
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

Studio di intermedi e prodotti di sostituzione in reazioni di
accoppiamento C-C fra derivati benzofurazanici e nucleofili
aromatici ed eteroaromatici

Tesi di laurea sperimentale

CANDIDATO

Leonardo Iannuzzo

RELATORE

Prof.ssa Carla Boga

CORRELATORE

Dott. Gabriele Micheletti

Anno Accademico 2016-2017

ABSTRACT

This work is based on the study of electrophile/nucleophile combinations in aromatic substitution reactions. In particular, C-C coupling reactions were carried out using 10- π heteroaromatic systems like benzofuroxans or benzofurazans and neutral aromatic nucleophiles such as 1,3,5-triamminobenzene-, 1,3,5-trihydroxybenzene- or 2-aminothiazole- derivatives.

The presence on electrophilic reagents of good leaving groups such as the chlorine atom allowed to obtain substitution products, with a scaffold bearing both an electron-donor and an electron-acceptor moiety. This kind of products can be of great interest in applicative fields, for example in the biological field and as materials for the conversion of energy.

Moreover, by combining electrophiles such as 4,6-dinitrobenzofuroxan, 4,6-dinitrobenzofurazan and 4,6-dinitrotetrazolopyridine with 1,3,5-trihydroxybenzene- or 2-aminothiazole- derivatives, new Meisenheimer intermediates have been identified and characterized by NMR experiment at variable temperature.

Questo lavoro si è basato sullo studio di combinazioni elettrofilo/nucleofilo in reazioni di sostituzione aromatica. In particolare sono state effettuate reazioni di accoppiamento C-C utilizzando elettrofilo costituiti da sistemi eterociclici aromatici a 10 elettroni π , come benzofurossani o benzofurazani, e nucleofili aromatici al carbonio neutro, come derivati 1,3,5-triamminobenzenici, 1,3,5-triidrossibenzenici o 2-amminotiazolici.

La presenza sui reagenti elettrofilo di buoni gruppi uscenti, come l'atomo di cloro, ha permesso di ottenere prodotti di sostituzione contenenti nella stessa molecola una parte con proprietà elettron-donatrici ed una con caratteristiche elettron-attrattive.

Prodotti di questo tipo possono risultare di grande interesse in campo applicativo, sia in ambito biologico che come materiali per la conversione di energia.

Inoltre accoppiando elettrofilo quali 4,6-dinitrobenzofurossano, 4,6-dinitrobenzofurazano e 4,6-dinitrotetrazolopiridina con derivati 1,3,5-triidrossibenzenici o 2-amminotiazolici sono stati individuati e caratterizzati nuovi intermedi di tipo Meisenheimer mediante studi NMR a temperatura variabile.

INDICE

1. INTRODUZIONE.....	4
1.1 Sostituzioni elettrofile aromatiche (S_{EAr}).....	4
1.1.1 Intermedi di Wheland (complessi σ in S_{EAr})	9
1.2 Sostituzioni nucleofile aromatiche (S_{NAr}).....	13
1.2.1 Intermedi di Meisenheimer (complessi σ in S_{NAr})	14
1.3 Complessi di Wheland-Meisenheimer	16
1.3.1 Reagenti nucleofili a base di 1,3,5-tris-(<i>N,N</i> -dialchilammino)benzeni	16
1.3.2 Reagenti nucleofili a base tiazolica	20
1.4 Amminotiazoli.....	22
1.5 Benzofuossani e benzofurazani.....	29
2. SCOPO DELLA TESI	32
3. RISULTATI E DISCUSSIONE	33
3.1 Reazioni fra derivati 2-amminotiazolici e derivati benzofurazanic e benzofuossanici	33
3.1.1. Sintesi dei derivati 2-amminotiazolici	33
3.1.2 Reazioni con 7-cloro-4,6-dinitrobenzofuossano e 7-cloro-4,6-dinitro-benzofurazano	34
3.1.3 Reazioni con 4,6-dinitrobenzofuossano	42
3.2 Reazioni con nucleofili di matrice benzenica e derivati benzofuossanici	45
3.2.1. Reazioni fra 7-cloro-4,6-dinitrobenzofuossano e derivati 1,3,5-triamminobenzenici	45
3.2.2. Reazioni di 7-cloro-4,6-dinitrobenzofuossano con 1,3,5-trimetossibenzene e 1,3,5-triidrossibenzene	48
3.2.3. Reazioni di 1,3,5-trimetossibenzene o 1,3,5-triidrossibenzene con 4,6-dinitrobenzofuossano (DNBF) o 4,6-dinitrotetraazopiridina (DNTP).....	49
3.3 Reazioni con nucleofili di matrice benzenica e derivati benzofurazanic	51
3.3.1. Reazioni fra 7-cloro-4,6-dinitrobenzofurazano (CIDNBZ) e derivati triamminobenzenici e triidrossibenzenici	51
3.3.2. Reazioni fra 4,6-dinitrobenzofurazano (DNBZ) e 1,3,5-trimetossibenzene o 1,3,5-triidrossibenzene	57
4. CONCLUSIONI	59
5. PARTE SPERIMENTALE.....	60
5.1 Note generali	60
5.2 Sintesi dei derivati 2-amminotiazolici.....	61
5.2.1 Procedura per la preparazione dei 2-di(alchilammino)tiazoli	61
5.2.2 Dati chimico-fisici	62

5.3 Reazioni fra derivati 2-amminotiazolici e CIDNBF	65
5.3.1 Procedura per la preparazione dei 7-(2-dialchilammino tiazoli)-4,6-dinitrobenzo[1,2,5]oxadiazole 1-oxide	65
5.3.2 Dati chimico-fisici	66
5.4 Reazioni fra derivati 2-amminotiazolici e CIDNBZ	69
5.4.1 Procedura di nitratozione del CINBZ (6) a CIDNBZ (9).....	69
5.4.2 Procedura per la preparazione dei 7-(2-dialchilammino tiazoli)-4,6-dinitrobenzo[1,2,5]oxadiazole	69
5.4.3 Dati chimico-fisici	70
5.5 Reazioni fra derivati 2-amminotiazolici e DNBF	73
5.5.1 Studio della formazione dei complessi σ M1-3 attraverso spettroscopia $^1\text{H-NMR}$	73
5.5.2 Dati chimico-fisici	74
5.6 Reazioni fra derivati triamminobenzenici e triidrossibenzenici con CIDNBF	77
5.6.1 Procedura per la preparazione di 4,6-dinitro-7-(2,4,6-triamminoderivati-4-ylphenyl)-2,1,3-benzoxadiazole 1-oxide	77
5.6.2 Procedura per la sintesi del cloridrato di 14a.....	77
5.6.3 Dati chimico-fisici	78
5.7 Reazioni fra benzeni trisostituiti con DNBF e DNTP	84
5.7.1 Studio della formazione dei complessi σ M4-M5 attraverso spettroscopia $^1\text{H-NMR}$	84
5.7.2 Studio della formazione dei complessi σ M6-M7 attraverso spettroscopia $^1\text{H-NMR}$	84
5.7.3 Dati chimico-fisici	85
5.8 Reazioni fra benzeni trisostituiti e CIDNBZ	89
5.8.1 Procedura per la preparazione dei 5,7-dinitro-4-(2,4,6-triamminoderivatiphenyl)benzo[c][1,2,5]oxadiazole	89
5.8.2 Dati chimico-fisici	90
5.9 Reazioni fra benzeni trisostituiti e DNBF	91
5.9.1 Studio della formazione dei complessi σ M11-M12 attraverso spettroscopia $^1\text{H-NMR}$... 91	
5.9.2 Dati chimico-fisici	95
6. BIBLIOGRAFIA	97

1. INTRODUZIONE

Lo studio effettuato in questo lavoro di tesi ha riguardato vari aspetti relativi a reazioni di sintesi di legami coniugati tra due substrati, aventi uno carattere elettrone-povero ed uno elettrone-ricco.

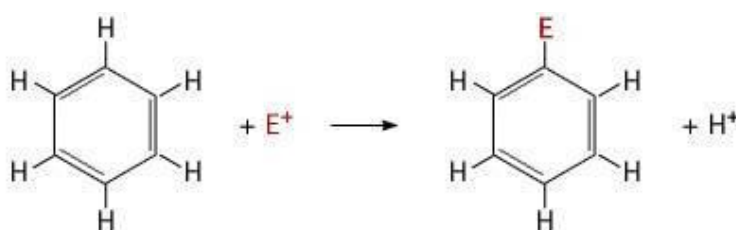
Le reazioni in questione sono quelle di sostituzione elettrofila e nucleofila aromatica, considerate fondamentali per la chimica organica sia dal punto di vista meccanicistico, che sintetico in quanto hanno fornito e forniscono tuttora una miriade di nuovi composti di interesse industriale e applicativo.

Analizzando singolarmente i meccanismi di entrambe le reazioni e confrontandole si può notare che, anche se gli intermedi hanno carica di segno opposto, gli stadi reattivi sono gli stessi.

In letteratura studi combinati su composti benzenici ed eteroatomici ad eccesso di elettroni π hanno fornito non solo spunti interessanti per approfondimenti di tipo meccanicistico ma hanno anche dato accesso ad una vasta varietà di utili prodotti farmacologici¹ e hanno permesso di formulare nuove ipotesi circa le reazioni di sostituzione su nuclei aromatici.

1.1 Sostituzioni elettrofile aromatiche (S_EAr)

I composti aromatici, come il benzene ad esempio, subiscono reazioni di sostituzione elettrofila aromatica: un elettrofilo sostituisce uno degli idrogeni legati all'anello benzenico, come si può vedere dallo Schema 1.²

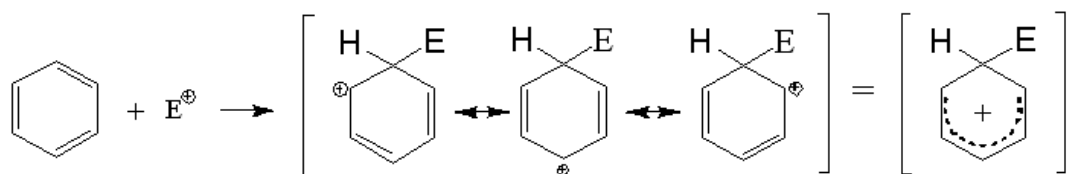


Schema 1. Semplificazione classica di reazione di sostituzione aromatica elettrofila.

La caratteristica che rende nucleofilo il benzene, e quindi propenso a reagire con substrati elettrofili, è data dalla presenza di elettroni π al di sopra e al di sotto del piano dell'anello benzenico.

Quando l'elettrofilo si lega al benzene si forma un intermedio carbocationico.

La carica positiva sull'anello benzenico è tuttavia delocalizzata, di conseguenza la sua rappresentazione procede attraverso formule limite di risonanza, come mostrato nello Schema 2.



Schema 2. Formazione del carbocatione sull'anello benzenico in seguito a reazione di S_{EAr} .

La formazione del carbocatione è un passaggio in comune con il primo stadio di una reazione di addizione elettrofila ad un alchene. Nel secondo stadio della reazione, a differenza della reazione di sostituzione elettrofila aromatica, il carbocatione reagisce con un altro nucleofilo Z portando alla formazione di un prodotto di addizione (reazione a in Figura 1).

È evidente che se l'intermedio carbocationico, che si forma per reazione del benzene con un elettrofilo, reagisse con un nucleofilo nello stesso modo si otterrebbe un prodotto di addizione non aromatico.

Poiché il prodotto di sostituzione aromatica è molto più stabile del prodotto di addizione non aromatico, in pratica succede che il carbocatione perde un protone dal carbonio che ha subito l'attacco dell'elettrofilo e dà un prodotto di sostituzione (reazione b di figura 1)

In questo modo viene inoltre ripristinata l'aromaticità dell'anello benzenico.

Il benzene, di conseguenza, è più favorevole verso reazioni di sostituzione elettrofila che salvaguardano l'aromaticità, piuttosto che reazioni di addizioni elettrofila, caratteristiche degli alcheni, che distruggerebbero l'aromaticità.²

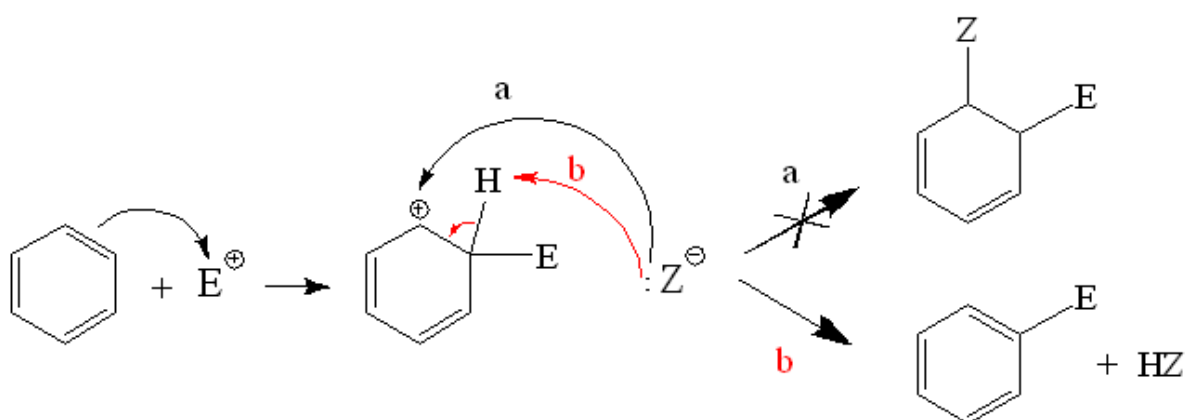


Figura 1. Semplificazione classica di reazione di sostituzione aromatica elettrofila.

L'intermedio cationico, mostrato in Figura 1, è anche chiamato intermedio di Wheland. Questo intermedio presenta un atomo di carbonio dell'anello aromatico che cambia ibridazione da sp^2 ad sp^3 . Il cambio di ibridazione per addizione al doppio legame e la conseguente scomparsa del sistema aromatico coniugato rendono l'intermedio di Wheland altamente energetico (Figura 2).³

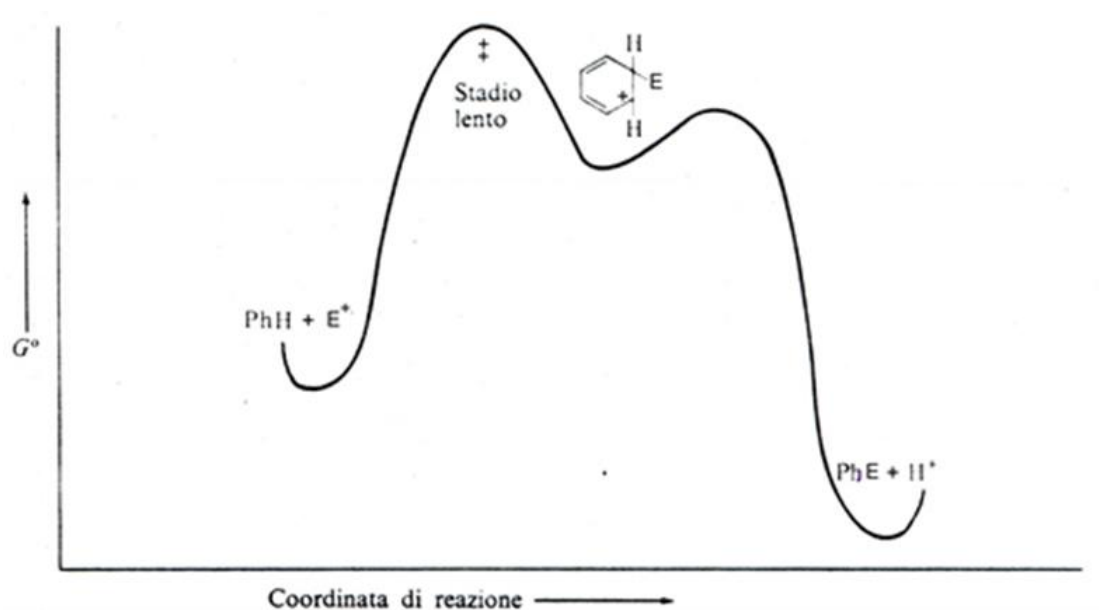
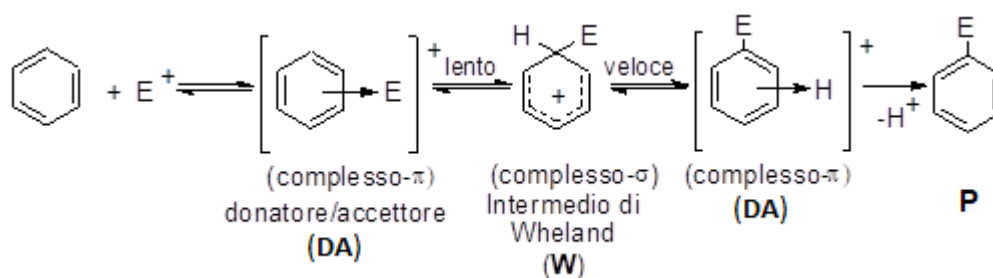


Figura 2. Andamento energetico della reazione di sostituzione elettrofila aromatica.

Dallo schema energetico mostrato in Figura 2, si deduce immediatamente che la reazione globale evolve passando attraverso un solo intermedio.

Studi approfonditi^{4,5,6,7}, tuttavia, hanno evidenziato la presenza di quattro stadi e di tre intermedi (Schema 3).



Schema 3. Meccanismo di una generica reazione di sostituzione elettrofila aromatica.

Il percorso generale di una reazione di sostituzione elettrofila aromatica^{6,8}, come riportato nello Schema 3, prevede un primo rapido equilibrio tra il substrato elettron ricco aromatico e il reagente elettron deficiente, in questo stadio iniziale l'elettrofilo si avvicina agli elettroni π dell'anello aromatico. L'interazione risultante donatore-accettore (**DA**) porta alla formazione di un complesso π , un intermedio di natura non covalente.^{9,10}

La reazione procede con un successivo equilibrio che produce la formazione di un legame σ tra i due reagenti; l'intermedio risultante è un complesso σ , anche detto intermedio di Wheland (**W**).¹¹ L'intermedio così ottenuto è significativamente diverso dal complesso π e quindi può essere, dove possibile, caratterizzabile in modo univoco mediante tecniche di tipo spettroscopico. Da qui il sistema evolve verso il prodotto di sostituzione (**P**) tramite un passaggio veloce in cui la specie uscente, prima di essere eliminata, forma con l'anello aromatico un altro complesso π . Con la perdita del protone si assiste anche alla riaromatizzazione del sistema.

L'interazione nel complesso π è di natura debole, le energie in gioco nella sua formazione sono basse, da ciò 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. Alcuni complessi π sono stati individuati grazie al fatto che questi complessi donatore-accettore danno transizioni elettroniche nel visibile, risultando di conseguenza colorati. Essi, in particolari condizioni, possono essere cristallizzati e caratterizzati mediante spettroscopia e raggi X.^{6,7} Addotti π di tipo cristallino sono stati ottenuti 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 elettronica.¹²

I fattori che, invece, governano la stabilità dell'altro complesso che si forma, quello σ , si riflettono sullo stato di transizione che lo precede.

Dalla letteratura è accettata la presenza di due stadi separati: quello di attacco dell'elettrofilo sull'anello aromatico e quello di uscita del protone.

L'esistenza dell'intermedio di Wheland non prova necessariamente che lo stato di transizione sia direttamente correlato con esso. 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'analoga geometria, si ha che lo stato di transizione a più alta energia sarà più simile all'intermedio ad energia paragonabile.¹³

La prima ipotesi formulata sosteneva che lo stadio cineticamente determinante fosse la formazione dell'intermedio di Wheland.

Il sistema σ , 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.

Come mostrato in figura 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.

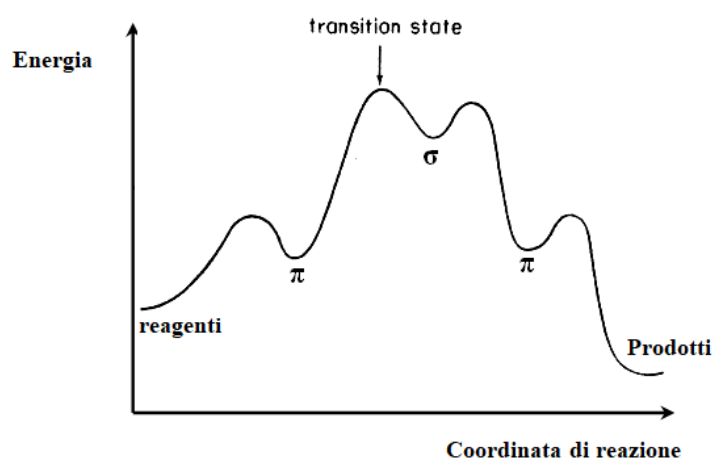


Figura 3. Andamento energetico S_EAr in cui lo stadio lento è la formazione dell'intermedio di Wheland.

Un'altra ipotesi riguarda la possibilità che sia l'uscita del protone lo stadio cineticamente determinante e che quindi lo stato di transizione a più alta energia sia proprio quello che precede la perdita di H⁺; in tal caso, la reazione dev'essere caratterizzata da un forte effetto isotopico cinetico.

Gli isotopi si comportano diversamente a livello chimico, ma questa differenza è significativa solo per gli atomi di idrogeno in quanto hanno isotopi di dimensioni due volte più grandi.

Gli effetti isotopici cinetici sono variazioni di velocità osservati quando l'atomo di idrogeno (¹H) è rimpiazzato da un atomo di deuterio (²H) per la stessa reazione.

L'effetto isotopico cinetico è definito come $KIE = K_H/K_D$, dove K_H rappresenta la velocità con il substrato contenente idrogeno e K_D il substrato contenente il deuterio.

Se il rapporto K_H/K_D registra valori che vanno da 2 ad un massimo di 7, allora la rottura del legame C-H è coinvolta nello stadio cineticamente determinante della reazione.

Un importante ruolo, in questo caso, può essere svolto anche dalla presenza di uno o più sostituenti sul nucleofilo. Sostituenti con caratteristiche elettron-donatrici, quindi in grado di stabilizzare la carica positiva dell'intermedio di Wheland, rendono il passaggio di uscita del protone lo stadio cineticamente determinante giustificando questa seconda ipotesi.

Se così fosse si avrebbe un cambiamento dell'andamento energetico della coordinata di reazione come mostrato nella Figura 4.

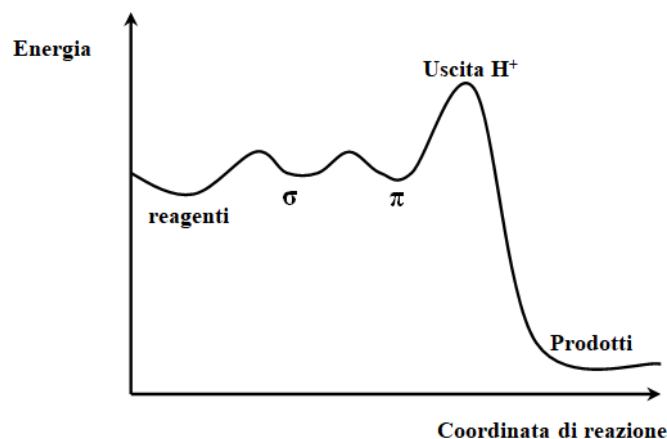


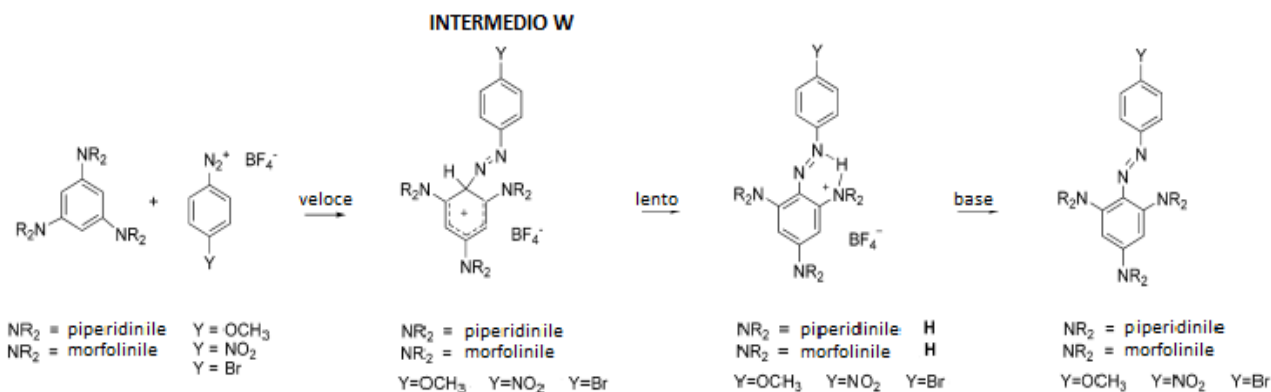
Figura 4. Profilo energetico S_EAr in cui lo stadio determinante è l'uscita del protone.

In generale, i complessi coinvolti, risultano anch'essi intermedi di difficile isolamento e caratterizzazione, essendo specie con tempo di vita molto breve, la cui concentrazione rimane molto bassa durante tutta la durata della reazione.

1.1.1 Intermedi di Wheland (complessi σ in S_EAr)

La formazione di un intermedio di Wheland (complesso σ) è solitamente definito come lo stadio lento della reazione, mentre l'evoluzione dell'intermedio nel prodotto di sostituzione è generalmente considerato un passaggio veloce.

Utilizzando come reagenti sali di arenidiazonio tetrafluoroborati e derivati 1,3,5-(*N,N*-dialchilammino)benzenici è stato possibile isolare e caratterizzare per la prima volta, dal gruppo di ricerca dove ho svolto la tesi, l'intermedio di Wheland in reazioni di azo-coupling (Schema 4).¹⁴



Schema 4. Reazioni tra 1,3,5-tris(*N*-alchilammino)benzeni e sali di diazonio.

Conducendo la reazione direttamente in tubo NMR in rapporto equimolare tra i reagenti e, in assenza di basi aggiunte, l'intermedio di Wheland, formatosi pressochè quantitativamente, si è lentamente trasformato nel prodotto riaromatizzato (in forma salina).

Successivi studi su questa reazione, dovuti alla moderata stabilità dell'intermedio, hanno mostrato attraverso indagini di cinetica come il processo di estrazione del protone possa essere catalizzato dall'aggiunta di basi.¹⁵

Queste scoperte hanno fornito una chiara evidenza del fatto che l'espulsione del protone e conseguente riaromatizzazione è lo stadio lento della reazione, con la formazione del complesso σ relegato a stadio veloce, inversamente da quanto associato dalla letteratura corrente in merito al meccanismo di reazione S_EAr .

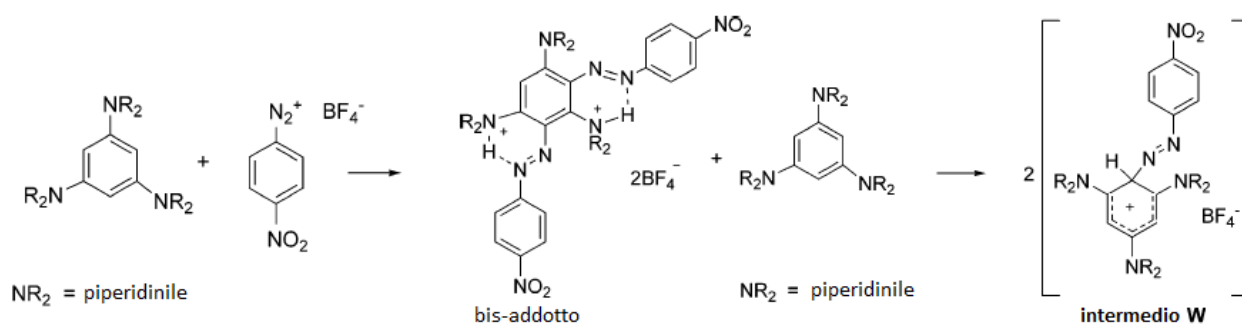
Ulteriori studi, inoltre, si sono concentrati sulla possibile reversibilità della reazione.¹⁶

Quando si fanno reagire l'1,3,5-tri(*N,N*-piperidinil)benzene e il 4-nitrobenzodiazonio tetrafluoroborato, direttamente in tubo NMR a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ in rapporto equimolare, si nota subito dai segnali NMR la presenza di un composto relativo al bisaddotto salino insieme ad una piccola quantità (circa il 5%) del complesso sigma di Wheland.

