

SCUOLA DI SCIENZE

Dipartimento di Chimica Industriale “Toso Montanari”

Corso di Laurea Magistrale in

Chimica Industriale

Classe LM-71 - Scienze e Tecnologie della Chimica Industriale

Reazioni di vari reagenti elettrofili con derivati amminotiazolici ad elevato potere nucleofilo

Tesi di laurea sperimentale

CANDIDATO

Daniele Padovan

RELATORE

Prof.ssa Carla Boga

CO-RELATORI

Prof. Luciano Forlani

Dott. Nicola Zanna

Sessione I

Anno Accademico 2012-2013

Abstract

The nucleophile/electrophile combination in the aromatic substitution reaction using aminothiazole derivatives as nucleophiles has been the subject of this study. The reaction between 2,4-dipyrrolidinylthiazole and the neutral carbon electrophile 1,3,5-trinitrobenzene gave a stable Wheland-Meisenheimer (**WM**) complex. This represents another example, among those already found by the research group in which this work has been carried out, of stable zwitterionic σ -intermediates. When the reaction was carried out with halonitrobenzene derivatives, it produced the substitution product in position 5 of the thiazole ring. 2,4-dipyrrolidinylthiazole and arenediazonium salts gave the coupling product at the C5 of the thiazole ring together with many byproducts and the stable Wheland intermediate formed by attack of the proton on the C5 of the starting thiazole reagent. Arenediazonium salts were coupled also with 2-pyrrolidinylthiazole. In this case quantitative formation of the substitution product deriving from the attack of the electrophile on the carbon nucleophilic position of the thiazole ring was obtained. In conclusion, the results had allowed to expand the knowledge on electrophilic/nucleophilic interactions in the aromatic substitution involving thiazole heteroaromatics and provided a further example of stable Wheland-Meisenheimer intermediates.

INDICE

INTRODUZIONE.....	3
INTERAZIONI COVALENTI E RELATIVI INTERMEDI NELLE REAZIONI DI SOSTITUZIONE AROMATICA	17
COMBINAZIONE NUCLEOFILO/ELETTROFILO: SCALA DI REATTIVITÀ DI MAYR	27
DERIVATI 2,4-DIAMMINOTIAZOLICI	31
RISULTATI E DISCUSSIONE.....	39
CONCLUSIONI.....	73
PARTE SPERIMENTALE	77
BIBLIOGRAFIA.....	93

INTRODUZIONE

Lo studio effettuato nell'ambito di questo lavoro di tesi ha riguardato alcuni aspetti meccanicistici delle reazioni di sostituzione elettrofila e nucleofila^{1,2} su anelli aromatici.

Si tratta di reazioni con un decorso noto e accettato il cui meccanismo è riportato estesamente in letteratura.

Se analizziamo il meccanismo di reazione di entrambe le tipologie di reazione, si può notare che, anche se gli intermedi hanno carica di natura opposta, gli stadi della reazione sono analoghi: nel primo stadio un substrato elettron-ricco interagisce con uno elettron-povero per dare prima un complesso a trasferimento di carica poi, successivamente, con l'instaurarsi di un vero e proprio legame, un complesso di tipo σ . Il prodotto finale è ottenuto per uscita di un gruppo o anche solo di un atomo, come nel caso dell'idrogeno, presente sulla molecola di partenza. Partendo da queste considerazioni sono state elaborate nuove ipotesi circa le reazioni di sostituzione su nuclei aromatici, che hanno spinto in questi anni ad uno studio più approfondito delle singole reazioni.

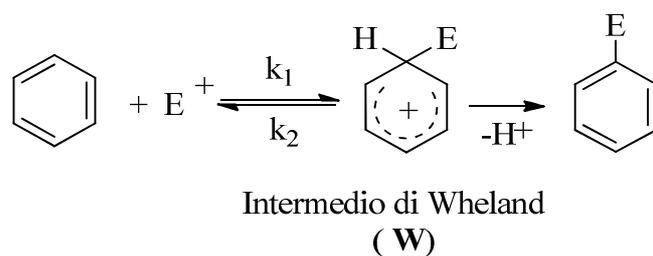
Sostituzioni Elettrofile Aromatiche (S_EAr)

Il primo esempio di reazione è quello di sostituzione di un protone sul benzene.

Il benzene è il capostipite dei cosiddetti composti aromatici, caratterizzato da un alto grado di delocalizzazione delle insaturazioni presenti e da un'inaspettata stabilità verso quei composti che attaccano alcheni e alchini.

Fin dai primi studi si è infatti evidenziata una minore reattività degli idrocarburi aromatici rispetto agli idrocarburi insaturi: la sostituzione elettrofila aromatica è favorita nel primo caso mentre l'addizione elettrofila al doppio legame è favorita nel secondo caso.

Esaminando nel dettaglio quest'ultima si vede che la reazione tra l'anello aromatico e l'elettrofilo porta inizialmente alla formazione di un intermedio carico positivamente denominato intermedio di Wheland.³



Schema 1. Classico schema semplificato di reazione di sostituzione aromatica elettrofila.

L'intermedio cationico (o di Wheland), presenta un atomo di carbonio dell'anello aromatico che da sp^2 è diventato sp^3 . Il cambio di ibridazione e la conseguente scomparsa del sistema aromatico altamente coniugato fanno del complesso σ un intermedio ad alta energia (Figura 1).⁴

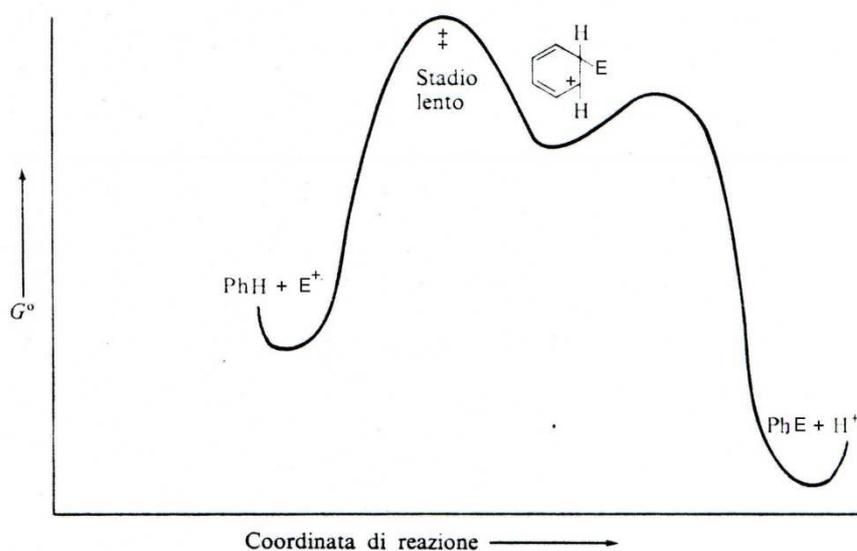


Figura 1. Andamento energetico della reazione di sostituzione elettrofila aromatica.

Da questo intermedio la reazione evolve verso la perdita del protone e la riaromatizzazione.

Quanto accettato e ritenuto ben assodato anche dalla letteratura didattica, porta a pensare che, a causa dell'elevata velocità di estrazione del protone

dall'intermedio, il complesso σ sia in realtà più simile ad uno stato di transizione che a un intermedio.

La sostituzione del protone con suoi isotopi mostra invece che la velocità di reazione, in alcuni casi, dipende dalla rottura del legame C-H.⁵ Comunque è accettata la presenza di due stadi separati: quello di attacco dell'elettrofilo sull'anello aromatico e quello di uscita del protone, come mostrato dalla Figura 1.

Il complesso σ risulta però un intermedio di difficile isolamento, poiché in genere si tratta di specie con un tempo di vita molto breve, la cui concentrazione rimane molto bassa durante la reazione.⁶

L'isolamento e la caratterizzazione di intermedi di Wheland è stato possibile facendo reagire un elettrofilo con un sistema aromatico esassostituito: l'intermedio cationico che si forma è moderatamente stabile a causa sia della presenza di gruppi elettron-donatori in posizione coniugata alla carica, sia dell'assenza di protoni facilmente estraibili.

Un esempio di intermedio isolabile è dato dalla reazione tra un elettrofilo e l'esametilbenzene che conduce a complessi σ caratterizzabili per via spettroscopica⁷: complessi come lo ione cloroesametilbenzene, eptametilbenzene e nitroesametilbenzene (Figura 3) sono stati isolati e caratterizzati tramite raggi X.^{8a, b}

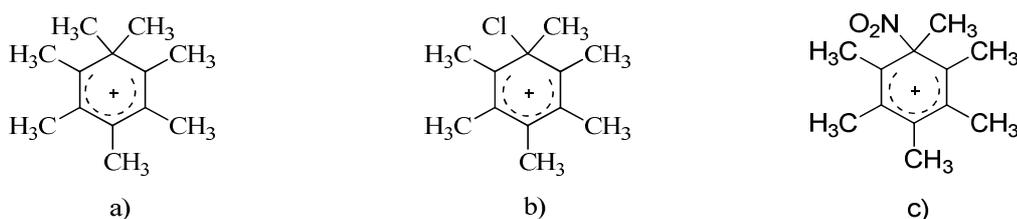
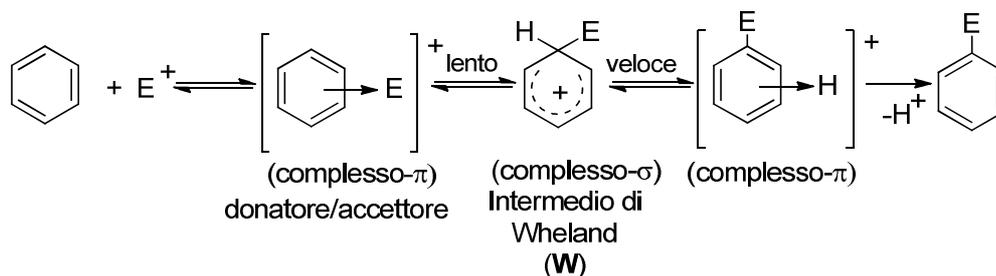


Figura 2. Da sinistra a destra: ione eptametilbenzene, ione cloroesametilbenzene, ione nitroesametilbenzene.

Esaminando lo schema energetico (Figura 1) e di reazione (Schema 1) si nota che esso mostra un solo intermedio: ulteriori studi, dovuti essenzialmente a J. K. Kochi^{9,10,11,12}, hanno evidenziato invece la presenza di 4 stadi e di tre intermedi (Schema 2).



Schema 2. Sostituzione elettrofila aromatica. Meccanismo generico.

Il percorso di reazione riportato nello Schema 2, prevede un primo stadio in cui l'elettrofilo si avvicina agli elettroni π dell'anello aromatico dando origine ad un'interazione del tipo donatore-accettore (**DA**). Quello che si forma è un complesso di tipo π , un intermedio cioè con legame di natura non covalente.

In un complesso donatore-accettore si instaura un'interazione tra la nuvola π dell'anello aromatico e l'elettrofilo.

La formazione del complesso π avviene in uno stadio reversibile, ad esempio l'acido cloridrico e il toluene a -78°C formano un complesso di tipo π che è in equilibrio con i prodotti di partenza⁵.

Questo tipo di interazione precede la formazione del vero e proprio legame covalente, che si osserva nel cosiddetto complesso σ .

Nel complesso **DA** l'elettrofilo non è localizzato su un particolare atomo di carbonio ma si trova sulla nuvola π dell'anello aromatico. Esistono, però alcune evidenze sperimentali che riguardano elettrofili come Br^+ o NO_2^+ , che mostrano una loro parziale localizzazione su un legame C-C che precede la formazione del complesso σ .¹³

L'interazione nel complesso π è di natura debole, quindi le energie in gioco nella sua formazione sono basse, ne deriva che il contributo di energia di attivazione è poco significativo. Tutto questo implica anche che la velocità di formazione non risenta in modo rilevante dell'effetto dei sostituenti presenti sull'anello aromatico.

Può esistere invece un contributo dovuto all'entropia di attivazione, quindi risulta molto importante la geometria del sistema.

Nel caso del protone non sussiste questo problema essendo una specie di piccole dimensioni con carica positiva uniformemente distribuita.

Alcuni complessi π sono stati individuati grazie al fatto che i complessi a trasferimento di carica danno transizioni elettroniche nel visibile risultando colorati. Essi, in particolari condizioni, possono essere cristallizzati e caratterizzati mediante spettrofotometria¹⁴ e raggi X^{6,11,12}. Addotti π di tipo cristallino si ottengono dalla reazione tra l'acido picrico e sali di Ag. E' stato inoltre dimostrato che i complessi π tra benzene e ione bromonio danno un complesso in cui lo ione si trova praticamente al centro della nuvola π .

Lo stadio successivo della reazione implica la formazione di un legame σ tra i due substrati. L'intermedio ottenuto è significativamente diverso dal complesso π , e quindi, dove possibile, caratterizzabile in modo univoco mediante tecniche di tipo spettroscopico. Finora le nitrosazioni aromatiche sono i soli esempi di sostituzioni elettrofile per le quali sia i complessi π ^{15,16} che i complessi σ ¹¹ sono stati isolati e caratterizzati sia attraverso i raggi X che tramite spettroscopia UV-visibile.

Il sistema di tipo cicloesadienico formato per evoluzione del complesso π si trova ad un'energia superiore rispetto al composto aromatico di partenza, la reazione può quindi teoricamente decorrere in entrambi i versi. Questo dipende dalla facilità con cui l'intermedio elimina l'elettrofilo rispetto al protone. Generalmente si tratta di un processo irreversibile in quanto, come già detto, il protone risulta più facilmente eliminabile dell'elettrofilo entrante. Si ha quindi un terzo stadio in cui la specie uscente, prima di essere eliminata forma con l'anello aromatico un altro complesso π . L'ultimo stadio consiste nel ripristino del sestetto aromatico.

La formazione dell'intermedio di Wheland è considerato lo stadio lento della reazione con una situazione energetica molto vicina a quella dello stato di

transizione che lo precede. Una possibile rappresentazione dell'andamento energetico è data nella Figura 4.

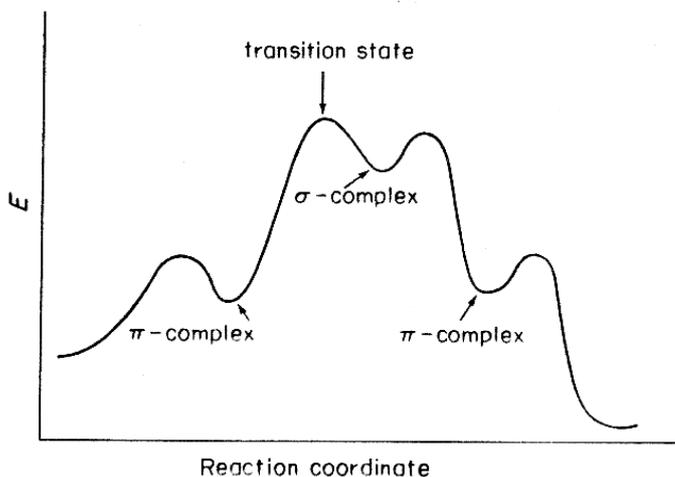


Figura 3. Profilo energetico S_EAr.

I fattori che governano la stabilità del complesso σ si riflettono sullo stato di transizione che lo precedono.

L'esistenza dell'intermedio di Wheland non prova necessariamente che lo stato di transizione sia direttamente correlato con esso. In questo si ha un cambiamento dell'andamento energetico della coordinata di reazione.

Dewar, per primo, dedusse l'esistenza dei complessi π sulla coordinata di reazione e ipotizzò che la velocità di sostituzione sarebbe potuta dipendere anche dalla loro stabilità.¹⁷

In accordo con il postulato di Hammond, secondo cui le specie che si succedono sulla coordinata di reazione dotate di contenuto energetico simile hanno anche un'analogia geometria, si ha che lo stato di transizione a più alta energia sarà più simile all'intermedio ad energia paragonabile.

Ci possiamo trovare quindi di fronte a tre possibili situazioni¹⁸:

1. Formazione del complesso π . In questo caso lo stato di transizione a più alta energia assomiglia al complesso a trasferimento di carica

(complesso π).¹⁹ La formazione di questa interazione non covalente è rapida e reversibile e in molti casi ha una costante di equilibrio piccola.

L'andamento energetico può essere così schematizzato:

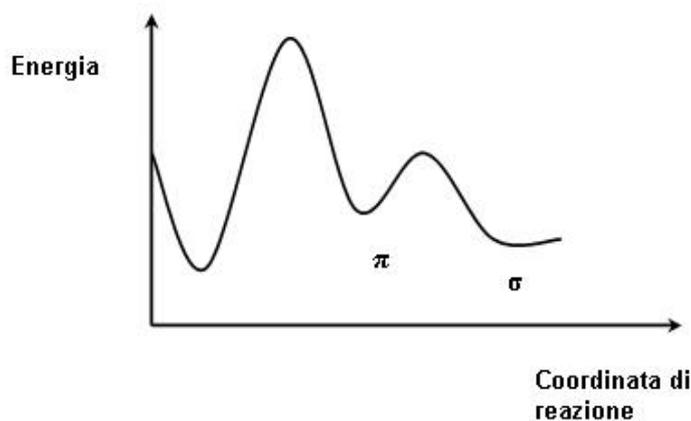


Figura 4. Andamento energetico SE_{Ar} in cui lo stadio lento è la formazione del complesso π .

2. Formazione dell'intermedio di Wheland. Lo stato di transizione a energia più elevata si presenta più avanti sulla coordinata di reazione.

Per diverse reazioni è stato dimostrato che esiste una relazione lineare tra la velocità di sostituzione e la stabilità relativa del complesso σ , questa rappresenta infatti un'indicazione della correlazione tra lo stato di transizione a più alta energia e l'intermedio di Wheland.

L'andamento energetico, omettendo lo stadio finale, può essere così rappresentato:

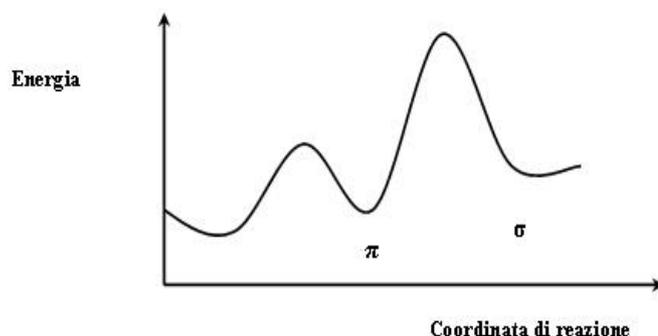


Figura 5. Andamento energetico SE_{Ar} in cui lo stadio lento è la formazione dell'intermedio di Wheland.

3. Uscita del protone. Nella maggioranza dei casi riportati in letteratura l'uscita del protone avviene in uno stadio veloce. Può accadere invece che lo stadio di transizione a più alta energia sia quello che precede l'uscita del protone. La reazione è caratterizzata da un forte effetto isotopico (H/D), infatti, se al protone del substrato si sostituisce un suo isotopo, la velocità della reazione di sostituzione varia. Indicando la costante di velocità per l'uscita del protone con k_H e quella per il deuterio con k_D , se il rapporto k_H/k_D è elevato (> 2 , anche se in alcuni casi può raggiungere valori di 6-7) si è in presenza dell'effetto isotopico. Quando si è in presenza di questa situazione la reazione può risentire di fenomeni di catalisi basica.

L'andamento energetico può essere così schematizzato:

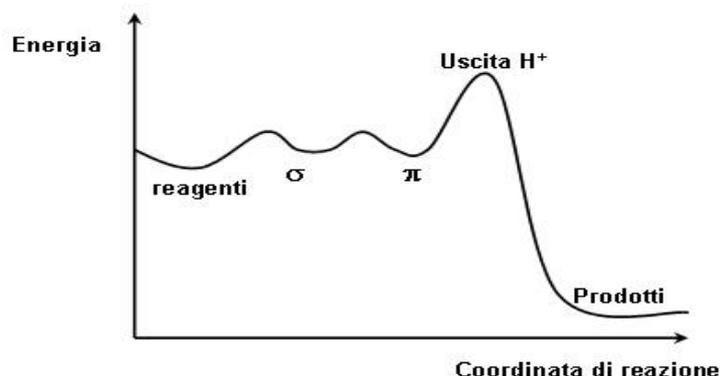


Figura 6. Profilo energetico SE_{Ar} in cui lo stadio determinante è l'uscita del protone.

La natura dell'elettrofilo, come quella del substrato, risulta di primaria importanza nel determinare la natura dello stadio lento. In alcuni casi accade che l'elettrofilo sia una specie, a volte in concentrazioni molto basse, derivante dai reagenti introdotti. Se si prende ad esempio la reazione di nitratura si vede che l'attacco all'anello aromatico, come è stato dimostrato, non è imputabile all'acido nitrico ma ad un'altra specie che viene generata nell'ambiente di reazione, lo ione nitronio NO_2^+ , la cui formazione costituisce lo stadio determinante della sostituzione. Altri fattori come il solvente e la presenza di sostanze acide o basiche possono influenzare lo stadio lento.

Nel considerare la natura dello stadio lento è stato omissso un elemento di notevole importanza: l'effetto del sostituente¹⁸ che ha un profondo effetto sulla regioselettività in quanto determina l'energia di risonanza dei diversi complessi di Wheland che si formano per attacco nelle posizioni orto, meta e para rispetto al sostituente. Ne consegue che, se l'elettrofilo è forte, lo stadio determinante può essere la formazione del complesso a trasferimento di carica, ma questo influenza solamente la selettività rispetto al substrato che risulta bassa.

Dovendo il complesso π evolvere nell'intermedio di Wheland per poter ottenere il prodotto di sostituzione occorre considerare anche l'effetto del sostituente nella formazione del complesso σ .

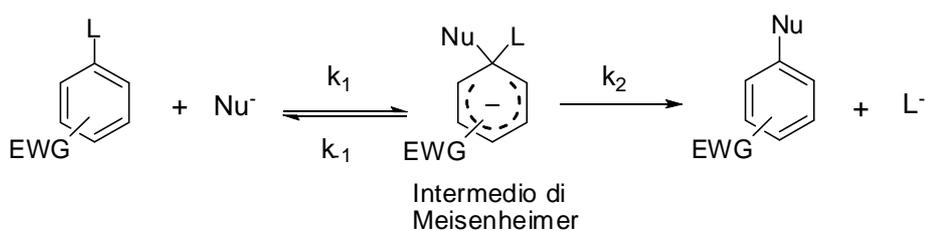
Se il sostituente è elettron-donatore e quindi in grado di stabilizzare la carica positiva, determina un'elevata selettività nella posizione di attacco: le posizioni orto e para sono preferite rispetto alla meta.

Se invece l'elettrofilo è più debole si è visto che, tralasciando la possibile uscita del protone nello stadio lento, è la stabilità del complesso σ a determinare la selettività sulle varie posizioni del substrato.

Sostituzioni Nucleofile Aromatiche (S_NAr)

Il benzene è un sistema elettron-ricco, e questo lo rende disattivato all'attacco da parte di sistemi nucleofili; si ha infatti una repulsione tra la nuvola π e il nucleofilo. Se sull'aromatico sono presenti sostituenti opportuni, allora l'anello diverrà attivato all'attacco; infatti i gruppi elettron-attrattori sono in grado di ridurre la densità elettronica π promuovendo l'interazione con il nucleofilo.

La reazione di sostituzione nucleofila aromatica prevede, secondo il meccanismo postulato da Bunnett²⁰, due stadi fondamentali: l'addizione del nucleofilo seguita dall'eliminazione di un opportuno gruppo uscente (Schema 3).



Schema 3. Schema di reazione di sostituzione nucleofila aromatica.

È una reazione di tipo bimolecolare, nella quale il primo stadio è caratterizzato dalla formazione di un intermedio carico negativamente denominato intermedio di Meisenheimer o complesso σ in cui si instaura un legame σ tra l'aromatico e il nucleofilo. Nel secondo stadio il complesso σ "collassa" dando il prodotto finale attraverso riaromatizzazione del sistema per perdita del cosiddetto

gruppo uscente. Si possono avere due profili di reazione a seconda di quale sia lo stato di transione a più alta energia (Figura 7):

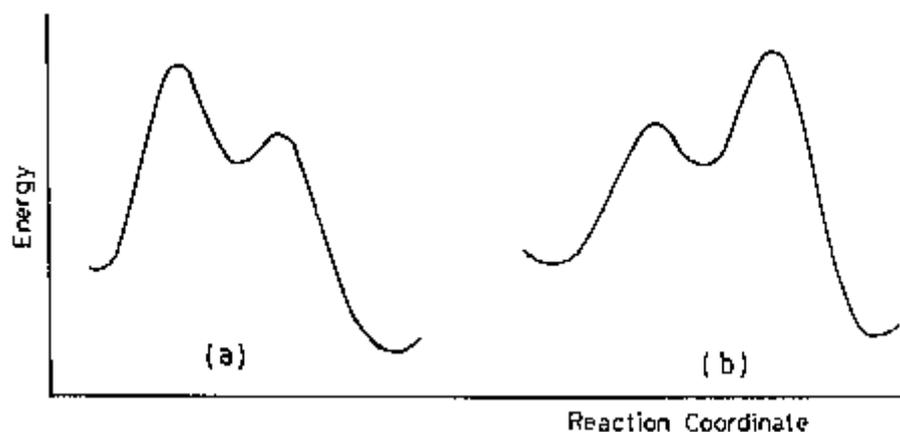


Figura 7. Diagrammi energetici per S_NAr : (a) stato di transizione a energia paragonabile alla formazione del complesso σ . (b) stato di transizione a energia paragonabile alla decomposizione del complesso σ .

Se il nucleofilo è neutro come nel caso di alcoli ed ammine, si ottiene un intermedio σ di tipo zwitterionico in cui la carica positiva è localizzata sull'eteroatomo (Figura 9):

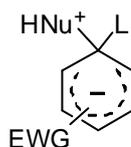
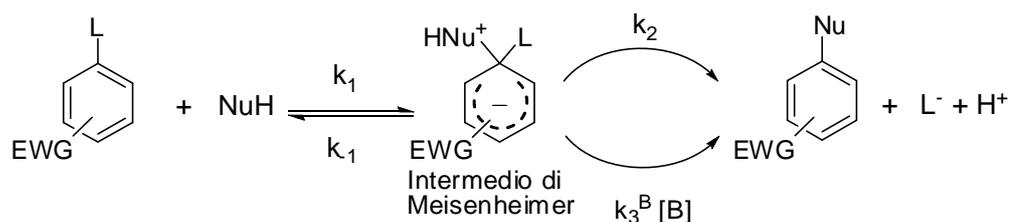


Figura 8. Intermedio di Meisenheimer.

