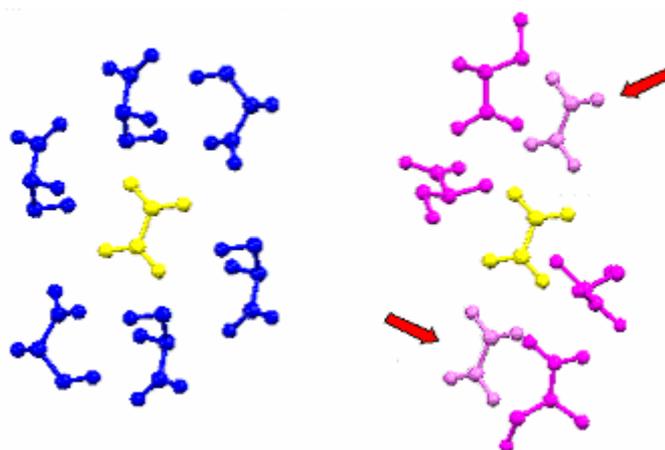


Figura 7. Confronto intorno molecolare dello ione ossalato (in giallo) nella struttura $[(L\text{-serH}^+)_2(\text{ox}^{2-})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ II (a destra) e $[(L\text{-serH}^+)_2(\text{ox}^{2-})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ I (a sinistra). Le frecce in rosso indicano la presenza di altri due ioni ossalato.

Sintesi di derivati del glucosio per il controllo del processo di cristallizzazione

Questo progetto è volto alla sintesi e caratterizzazione di derivati del glucosio al fine di verificare, mediante screening, un loro eventuale utilizzo come *coformer* o nell'ottenimento di cristalli *tailor made*. Tali derivati sono il prodotto di reazioni di esterificazione regioselettiva. In particolare viene sfruttato il diverso ingombro sterico dei gruppi ossidrilici (discriminazione funzione primaria da quella secondaria) e la natura emiacetale dell'ossidrile anomero (figura 1 e 2).

La completa metilazione di tutti i gruppi ossidrilici di α -D-glucopyranoside porta alla formazione di **2**. Nella reazione **b** viene esclusa dalla metilazione il gruppo ossidrilico primario (prodotto **5**) attraverso l'ausilio di un gruppo protettore (TrCl). Partendo da α -D-Glucose, attraverso la reazione di Koenigs-Knorr, si ottiene il β -D-glucopyranoside i cui derivati possono essere ottenuti in maniera analoga a quelli dell'anomero α . Indipendentemente dalla natura anomeric del glucosio la reazione di Koenigs-Knorr porta sempre l'attacco del bromo in posizione α . Quindi è più economico partire dal mix anomeric commerciale.

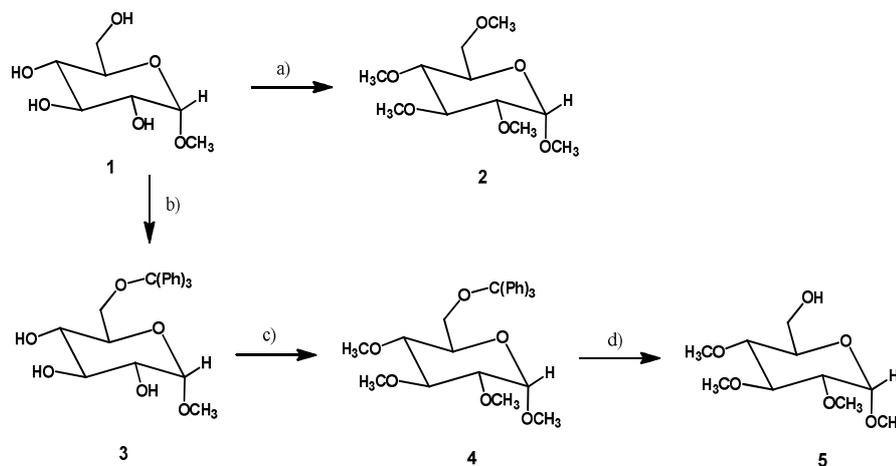


Figura 1. Sintesi di methyl- α -D-glucopyranoside derivati: a) CH_3I , H_2O , $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$, RT, 1h, 87%;⁽⁴⁾ b)

TrCl, DABCO, CH₂Cl₂ anidro, RT, 3.5 h, 88%;⁽⁵⁾ c) CH₃I, KOH, (CH₃)₂SO, RT, 4h;⁽⁶⁾ d) H₂O, AcOH, 70°C, 2h, 77%.⁽⁶⁾