Questo risultato trova spiegazione con il fatto che, raccogliendo i segnali in un lasso di tempo in cui non è ancora avvenuta la completa dissoluzione dell' 1,3,5-tri(*N,N*-piperidinil)benzene, l'ambiente di reazione si trova in una situazione di eccesso di elettrofilo.

I segnali relativi al bisaddotto salino però lentamente scompaiono in favore del complesso di Wheland che dopo circa dieci minuti è l'unico prodotto osservato, come mostrato nella Schema 5.

Questo comportamento suggerisce che l'attacco del diazonio sull'anello benzenico sia un processo reversibile.

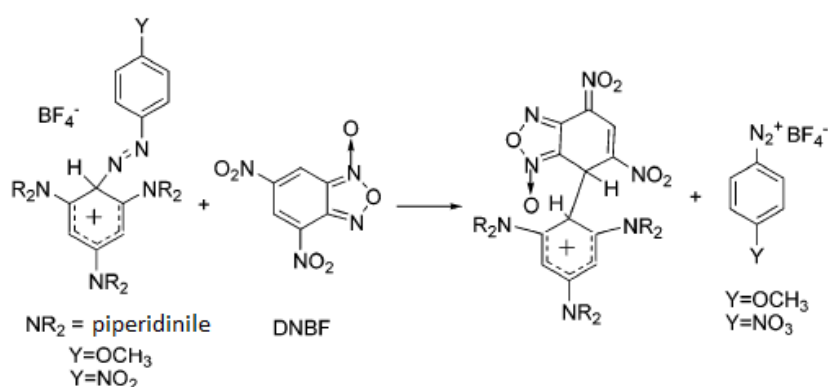


Schema 5. Reazione tra 1,3,5-tris(*N*-piperidinil)benzene e sali di diazonio con formazione del bis-addotto che successivamente si converte nell'intermedio di Wheland.

È stato anche scoperto che, una volta formato il complesso di Wheland, aggiungendo un altro elettrofilo, diverso da quello usato per ottenere il complesso, si osserva uno scambio di reagente elettrofilo. Sostanzialmente l'elettrofilo più potente espelle quello più debole.

Sono state eseguite prove sia con 4-bromo e 4-metossibenzendiazonio tetrafluoroborato, e se è presente un eccesso del reagente meno elettrofilo si verifica una parziale risostituzione.

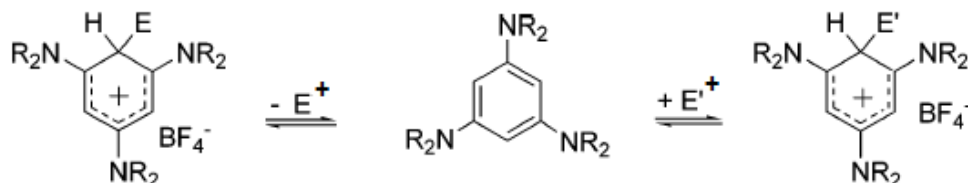
Aggiungendo un elettrofilo ancora più forte, come per esempio il 4,6-dinitrobenzofurossano (**DNBF**), si osserva scambio dell'elettrofilo con comportamento analogo a quello sopra descritto (Schema 6).



Schema 6. Scambio del partner elettrofilo più debole (sali di diazonio) ad opera di uno più forte (DNBF).

Si è inoltre scoperto, utilizzando anelli benzenici con sostituenti diversi, come il meccanismo consista in una prima fase in cui si ha eliminazione dell'elettrofilo iniziale, ritornando ai materiali di partenza, seguita da una seconda fase in cui si verifica l'addizione del reagente più elettrofilo che si andrà a legare nella stessa posizione in cui era legato l'elettrofilo precedente.

Il meccanismo con cui avviene l'attacco del secondo elettrofilo è mostrato nello Schema 7.

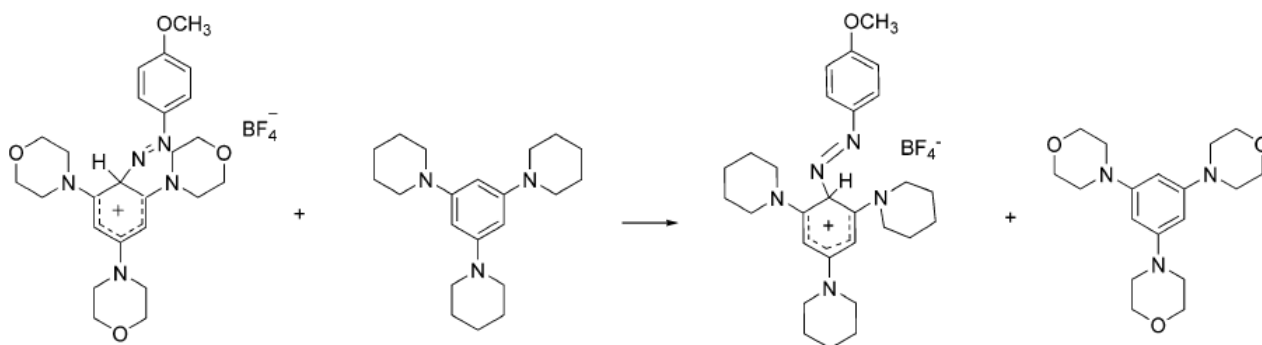


Schema 7. Meccanismo di scambio del partner elettrofilo in reazioni su benzeni trisostituiti.

Analogamente aggiungendo all'intermedio di Wheland formatosi fra 4-metossibenzidiazonio tetrafluoroborato e 1,3,5-tris(*N*-morfolinil)benzene un equivalente di un triamminobenzene più nucleofilo come per esempio l'1,3,5-tris(*N*-piperidinil)benzene si nota, come nel caso visto in precedenza, un cambio dell'agente più debole in favore di quello più forte (Schema 8).¹⁶

Ripetendo invece l'esperimento in modo opposto, non è stato osservato alcuno scambio.

Tutte queste prove confermano la totale reversibilità della reazione.



Schema 8. Scambio del partner nucleofilo più debole (tris-morfolinilbenzene) ad opera di uno più forte (tris-piperidinilbenzene).

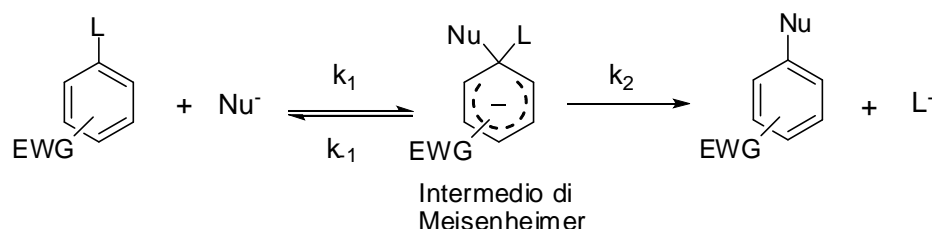
1.2 Sostituzioni nucleofile aromatiche (S_NAr)

Il benzene, come già sottolineato in precedenza, è un sistema elettron-ricco.

Questa caratteristica lo rende disattivato all'attacco da parte di sistemi nucleofili; si ha infatti una repulsione tra la nuvola π e il nucleofilo. Se, tuttavia, sull'aromatico sono presenti opportuni sostituenti che contengono gruppi elettron-attrattori, allora l'anello diverrà attivato all'attacco.

Questi gruppi, infatti, sono in grado di ridurre la densità elettronica sull'anello benzenico promuovendo l'interazione con il nucleofilo.

La reazione di sostituzione nucleofila aromatica prevede, secondo il meccanismo postulato da Bunnett¹⁷, due stadi fondamentali: l'addizione del nucleofilo seguita dall'eliminazione di un opportuno gruppo uscente (Schema 9).



Schema 9. Meccanismo di una generica reazione di sostituzione nucleofila aromatica.

Si tratta di una reazione di tipo bimolecolare, nella quale il primo stadio è caratterizzato dalla formazione di un complesso σ anche detto intermedio di Meisenheimer (M), un intermedio carico negativamente, in cui si instaura un legame covalente tra l'aromatico e il nucleofilo.

Nel secondo stadio della reazione il complesso σ “collassa” portando al prodotto finale attraverso riaromatizzazione del sistema per perdita del gruppo uscente.

A seconda dello stato di transizione a più alta energia si possono avere due profili di reazione (Figura 5).

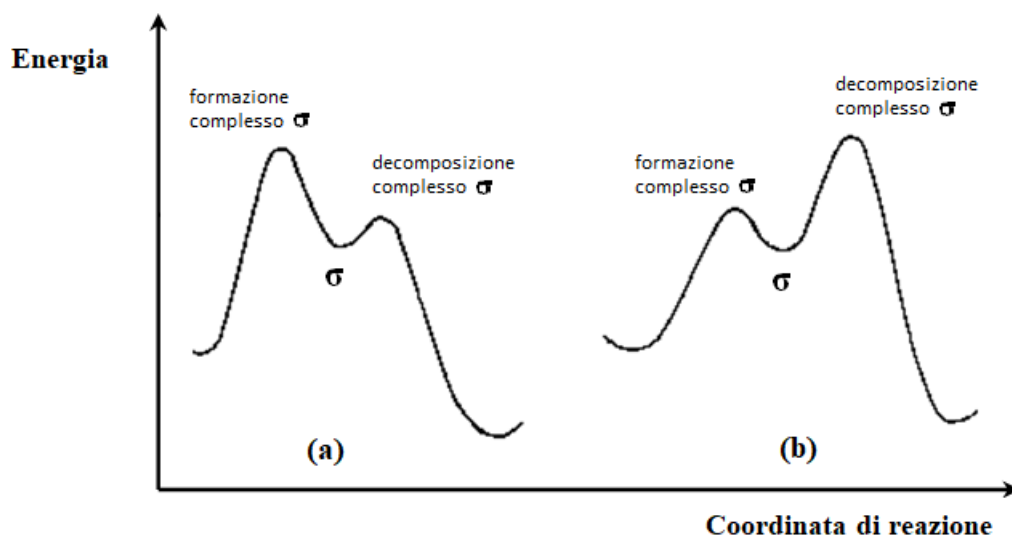


Figura 5. Diagrammi energetici per S_NAr : (a) formazione del complesso σ come stadio lento (b) decomposizione del complesso σ come step determinante la velocità della reazione.

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 un'interazione di tipo donatore-accettore che porta alla formazione di un complesso π .

La presenza di sostituenti elettron-attrattori sull'anello aromatico, oltre ad attivare il sistema verso l'attacco dell'agente nucleofilo, stabilizza anche la carica negativa dell'intermedio anionico di Meisenheimer. Considerando le strutture limite di risonanza dell'anione in cui si mostra la delocalizzazione della carica negativa, si vede come essa occupi le posizioni orto e para.

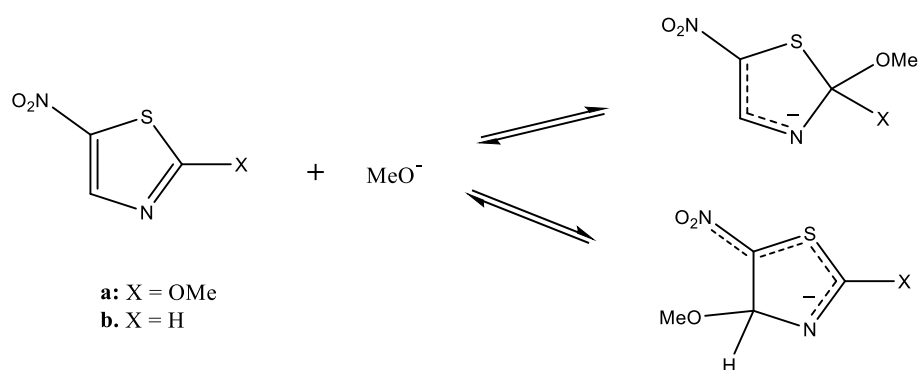
A maggior ragione se in queste posizioni rispetto al punto di attacco sono presenti sostituenti elettron-attrattori, si avrà una maggiore e più significativa stabilizzazione del complesso σ .

1.2.1 Intermedi di Meisenheimer (complessi σ in S_NAr)

La reazione di S_NAr è stata estensivamente studiata^{18,19,20,21,22,23} 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 un buon gruppo uscente (come un alogenuro) e non si ha il tempo di individuare l'intermedio.

La presenza sull'anello aromatico di forti gruppi elettronattrattori, come aza o nitro, e l'assenza di alogeni come gruppi uscenti, permette di rendere più stabili gli intermedi di Meisenheimer, grazie ad una maggior delocalizzazione della carica negativa.

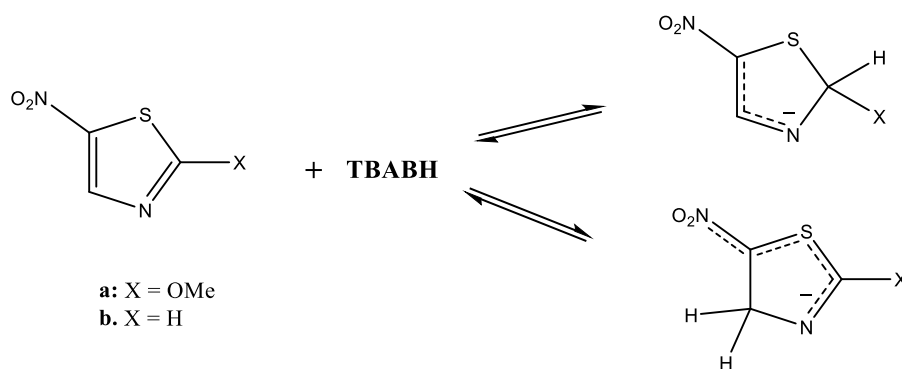
Un'evidenza di intermedi di Meisenheimer è stata ottenuta, dal gruppo di ricerca in cui è stato svolto questo lavoro di tesi, dalla reazione tra 2-metossi-5-nitrotiazolo e metossido di sodio (Schema 10). Il risultato è stato la formazione di due intermedi di Meisenheimer, uno con l'attacco dello ione metossido in posizione 2 dell'anello tiazolico e l'altro in posizione 4, in rapporto relativo dipendente dal solvente.²⁴



Schema 10. Reazioni tra 4-nitrotiazolo derivati e metossido di sodio.

Un altro esempio di addotto di Meisenheimer osservato è quello ottenuto dalla reazione fra 2-metossi-5-nitrotiazolo e tetrabuttilammonio boroidruro (**TBABH**).

Anche in questo caso la reazione conduce alla formazione di due intermedi derivanti dall'attacco dello ione idruro rispettivamente in posizione 2 e in posizione 4 dell'anello tiazolico²⁵ (Schema 11).



Schema 11. Reazioni tra 4-nitrotiazolo derivati e TBABH.

1.3 Complessi di Wheland-Meisenheimer

Alla luce delle considerazioni fatte nei paragrafi precedenti, si può riassumere che la stabilità dei complessi di Wheland è aumentata dalla presenza di gruppi fortemente elettrondonatori, in modo analogo i complessi di Meisenheimer sono tanto più stabili quanto più è grande la forza elettronnattrattrice dei suoi sostituenti sull'anello aromatico.

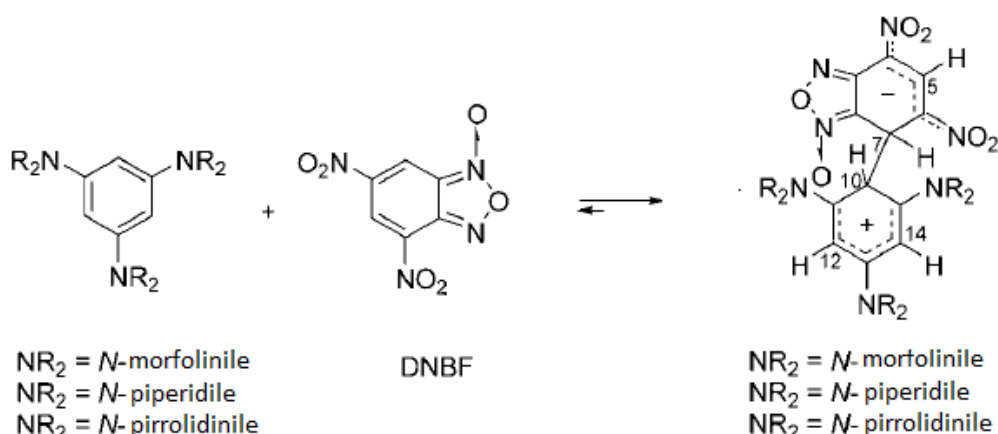
Prendendo come punto di partenza tutti i risultati ottenuti separatamente su entrambi i composti, che nello specifico avevano fornito evidenze sperimentali circa la stabilità dei due intermedi, si è pensato di tentare una reazione di accoppiamento fra i due.

Questo ha portato alla individuazione, per la prima volta, di un doppio complesso σ che è contemporaneamente sia un intermedio di Wheland che di Meisenheimer, chiamato complesso di Wheland-Meisenheimer (WM).²⁶

1.3.1 Reagenti nucleofili a base di 1,3,5-tris-(*N,N*-dialchilammino)benzeni

L'accoppiamento è stato condotto tra un superelettrofilo e un supernucleofilo evidenziando la formazione di un complesso zwitterionico di WM.²⁶

Questo tipo di addotto è stato ottenuto inizialmente facendo reagire **DNBF** e derivati 1,3,5-tris(alchilammino)benzenici (Schema 12).



Schema 12. Reazioni tra 1,3,5-tris(alchilammino)benzeni e DNBF.

Conducendo la reazione fra quantità equimolari di reagenti a bassa temperatura (-70°C) in CD₂Cl₂ direttamente in tubo NMR, gli spettri ¹H NMR e ¹³C NMR hanno mostrato diversi segnali relativi ai protoni e agli atomi di carbonio in posizione 12 e 14 (indicati in Schema 12) e i segnali relativi alle

posizioni 7 e 10 spostati a campi più alti rispetto a quelli dei reagenti di partenza a causa del cambio di ibridazione da sp^2 a sp^3 (schema 13). Aumentando la temperatura da -70°C a -30°C i segnali relativi alle posizioni 10, 12 e 14 hanno iniziato a convergere in un unico segnale suggerendo un rapido interscambio della parte derivante dal **DNBF** sulle 3 posizioni equivalenti della parte 1,3,5-trialchilammino benzenica (Figura 6).

Il processo si è dimostrato del tutto reversibile in quanto abbassando nuovamente la temperatura sono stati riottenuti spettri uguali a quelli iniziali.

La determinazione della temperatura di coalescenza dei segnali ha permesso inoltre di calcolare i parametri termodinamici di attivazione del processo dinamico osservato.

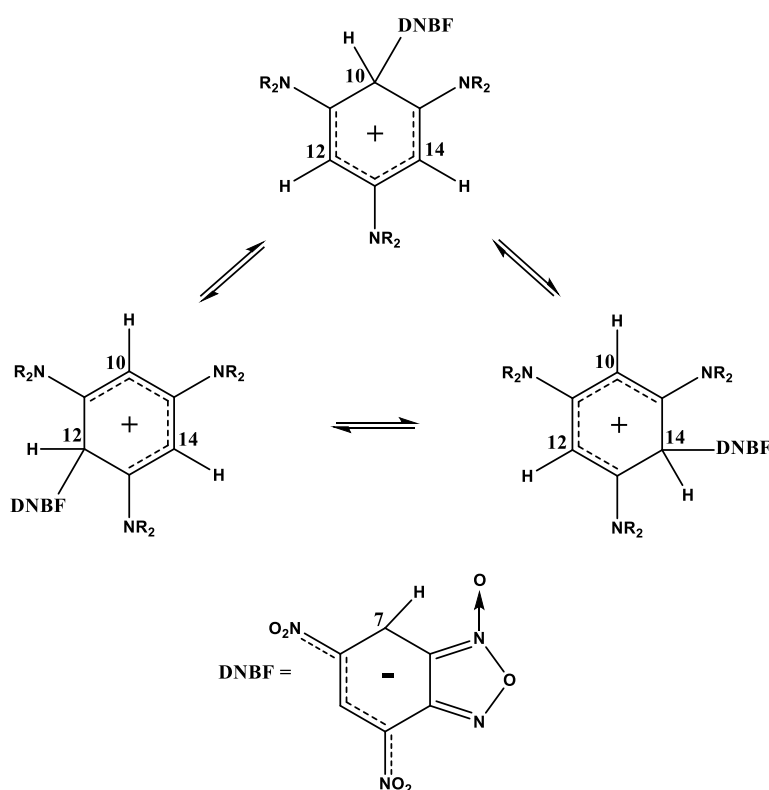


Figura 6. Spostamento del DNBF nelle tre posizioni equivalenti del derivato 1,3,5-tris(alchilammino)benzenico.

Da quanto ottenuto, è emerso come l'accoppiamento C-C tra un nucleofilo aromatico e una specie elettrofila produca un addotto che dipende fortemente dalla combinazione dei due partners che con le loro caratteristiche elettrofile e nucleofile influenzano la stabilità e il tempo di vita del complesso zwitterionico di **WM**.

Con queste informazioni si è tentato l'accoppiamento tra derivati 1,3,5-tris(alchilammino)benzenici e un substrato più elettrofilo del **DNBF**.

Nello specifico **DNTP**, acronimo della 4,6-dinitro-tetrazolopiridina, è stato scelto consultando la scala di reattività di Mayr che fornisce delucidazioni in merito ai parametri, in questo caso, di elettrofilicità.²⁷

Questa reazione ha anche permesso di ottenere ulteriori prove sulla reversibilità del processo.

Aggiungendo ad una soluzione a -30°C di **DNTP** in CD₂Cl₂ una soluzione equimolare di 1,3,5-tris(alchilammino)benzene, sciolta in precedenza nello stesso solvente deuterato e preraffreddata alla temperatura medesima, si è osservata attraverso NMR, la formazione di segnali attribuibili alla struttura di **WM**. Variando la temperatura al fine di investigarne l'influenza sulla stabilità dei composti, sono state rivelate alcune caratteristiche interessanti.

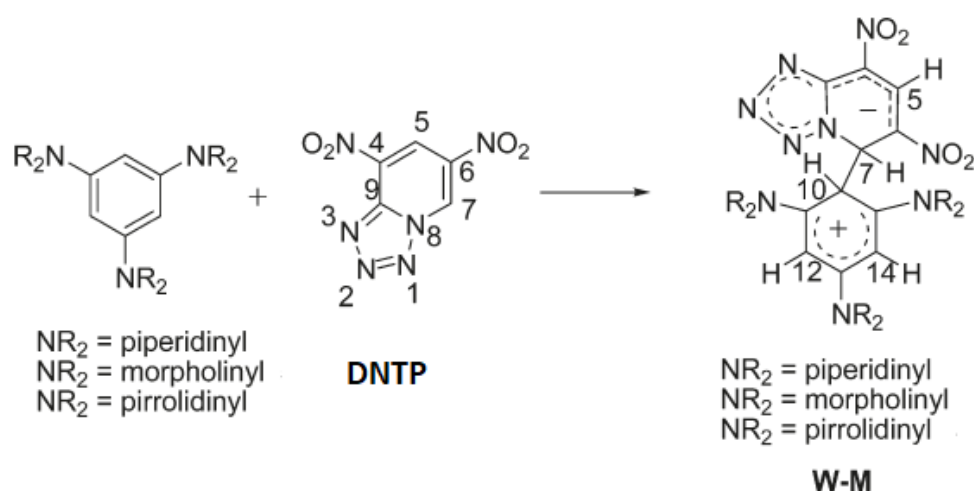
Lo spettro NMR al protone mostra a basse temperature, sotto -30°C, quattro segnali nella regione tra 4,33 ppm e 6,50 ppm; tre di questi sono dovuti alla parte del 1,3,5 tris(alchilammino)benzene (Schema 13, posizione 10,12 e 14) mentre l'ultimo è relativo dall'idrogeno del **DNTP** (Schema 13, posizione 7).

Inoltre è presente un altro segnale (in posizione 5) nella classica regione dei protoni aromatici.

Prendendo ad esempio il complesso ottenuto con la pirrolidina, come sostituente alchilammino derivato al benzene, l'esperimento correlato mostra che i segnali dei protoni a 5,01 e 5,35 ppm sono collegati ai due atomi etichettati come C12 e C14.

Questi nello spettro NMR al ¹³C cadono a 91,5 ppm, nel tipico range dei carboni sp² per derivati tris-amminobenzenici. I due rimanenti segnali dei protoni a 6,47 e 4,76 ppm mostrano una diretta correlazione con i segnali al carbonio a 63,38 e 41,63 ppm dimostrando rispettivamente una chiara evidenza dell'ibridazione sp³ di questi due atomi di carbonio, etichettati come C10 e C7.

La reazione è mostrata nello Schema 13 sottostante.



Schema 13. Reazioni tra 1,3,5-tris(alchiloammino)benzeni e DNTP.

Questa apparente incongruenza sia al protone che al carbonio dei segnali relativi alle posizioni 12 e 14, per tutti e tre i complessi di **WM**, può essere spiegata ammettendo la presenza di un carbonio asimmetrico in posizione 7.

Sotto queste condizioni i due CH, numerati come 12 e 14, sono diastereotopici e di conseguenza mostrano segnali anisocroni in entrambi gli spettri (carbonio e idrogeno).

Aumentando la temperatura lo spettro ^1H dei 3 composti in CD_2Cl_2 ha mostrato un graduale ampliamento della linea dei tre segnali attribuibili agli idrogeni della parte del trialchilammino benzene. La coalescenza è stata raggiunta rispettivamente con pirrolidina, piperidina e morfolina a 25, 15 e -20 °C.

Un aumento di temperatura causa un segnale dinamico medio osservato anche all'NMR ^{13}C .

Aumentando e diminuendo la temperatura si osserva il ripetersi del fenomeno sopra citato.

Questa osservazione indica un tipico processo reversibile, che trova giustificazione assumendo l'esistenza, sopra la temperatura di coalescenza, di tre strutture omomeriche dei complessi di **WM** (come già osservato per la reazione con gli stessi reagenti nucleofili e il **DNBF**).

Le tre strutture sono mostrate in Figura 7.

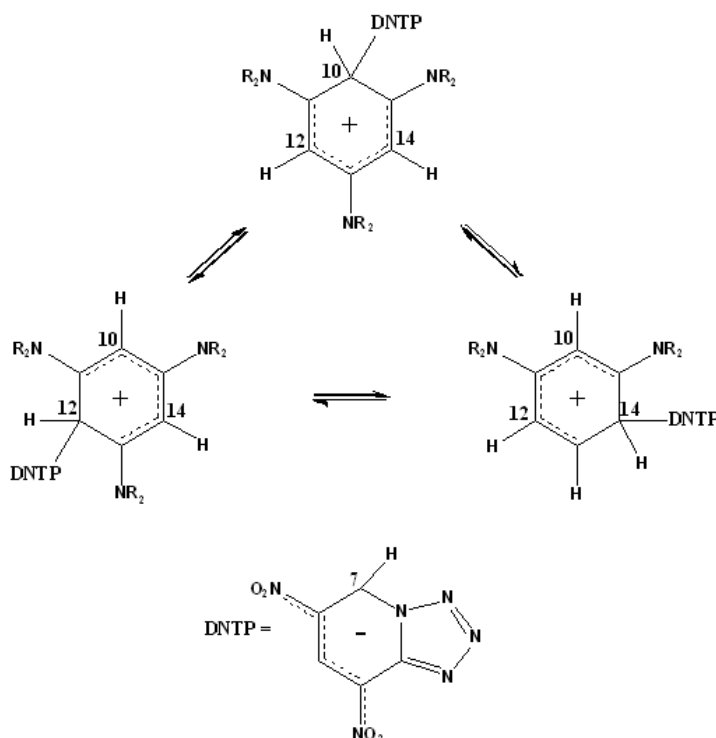


Figura 7. Spostamento del DNTP nelle tre posizioni equivalenti del derivato 1,3,5-tris(alchilammino)benzenico.

Una volta determinata la temperatura di coalescenza, attraverso l'equazione di Eyring, è stato possibile determinare i parametri di attivazione termodinamica.