Intermedi di questo tipo possono contenere idrogeni acidi, quindi la reazione di riaromatizzazione può essere o meno catalizzata (Schema 4).



Schema 4. Reazione di S_NAr con nucleofili neutri aventi idrogeni acidi.

Gli studi effettuati hanno poi evidenziato che, come nel caso delle reazioni di sostituzione elettrofila, anche nel caso delle reazioni di sostituzione nucleofila la formazione dell'intermedio di Meisenheimer è preceduta da interazioni di tipo "donor-acceptor" con formazione del complesso di tipo π , che in alcuni casi è stato possibile caratterizzare.²⁰

La presenza di sostituenti elettron-attrattori sull'anello aromatico oltre ad attivare il sistema stabilizza anche la carica negativa dell'intermedio cicloesadienilico in particolare se il sostituito è presente in posizione orto o para rispetto al punto di attacco. Considerando le possibili strutture di risonanza dell'anione vediamo infatti che la carica è localizzata in posizione orto e para e la presenza di un sostituito elettron-attrattore favorisce la maggiore delocalizzazione della carica con conseguente stabilizzazione del complesso σ (Figura 9).

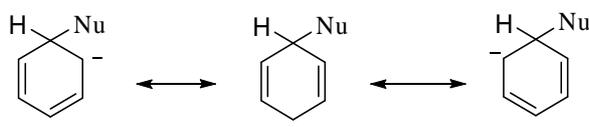


Figura 9. Strutture limite di risonanza di un intermedio di Meisenheimer.

In questa reazione la sostituzione di un idrogeno in un sistema elettron-povero non è un processo favorito, poiché lo ione idruro avendo una bassa stabilità è anche un cattivo gruppo uscente.

Generalmente, e per semplicità, le reazioni di sostituzione elettrofila e nucleofila aromatica sono trattate separatamente, in quanto spesso solo uno dei reagenti è aromatico ed è quello su cui avviene la sostituzione.

In realtà il decorso delle due reazioni, come visto, è molto simile e coinvolge dopo l'interazione tra i reagenti, la formazione di un intermedio denominato genericamente complesso σ . Questo tipo di intermedio, per entrambe le tipologie di reazione, presenta un legame covalente ad un atomo di carbonio dell'anello aromatico che da sp^2 diventa sp^3 . Il cambio di ibridazione per addizione al doppio legame e la rottura del sistema π di tipo aromatico generano il complesso σ che è un intermedio ad alta energia.

Il successivo stadio prevede la perdita del gruppo uscente con riaromatizzazione del sistema e formazione del prodotto finale. In entrambi i casi quindi sono coinvolti più stadi nella reazione. In realtà solo in tempi piuttosto recenti è stato possibile isolare complessi π coinvolti nelle reazioni di tipo nucleofilo su aromatici.²⁰

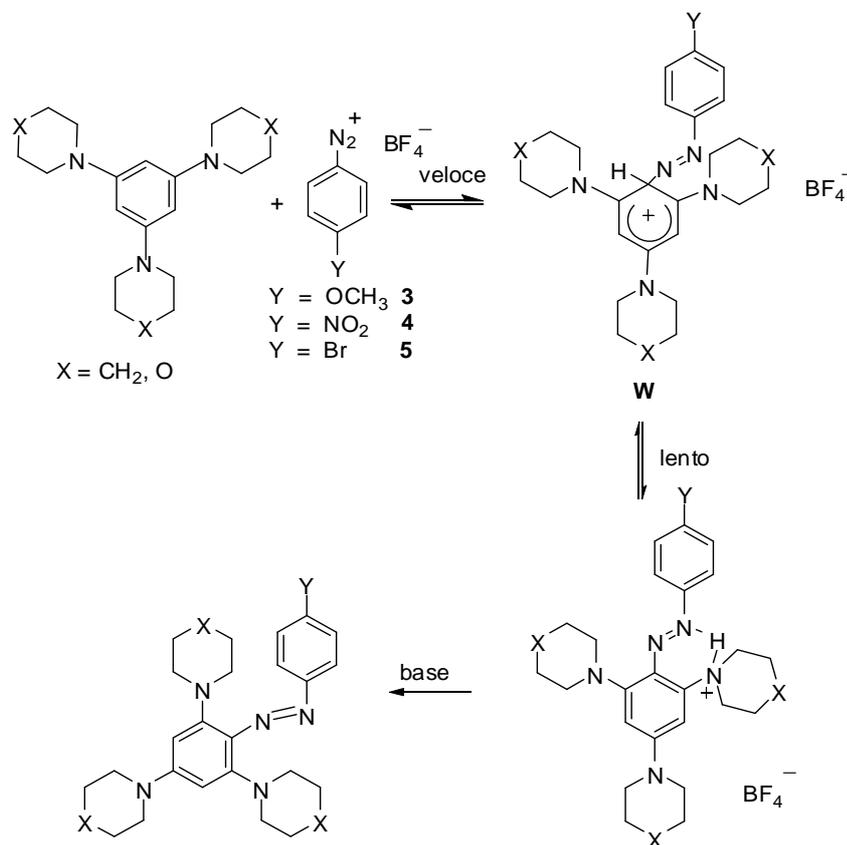
Interazioni covalenti e relativi intermedi nelle reazioni di sostituzione aromatica

La maggior parte degli studi meccanicistici sulle reazioni di sostituzione elettrofila e nucleofila aromatica si basano su misure che coinvolgono la totalità degli stadi della reazione, introducendo perciò grosse semplificazioni e assunzioni, che possono portare a errori nel comprendere il corretto meccanismo di reazione. Per questo motivo è di grande importanza la possibilità di individuare (e caratterizzare se possibile) gli intermedi covalenti che vengono a formarsi durante il decorso di queste reazioni. Grazie ad un'accurata scelta dei substrati, definiti, per la loro spiccata reattività, supernucleofili e superelettrofili, è stato possibile individuare, e in alcuni casi caratterizzare, alcuni di questi intermedi di reazione. Qui di seguito vengono accennati i più recenti risultati ottenuti dal gruppo di ricerca in cui è stato svolto questo lavoro di tesi ed in cui esso si inserisce.

Complessi covalenti nella S_EAr

Come già visto nel capitolo precedente, la formazione di un intermedio di reazione covalente in una S_EAr (intermedio **W**) è preceduta da uno stadio in cui intercorre una interazione non covalente tra i due reagenti, definito come lo stadio lento della reazione, mentre l'evoluzione dell'intermedio **W** nel prodotto di sostituzione è generalmente considerato uno stadio veloce della reazione; in passato solo poche evidenze di questo complesso sono state osservate perché, in accordo con la teoria dello stato stazionario, la concentrazione di questo intermedio è sempre stata supposta essere molto bassa, a meno che non vengano utilizzati substrati con spiccate caratteristiche elettrofiliche e nucleofiliche.

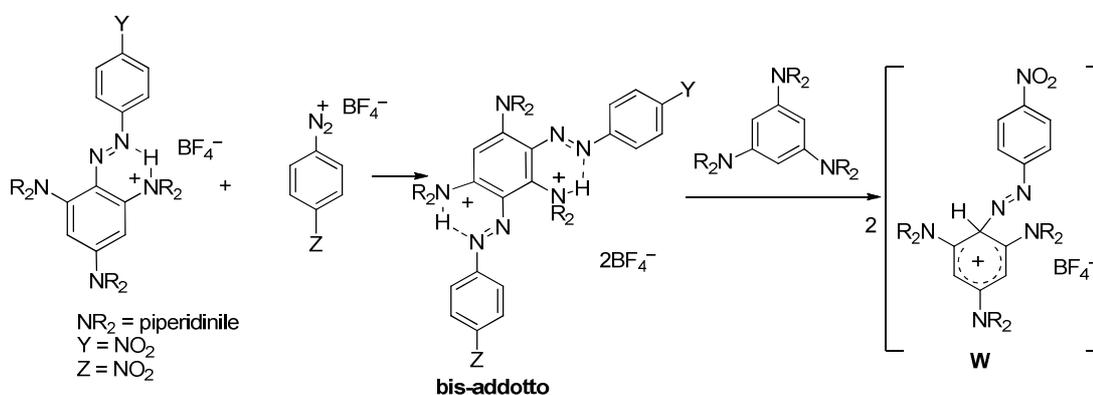
Usando come substrati sali di arenidiazonio tetrafluorati e derivati 1,3,5-(*N,N*-dialchilammino)benzenici è stato possibile individuare e caratterizzare per la prima volta l'intermedio **W** nella reazione di azo-coupling²³ (Schema 5).



Schema 5. Reazioni tra 1,3,5-tris(*N*-alchilammino)benzeni e sali di diazonio.

La reazione è stata condotta direttamente in tubo NMR in rapporto equimolare tra i reagenti e, in assenza di basi aggiunte, l'intermedio **W**, formatosi pressochè quantitativamente, si è lentamente trasformato nel prodotto riaromatizzato (in forma salina). Questa è una chiara evidenza del fatto che il primo stadio della reazione che porta alla formazione dell'intermedio σ-cationico (**W**) è uno stadio veloce, mentre l'espulsione del protone e la conseguente riaromatizzazione è lo stadio lento della reazione, diversamente da quanto descritto nei libri di testo nel classico meccanismo di reazione S_EAr. La moderata

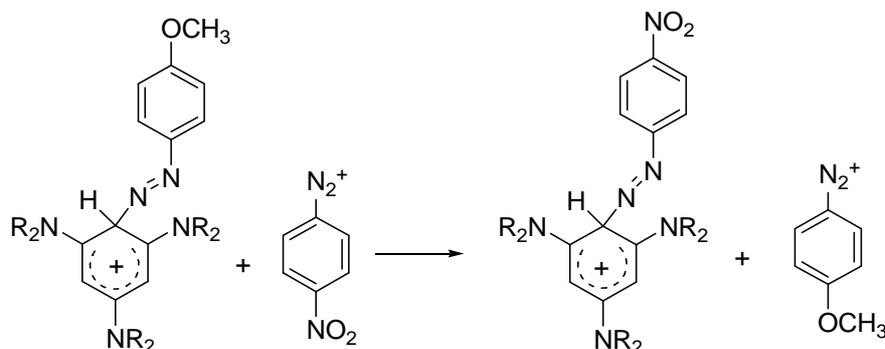
stabilità dell'intermedio **W** ha permesso di studiare separatamente i due stadi della reazione e di condurre uno studio cinetico che ha mostrato come il processo di estrazione del protone dall'intermedio σ -cationico possa essere catalizzato dall'aggiunta di basi e quindi relativo alla stadio determinante la velocità della reazione.²⁴ Successivi studi su questa reazione hanno mostrato evidenze riguardo alla reazione come un processo reversibile.²⁵ La reazione tra 4-nitrobenzodiazonio tetrafluoroborato e 1,3,5-tris(*N*-piperidinil)benzene è stata condotta direttamente in tubo NMR in CD₃CN a -30 °C in rapporto equimolare aggiungendo 1,3,5-tris(*N*-piperidinil)benzene solido alla soluzione di sale di diazonio. Quando tris(*N*-piperidinil)benzene era ancora parzialmente disciolto (quindi in soluzione si aveva un eccesso di sale di diazonio) gli unici segnali NMR visibili erano quelli relativi ad un bisaddotto salino, mentre con la progressiva dissoluzione di tris(piperidinil)benzene si veniva a formare il complesso **W**, fino ad ottenere lo stesso come unico prodotto, suggerendo quindi che l'attacco del diazonio sull'anello benzenico sia un processo reversibile (Schema 6).



Schema 6. Reazione tra 1,3,5-tris(*N*-piperidinil)benzene e sali di diazonio per formare il diaddotto che successivamente si converte in intermedio di Wheland.

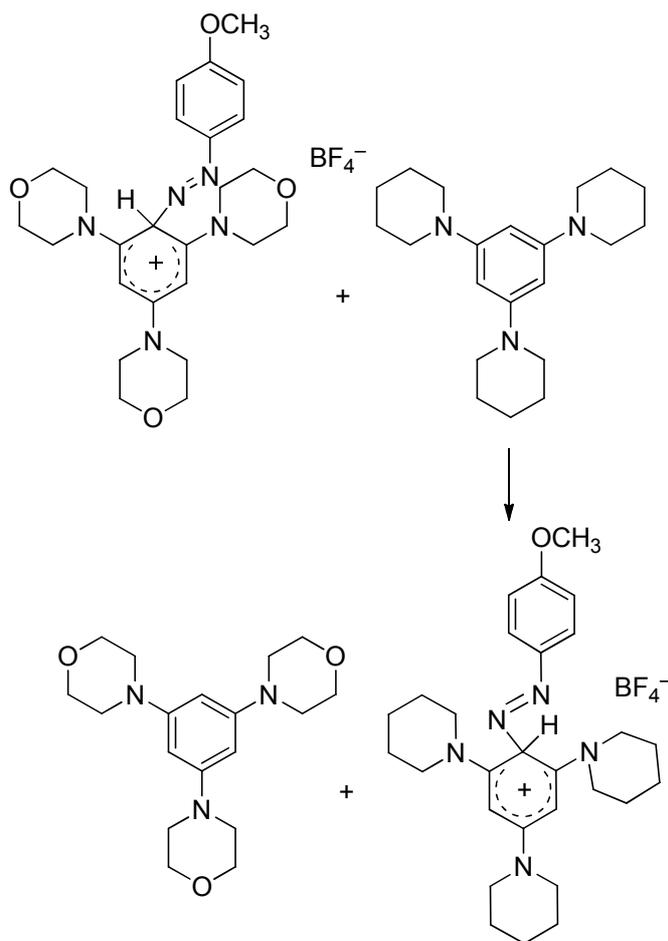
Una ulteriore prova è stata fatta aggiungendo al complesso **W** tra 1,3,5-tris(*N*-piperidinil)benzene e 4-metossibenzodiazonio tetrafluoroborato un equivalente di 4-nitrobenzodiazonio tetrafluoroborato. Quello che si è osservato all'

^1H NMR è stata la formazione dell'intermedio tipo Wheland tra 1,3,5-tris(*N*-piperidinil)benzene e 4-nitrobenzodiazonio tetrafluoroborato con espulsione del gruppo meno elettrofilo 4-metossibenzodiazonio (Schema 7).



Schema 7. Spostamento del 4-metossibenzodiazonio dal Wheland e attacco del 4-nitrobenzodiazonio.

Un altro esperimento analogo è stato fatto aggiungendo all'intermedio di Wheland formatosi fra 4-metossibenzodiazonio tetrafluoroborato e 1,3,5-tris(*N*-morfolinil)benzene un equivalente di 1,3,5-tris(*N*-piperidinil)benzene (più nucleofilo del morfolinil derivato): analogamente ai casi precedenti, si è osservato lo scambio, in questo caso del partner nucleofilo. Ripetendo invece l'esperimento in modo opposto, ovvero formando prima l'intermedio **W** con 1,3,5-tris(*N*-piperidinil)benzene e poi aggiungendo 1,3,5-tris(*N*-morfolinil)benzene non è stato osservato alcuno scambio (Schema 8). Tutte queste prove stanno a indicare la totale reversibilità della reazione di azocopolazione.



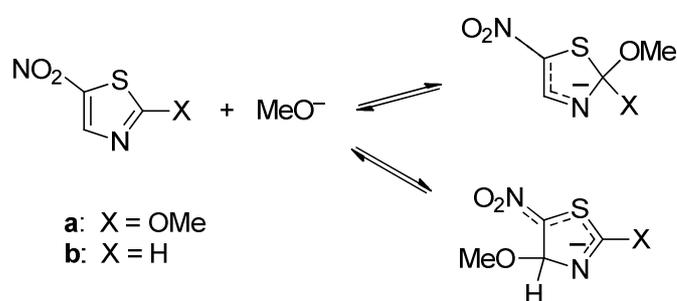
Schema 8. Spostamento del 1,3,5-tris(*N*-morfolinil)benzene dal Wheland e formazione del Wheland con il 1,3,5-tris(*N*-pipiridinil)benzene.

Complessi covalenti nella $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$

In modo analogo alle sostituzioni aromatiche elettrofile, nel meccanismo di reazione delle $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ è prevista la formazione di un intermedio σ -anionico detto intermedio di Meisenheimer. La reazione di $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ è stata estensivamente studiata^{26, 27,28,29,30,31} ma per molto tempo l'esistenza di intermedi di Meisenheimer è stata solamente supposta senza mai essere osservata, a causa del fatto che solitamente in queste reazioni l'attacco del nucleofilo avviene su un atomo di carbonio legato ad buon gruppo uscente (come un alogenuro) e non si ha il tempo

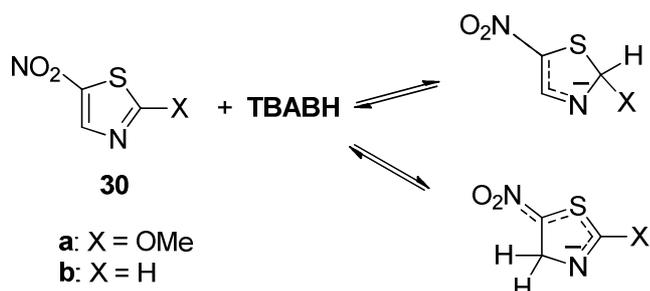
di individuare l'intermedio. La presenza di forti gruppi elettronattrattori (come nitro o aza gruppi), legati ad anelli aromatici, attiva questi ultimi verso reazioni S_NAr , e permette di rendere più stabili gli intermedi di Meisenheimer, grazie ad una maggior delocalizzazione della carica negativa.

Un'evidenza di intermedi di Meisenheimer è stata ottenuta dal gruppo di ricerca in cui è stato svolto questo lavoro di tesi dalla reazione tra 2-metossi-5-nitrotiazolo e metossido di sodio (Schema 9) che ha portato alla formazione di due intermedi di Meisenheimer, uno con l'attacco dello ione metossido in posizione 2 dell'anello tiazolico e l'altro in posizione 4, in rapporto relativo dipendente dal solvente.³²



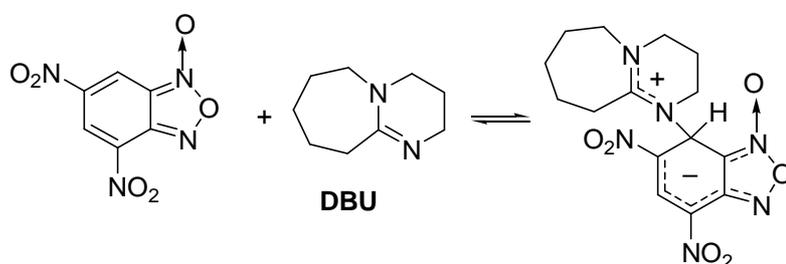
Schema 9. Reazioni tra 4-nitrotiazolo derivati e metossido di sodio.

Un altro esempio di addotto Meisenheimer osservato è quello ottenuto dalla reazione fra 2-metossi-5-nitrotiazolo e tetrabutylammonio boridruro (**TBABH**) che ha portato alla formazione di due addotti derivanti dall'attacco dello ione idruro rispettivamente in posizione 2 e in posizione 4 dell'anello tiazolico³³ (Schema 10).



Schema 10. Reazioni tra 4-nitrotiazolo derivati e TBABH.

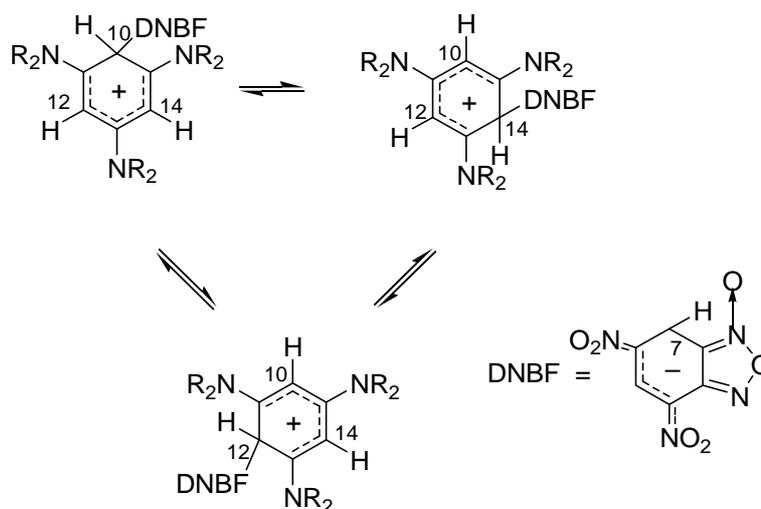
Nel caso in cui il reagente nucleofilo sia un composto con un atomo di azoto neutro il prodotto atteso non è più un intermedio di Meisenheimer come quelli descritti sopra, bensì un composto zwitterionico. Solamente con ammine terziarie come ad esempio 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-ene (**DBU**, Schema 11) è stato osservato il composto zwitterionico [ad esempio con 1,3,5-trinitrobenzene o 4,6-dinitrobenzofurossano (**DNBF**)] grazie alla possibilità di delocalizzare la carica positiva.^{34,35,36,37,38}



Schema 11. Reazione tra DNBF e DBU e formazione dello zwitterione.

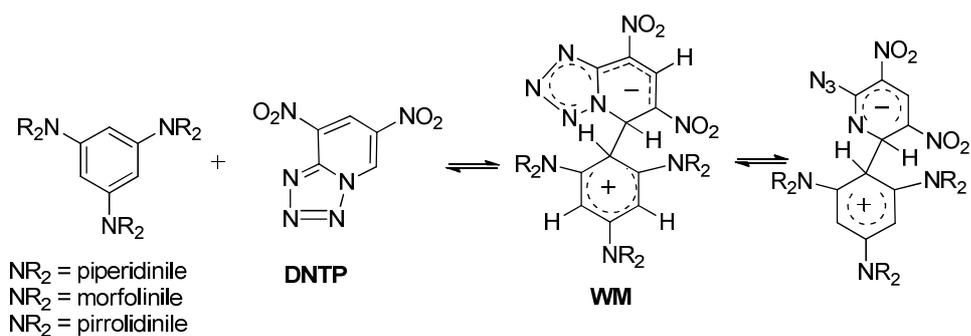
Complessi di Wheland-Meisenheimer

Come detto nei paragrafi precedenti la stabilità dei complessi di Wheland è aumentata dalla presenza di gruppi fortemente elettron-donatori, allo stesso modo i complessi di Meisenheimer sono tanto più stabili quanto più è grande la forza elettronattrattrice dei suoi sostituenti. Questa considerazione, alla luce degli studi



Schema 13. Spostamento del DNBf nelle tre posizioni equivalenti del derivato 1,3,5-tris(alchilammino)benzenico.

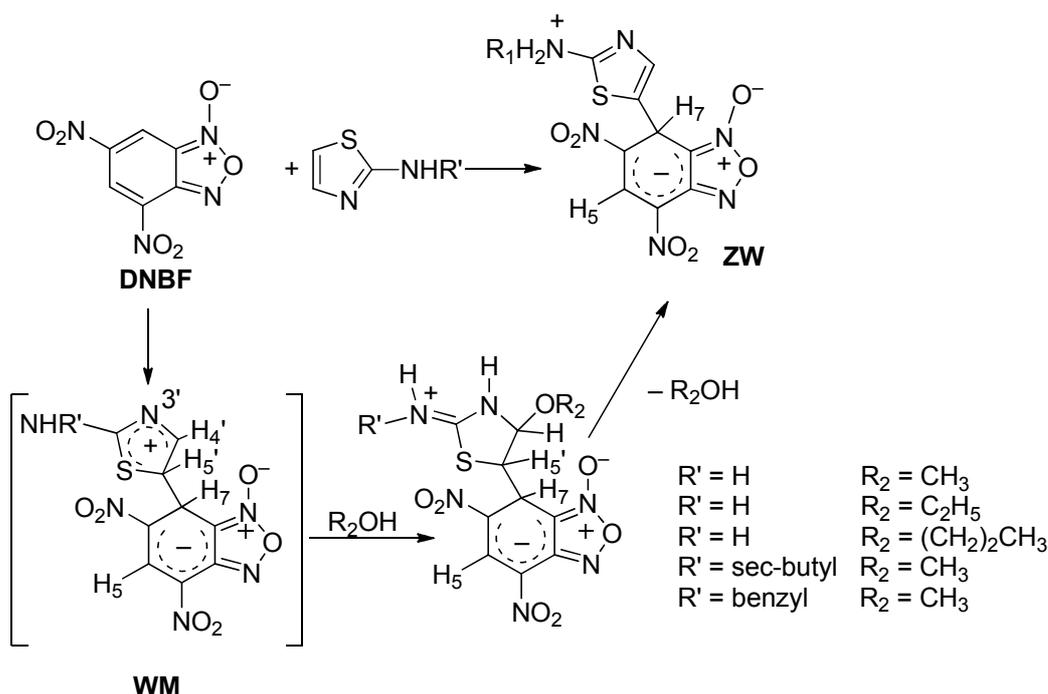
Una reazione simile a questa è stata condotta utilizzando come partner elettrofilo la 4,6-dinitro-tetrazolopiridina (**DNTP**) e anche in questo caso sono stati ottenuti complessi **WM** con comportamento dinamico analogo a quanto osservato nel caso precedente (Schema 14).⁴⁰



Schema 14. Reazione tra 1,3,5-tris(alchilammino)benzeni e DNTP.

In questo caso sono state anche ottenute chiare indicazioni sulla reversibilità della reazione.

In seguito è stato possibile identificare un complesso **WM** anche nella reazione fra 2-amminotiazolo e **DNBF** che rapidamente evolve verso il più stabile sistema zwitterionico rappresentato nello Schema 15 come **ZW** in cui il protone H-5 dell'intermedio **WM** si sposta sull'atomo di azoto esociclico del nucleo tiazolico. Evidenze indirette della formazione di un complesso **WM** sono state ottenute anche per derivati del 2-amminotiazolo quando la reazione è stata condotta in presenza di un alcool.⁴¹



Schema 15. Reazioni tra DNBF e derivati 2-amminotiazolici.