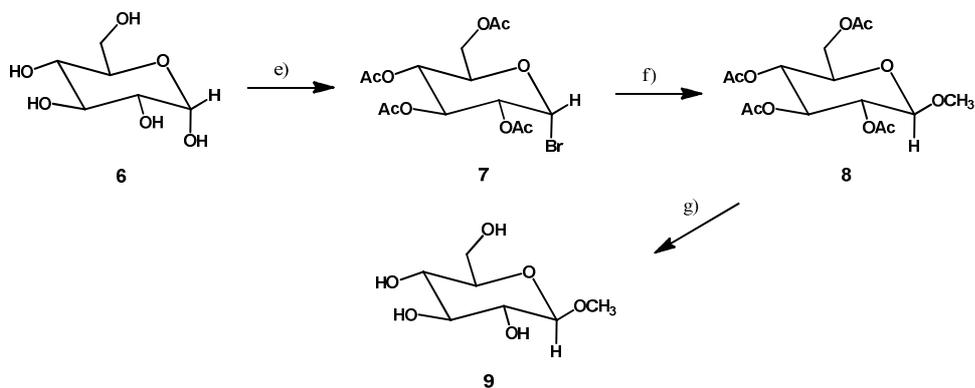


Figura 2. Sintesi methyl-β-D-glucopyranoside: e) Ac₂O, 33% HBr/AcOH, 0°C...RT, 2h, 100%;⁽⁷⁾ ⁽⁸⁾ f) CH₃OH, Ag₂CO₃, RT, 1h;⁽⁸⁾ g) 0.1 M CH₃ONa/CH₃OH, 40°C, 3h.⁽⁸⁾

5.1 Risultati e discussione

Le reazioni sono state condotte secondo le condizioni riportate in figura 1 e 2. I composti **3**, **4** e **9** sono gli unici che si presentano solidi a temperatura ambiente. Il composto **5** cristallizza alla temperatura di circa 5°. L'assenza di legami ad idrogeno, a causa della completa metilazione dei gruppi ossidrilici nel derivato **2** porta alla formazione di un composto liquido a temperatura ambiente.

La reazione **a** porta un elevata resa di circa 87 % del prodotto di reazione. L'analisi NMR con la presenza dei cinque segnali caratteristici del gruppo metile conferma il successo della reazione. Similmente l'analisi NMR del prodotto **5** è confermata dalla presenza di quattro gruppi metile. La reazione **b** è invece confermata dalla presenza del segnale aromatico del gruppo protettore. Il caratteristico doppietto dell'idrogeno anomero in posizione α (significativamente differente rispetto a quello β) conferma la presenza del prodotto **9**.⁽⁷⁾ ⁽⁸⁾

Prove di cocristallizzazione

É stato condotto uno screening preliminare del derivato **3** con altre molecole di natura organica. Le temperature di fusione, gli spettri IR e i diffrattogrammi PXRD dei prodotti ottenuti sono stati comparati con quelli dei reagenti iniziali. In tabella 1 sono

riportati i risultati delle prove sperimentali. Le prove della temperatura di fusione sono valutate in base alla larghezza dell'intervallo di inizio e fine fusione misurato. Un intervallo stretto è indice di una sintesi positiva ma se è largo questo non esclude in maniera altrettanto rigida che non si sia formato il cocristallo. L'allargamento potrebbe essere infatti dovuto alla presenza di *starting material* a causa di una non completa cristallizzazione. I cambiamenti delle interazione intermolecolari dovuti alla formazione di cocristalli non portano sistematicamente a differenze nello spettro IR. Infine l'elevata pressione sottoposta nella preparazione delle pasticche di KBr possono indurre trasformazioni in altri polimorfi.

<i>Former</i>	Screening		
	PXRD	IR	P. fusione
Triphenylphosphine oxide	✓	✗	✗
Nicotinamide	✓	✓	✓
Isocotinamide	✓	✗	✗
Diphenylsulfoxid	✓	✓	✓
Saccharin	✓	✗	✗
Ethionamide	✗	?	✓

Tabella 1. Determinazione eventuale cocristallizzazione mediante confronto spettro IR, diffrattogramma PXRD e temperature di fusione: ✓ analisi positiva, ✗ analisi negativa e ? informazioni non chiare.

- *Triphenylphosphine oxide*. Il diffrattogramma del prodotto mostra la presenza di nuovi picchi (✓). Parte del prodotto si trova in uno stato amorfo rivelato dalla presenza del classico andamento ondulato che lo contraddistingue. La temperatura di inizio e fine fusione è compresa in un ampio intervallo tra 54 e 76°C (✗). Nello studio dello spettro IR è stato studiato il picco dello stretching di P=O (1190.5 cm⁻¹) che non presenta significativi spostamenti (✗).
- *Nicotinamide*. Rivelata presenza di nuovi picchi nel diffrattogramma del prodotto. L'intervallo di fusione è stretto (91-96°C). I picchi IR che sono stati presi in considerazione per il confronto degli spettri sono lo stretching di C=O (1681.2 cm⁻¹), lo stretching simmetrico e antisimmetrico di N-H (rispettivamente a

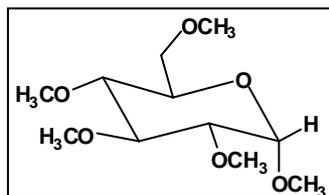
3368.1 e 3186.5 cm^{-1}). L'analisi rivela significativi spostamenti della posizione dei picchi.