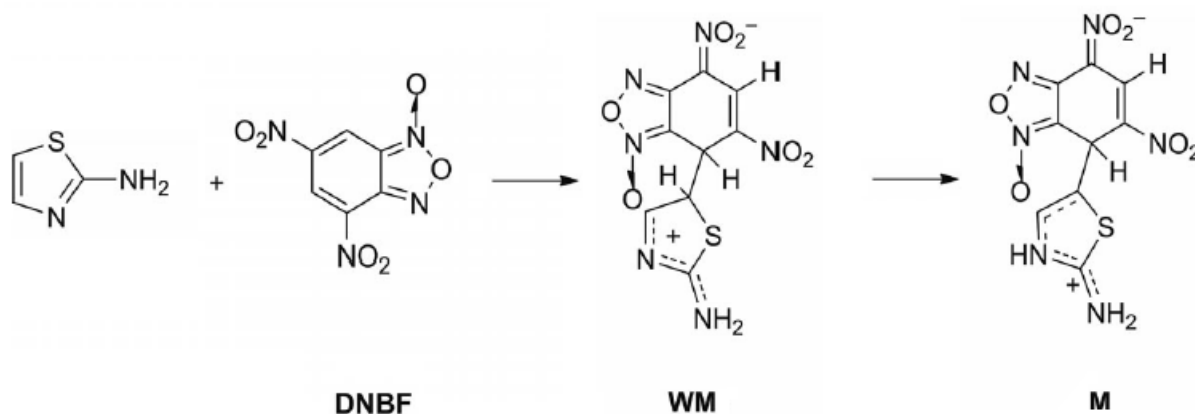
Da questi valori si è notato come il derivato morfolinico mostri valori più bassi rispetto a quello piperidinico e pirrolidinico in accordo con la più bassa basicità dell'azoto endociclico dell'eterociclo sostituente (pK_a morfolina = 16,61 pK_a piperidina = 18,92 pK_a pirrolidina = 19,58). Da qui si deduce la differente abilità di rilasciare elettroni dell'azoto nei sistemi considerati.

1.3.2 Reagenti nucleofili a base tiazolica

In seguito l'attenzione si è spostata sull'utilizzo di una diversa famiglia di nucleofili: i tiazoli.

Il primo composto ad essere studiato è stato il 2-amminotiazolo attraverso reazioni di accoppiamento con superelettrofili come il **DNBF**.

Questo accoppiamento mostra la formazione dell'intermedio di Wheland-Meisenheimer (**WM**), che tuttavia risulta essere molto instabile, e rapidamente evolve nel rispettivo intermedio di Meisenheimer (Schema 14).²⁸



Schema 14. Reazione tra 2-amminotiazolo e DNBF, con formazione del complesso WM e successivamente dell'intermedio di Meisenheimer.

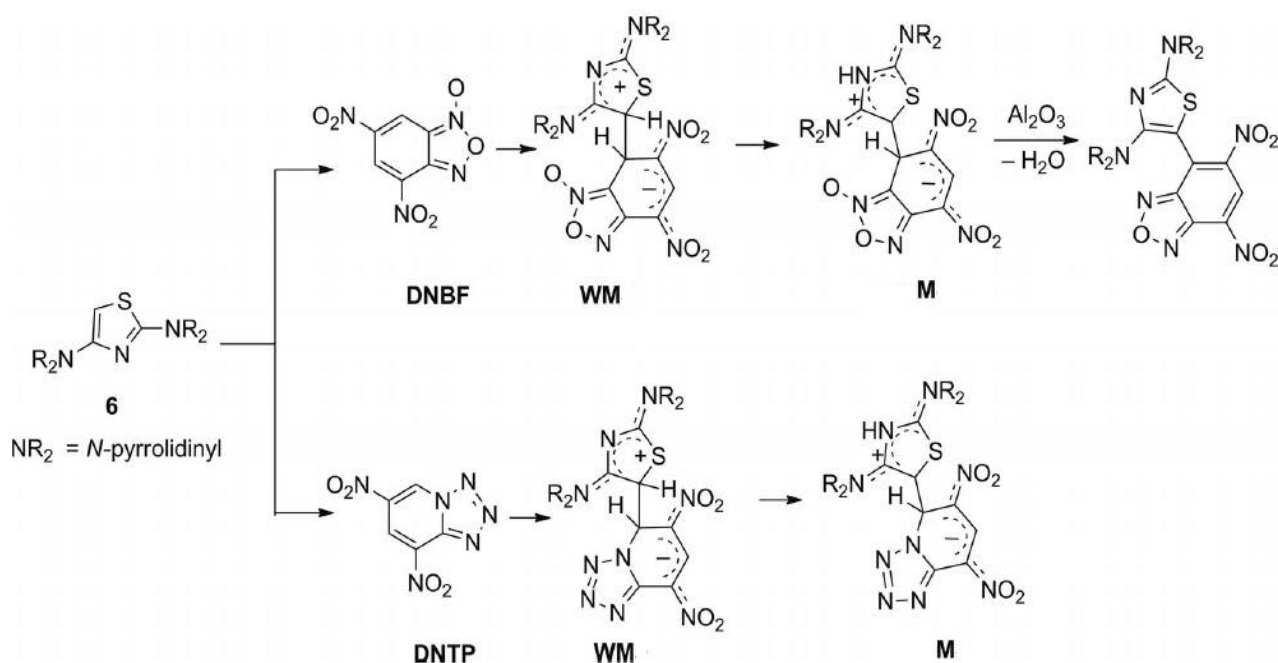
Il breve tempo di vita dell'intermedio di **WM** ha indirizzato sull'utilizzo di substrati tiazolici potenzialmente più nucleofili, come per esempio 2,4-diamminotiazolo.

Il 2,4-diamminotiazolo è una molecola elettronica abile nel legarsi a specie elettrofile, purtroppo però esibisce proprietà di tautomerismo dovuto alla presenza dei due gruppi amminici.

Con i derivati 2,4-(dialchilammino)tiazolici invece, queste problematiche non sussistono e possono essere degli ottimi candidati come supernucleofili al carbonio C-5, data la loro alta capacità di rilasciare elettroni grazie ai sostituenti in posizioni 2 e 4.

Utilizzando sull'anello tiazolico, nelle medesime posizioni, due pirrolidine come sostituenti, l'incremento della nucleofilità in posizione 5 è stato evidenziato dalla formazione immediata del prodotto di sostituzione sulla reazione di azocopolazione con sali di diazonio²⁹, ha suggerito che esso potesse essere il substrato chiave per ottenere complessi stabili di **WM** in quanto mostrava analogie con il corrispondente degli 1,3,5 tri(dialchilammino)benzeni.

Sono state fatte perciò reazioni sia con il **DNBF** e sia con il **DNTP** (Schema 15).³⁰



Schema 15. Reazioni tra il 2,4-dipirrolidinil tiazolo e il DNBF o DNTP.

Dalle reazioni descritte nello Schema 15 è stato possibile isolare i complessi WM di così elevata stabilità da poter essere cristallizzati e analizzati mediante diffrazione a raggi X.³⁰

1.4 Amminotiazoli

Si tratta di composti appartenenti ai derivati 1,3-tiazolici, sistemi eterociclici aventi un anello a cinque termini contenente un atomo di zolfo e un atomo di azoto.

Grazie alla presenza dei due eteroatomi che ne conferiscono peculiarità inusuali, questi composti pentaciclici risultano di grande interesse sia in campo meccanicistico che applicativo.

La presenza di un atomo di zolfo in cicli pentatomici produce un sistema aromatico elettronrico.

Al contrario l'azoto si comporta come un gruppo elettron-attrattore.

Ciò indica che la concomitanza della presenza in anello di entrambi gli eteroatomi genera contemporaneamente un sistema elettronrico ed elettronpovero; di conseguenza il sistema π dell'anello, in assenza di sostituenti specifici, non presenta caratteristiche nette di nucleofilo o elettrofilo.³¹

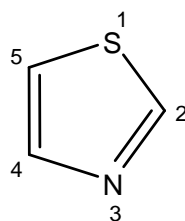


Figura 8. Struttura dell'1,3-tiazolo.

Gli amminotiazoli sono importanti intermedi chimici nella sintesi di composti di interesse farmaceutico, vengono infatti utilizzati come inibitori nel trattamento dell'ipertiroidismo e per la loro attività antibatterica.³² Dal punto di vista fisico generalmente si presentano come solidi il cui colore può variare dal bianco al giallo chiaro.

Nei tiazoli l'azoto endociclico è un centro basico; la presenza di un gruppo amminico in posizione 2 aumenta inoltre la basicità della molecola.

I derivati 2-amminotiazolici, di conseguenza, sono un'interessante classe di reagenti nucleofili, presentando infatti tre centri in grado di dare reazioni con sistemi elettrofili sia neutri che carichi.

(Figura 9).

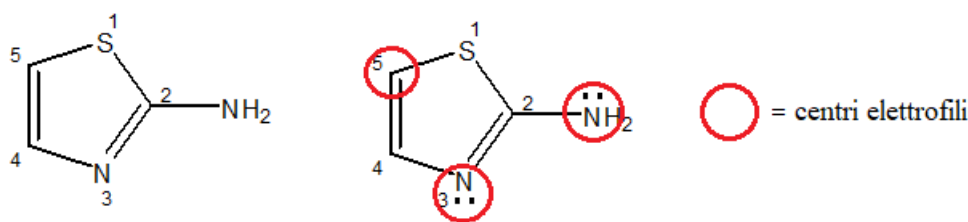


Figura 9. 2-amminotiazolo (sinistra) e rispettivi centri elettrofilici (destra).

Il gruppo amminico in posizione 2, inoltre è responsabile di fenomeni di tautomeria.

Il tautomerismo in questione si esplica attraverso due possibili forme.

La forma amminica **A** è la forma più stabile, mentre la forma imminica **B** prevale quando all'azoto esociclico è legato a un gruppo elettrone-attrattore (Figura 10).

E' stato dimostrato che per 2-amminotiazoli non sostituiti, $K_T = 4,67 \times 10^{-5}$, la forma ammino-aromatica **A** è la prevalente.³³

Grazie all'utilizzo della spettroscopia UV-Vis, inoltre, è stato possibile osservare come anche la polarità del solvente produca variazioni nella posizione dell'equilibrio tautomerico; si è visto infatti che in solventi polari predomina la forma **B**, al contrario in solventi apolari predomina la forma **A**.³⁴

In linea di principio quindi si possono avere sei potenziali centri nucleofili considerando che sia **A** che **B** sono dei reagenti contenenti tre centri elettrone ricchi ciascuno.

Dati cinetici³⁵ indicano che l'azoto esociclico della forma **B** (un atomo di azoto sp^2 di tipo imminico) sia il migliore centro nucleofilo tra tutti i sei possibili.

Nella forma amminica **A**, invece, l'azoto endociclico risulta essere il centro nucleofilo con maggiore forza.

La figura 10 mostra le due forme tautomere del 2-amminotiazolo.³⁶

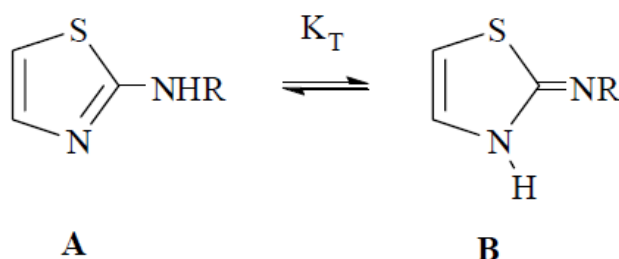
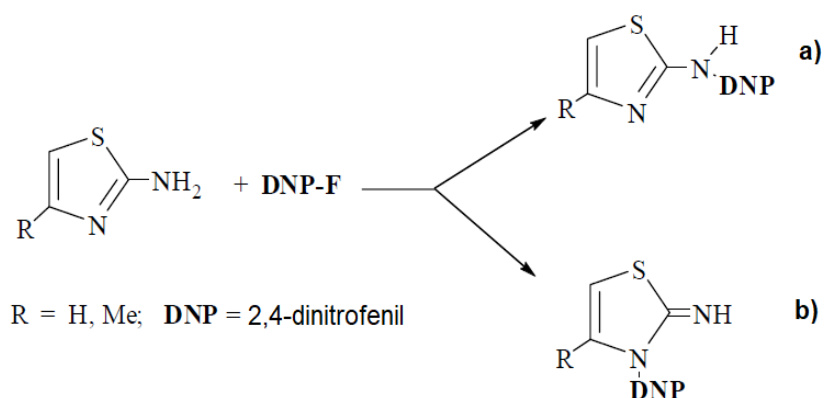


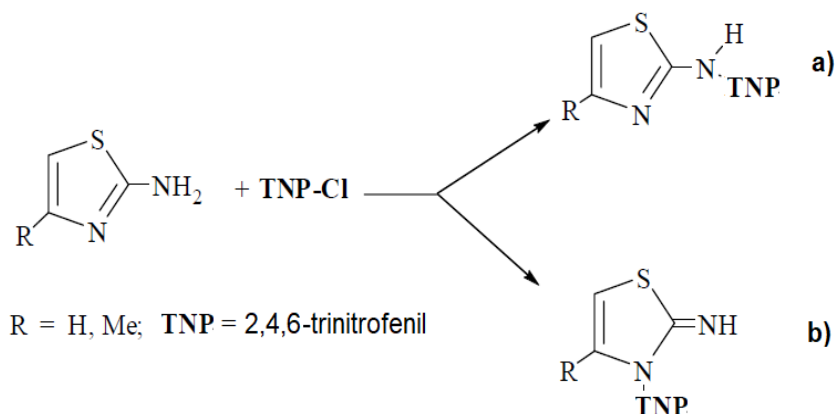
Figura 10. Forme tautomeriche del 2-amminotiazolo.

Interessanti risultati, in merito alle posizioni preferenziali d'attacco, sono stati ottenuti facendo reagire: il 2,4-dinitro-fluorobenzene (**DNP-F**)³⁷ o il cloruro di picrile (**DNP-Cl**)³⁸ con derivati 2-amminotiazolici.

In entrambi i casi si ottengono prodotti di sostituzione in cui l'elettrofilo si lega ad entrambi gli azoti presenti nella molecola, come mostrano rispettivamente gli Schemi 16 e 17.

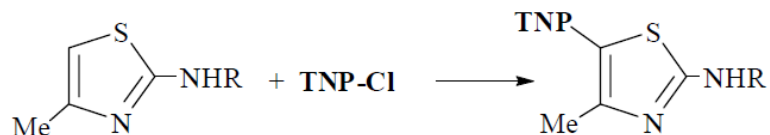


Schema 16. Reazione tra derivati amminotiazolici e il 2,4-dinitrofluorobenzene con centri d attacco sull'azoto esociclico (a) ed endociclico (b).



Schema 17. Reazione tra derivati amminotiazolici e il cloruro di picrile con centri d attacco sull'azoto esociclico (a) ed endociclico (b).

Al contrario, quando entrambi gli azoti sono stericamente impediti, come nel caso del 4-metil-2-N-sostituito-amminotiazolo, il prodotto principale è quello dovuto alla sostituzione in posizione 5 dell'anello tiazolico (Schema 18).



R = benzile, Me; TNP = 2,4,6-trinitrofenil

Schema 18. Reazione tra un amminotiazolo stericamente impedito e il TNP-Cl con centro d'attacco la posizione 5 dell'anello tiazolico.

La nucleofilicità del carbonio in posizione 5 deriva dall'effetto elettron-donatore del gruppo amminico in posizione 2 poichè queste due posizioni sono coniugate.

Dalle forme di risonanza mostrate in Figura 11 risulta evidente come le posizioni più elettroniche siano la 5 e la 3.

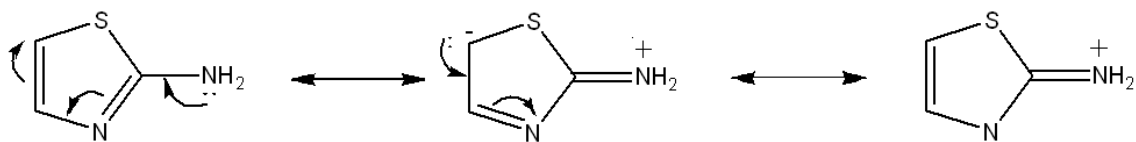
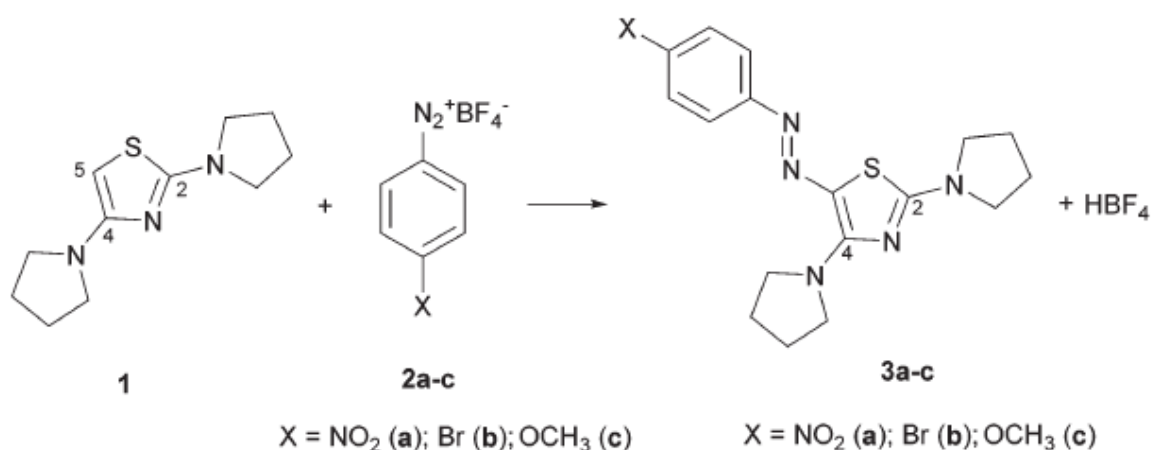


Figura 11. Formule limite di risonanza del 2-amminotiazolo.

I diversi tipi di sostituenti sugli atomi di azoto amminici influiscono diversamente sulla reattività.

A tal proposito sono stati eseguiti studi facendo reagire il 2,4-dipirrolidiniltiazolo e sali di arenidiazonio, in acetonitrile, a temperatura ambiente e con rapporto molare tra i reagenti 2:1, in favore del tiazolo, per neutralizzare l'acido tetrafluoroborico prodotto durante la reazione (Schema 19).³⁹



Schema 19. Reazione tra il 2,4-di-*N*-pirrolidiniltiazolo e sali di arenediazonio.

Nel caso delle reazioni tra **1** con **2a** e **2b**, dopo 30 minuti si osservava la precipitazione di un solido, che tramite analisi NMR e massa concordava strutturalmente con quanto mostrato, relativamente ai prodotti **3a** e **3b** nello Schema 19. Dall'analisi delle acque madri invece si osservava la presenza della forma protonata del composto **1** e altri prodotti non identificati.

Quando la reazione invece veniva condotta tra **1** e **2c** non si osservava la formazione di precipitati e risultava impossibile isolare il prodotto di sostituzione **3c** dal miscuglio di reazione.

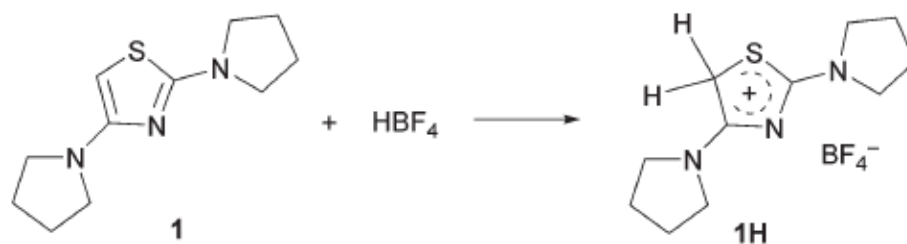
Gli spettri ^1H NMR in CDCl_3 e CD_3CN mostrano, per i composti **3a** e **3b**, quattro segnali separati per gli atomi di idrogeno legati in posizione alfa all'atomo di azoto endociclico delle pirrolidine in posizione 2 e 4.

La rotazione ostacolata delle due pirrolidine è stata attribuita al forte effetto mesomerico causato dal sostanziale contributo del doppio legame.

L'alta coniugazione dei sostituenti pirrolidinici nel reagente di partenza **1** spiega la loro elevata nucleofilicità in posizione 5, già osservata nelle reazioni tra questi substrati e composti elettrofili, quali **DNBF** e **DNTP**.

Il protone derivante dall'acido tetrafluoroborico, in quanto elettrofilo, non attaccherà l'atomo di azoto endociclico in posizione 3 sull'anello tiazolico ma si legherà appunto in posizione 5 formando il composto **1H**, forma protonata del composto **1** (Schema 20).

In altre parole **1H** può essere considerato l'intermedio di Wheland derivante dalla sostituzione elettrofila aromatica tra un protone e il 2,4-dipirrolidiniltiazolo.



Schema 20. Protonazione del 2,4-di-*N*-pirrolidiniltiazolo con formazione del rispettivo complesso di Wheland **1H.**

Questo è stato confermato, tramite spettri ^1H e ^{13}C NMR, dallo *shift* a campi più bassi da parte dell'idrogeno in posizione 5 sull'anello tiazolico e del relativo carbonio rispetto alle posizioni dei rispettivi segnali ottenuti dall'analisi del composto **1** di partenza.

Questo spostamento è riconducibile al cambio di ibridazione dell'atomo di carbonio da sp^2 a sp^3 .

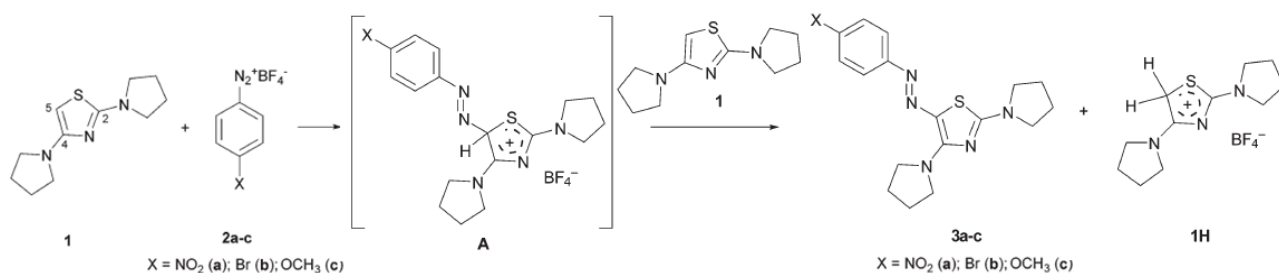
In passato erano state ottenute evidenze dell'intermedio di Wheland, nelle reazioni di sostituzione elettrofila aromatica, tra sali di areniazonio e triamminobenzene derivati (vedasi precedenti paragrafi di questa parte introduttiva).

L'abilità della parte triamminobenzenica di stabilizzare la carica positiva giocava un ruolo chiave nella stabilizzazione dell'intermedio permettendone l'isolamento e la caratterizzazione.

Dall'evidenza della formazione del complesso di Wheland come risultato della protonazione del 2,4-di-*N*-pirrolidiniltiazolo (Schema 20), si è deciso di ricondurre la reazione tra **1** e **2a-c** direttamente in tubo NMR, con la speranza di isolare e caratterizzare questo intermedio.

La reazione è stata condotta sia in CD_3CN , da -35°C a $+25^\circ\text{C}$, che in acetone a -90°C , le quantità di reagenti prevedevano un largo eccesso di Sali di areniazonio per minimizzare la formazione della forma protonata di **1**; in tutti i casi tuttavia non è stata ottenuta nessuna evidenza dell'intermedio di Wheland **A** derivante dall'attacco di **2a** su **1**, ma solo i segnali di **1H**.

Immediatamente dopo la sua formazione, il protone è strappato dall'intermedio di Wheland **A** ad opera della base forte **1** che velocizza la formazione di **1H** (Schema 21).



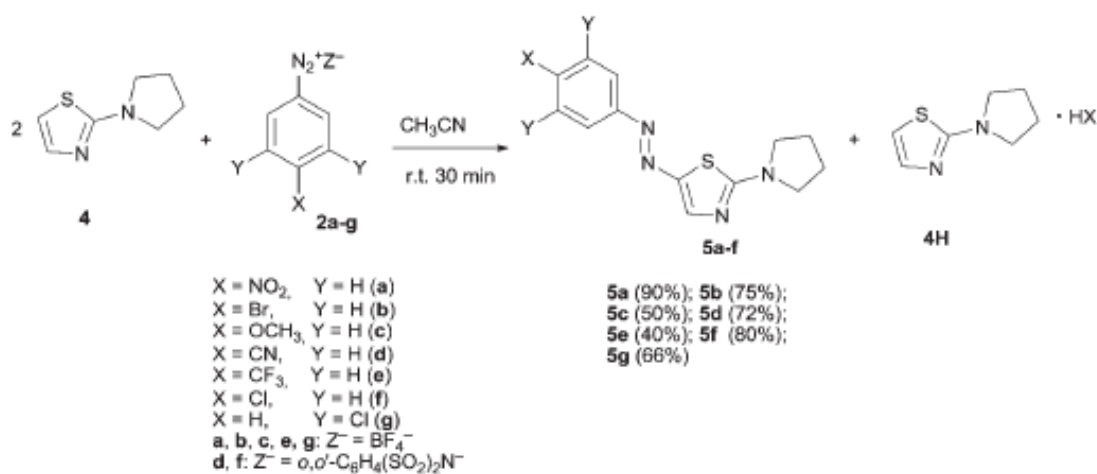
Schema 21. Possibile meccanismo di reazione per reazioni di azoaccoppiamento tra 2,4-di-N-pirrolidiniltiazolo e Sali di arendiazonio.

L'elevata reattività del 2,4-di-N-pirrolidiniltiazolo può essere la causa della formazione degli innumerevoli composti rilevati tramite analisi NMR sulla miscela di reazione.

Il recupero degli azo composti **3a** e **3b** con rese circa del 50% può dipendere dalla poca solubilità di questi prodotti nell'ambiente di reazione che porta come conseguenza alla loro precipitazione.

I risultati ottenuti hanno suggerito di esaminare il caso tra sali di arendiazonio e 2-pirrolidiniltiazolo, che teoricamente dovrebbe essere meno reattivo del 2,4-pirrolidiniltiazolo per via del solo gruppo pirrolidinico presente.

La reazione è stata condotta per i composti **5a** e **5b** a temperatura ambiente e *solvent free*, le alte rese ottenute suggeriscono che i risultati ottenuti nei casi precedenti (formazione **3a** e **3b**) derivavano dal verificarsi di altri processi imputabili alla forte nucleoficità del 2,4-pirrolidiniltiazolo causata dalla presenza della seconda pirrolidina legata in posizione 4 all'anello tiazolico. La reazione fra 2-pirrolidiniltiazolo e sali di diazonio è stata estesa ai sali **2d-g** che hanno portato ai rispettivi prodotti **5d-g** (Schema 22).



Schema 22. Reazioni di azoaccoppiamento tra 2-N-pirrolidiniltiazolo e sali di arendiazonio.

La reazione tra **4** e **2a-c** è stata anche condotta in CDCl_3 usando quantità equimolari dei reagenti e monitorando la reazione attraverso ^1H NMR: in questi casi, gli spettri del miscuglio di reazione ottenuti quando la conversione dei reagenti non era completa mostravano segnali di **2** e dei prodotti **5** (in rapporto relativo dipendente dal tempo di reazione), mentre erano visibili solo due segnali (sotto forma di doppietti) derivanti dai due idrogeni in posizione 4 e 5 del 2-pirrolidiniltiazolo.

Assumendo la presenza di **4** non reagito e del suo sale **4H**, la rilevazione di questi segnali suggerisce che il protone in posizione 5 del composto **4**, una volta espulso, dopo l'attacco ai sali di arenidiazonio, va a produrre **4H**.

La non presenza nello spettro ^1H NMR di segnali di **4H** diversi da quelli del 2-pirrolidiniltiazolo (**4**), ha convinto che il protone non è localizzato in una posizione fissa ma può coinvolgere in un equilibrio tra **4** e **4H**, situazione già osservata nell'interazione tra il protone e gli 1,3,5-triamminobenzenerivati.

1.5 Benzofuossani e benzofurazani

I substrati di base con carattere elettrofilo presi in considerazione durante questo lavoro di tesi sono composti derivati dal 2,1,3-benzoxadiazolo e relativo 1-ossido, meglio noti come benzofurazano e benzofuossano (Figura 12).

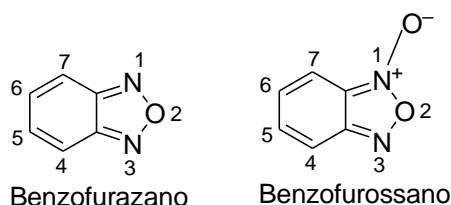


Figura 12. Struttura del benzofurazano e benzofuossano.