Studi più recenti hanno portato all'ottenimento di complessi **WM** cristallini ottenuti nella reazione del 2,4-dipirrolidiniltiazolo con **DNBF** e **DNTP**, le cui strutture sono state analizzate tramite analisi per diffrazione a raggi X.⁴²

Combinazione nucleofilo/elettrofilo: scala di reattività di Mayr

Dato che in questo lavoro di tesi nella scelta dei reagenti elettrofili ci si è riferiti ai parametri di elettrofilicità di Mayr, in questo capitolo verranno fatti alcuni cenni al riguardo.

Il proposito di definire quantitativamente scale di nucleofilicità è oggetto di interesse nella comunità chimica da oltre 50 anni.⁴³

Le prime equazioni che permettevano di ottenere, tramite misure cinetiche, valori relativi alla nucleofilicità di alcune sostanze furono proposte da Swain-Scott e da Edwards negli anni '50.^{44,45}

Negli anni successivi fu identificata una tale quantità di fattori da tenere in considerazione per poter definire una descrizione quantitativa di nucleofilicità da portare Pearson a concludere che non fosse possibile prevedere quantitativamente la velocità delle reazioni di sostituzione nucleofila se si fossero considerati substrati con un gran numero di diverse proprietà.^{46,47,48,49}

Nel 1972 Ritchie^{50,51,52} riportò la semplice equazione di correlazione relativa alla reattività di vari nucleofili nei confronti di carbocationi stabilizzati e sali di diazonio :

$$\log (k / k_0) = N_+$$

In questa equazione, N_+ è un parametro dipendente dal nucleofilo e $\log k_0$ è un parametro di elettrofilicità indipendente dal nucleofilo, inizialmente definito come la costante di velocità per la reazione di un elettrofilo con l'acqua.

Nel 1994 Mayr e collaboratori hanno riportato che è possibile descrivere la velocità di un grande numero di combinazioni elettrofilo-nucleofilo attraverso la seguente equazione a tre parametri.^{53,54,55,56}

$$\log k(20^{\circ}\text{C}) = s(N + S)$$

dove il parametro E misura la forza dell'elettrofilo mentre s e N sono parametri che caratterizzano la sensibilità del nucleofilo.

Per ottenere la relazione Mayr ha usato come riferimenti un vasto numero di ioni diarilcarbenici e diversi sistemi π .

Basandosi sulla sua equazione, Mayr ha definito scale generali di elettrofilicità (E) e di nucleofilicità (N) ciascuna relativa ad un intervallo di reattività di circa 25 ordini di grandezza.

Queste scale sono state impiegate con successo per predire la possibilità di ottenere molte interazioni elettrofilo-nucleofilo e la loro velocità.

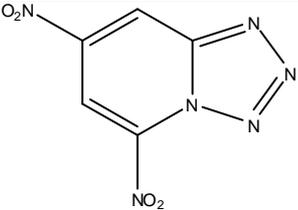
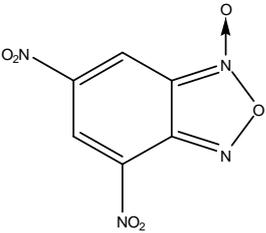
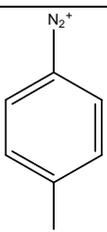
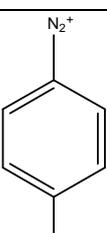
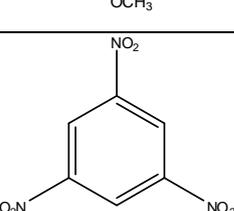
Costruzione delle scale di reattività

Per costruire le scale di reattività Mayr e collaboratori hanno scelto come composti elettrofili di riferimento una serie di 23 ioni diarilcarbenici con identico intorno rispetto al centro di reazione elettrofilico e differenti per i sostituenti in posizioni para e meta. Queste variazioni di sostituenti cambiano la elettrofilicità di 16 ordini di grandezza.

Come valore di riferimento $E = 0$ è stato scelto quello relativo allo ione $(p\text{-MeOC}_6\text{H}_4)_2\text{CH}^+$. È stata quindi calcolata la velocità di reazione con un set di nucleofili e per il 2-metil-1-pentene è stato posto il parametro $s = 1$.

Mettendo in grafico $\log k (20^{\circ}\text{C})$ verso E per la reazione di un preciso nucleofilo con diversi elettrofili si riesce a calcolare il valore di N . Dal confronto con i dati ottenuti in questo modo è possibile dedurre che nucleofili strutturalmente simili, in particolare quelli con sostituenti uguali nella posizione in cui avviene l'attacco elettrofilico, sono caratterizzati da valori di s molto simili. In questo modo con un singolo valore delle costanti di velocità è possibile calcolare il valore di N per il nucleofilo. In modo del tutto analogo a quanto descritto sopra è possibile, dall'equazione di Mayr, determinare il parametro E di un elettrofilo rispetto a un nucleofilo di riferimento.

Tabella 1. Valori di elettrofilicità (E) di alcuni fra gli elettrofili utilizzati in questo lavoro.

	E	Letteratura
	-4,67	63
	-5,06	63
	-5,1	64
	-6,6	64
	-8,4	64
	-13,19	63

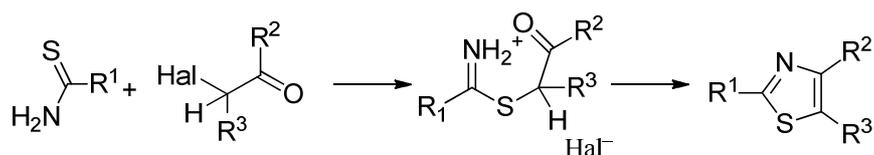
Una volta definiti i valori di N ed E uno dei punti principali riguarda la possibilità di prevedere se una certa reazione possa avvenire. Ciò è strettamente correlato alla velocità di reazione attesa. Considerando una reazione bimolecolare con uguali concentrazioni iniziali dei reagenti (C_0), il tempo di mezza vita è pari a $(1/kC_0)$. Ad esempio una miscela 1M di entrambi i reagenti richiederà una certa costante di velocità $k > 10^{-4} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ per dare il 50% di conversione in meno di 3 ore. Nella maggior parte dei casi si può affermare che un certo elettrofilo reagisce con un nucleofilo a temperatura ambiente quando $(E + N) > -5$.^{57,58,59,60,61,62}

Nella Tabella 1 sono stati riportati i valori di E relativi ad alcuni degli elettrofili impiegati in questo lavoro di tesi.

Derivati 2,4-diamminotiazolici

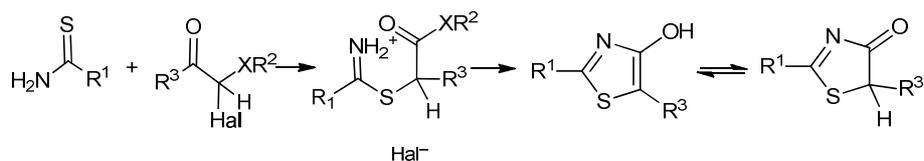
Sintesi⁶⁵

Il metodo più utilizzato per sintetizzare anelli amminotiazolici sostituiti è la sintesi di Hantzsch, che permette di preparare una grande varietà di questi composti partendo da tioammidi e composti carbonilici α -alogenati. La reazione è regioselettiva; lo schema di reazione prevede la formazione di un sale di imminio e la sua successiva ciclizzazione che, per eliminazione di acqua, porta al corrispondente eterociclo.



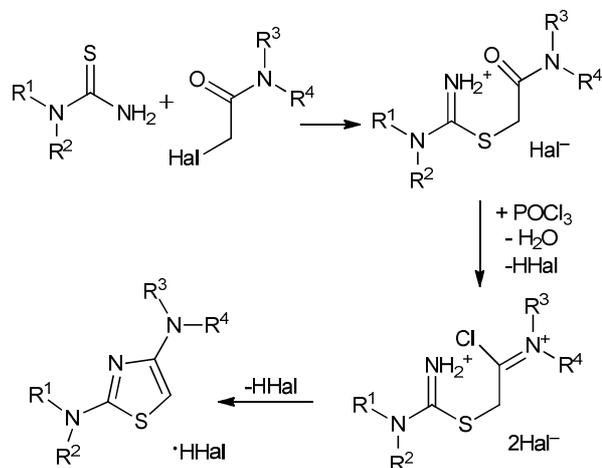
Schema 16. Metodo di Hantzsch per la sintesi di tiazoli sostituiti

Il tipo di sostituente sulla tioammide non influenza in maniera significativa il percorso di sintesi, mentre particolare attenzione va posta sulla scelta del sostituente R^2 del composto carbonilico α -alogenato. Ad esempio, utilizzando un composto avente $XR^2 =$ alogeno, O -alchile, O -arile (Schema 17) invece che $R^2 =$ alchile, arile, H, (Schema 16), il prodotto finale ottenuto è un 4-tiazolinone o il suo tautomero 4-idrossitiazolo. Risulta evidente che questa via sintetica non è percorribile per ottenere derivati 2,4-diamminotiazolici.



Schema 17. Metodo di Hantzsch per la sintesi di tiazoli sostituiti con $\text{XR}^2 = \text{alogeno}, \text{O-alcile}, \text{O-arile}$.

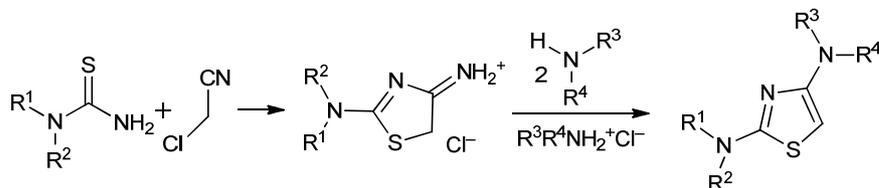
Applicando alcune modifiche alla sintesi di Hantzsch è comunque possibile ottenere 2,4-diamminotiazoli $N(2),N(4)$ -tetrasostituiti. La sintesi (Schema 18) può essere effettuata facendo reagire una tiourea N,N -disostituita con α -cloroacetammide N -disostituita in presenza di POCl_3 . La reazione prevede la formazione di un sale di bis-imminio intermedio che porta al prodotto cloridrato, che successivamente può essere convertito nella sua forma di base libera in seguito all'aggiunta di basi come idrossido di sodio o ammoniaca. Per ottenere il tiazolo con i due sostituenti amminici desiderati con questo metodo c'è la necessità di introdurre quest'ultimi già nei reagenti.



Schema 18. Metodo di Hantzsch per la sintesi di derivati 2,4-amminotiazolici.

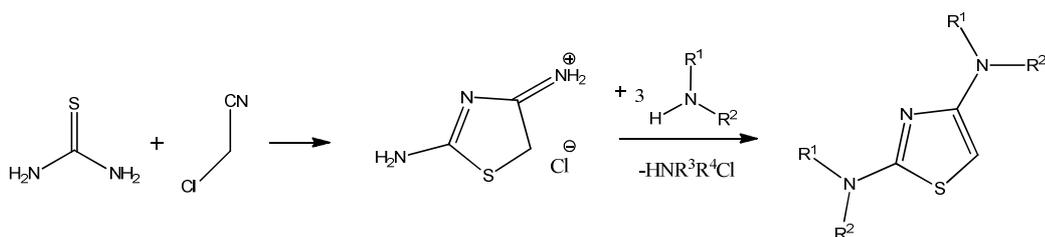
Un metodo più efficace per ottenere un diamminotiazolo N,N -disostituito consiste nel fare reagire una tiourea N,N -disostituita con cloroacetonitrile per formare 2-ammino-4-tiazolinimina cloridrato N,N -disostituito. Questo sale viene poi fatto reagire con due equivalenti di un'ammina secondaria, il primo dei quali

va a sostituire l'imminio in posizione 4, l'altro invece funziona da base. Il prodotto ottenuto è un 2,4-diamminotiazolo $N(2),N(4)$ -tetrasostituito con il sostituito in posizione 2 che deriva dalla tiourea N -disostituita, mentre quello in posizione 4 deriva dall'ammina.



Schema 19. Sintesi di 2,4-amminotiazoli derivati utilizzando il cloroacetonitrile al posto di un α -alogenoammide derivato

Se il derivato 2,4-diamminotiazolico che si vuole ottenere ha i quattro gruppi sostituenti R uguali si può utilizzare un terzo metodo che risulta più immediato: la tiourea viene fatta reagire con cloroacetonitrile per formare 2-ammino-4-tiazolinimina cloridrato. A questo vengono aggiunti tre equivalenti dell'ammina che si vuole come sostituito nell'anello tiazolico, uno dei tre equivalenti, come prima, funge da base. Con questo metodo i reagenti non hanno bisogno di contenere nessuno dei gruppi sostituenti, ma vengono aggiunti nello stadio successivo



Schema 20. Sintesi di derivati 2,4-amminotiazolici con sostituenti amminici uguali.

Reattività

I derivati 2,4-diamminotiazolici presentano una spiccata reattività verso substrati di tipo elettrofilo e, come la maggior parte dei composti aromatici, sono

spesso coinvolti in reazioni di sostituzione elettrofila aromatica. Il carattere altamente nucleofilo è conferito dai due sostituenti amminici in posizione 2 e 4 dell'anello, che, a causa dell'effetto mesomerico +M, rendono l'anello particolarmente elettronricco (Figura 10).

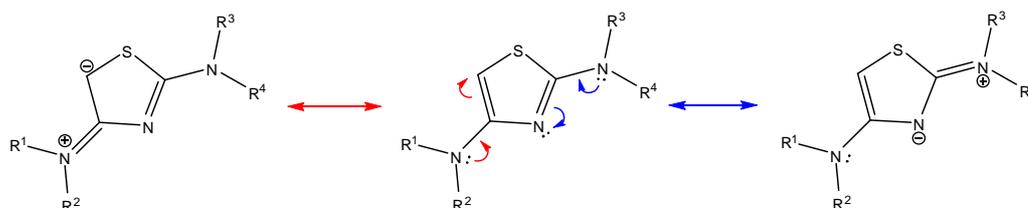
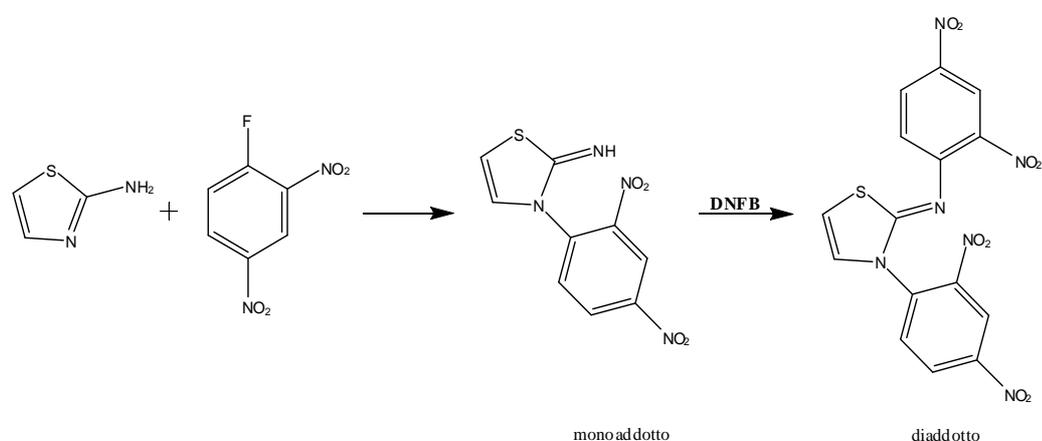


Figura 10. Strutture di risonanza di un generico 2,4-*N,N*-tetrasostituito diamminotiazolo derivato.

I diversi tipi di sostituenti sugli atomi di azoto amminici influiscono diversamente sulla reattività a seconda che questi siano sostituenti alchilici (lineari o ramificati) o ciclici, e in quest'ultimo caso la reattività può essere influenzata anche dal numero e tipo di atomi costituenti il ciclo. Dalle forme di risonanza mostrate in Figura 21 risulta evidente come le posizioni più elettronricche siano la 5 e la 3. La grande reattività di questa categoria di substrati è stata evidenziata da un lavoro di ricerca⁶⁶ in cui è stato fatto reagire il 2,4-*N,N*-tetrametildiamminotiazolo con una serie di elettrofili di diversa natura; per citarne alcuni: sali di diazonio, derivati nitrobenzenici e cloronitrobenzenici, tetracianoetilene, ecc. In quello studio sono stati ottenuti i prodotti di sostituzione elettrofila aromatica in posizione 5 dell'anello tiazolico. Ma il risultato che richiede particolare attenzione è stata la presunta individuazione tramite spettroscopia NMR della specie zwitterionica di Wheland-Meisenheimer come intermedio della reazione tra il 2,4-*N,N*-tetrametildiamminotiazolo e 1,3,5-trinitrobenzene, anche se gli autori non escludevano che potesse essere stato ottenuto il prodotto di addizione sull'azoto endociclico invece che l'intermedio. In studi più recenti si è cercato di ottenere complessi di questo tipo con altri substrati tiazolici. Alcuni di questi studi hanno riguardato la reattività del 2-amminotiazolo e suoi derivati con 1-fluoro-3,5-dinitrobenzene (DNFB)^{67,68} e con

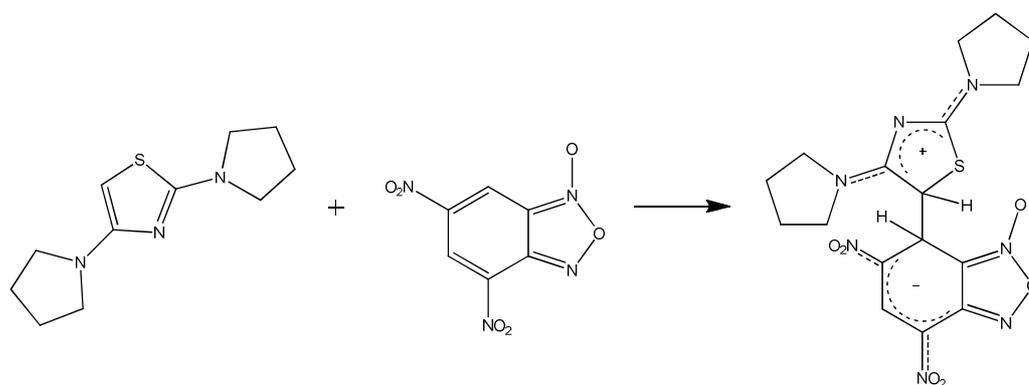
4,6-dinitrobenzofurossano (**DNBF**).⁴¹ La reazione tra 2-amminotiazolo e 1-fluoro-3,5-dinitrobenzene porta prima alla formazione del prodotto di sostituzione sull'atomo di azoto 3 tiazolico endociclico che poi subisce un secondo attacco elettrofilo sull'atomo di azoto esociclico, arrivando ad ottenere come prodotto maggioritario il diaddotto piuttosto che il monoaddotto (Schema 21), anche in eccesso di 2-amminotiazolo. Da qui si è dedotto che la nucleofilicità di N3 è molto più elevata di quella di C5.



Schema 21. Reazione tra 2-amminotiazolo e dinitrofluorobenzene.

In un altro studio⁴¹ derivati 2-amminotiazolici sono stati fatti reagire con 4,6-dinitrobenzofurossano. In questi casi non è stato osservato l'attacco sugli atomi di azoto ma solo il prodotto di attacco in posizione 5 dell'anello tiazolico. Nel caso del 2-amminotiazolo, conducendo la reazione direttamente nel tubo NMR si è notato, subito dopo aver miscelato i reagenti, la presenza di un set di segnali che dopo qualche minuto è svanito per lasciare il posto ai segnali appartenenti all'intermedio indicato nello Schema 15 come **ZW**.⁴¹ I segnali della specie transiente sono stati attribuiti all'intermedio di Wheland-Meisenheimer. Sulla base di questi risultati sono stati condotti ulteriori studi finalizzati ad ottenere un intermedio **WM** più stabile e possibilmente isolabile, utilizzando come nucleofilo il 2,4-*N,N*-dipirrolidiniltiazolo: questa scelta è stata suggerita da dati presenti in letteratura che ne indicavano il forte carattere nucleofilo.⁶⁹

Questo composto è stato fatto reagire a temperatura ambiente in acetonitrile sia con **DNBF** che con **DNTP** ed in entrambi i casi i prodotti ottenuti sono stati i rispettivi intermedi di Wheland-Meisenheimer (Schema 22) isolati per precipitazione dalla miscela di reazione. Gli intermedi sono stati caratterizzati via ^1H NMR, ^{13}C NMR ed ESI-MS, ed inoltre, è stato possibile ottenerli sotto forma di cristalli e caratterizzarne la struttura allo stato solido mediante l'analisi per diffrazione di raggi X.⁴²



Schema 22. Reazione tra 2,4-*N,N*-dipirrolidiniltiazolo e DNBF.

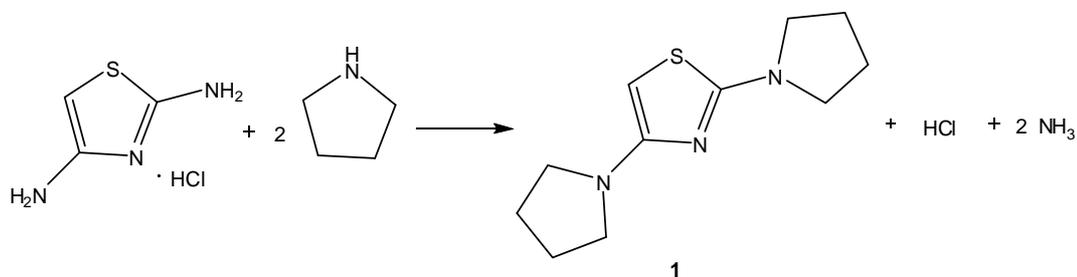
Questo lavoro di tesi si inserisce quindi nel contesto dei precedenti lavori e ha focalizzato l'attenzione verso l'ultimo reagente supernucleofilo studiato, il 2,4-*N,N*-dipirrolidiniltiazolo, per estendere l'indagine sulla reattività di questo particolare substrato (che, come detto in precedenza, ha permesso di ottenere complessi **WM** in forma cristallina) ad altri partner elettrofilici, sia neutri che carichi.

RISULTATI E DISCUSSIONE

Dato che in questo lavoro di tesi ci si è proposti di studiare la reattività del 2,4-*N,N*-dipirrolidiniltiazolo nei confronti di una serie di reagenti elettrofili, la relativa discussione sarà suddivisa in sottosezioni a seconda della classe di elettrofili studiati. Inoltre, per ogni elettrofilo, è stata anche confrontata la reattività del 2,4-*N,N*-dipirrolidiniltiazolo con quella del più semplice e meno nucleofilo 2-*N*-pirrolidiniltiazolo.

Preparazione e caratteristiche del 2,4-*N,N*-dipirrolidiniltiazolo e del 2-*N*-pirrolidiniltiazolo

La sintesi del 2,4-*N,N*-dipirrolidiniltiazolo è stata effettuata seguendo un metodo descritto in letteratura⁶⁵ secondo la reazione mostrata nello Schema 23.



Schema 23. Reazione tra 2,4-diamminotiazolo cloridrato e pirrolidina per formare il 2,4-*N,N*-dipirrolidiniltiazolo.

Facendo reagire il 2,4-diamminotiazolo cloridrato con pirrolidina, in etere etilico, con rapporto molare rispettivamente 1 a 3, alla temperatura di riflusso dell'etere etilico e sotto agitazione magnetica, si ottiene **1** dopo circa 6 h con resa del 78,5%. Il composto **1** è stato caratterizzato via ¹H NMR (vedi Tabella 2) in diversi solventi deuterati, perché per gli studi seguenti sulla reattività di questo

substrato era importante avere i valori di chemical shift, in particolare per seguire le reazioni direttamente in tubo NMR.

Tabella 2. Chemical Shifts in ppm dei protoni del 2,4-*N,N*-dipirrolidinotiazolo in diversi solventi deuterati.

Solvente	C(5)-H 1H	N-CH ₂ 4H	N-CH ₂ 4H	N-CH ₂ CH ₂ 4H	N-CH ₂ CH ₂ 4H
CD ₃ (CO)CD ₃	4.74	3.35	3.24	2.00	1.89
CD ₃ CN	4.74	3.38	3.25	2.00	1.92
CDCl ₃	4.74	3.42	3.30	1.99	1.92
CD ₃ (SO)CD ₃	4.80	3.30	3.16	1.94	1.84

Una peculiarità di questo composto, già nota da letteratura,⁶⁵ riguarda le sue caratteristiche di basicità. Infatti quando viene trattato con un acido, il protone si lega al carbonio in posizione 5 (Figura 11), piuttosto che su uno dei tre azoti. Questo comportamento è stato osservato tramite spettroscopia ¹H NMR, dove il segnale relativo al protone legato al C5 una volta salificato si spostava a campi più bassi, stando a indicare un cambio di ibridazione del carbonio, che da sp² passava a sp³.

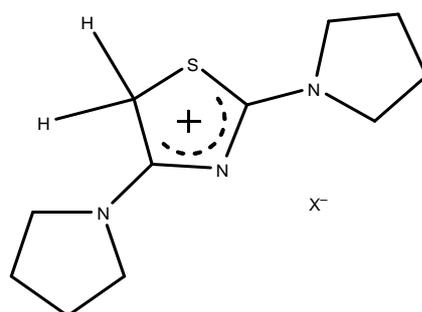


Figura 11. Sale del 2,4-*N,N*-dipirrolidiniltiazolo.

La forte basicità del carbonio in posizione 5 può essere in parte spiegata analizzando la struttura a raggi X del composto **1** (Figura 12) in cui gli anelli pirrolidinici sono disposti sullo stesso piano dell'anello tiazolico. Dalla misura della lunghezza dei legami C-N (Tabella 3), in particolare dei legami C1-N2, C1-N1, C1A-N1, C1A-N2, che hanno una lunghezza rispettivamente di 1.356, 1.348, 1.348, 1.360 Å, si vede che sono più corti se confrontati con un legame carbonio azoto convenzionale, come ad esempio il legame C5-N2 che misura 1.448 Å. Questa evidenza indica quindi un marcato carattere di doppio legame dovuto alla delocalizzazione dei doppietti degli azoti pirrolidinici, impiegati per risonanza all'interno dell'anello, aumentando la nucleofilicità del carbonio in posizione 5 e allo stesso tempo diminuendo la basicità degli atomi di azoto esociclici.