- *Isocotinamide*. Rivelata presenza di nuovi picchi nel diffrattogramma del prodotto (confronto con entrambi i due polimorfi di isocotinamide puro). L'intervallo della temperatura di fusione è molto elevato (108-127°C). Lo spettro IR del prodotto non mostra sostanziali differenze. I picchi di maggiore interesse sono dovuti, similmente all'isomero strutturale nicotinamide, allo stretching di C=O (1666.9 cm^{-1}), allo stretching simmetrico e antisimmetrico di N-H (rispettivamente a 3370.0 e 3187.9 cm^{-1})
- *Diphenylsulfoxide*. Il diffrattogramma del prodotto mostra la presenza di nuovi picchi. La temperatura di inizio e fine fusione è compresa in un stretto intervallo tra 62 e 68 °C. Lo spettro IR presenta un significativo spostamento ($\sim 20 \text{ cm}^{-1}$) dello stretching di S=O (1036.9 cm^{-1}).
- *Saccharin*. Rivelata presenza di nuovi picchi nel diffrattogramma del prodotto. L'intervallo della temperatura di fusione moderatamente elevato (112-130 °C). Lo spettro IR mostra significativi spostamenti dei picchi. I picchi di maggior interesse sono quelli a 1336.1 cm^{-1} (stretching asimmetrico di SO_2), at 1177.4 cm^{-1} (stretching simmetrico di SO_2) e quello a 1719.1 cm^{-1} (stretching simmetrico di C=O).
- *Ethionamide*. Nel diffrattogramma non sono presenti nuovi picchi rispetto a quelli rivelati reagenti di partenza. L'intervallo di fusione è abbastanza stretto (111-116 °C) ma lo spettro IR non mostra significativi spostamenti dei suoi picchi.

In conclusione, i risultati dello screening preliminare della cocristallizzazione del derivato del glucosio **3** mostrano la quasi certa cocristallizzazione con Diphenylsulfoxide e con Nicotinamide. Futuri studi sono necessari per determinare senza ambiguità i risultati delle altre prove.

5.2 Sezione sperimentale

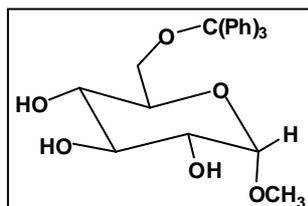
((2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5,6-tetrathoxytetrahydro-2H-pyran-2H-yl)methanol (2).⁽⁴⁾



In una soluzione di methyl- α -D-glucopyranoside (1.005 g, 5.2 mmol) in 18 mL di dimetilsolfossido vengono addizionati 1.8 mL di una soluzione acquosa di idrossido di sodio (1.7 equivalenti per $-\text{OH}$) sotto rigorosa agitazione magnetica per formare una sospensione di gel. Ioduro di metile (31 mmol, 1.5 equivalenti per $-\text{OH}$) è immediatamente aggiunto goccia a goccia (2-3 min) continuando a mantenere la soluzione sotto agitazione per tutta la notte. La sospensione risultante viene purificata aggiungendo 100 mL di acqua ed estraendo con etere dietilico (3 x 100 mL). Le fasi organiche di estrazione riunite vengono lavate con 50 mL di acqua e anidificate con MgSO_4 anidro con successiva eliminazione del solvente al rotavapor. Il prodotto **2** è liquido (1.125 g, 87%).

ν_{max} (cm^{-1}) 2918.2-2833.6 stretching C-H alifatico; σ_{H} (CDCl_3) 4.82-4.83 (d, $J=4.05$ Hz, 1H, CH, C-1), 3.61 (s, 3H, OCH_3), 3.59-3.46 (m, 4H), 3.54 (s, 3H, OCH_3), 3.50 (s, 3H, OCH_3), 3.42 (s, 3H, OCH_3), 3.41 (s, 3H, OCH_3), 3.20 (dd, $J_1=9.62$ $J_2=3.70$, 3.22-3.14 (m, 1H); σ_{C} (CDCl_3) 59.02 (CH_3), 59.24 (CH_3), 60.51 (CH_3), 60.91 (CH_3), 69.82 (CH), 71.03 (CH_2 , C-6), 79.37 (CH), 81.68 (CH), 83.48 (CH), 97.56 (CH, C1).

(2S,3S,4S,5R,6R)-2,3,4,5,-tetrathoxy-6((trityloxy)methyl)-tetrahydro-2H-pyran (3).