Dal punto di vista delle proprietà chimiche questi composti appartengono alla classe dei sistemi aromatici elettron deficienti con 10 elettroni π ⁴⁰; la povertà elettronica è una caratteristica che dipende dalla condensazione dell'anello benzenico con uno eterociclico furazanico a 5 termini.

Questi sistemi esibiscono alta reattività a reazioni di sostituzione nucleofila aromatica $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$, reattività enormemente migliorata quando uno o più sostituenti elettron attrattori sono introdotti sull'anello carbociclico.

Ciò si traduce nella capacità di dare agevolmente reazioni di sostituzione nucleofila aromatica anche con nucleofili deboli quali sistemi neutri (alcoli, ammine, ecc.).

Per esempio, la presenza di due nitrogruppi sull'anello benzenico mostra, per questi composti eterociclici, una reattività tale da essere classificati come "eteroaromatici superelettrofil".^{41,42}

Quest'attitudine è di grande interesse dal punto di vista meccanicistico.

Il 4,6-dinitrobenzofurossano (**DNBF**) è abile a stabilizzare la carica negativa dell'intermedio di Meisenheimer e la sua combinazione con specie nucleofile aromatiche, come gli 1,3,5-triamminobenzeni derivati ha offerto le prime evidenze di intermedi di Wheland-Meisenheimer (come già trattato nelle sezioni precedenti).

Il complesso di Wheland-Meisenheimer risulta particolarmente stabile grazie alla presenza di un cattivo gruppo uscente sulla parte elettrofila, lo ione idruro, che non permette l'evoluzione del sistema al rispettivo prodotto di sostituzione.

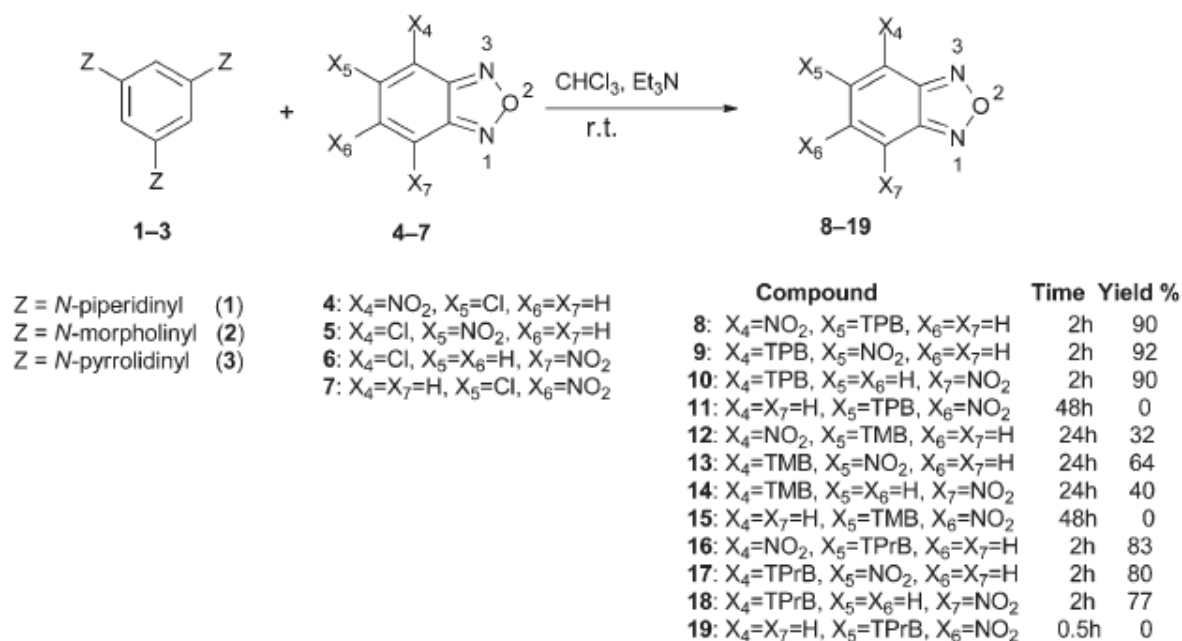
Dall'altra parte, tuttavia, i prodotti finali ottenibili dall'evolversi del complesso σ (**WM**) potrebbero essere molto interessanti se visti in un'ottica applicativa.

Per esempio, potrebbero agire in campo biologico in ruoli come antibatterici, antimicotici, antileucemici, acaricidi e soprattutto come donatori di NO.^{43,44,45,46}

Le proprietà elettron attrattive ed elettron donatrici fornite dalle due parti costituenti questi tipi di composti, potrebbero permettere loro di trovare applicazioni anche in altri campi come quello dei fitofarmaci, dei coloranti e dei materiali energetici.^{47,48}

Un facile modo per ottenere questi prodotti di sostituzione altamente coniugati si può ricercare nelle reazioni tra nucleofili aromatici e furazani o furossani contenenti oltre a uno o più gruppi nitro anche un sostituente che funge da buon gruppo uscente impedendo a differenza dei casi precedenti la stabilità dell'intermedio di Wheland-Meisenheimer.

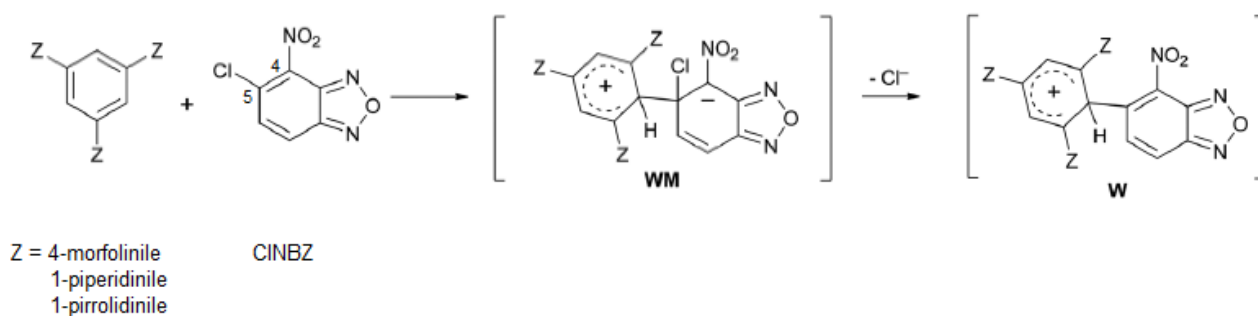
In studi precedenti questo lavoro di tesi sono state condotte le reazioni tra gli 1,3,5-tris(dialchilammino)benzeni e diversi isomeri strutturali del cloro-nitrobenzofurazano (Schema 23).⁴⁹



Schema 23. Reazioni tra 1,3,5-trialchilamminobenzeni e derivati benzofurazanic.

Le reazioni sono state condotte a temperatura ambiente, in cloroformio, con una quantità equimolare dei reagenti e in presenza di trietilammina per neutralizzare la formazione di acido cloridrico prodotto durante l'evolversi della reazione.

In molti casi le rese ottenute sono state da buone ad elevate (tranne nel caso delle reazioni coinvolgenti 5-cloro-6-nitrobenzofurazano); inoltre è stato possibile anche isolare il primo intermedio di Wheland contenente il nucleo benzofurazanic (Schema 24).⁴⁹



Schema 24. Intermedi σ in reazioni di sostituzione aromatica tra derivati 1,3,5-triamminobenzenici e 5-cloro-4-nitrobenzofurazano.

2. SCOPO DELLA TESI

Questo lavoro di tesi riguarda il campo delle reazioni di sostituzione aromatica fra reagenti nucleofili al carbonio neutro ed elettrofili eterociclici aromatici.

Scopo della tesi è stato quello di indagare sia sull'aspetto applicativo che su quello meccanicistico delle reazioni suddette.

Il primo ha riguardato la possibilità di sintetizzare, accoppiando elettrofili quali 7-cloro-4,6-dinitrobenzofurossano con nucleofili come derivati amminotiazolici, triammino e triidrossi benzenici, nuovi composti altamente coniugati contenenti nella stessa molecola una parte con proprietà elettrone-donatrici ed una con caratteristiche elettrone-attrattive.

Questa duplice attitudine rende i nuovi composti di possibile interesse in campo applicativo come quello dei materiali per la conversione di energia solare o per optoelettronica.

Un'ulteriore applicazione può trovare riscontro in campo biologico, in quanto i derivati benzofurossanici sono spesso utilizzati come rilasciatori di NO.

Il secondo aspetto è stato quello di indagare sulla reazione di accoppiamento C-C dal punto di vista meccanicistico utilizzando elettrofili senza buoni gruppi uscenti favorendo la possibilità di individuare e caratterizzare gli intermedi delle reazioni stesse.

3. RISULTATI E DISCUSSIONE

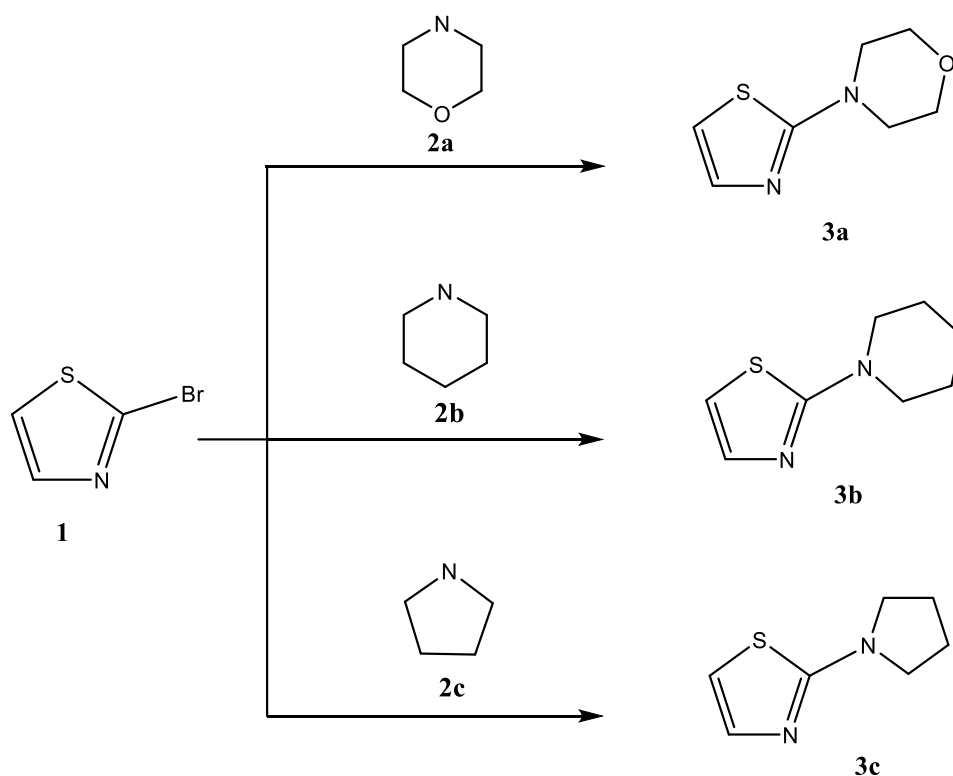
I risultati ottenuti nelle reazioni di derivati benzofurossanici e derivati benzofurazanici nei confronti di una serie di reagenti nucleofili, e la relativa discussione, saranno di seguito suddivisi in sottosezioni in modo da renderne più semplice la lettura e la comprensione.

3.1 Reazioni fra derivati 2-amminotiazolici e derivati benzofurazanici e benzofurossanici

3.1.1. Sintesi dei derivati 2-amminotiazolici

I derivati 2-amminotiazolici sintetizzati allo scopo di studiarne la reazione con derivati benzofurossanici sono stati 2-morfolino-tiazolo (**2a**), 2-piperidino-tiazolo (**2b**) e 2-pirrolidino-tiazolo (**2c**) (Schema 25), caratterizzati dalla presenza di un sostituito derivante rispettivamente da morfolina, piperidina e pirrolidina, ammine eterocicliche con crescente capacità elettrondonatrice per effetto mesomero verso l'anello tiazolico.

La sintesi dei composti **2a-c** è stata realizzata a partire dal 2-bromotiazolo (**1**), reperibile commercialmente, facendolo reagire con le tre diverse ammine eterocicliche sopra citate, in rapporto molare di 10 a 1 in favore delle ammine eterocicliche (condizioni '*solvent free*'), a temperatura ambiente e sotto agitazione magnetica.



Schema 25. Reazione tra 2-bromotiazolo e morfolina (2a), piperidina (2b), pirrolidina (2c).

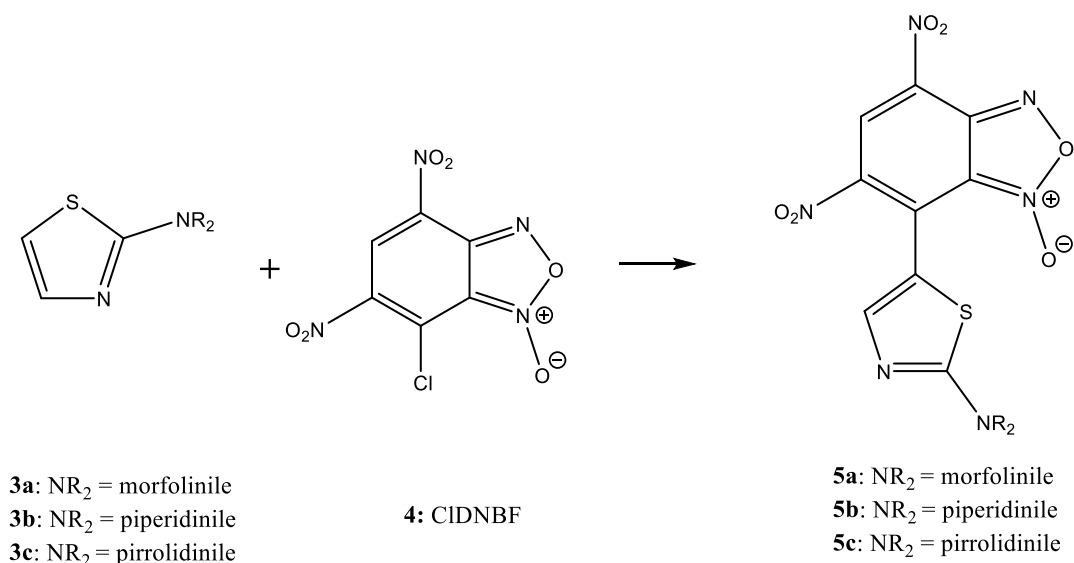
I prodotti **3a**, **3b** e **3c** vengono recuperati per via cromatografica rispettivamente dopo 24, 4 e 2 ore ottenendo rispettivamente una resa del 90, 95 e 98%.

Rispetto alla reattività di 2,4-di(pirrolidinil)thiazolo, già riportata in letteratura verso reagenti elettrofilici quali sali di arenidiazonio ed elettrofilici eteroaromatici a 10 elettroni pi-greco, e coerentemente con il fatto che i composti **3a–c** presentino un solo gruppo come sostituente, la nucleofilicità sul carbonio in posizione 5 risulterà ovviamente diminuita rispetto ai disostituiti. Poche reazioni con questi substrati sono presenti in letteratura, quindi le caratteristiche di reattività che si andranno a studiare risulteranno del tutto nuove, oltre a fornire un'indicazione, seppure qualitativa, dell'influenza della presenza o meno del secondo gruppo in posizione 4 dell'anello tiazolico.

3.1.2 Reazioni con 7-cloro-4,6-dinitrobenzofurossano e 7-cloro-4,6-dinitro-benzofurazano

La classe di elettrofilici con cui si è voluta studiare la reattività dei composti **2a–c** è stata quella dei benzofurossani, composti con struttura aromatica eteroatomica a due anelli condensati con 10 elettroni π che, come già detto nei capitoli precedenti, quando hanno legati uno o più gruppi nitro all'anello carbociclico possono essere classificati come superoelettrofilici eteroatomici.⁴¹

Al fine di ottenere prodotti di sostituzione altamente coniugati, aventi contemporaneamente una porzione elettrone-ricca ed una elettrone-povera, di potenziale interesse dal punto di vista applicativo sia nel campo dei materiali (ad es. materiali per optoelettronica) che in campo biologico essendo ibridi fra due nuclei (l'anello tiazolico e quello benzofurossanico) che conferiscono attività biologica ai composti che li contengono, sono state effettuate le reazioni con 7-cloro-4,6-dinitrobenzofurossano (Schema 26).



Schema 26: Reazione tra 2-amminoderivati tiazolici e CIDNBF.

I composti **3a–c** sono stati fatti reagire con il 7-cloro-4,6-dinitrobenzofurossano (**4** o **CIDNBF**) in rapporto molare 2:1 in favore del substrato tiazolico, in acetonitrile, a temperatura ambiente e sotto agitazione magnetica. L'andamento della reazione è stato monitorato tramite TLC in cui il verificarsi di una reazione è stato subito evidenziato dalla presenza di una macchia di intenso colore blu. Dopo rispettivamente 24, 12, e 4 ore, la miscela grezza di reazione è stata concentrata e sottoposta a purificazione cromatografica su colonna di gel di silice. Il prodotto ottenuto è stato analizzato tramite spettroscopia ¹H NMR, ¹³C NMR ed ESI-MS. Il tempo di reazione più basso riscontrato per la reazione con **3c** e la resa (56%) superiore a quella di entrambe le reazioni del **CIDNBF** con i due tiazoli monosostituiti **2a** (24%) e **2b** (29%) si giustifica con la superiore reattività e nucleofilicità del derivato pirrolidinico.

Il prodotto atteso era quello corrispondente alle strutture **5a–c** mostrate nello Schema 26, tuttavia in tutti i casi lo spettro ¹H NMR ha mostrato presenza di 4 segnali di singoletto nella zona dello spettro

caratteristica degli idrogeni aromatici suggerendo la presenza di due composti isomerici aventi il sostituente benzofurossanico legato al carbonio tiazolico in posizione 5.

Lo spettro di massa ESI in modalità ioni positivi indicava la presenza di un prodotto con massa corrispondente a quella del composto derivante da una S_NAr fra **3a-c** e **4**.

Molteplici tentativi di isolare separatamente i due composti non hanno dato esito positivo.

Infatti, l'analisi TLC della miscela dei due prodotti proveniente dalla reazione fra **4** e **3c** effettuata con opportune miscele eluenti (CH_2Cl_2 :acetato di etile in rapporto 9:1) mostrava due macchie molto ravvicinate fra loro: in un caso è stata effettuata una separazione dei due componenti mediante TLC preparativa (miscela eluente etere etilico:etere di petrolio 7:3) ma quando i 2 prodotti così separati sono stati sottoposti ad analisi NMR per la caratterizzazione, lo spettro 1H NMR in CD_3CN mostrava presenza di due prodotti in rapporto relativo 60:40, suggerendo il verificarsi di un fenomeno di riequilibrio in soluzione.

Lo spettro 1H NMR in CD_3CN è mostrato in Figura 13 e mostra la presenza nella zona aromatica di quattro segnali di singoletto a 8.73 e 8.66 ppm, e altri due a 8.35 e 7.90 ppm integranti rispettivamente 6/4/4/6.

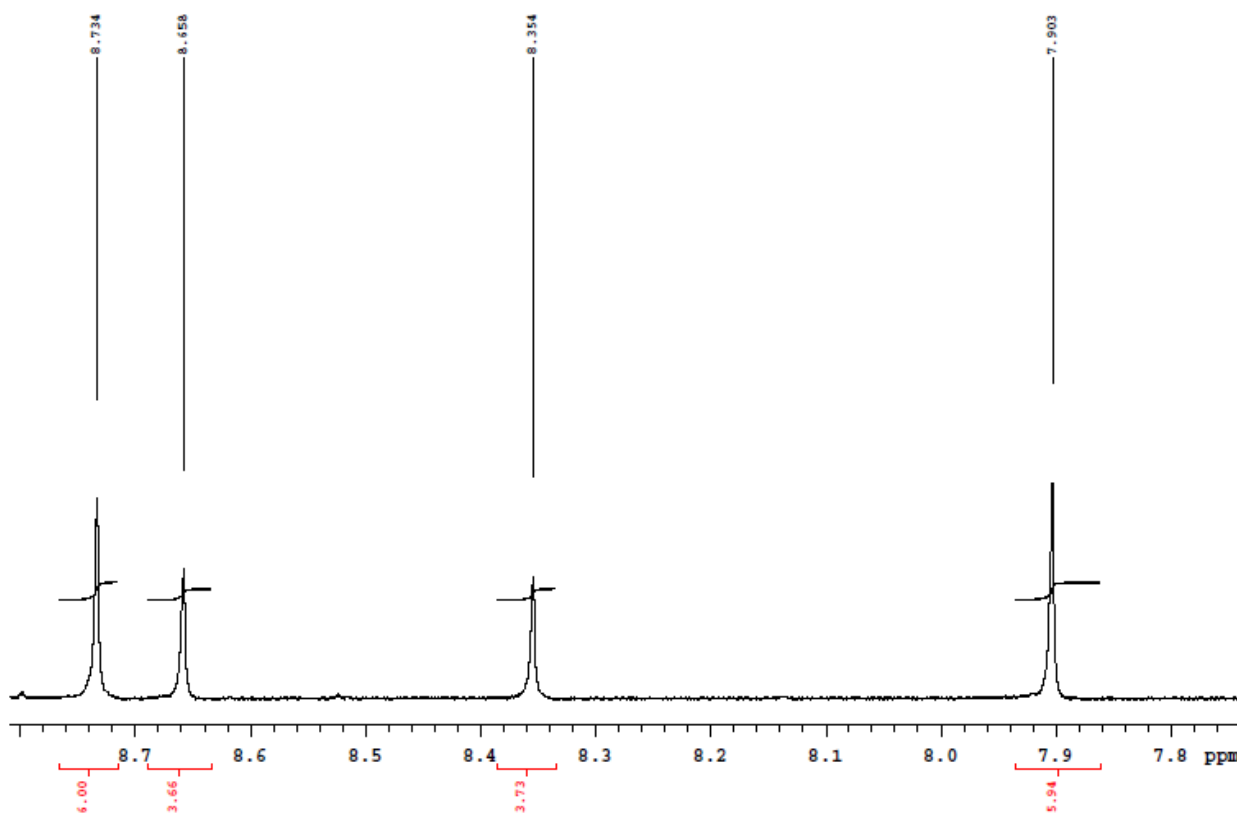


Figura 13. Spettro 1H NMR (399.9 MHz, CD_3CN , 25°C, zona espansa) dei due isomeri derivanti dalla reazione fra **3c e **4**.**

Nel tentativo di verificare se l'equilibrio fosse influenzato dal solvente, la reazione fra **3c** e **4** in rapporto 2:1 è stata condotta direttamente in tubo NMR sia in CDCl₃ che in CD₃CN a 25 °C ma non sono state riscontrate variazioni rilevanti nel rapporto relativo fra i due isomeri mentre la reazione condotta in DMSO-d₆ non ha avuto luogo.

Inoltre la miscela dei due isomeri ottenuta dopo separazione cromatografica è stata analizzata in diversi solventi deuterati ed i risultati ottenuti sono raccolti nella Tabella 1.

Tabella 1. Rapporto fra i due isomeri^a ottenuti dalla reazione fra 3c e 4 in diversi solventi.

Solvente	Isomero A (%)	Isomero B (%)
Tetraidrofurano-d ₈	50	50
Benzene-d ₆	53	47
Cloroformio-d	55	45
Acetone-d ₆	57	43
Metanolo-d ₄	59	41
Acetonitrile-d ₃	60	40
Dimetilsolfossido-d ₆	67	33

^a Calcolato dallo spettro ¹H NMR

Come si può osservare uno dei due isomeri è presente preferenzialmente quando la miscela è sciolta in solventi polari (eccetto che in tetraidrofurano) ed il rapporto è sempre a favore dello stesso isomero; questo potrebbe essere interpretato come un indice di una sua maggior stabilità in mezzi polari.

Un secondo tipo di indagine è stata condotta variando la temperatura della miscela di isomeri e i dati sono riportati nella Tabella 2. In dimetilsolfossido-d₆ passando da 25 °C a 80 °C si osserva un graduale aumento % dell'isomero minoritario fino ad un valore del 15% circa, mentre un aumento della temperatura da 25 °C fino a 40 °C in acetonitrile-d₃ o una sua diminuzione da 25 °C a -90 °C in acetone-d₆ non ha prodotto variazioni di rilievo nel rapporto fra i due isomeri.

Questo porta a ipotizzare che, una volta formatasi, la miscela non sia modificabile abbassando la temperatura ma che invece risulti più sensibile all'aumento di temperatura in un solvente coordinante polare quale il dimetilsolfossido.

Tabella 2. Rapporto fra i due isomeri ottenuti dalla reazione fra 3c e 4 in diversi solventi a diversa temperatura.

Solvente	Temperatura (°C)	Isomero A (%)	Isomero B(%)
Dimetilsolfossido-d ₆	25	67	33
	35	65	35
	50	64	36
	70	60	40
	80	57	43
Acetonitrile-d ₃	25	61	39
	35	61	39
	45	59	41
	55	58	42
	65	58	42
Acetone-d ₆	25	57	43
	0	60	40
	-20	60	40
	-50	60	40
	-90	60	40

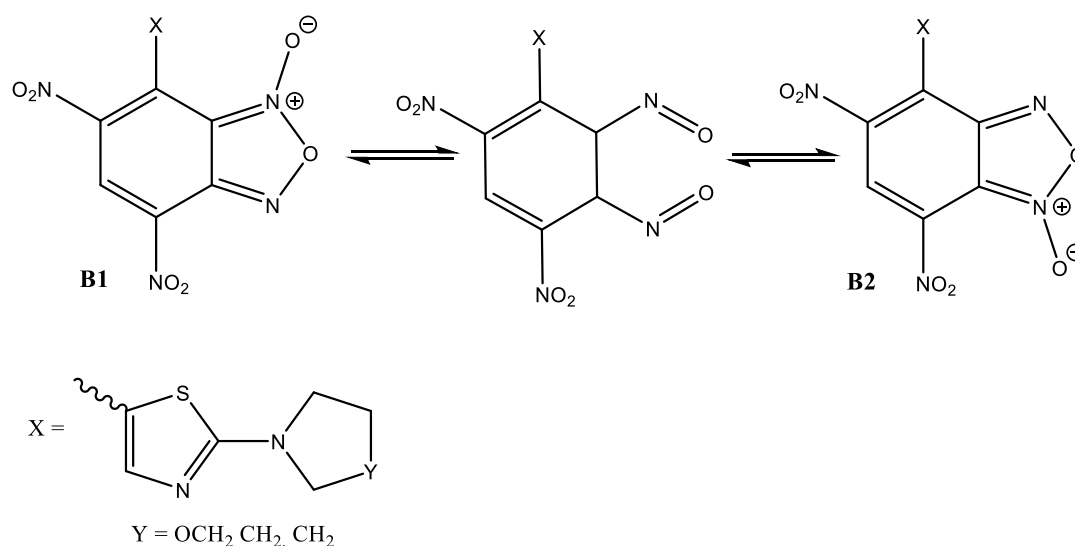
Infine la reazione fra **3c** e **4** (in rapporto molare relativo 2:1) è stata condotta mescolando direttamente in tubo NMR i reagenti a bassa temperatura in CDCl₃, in CD₃CN o CD₃COCD₃.

A bassa temperatura la conversione non è completa e nello spettro ¹H NMR si osservano i segnali del reagente e quelli di un isomero preponderante sull'altro. All'aumentare della temperatura aumenta gradualmente la conversione fino ad essere completa a 25 °C. Inoltre in CDCl₃ l'isomero preponderante a temperatura ambiente è quello opposto rispetto al caso di conversione non completa a bassa temperatura mentre in acetonitrile-d₃ e acetone-d₆ l'isomero preponderante è sempre lo stesso indipendentemente dalla temperatura. Questi dati, assieme al fatto che la reazione in DMSO-d₆ a 25 °C non si verifica indicano come la reazione dipenda dal solvente in modo rilevante. Essendo difficile trarre delle considerazioni sul fenomeno osservato, si è deciso di approfondire lo studio mediante altri esperimenti che potessero permettere di capire quale fosse la causa della formazione di due isomeri e quale fosse la loro struttura.