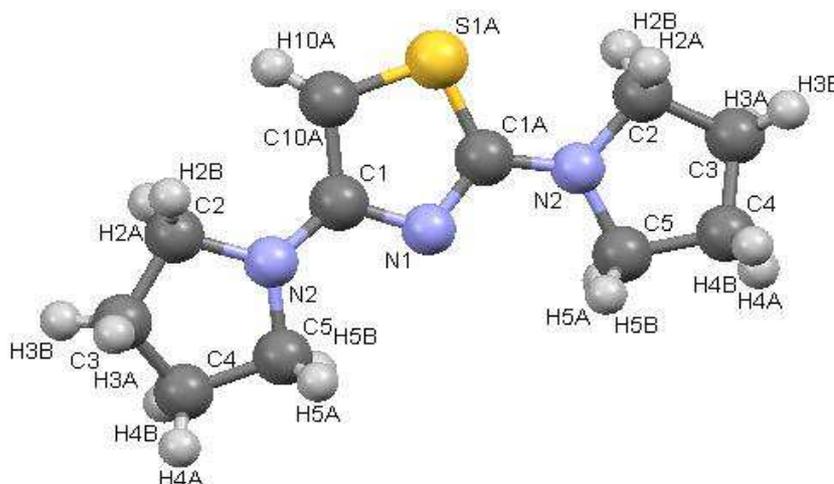


Figura 12. Struttura a raggi X di 1.

Tabella 3. Lunghezza di alcuni legami ricavata dalla struttura a raggi X del composto 1.

Legame	Lunghezza di legame (Å)
C1A-N2	1.360
C1A-N1	1.348
C1-N1	1.348
C1-N2	1.356
C2-N2	1.448
C5-N2	1.444
C10A-C1	1.552
C2-N2	1.448
C5-N2	1.444

Per ottenere ulteriori informazioni sono stati effettuati calcoli DFT sui composti utilizzati per meglio comprenderne la reattività. Tutte le strutture sono state ottimizzate in fase gas utilizzando il funzionale B3LYP^{69,70,71,72} con basis set 6-311+G(2d,p) e su di esse sono state calcolate la mappa di densità elettronica e la carica dei singoli atomi utilizzando il metodo Chelp.⁷³

La mappa di densità elettronica del composto **1** è rappresentata in Figura 13. Utilizzando una scala colorimetrica in cui dal rosso al blu la densità elettronica diminuisce, si nota come la densità sul C5 e sull'atomo di azoto endociclico siano paragonabili.

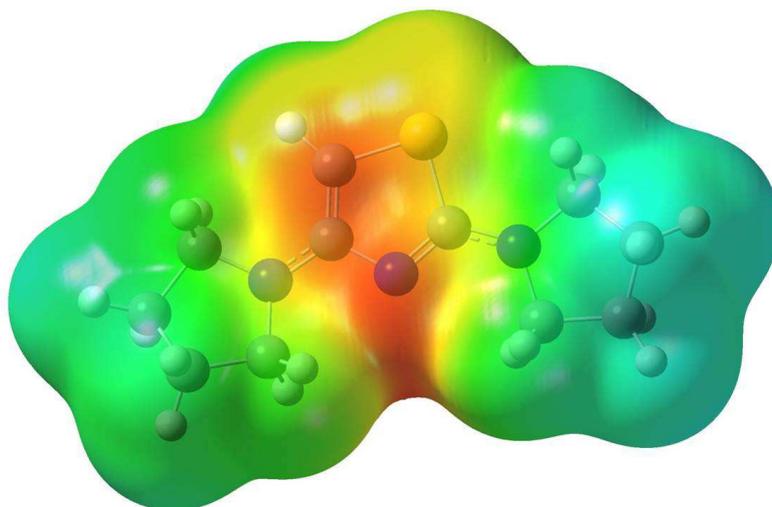
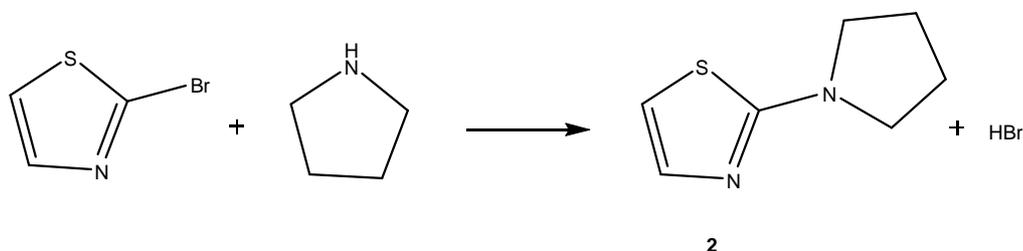


Figura 13. Distribuzione della densità elettronica nel 2,4-*N,N*-dipirrolidiniltiazolo.

Il secondo prodotto studiato è il 2-*N*-pirrolidiniltiazolo (**2**), la cui sintesi è stata effettuata come mostrato nello Schema 24.



Schema 24. Reazione tra 2-bromotiazolo e pirrolidina per formare il 2-*N*-pirrolidiniltiazolo.

Il 2-bromotiazolo, reperibile commercialmente, viene fatto reagire con pirrolidina, in assenza di solvente, con rapporto molare rispettivamente di 1 a 2, a temperatura ambiente e sotto agitazione magnetica. Il prodotto viene recuperato per via cromatografica dopo 48 h di reazione e si ottiene con una resa dell'80%. Questo composto, a differenza dell'analogo **1**, non mostra le peculiari caratteristiche basiche che avevano caratterizzato quest'ultimo, e la sua nucleofilicità al carbonio in posizione 5 risulta diminuita, come mostrato dalla

mappa di densità elettronica mostrata in Figura 14, coerentemente col fatto che presenta un solo gruppo pirrolidinico, infatti la carica elettronica è prevalentemente localizzata sull'azoto endociclico. Pochissime reazioni con questo substrato sono presenti in letteratura, e nessuna con elettrofili, quindi le caratteristiche di reattività che si andranno a studiare risulteranno del tutto nuove, oltre a fornire un'indicazione, seppur qualitativa, dell'influenza della presenza o meno del gruppo pirrolidinico in posizione 4 dell'anello tiazolico.

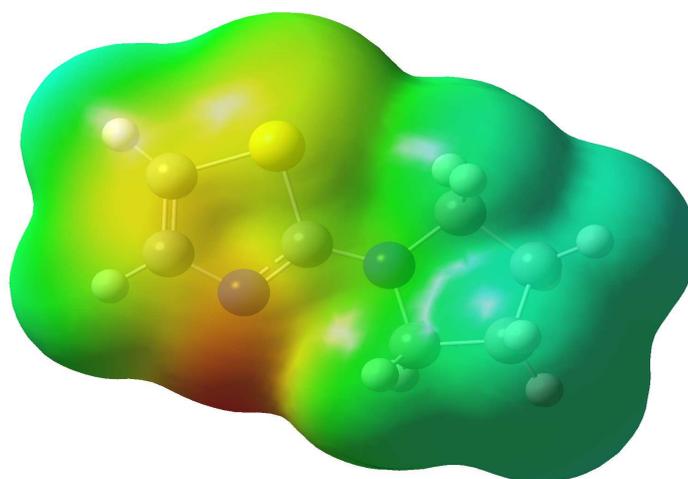


Figura 14. Distribuzione della densità elettronica del 2-*N*-pirrolidiniltiazolo.

Inoltre il valore della carica atomica sull'azoto endociclico N3 e sul carbonio C5 dei composti 2-pirrolidiniltiazolo e 2,4-dipirrolidiniltiazolo riportata in Tabella 4 mostra come la presenza del gruppo pirrolidinico in posizione 4 del nucleo tiazolico porti ad un aumento della carica negativa a favore del carbonio in posizione 5, che supera nettamente il valore relativo all'N3 nel derivato disostituito.

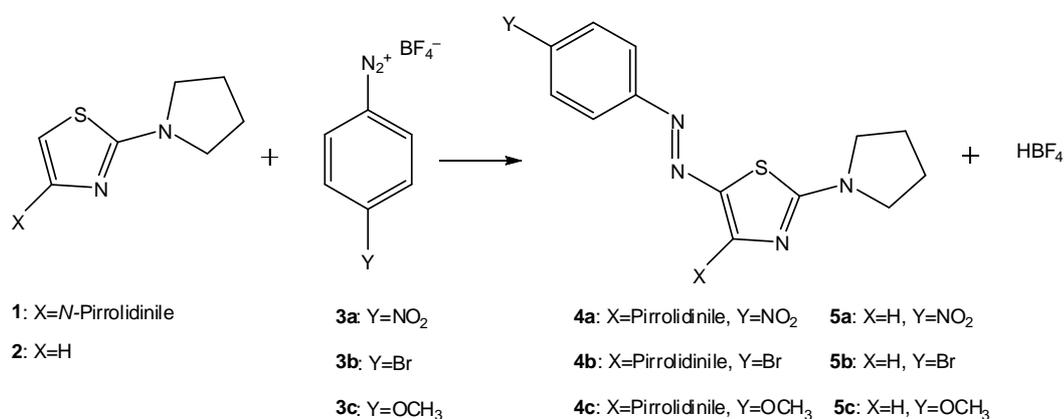
Tabella 4. Distribuzione di carica in vari derivati tiazolici.

	N3	C5
2-pirrolidiniltiazolo	-0.438	-0.113
2,4-dipirrolidiniltiazolo	-0.578	-0.660

Reazioni con sali di diazonio

Come prima classe di elettrofili è stata presa in considerazione quella dei sali di diazonio, composti che possiedono una carica positiva sull'azo gruppo, generalmente considerati deboli elettrofili.

Tutte le reazioni effettuate si possono riassumere secondo il seguente schema generale:



Schema 25. Reazioni dei derivati amminotiazolici con una serie di sali di diazonio.

I composti **1** e **2** sono stati fatti reagire con i composti **3a-c** in rapporto molare relativo 2/1 (la seconda mole di **1**, o di **2**, funziona da base per neutralizzare l' HBF_4 che si libera), le reazioni sono state condotte in acetonitrile, a temperatura ambiente e sotto agitazione magnetica. Per quanto riguarda le

reazioni di **1** con la serie dei sali di diazonio il prodotto di sostituzione atteso come più stabile è quello di coupling nella posizione 5 dell'anello tiazolico. Infatti, la reazione tra **1** e **3a** ha portato alla sintesi del prodotto di sostituzione **4a**. Questo prodotto precipita dalla miscela di reazione dopo circa 30 minuti e la resa del prodotto ottenuto in questo modo è stata del 50%.

Il prodotto è stato identificato tramite analisi ^1H NMR e ESI-MS, mentre il suo spettro ^{13}C NMR è stato ottenuto in modo incompleto a causa della sua scarsa solubilità nei solventi deuterati a nostra disposizione, per cui alcuni segnali relativi a carboni quaternari non sono stati individuati, neppure mediante l'impiego di lunghi tempi di rilassamento (fino a 7 s) né mediante l'aggiunta in tubo NMR di Cromo(III) acetilacetato. L'analisi dello spettro ^1H NMR in CD_3CN mostra la peculiarità di un segnale per ogni protone adiacente agli azoti pirrolidinici (Figura 15). Questo potrebbe essere spiegato considerando i due anelli (tiazolico e pirrolidinico in posizioni 2 o 4) disposti in modo non complanare, o comunque con una disposizione spaziale degli anelli pirrolidinici che rende magneticamente diversi i protoni. Inoltre, questo fenomeno è dipendente dal solvente: infatti lo spettro ^1H NMR di **4a** in CDCl_3 (Figura 16) mostra quattro segnali corrispondenti ai protoni metilenici in alfa all'azoto pirrolidinico tutti diversi fra loro. Questi, se le pirrolidine fossero libere di ruotare, convergerebbero in due soli segnali, uno per ogni anello pirrolidinico.

La causa di questo fenomeno potrebbe essere attribuita all'ingombro sterico del sostituente intorno alla posizione 5 tiazolica, per quanto riguarda l'anello pirrolidinico in posizione 4, ma anche ad un effetto coniugativo indotto dalle caratteristiche elettronattrattive del sostituente proveniente dal sale di diazonio per entrambi gli anelli pirrolidinici.

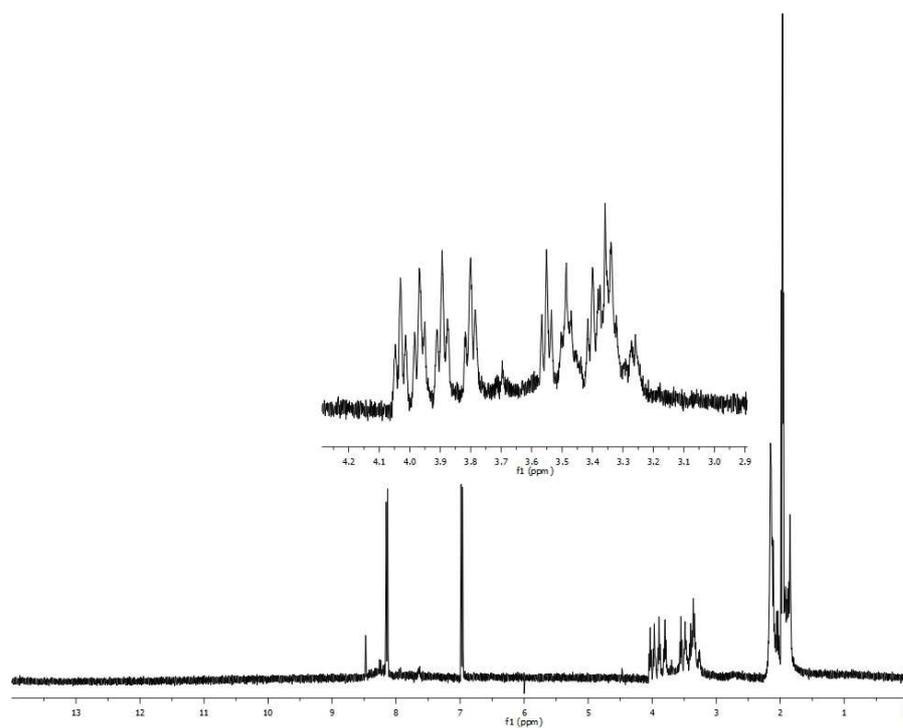


Figura 15. Spettro ¹H NMR (400 MHz) in CD₃CN a 25°C del composto 4a.

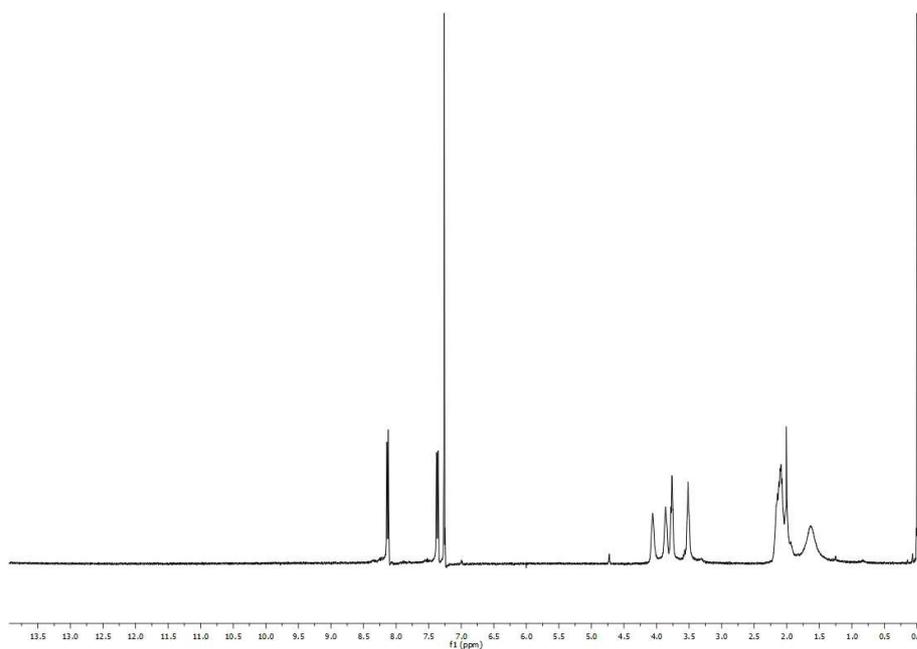


Figura 16. Spettro ¹H NMR (400 MHz) in CDCl₃ a 25°C del composto 4a.

Una peculiarità di questo prodotto riguarda il suo aspetto e le caratteristiche cromatiche in soluzione: in solido si presenta come un composto verde metallico, mentre in soluzione è viola, e all'aggiunta di acidi assume una colorazione gialla, dovuta alla formazione del sale. Una prova qualitativa è stata fatta aggiungendo al prodotto **4a** sciolto in CD_3CN qualche goccia di HBF_4 in soluzione eterea, la soluzione si è subito decolorata e lo spettro ^1H NMR (Figura 17) ha mostrato la comparsa dei segnali del sale di **4a**, spostati a campi più alti rispetto a quelli del prodotto di partenza, la cui presenza è attestata anche dalla comparsa di un singoletto, attribuibile molto probabilmente ad un N-H.

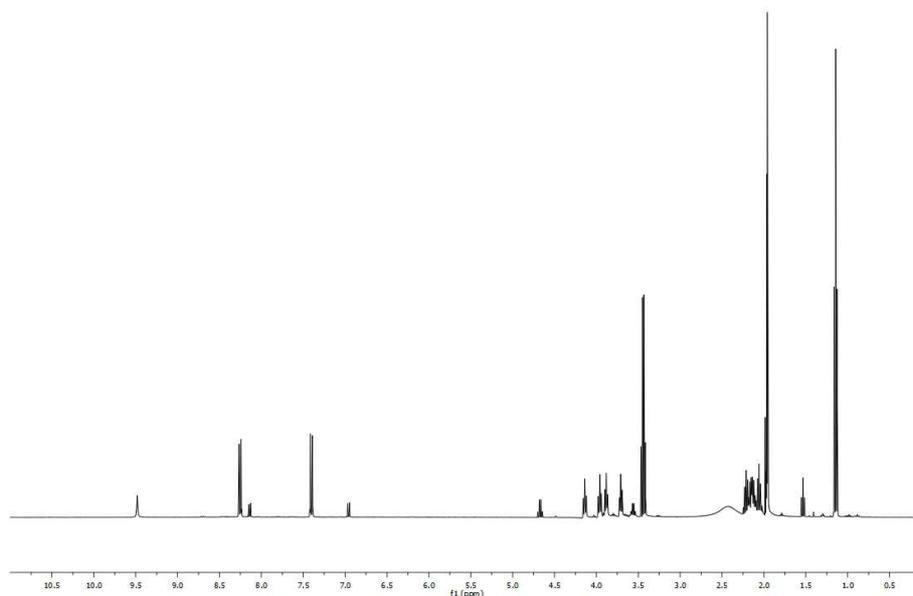


Figura 17. Spettro ^1H NMR (400 MHz) in CD_3CN a 25°C del composto **4a dopo l'aggiunta di $\text{HBF}_4\cdot\text{ET}_2\text{O}$.**

Al fine di comprendere meglio la reattività di questi substrati, e possibilmente individuare l'intermedio precedente la formazione del prodotto di sostituzione, la reazione è stata ripetuta direttamente in tubo NMR a bassa temperatura, in diversi solventi deuterati e in diverse proporzioni molari dei reagenti.

Pure conducendo la reazione a -95°C in acetone deuterato, in rapporto di 1 mole di **1** contro 10 moli di sale di diazonio, aggiungendo **1** a **3a**, non è stato possibile individuare nello spettro ^1H NMR i segnali relativi ad un ipotetico intermedio di Wheland, e oltre ai segnali del prodotto di sostituzione isolato, come detto in precedenza, per precipitazione, si notano diversi segnali con molteplicità di doppietti che indicano la presenza di una vasta serie di sottoprodotti, mentre la conversione del sale di diazonio è completa.

Queste prove evidenziano quindi una notevole reattività del substrato tiazolico, oltre che una sua forte nucleofilicità al C5, infatti pur conducendo la reazione in uguale proporzioni molari tra il sale di diazonio e il derivato tiazolico quello che si ottiene è, oltre alla formazione del prodotto **3a** e altri sottoprodotti, una conversione completa di **1** salificato dall' HBF_4 prodotto dalla reazione di sostituzione, osservabile all' ^1H NMR dallo spostamento di chemical shift da 4,74 a 4,50 ppm, a causa del cambio di ibridazione da sp^2 a sp^3 nella formazione di un legame col protone in posizione 5.

La seconda reazione studiata è stata quella tra **1** e **3b**. La reazione, sempre condotta in acetonitrile, in rapporto molare 2 a 1 fra **1** e **3b**, a temperatura ambiente e sotto agitazione magnetica, ha portato alla formazione di un precipitato color bordeaux dopo mezz'ora di reazione, recuperato poi per filtrazione con resa del 48%. L'analisi dello spettro ^1H NMR in CDCl_3 (Figura 18) è in accordo con quello del prodotto di sostituzione **4b**, anche se presenta alla temperatura di 25°C un unico segnale piuttosto allargato nella zona aromatica, e i segnali relativi ai protoni delle pirrolidine molto allargati, indice, anche in questo caso, di possibili impedimenti rotazionali. La successiva analisi ESI-MS ha confermato l'ottenimento del prodotto di sostituzione **4b**. Per poter acquisire lo spettro ^{13}C NMR è stato preparato un campione più concentrato rispetto al precedente, e il risultante spettro ^1H NMR (Figura 19) ha mostrato due doppietti (con chemical shifts non molto differenti) relativi alla parte del diazonio, mentre lo spettro con il campione più diluito mostrava un unico segnale allargato. Seguendo la reazione via ^1H NMR in CD_3CN (direttamente nel tubo NMR), in rapporto molare 2/1 rispettivamente per **1** e **3b**, si vede l'immediata conversione del sale di diazonio e di **1** in una serie di prodotti con una moltitudine di segnali

aromatici nell'intervallo di chemical shift compresi tra 7 e 8 ppm. La reazione porta perciò in tempi brevi alla formazione di più prodotti (e di **4b** come precipitato che infatti non si vede nello spettro), anche se non è stato possibile stabilire se i prodotti derivino da reazioni parallele o consecutive a quella di sostituzione, oppure da entrambe le possibilità, situazione analoga a quella della reazione tra **1** e **3a**.

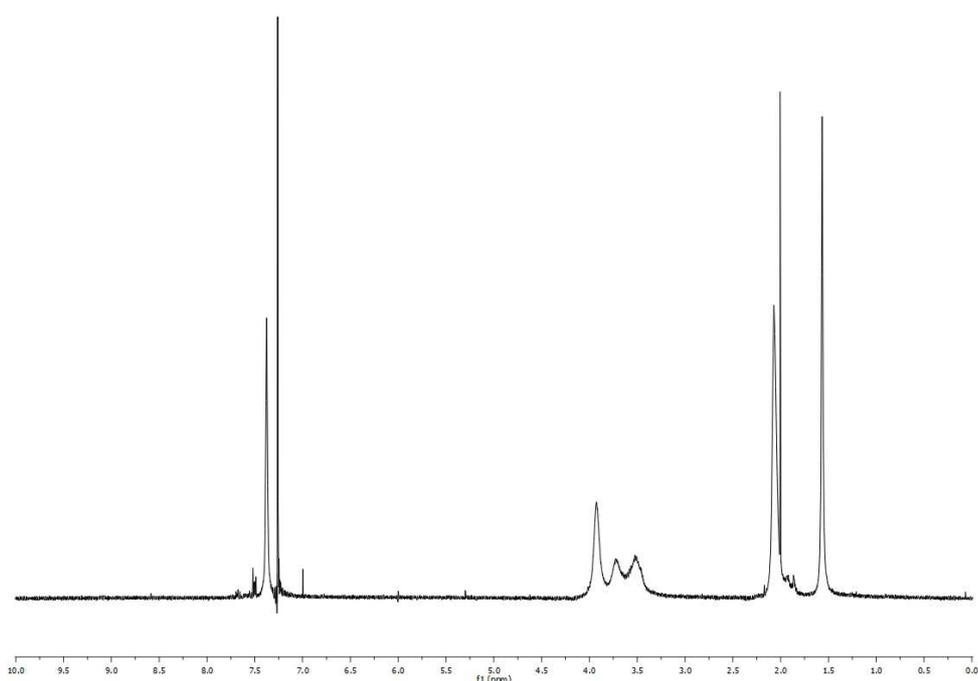


Figura 18. Spettro ¹H NMR (400 MHz) del prodotto 4b diluito.