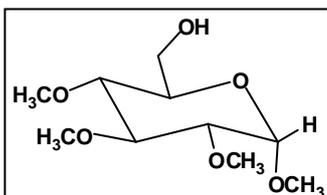


1.007 g of methyl- α -D-glucopyranoside (**1**) vengono sospesi in 20 mL di diclorometano anidro sotto battente liquido di azoto. Alla soluzione vengono aggiunti 1.372 g di DABCO (2 mol) e 3.120 g di TrCl (2 mol) sotto rigorosa agitazione a temperatura ambiente. Quando la reazione è completa (monitorabile con TLC; eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1 $R_{f(\text{TrCl})}=0.81$, $R_{f(3)}=0.60$). Il solvente viene rimosso sotto pressione ridotta al rotavapor e il prodotto grezzo viene purificato attraverso colonna cromatografica (gel di silice con $\text{EtOAc}/n\text{-Hex}$ 3:1 $R_{f(\text{TrCl})}=0.77$, $R_{f(3)}=0.19$). Il prodotto è un solido bianco cristallino (2.179 g, 88%)

ν_{max} cm^{-1} (NaCl) 3400.6 stretching O-H, 3058.1 stretching aromatico C-H, 2929.5-2836.9 stretching alifatico C-H, 1960.06-1818.5 picchi in zona overtone, 1597.1-1490.8-1448.7 (C-C \leftrightarrow C=C) stretching anello, 1050.75 stretching C-O, 1364.6 bending

O-H; σ_{H} (CDCl_3) 7.48-7.21 (m, 15 H, C-H arom.), 4.78 (d, 1H, C-1), 3.74-3.33 (m, 9H, 4 C-H, 1 CH_2 , 1 OCH_3), 3.47 (s, 1H, OCH_3); σ_{C} (CDCl_3) 143.83 (C, anello aromatico), 128.66-127.79-127.02 (3 CH, anello aromatico), 99.19 (C-H, C-1), 86.80 (C), 74.33-72.06-71.33-70.28-70.28 (4 C-H, anello piranosico), 63.88 (CH_2), 55.03 (OCH_3).

(2S,3S,4S,5R,6R)-2,3,4,5,-tetrathoxy-6-(methoxymethyl)-tetrahydro-2H-pyran (5).

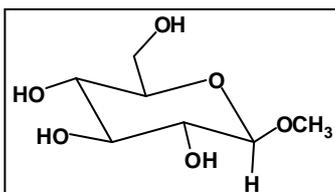


A una soluzione di **3** (2.008g, 42 mmol) in Me_2SO anidro (8 mL) viene addizionato KOH (3.080 g, 55 mmol) and MeI (1.2 mL, $\rho=2.28$ g/mL, 19.3 mmol). La soluzione viene agitata a temperatura ambiente per circa 4 ore e successivamente purificata addizionando una mistura di acqua e ghiaccio ed estraendo con CH_2Cl_2 (4 x 20 mL). Le fasi organiche riunite vengono portate a secco al rotavapor dando il solido bianco **4**.

Una soluzione di **4** (0.987 g, 2.1 mmol) in $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$ (4:1, 10 mL) viene agitata e scaldata per tutta la notte (alternativamente 70°C per 2h). Dopo questo tempo il solido precipitato (TrCl) viene filtrato (granuli molto minuti, si raccomanda una buona digestione). La fase liquida filtrata viene concentrata al rotavapor per dare un olio che viene purificato su colonna cromatografica (gel di silice, eluente AcOEt $R_{\text{f(TrCl)}}=0.75$, $R_{\text{f(5)}}=0.30$). Il prodotto è un olio incolore a temperatura ambiente e un prodotto bianco cristallino in frigo (0.375 g, 77%).

ν_{max} cm^{-1} (NaCl) 3470.0 stretching O-H, 2934.4-2836.1 stretching C-H alifatico; σ_{H} (MeOD) 4.76 (d, 1H, $J=3.70$ Hz, H-1), 3.75 ppm (dd, 1H, $J_1=11.89$, $J_2=2.27$, H-6a), 3.65 (dd, 1H, $J_1=11.88$, $J_2=4.51$, H-6b), 3.57 (s, 3H, OCH_3), 3.51 (s, 3H, OCH_3), 3.47 (s, 3H, OCH_3), 3.35 (s, 3H, OCH_3); σ_{C} (CDCl_3) 55.16 (CH_3), 59.05 (CH_3), 60.57 (CH_3), 60.85 (CH_3), 62.01 (C-6, CH_2), 70.57 (C-5, CH), 79.69 (C-4, CH), 81.88 (C-2, CH), 83.41 (C-3, CH), 97.54 (C-1, CH).