In linea di principio, in base a dati di letteratura sul comportamento di composti benzofurossanici il fenomeno osservato può essere interpretato considerando due diverse possibilità:

a) Interconversione da 1-ossido a 3-ossido

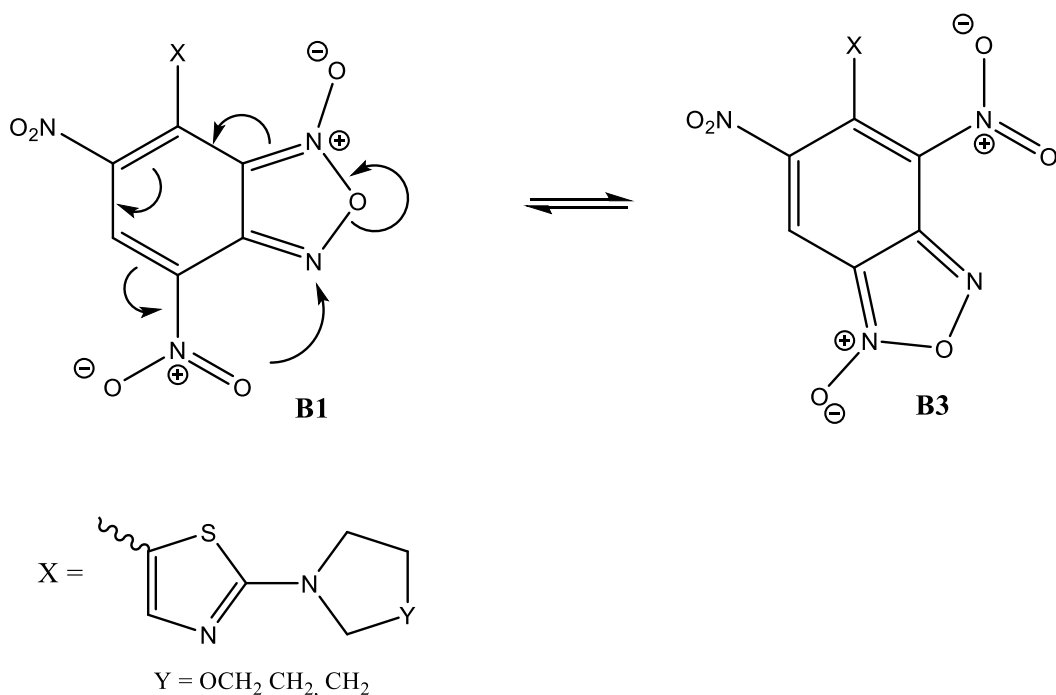
Attraverso questo equilibrio, che avviene mediante un meccanismo di apertura-chiusura d'anello⁵⁰ che prevede la formazione di un 1,2-dinitroso composto come intermedio, si ottengono due isomeri strutturali dovuti al passaggio formale dell'ossigeno dalla posizione N1 a quella N3 come mostrato nello Schema 27, dove per semplicità di discussione le due strutture sono state indicate come **B1** e **B2**.



Schema 27. Rappresentazione dell'equilibrio 1/3-ossido fra i due isomeri strutturali derivanti dalla reazione fra CIDNBF e 3a.

b) Riarrangiamento di Boulton-Katritzky

Questa reazione indicata anche come BKR, conduce alla formazione di due prodotti in seguito al riarrangiamento mostrato nello Schema 28 ed è possibile nel caso di benzofurossani aventi un nitrogruppo in posizione adiacente al carbonio di fusione. Va comunque osservato che in caso di riarrangiamento BKR questo dovrebbe avvenire dopo l'attacco di **4** al nucleo tiazolico in quanto in letteratura è stato riportato che il composto **4** non subisce riarrangiamento BKR.⁵¹



Schema 28. Rappresentazione del riarrangiamento di Boulton-Katritzky sul prodotto ottenuto dalla reazione tra 4 e 3a.

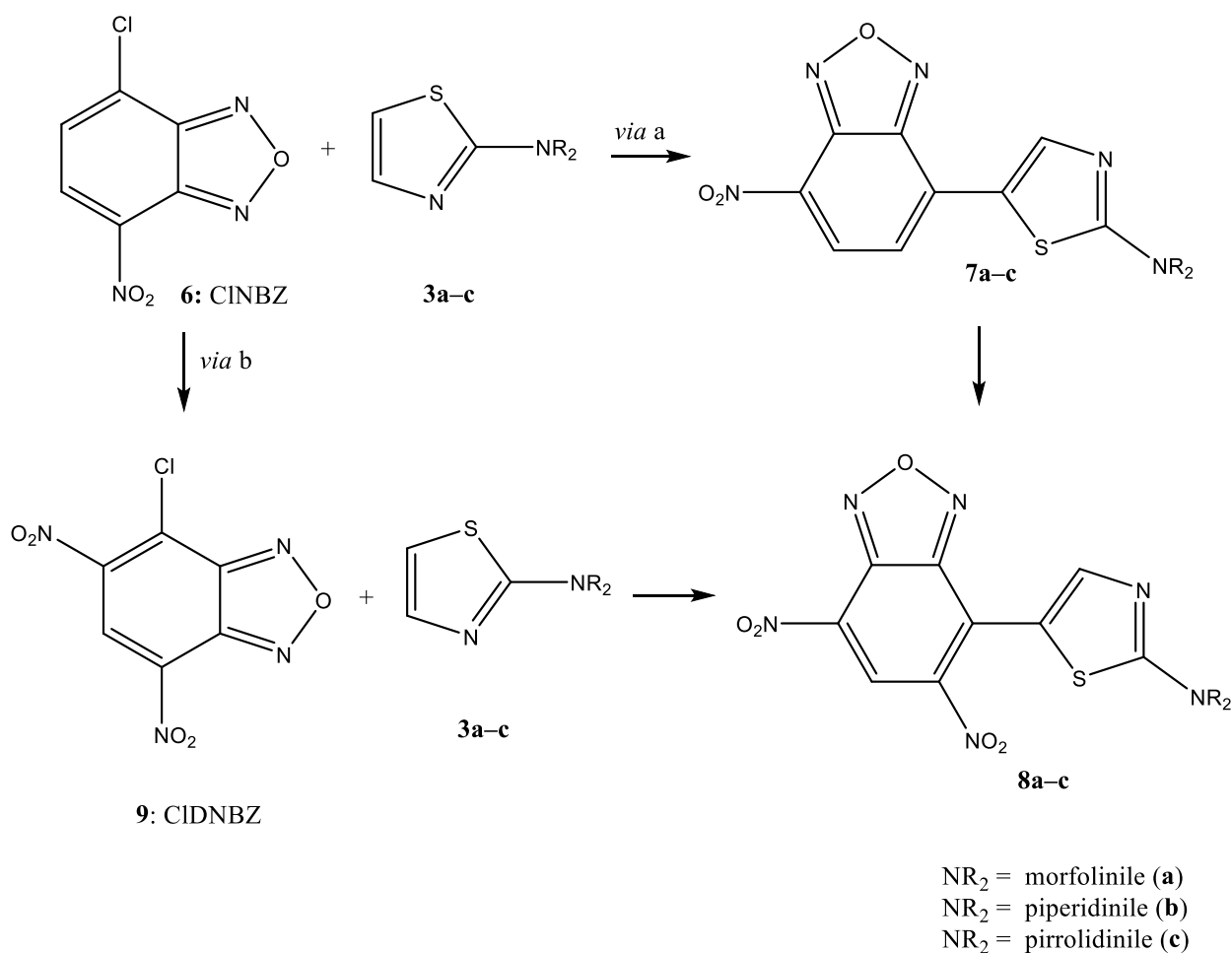
Nel caso in esame non possono avvenire entrambi i fenomeni perché in tal caso nello spettro ^1H NMR si vedrebbero i segnali relativi ai tre prodotti **B1**, **B2** e **B3**, quest'ultimo derivante dal riarrangiamento di Boulton-Katritzky. Esclusa quindi la possibilità di simultaneità dei due casi, l'attenzione è stata rivolta alle modalità con cui è possibile discriminare fra i due tipi di reazione che potrebbero aver dato i due isomeri.

La strategia operativa è stata quella di considerare prima di tutto la possibilità di avere i due isomeri dovuti a una interconversione 1/3-ossido. In tal caso riducendo l'anello furossanico a furazanico le due strutture suddette dovrebbero diventare equivalenti così fornendo indicazioni a favore della interconversione. Per fare questo la miscela dei due composti provenienti dalla reazione fra **3c** e **4** (scelta in quanto fornisce una buona conversione in un tempo minore rispetto alle altre) è stata sottoposta a riduzione: dopo trattamento della miscela di isomeri con trifenilfosfina in xilene è stato ottenuto un solo prodotto benzofurazanico.

Questo depone a favore delle strutture **B1** e **B2** derivanti dall'equilibrio 1/3-ossido, tuttavia non si poteva escludere a priori, in caso di BKR, la possibilità del verificarsi della riduzione preferenziale di una delle due strutture che implicherebbe il ritrovamento di un solo prodotto anche in tal caso; si rendeva pertanto necessario individuare con certezza quale fosse la struttura del prodotto ridotto.

Per questo si è pensato di preparare un campione autentico del derivato benzofurazano **7c** che sarebbe derivato dalla riduzione di **B1** e **B2**.

Inizialmente, avendo a disposizione 4-cloro-7-nitrobenzofurazano (**6**) si è tentato di ottenere il derivato benzofurazano **7c** per reazione con **3c** pensando poi di ottenere **8c** per nitratura del prodotto di accoppiamento **7c** (Schema 29, *via a*) ma nelle condizioni utilizzate la reazione non è avvenuta.



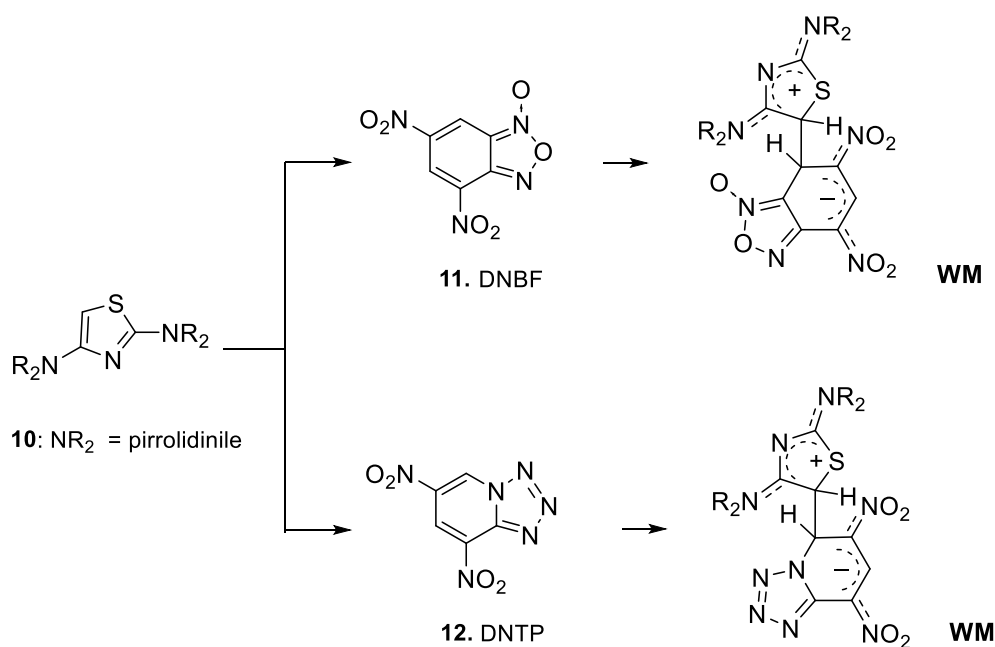
Schema 29. Strategia sintetica progettata per ottenere i composti 8a–c.

Si è proceduto quindi alla sintesi di 7-cloro-4,6-dinitro-benzofurazano (**9**, **CIDNBZ**) attraverso nitratura di **6** e successiva reazione con il derivato 2-amminotiazolico in rapporto molare 2:1 in favore di quest'ultimo (Schema 29, *via b*). Oltre alla sintesi di **8c** da usare come confronto, si è inoltre pensato di preparare anche **8a** e **8b**, prodotti altamente coniugati che potrebbero essere di interesse in seguito a questo lavoro di tesi per indagini di tipo applicativo. Le reazioni sono state

condotte in acetonitrile, a temperatura ambiente e sotto agitazione magnetica ed i prodotti **8a-c** sono stati identificati e caratterizzati tramite ^1H NMR, ^{13}C NMR ed ESI-MS. Le caratteristiche chimico-fisiche di **8c** sono in accordo con quelle del prodotto ottenuto per riduzione della miscela proveniente dalla reazione fra **3a-c** e **4**, inoltre l'aggiunta di **8c** ad un campione di miscela, dopo riduzione a furazano, ha fornito un incremento dei segnali ^1H NMR dei due isomeri. Questo esclude la struttura **B3** deponendo a favore di un riarrangiamento 1/3-ossido piuttosto che una BKR; tuttavia non è del tutto escludibile, anche se molto improbabile, che la riduzione possa avvenire preferenzialmente su **B1** e che l'eventuale composto **B3** si riequilibri a **B1** mediante BKR. Ulteriori indagini sono tuttora in corso.

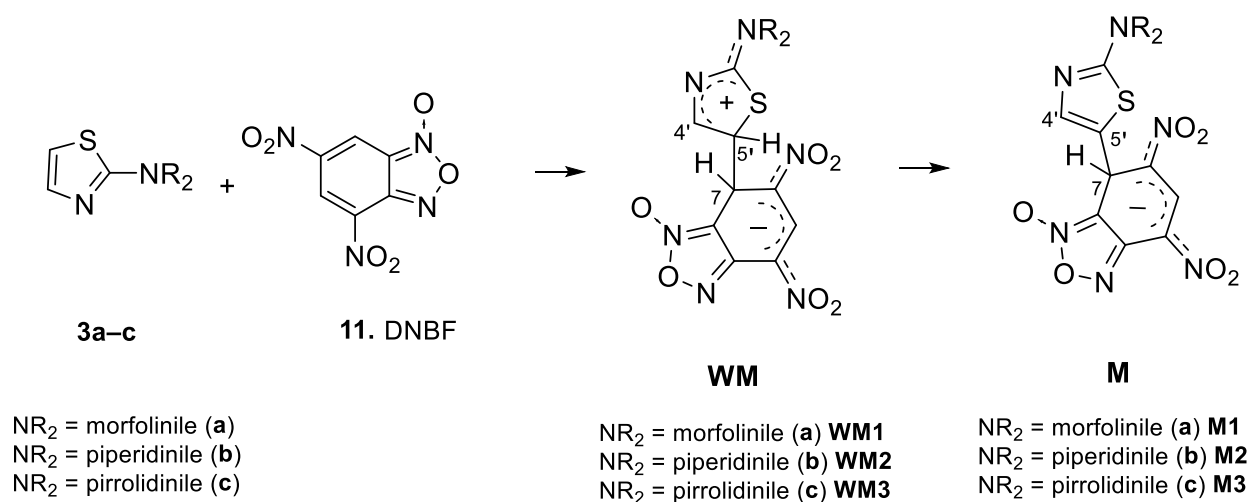
3.1.3 Reazioni con 4,6-dinitrobenzofurossano

Precedenti studi³⁰ condotti dal gruppo di ricerca in cui è stato svolto questo lavoro di tesi sulla reazione di accoppiamento C-C fra 2,4-dipirrolidiniltiazolo e 4,6-dinitrobenzofurossano (e 4,6-dinitrotetrazolopiridina) hanno portato all'ottenimento dei corrispondenti intermedi di Wheland-Meisenheimer (Schema 30) la cui elevata stabilità ha permesso la prima determinazione strutturale mediante cristallografia a raggi X di complessi **WM**.



Schema 30. Formazione di intermedi WM stabili fra 2,4-dipirrolidiniltiazolo e DNBF o DNTP.

Questo ha suggerito di studiare il comportamento dei derivati amminotiazolici **3a–c** con **DNBF** per verificare se anche in questi casi si potevano individuare e caratterizzare intermedi di reazione. In linea di principio, il primo intermedio con legame covalente che si forma fra i due substrati è l'intermedio zwitterionico **WM**. Questo può poi perdere il protone in posizione 5 dell'anello tiazolico (indicato come 5' nello Schema 31) dando luogo all'intermedio di tipo Meisenheimer **M**.



Schema 31. Alcuni fra i possibili intermedi della reazione fra 3a–c e DNBF.

Le reazioni fra **3a–c** e **DNBF** sono state condotte in acetone-d₆ mescolando soluzioni dei due reagenti in quantità equimolare direttamente nel tubo NMR a –80 °C e monitorandone l'andamento al variare della temperatura. Immediatamente dopo il mescolamento a –80 °C nello spettro ¹H NMR sono presenti i segnali dei reagenti e altri segnali compatibili con la presenza di un intermedio di tipo Meisenheimer. Particolarmente diagnostico è risultato il segnale relativo all'atomo di idrogeno in posizione 7 della porzione benzofurossanica che, essendo legato ad un atomo di carbonio ibridizzato sp³ risuona fra 5 e 6 ppm (Figura 14). Inoltre nella zona fra 5 e 10 ppm erano presenti altri due segnali di singoletto relativi agli atomi di idrogeno in posizione 5 dell'anello benzofurossanico e a quello in posizione 4 del tiazolo (indicato come 4' nello Schema 31).

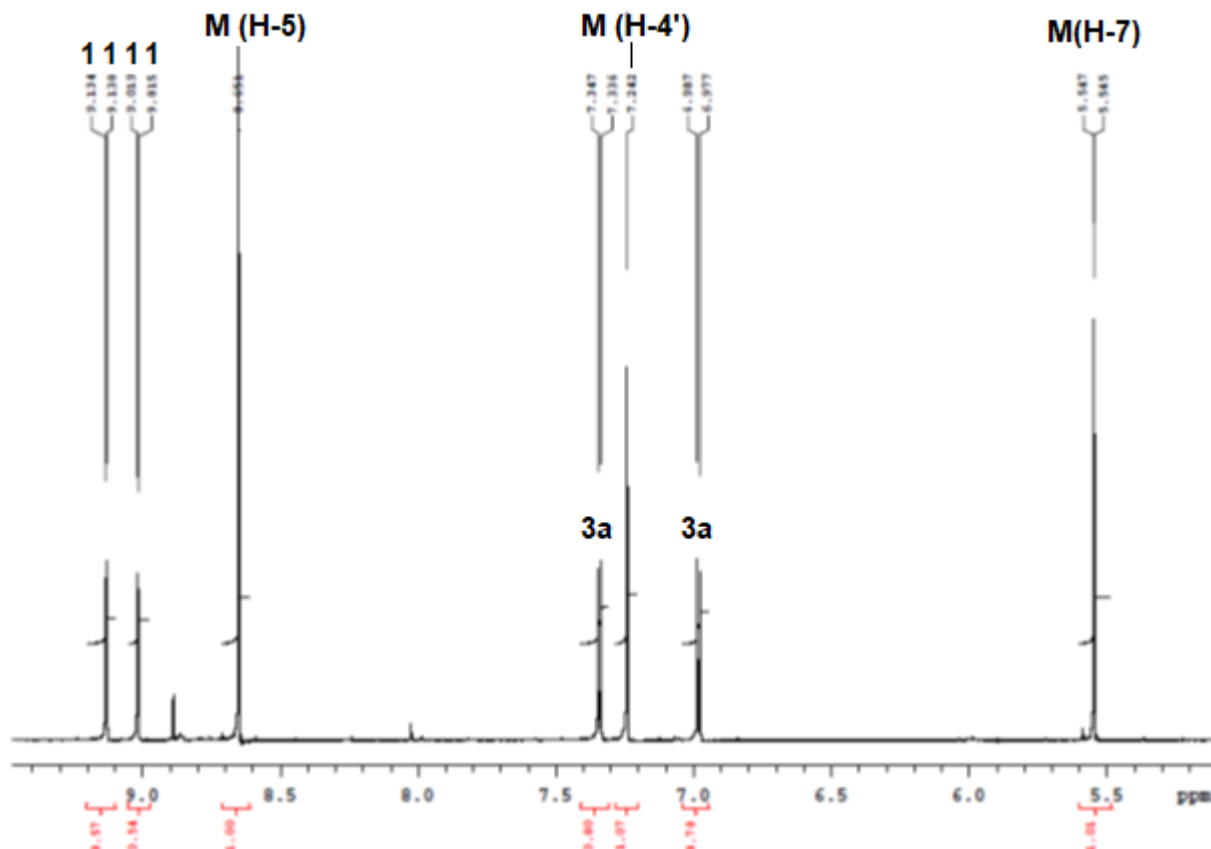


Figura 14. Spettro ¹H NMR (399.9 MHz, CD₃COCD₃, -20 °C) nella regione fra 10 e 5.1 ppm della miscela di reazione fra 3a e DNBF.

All'aumentare della temperatura fino a 25 °C i segnali dei reagenti gradualmente diminuivano fino a scomparire ma non si notava un contemporaneo aumento dei segnali ascritti all'intermedio di Meisenheimer. Terminato l'esperimento, si è notato un precipitato rosso sul fondo del tubo per NMR che è stato separato, disciolto in DMSO-d₆ e analizzato mediante ¹H NMR, ¹³C NMR e g-HSQC, che ne hanno confermato la struttura come intermedio di Meisenheimer. Questo è risultato stabile da permetterne anche l'analisi di massa mediante ESI in modalità ioni negativi.

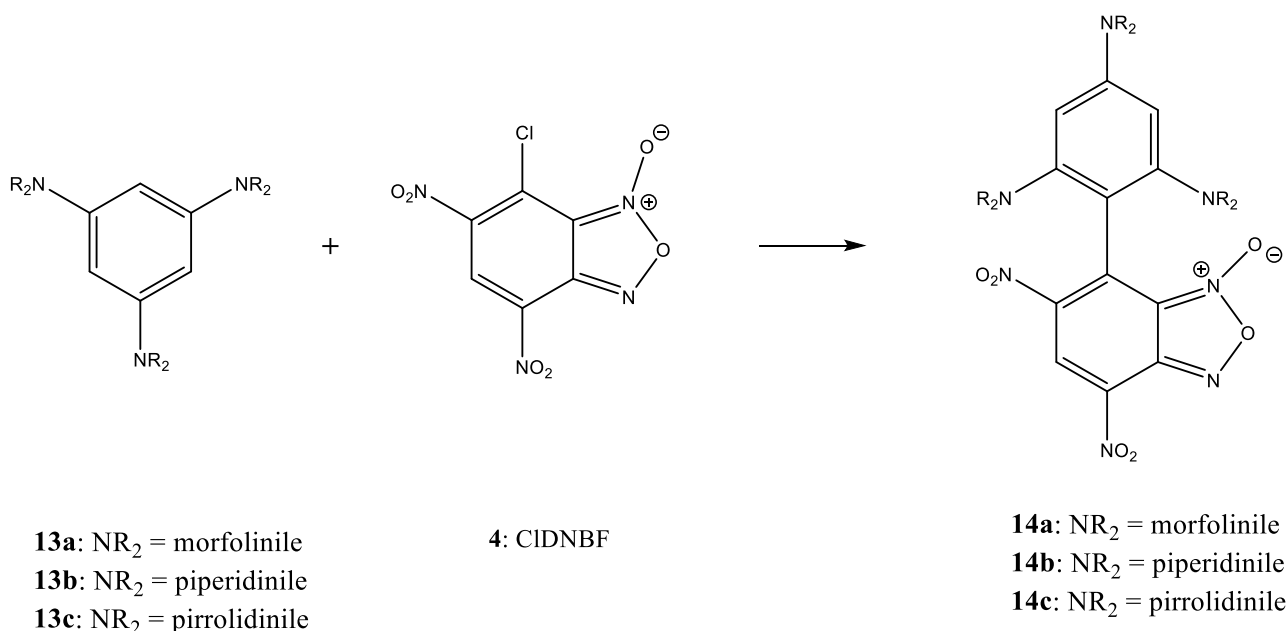
Questi risultati indicano che la presenza del secondo sostituito amminico in posizione 4 dell'anello tiazolico, come accade nel caso del 2,4-dipirrolidiniltiazolo, stabilizza la carica positiva sull'anello tiazolico al punto da rendere stabile l'intermedio di Wheland-Meisenheimer mentre la presenza del solo sostituito amminico in posizione 2 non permette tale stabilizzazione in nessuno dei tre casi considerati (WM1-3 Schema 31) ed il protone viene espulso, in tempi talmente rapidi da non permettere la individuazione dell'intermedio zwitterionico tramite spettroscopia NMR, generando l'intermedio M stabile.

3.2 Reazioni con nucleofili di matrice benzenica e derivati benzofurossanici

Questo paragrafo sarà suddiviso in sottosezioni a seconda del sistema elettrofilo/nucleofilo considerato.

3.2.1. Reazioni fra 7-cloro-4,6-dinitrobenzofurossano e derivati 1,3,5-triamminobenzenici

La reazione tra derivati triamminobenzenici e 7-cloro-4,6-dinitrobenzofurossano è stata condotta mescolando quantità equimolari di reagenti, in CHCl_3 , a temperatura ambiente e in presenza di una base per neutralizzare l'acido cloridrico che si sviluppa (Schema 32).



Schema 32: Reazione tra derivati triamminobenzenici 13a-c e CIDNBF.

In particolare, quando le reazioni sono state condotte in presenza di NaHCO_3 , la soluzione ha assunto immediatamente un colore verde scuro. I prodotti di sostituzione **14a** e **14b** sono ottenuti, dopo circa una ora, in alte rese dopo purificazione in colonna su gel di silice (**14a** resa del 90% e **14b** del 95%).

Quando le reazioni sono state condotte, invece, in presenza di Al_2O_3 basica al posto di NaHCO_3 , i prodotti sono stati ottenuti in basse rese, probabilmente a causa di adsorbimento sull'allumina o tramite reazione con essa.

I composti **14a** e **14b** sono stabili se conservati allo stato solido mentre, se tenuti in soluzione (CDCl_3 o CD_3CN), i loro spettri ^1H NMR, registrati dopo un giorno o più, mostrano la presenza di numerosi segnali dovuti a prodotti non identificati.

Al contrario, i loro sali sono stabili in soluzione per diversi giorni, conferma ottenuta dall'aggiunta ad una soluzione di cloroformio deuterato di **14a** di una quantità equimolare di acido picrico e monitorando i segnali NMR relativi al picrato.

Nel caso della reazione che porta a **14c**, lo spettro ^1H NMR del grezzo di reazione è risultato molto complesso per via della presenza di numerosi segnali derivanti da prodotti incogniti, ne consegue che il prodotto di reazione **14c** non è stato isolabile; la spiegazione può risiedere nell'elevata reattività dei due partners.

Dopo aver purificato e caratterizzato i prodotti **14a** e **14b**, si è deciso di monitorare la reazione in assenza di base.

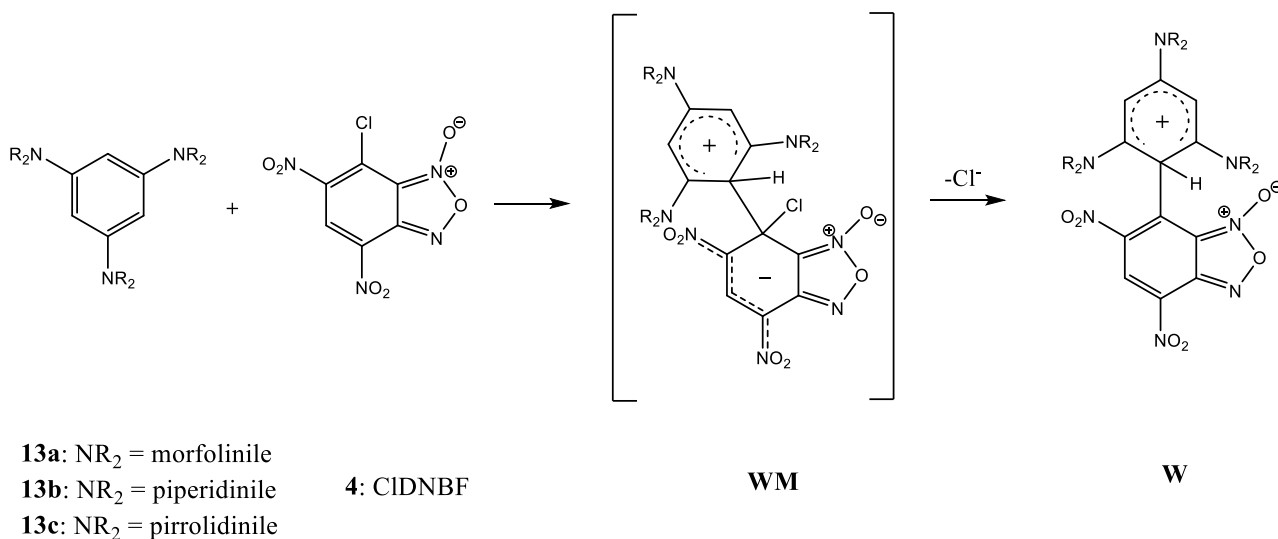
Quantità equimolari di **CIDNBF** sono fatte reagire rispettivamente con **13a** e **13b** in CDCl_3 a $25\text{ }^\circ\text{C}$ direttamente in tubo NMR: immediatamente dopo aver mescolato i reagenti, lo spettro ^1H NMR ha mostrato segnali relativi alle rispettive forme saline **14aH⁺Cl⁻** o **14bH⁺Cl⁻** che, dopo percolazione su gel di silice, hanno fornito le forme neutre **14a** e **14b**.