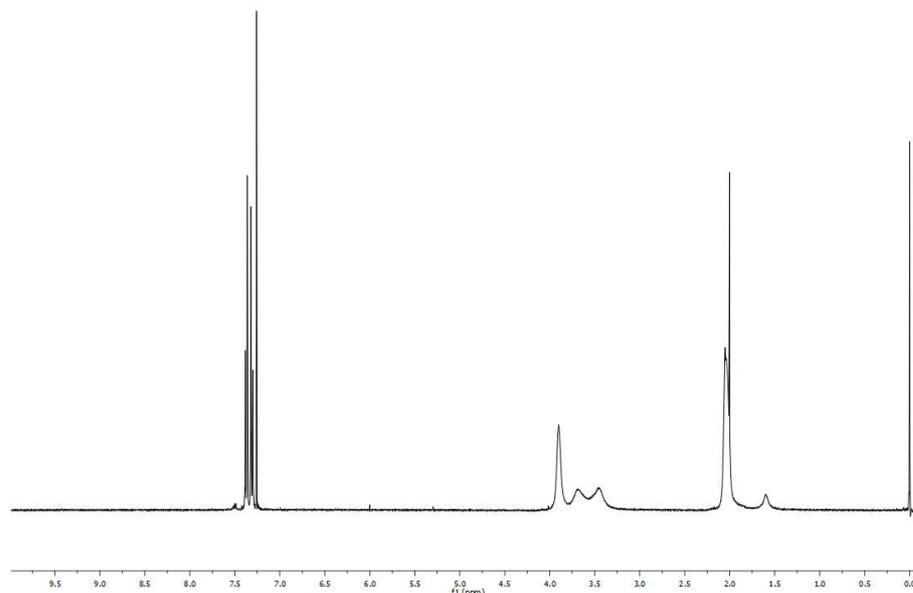
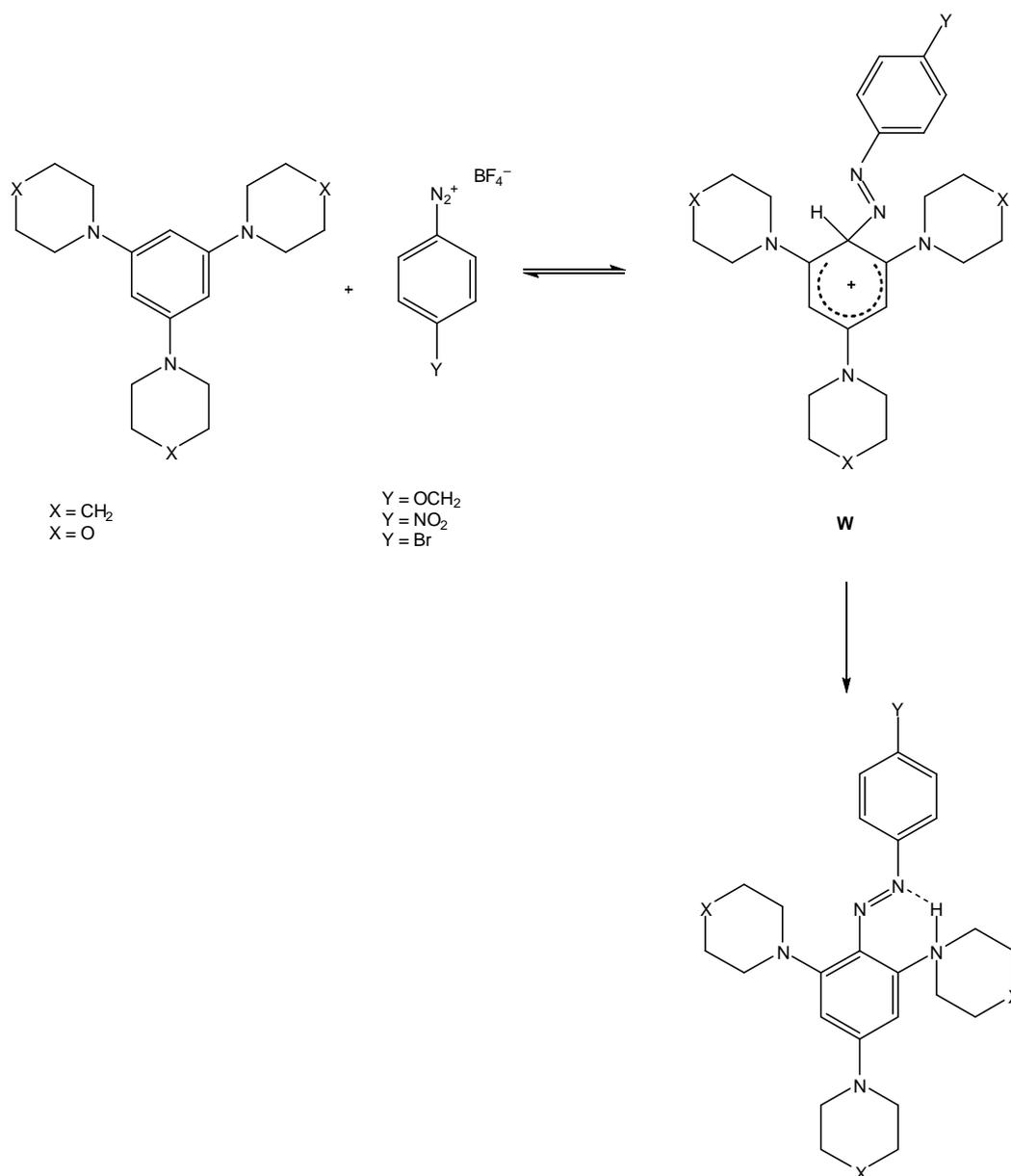


Figura 19. Spettro ^1H NMR (400 MHz) del prodotto **4b concentrato.**

La reazione tra **1** e **3c** in rapporto molare rispettivamente 2 a 1, condotta in acetonitrile, a temperatura ambiente e sotto agitazione magnetica, non ha portato alla formazione di precipitato, a differenza delle reazioni descritte in precedenza con gli altri sali di diazonio. Analizzando lo spettro ^1H NMR della miscela di reazione in CD_3CN si vedono diversi segnali nella zona aromatica, ma non è stato possibile individuare e isolare i prodotti, si nota comunque assenza dei segnali relativi al sale di diazonio e presenza di **1** salificato. La reazione è stata poi ripetuta in diverse condizioni: in un caso è stata condotta a 0°C in acetone, ma anche in questo caso il risultato è stato quello di aver ottenuto la stessa miscela di prodotti con minore conversione del sale di diazonio; in un'altra prova la reazione è stata condotta direttamente in tubo NMR in acetone a -90°C , con uguale rapporto molare, e anche in questo non è stato ottenuto un unico prodotto, bensì una miscela di reazione complessa, dovuta alla presenza di più prodotti.

Il comportamento di **1** con sali di diazonio permette di fare alcune considerazioni alla luce di quanto osservato in passato nelle reazioni fra sali di diazonio e 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni.^{23,24} In questi casi, conducendo la reazione in tubo NMR fra quantità equimolari di reagenti era stato possibile

caratterizzare per via ^1H NMR gli addotti di Wheland, formati in maniera quantitativa e osservare la loro lenta evoluzione spontanea a prodotti di sostituzione salificati (Schema 26). Questi ultimi sono stati poi convertiti a prodotti neutri per aggiunta di basi. Studi successivi hanno anche portato forti indicazioni circa la reversibilità di questa reazione.²⁵



Schema 26. Reazione tra 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni e sali di diazonio

Nel caso qui considerato non è stato possibile individuare intermedi di Wheland anche operando in temperatura variabile. Inoltre, nel caso delle reazioni fra quantità equimolari di **1** e **3a-c** condotte in tubo NMR non sono state mai riscontrate evidenze di formazione completa del prodotto di sostituzione in forma salina, come nel caso sopraddetto, ma è stata osservata una completa conversione del reagente elettrofilo e formazione di un “sale” del derivato tiazolico; questa evidenza è da considerarsi una chiara conseguenza della fortissima capacità nucleofila della posizione C5 del reagente **1** (e anche del grande peso della forma canonica di risonanza in cui l’atomo di azoto pirrolidinico è impiegato nella coniugazione con l’anello eterociclico), a conferma di quanto già osservato in letteratura su questo composto. In altre parole, è molto probabile che il protone in C5 dell’addotto di Wheland col sale di diazonio si sposti appena formatosi l’intermedio, su un’altra molecola di **1** formando un addotto che è da considerarsi a sua volta un intermedio di Wheland (con il protone come elettrofilo) al C5 tiazolico.

A questo punto siamo passati allo studio delle reazioni di **2** con i sali di diazonio (vedi Schema 25). Riguardo alla reazione di **3a** con il derivato tiazolico **2** in rapporto molare rispettivamente 1 a 2, in acetonitrile a temperatura ambiente e sotto agitazione magnetica, essa ha dato, dopo mezz’ora, un precipitato color bronzo. Le analisi ¹H NMR ed ESI-MS hanno confermato la struttura del prodotto **5a** derivante dalla sostituzione del protone in posizione 5 dell’anello tiazolico con il gruppo diazonio, con resa (per precipitazione) del 90%. Lo spettro ¹H NMR registrato a 25°C in CDCl₃ (Figura 20) di **5a** presenta un segnale molto allargato nella zona dei protoni metilenici in alfa all’azoto pirrolidinico che fa pensare a due segnali distinti in coalescenza, probabilmente il fenomeno è dovuto a una costrizione rotazionale dell’anello pirrolidinico. Per investigare meglio questo fenomeno sono stati registrati spettri a diverse temperature. La temperatura più bassa a cui si è registrato lo spettro è stata di 15°C, alla quale, come si può osservare dalla Figura 21, i due segnali dei protoni metilenici in alfa all’azoto pirrolidinico risultano ben distinti, anche se pur sempre allargati. Sono stati

registrati spettri a temperature superiori a 25°C (fino a 50°C) che hanno mostrato graduale restringimento del segnale. Lo spettro ^{13}C NMR del prodotto **5a** è stato registrato a 45°C in CDCl_3 . Sulla base di questi dati NMR utilizzando l'equazione di Eyring^{74,75} è stato possibile calcolare il ΔG^\ddagger di attivazione del processo che corrisponde a 14,1 Kcal/mol, valore compatibile per questo tipo di fenomeni.⁷⁶ Lo studio computazionale di questo fenomeno tramite DFT a livello M06-2X/6-311+G(d,p) ha fornito un valore del ΔG^\ddagger di attivazione di 16,3 Kcal/mol, compatibile con quello osservato sperimentalmente.

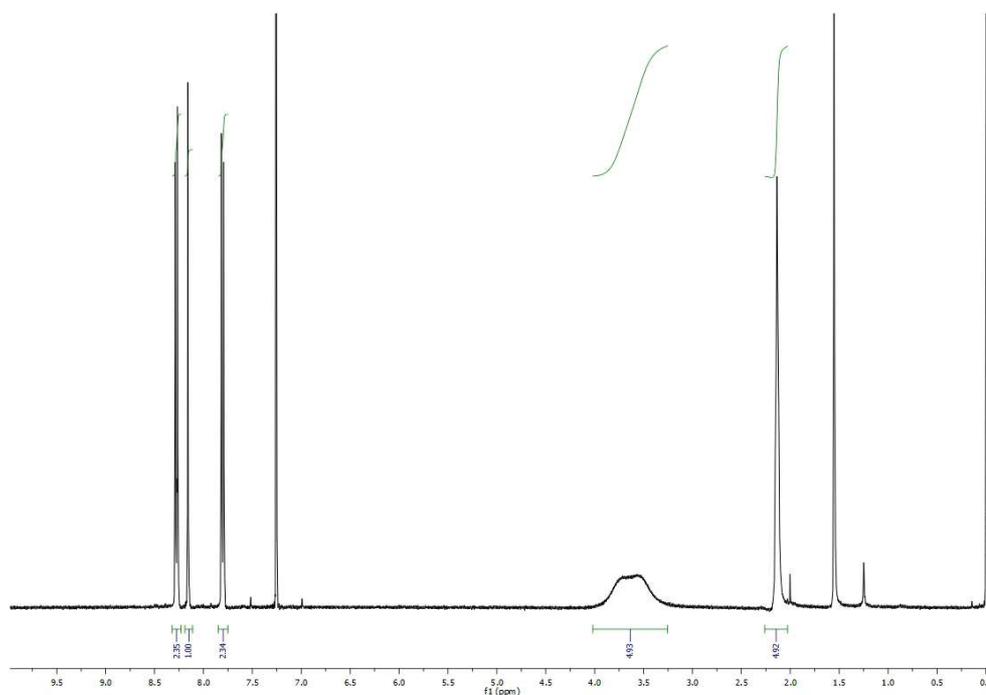


Figura 20. Spettro ^1H NMR (400 MHz) in CDCl_3 a 25°C del prodotto **5a**.

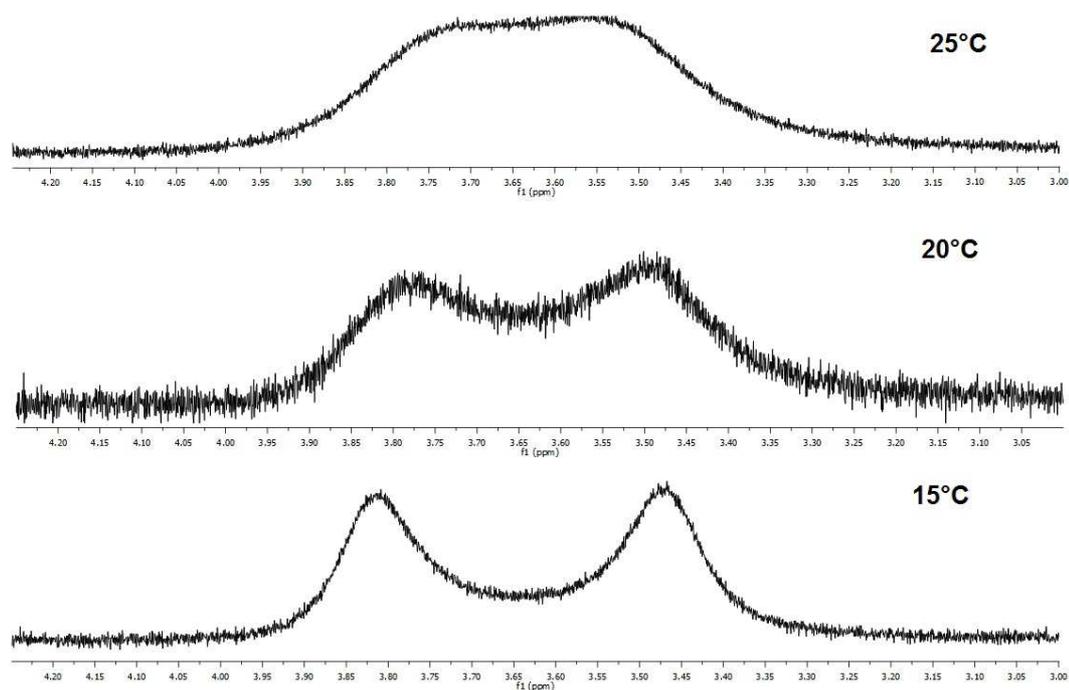


Figura 21. Espansione dello spettro ^1H NMR (400MHz) del prodotto **5a in CDCl_3 a diverse temperature.**

Il fenomeno osservato in **5a** non può essere imputato ad effetti sterici, in quanto l'anello pirrolidinico non presenta gruppi ingombranti nel suo intorno, bensì l'effetto potrebbe essere dovuto ad effetti elettronici, e nel caso specifico mesomerici. Si può quindi ipotizzare che il gruppo del diazonio, grazie alle sue spiccate caratteristiche di elettronnattrattore, possa indurre un'estesa coniugazione lungo tutta la molecola fino a coinvolgere il doppietto elettronico dell'azoto pirrolidinico.

Passando alla reazione di **2** con **3b**, in acetonitrile, con rapporto molare rispettivamente 2 a 1, a temperatura ambiente e sotto agitazione magnetica, si è avuta formazione del prodotto **5b** per precipitazione dopo pochi minuti, con resa del 75%. Il composto è stato caratterizzato via ^1H NMR, ^{13}C NMR e ESI-MS. Anche questo prodotto, a temperatura ambiente e in cloroformio deuterato, presenta un segnale allargato dei protoni metilenici in alfa all'azoto pirrolidinico, dovuto a fenomeni di impedimento rotazionale dell'anello pirrolidinico, molto probabilmente dovuti, come detto sopra per **5a**, ad effetti elettronici. Il surnatante

è stato analizzato all’NMR e il corrispondente spettro al protone ha mostrato presenza del prodotto di sostituzione e il sale del tiazolo (Figura 22). Quindi, rispetto alla reazione condotta con l’analogo composto **1**, l’utilizzo di **2** ha portato unicamente alla formazione del prodotto di sostituzione sul C5 con resa quantitativa e ad un sale di **2** in cui il protone non è più localizzato, come accadeva per **1**, sull’atomo di carbonio in posizione 5, ad indicare la minor basicità di questa posizione.

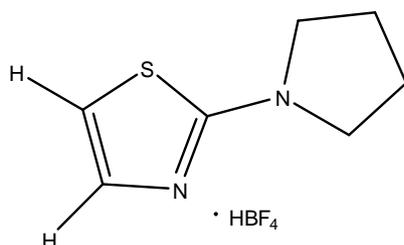


Figura 22. Sale tetrafluorurato del 2-N-pirrolidiniltiazolo.

Le reazioni fra **2** e **3a-c**, in quantità equimolari, sono state anche condotte in tubo NMR in CDCl₃ ed in questi casi è stato sempre osservato, durante la conversione ai prodotti **5a-c**, un solo set di segnali relativi ai protoni in C4 e C5 dell’anello tiazolico con molteplicità di doppietti tra loro accoppiati. Questo è inatteso, in quanto ci si sarebbe aspettato, durante il monitoraggio della reazione (non immediata), di osservare, oltre ai segnali dei prodotti **5a-c**, anche quelli di **2** non ancora reagito e di **2** salificato. Questo suggerisce un possibile rapido equilibrio fra **2** e il suo sale, analogamente a quanto già osservato per interazione fra il protone e derivati 1,3,5-triamminobenzenici.⁷⁷

Facendo reagire, invece, **2** con **3c**, in acetonitrile, con rapporti molari rispettivamente 2 a 1, a temperatura ambiente e sotto agitazione magnetica, in mezz’ora si è ottenuto un precipitato con resa del 25%, che le analisi ¹H NMR, ¹³C NMR ed ESI-MS hanno confermato essere il prodotto **5c** mentre l’analisi del surnatante ha mostrato uno spettro al protone con solo i segnali del prodotto e del sale di **2**, a indicare che la reazione porta unicamente al prodotto **5c** con la massima conversione dei reagenti.

È stato anche fatto un confronto qualitativo fra i tempi di conversione delle reazioni di **1** con **3c** e **2** con **3c**, seguite via ^1H NMR nelle seguenti condizioni: temperatura di 25°C , rapporto molare rispettivamente 2 a 1, stessa concentrazione (0.0226 molare) e acetonitrile deuterato come solvente. Per quanto riguarda la reazione tra **1** e **3c** la prima acquisizione dello spettro, dopo 2.50 minuti, mostra la conversione del sale di diazonio praticamente completa e di **1** nel suo sale protonato sul C5, mentre compaiono una serie di segnali in zona aromatica dove si potrebbero ipotizzare almeno tre composti differenti. Le acquisizioni successive, fino a un tempo di reazione di 16 minuti, non mostrano variazioni sostanziali nello spettro, si può dire quindi che la reazione è immediata. La reazione tra **2** e **3c** risulta più lenta della precedente, infatti la prima acquisizione a 2.50 minuti mostra un rapporto relativo tra il sale di diazonio e **5c** di 1.70 fino ad arrivare all'ultima acquisizione, dopo 46 minuti, dove lo stesso rapporto è diventato di 0.15. Anche questi dati sono coerenti con la già riscontrata minore reattività di **2** rispetto a **1**.

Analizzando gli spettri ^1H NMR in CDCl_3 dei prodotti **5a-c**, e in particolare i segnali relativi ai protoni metilenici in alfa all'azoto pirrolidinico (Figura 23), si è notato che il segnale risulta tanto più allargato passando dal metossi derivato **5c** al bromo **5b** al nitro derivato **5a**. Questo è correlabile alla forza elettroneattrattrice del sostituente in 5 sull'anello tiazolico. Questo confronto viene a supporto di quanto detto in precedenza, ovvero che il gruppo sostituente agisce per effetti elettronici sul doppietto dell'azoto pirrolidinico, facendo acquisire sempre più un carattere di doppio legame al legame C(2)-N, impedendone quindi la libera rotazione e portando ad un allargamento del segnale.

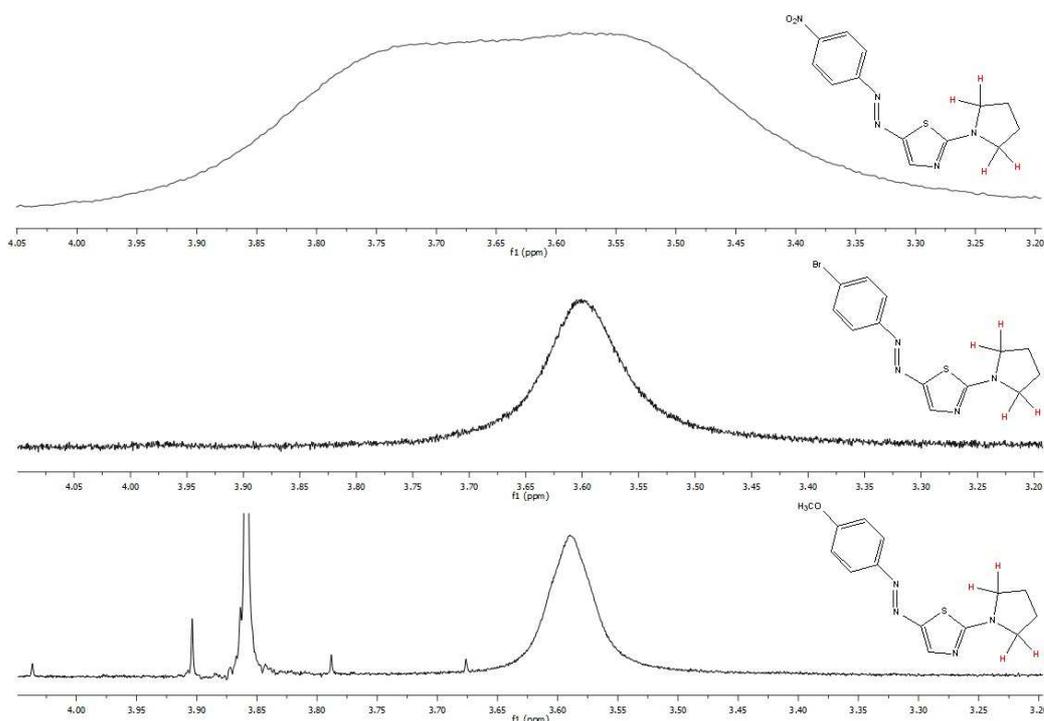


Figura 23. Segnali ^1H NMR in CDCl_3 a 25°C dei protoni metilenici in alfa all'azoto pirrolidinico dei prodotti **5a-c (in ordine dall'altro verso il basso).**

Anche per i composti **5b** e **5c** è stata individuata la temperatura di coalescenza dei segnali metilenici in alfa all'azoto pirrolidinico via ^1H NMR a temperatura variabile in CDCl_3 , che è risultata rispettivamente di 8°C e -4°C . A questo punto i ΔG^\ddagger di attivazione del processo rotazionale dell'anello pirrolidinico calcolati risultano di 13.2 Kcal/mol per **5b** e 12.6 Kcal/mol per **5c**. Dal confronto con il valore ottenuto per **5a** (14.1 Kcal/mol) si ottiene una serie di valori decrescenti (in ordine **5a**, **5b**, **5c**) che è in linea con un sempre minore carattere di doppio legame del legame C(2)-N, come già osservato dall'allargamento dei segnali nei relativi spettri ^1H NMR. Il carattere di doppio legame C=N è tanto maggiore quanto maggiore è l'effetto $-M$ del sostituente in posizione para all'anello proveniente dal sale di diazonio. Quanto osservato è in accordo con i valori ottenuti dalla correlazione di energia libera di Hammett ($\sigma_p = 0.78, 0.23, -0.27$, rispettivamente per il gruppo NO_2 , Br e OCH_3) relativa all'effetto del sostituente.

Del composto **5c** sono stati ottenuti cristalli adatti per l'analisi di diffrazione di raggi X, che ha fornito la struttura rappresentata in figura 24.

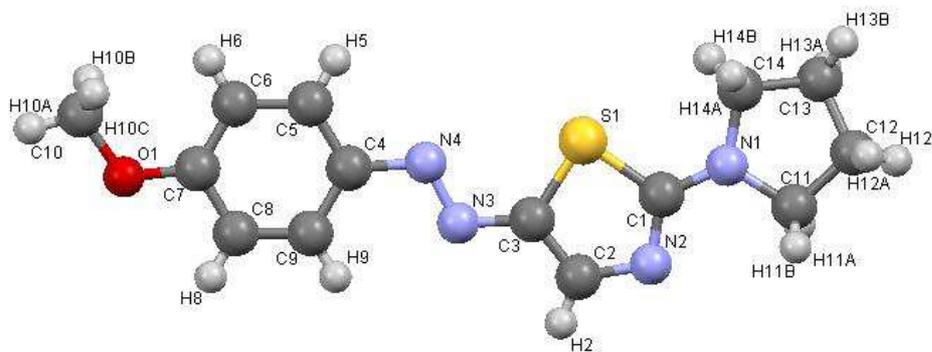


Figura 24. Struttura ottenuta dall'analisi di diffrazione di raggi X di **5c.**

Tabella 5. Lunghezza di alcuni legami ricavata dalla struttura a raggi X del composto **5c.**

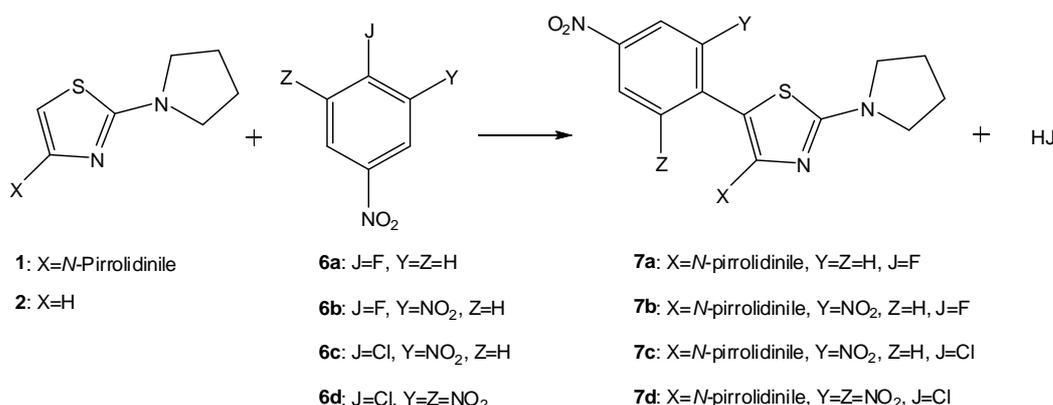
Legame	Lunghezza di legame (Å)
C1-N1	1.333
C1-N2	1.322
C2-N2	1.355
C2-C3	1.366
C3-N3	1.362
C11-N1	1.462

In tabella 5 sono mostrate alcune lunghezze di legame. Dal confronto della lunghezza del legame C1-N1 (1,333 Å) con quella di C11-N1 (1,462 Å) è evidente come la prima risulti sensibilmente minore della seconda, e se confrontata con i legami C1-N2 (1,322 Å) e C2-N2 (1,355 Å) si vede come essa sia di valore simile a quella dei legami C-N dell'anello tiazolico.