Methyl- α -D-glucopyranoside (9).^{(7) (8)}



Una sospensione di D-glucose (1.801 g, 10 mmol) in anidride acetica (4.82 mL, 51 mmol) viene raffreddata in un bagno di ghiaccio. Sotto vigorosa agitazione viene aggiunta una porzione di soluzione di HBr/AcOH (33%, 2.7 mL, 11.0

mmol) alla fredda sospensione. Una reazione esotermica (reazione **d**) si attiva immediatamente. Dopo 30 minuti viene aggiunta lentamente HBr/AcOH (33%, 5.4 mL, 22 mmol). Si continua quindi l'agitazione a temperatura ambiente. A reazione completa (monitorabile con TLC, esano/EtOAc 1:1; $R_{f(7)} = 0.53$) la soluzione viene aggiunta a 50 mL CHCl_3 e lavata con H_2O (30 mL). La fase organica viene neutralizzata con una soluzione satura di NaHCO_3 (2 x 30 mL), lavata con H_2O (20 mL) ed anidrificata con Na_2SO_4 anidro.

La fase organica viene concretata in un piccolo volume nel quale vengono addizionati 30 mL di CH_3OH , segue l'aggiunta di Ag_2CO_3 come catalizzatore. La soluzione viene agitata per circa 2 h a temperatura ambiente. Il catalizzatore viene rimosso per filtrazione. La soluzione di CH_3OH viene concentrata in uno sciroppo che contiene **8** come prodotto maggioritario.

Lo sciroppo viene dissolto in una soluzione 0.1 M NaOCH_3 in CH_3OH sotto agitazione. La soluzione viene scaldata per circa 3 h at 40°C . Il prodotto **9** è il maggior prodotto di reazione. σ_{H} (MeOD) 4.186-4.162 (d, $J_1=8.294$ Hz , 1H, anomeric CH), 3.185-3.129 (d, $J=8.293$ Hz , 1H, C-2).

Sezione sperimentale

Ove non diversamente specificato, i reattivi ed i solventi sono prodotti commerciali e sono utilizzati senza ulteriore purificazione. Gli andamenti di reazione sono stati monitorati mediante TLC, utilizzando piastre di gel di silice Kieselgel 60F₂₅₄ e i composti sono stati visualizzati mediante lampada con luce ultravioletta o usando una soluzione di permanganato di potassio. Le purificazioni dei prodotti sono effettuate mediante cromatografia flash su colonna con fase fissa SiO₂ Kieselgel (4.0 µm - 6.3 µm; Fluka).

Diffrazione raggi X

I dati sui cristalli singoli sono stati raccolti con un Oxford Diffraction Xcalibur equipaggiato con monocromatore di graffite (Mo-K α radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), rivelatore CCD e sistema di raffreddamento ad azoto liquido. Gli atomi di H_{OH} sono stati tutti direttamente collocati mentre gli atomi di H_{CH} sono stati aggiunti in posizioni calcolate e raffinati. Tutti gli altri atomi sono stati raffinati anisotropicamente. SHELX97^[3] è stato usato per la risoluzione delle strutture ed i raffinamenti su F^2 , mentre PLATON^[4] e Mercury 2.3 sono stati rispettivamente usati per l'analisi dei legami a idrogeno e per rappresentare le strutture delle molecole.

Le analisi sulle polveri sono state eseguite con Panalytical X'Pert PRO con geometria Bragg-Brentano utilizzando radiazione Cu-K α e rivelatore X'Celerator. Le raccolte necessarie per la risoluzione strutturale sono state eseguite rivelando la diffrazione tra 5 e 70° con step size $\Delta 2\theta = 0.01^\circ$, tempo per step di 50 s e VxA 40x40. Differentemente i diffrattogrammi utilizzati per semplice comparazione con quelli calcolati sono stati raccolti tra 5 e 50° con step size $\Delta 2\theta = 0.0167^\circ$ e tempo per step di 30. Per le raccolte ad alte temperature è stato utilizzato una camera con fornetto in cui la temperatura è stata rivelata attraverso l'ausilio di una termocoppia controllata e regolata dal sistema TTK 450. Il programma PowderCell è stato usato per calcolare i *patterns* di polveri sulla base dei dati da cristallo singolo.

Analisi termogravimetrica (TGA)

L'analisi termogravimetrica è stata effettuata utilizzando come apparecchiatura il Perkin-Elmer Diamond TGA-7. È stato posto il campione (*ca.* 5-10 mg) in un crogiolo di platino e scaldato ($5^{\circ}\text{C min}^{-1}$) fino a decomposizione in atmosfera d'azoto ($20\text{ cm}^3\text{ min}^{-1}$).

Calorimetria differenziale a scansione (DSC)

Le misure di calorimetria a scansione differenziale sono state effettuate con strumentazione Perkin-Elmer Diamond DSC-7 interfacciata con PII intracooler. Le calibrazioni di temperatura ed entalpia sono state eseguite con standard ad elevata purezza (*n*-decano, benzene e indio). Il porta campione, in alluminio, contenente 3-5 mg è stato riscaldato-raffreddato con una velocità di $5^{\circ}\text{C min}^{-1}$, in un range di temperatura compreso tra -35°C e 150°C . Nelle tabelle vengono riportati i valori degli onsets dei picchi caratteristici.