In passato, la reazione tra quantità equimolari di **13a-c** e 4-cloro-7-nitrobenzofurazano (**CINBZ**), in assenza di base, aveva dato i prodotti di sostituzione nucleofila aromatica⁴⁹ con rese rispettivamente del 18 e 60% dopo un tempo di reazione di 96 ore; la conversione molto più elevata qui riscontrata usando **CIDNBF** può essere spiegata considerando che questo elettrofilo possiede due gruppi nitro rispetto all'unico del **CINBZ** causando un incremento di elettrofilicità e quindi un più basso tempo di reazione (il confronto fra **CIDNBF** e **CINBZ** invece che con **CINBF** è lecito sulla base del fatto che in letteratura è stato riportato che i parametri di elettrofilicità per derivati furazanici e furossanici sono del tutto paragonabili).^{52,53}

Una volta ottenuti e caratterizzati i nuovi prodotti di sostituzione aromatica fra 7-cloro-4,6-dinitrobenzofuossano e i nucleofili **13a** e **13b**, la reazione è stata eseguita anche a bassa temperatura mescolando i prodotti direttamente nel tubo per spettroscopia NMR per verificare se fosse possibile eventualmente catturare qualche intermedio della reazione.

Consapevoli che, essendo presente sul **CIDNBF** un atomo di cloro come ottimo gruppo uscente, la possibilità di ottenere un intermedio di tipo **WM** isolabile sarebbe stato molto difficile, il nostro intento era quello di verificare se fosse possibile ottenere evidenze dell'intermedio di Wheland **W** (Schema 33) prodottosi dopo allontanamento dello ione cloruro.

Questo in linea di principio poteva essere possibile grazie all'abilità dei gruppi amminici di stabilizzare la carica positiva dell'intermedio, e corroborato dal fatto che un simile intermedio stabile era già stato isolato e caratterizzato dalla reazione tra **13c** e **CINBZ**.⁴⁹



Schema 33: Possibili intermedi della reazione fra derivati triamminobenzenici e CIDNBF.

La reazione tra **13a** e **4** è stata condotta a -75 °C in CD₂Cl₂: immediatamente dopo aver mescolato i reagenti, lo spettro ¹H NMR ha mostrato, nella regione aromatica, segnali riconducibili al sale del composto **14a** con la struttura mostrata in Figura 15.

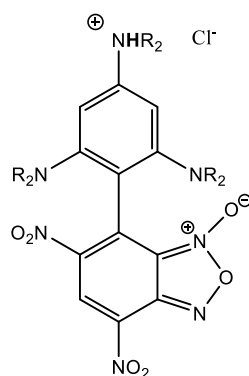


Figura 15. Sale derivante dalla protonazione del composto 14a.

Inoltre, quando il tubo NMR è stato estratto dal probe, sul fondo del tubo si è notata la presenza di un solido. Dopo filtrazione, esso è stato sciolto in CD₃CN ed i dati NMR ottenuti erano in accordo

con quelli della struttura rappresentata in Figura 15; la soluzione di questo composto, dopo percolazione attraverso Al_2O_3 , ha fornito un composto identificato come la forma neutra **14a**.

Nel caso della reazione tra **13b** e **4 (CIDNBF)** lo spettro ^1H NMR, registrato in CD_2Cl_2 a -60°C immediatamente dopo aver mescolato i reagenti, ha mostrato un set di segnali compatibile con quelli del sale cloridrato di **14b** ma, data la presenza di due diversi segnali per gli atomi di idrogeno sulla porzione triamminobenzenica, si è ipotizzata una struttura con il protone posizionato in orto al nuovo legame C-C (Figura 16).

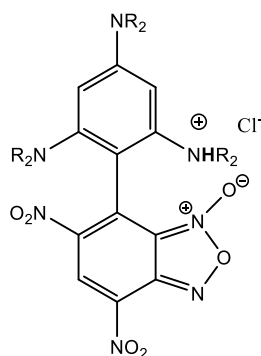


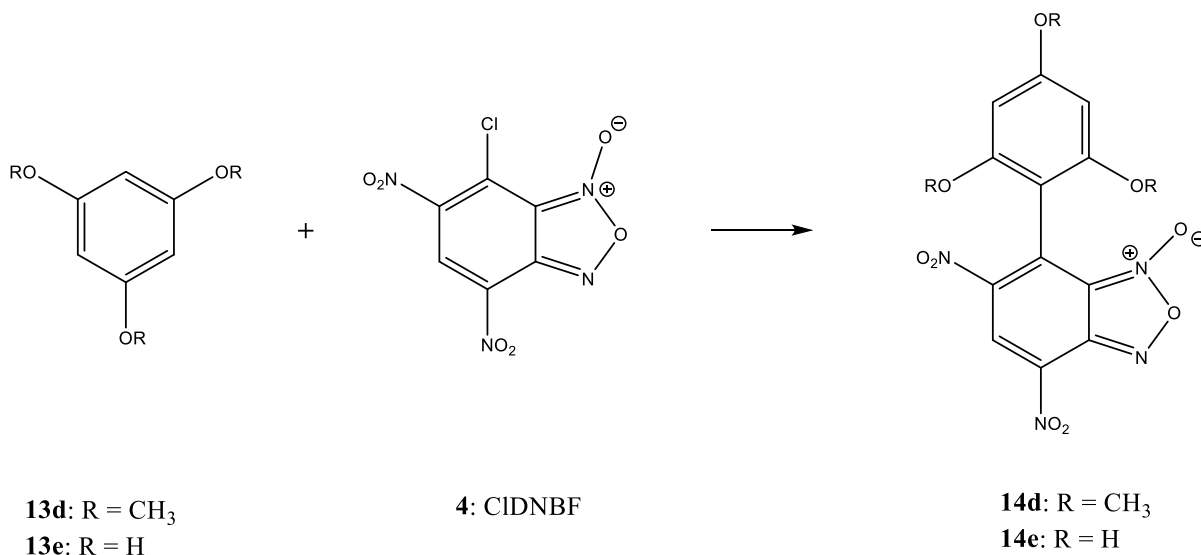
Figura 16. Sale derivante dalla protonazione del composto 14b.

3.2.2. Reazioni di 7-cloro-4,6-dinitrobenzofurossano con 1,3,5-trimetossibenzene e 1,3,5-triidrossibenzene

La reazione tra 1,3,5-trimetossibenzene (**13d**) e **CIDNBF** è stata condotta in CD_3CN , a temperatura ambiente, in rapporto equimolare tra i reagenti e monitorata attraverso ^1H NMR in tubo: dopo 15 minuti, il rapporto molare tra i reagenti e il prodotto di accoppiamento era 86:14 mentre dopo 24 ore era diventato 14:86; dopo purificazione cromatografica su colonna di gel di silice, il prodotto è stato ottenuto con una resa del 70%.

Nel caso della reazione tra floroglucinolo (1,3,5-triidrossibenzene, **13e**) e **CIDNBF** condotta nelle medesime condizioni del caso precedente (con il trimetossibenzene), lo spettro ^1H NMR ha mostrato, dopo 15 minuti un rapporto relativo molare fra i reagenti e il prodotto di accoppiamento di 70:30 che è diventato 21:79 dopo 5 ore mentre dopo 24 ore la conversione è risultata pressochè completa.

Le due reazioni sono mostrate nello Schema 34.



Schema 34: Reazione tra i 3-amminobenzeni derivati tiazolici e il CIDNBF.

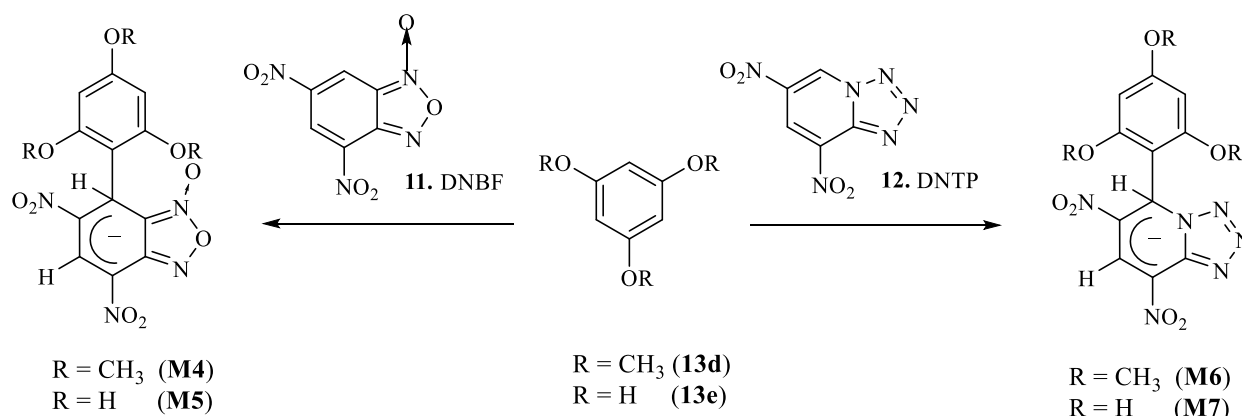
I risultati ottenuti rivelano che la reazione con floroglucino, rispetto a quella con 1,3,5-trimetossibenzene, avviene molto più facilmente e questo è imputabile alla maggiore nucleofilicità del floroglucino rispetto al trimetossibenzene, dovuta al miglior effetto elettrondonatore dei gruppi idrossilici rispetto ai quelli metossilici ($\sigma^+_{\text{OH}} = -0.92$, $\sigma^+_{\text{OMe}} = -0.78$).⁵⁴

Come prevedibile tenendo conto delle minori capacità elettrondonatrici dei gruppi idrossilici e metossilici rispetto a gruppi amminici⁵⁵, le reazioni fra **4** e **13d-e** sono risultate complete dopo un tempo molto più elevato di quelle fra **4** e **13a-c**.

3.2.3. Reazioni di 1,3,5-trimetossibenzene o 1,3,5-triidrossibenzene con 4,6-dinitrobenzofurossano (DNBF) o 4,6-dinitrotetrazolopiridina (DNTP)

In passato, nel gruppo di ricerca in cui è stato svolto questo lavoro di tesi, è stata studiata la reazione fra derivati 1,3,5-triamminobenzenici **13a-c** e 4,6-dinitrobenzofurossano (**DNBF**, **11**) o 4,6-dinitrotetrazolopiridina (**DNTP**, **12**) che ha portato alle prime evidenze sperimentali (mediante studi NMR) della formazione di intermedi di Wheland Meisenheimer²⁶ grazie alla combinazione di nucleofili in grado di stabilizzare la carica positiva in anello e di substrati superelettrofili con possibilità molto elevate di stabilizzare una carica negativa. Durante questo lavoro di tesi si è voluto estendere lo studio utilizzando come nucleofili 1,3,5-trimetossibenzene o 1,3,5-triidrossibenzene. Questi ultimi potevano presentare un comportamento diverso data la loro minore capacità donatrice di elettroni verso l'anello benzenico rispetto ai derivati triamminobenzenici.

La reazione (Schema 35) è stata condotta direttamente in tubo NMR fra quantità equimolari di reagenti mescolati a bassa temperatura (-30°C in CD₃CN o -80°C in CD₂Cl₂) e monitorata mediante analisi ¹H NMR. In entrambi i casi non è stata evidenziata presenza di intermedi di tipo **WM** ma quella di intermedi di Meisenheimer stabili che sono stati isolati e caratterizzati mediante esperimenti ¹H NMR, ¹³C NMR, DEPT, g-HSQC.



Schema 35. Intermedi di Meisenheimer formati dalla reazione di 13d-e con DNBF (11) o DNTP (12).

Durante lo studio, si è notato in tutti i casi che lo spettro ¹H-NMR registrato a bassa temperatura mostrava diverso chemical shift dei due segnali relativi agli atomi di idrogeno appartenenti all'anello benzenico; la non equivalenza di segnali si verificava anche per i due gruppi metilici degli intermedi **M4** e **M6**. Aumentando la temperatura del probe si osservava allargamento dei segnali fino a coalescenza e successivamente graduale restringimento degli stessi, un fenomeno ascrivibile al verificarsi, a bassa temperatura, di un impedimento rotazionale attorno al nuovo legame C-C formatosi. Dai dati ottenuti dagli spettri registrati a temperatura variabile e applicando la equazione di Eyring è stata calcolata la energia di attivazione del processo che ha dato valori compatibili con il verificarsi di un fenomeno di impedimento rotazionale; i dati ottenuti sono riportati nella Tabella 3.

Tabella 3. Valori di energia libera di attivazione per il processo rotazionale attorno al legame C-C degli intermedi di Meisenheimer M4-7

	ΔG^\ddagger (Kcal/mol)
M4	13.2 \pm 0.2
M5	13.2 \pm 0.2
M6	12.5 \pm 0.2
M7	12.4 \pm 0.2

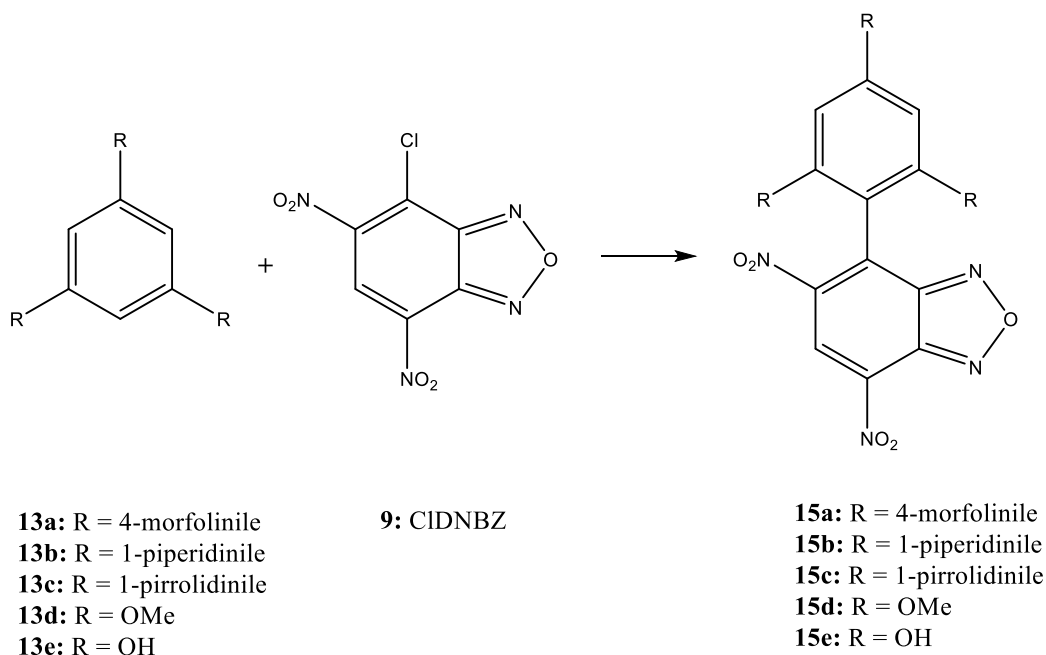
Dai dati riportati in tabella si nota come i valori del ΔG^\ddagger ottenuti siano molto simili, come atteso d'altra parte per fenomeni di tipo rotazionale; tuttavia si può notare che i valori dei parametri sembrano essere indipendenti dal tipo di nucleofilo ma siano praticamente uguali a due a due a seconda che l'elettrofilo sia **DNBF** o **DNTP** e leggermente inferiori in quest'ultimo caso.

Una possibile spiegazione potrebbe essere collegabile al fatto che nel caso del **DNBF** potrebbe verificarsi una interazione fra l'atomo di ossigeno in posizione 1 dell'anello furossanico e i gruppi idrossilici (legame a idrogeno) o metossilici (impedimento sterico) in orto alla posizione di legame C-C formatosi nella reazione.

3.3 Reazioni con nucleofili di matrice benzenica e derivati benzofurazanic

3.3.1 Reazioni fra 7-cloro-4,6-dinitrobenzofurazano (CIDNBZ) e derivati 1,3,5-triamminobenzenici e 1,3,5-triidrossibenzenici

Il progetto di studio ha previsto anche di ampliare le possibili combinazioni elettrofilo/nucleofilo e di utilizzare 7-cloro-4,6-dinitrobenzofurazano (**CIDNBZ**, **9**) e 4,6-dinitrobenzofurazano con gli stessi reagenti nucleofili aromatici al carbonio neutro visti in precedenza: 1,3,5-trimorfolinilbenzene, 1,3,5-tripiperidinilbenzene, 1,3,5-tripirrolidinilbenzene, 1,3,5-trimetossibenzene e floroglucinolo. (Schema 36).



Schema 36: Reazione tra i composti triamminobenzenici e CIDNBZ.

Le reazioni sono state condotte in CH_3CN in rapporto molare tra i reagenti 2:1 in favore dei benzeni trisostituiti a temperatura ambiente e sotto agitazione magnetica.

I prodotti **15a** e **15b** sono ottenuti dopo un tempo rispettivamente di 2 ore e 1 ora con rese del 75% per entrambi i prodotti.

Dagli spettri ^1H NMR in CDCl_3 del prodotto **15a** si nota la presenza nella zona aromatica di due singoletti: uno a 8.95 ppm attribuibile all'idrogeno furazanico in posizione 5; l'altro che si trova a 6.73 ppm. Il singoletto a 6.73 ppm che integra in maniera doppia rispetto all'idrogeno furazanico è relativo ai due idrogeni presenti sulla porzione triamminobenzenica, e sono rappresentati dallo stesso segnale in quanto tra il legame C-C appena formato è presente libera rotazione impedendo quindi la loro individuazione separatamente (sono equivalenti).

Nella zona alifatica dello spettro, invece, sono visibili seppur con qualche difficoltà tutti gli idrogeni alifatici relativi ai CH_2 delle tre morfoline legate al benzene.

Analoghi segnali sono stati ottenuti anche per **15b**.

Il prodotto **15c** è risultato estremamente instabile e non è stato possibile isolarlo.

I prodotti **15d** e **15e** sono ottenuti rispettivamente dopo 24 e 48 ore con rese rispettivamente del 95 e 86%. Dallo spettro ^1H NMR in CD_3CN (Figura 17), del prodotto contenente i tre gruppi metossilici (**15d**), si nota la presenza nella zona aromatica di due singoletti: uno a 8.93 ppm attribuibile all'idrogeno furazanico in posizione 5 e un altro a 6.40 ppm risalente ai due idrogeni sul benzene in posizione meta al nuovo legame C-C.

Lo spettro ^1H NMR in CD_3CN (Figura 18), del prodotto **15e**, mostra alcune similitudini con lo spettro discusso in precedenza, in quanto sono presenti due singoletti: uno a circa 8.92 ppm che integra 1 (idrogeno del furazano in posizione 5) e l'altro a 6.10 ppm integrante per due idrogeni sul benzene in meta al nuovo legame C-C.

Oltre a questi è presente nel grezzo un altro singoletto allargato a circa 7.60 ppm che integra 3, attribuibile agli idrogeni dei gruppi idrossilici sul benzene.

Nel tentativo di purificare **15e** (che risultava contenente anche **13e**), mediante lavaggio del grezzo con CH_2Cl_2 , data la solubilità del prodotto in questo solvente e non del floroglucino di partenza, si è notato, dopo purificazione, uno sdoppiamento del segnale allargato (relativo ai 3 idrogeni idrossilici) in due segnali più stretti, i quali integrati singolarmente e sommati portavano circa allo stesso risultato visto nel caso del segnale unico.

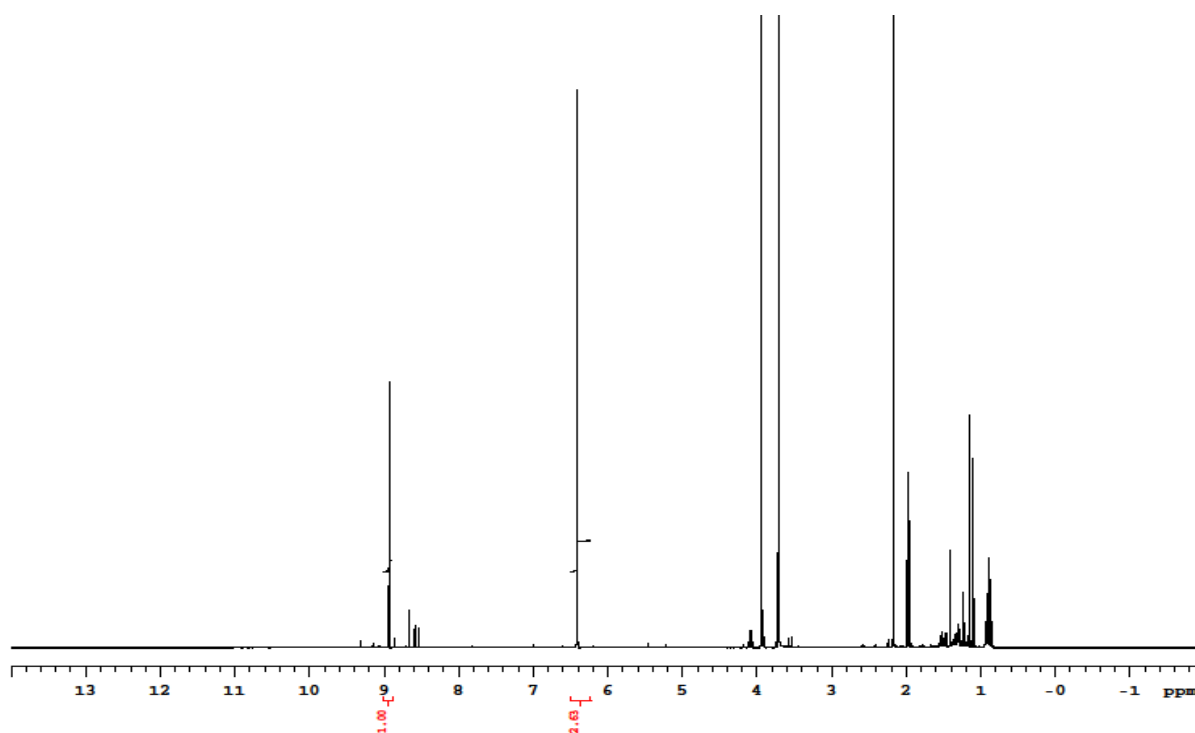


Figura 17. Spettro ^1H NMR (300.0 MHz) in CD_3CN a 25°C del composto **15d**.

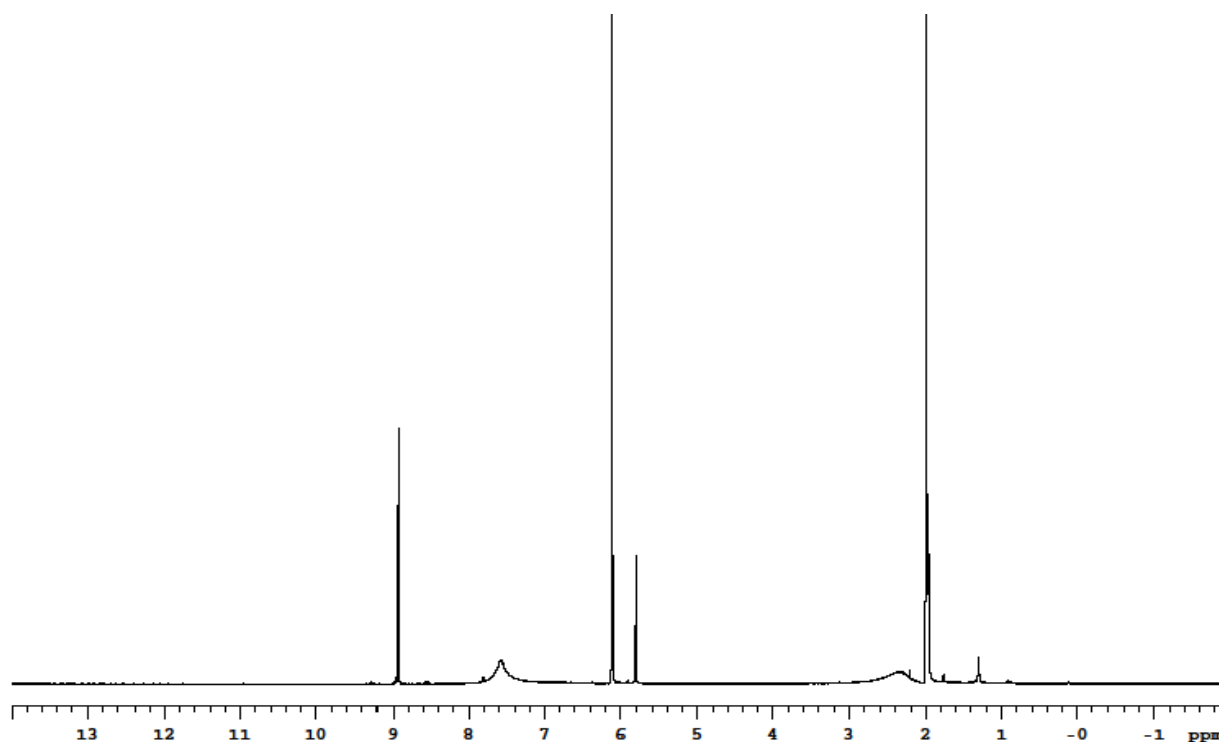


Figura 18. Spettro ^1H NMR (300.0 MHz) in CD_3CN a 25°C del composto **15e.**

Gli spettri al ^{13}C NMR dei due composti **15d** e **15e** (Figura 19 e Figura 20) mostrano nella parte sinistra dello spettro 10 segnali a circa le stesse frequenze, indicando una stessa struttura di base sostituenti benzenici esclusi. Nel caso del prodotto **15d**, a causa della libera rotazione del legame C-C tra il benzene e il sostituente in posizione 7 al furazano, è visibile un unico segnale a 92.4 ppm relativa ai CH sull'anello benzenico e i 2 segnali a 56.6 e 56.4 ppm relativi ai gruppi metossilici in posizione orto e para rispetto al nuovo legame C-C formatosi.

Un'ulteriore conferma si è ottenuta anche attraverso DEPT 1.5 (CH e CH_3 segnali positivi, CH_2 segnali negativi). Gli spettri del DEPT sono mostrati in Figura 21 e Figura 22.

In Figura 22, i segnali dello spettro DEPT sono in realtà 3: uno a 127 ppm e due molto vicini a 95 ppm, di quest'ultimi uno dei due in rapporto decisamente superiore ovvero il segnale minoritario è dovuto a presenza del reagente di partenza.