Questi dati andrebbero confrontati con quelli relativi sia al composto **2** non sostituito che a quella di **5a**, ma finora non sono stati ottenuti cristalli di qualità adatta per l'analisi di diffrazione di raggi X.

Reazioni con alogenonitrobenzeni:

La seconda classe di elettrofili studiata è stata quella degli alogenonitrobenzeni, che a differenza dei sali di diazonio sono elettrofili neutri (al carbonio). Le reazioni condotte sono mostrate nello Schema 27.



Schema 27. Reazioni tra derivati amminotiazolici e alogenonitrobenzeni.

Le reazioni tra **1** e **6a-d** sono state condotte in diverse condizioni di reazione. La reazione tra **1** e *p*-nitrofluorobenzene (**6a**) è stata inizialmente condotta in etere etilico a temperatura ambiente con rapporto molare rispettivamente 2 a 1, è stata seguita mediante TLC e GC-MS, ma anche dopo molti giorni non si è notata né la comparsa di prodotti né la scomparsa di reagenti. La reazione è stata quindi ripetuta cambiando le condizioni di reazione, ponendola in acetonitrile alla temperatura di riflusso, sempre in rapporto molare di 2 a 1. Anche in questo caso l'analisi ¹H NMR non ha mostrato la presenza di prodotti, ma solo dei reagenti di partenza. Queste evidenze portano alla conclusione che nonostante il forte

carattere nucleofilo di **1**, il partner elettrofilo (**6a**) in queste condizioni di reazione non è abbastanza attivato da poter dare il prodotto **7a**.

Passando alla reazione di **1** con gli alogenodinitrobenzeni (**6b-c**) come primo approccio si è saggiata la velocità di reazione dei due substrati, aventi come unica differenza l'atomo di alogeno, facendo delle prove qualitative circa i tempi di reazione, seguite all'¹H NMR nelle seguenti condizioni: cloroformio deuterato come solvente, temperatura di 25°C, rapporto molare 2 a 1 e concentrazione di 0.024 molare. La reazione tra **1** e **6b** è stata più veloce rispetto a quella tra **1** e **6c**, in particolare lo spettro al protone della reazione fra **1** e **6b** dopo 2.5 minuti mostra una conversione completa a **7b**, mentre nella seconda reazione la conversione, allo stesso tempo, è del 75%, e solo dopo 30 minuti arriva al 95%. Questo fatto concorda con un meccanismo S_NAr a due stadi in cui quello determinante la velocità di reazione è l'attacco del nucleofilo per formare l'intermedio σ-anionico.⁵ Passando dal cloruro al fluoruro la velocità di reazione aumenta per effetto della forte capacità elettronnattrattrice del fluoro che rende l'atomo di carbonio con cui l'alogeno è legato con minor densità di carica negativa e quindi più elettrofilo rispetto al caso del legame C-Cl di **6c**. La reazione tra **1** e **6b** è stata poi condotta in etere etilico con rapporto molare di 2 a 1, a temperatura ambiente e sotto agitazione magnetica. Dopo mezz'ora dall'inizio della reazione l'analisi TLC (con eluente etere etilico puro) ha mostrato che la reazione era andata a completezza, essendo presenti le macchie del prodotto e del sale di **1**. Il grezzo di reazione è stato trattato con acqua ed il prodotto **7b** è stato estratto con etere etilico. L'analisi ¹H NMR (Figura 25), ¹³C NMR e ESI-MS ha confermato l'ottenimento di **7b** con resa dell'84%.

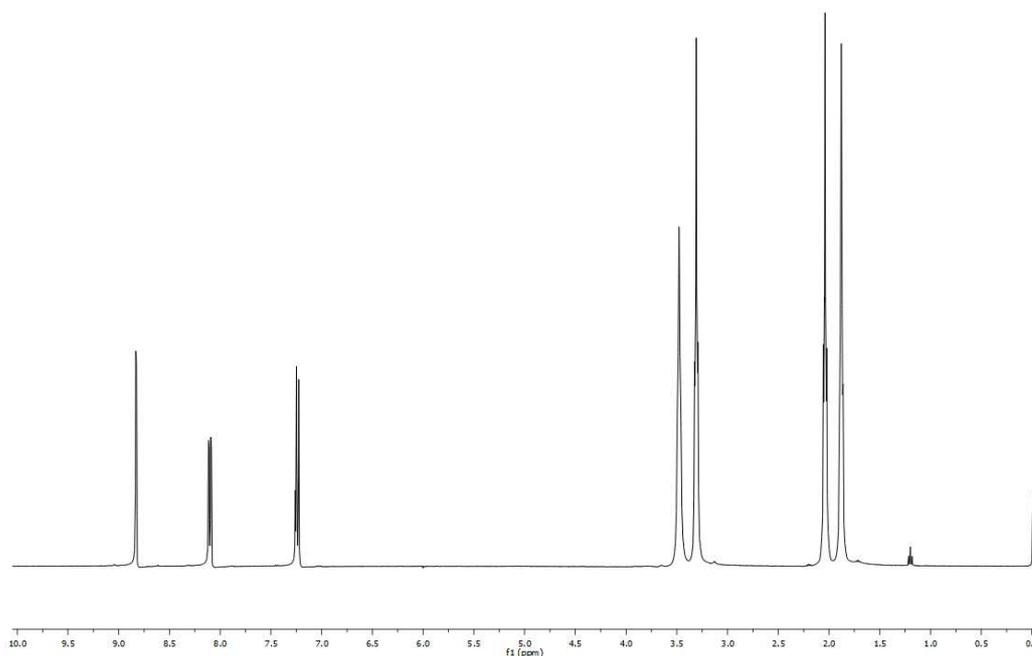


Figura 25. Spettro ^1H NMR (400 MHz) in CDCl_3 del prodotto **7b.**

La reazione studiata successivamente è stata quella tra **1** e 1-cloro-2,4,6-trinitrobenzene (**6d**), condotta in etere etilico in rapporto molare relativo 2 a 1, a temperatura ambiente e sotto agitazione magnetica. L'analisi TLC con etere etilico come eluente, ha mostrato un prodotto con R_f di 0.85, e un altro che non viene eluito, molto probabilmente il sale di **1**. La miscela di reazione è stata sottoposta ad estrazione con acqua/etere etilico e dalla fase eterea, dopo allontanamento del solvente, è stato ottenuto un composto di colore blu scuro. In seguito alle analisi ^1H NMR (Figura 26), ^{13}C NMR ed ESI-MS esso è stato identificato come il prodotto **7d** con resa dell'87%. È stato notato che sia nel caso del prodotto **7b** sia in quello di **7d**, una volta che questi sono stati depositi su TLC e fatti eluire, dopo pochi minuti la rispettiva macchia cambiava colore, dal viola/blu originario a incolore, il che potrebbe indicare una possibile degradazione del prodotto quando adsorbito su silice. Per questo motivo è stata utilizzata la tecnica di estrazione con solvente piuttosto che separazione cromatografica su colonna di silice.

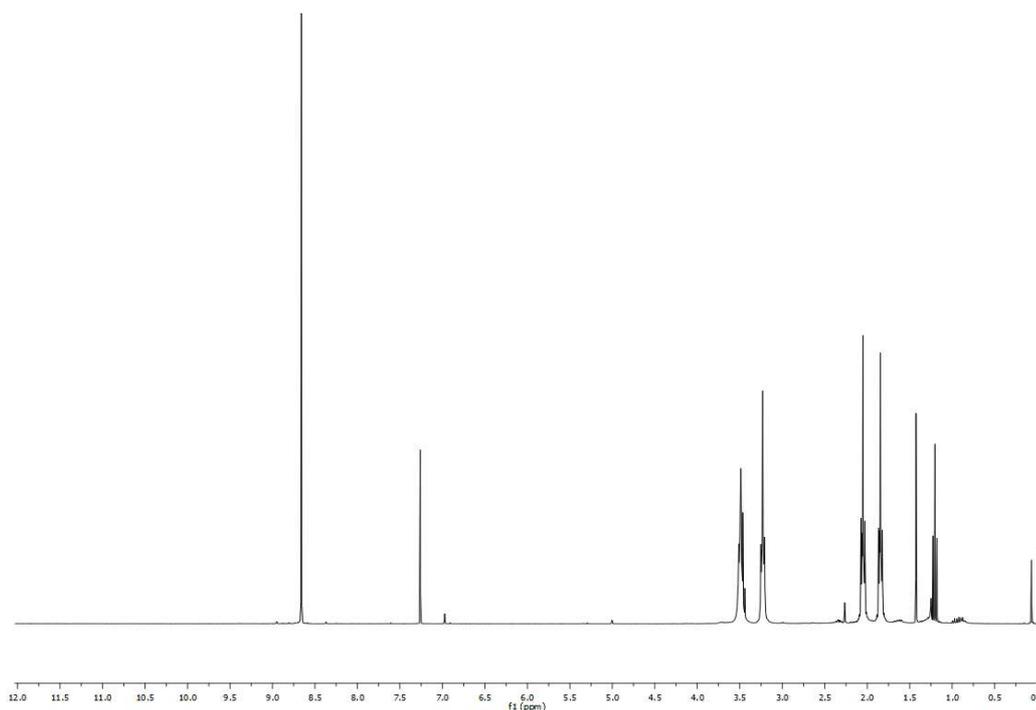


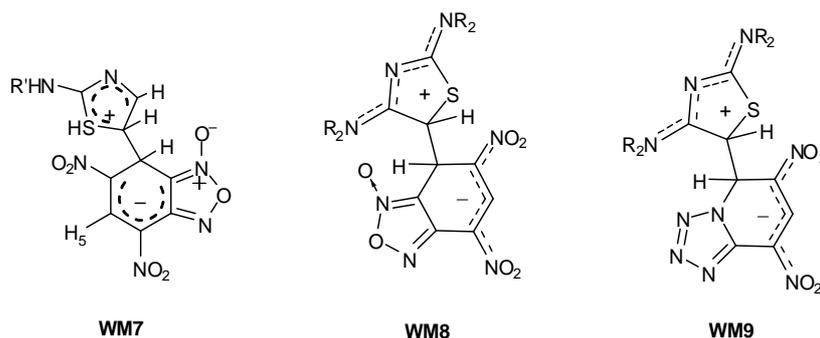
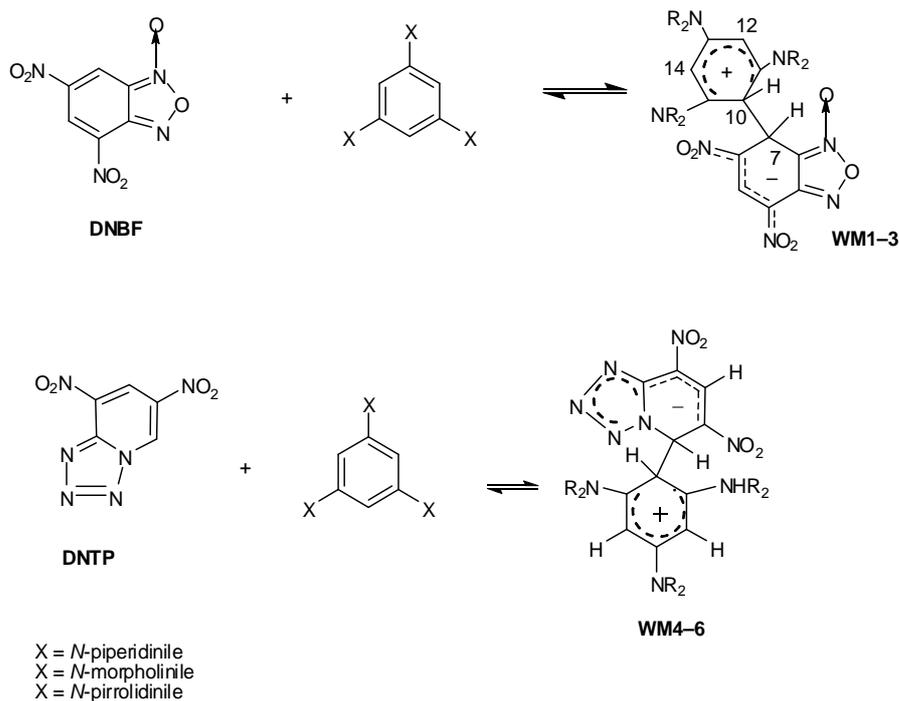
Figura 26. Spettro ^1H NMR (400 MHz) in CDCl_3 del prodotto **7d.**

La reazione è stata anche condotta direttamente in tubo NMR in CD_3CN con rapporto equimolare tra i reagenti. Dallo spettro al protone risulta la presenza del sale di **1**, di **7d** e di **6d**, tutti in uguale rapporto molare; questo risultato dimostra che la reazione porta ad un unico prodotto. La stessa reazione è stata condotta all’NMR in temperatura variabile per cercare di individuare un possibile intermedio di reazione. È stata eseguita in CDCl_3 a -55°C in rapporto equimolare. Nel momento dell’aggiunta dei reagenti la soluzione si è colorata di rosso, per poi diventare blu dopo pochi attimi. I successivi spettri al protone hanno mostrato fin dalle prime acquisizioni la stessa situazione che era stata ottenuta nell’esperienza precedente, rimanendo invariata anche quando si è portata la temperatura fino a 25°C . La colorazione rossa della soluzione non appena si aggiungono i reagenti a bassa temperatura potrebbe indicare un possibile intermedio di reazione, anche se la sua evoluzione nel prodotto di sostituzione è stata troppo veloce per poter essere individuato e caratterizzato.

Una volta fatto reagire **1** con la serie **6a-d**, si è passati allo studio della reattività di **2** con questi composti. Dato il suo minore potere nucleofilo, rispetto a **1**, la prima reazione studiata è stata quella con **6d**, ovvero il composto più elettrofilo della serie. Come primo approccio la reazione è stata condotta in acetonitrile in rapporto molare 2 a 1, a temperatura ambiente e sotto agitazione magnetica. La prima osservazione è stata che all'aggiunta dei reagenti la soluzione non ha cambiato colore, come era avvenuto nei casi precedenti. Seguendola via TLC anche dopo diversi giorni non si è vista la comparsa di altri prodotti, oltre a quelle dei reagenti. Alla luce di questi risultati è stato deciso di ripetere la reazione scaldandola a riflusso. Nemmeno in questo caso la reazione è andata a compimento. A questo punto non è sembrato opportuno ripetere le reazioni anche con gli altri substrati della serie di **6a-c**, visto il loro minore potere elettrofilo, anche se la reazione potrebbe essere tentata usando condizioni sperimentali differenti.

Reazioni con nitrobenzeni

Derivati eterociclici aromatici contenenti gruppi nitro quali il 4,6-dinitrobenzofurossano (**DNBF**) e la 4,6-dinitrotetrazolopiridina (**DNTP**) hanno permesso, quando accoppiati con nucleofili aromatici al carbonio neutro quali tris(alchilammino)benzeni o anche derivati 2-amminotiazolici, di individuare e caratterizzare una serie di intermedi della sostituzione aromatica (Schema 28).



Schema 28. Intermedi WM finora individuati e caratterizzati

DNBF e **DNTP** sono da considerarsi superlettrofili aromatici al carbonio neutro e, nella scala di Mayr (vedi sezione dedicata), il loro valore di elettrofilicità E è rispettivamente di -5.06 e -4.67 , fra i valori più alti per elettrofili neutri.

L'accoppiamento fra **DNBF** e derivati 1,3,5-triamminobenzenici, quali 1,3,5-tris(*N*-piperidinil)benzene, 1,3,5-tris(*N*-morfolinil)benzene e 1,3,5-tris(*N*-pirrolidinil)benzene, ha permesso di individuare, per la prima volta, gli intermedi σ -zwitterionici **WM1-3**,³⁹ contemporaneamente Wheland sulla parte

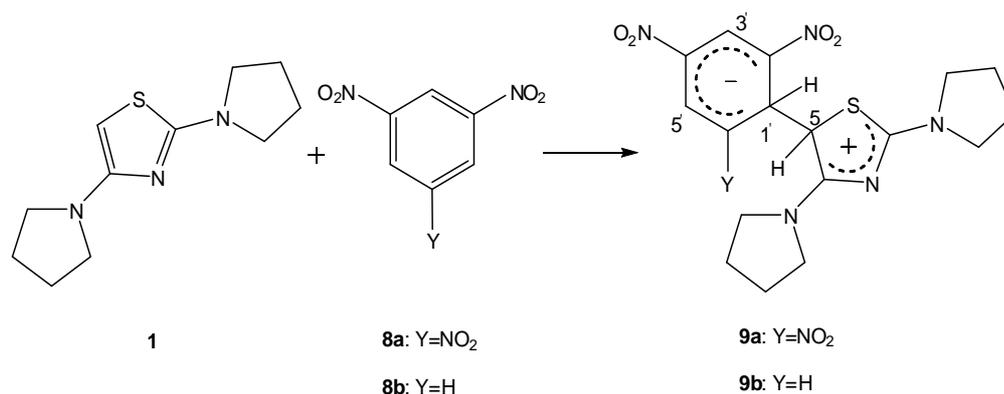
derivante dal nucleofilo e Meisenheimer su quella derivante dall'elettrofilo, detti **WM**. A questi sono seguiti gli complessi analoghi **WM4–6** con **DNTP**.⁴⁰

In seguito è stato possibile anche individuare e caratterizzare per via spettroscopica ¹H NMR il labile intermedio **WM7** fra 2-amminotiazolo e **DNBF**⁴¹ che ha aperto la strada alla studio della reattività di derivati amminotiazolici con substrati elettrofilo altamente attivati.

In base ai risultati precedenti è stato possibile individuare nel 2,4-dipirrolidiniltiazolo (**1**) un buon candidato per poter ottenere altri addotti zwitterionici di tipo **WM**.

L'accoppiamento di **1** con **DNBF** e **DNTP** ha infatti permesso di ottenere i corrispondenti intermedi **WM8-9** che, ottenuti anche in forma cristallina, sono stati caratterizzati anche mediante analisi di diffrazione a raggi X.⁴²

L'elevata reattività di **1** già riscontrata con **DNBF** e **DNTP** e, in questo lavoro di tesi, anche con il protone e sali di diazonio, ha suggerito di provare l'accoppiamento di **1** con reagenti elettrofilo al carbonio neutro molto meno attivati di quelli finora usati quali 1,3-dinitrobenzene (**8b**) e 1,3,5-trinitrobenzene (**8a**) escludendo il nitrobenzene, tenendo in considerazione che, se non è stato possibile ottenere il prodotto di sostituzione con i corrispondenti alogenonitrobenzeni, difficilmente sarebbe stato possibile ottenere intermedi di addizione con **1**. Le reazioni sono riassunte nello Schema 29.



Schema 29. Reazioni tra il 2,4-*N,N*-dipirrolidiniltiazolo e derivati nitrobenzenici.

La prima reazione studiata è stata quella tra **1** e il 1,3,5-trinitrobenzene (**8a**), ossia tra i due quello più elettrofilo, in quanto possiede un nitro gruppo aggiuntivo rispetto a **8b**. Come primo approccio è stata condotta la reazione in acetonitrile a temperatura ambiente e sotto agitazione magnetica, con uguale rapporto molare tra due reagenti. Subito dopo l'aggiunta di **1** a **8a** la soluzione si è colorata di rosso, e dopo circa 90 minuti si è avuta formazione di un precipitato nero, successivamente filtrato su carta. La prima analisi ^1H NMR in CDCl_3 del precipitato ha mostrato dei segnali che potevano corrispondere al prodotto **9a**, risultato però poco solubile, quindi non è stato possibile acquisire uno spettro ^{13}C NMR né uno g-HSQC. Sono state poi effettuate diverse prove di solubilità in altri solventi e quello in cui il prodotto è risultato abbastanza solubile è stato il dimetilsolfossido. Per seguire meglio il decorso della reazione, e avere una maggiore concentrazione in soluzione di **9a**, la reazione è stata ripetuta in tubo NMR in dimetilsolfossido deuterato. Dallo spettro ^1H NMR (Figura 27) si vede che la reazione porta subito al prodotto desiderato con conversione di **1** in **9a** dell'85%. A questo punto sono stati anche acquisiti gli spettri ^{13}C NMR (Figura 28), DEPT e il g-HSQC (Figure 29 e 30), quest'ultimo ha confermato che i segnali dei protoni a 5.73 ppm e 5.92 ppm sono correlati a quelli degli atomi di carbonio diventati sp^3 con chemical shift rispettivamente di 62.10 e 39.68 ppm.

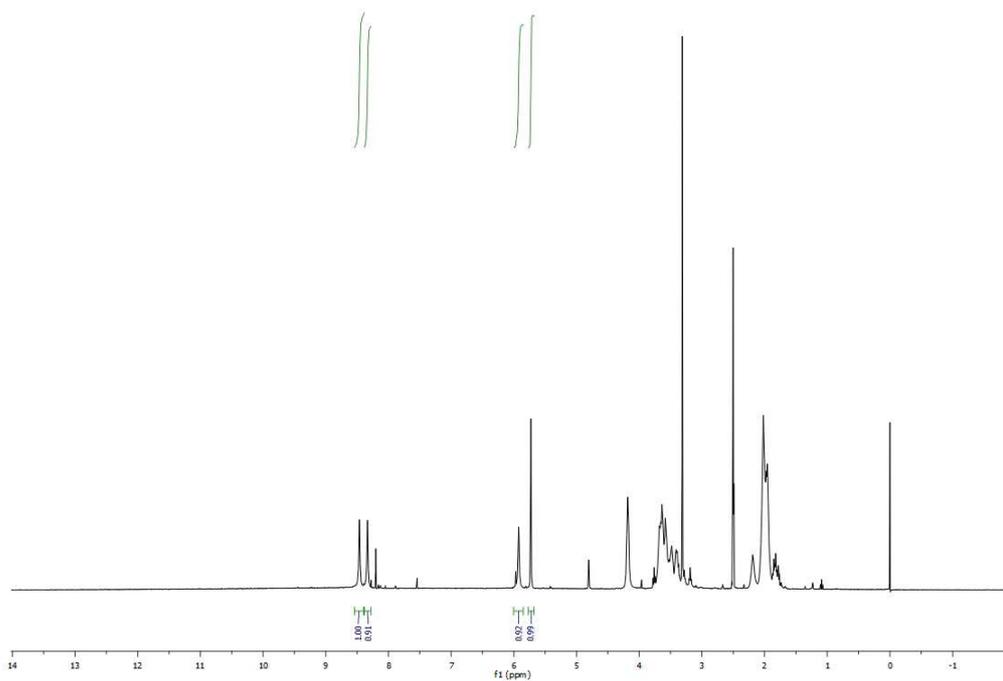


Figura 27. Spettro ^1H NMR (400 MHz) in DMSO-d6 a 25°C di 9a.

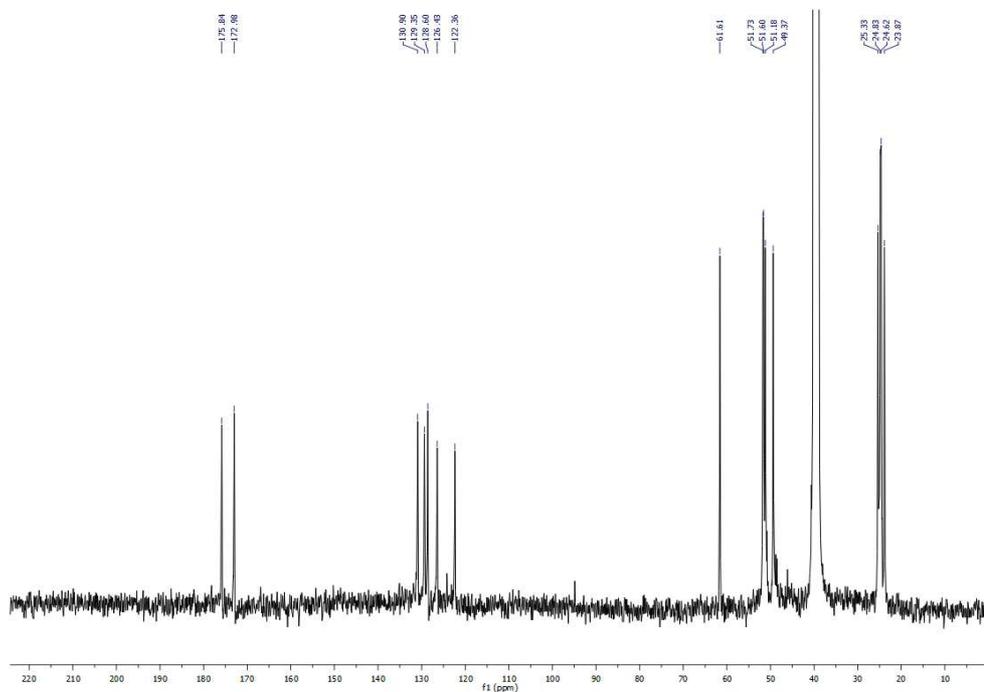


Figura 28. Spettro ^{13}C NMR (400 MHz) in DMSO-d6 a 25°C di 9a.

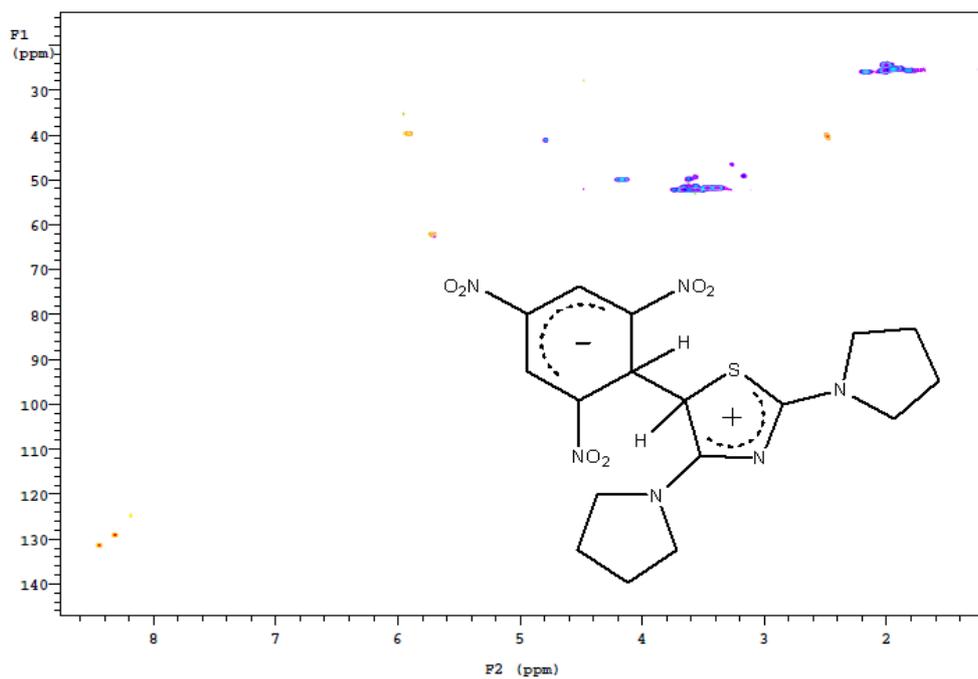


Figura 29. Spettro g-HSQC (400 MHz) in DMSO-d₆ a 25°C di 9a.