Risonanza magnetica nucleare (NMR)

Gli spettri ^1H NMR sono registrati a 300 MHz con Bruker Advance 300 Spectrometer utilizzando come riferimento interno tetrametilsilano (TMS). Gli spettri ^{13}C NMR sono registrati a 75 MHz con Bruker Advance 300 Spectrometer. Tutte le analisi sono eseguite a temperatura ambiente in cloroformio deuterato (CDCl_3) usando tetrametilsilano (TMS) o metanolo deuterato (CD_3OD) come standard interno di riferimento. Lo spostamento chimico è dato in parti per milioni (ppm) relative al segnale TMS mentre le costanti di accoppiamento sono espresse in Hertz (Hz).

Vibromulino

Le macinazioni con vibromulino sono state eseguite usando una Retsh MM400 Mixer mill equipaggiata con giare da 5 mL di acciaio inossidabile e palline di acciaio inossidabile da 2.5 mm. Le macinazioni sono condotte per 1h e 30' con frequenza di agitazione di 30Hz.

Microscopio con piatto riscaldante

Le immagini dei cristalli sono state ottenute utilizzando Linkam LTS 350 equipaggiato con piatto riscaldante e filtro polarizzante.

Appendice

	Prodotto		
	C11 β	[(L/D-serH ⁺) ₂ (ox ²⁻)]·2H ₂ O	[(L-serH ⁺) ₂ (ox ²⁻)]·2H ₂ O I
Formula bruta	C ₁₁ H ₂₀ O ₄	C ₈ N ₂ H ₂₀ O ₁₂	C ₈ N ₂ H ₂₀ O ₁₂
f.w. (u.m.a)	216.27	300.23	188.2
Temp. (k)	150(2)	293(2)	293(2)
Cryst. System	Monoclino	Monoclino	Monoclino
Space group	C2/c	P2 ₁ /c	P2 ₁
Z	4	4	2
a (Å)	26.597(5)	4.8685(3)	4.8832(6)
b (Å)	4.7053(6)	17.2207(12)	11.928(1)
c (Å)	9.6026(13)	17.2207(12)	12.480(2)
α (deg)	90	90	90
β (deg)	108.042(17)	91.668(7)	92.02(1)
γ (deg)	90	90	90
V (Å ³)	1142.6(3)	1441.94(18)	726.4(2)
ρ_{calc} (g/cm ³)	1.257	1.383	1.291
μ (mm ⁻¹)	0.094	0.129	0.09
N _{indep} ^b	1229	3502	2878
R ₁ [I>2sigma(I)]	0.059	0.1004	0.0877
wR ₂ (all data)	0.1466	0.2362	0.1334

Tabella 1. Dati cristallografici del polimorfo β dell'acido undecandioico e dei due sali [(L/D-serH⁺)₂(ox²⁻)]·2H₂O e [(L-serH⁺)₂(ox²⁻)]·2H₂O I. Per simbologia e descrizione delle strutture si veda rispettivamente il capitolo 3 e 4. $\lambda = 0.71073$ Å.

	Prodotto	
	[(L-serH ⁺) ₂ (ox ²⁻)]·2H ₂ O II	(L-serH ⁺)(Hox ⁻)
Formula bruta	C ₈ N ₂ H ₂₀ O ₁₂	C ₅ NH ₉ O ₇
f.w. (u.m.a)	336.25	195.13
Temp. (k)	293(2)	293(2)
Cryst. System	Monoclino	Monoclino
Space group	P2 ₁	P2 ₁
Z	2	4
a (Å)	5.2095(2)	14.351(2)
b (Å)	12.5699(4)	6.251(3)
c (Å)	11.2145(4)	9.167(1)
α (deg)	90	90
β (deg)	100.524(3)	92.13(1)
γ (deg)	90	90
V (Å ³)	722.01(3)	821.81(3)
R _{wp}	10.39	10.28
χ^2	3.9	5.95

Tabella 2. Dati cristallografici dei due sali [(L-serH⁺)₂(ox²⁻)]·2H₂O II e (L-serH⁺)(Hox⁻). Per simbologia e descrizione delle strutture si veda il capitolo 4. $\lambda = 1.54056$ Å.