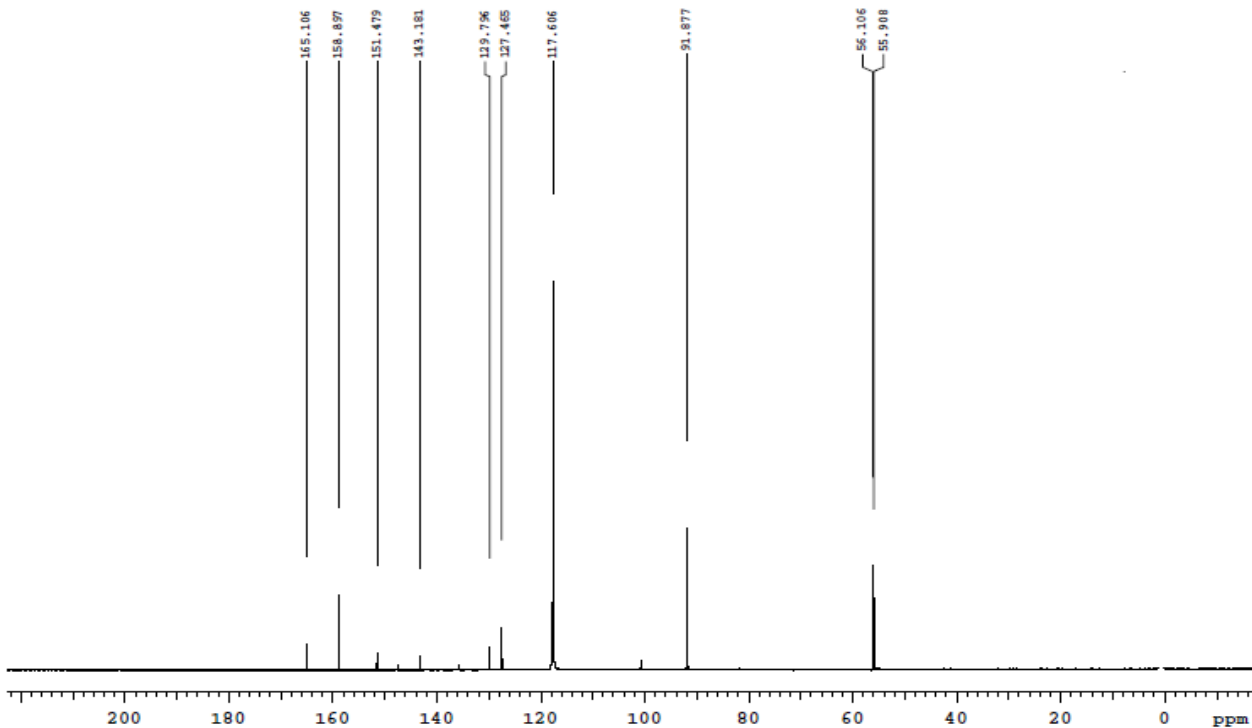


Figura 19. Spettro ^{13}C NMR (399.9 MHz) in CD_3CN a 25°C del composto 15d.

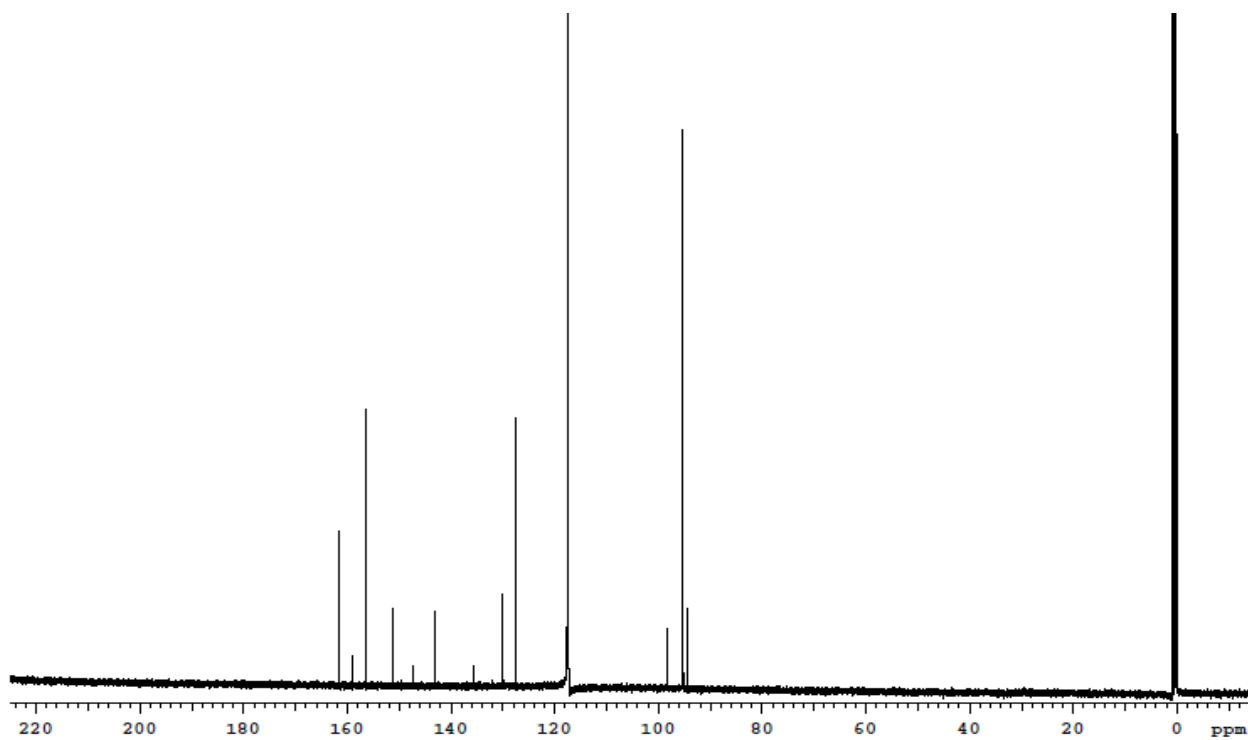


Figura 20. Spettro ^{13}C NMR (599.7 MHz) in CD_3CN a 25°C del composto 15e.

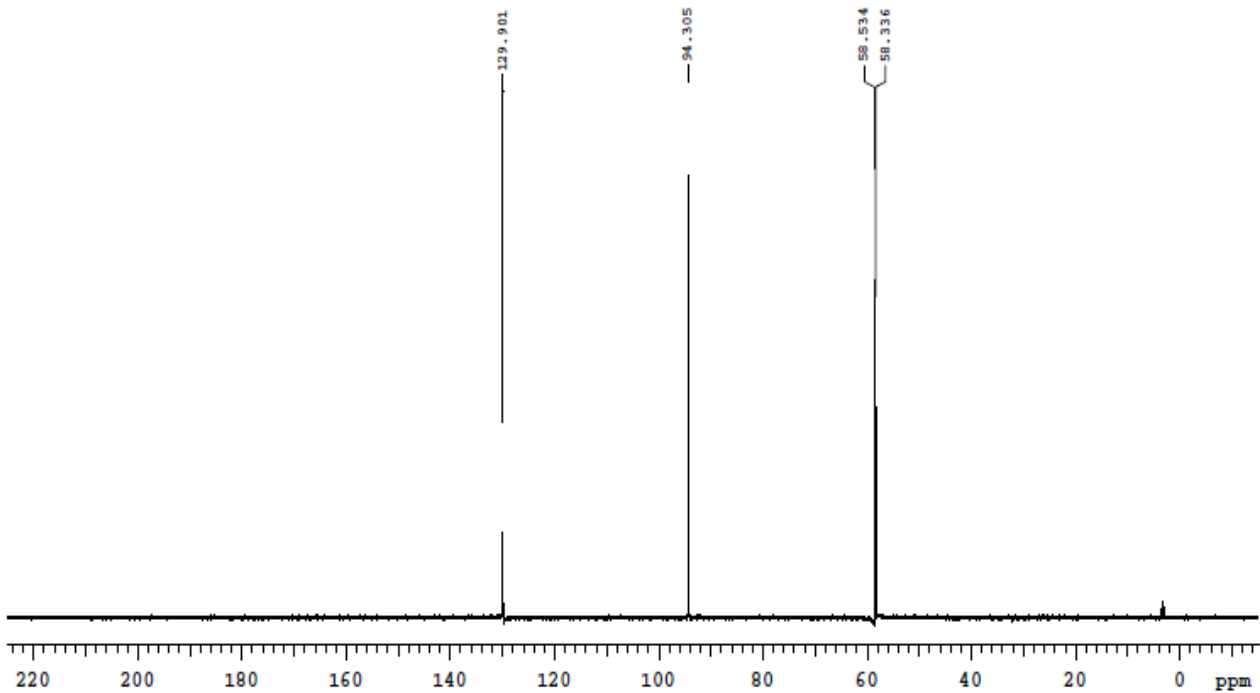


Figura 21. Spettro DEPT 1.5 ^{13}C NMR (399.9 MHz) in CDCl_3 a 25°C del composto 15d.

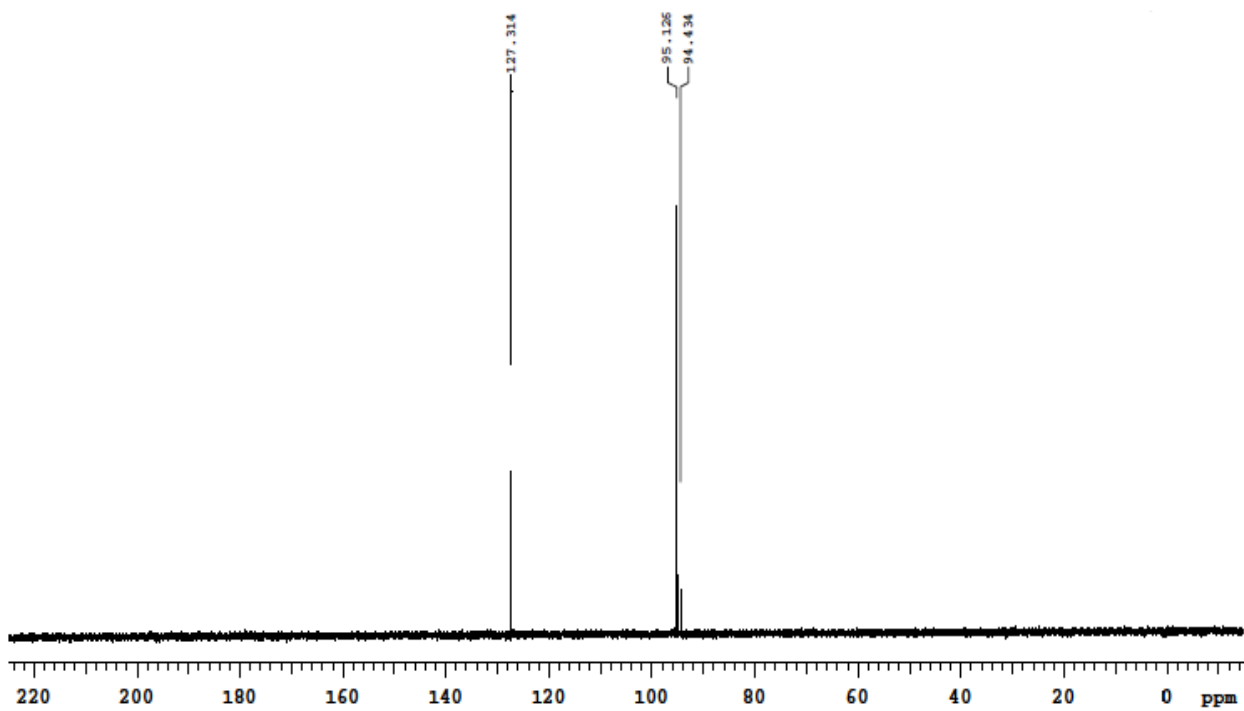
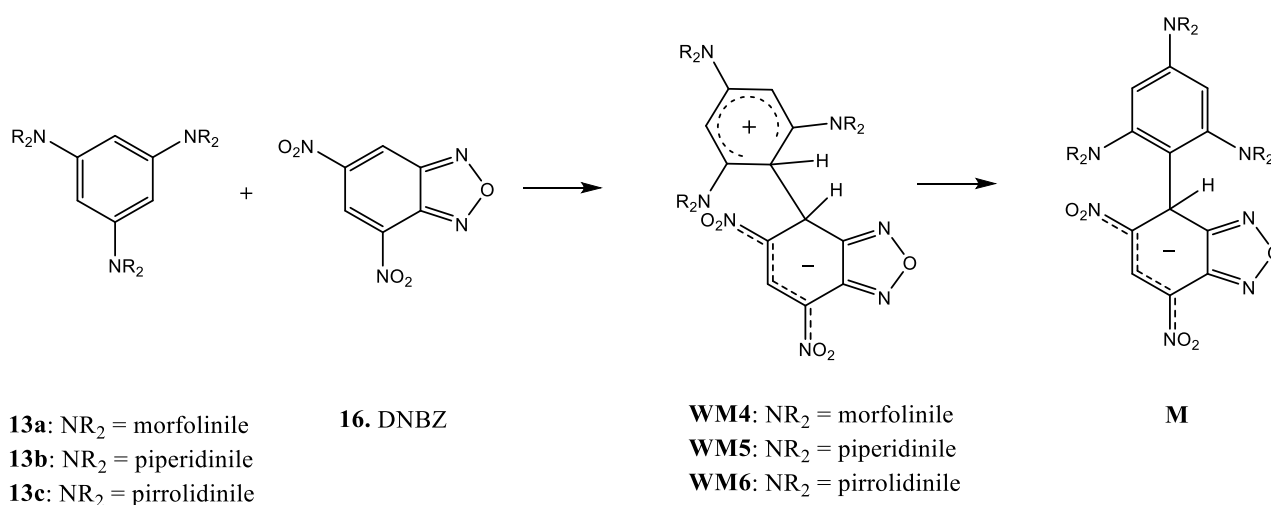


Figura 22. Spettro DEPT 1.5 ^{13}C NMR (599.7 MHz) in CDCl_3 a 25°C del composto 15e.

3.3.2. Reazioni fra 4,6-dinitrobenzofurazano (DNBZ) e 1,3,5-trimetossibenzene o 1,3,5-triidrossibenzene

In precedenza la reazione fra **DNBZ** e derivati 1,3,5-triamminobenzenici **13a-c**⁵⁶ condotta direttamente in tubo per spettroscopia NMR a bassa temperatura ha dato evidenze di formazione dei corrispondenti intermedi di Wheland Meisenheimer **WM4-6** (Schema 37) sufficientemente stabili da essere individuati e caratterizzati mediante spettroscopia NMR.



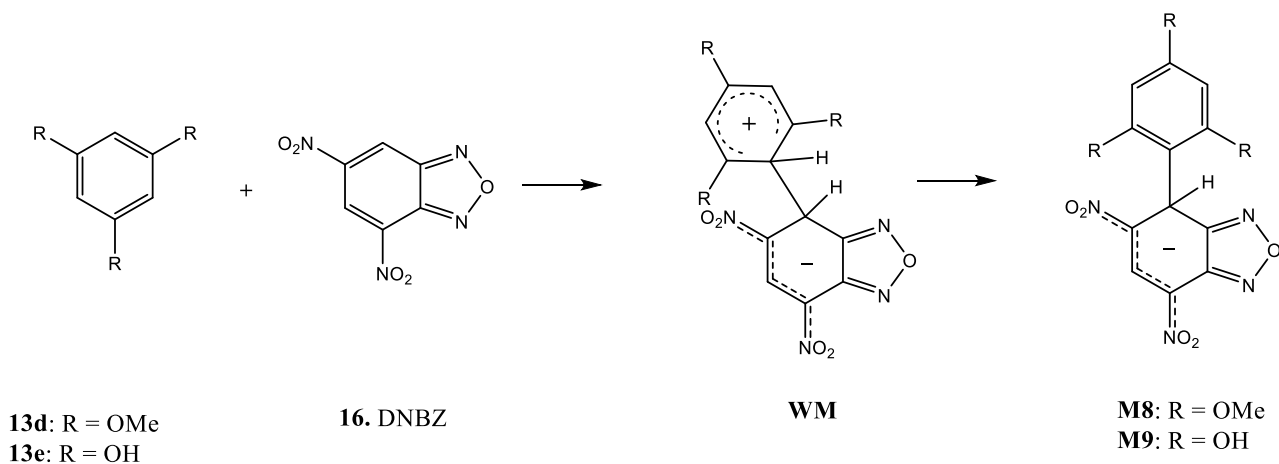
Schema 37. Intermedi di Wheland-Meisenheimer formati dalla reazione fra 13a-c con DNBZ (16).

Analogamente a quanto riportato in un precedente paragrafo, in questo lavoro di tesi si è voluto verificare anche il comportamento del **DNBZ (16)** con 1,3,5-trimetossibenzene e floroglucinolo, reagenti nucleofili aromatici al carbonio neutro meno attivati dei composti **13a-c**.

Perciò la reazione fra **DNBZ** e questi substrati è stata condotta in tubo NMR mescolando quantità equimolari dei due reagenti a -50°C in CDCl₃ a -80°C in acetone deuterato rispettivamente per la reazione con 1,3,5-trimetossibenzene e floroglucinolo.

Immediatamente dopo il mescolamento a basse temperature nello spettro ¹H NMR erano presenti i segnali dei reagenti e altri segnali compatibili con la presenza di un intermedio di tipo Meisenheimer.

Lo schema della reazione è mostrato di seguito (Schema 38).



Schema 38. Intermedi di Meisenheimer formati dalla reazione fra 13d-e con DNBZ (16).

Questi risultati sono in linea con quelli già descritti nel paragrafo precedente per la reazione di **13d** e **13e** con **DNBF** e confermano la necessità di avere reagenti nucleofili contenenti sull'anello benzenico gruppi in grado di stabilizzare notevolmente la carica positiva del complesso di Wheland per poter ottenere intermedi di tipo **WM** sufficientemente stabili da poter essere isolati e caratterizzati.

Passando da derivati 1,3,5-triamminobenzenici a derivati 1,3,5-triidrossibenzenici la capacità di stabilizzare la carica positiva dei complessi di Wheland diminuisce al punto tale da non permettere un tempo di vita sufficiente all'intermedio **WM** per essere caratterizzato.

4. CONCLUSIONI

In questo lavoro di tesi sono state prese in considerazione le reazioni di accoppiamento carbonio-carbonio fra elettrofilo costituiti da composti eterociclici aromatici a 10 elettroni pi-greco e nucleofili aromatici al carbonio neutro.

I substrati elettrofilo considerati sono stati: 7-cloro-4,6-dinitrobenzofurazano (**CIDNBZ**), 7-cloro-4,6-dinitrobenzofurossano (**CIDNBF**), 4,6-dinitrobenzofurazano (**DNBZ**), 4,6-dinitrobenzofurossano (**DNBF**) e 4,6-dinitrotetrazolopiridina (**DNTP**) mentre come substrati nucleofili sono stati utilizzati: 2-morfoliniltiazolo, 2-piperidiniltiazolo, 2-pirrolidiniltiazolo, 1,3,5-(*N*-morfolinil)benzene, 1,3,5-(*N*-piperidinil)benzene, 1,3,5-(*N*-pirrolidinil)benzene, 1,3,5-trimetossibenzeno e 1,3,5-triidrossibenzeno (o floroglucino).

Dalle reazioni di 7-cloro-4,6-dinitrobenzofurazano e 7-cloro-4,6-dinitrobenzofurossano con 1,3,5-(*N*-morfolinil)benzene, 1,3,5-(*N*-piperidinil)benzene, 1,3,5-trimetossibenzeno e floroglucino sono stati ottenuti, con buone rese, i corrispondenti prodotti di sostituzione aromatica che saranno in futuro impiegati in studi di tipo applicativo.

Le reazioni fra 4,6-dinitrobenzofurossano (**DNBF**), 4,6-dinitrobenzofurazano (**DNBZ**), e 4,6-dinitrotetrazolopiridina (**DNTP**) condotte direttamente in tubo per spettroscopia NMR a bassa temperatura (-30°C in CD_3CN o -80°C in CD_2Cl_2) hanno permesso la individuazione degli intermedi di Meisenheimer ma non hanno dato evidenze dei corrispondenti precursori ovvero dei complessi zwitterionici di Wheland Meisenheimer. Al contrario, in passato, questi ultimi erano stati individuati e caratterizzati quando il **DNBF**, il **DNBZ** o la **DNTP** erano stati fatti reagire con 1,3,5-(*N*-morfolinil)benzene, 1,3,5-(*N*-piperidinil)benzene, e 1,3,5-(*N*-pirrolidinil)benzene a bassa temperatura. Il fatto che, usando come nucleofili derivati 1,3,5-triidrossibenzenici, siano stati individuati e caratterizzati solamente gli intermedi di Meisenheimer, è razionalizzabile considerando la minor capacità elettrondonatrice (e quindi stabilizzante della carica positiva di intermedi di Wheland) dei sostituenti all'ossigeno rispetto a quelli all'azoto.

Le reazioni fra 7-cloro-4,6-dinitrobenzofurossano e i derivati amminotiazolici hanno dato, inaspettatamente, una miscela di due prodotti isomerici aventi il sostituente benzofurossanico legato al carbonio 5 del nucleo tiazolico. L'ipotesi avanzata per spiegare la loro formazione è stata quella del verificarsi di due possibili meccanismi alternativi ovvero un riarrangiamento 1-ossido/3-ossido dell'anello furossanico o un riarrangiamento di Boulton-Katritzki. Per individuare la struttura dei due isomeri e il meccanismo della loro formazione la reazione fra **CIDNBF** e 2-pirrolidiniltiazolo è stata condotta in diverse condizioni sperimentali (temperatura, solvente) direttamente in tubo per

spettroscopia NMR. Inoltre per definire la struttura dei due isomeri, questi sono stati ridotti ottenendo un unico derivato benzofurazanico che ha mostrato le stesse caratteristiche chimico-fisiche del composto derivante dalla reazione fra **CIDNBZ** e 2-pirrolidiniltiazolo. L'analisi comparata dei dati ottenuti fa propendere (ulteriori indagini sono in corso) per il verificarsi di un riarrangiamento 1-ossido/3-ossido, di cui esistono pochi esempi in letteratura.

5. PARTE SPERIMENTALE

5.1 Note generali

Gli spettri ^1H NMR e ^{13}C NMR sono stati registrati mediante spettrometri Inova 300, Mercury 400 e Inova 600 (rispettivamente 300.0, 399.9 e 599.7 MHz per ^1H NMR e 75.4, 100.6 e 150.8 MHz per ^{13}C NMR) in CD_3CN , CDCl_3 , DMSO-d_6 , $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$. 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 $\delta = 1.96, 7.26, 2.49, 2.10$ ppm relativamente a ^1H NMR in CD_3CN , CDCl_3 , DMSO-d_6 , $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ e $\delta = 118.6, 77.2, 39.5$ e 30.2 ppm relativamente a ^{13}C NMR in CD_3CN , CDCl_3 , DMSO-d_6 , CD_3COCD_3 .

Gli spettri ESI-MS (elettronebulizzazione, electrospray) sono stati registrati con un apparecchio WATERS 2Q 4000 e, nel caso di spettri ESI-HRMS, con la tecnica LC-ESI/QqToF (cromatografia liquida abbinata alla spettrometria di massa con sorgente di ionizzazione ESI e con analizzatore di ioni Q-TOF (quadrupolo-tempo di volo). È stato utilizzato in questo ultimo uno strumento Agilent Technologies Modello 6520 Accurate-Mass Q-TOF LC/MS. La cromatografia liquida è stata effettuata utilizzando una colonna ZORBAX C-18, 30 mm, diametro interno 2.1 mm, utilizzando come fase mobile sistema di solventi H_2O (con 0.1% di acido formico) / CH_3CN , gradiente 10-90, flusso 0.15 mL/min. Le analisi GC-MS sono state condotte utilizzando un gas cromatografo Hewlett-Packard (HP) 5890 direttamente interfacciato a detector di massa Agilent 5970, in alcuni casi non sono stati riportati i dati di massa in quanto lo strumento era in attesa di riparazione. 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 .

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-Alufohlen-Kieselgel). I solventi e i reagenti utilizzati, dove non altrimenti specificato, sono prodotti commerciali provenienti da Aldrich o Fluka.

I composti **13a-c**²⁶ e CIDNBF, DNBF²⁶, DNTP²⁷ e DNBZ⁵⁷ sono stati preparati come riportati in letteratura.

5.2 Sintesi dei derivati 2-amminotiazolici

5.2.1 Procedura per la preparazione dei 2-di(alchilammino)tiazoli

Si prelevano 0.56 mL (6.22 mmol) di 2-bromotiazolo e si uniscono in un pallone con 5 mL di uno dei 3 composti eterociclici: morfolina, piperidina e pirrolidina, notando fin da subito evoluzione di gas. La reazione viene condotta a riflusso sotto agitazione magnetica.

La conversione dei reagenti viene monitorata tramite TLC (miscela eluente: etere etilico/etere di petrolio in proporzione 8:2; prodotti con $R_f = 0,45$) e tramite analisi GC-MS ($t_r = 8.70$ min).

Dopo 24, 4 e 2 ore, rispettivamente per morfolina, piperidina e pirrolidina, si porta a secco il prodotto, tramite rotavapor, che si isola 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 a secco 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 (temperature di ebollizione rispettivamente 61 e 41 °C).

Infine si allontanano le ultime tracce di solvente alla pompa ad alto vuoto.

Il prodotto si presenta come un solido marroncino con rese del 90, 95 e 98 % rispettivamente per la sostituzione con morfolina, piperidina e pirrolidina.

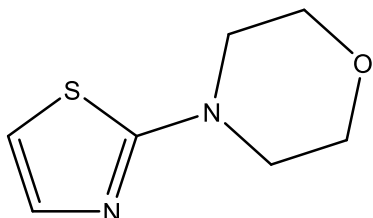
Per mantenerlo meglio si conserva in freezer e/o al riparo da radiazioni luminose.

I composti **3a-c**, noti in letteratura, e i loro dati chimico-fisici sono in accordo con quelli riportati in letteratura.^{58,59,39}

5.2.2 Dati chimico-fisici

- 4-(thiazol-2-yl)morpholine (3a)⁵⁷

a) **Struttura:**



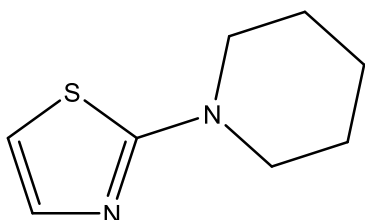
b) **Aspetto:** solido marroncino

c) **Resa:** 93%

d) **¹H NMR:** (300 MHz, CDCl₃, 25°C) δ, ppm: 3.44-3.50 (m, 4 H), 3.79-3.85 (m, 4 H), 6.61 (d, *J* = 3.65 Hz, 1 H), 7.22 (d, *J* = 3.65 Hz, 1 H).

- 2-(piperidin-1-yl)thiazole (3b)⁵⁸

a) **Struttura:**



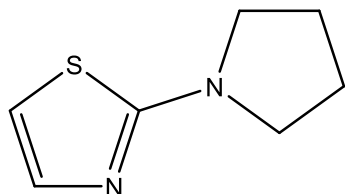
b) **Aspetto:** solido marroncino

c) **Resa:** 95%

d) **¹H NMR:** (300 MHz, CDCl₃, 25°C) δ, ppm: 7.17 (d *J* = 2.5 Hz, 1 H), 6.51 (d *J* = 2.5 Hz, 1 H), 3.53-3.40 (m, 4 H), 1.76-1.58 (m, 6 H).

- 2-(pyrrolidin-1-yl)thiazole (3c)³⁹

a) **Struttura:**



b) **Aspetto:** solido marroncino

c) **Punto di fusione:** 42,6-44,9°C (dec.)

d) **Resa:** 98%

e) **¹H-NMR:** (399.9 MHz, CDCl₃, 25°C) δ, ppm: 7.18 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 6.44 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H), : 3.46 (t, *J* = 6.6 Hz, 4 H), 2.03 (t, *J* = 6.6 Hz, 4 H).

f) **¹³C NMR:** (100.6 MHz, CDCl₃, 25°C) δ, ppm: 25.67, 49.51, 105.63, 139.86, 168.36.

g) **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%).

5.3 Reazioni fra derivati 2-amminotiazolici e CIDNBF

5.3.1 Procedura per la preparazione dei

7-(2-dialchilammino tiazoli)-4,6-dinitrobenzo[1,2,5]oxadiazole 1-oxide.

23 mg (0.088 mmol) di CIDNBF sono posti in un pallone e sciolti in 7 mL di acetonitrile, a questi vengono aggiunti 30 mg di **3a-c** (0.177, 0.179, 0.195 mmol rispettivamente di morfoliniltiazolo, piperidiniltiazolo e pirrolidiniltiazolo); la soluzione si colora subito di blu.

La reazione viene condotta a temperatura ambiente e sotto agitazione magnetica.

La conversione dei reagenti viene monitorata tramite TLC (miscela eluente: CH₂Cl₂:acetato di etile in proporzione 9:1)

Dopo 24, 12 e 4 ore, rispettivamente nel caso di **3a**, **3b** e **3c**, si concentra, tramite rotavapor, e il grezzo ottenuto è sottoposto a cromatografia su colonna di gel di silice, con miscela eluente 100% CH₂Cl₂ fino alla discesa della prima goccia di colore blu attribuibile al presunto prodotto di reazione, dopodichè si eluisce con la stessa miscela utilizzata per la TLC.

Le frazioni contenenti il prodotto vengono raccolte e concentrate al rotavapor.