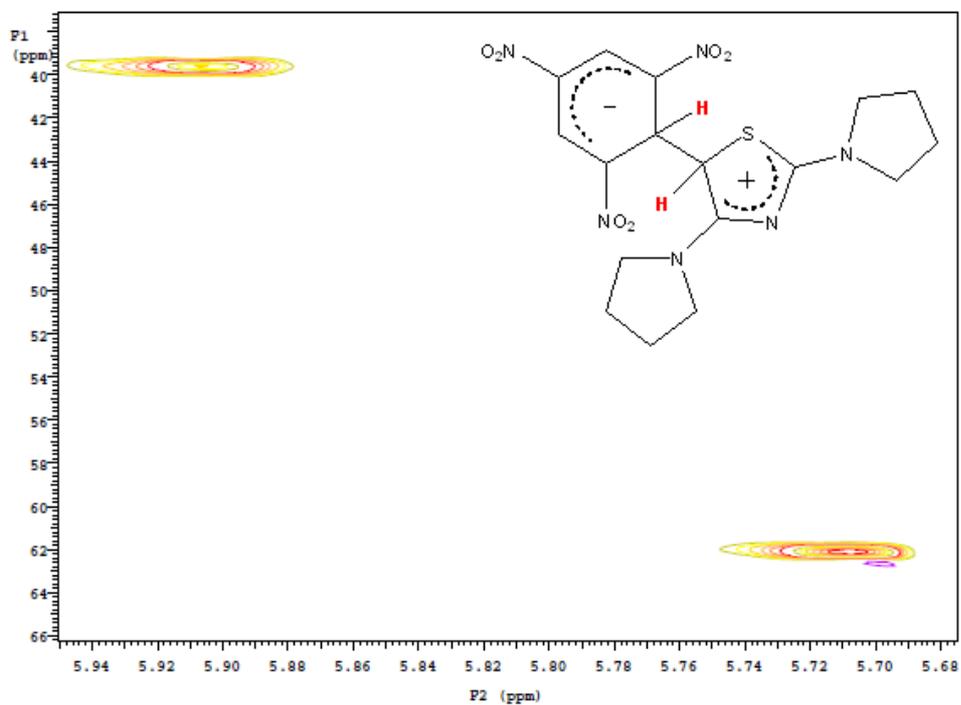


Figura 30. Ingrandimento dello spettro g-HSQC della zona dei segnali dei protoni marcati in rosso nella formula.

Una ulteriore conferma è stata data dall'analisi ESI-MS, in particolare l'analisi ESI⁻ ha rivelato l'anione del prodotto atteso, mentre non è stato visto l'M⁺, un risultato spiegabile ipotizzando che nelle condizioni, se pur blande, dell'analisi ESI-MS, dall'intermedio di Wheland-Meisenheimer **9a** possa essere stato allontanato un protone dalla parte corrispondente all'intermedio di Wheland lasciando così il corrispondente intermedio di Meisenheimer (Figura 31) che risulta piuttosto stabile in quanto sarebbe difficile allontanare da esso uno ione idruro.

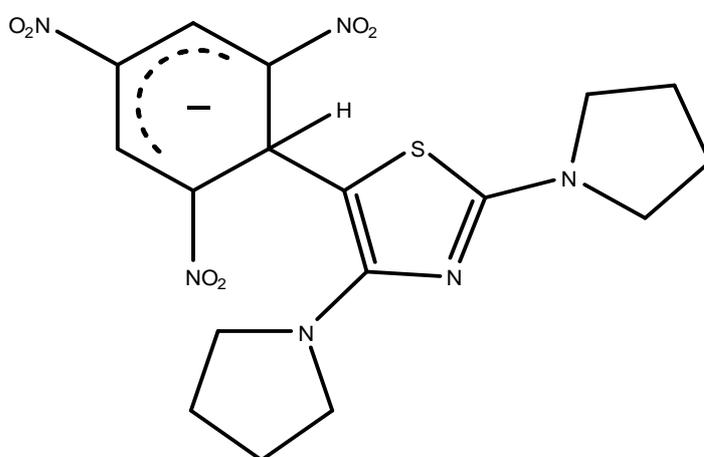


Figura 31. Intermedio di Meisenheimer derivato dall'ipotetica perdita di un protone dal composto 9a.

Una particolarità dello spettro ¹H NMR in DMSO-d₆ riguarda i segnali relativi ai due protoni dell'anello benzenico che si presentano come due distinti singoletti. Se l'anello benzenico fosse in libera rotazione essi dovrebbero risultare equivalenti all'NMR ed avere identico chemical shift, pertanto quanto osservato nello spettro sta ad indicare una situazione di impedimento rotazionale intorno al legame C(1')-C(5). Inoltre i segnali dei protoni a 5.73 ppm e 5.92 ppm, legati a carboni adiacenti, si presentano come singoletti e quindi non sono tra loro accoppiati. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che i due piani dove giacciono i protoni in questione formano tra loro un angolo diedro di circa 90°, e in tal caso, come indicato dall'equazione di Karplus, la costante di accoppiamento dei due

segnali è prossima allo zero. Questo risultato è coerente con quanto detto sopra riguardo alla possibile costrizione rotazionale dell'anello benzenico. Inoltre dallo spettro ^{13}C NMR si vede distintamente che tutti i segnali degli otto atomi di carbonio relativi alla parte pirrolidinica sono separati (Figura 32), indicando che anche gli anelli pirrolidinici, in queste condizioni, presentano delle costrizioni rotazionali.

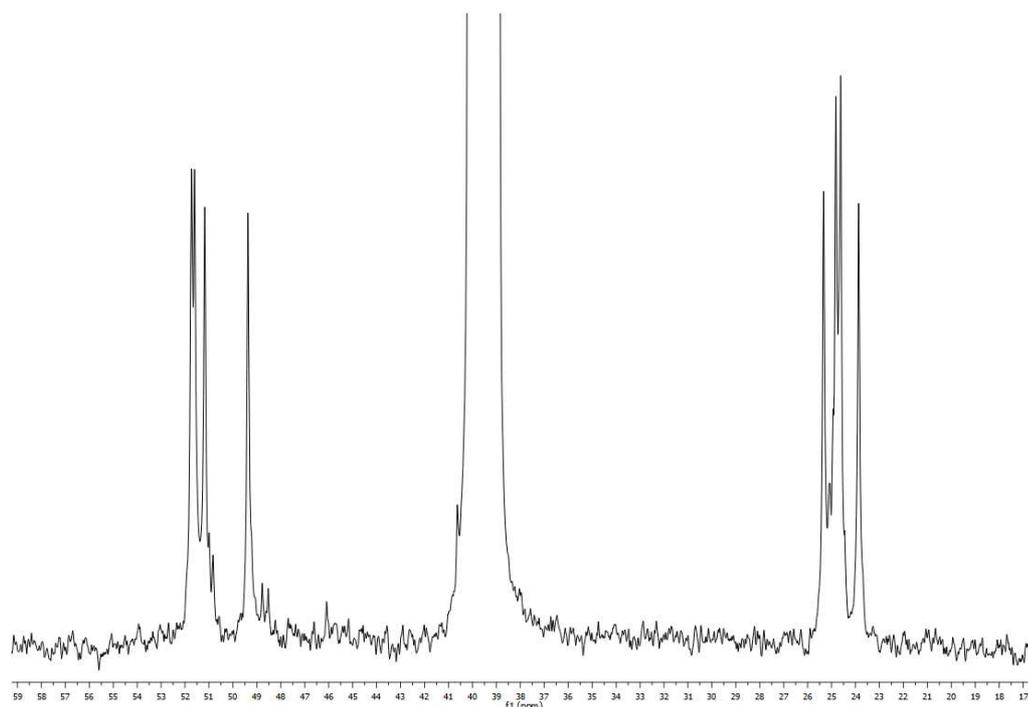


Figura 32. Ingrandimento dello spettro ^{13}C NMR (400 MHz) in DMSO- d_6 a 25°C di **9a della zona relativa ai segnali dei carboni degli anelli pirrolidinici.**

A questo punto è stata calcolata l'energia di attivazione necessaria a mettere in rotazione l'anello benzenico attorno al legame C(1')-C(5), individuando la temperatura di coalescenza dei due segnali dei protoni aromatici. Una soluzione di **10a** in dimetilsolfossido deuterato è stata scaldata direttamente in tubo NMR in DMSO- d_6 e a 47°C è stata osservata la coalescenza dei due segnali dei protoni, da qui è stato calcolato un ΔG^\ddagger di attivazione del processo di 15.8 Kcal/mol. Il campione è stato poi scaldato ulteriormente fino a 100°C ed infine riportato alla

temperatura di 25°C, durante questo processo è avvenuta solo in parte una degradazione del prodotto, mostrata da uno spettro ^1H NMR arricchito di alcuni nuovi segnali, però tutto sommato l'intermedio è risultato stabile in questo intervallo di temperatura. Purtroppo in questo caso, a differenza di quanto era successo in passato con la reazione tra il 2,4-dipirrolidiniltiazolo e 4,6-dinitrobenzofurossano, non è stato possibile ottenere dei cristalli di **9a**, di conseguenza non è stato possibile effettuare un'analisi della struttura ai raggi X.

Per quanto riguarda la reazione tra **1** e **8b**, condotta in acetonitrile, con rapporto molare 1 a 1, a temperatura ambiente e sotto agitazione magnetica, non c'è stata nessuna evidenza della formazione del prodotto di addizione **9b**. La reazione allora è stata ripetuta direttamente in tubo NMR in dimetilsolfossido deuterato, partendo da 25°C e scaldando fino a 100°C, ma gli spettri al protone non hanno mai mostrato i due prodotti reagire. Si può dire quindi che il 1,3-dinitrobenzene (**8b**) non è abbastanza elettrofilo per riuscire a formare un legame covalente con **1**.

CONCLUSIONI

Le reazioni di sostituzione aromatica, sia elettrofile che nucleofile, sono di largo impiego sia nel campo industriale che in quello della chimica fine. Nonostante alcune di esse siano note fin dagli inizi della chimica organica moderna alcuni aspetti meccanicistici sono tuttora oggetto di notevole interesse. Lo studio meccanicistico può trarre notevole vantaggio dall'impiego di reagenti particolarmente attivati in grado di stabilizzare gli intermedi della reazione che solitamente sono specie sfuggenti. Recentemente, l'accoppiamento fra derivati 1,3,5-triamminobenzenici e sali di arenidiazonio ha dato intermedi σ -cationici sufficientemente stabili da essere caratterizzati e da permettere di studiare separatamente gli stadi della reazione di diazocopolazione e di trarre informazioni sulla reversibilità degli stessi. In seguito, combinando derivati 1,3,5-triamminobenzenici con elettrofilo aromatico al carbonio neutro quali 4,6-dinitrobenzofurossano (**DNBF**) e 4,6-dinitrotetrazolopiridina (**DNTP**) è stato possibile identificare e caratterizzare per la prima volta mediante spettrometria NMR intermedi zwitterionici detti **WM** in quanto contemporaneamente intermedi di Wheland sulla parte derivante dal nucleofilo e Meisenheimer su quella derivante dall'elettrofilo. I supernucleofili **DNBF** e **DNTP** hanno anche dato complessi **WM** con derivati 2-amminotiazolici. Particolarmente stabili, al punto da essere anche cristallizzati e analizzati mediante diffrazione di raggi X, sono stati complessi **WM** derivanti dall'accoppiamento fra **DNBF** e **DNTP** con 2,4-dipirrolidiniltiazolo. In generale, l'esistenza e la stabilità di questi intermedi dipendono dalle caratteristiche elettrofiliche e nucleofiliche di due 'partners' ed in particolare dalla forza relativa dei due e dalla loro capacità di stabilizzare le cariche che si vengono a formare.

Queste premesse hanno suggerito lo studio condotto in questa tesi sulla reazione fra derivati nucleofili eteroaromatici neutri quali 2,4-dipirrolidiniltiazolo e 2-pirrolidiniltiazolo con diversi reagenti elettrofilo.

I derivati tiazolici sono stati sintetizzati e ne è stata studiata la reattività con reagenti con diversa capacità elettrofilica quali sali di arendiazonio, alogenonitrobenzeni e 1,3,5-trinitrobenzene (**TNB**). Proprio quest'ultimo che, secondo la scala di elettrofilicità proposta da Mayr, possiede una reattività molto inferiore agli elettrofili neutri **DNBF** e **DNTP** usati in precedenza, ha dato, quando accoppiato con 2,4-dipirrolidiniltiazolo, un nuovo esempio di complesso **WM** stabile anche a temperature elevate (fino a circa 100°C). Lo stesso nucleofilo, sia con sali di arendiazonio che con alogenonitrobenzeni, ha dato il prodotto di sostituzione del protone nella posizione 5 dell'anello tiazolico (nella reazione con sali di diazonio sono stati ottenuti anche molti sottoprodotti) ma non è stato possibile individuare l'intermedio precursore nemmeno effettuando la reazione a temperature basse (fino a -90°C) probabilmente a causa dell'immediato spostamento del protone in posizione 5 dell'intermedio σ -cationico su un'altra molecola di 2,4-dipirrolidiniltiazolo che ha generato il corrispondente intermedio di Wheland stabile fra protone e 2,4-dipirrolidiniltiazolo. Tutti questi risultati indicano l'elevata capacità nucleofilica del derivato 2,4-diamminotiazolico.

La reazione fra sali di arendiazonio e 2-pirrolidiniltiazolo ha portato alla formazione quantitativa dei relativi prodotti di sostituzione sul carbonio 5 del nucleo tiazolico con tempi di conversione maggiori rispetto a quelli delle reazioni con l'analogo disostituito. La minore reattività nucleofilica del 2-pirrolidiniltiazolo, spiegabile con la presenza di un solo sostituito pirrolidinico, si è manifestata anche con la sua non reattività, nelle condizioni di reazione usate, nei confronti sia di **TNB** che di cloruro di picrile. Una particolarità di questi prodotti di sostituzione è emersa dall'analisi dei relativi spettri ^1H e ^{13}C NMR che hanno dato un'indicazione di fenomeni di impedimento rotazionale dell'anello pirrolidinico attorno al legame fra il carbonio in posizione 3 del nucleo tiazolico e l'atomo di azoto pirrolidinico. Questo è spiegabile considerando effetti di natura elettronica che conferiscono un forte carattere di doppio legame al legame suddetto. Ciò ha trovato conferma anche in analisi di tipo computazionale e di diffrazione di raggi X su un cristallo singolo di uno dei prodotti ottenuti.

Complessivamente, i risultati hanno permesso di ampliare le conoscenze sull'interazione elettrofilo-nucleofilo nella reazione di sostituzione aromatica con

reagenti eteroaromatici di tipo tiazolico ed hanno fornito un ulteriore esempio di intermedio **WM** stabile. La notevole nucleofilicità del 2,4-dipirrolidiniltiazolo ha permesso in tal caso di ottenere un intermedio zwitterionico **WM** anche con un reagente elettrofilo piuttosto debole come l'1,3,5-trinitrobenzene.

PARTE SPERIMENTALE

Note generali

Gli spettri $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ sono stati registrati mediante spettrometri Varian Gemini 400 e Inova 600 (rispettivamente 400 e 600 MHz per $^1\text{H-NMR}$ e 100 e 150 MHz per $^{13}\text{C-NMR}$) in DMSO-d₆, CD₃CN, CD₃COCD₃, CDCl₃. I chemical shifts sono misurati in δ (ppm) e i valori delle costanti di accoppiamento sono dati in Hz. La linea di riferimento è quella dei solventi (rispettivamente $\delta = 2.49, 1.96, 2.20, 7.26, e 39.5, 1.3, 30.2, 77.2$ ppm) relativamente a $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ in DMSO-d₆, CD₃CN, CD₃COCD₃, CDCl₃.

Gli spettri ESI-MS sono stati registrati con un apparecchio WATERS 2Q 4000.

La cromatografia su strato sottile (TLC) è stata eseguita usando gel di silice contenente indicatore fluorescente a 254 nm, supportato su fogli di alluminio, forniti dalla Fluka (DC-Alufolien-Kieselgel).

I solventi e i reagenti utilizzati, dove non altrimenti specificato, sono prodotti commerciali (Aldrich o Fluka).

I punti di fusione sono stati misurati con un apparecchio Stuart SMP3 e non sono stati corretti.

Le analisi GC-MS sono state condotte utilizzando un gas cromatografo Hewlett-Packard (HP) 5890 direttamente interfacciato a detector di massa Agilent 5970. La temperatura di iniezione era di 250°C in modalità split (rapporto di split 50:1), la colonna HP-5MS aveva le seguenti dimensioni: 30m x 0.252 mm x 0.25 μm (spessore del film). Il metodo utilizzato era programmato nel seguente modo: 60°C per 2 min, incrementato fino a 260°C con una velocità di riscaldamento di 20°C al minuto poi 260°C per 20 min. Come gas carrier è stato usato elio con flusso di 1 mL; la temperatura della linea di trasferimento era di 280°C; la ionizzazione è stata ottenuta per impatto elettronico, l'intervallo di acquisizione di masse è stato di 50-500 m/z .

Procedura per la preparazione del 1,3-tiazolo-2,4-diammino cloridrato

760 mg (0,01 mol) di tiourea sono sciolti in 10 mL di metanolo. A questa soluzione vengono aggiunti 750 mg (0,01 mol) di cloroacetoneitrile. La reazione viene condotta a riflusso sotto agitazione magnetica. Dopo circa 2 h si ha la formazione di un precipitato bianco. Si lascia raffreddare la soluzione e il precipitato viene filtrato su buckner, vengono fatti 2 lavaggi con aliquote di 5 mL ciascuna di metanolo. Il prodotto viene essiccato con la pompa ad alto vuoto. Resa per precipitazione del 43%.

Procedura per la preparazione del 2,4-dipirrolidin-1-il-1,3-tiazolo (1)

304 mg (2 mmol) di 2,4-diamminotiazolo cloridrato sono state disciolte in 20 mL di etere etilico. A questa soluzione vengono aggiunti 0,5 mL (6 mmol) di pirrolidina. Si conduce la reazione a riflusso sotto agitazione magnetica. La reazione viene seguita tramite cartina indicatrice al tornasole posta sul raccordo superiore del refrigerante per evidenziare l'evoluzione di ammoniaca. Dopo circa 6 h si nota una notevole diminuzione di evoluzione di gas e si filtra a caldo la miscela in un altro pallone tramite un raccordo munito di setto poroso collegato alla pompa di vuoto, facendo 2 lavaggi con 10 ml di aliquote di etere etilico caldo. Si porta il surnatante al rotavapor per allontanare solvente e pirrolidina non reagita. Il solido giallino ottenuto viene poi essiccato con la pompa a vuoto e caratterizzato tramite analisi NMR e GC-MS. Il prodotto viene conservato nell'essiccatore su CaCl_2 perché fortemente igroscopico. Resa del 78,5%.

I segnali degli spettri ^1H NMR in diversi solventi deuterati sono riportati nella Tabella 1 nella sezione *Risultati e discussione*, così come le analisi di diffrattometria a raggi X.

Procedura per la preparazione del 2-pirrolidin-1-il-1,3-tiazolo (2)

200 mg (1,22 mmol) di 2-bromotiazolo sono posti in un pallone, a questi vengono aggiunti 0,25 mL (3,05 mmol) di pirrolidina, si nota subito evoluzione di gas (probabilmente HBr). La reazione viene condotta a temperatura ambiente, senza solvente e sotto agitazione magnetica. Viene seguita per TLC (miscela eluente: etere etilico/etere di petrolio in proporzione 8:2; prodotto con $R_f = 0,45$) e tramite analisi GC-MS ($t_r = 8,38$ min). Dopo 48 h si aggiunge qualche goccia di cloroformio e si isola il prodotto per cromatografia su colonna di gel di silice, con la stessa miscela eluente utilizzata per la TLC. Le frazioni contenenti il prodotto vengono raccolte e concentrate al rotavapor. Il prodotto ha la caratteristica di inglobare il solvente e dopo la prima volta che si porta al rotavapor si può presentare come un liquido viscoso. Si fanno quindi diversi lavaggi nel pallone con solventi via via più volatili, prima con cloroformio e poi con diclorometano. Infine si allontanano le ultime tracce di solvente alla pompa ad alto vuoto. Il prodotto si presenta come un solido bianco dall'aspetto cristallino con rese dell'80%. Per mantenerlo meglio si conserva in freezer.

Reazioni di 2,4-*N-N*-dipirrolidiniltiazolo e 2-*N*-pirrolidiniltiazolo con sali di diazonio

Procedura tipica per la preparazione di 5-((4-nitrofenil)diazenil)-2,4-di(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazole (4a)

93 mg (0,42 mmol) di **1** sono posti in un pallone e sciolti in 2,5 mL di acetonitrile, a questi vengono aggiunti goccia a goccia 50 mg (0,21 mmol) di **3a** precedentemente sciolti in 2,5 mL di acetonitrile; la reazione si colora subito di viola. La reazione viene condotta a temperatura ambiente e sotto agitazione magnetica. Dopo circa mezz'ora si ha formazione di un precipitato che viene

raccolto tramite filtrazione su carta utilizzando un imbuto di buckner. Il precipitato viene lavato con acetonitrile e il solvente residuo viene allontanato utilizzando la pompa ad alto vuoto. Il prodotto si presenta come un solido verde metallico. La resa ottenuta è stata del 50%.

I prodotti **4b** e **5a-c** sono stati ottenuti seguendo la stessa procedura con rese rispettivamente del 48, 90, 75 e 25%.

Reazioni fra 2,4-N-N-dipirrolidiniltiazolo e alogeno nitrobenzeni

Procedura tipica per la preparazione di 5-(2,4-dinitrofenil)-2,4-di(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazole (7b)

31 mg (0,14 mmol) di **1** sono posti in un pallone e sciolti in 2,5 mL di etere etilico, a questi vengono aggiunti goccia a goccia 13 mg (0,070 mmol) di **6b** precedentemente sciolti in 2,5 mL di etere etilico; la soluzione si colora subito di viola. La reazione viene condotta a temperatura ambiente e sotto agitazione magnetica. La reazione viene seguita per TLC (eluente etere etilico puro), e dopo mezz'ora sulla lastra sono evidenti solo le macchie del prodotto ($R_f=0,8$) e del sale di **1** ($R_f=0$). La macchia blu del prodotto decolora dopo qualche minuto. Alla miscela di reazione vengono aggiunti 10 mL di etere etilico e 10 mL di acqua. La miscela viene posta nell'imbuto separatore e dopo che si sono separate le due fasi si estrae la fase acquosa, dove è sciolto il sale di **1**. A questo punto si aggiungono altri 10 mL di acqua e si estrae di nuovo. Questo lavaggio viene ripetuto tre volte. Alla terza estrazione viene raccolta la fase eterea e dopo anidrifcazione su $MgSO_4$ anidro e filtrazione, il solvente viene allontanato al rotavapor. Il prodotto ottenuto risulta un olio blu, che viene posto alla pompa ad alto vuoto per eliminare le ultime tracce di solvente. Dopo 1 h il prodotto viene grattato via dalla superficie del pallone, sul quale era depositato, e pesato; la resa ottenuta è del 85%.

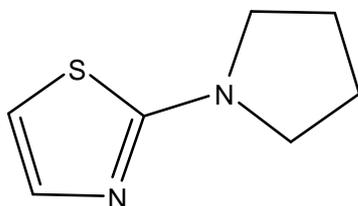
Il prodotto **7d** viene ottenuto seguendo la stessa procedura con una resa del 87%.

Reazione fra 2,4-*N-N*-dipirrolidiniltiazolo e 1,3,5-trinitrobenzene

Procedura per la preparazione di [[4-(2,4-dipyrrolidin-1-yl-4,5-dihydro-1,3-thiazol-4-ylidene)-3,5-dinitrocyclohexa-2,5-dien-1-ylidene](oxido)amino]oxidanide (9a)

31 mg (0,147 mmol) di **8a** sono posti in un pallone e sciolti in 2 mL di acetonitrile, a questi vengono aggiunti goccia a goccia 33 mg (0.147 mmol) di **1** precedentemente sciolti in 2 mL di acetonitrile; la soluzione si colora subito di rosso. Dopo un'ora e mezza si ha formazione di precipitato che viene raccolto tramite filtrazione su carta utilizzando un imbuto buckner. Il precipitato viene lavato con qualche goccia di acetonitrile. Dopo averlo filtrato e lavato viene posto in un pallone e vengono allontanate le ultime tracce di solvente con l'utilizzo della pompa ad alto vuoto. Il composto si presenta come un solido nero le cui caratteristiche chimico-fisiche sono in accordo con la struttura **9a**. La resa è del 62%.

Dati chimico-fisici per 2



2-(pyrrolidin-1-yl)-1,3-thiazole

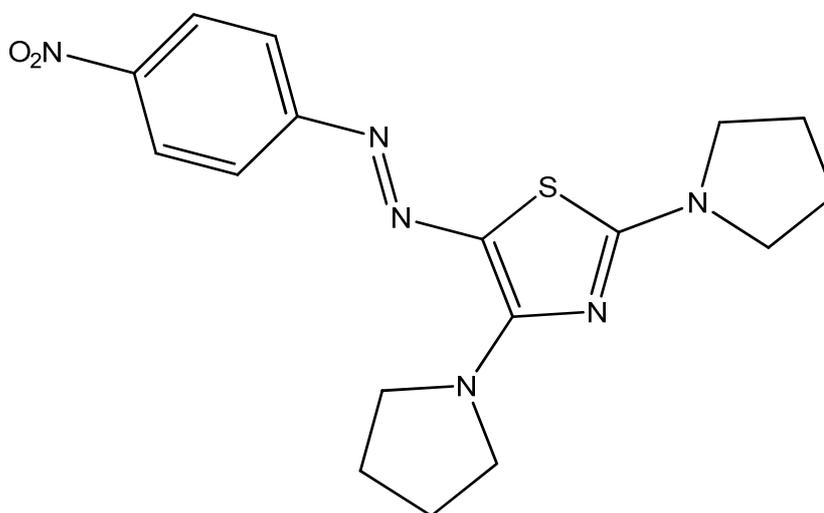
Aspetto: solido cristallino trasparente.