	Prodotto				
	1-C2	1-C4	1-C4	1-C5	1-C6 I
Formula bruta	C ₆ N ₂ H ₆ O ₄	C ₈ N ₂ H ₁₀ O ₄	C ₈ N ₂ H ₁₀ O ₄	C ₉ N ₂ H ₁₂ O ₄	C ₁₀ N ₂ H ₁₄ O ₄
f.w. (u.m.a)	170.13	198.18	198.18	212.21	226.23
Temp. (K)	298(2)	150(2)	298(2)	150(2)	200(2)
Cryst. System	Monoclino	Monoclino	Monoclino	Triclino	Triclino
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>m</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1
Z	2	4	4	2	4
a (Å)	3.7400(2)	10.638(2)	10.647(7)	5.4813(4)	7.3002(10)
b (Å)	15.2459(10)	5.0822(10)	5.161(4)	7.3666(6)	9.1537(17)
c (Å)	6.4826(4)	17.544(5)	17.971(14)	13.0982(9)	17.705(3)
α (deg)	90	90	90	82.571(6)	97.155(15)
β (deg)	93.612(6)	104.75(3)	105.57(7)	88.829(6)	98.812(14)
γ (deg)	90	90	90	72.281(7)	104.441(14)
V (Å ³)	368.90(4)	917.2(4)	951.2(12)	499.47(6)	1115.7(3)
ρ _{calc} (g/cm ³)	1.532	1.435	1.384	1.411	1.347
μ (mm ⁻¹)	0.131	0.117	0.112	0.112	0.105
N _{total} ^a	1618	3676	3775	3787	7931
N _{indep} ^b	874	2089	2169	2249	4752
R ₁ [I>2σ(I)]	0.0475	0.0678	0.0645	0.0547	0.0991
wR ₂ (all data)	0.1126	0.1518	0.153	0.103	0.2835

	Prodotto				
	1-C6 II	1-C7	1-C8	1-C9	1-C10
Formula bruta	C ₁₀ N ₂ H ₁₄ O ₄	C ₁₁ N ₂ H ₁₆ O ₄	C ₁₂ N ₂ H ₁₈ O ₄	C ₁₃ N ₂ H ₂₀ O ₄	C ₁₄ N ₂ H ₂₂ O ₄
f.w. (u.m.a)	226.23	240.26	254.28	268.31	282.34
Temp. (K)	298(2)	150(2)	150(2)	150(2)	150(2)
Cryst. System	Triclino	Monoclino	Triclino	Triclino	Triclino
Space group	<i>P</i> -1	<i>C</i> 2/ <i>c</i>	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1
Z	2	8	2	2	2
a (Å)	5.1589(10)	32.895(3)	5.2563(4)	10.6707(8)	5.1711(6)
b (Å)	7.2057(12)	7.3392(9)	7.1731(7)	13.5421(12)	7.1861(8)
c (Å)	16.431(3)	10.7379(9)	17.9178(13)	16.8506(11)	20.987(2)
α (deg)	77.892(15)	90	85.176(7)	66.771(7)	85.838(9)
β (deg)	81.149(15)	104.900(9)	88.307(6)	74.528(6)	83.644(10)
γ (deg)	76.173(15)	90	74.969(8)	74.675(7)	74.342(10)
V (Å ³)	576.41(18)	2505.2(4)	650.14(9)	2121.4(3)	745.58(15)
ρ _{calc} (g/cm ³)	1.303	1.274	1.299	1.26	1.258
μ (mm ⁻¹)	0.102	0.098	0.098	0.094	0.092
N _{total} ^a	4008	5279	4915	15972	5518
N _{indep} ^b	2443	2678	2913	8935	3368
R ₁ [I>2σ(I)]	0.0926	0.0736	0.0593	0.0551	0.0471
wR ₂ (all data)	0.2165	0.1148	0.1303	0.1222	0.1112

Tabella 3-4. Dati cristallografici cocristalli di pirimidina e acidi α,ω-alcandicarbossilici. Per simbologia e descrizione delle strutture si veda capitolo 2. ^{a-b} numero di riflessioni rivelate e indipendenti.

Bibliografia

Capitolo 1

- (1) Blagden, N; de Matas, M.; Gavan, P. T.; York, P. *Adv. Drug. Delivery Rev.* **2007**, 59, 617-630
- (2) *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selections and Use*; Stahl, P. H.; Wermuth, C. G. Eds.; Verlag Helvetica Chimica Acta: Zürich, 2002.
- (3) Molecules from the "generally regarded as safe" GRAS list, pharmaceutical excipients amino acids, food additives.
- (4) B. Rodríguez-Spong, C.P. Price, A. Jayasankar, A.J. Matzger, N. Rodríguez-Hornedo. *Advanced Drug Delivery Reviews.* **2004**, 56, 241-274
- (5) Schultheiss, N.; Newman, A. *Crystal Growth & Des.* **2009**, 9, 2950-2967
- (6) Variankaval, N.; Wenslow, R.; Murry, J.; Hartman, R.; Helmy, R.; Kwong, E.; Clas, S.; Dalton, C.; Santos, I. *Crystal Growth & Des.* **2006**, 6, 690-700.
- (7) D. Braga, E. Dichiarante, G. Palladino, F. Grepioni, M. R. Chierotti, R. Gobetto e L. Pellegrino. *CryEngComm.* **2010**, 32 820.

Capitolo 2

- (1) Baeyer, A. *Ber. Chem. Ges.* **1877**, 10, 1286.
- (2) K. Larsson. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1966**, 43, 559.
- (3) i) R. Boese and H.C. Weiss. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 918. ii) R. Boese and H.C. Weiss. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 122, 1186

- (4) A. D. Bond. *CrystEngComm*. **2006**, 8, 3.
- (5) D. Braga, E. Dichiarante, G. Palladino, F. Grepioni, M. R. Chierotti, R. Gobetto e L. Pellegrino. *CryEngComm*. **2010**, 32 820.
- (6) M. Bilde, B. Svenningsson, J. Monster e T. Rosenorn. *Environ. Sci. Technol.* **2003**, 37, 1371-1378.
- (7) V. R. Thalladi, M. Nüsse e R. Boese. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9227-9236.
- (8) J. Bernstein. *Polymorphism in Molecular Crystals*.
- (9) D. Braga, L. Maini; G. de Sanctis, K. Rubini, F. Grepioni M. Chierotti e R. Gobetto. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 5538-5548.
- (10) P. Vischweswar, A. Nangia e V. M. Lynch. *Cryst. Growth & Design*. **2003**, 3, 783-790.
- (11) *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. 54 th ed.
- (12) i) D. Wiechert, D. Mootz. *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2087; ii) D. Wiechert, D. Mootz. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1974.
- (13) M. K. Stanton, A. Bak. *Cryst. Growth Des.* **2008**, 8, 3856-3862.

Capitolo 3

- (1) P. A. Sintes, J. Housty e M. Hospital. *Acta Cryst.* **1966**, 21, 965-971.
- (2) V. R. Thalladi, M. Nüsse e R. Boese. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9227-9236.

Capitolo 4

- (1) M. Lancaster. *Green Chemistry an introduction text*. RSC paperbacks
- (2) S.Karki, T.Friščić and W.Jones. *CrystEngComm*. **2009**, 11, 470.
- (3) D.Braga, S.L. Gaffreda, K. Rubini, F.Grepioni, M.R. Chierotti and R. Gobetto. *CrystEngComm*. **2007**, 9, 39.
- (4) P. Num, E. Colacino, J.Martinez, F. Lamaty. Reazione chimiche 'solvent-free' nell'ambito dell'industria. *La chimica e l'industria*. Ottobre **2009**, 46-50.
- (5) H.M. Rietveld. "A profile refinement method for nuclear and magnetic structures". *J.Appl.Cryst.* **1969**, 2, 65.
- (6) Amel Le Bail site, DICVOL for Win 95, ITO for Win95, TREOR for Win95.
- (7) Visser. "A fully automatic program for finding the unit cell from powder data. *J.Appl.Cryst.* 2, 89-95, **1969**.
- (8) P.E. Werner, L.Eriksoon and M.Westdahl, TREOR, a semiexhaustive trial-and-error powder indexing program for all symmetries. *J.Appl.Cryst.* **1985**, 18, 367-370.
- (9) *CRC HandBook of Chemistry and Physics*. 54 th ed.

Capitolo 5

- (1) S. Datta; D. J. W. Grant. *Nat. Rev. Drug Discovery*. 3, 42-57, **2004**.
- (2) M.C. Etter. *ACC. Chem. Res.* 23, 120-126, **1990**.
- (3) G.R Desiraju. *Angew. Chem. Int. Ed.* 34, 2311-2321, **1995**.
- (4) Hui Wang; Lihong Sun; Serge Glazebnik; and Kang Zhao. *Tetrahedron letters*. 36, 2953-2956, **1995**.
- (5) Gadakh, Bharat Kacheshwar; Patil, Premanand Ramrao; Malik, Satish; Kartha, K. P. Ravindranathan. *Synthetic Communications*. 39, 2430-2438, **2009**.

- (6) Pinilla, Inmaculada Molina; Martinez, Manuel Bueno; Galbis, A. Juan. *Carbohydrate Research*; 338, 549-556, **2003**.
- (7) Rishi Kuman; Pallavi Tiwari; Prakas R. Maulik; and Anup K. Misra. *Eur. J. Org. Chem.* 23, 74-79, **2006**.
- (8) Fumiko Konishi; Tomoya Yokoyama; and Yuji Matsumoto. *Holzforschung*. 63, 52-60, **2009**.

Ringrazio il prof. Stefano Zacchini per tutta la disponibilità e l'attenzione che mi ha prestato con continuità in questi mesi. Desidero inoltre ringraziare il professor Braga e tutto il suo staff per avermi accolto così bene nel loro laboratorio.