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, 25°C) δ, ppm: 3.46 (t, *J*=6.60 Hz, 4H), 2.03 (t, *J*=6.60 Hz, 4H), 6.44 (d, *J*=3.60 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=3.60 Hz, 1H).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, 25°C) δ, ppm: 25.67, 49.51, 105.63, 139.86, 168.36.

Punto di fusione: 42,6-44,9°C dec.

GC-MS: (70 eV) *m/z*: 154 (79.2%), 126 (100%), 112 (43.4%), 99 (86.8%), 85 (23.6%), 70 (11.3%), 58 (29.2%).

Dati chimico-fisici per 4a**5-((4-nitrophenyl)diazenyl)-2,4-di(pyrrolidin-1-yl)-1,3-thiazole**

Aspetto: solido di colore verde metallico.

¹H-NMR: (400 MHz, CD₃CN, 25°C) δ, ppm: 1.81-2.20 (m, 8H), 3.30-3.42 (m, 2H), 3.48 (t, *J*=6.34 Hz, 1H), 3.55 (t, *J*=6.34 Hz, 1H), 3.80 (t, *J*=6.34 Hz, 1H), 3.89 (t, *J*=6.34 Hz, 1H), 3.96 (t, *J*=6.34 Hz, 1H), 4.03 (t, *J*=6.34 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=9.27, 2H), 8.14 (d, *J*=9.27, 2H).

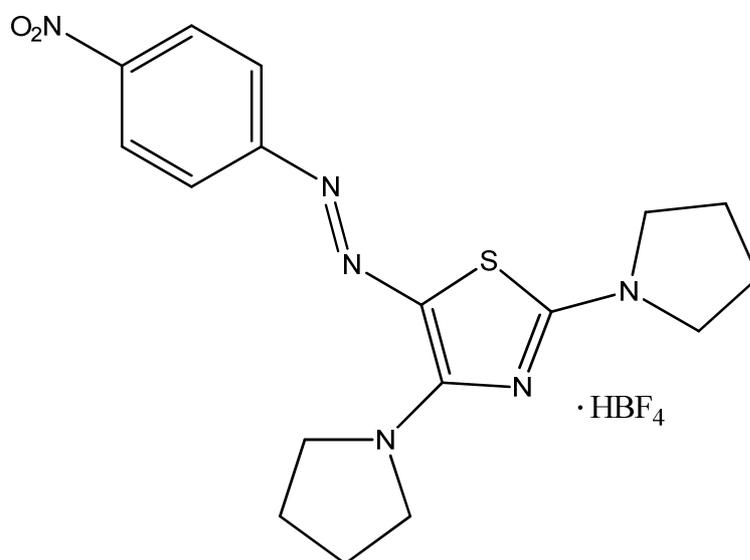
¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, 25°C) δ, ppm: 1.97-2.24 (m, 8H), 3.41-3.61 (m, 2H), 3.71-3.82 (m, 2H), 3.82-3.91 (m, 2H), 3.97-4.13 (m, 2H), 7.36 (d, *J*=9.20 Hz, 2H), 8.13 (d, *J*=9.20 Hz, 2H).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, 25°C, dati selezionati) δ, ppm: 24.24, 25.27, 25.48, 26.18, 49.33, 49.94, 50.67, 51.55, 118.40, 125.32, 141.58, 160.25, 168.86.

Punto di fusione: > 300°C dec.

ESI-MS: [M]⁺: 373

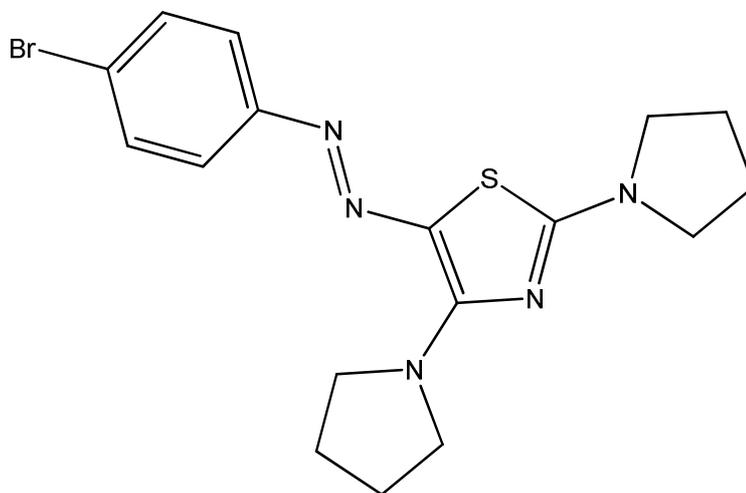
Dati chimico-fisici per 4a tetrafluoroborato



**5-((4-nitrophenyl)diazenyl)-2,4-dipyrrolidin-1-yl-1,3-thiazolium
tetrafluoroborate**

¹H-NMR: (400 MHz, CD₃CN, 25°C) δ, ppm: 2.02-2.25 (m, 8H), 3.71 (t, *J*=6.29 Hz, 2H), 3.88 (t, *J*=6.29 Hz, 2H), 3.96 (t, *J*=6.29 Hz, 2H), 4.14 (t, *J*=6.29 Hz, 2H), 7.40 (d, *J*=9.20 Hz, 2H), 8.25 (d, *J*=9.20 Hz, 2H), 9.48 (s, 1H).

Dati chimico-fisici per 4b



5-((4-bromophenyl)diazenyl)-2,4-di(pyrrolidin-1-yl)-1,3-thiazole

Aspetto: solido di colore marrone/rosso.

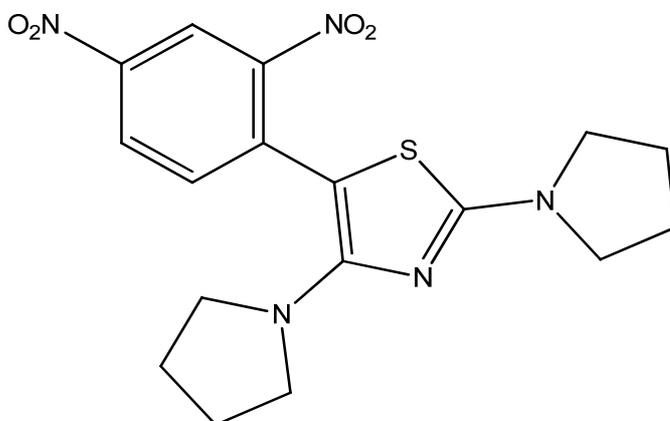
¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, 25°C) δ, ppm: 1.98-2.15 (m, 8H), 3.33-3.81 (m, 4H), 3.81-4.10 (m, 4H), 7.31 (d, *J*=8.84 Hz, 2H), 7.37 (d, *J*=8.84 Hz, 2H).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, 25°C) δ, ppm: 25.42, 25.7-24.9 (br.s., 2 segnali sovrapposti), 49.05 br.s., 49.42 br.s., 50.54, 115.93, 120.15, 121.15, 131.55, 153.63, 157.98, 167.43.

Punto di fusione: 232,4-233,0°C

ESI-MS: [M]⁺: 406

Dati chimico-fisici per 7b



5-(2,4-dinitrophenyl)-2,4-di(pyrrolidin-1-yl)-1,3-thiazole

Aspetto: solido di colore bronzo metallico.

¹H-NMR: (400 MHz, CD₃CN, 25°C) δ, ppm: 1.84-1.92 (m, 4H), 2.98-2.70 (m, 4H), 3.25-3.31 (m, 4H), 3.43-3.51 (m, 4H), 7.35 (d, *J*=9.00Hz, 1H), 8.15 (dd, *J*=9.00Hz, *J*=2.55Hz, 1H), 8.71 (d, *J*=2.55Hz, 1H).

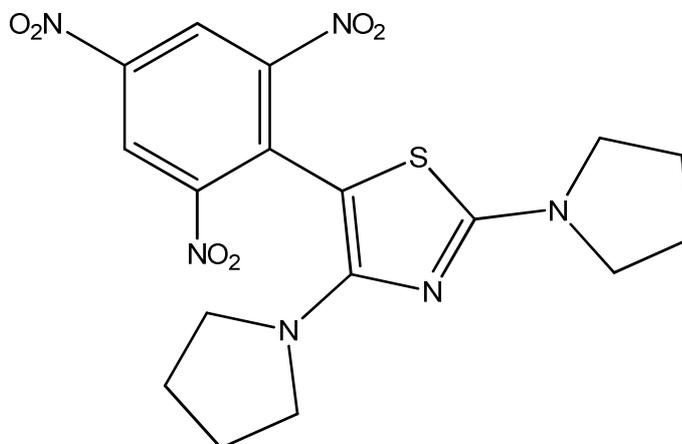
¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, 25°C) δ, ppm: 1.86-1.91 (m, 4H), 2.02-2.07 (m, 4H), 3.29-3.35 (m, 4H), 3.46-3.52 (m, 4H), 7.24 (d, *J*=9.12, 1H), 8.17 (dd, *J*=9.12, *J*=2.48, 1H), 8.84(d, *J*=2.48, 1H).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, 25°C) δ, ppm: 20.30, 20.40, 43.86, 46.28, 84.28, 117.03, 119.66, 126.30, 131.71, 135.23, 137.23, 155.24, 161.28.

Punto di fusione: 166,5-167,5°C.

ESI-MS: [M]⁺: 390.

Dati chimico-fisici per 7d



2,4-di(pyrrolidin-1-yl)-5-(2,4,6-trinitrophenyl)-1,3-thiazole

Aspetto: solido di colore nero.

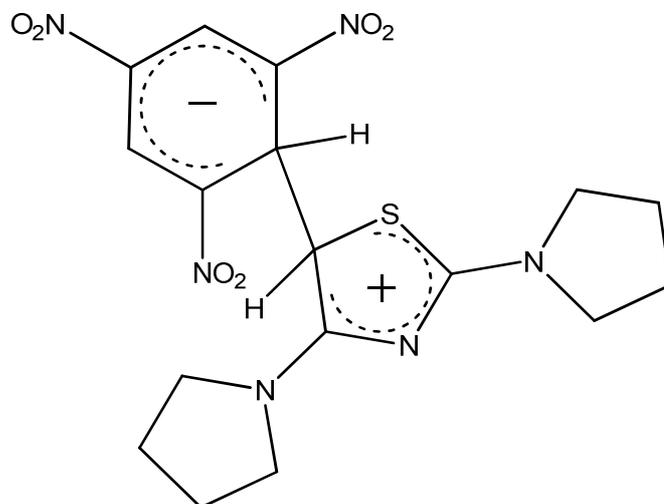
¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, 25°C) δ, ppm: 1.82-1.86 (m, 4H), 2.03-2.07 (m, 4H), 3.20-3.25 (m, 4H), 3.47-3.51 (m, 4H), 8.67 (s, 2H).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, 25°C) δ, ppm: 25.54, 25.65, 49.31, 50.31, 83.28, 123.30, 130.23, 139.81, 148.14, 162.76, 167.95.

Punto di fusione: > 170,0°C dec.

ESI-MS: [M]⁺: 435

Dati chimico-fisici per 9a



[[4-(2,4-dipyrrolidin-1-yl-4,5-dihydro-1,3-thiazol-4-ylum-5-yl)-3,5-dinitrocyclohexa-2,5-dien-1-ylidene](oxido)amino]oxidanide

Aspetto: solido di colore nero.

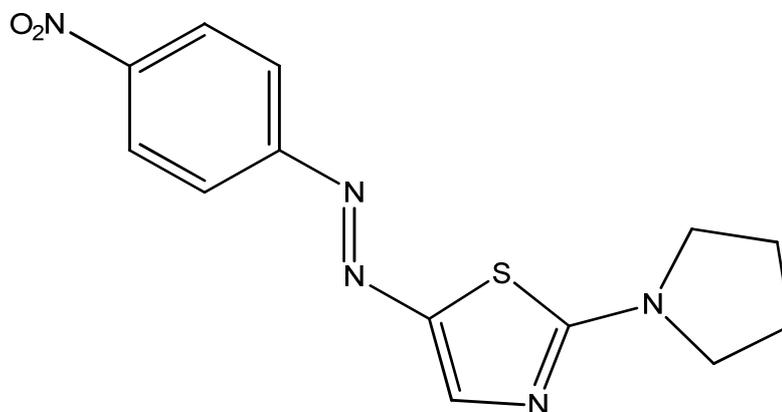
¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆, 25°C) δ, ppm: 1.88-2.09 (m, 8H), 3.34-3.79 (m, 8H), 5.72 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.45 (s, 1H).

¹³C-NMR: (100 MHz, DMSO-d₆, 25°C) δ, ppm: 23.87, 24.62, 24.82, 25.34, 49.37, 51.18, 51.60, 51.74, 61.61, 122.37, 126.44, 128.60, 129.35, 130.91, 173.00, 175.85.

ESI-MS: [M]⁺: 224.

ESI-MS: [M]⁻: 435.

Dati chimico-fisici per 5a



5-((4-nitrophenyl)diazenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)-1,3-thiazole

Aspetto: solido cristallino di colore rosso scuro.

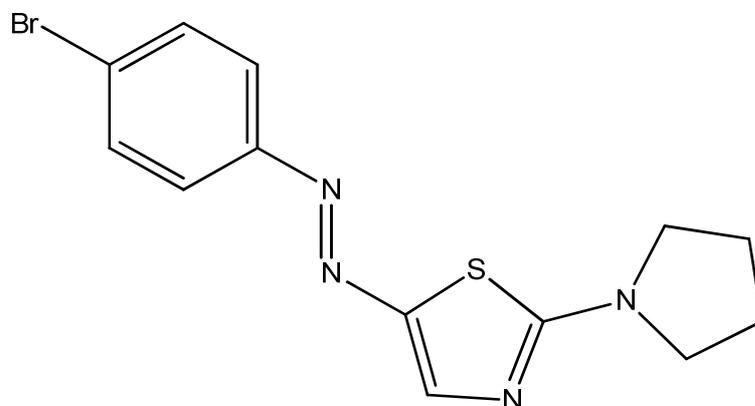
¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, 45°C) δ, ppm: 2.12-2.16 (m, 4H), 3.54-3.74 (m, 4H), 7.81 (d, *J*=9.06 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.27 (d, *J*=9.06 Hz, 2H).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, 45°C) δ, ppm: 25.50, 49.97, 122.28, 124.72, 145.82, 147.82, 147.03, 151.95, 156.83, 169.99.

Punto di fusione: 252,7-253,4°C.

ESI-MS: [M]⁺: 304.

Dati chimico-fisici per 5b



5-((4-bromophenyl)diazenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)-1,3-thiazole

Aspetto: solido cristallino di colore arancione brillante.

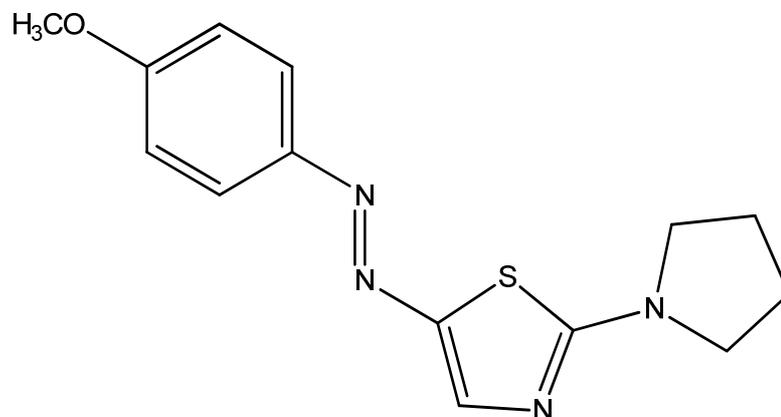
¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, 25°C) δ, ppm: 2.06-2.15 (m, 4H), 3.46-3.75 (m, 4H), 7.54 (d, *J*=9.05 Hz, 2H), 7.60 (d, *J*=9.05 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H).

¹³C-NMR: (150 MHz, CDCl₃, 25°C) δ, ppm: 25.51, 49.67, 122.77, 123.48, 132.09, 145.47, 148.47, 151.47, 168.62.

Punto di fusione: 214,9-215,3°C.

ESI-MS: [M]⁺: 337.

Dati chimico-fisici per 5c



5-((4-methoxyphenyl)diazenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)-1,3-thiazole

Aspetto: solido cristallino di colore arancione.

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, 25°C) δ, ppm: 2.07-2.13 (m, 4H), 3.54-3.64 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 6.95 (d, *J*=9.06 Hz, 2H), 7.72 (d, *J*=9.06 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, 25°C) δ, ppm 25.53, 49.47, 55.49, 114.17, 123.59, 145.92, 146.11, 146.88, 160.54, 167.83.

Punto di fusione: 180,2-181,0°C.

ESI-MS: [M]⁺: 289.

Bibliografia

- ¹ a) Taylor, R. *Electrophilic Aromatic Substitution*; John Wiley & Sons **1990**; b) Terrier, F. *Modern Nucleophilic Aromatic Substitution*; Wiley VCH: New York, **2013**.
- ² Carey, F.A.; Sundberg, R.J. *Advanced Organic Chemistry Part A*, 3^a ed; Plenum Press: New York and London, **1990**; p. 539 e seguenti.
- ³ Wheland, G. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1942**, *64*, 900-908.
- ⁴ Allinger, N.L.; Cava, M.P.; De Jongh, D.C. et al, *Chimica Organica*, 2^a ed., Zanichelli, **1981**.
T.H.Lowry, K.S. Richardson, *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, 3^a ed..
Harper and Row Publisher: New York, **1987**.
- ⁵ Sykes, P. *A guidebook to mechanism in organic chemistry*, 5^a ed, Prentice Hall **1992**.
- ⁶ Hubig, S.M. ; Kochi, J.K. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 6807-6818.
- ⁷ Olah, G.A.; Scholosberg, R.H.; Porter, R.D. Y.K. Mo, D.P. Kelly, G.D. Mateescu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 2034-2043.
- ⁸ Rathore, R.; Hecht, J.; Kochi, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13278-13279; b) G.A.Olah, H:C: Lin, Y.K. Mo, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 3667-3669.
- ⁹ Lau, W.; Kochi, J.K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 6720-6732.
- ¹⁰ Lau, W.; Kochi, J.K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 7100-7112.
- ¹¹ Hubig, S.M.; Kochi, J.K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 8279-8288.
- ¹² Fukuzumi, S.; Kochi, J.K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 7240-7252.
- ¹³ Rosokha, S.V.; Kochi, J.K. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 1727-1737.
- ¹⁴ Forlani, L. *J. Phys. Org. Chem.*, **1999**, *12*, 417-424.
- ¹⁵ Kim, K.; Kochi, J.K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 4962-4974.
- ¹⁶ Bosch, E.; Kochi, J.K. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 5573-5586.
- ¹⁷ Dewar, M.J.S. *J. Chem. Soc.*, **1946**, *406*, 777-781.
- ¹⁸ Olah. G.A. *Acc. Chem. Res.*, **1971**, *4*, 240-248.
- ¹⁹ Olah, G.A.; Kuhn, S.; Flood S. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 4571-4580.
- ²⁰ Bunnet, J.F.; Zaler, R.E. *Chem. Rev.* **1951**, *49*, 273-412.

- ²¹ a) Dotterer, S.K.; Harris, R.L. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 777-779; b) Bacaloglu, R.; Bunton, C.A.; Cerichelli, G. *J. Am. Chem.Soc.*, **1987**, *109*, 621-623.
- ²² Sepulcri, P.; Goumont, R.; Hallè, J.C. ; Buncel, E.; Terrier, F. *Chem. Comm.*, **1997**, 789-790.
- ²³ Boga, C.; Del Vecchio, E.; Forlani, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1567-1571.
- ²⁴ Forlani, L.; Boga, C.; Del Vecchio, E.; Tocke Dite Ngobo, A.; Tozzi, S. *J. Phys. Org. Chem.* **2007**, *20*, 201-205.
- ²⁵ Boga, C.; Del Vecchio, E.; Forlani, L.; Tozzi, S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8741-8747.
- ²⁶ Forlani, L. In *The Chemistry of Functional Groups, Supplement F2, Part 1: The Chemistry of Amino, Nitroso, Nitro and Related Groups*; Patai, S., Ed.; John Wiley and Sons: New York, 1996, Cap. 10.
- ²⁷ Strauss, M. *J. Chem. Rev.* **1970**, *70*, 667-712.
- ²⁸ Terrier, F. *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 78-150.
- ²⁹ Buncel, E.; Dust, J. M.; Terrier, F. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2261-2280.
- ³⁰ Artamkina, G. A.; Egorov, M. P.; Beletskaya, I. P. *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 427-459.
- ³¹ Terrier, F. *Nucleophilic Aromatic Displacement*; Feuer, H. Ed., Wiley VCH: NewYork, **1991**.
- ³² Forlani, L.; Todesco, P. E. *J. Chem. Research, (S)* **1992**, 44-55.
- ³³ Forlani, L.; Lugli, A. *Gazz. Chim. Ital.* **1993**, *123*, 677-681. Forlani, L.; Ferrara, A.; Lugli, A.; Tdesco, P. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1994**, 1703-1707.
- ³⁴ Forlani, L. *J. Phys. Org. Chem.* **1999**, *12*, 417-424.
- ³⁵ Forlani, L.; Sintoni, M.; Todesco, P. E. *J. Chem. Res. (S)* **1986**, 344-345.
- ³⁶ Collina, G.; Forlani, L. *J. Phys. Org. Chem.* **1988**, *1*, 351-357.
- ³⁷ Forlani, L.; Cimarelli, C. *J. Phys. Org. Chem.* **1989**, *2*, 653-659.
- ³⁸ Boga, C.; Forlani, L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1998**, 2155-2158.
- ³⁹ Boga, C.; Del Vecchio, E.; Forlani, L.; Mazzanti, A.; Todesco, P. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3285-3289.
- ⁴⁰ Boga, C.; Del Vecchio, E.; Forlani, L.; Mazzanti, A.; Menchen Lario, C.; Todesco, P. E.; Tozzi, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5568-5575.

-
- ⁴¹ Boga, C.; Del Vecchio, E.; Forlani, L.; Goumont, R.; Terrier, F.; Tozzi, S.; *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9600-9607.
- ⁴² Forlani, L.; Boga, C.; Mozzanti, A.; Zanna, N. *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 1123-1129.
- ⁴³ a) *Nucleophilicity* Harris, M.; McManus, S. P. American chemical Society, Washington DC, **1987**, (*Adv. Chem. Ser.* 215). b) Bartoli, G.; Todesco, P.E. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 125-132.
- ⁴⁴ Swain, C. G.; Scott, C. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 141-147.
- ⁴⁵ a) Edwards, J. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1540-1547; b) Edwards, J. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1819-1820.
- ⁴⁶ Ritchie, C. D. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 348-354.
- ⁴⁷ Ritchie, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1170-1179.
- ⁴⁸ Ritchie, C. D.; Sawada, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3754-3761
- ⁴⁹ Ritchie, C. D. *J. Pure Appl. Chem.* **1978**, *50*, 1281-1290.
- ⁵⁰ Ritchie, C. D.; Van Verth, J. E.; Virtanem, P. O. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3491-3497.
- ⁵¹ Ritchie, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3491-3497.
- ⁵² Ritchie, C. D. *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 2239-2250.
- ⁵³ Lucius, R.; Loos, R.; Mayr, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 91-95.
- ⁵⁴ Mayr, H.; Ofial, A. R. *Pure Appl. Chem* **2005**, *77*, 1807-1821.
- ⁵⁵ Schindele, C.; Houk, K. N.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11208-11214.
- ⁵⁶ Mayr, H.; Fichtner, C.; Ofial, A. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 1435-1440.
- ⁵⁷ Leffler, J. E.; Grunwald, E. In *Rates and Equilibria of Chemical Reactions*; Wiley: New York, 1963; p 162.
- ⁵⁸ Johnson, C. D. *Chem. Rev.* **1975**, *55*, 755-765.
- ⁵⁹ Giese, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 125-136.
- ⁶⁰ Richard, J. P.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1373-1383.
- ⁶¹ Jencks, W. P. *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 511-527.
- ⁶² Buncel, E.; Wilson, H. *J. Chem. Educ.* **1987**, *64*, 475-480.
- ⁶³ Terrier, F.; Lakhdar, S.; Boubaker, T.; Goumont, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6242-6253.
- ⁶⁴ Mayr, H.; Hartnagel, M.; Grimm, K.; *Liebigs Ann.* **1997**, *1*, 55-69.

- ⁶⁵ Flaig, R.; Hartmann, H. *Heterocycles* **1997**, *45*, 875-888 e referenze ivi contenute.
- ⁶⁶ Gompper, R.; Kruck, P.; Schelble, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3563-3566.
- ⁶⁷ Forlani, L.; De Maria, P.; Foresti, E.; Pradella, G.; Fini, A. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3178-3181.
- ⁶⁸ Forlani, L.; Sintoni, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1988**, *22*, 1959-1962.
- ⁶⁹ Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789.
- ⁷⁰ Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098-3100.
- ⁷¹ Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652.
- ⁷² Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623-11627.
- ⁷³ Chirlan, L. E.; Francl, M. M. *J. Comp. Chem.* **1987**, *8*, 894-905.
- ⁷⁴ Gutowsky, H.S.; Holm, C.H. *J. Chem. Phys.* **1956**, *25*, 1228-1234.
- ⁷⁵ Eyring, H. *Chem. Rev.* **1935**, *17*, 65-77.
- ⁷⁶ Lunazzi, L.; Mazzanti, A.; Munoz Alvarez, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3200-3206.
- ⁷⁷ Tozzi, S. *Tesi di Dottorato*, Bologna, **2009**.