Infine si allontanano le ultime tracce di solvente alla pompa ad alto vuoto.

Il prodotto si presenta come un solido verde scuro con rese del 24, 29 e 56 % rispettivamente per le reazioni effettuate con **3a**, **3b** e **3c** sostituzione con morfolina, piperidina e pirrolidina.

Per mantenerlo meglio si conserva al riparo da radiazioni luminose.

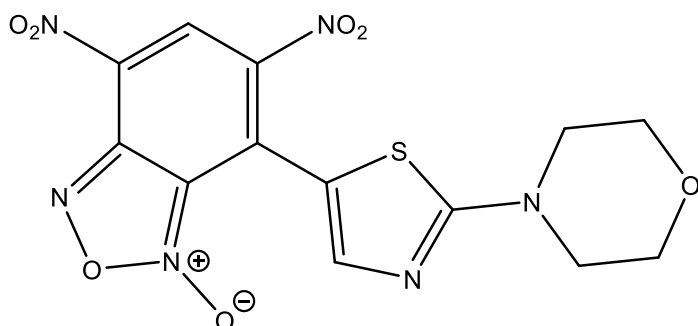
L'analisi NMR del prodotto ottenuto dopo cromatografia indica la presenza di due specie che l'analisi di massa conferma essere due isomeri strutturali.

5.3.2 Dati chimico-fisici

- 7-(2-morpholinothiazol-5-yl)-4,6-dinitrobenzo[c][1,2,5]oxadiazole 1-oxide (5a)

Di seguito viene indicata una delle due strutture isomeriche ottenute; al momento non è possibile attribuire con certezza la struttura esatta dell'altra.

a) **Struttura:**



b) **Aspetto:** solido blu scuro

c) **Resa:** 24%

d) **¹H-NMR:** (399.9 MHz, CDCl₃, 25°C) δ, ppm (Miscela di due isomeri in rapporto relativo circa uguale, pertanto non distinguibili): 8.69 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 3.89-3.84 (m, 8 H), 3.78-3.74 (m, 4 H), 3.71-3.67 (m, 4 H).

¹H-NMR: (300 MHz, CD₃CN, 25°C) δ, ppm (Miscela di due isomeri a (maggioritario, 67%) e b (minoritario, 33%): 8.73 (s, 1 H, a), 8.47 (s, 1 H, b), 8.32 (s, 1 H, b), 7.71 (s, 1 H, a), 3.85-3.75 (m, 8 H, a + b), 3.67-3.59 (m, 8 H, a + b).

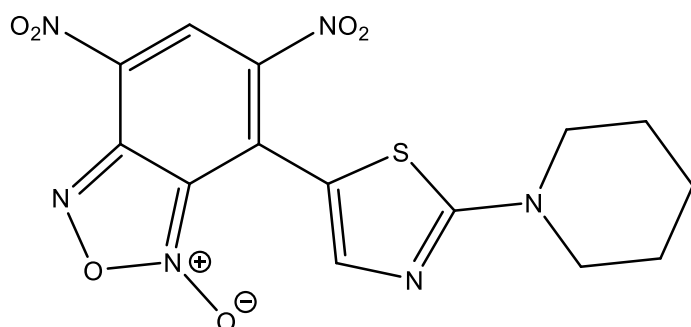
e) **¹³C NMR:** (150.8 MHz, CDCl₃, 25°C) δ, ppm (dati selezionati): 176.2, 176.1, 155.1 (CH), 152.4 (CH), 151.3, 144.8, 139.5, 132.4, 128.1 (CH), 125.2, 124.8, 124.4 (CH), 113.7, 113.5, 108.8, 106.0, 66.2 (OCH₂), 66.1(OCH₂), 49.1(NCH₂), 48.9(NCH₂).

f) **ESI-MS** (m/z): 393 (M-H)⁻

• **4,6-dinitro-7-(2-(pipe ridin-1-yl)thiazol-5-yl)benzo[c][1,2,5]oxadiazole 1-oxide (5b)**

Di seguito viene indicata una delle due strutture isomeriche ottenute; al momento non è possibile attribuire con certezza la struttura esatta dell'altra.

a) Struttura:



b) Aspetto: solido blu notte

c) Resa: 29%

d) $^1\text{H NMR}$: (599.7 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ , ppm: (Miscela di due isomeri a (maggioritario, 56%) e b (minoritario, 44%): 8.79 (s, 1 H, a), 8.71 (s, 1 H, b), 8.29 (s, 1 H, a), 7.94 (s, 1 H, b), 3.80-3.73 (m, 4 H, b), 3.73-3.68 (m, 4 H, a), 1.83-1.73 (m, 12 H, a +b).

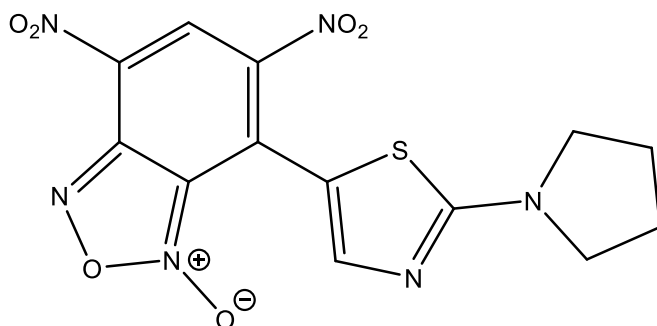
e) $^{13}\text{C NMR}$: (150.8 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ , ppm: (150.8 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ , ppm: 176.3, 176.0, 157.3 (CH), 155.4 (CH), 151.5, 145.2, 138.6, 138.0, 130.4, 128.9 (CH), 128.1, 125.6, 125.14, 125.11 (CH), 114.0, 113.5, 109.6, 106.1, 50.7 (NCH_2 , 2 segnali sovrapposti), 25.6 (NCH_2CH_2), 24.0 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 23.9 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

f) ESI-HRMS: 393.0632 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

• **4,6-dinitro-7-(2-(pyrrolidin-1-yl)thiazol-5-yl)benzo[c][1,2,5]oxadiazole 1-oxide (5c)**

Di seguito viene indicata una delle due strutture isomeriche ottenute; al momento non è possibile attribuire con certezza la struttura esatta dell'altra.

a) Struttura:



b) Aspetto: solido verde scuro lucente

c) Resa: 56%

d) $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ , ppm (Miscela di due isomeri a (maggioritario, 59%) e b (minoritario, 41%): 8.73 (s, 1 H, a), 8.66 (s, 1 H, b), 8.35 (s, 1 H, a), 7.90 (s, 1 H, b), 4.00-3.35 (m, 8 H, a+b), 2.27-2.03 (m, 8 H, a+b). $^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CD_3CN , 25°C) δ , ppm (Miscela di due isomeri a (maggioritario, 56%) e b (minoritario, 44%): 8.63 (s, 1 H, a), 8.56 (s, 1 H, b), 8.25 (s, 1 H, b), 7.80 (s, 1 H, a), 3.72-3.33 (m, 8 H, a + b), 2.14-1.94 (m, 8 H, a +b).

e) $^{13}\text{C NMR}$: (150.8 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ , ppm: 173.0, 172.9, 157.0 (CH), 155.1 (CH), 151.5, 145.2, 138.8, 138.1, 130.6, 128.9 (CH), 128.2, 125.8, 125.2, 125.1 (CH), 114.1, 113.5, 109.5, 106.2, 50.8 (NCH_2 , 2 segnali larghi sovrapposti), 29.9 (NCH_2CH_2), 25.8 (NCH_2CH_2).

f) ESI-HRMS: 379.0466 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5.4 Reazioni fra derivati 2-amminotiazolici e CIDNBZ

5.4.1 Procedura di nitratura del CINBZ (6) a CIDNBZ (9)

In un pallone a tre colli immerso in un bagno di ghiaccio, provvisto di termometro e agitatore magnetico, vengono introdotti 0.5 g di 4-cloro-7-nitrobenzofurazano (**CINBZ**) sciolti in 7 mL di H₂SO₄ concentrato (96%). Sulla miscela viene fatta gocciolare lentamente una soluzione di 0.75 mL di HNO₃ concentrato (65%) e 2 mL di H₂SO₄ concentrato.

La temperatura della reazione viene mantenuta a 0°C durante la lenta aggiunta della soluzione costituita dai due acidi concentrati.

Terminata questa operazione, la temperatura un po' si alza per via dell'esotermicità della reazione, si lascia nuovamente raffreddare fino a 0 °C e si riscalda successivamente fino a 40 °C e si lascia a riposo per 12 ore alla medesima temperatura.

Finita la reazione si riempie un becker di ghiaccio e si unisce il contenuto del pallone, aspettando la completa dissoluzione del ghiaccio.

In seguito si filtra tramite buchner, lavando più volte il solido con acqua distillata fino a quando il pH delle acque di lavaggio non risulta essere neutro testimoniando la completa scomparsa di acido.

Infine si essicca il solido e si analizza tramite NMR, i cui dati sono in accordo con quelli della letteratura.⁶⁰

5.4.2 Procedura per la preparazione dei

7-(2-dialchilammino tiazoli)-4,6-dinitrobenzo[1,2,5]oxadiazole

18 mg (0.074 mmol) di **CIDNBZ** sono posti in un pallone e sciolti in 9 mL di acetonitrile, a questi vengono aggiunti 28 mg di **3a** (0.165, 0.167, 0.182 mmol rispettivamente per morfoliniltiazolo, piperidiniltiazolo e pirrolidiniltiazolo); la soluzione si colora subito di blu.

La reazione viene condotta a temperatura ambiente e sotto agitazione magnetica.

La conversione dei reagenti viene monitorata tramite TLC (eluente: CH₂Cl₂).

Inizialmente si erano fatte prove alla TLC anche con miscele etere etilico: etere petrolio 8:2 ma non si era ottenuti risultati soddisfacenti. È stato inoltre notato che in colonna cromatografica aggiungendo alla soluzione eluente di CH₂Cl₂, etilacetato in rapporto 9:1 in favore del CH₂Cl₂, si osserva una velocissima discesa del colore blu attribuito al prodotto di sostituzione.

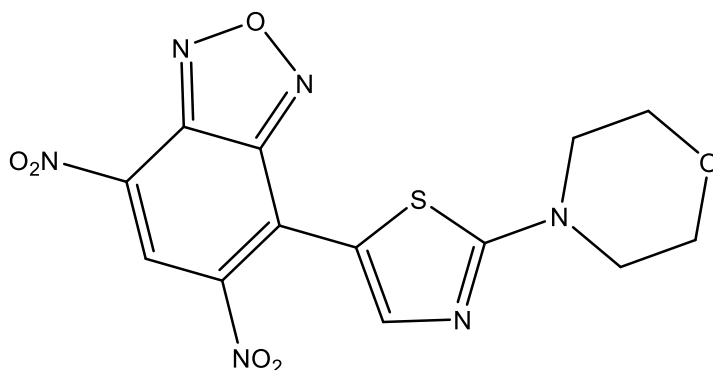
Tramite NMR si vede come la rapida discesa porti con se anche reagenti non convertiti e altri sottoprodotti, portando quindi ad escludere anche questa miscela di eluenti, virando definitivamente sulla soluzione di solo CH₂Cl₂.

Dopo 4, 3 e 2 ore, rispettivamente nel caso di uso di **3a**, **3b** e **3c**, si concentra, tramite rotavapor, e il grezzo è sottoposto a cromatografia su colonna di gel di silice, dopodichè si eluisce con la stessa miscela utilizzata per la TLC. Le frazioni contenenti il prodotto vengono raccolte e concentrate al rotavapor. Infine si allontanano le ultime tracce di solvente alla pompa ad alto vuoto. Per mantenerlo meglio si conserva al riparo da radiazioni luminose.

5.4.3 Dati chimico-fisici

- 4-(2-morpholinotiazol-5-yl)-5,7-dinitrobenzo[c][1,2,5]oxadiazole (**8a**)

a) **Struttura:**



b) **Aspetto: solido blu scuro**

c) **Resa: 24%**

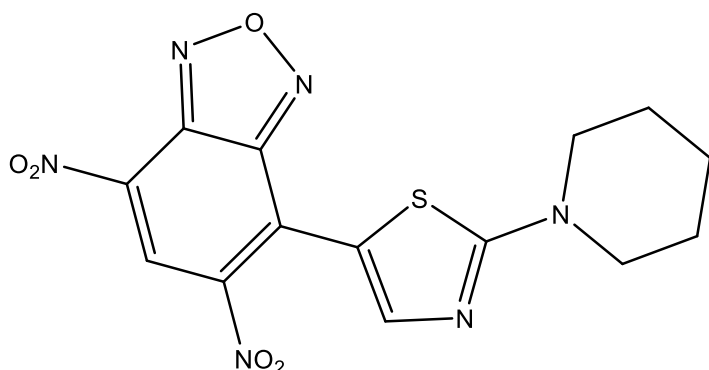
d) **¹H-NMR:** (599.7 MHz, CD₃CN, 25°C) δ, ppm: 8.80 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 3.83-3.80 (m, 4 H), 3.77-3.73 (m, 4 H).

e) **¹³C NMR:** (150.8 MHz, CD₃CN, 25°C) δ, ppm: 177.3, 156.9 (CH), 151.3, 144.1, 139.5, 130.8, 129.86 (CH), 125.9, 116.1, 66.3 (OCH₂), 49.6 (NCH₂).

f) **ESI-HRMS:** 379.0466 (M+H)+.

- **5,7-dinitro-4-(2-(piperidin-1-yl)thiazol-5-yl)benzo[c][1,2,5]oxadiazole (8b)**

a) **Struttura:**



b) **Aspetto: solido blu-verde**

c) **Resa: 22%**

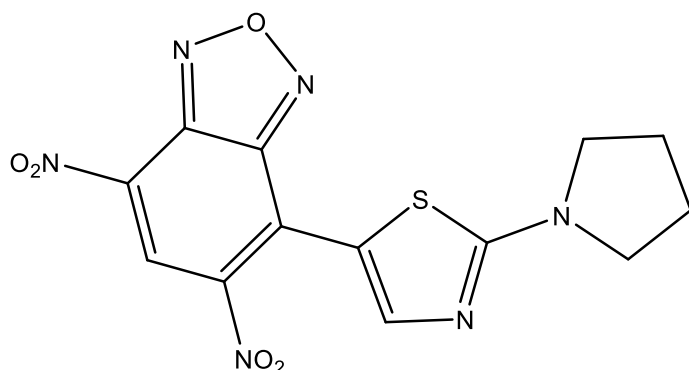
d) **$^1\text{H-NMR}$:** (300.0 MHz, CD_3CN , 25°C) δ , ppm: 8.90 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 3.83-3.73 (m, 4 H), 1.80-1.70 (m, 6 H). (599.7 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ , ppm: 9.06 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 3.95-3.68 (m, 4 H), 1.91-1.68 (m, 6 H).

e) **$^{13}\text{C NMR}$:** (150.8 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ , ppm: 176.3, 159.5 (CH), 150.1, 143.1, 136.9, 129.3 (CH), 128.5, 125.6, 116.5, 50.9 (br. s. NCH_2), 25.7 (NCH_2CH_2), 24.0 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

f) **ESI-HRMS:** 377.0680 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 5,7-dinitro-4-(2-(pyrrolidin-1-yl)thiazol-5-yl)benzo[c][1,2,5]oxadiazole (8c)

a) **Struttura:**



b) **Aspetto:** solido blu notte

c) **Resa:** 15%

d) **¹H-NMR:** (599.7 MHz, CD₃CN, 25°C) δ, ppm: 8.94 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 4.00-3.33 (br.m., 4 H), 2.15-2.10 (br.m., 4 H).

e) **¹³C NMR:** (150.8 MHz, CDCl₃, 25°C) δ, ppm: 173.8, 159.2 (CH), 151.3, 144.3, 137.9, 130.4 (CH), 129.2, 126.3, 116.6, 51.7 (br. s. NCH₂), 25.9 (br.s., NCH₂CH₂).

f) **ESI-HRMS:** 363.0513 (M+H)⁺.

5.5 Reazioni fra derivati 2-amminotiazolici e DNBF

5.5.1 Studio della formazione dei complessi σ M1-3 attraverso spettroscopia $^1\text{H-NMR}$

Il 4,6-dinitrobenzofurossano (**11**) (4.86×10^{-5} mol) è stato sciolto in acetone deuterato (0.5 ml) e la soluzione raffreddata fino a -80 °C. Si è poi unita la stessa con soluzioni di **3a**, **3b** e **3c** (rapporto molare tra i reagenti 1:1), in acetone deuterato, direttamente preparate in tubo NMR a -80 °C.

Lo spettro $^1\text{H-NMR}$ è stato acquisito ad intervalli di $10-20$ °C, da -80 °C fino a temperatura ambiente.

Lo spettro $^1\text{H NMR}$ ha mostrato segnali ascrivibili alla presenza di intermedi di Meisenheimer.

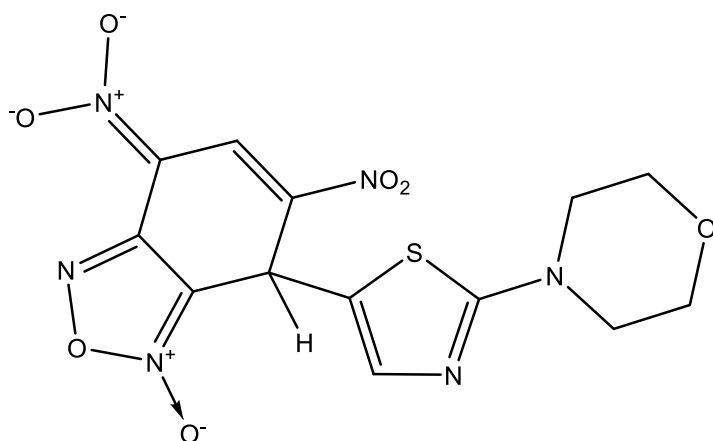
Alla fine dell'esperimento, nel fondo del tubo, si è notata la presenza di un solido rosso.

Questo è stato isolato per filtrazione e analizzato mediante massa ESI che ha rivelato trattarsi del complesso di Meisenheimer. E' stato sciolto in DMSO- d_6 e analizzato mediante spettroscopia ^1H e $^{13}\text{C NMR}$.

5.5.2 Dati chimico-fisici

- (7-(2-morpholinotiazol-5-yl)-6-nitro-1-oxidobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4(7H)-ylidene)azinate (M1)

a) **Struttura:**



b) **Aspetto:** solido rosso

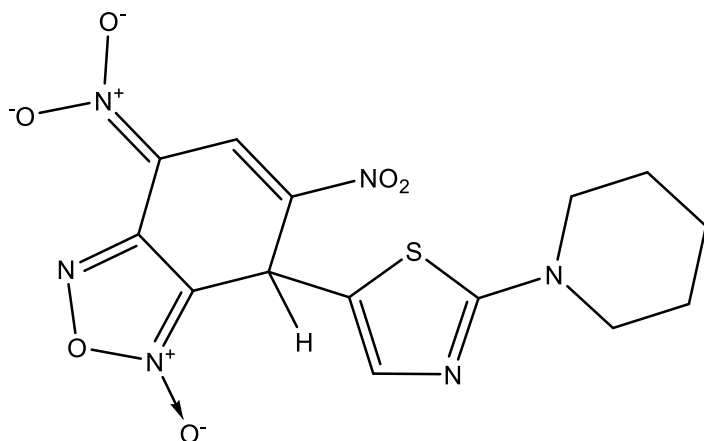
c) **¹H-NMR:** (599.7 MHz, DMSO-d₆, 25°C) δ, ppm: 8.64 (s, 1 H, H-5), 7.34 (s, 1 H, H-4'), 5.64 (s, 1 H, H-7), 3.69 (br.t., J = 4.8 Hz, 4 H, OCH₂), 3.44 (br.t., J = 4.8 Hz, 4 H, NCH₂).

d) **¹³C NMR:** (150.8 MHz, DMSO-d₆, 25°C) δ, ppm: 169.3, 147.9, 131.1 (br.s, CH, C-4'), 130.9 (CH), 124.5, 120.8, 112.1, 109.7, 64.9, (OCH₂), 48.6 (NCH₂), 32.1 (C-7).

e) **ESI-MS:** 395 (M-H)⁻

- (6-nitro-1-oxido-7-(2-(piperidin-1-yl)thiazol-5-yl)benzo[c][1,2,5]oxadiazol-4(7H)-ylidene)azinate (M2)

a) **Struttura:**



b) **Aspetto:** solido rosso

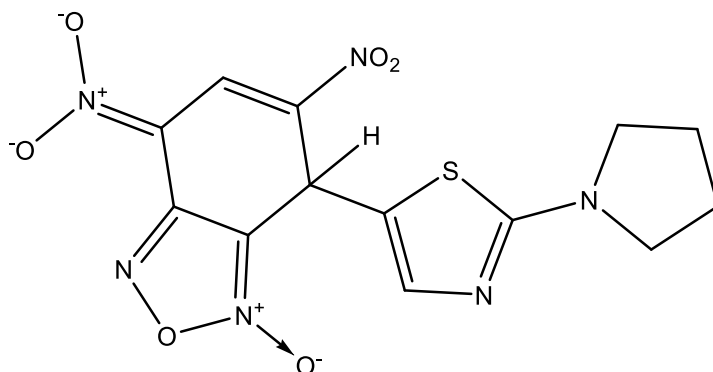
c) **¹H-NMR:** (300.0 MHz, DMSO-d₆, 25°C) δ, ppm: 8.65 (s, 1 H, H-5), 7.40 (s, 1 H, H-4'), 5.64 (s, 1 H, H-7), 3.55-3.45 (m, 4 H, NCH₂), 1.69-1.51 (m, 6 H, NCH₂CH₂ + NCH₂CH₂CH₂).

d) **¹³C NMR:** (75.4 MHz, DMSO-d₆, 25°C) δ, ppm: 167.8, 147.8, 131.1 (CH), 128.2 (br.s, CH, C-4'), 123.8, 119.7, 111.9, 109.8, 50.3, (NCH₂), 32.1 (C-7), 24.2 (NCH₂CH₂), 22.5 (NCH₂CH₂CH₂).

e) **ESI-MS:** 393 (M-H)⁻.

- (6-nitro-1-oxido-7-(2-(pyrrolidin-1-yl)thiazol-5-yl)benzo[c][1,2,5]oxadiazol-4(7H)-ylidene)azinate (M3)

a) **Struttura:**



b) **Aspetto:** solido rosso

c) **¹H-NMR:** (399.9 MHz, DMSO-d₆, 25°C) δ, ppm: 8.66 (s, 1 H, H-5), 7.51 (br. s., 1 H, H-4'), 5.67 (d, *J* = 0.6 Hz, 1 H, H-7), 3.47 (t, *J* = 7.4 Hz, 4 H, NCH₂), 2.03-1.98 (m, 4 H, NCH₂CH₂).

d) **¹³C NMR:** (100.6 MHz, DMSO-d₆, 25°C) δ, ppm: 167.8, 147.8, 131.1 (CH), 128.2 (br.s., CH, C-4'), 123.8, 119.7, 111.9, 109.8, 50.3, (NCH₂), 32.1 (C-7), 24.2 (NCH₂CH₂), 22.5 (NCH₂CH₂CH₂).

e) **ESI-MS:** 379 (M-H)⁻.

5.6 Reazioni fra derivati triamminobenzenici e triidrossibenzenici con CIDNBF

5.6.1 Procedura per la preparazione di 4,6-dinitro-7-(2,4,6-triamminoderivati-4-ylphenyl)-2,1,3-benzoxadiazole 1-oxide

15.6 mg (0.06 mmol) di **CIDNBF** sono posti in un pallone insieme a 10 mL di acetonitrile e 1.3 equivalenti di sodio bicarbonato, a questi viene aggiunta una quantità equimolare rispettivamente dei composti **13a-e**.

La reazione viene condotta a temperatura ambiente e sotto agitazione magnetica.

La conversione dei reagenti viene monitorata tramite TLC (miscela eluente: etere etilico:etere di petrolio 6:4)

I prodotti finali ottenuti sono purificati per cromatografia su colonna di gel di silice, eluendo inizialmente con la stessa miscela utilizzata per la TLC, concludendo con una miscela di etere etilico:etil acetato 1:1 per il prodotto **14a** e con etere etilico puro nel caso del prodotto **14b**.

Le frazioni contenenti il prodotto vengono raccolte e concentrate al rotavapor.

Infine si allontanano le ultime tracce di solvente alla pompa ad alto vuoto.

Per mantenerlo meglio si conserva al riparo da radiazioni luminose.

5.6.2 Procedura per la sintesi del cloridrato di 14a

7.7×10^{-5} mol di **13a** e **13b**, sciolte in 6 mL di CH_2Cl_2 , sono aggiunti ad una quantità equimolare di **CIDNBF** a temperatura ambiente e sotto agitazione magnetica.

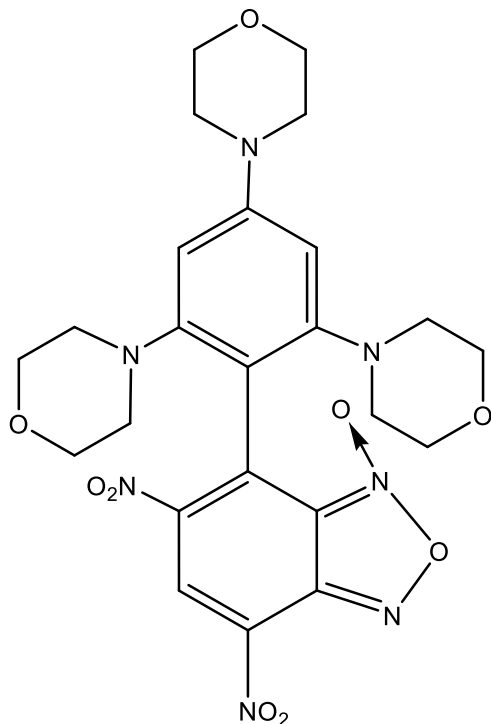
Immediatamente dopo l'aggiunta del secondo reagente la soluzione assume una colorazione verde scuro. Dopo una notte, si nota la formazione di un precipitato solido di colore verde.

Il precipitato viene filtrato e isolato come solido di colore verde scuro.

5.6.3 Dati chimico-fisici

- 4,6-dinitro-7-(2,4,6-trimorpholin-4-ylphenyl)-2,1,3-benzoxadiazole 1-oxide (14a)

a) **Struttura:**



b) **Aspetto:** Solido verde bosco

c) **Punto di fusione:** > 180 °C

d) **Resa:** 90%

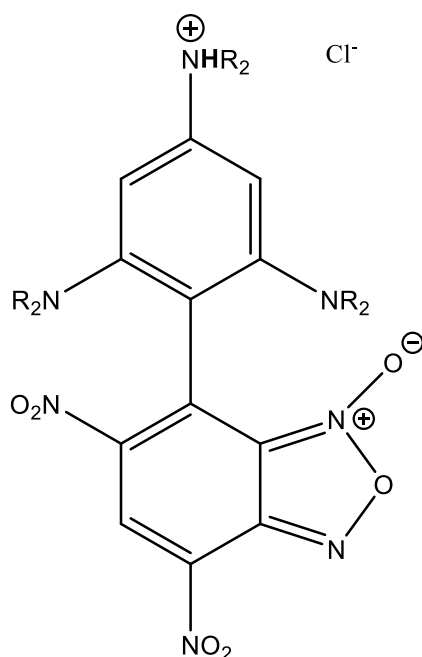
e) **¹H-NMR:** (CDCl₃, 399.9 MHz, 25 °C): δ, ppm: 8.88 (s, 1 H), 6.45 (s, 2 H), 3.89 (t, *J* = 4.6 Hz, 4 H), 3.48-3.36 (m, 8 H), 3.34 (t, *J* = 4.9 Hz, 4 H), 2.80-2.63(m, 8 H).

f) **¹³C-NMR:** (CDCl₃, 100.6 MHz, 25 °C): δ, ppm: 154.4, 153.9, 144.5, 142.6, 134.0, 132.3, 127.8, 127.4, 114.4, 103.2, 67.0, 66.4, 53.0, 48.5

g) **ESI-MS (m/z):** 558 [M+H]⁺, 580 [M+Na]⁺, 596 [M+K]⁺.

- Sale cloridrato del 4,6-dinitro-7-(2,4,6-trimorpholin-4-ylphenyl)-2,1,3-benzoxadiazole 1-oxide ($14aH^+Cl^-$):

a) **Struttura:**



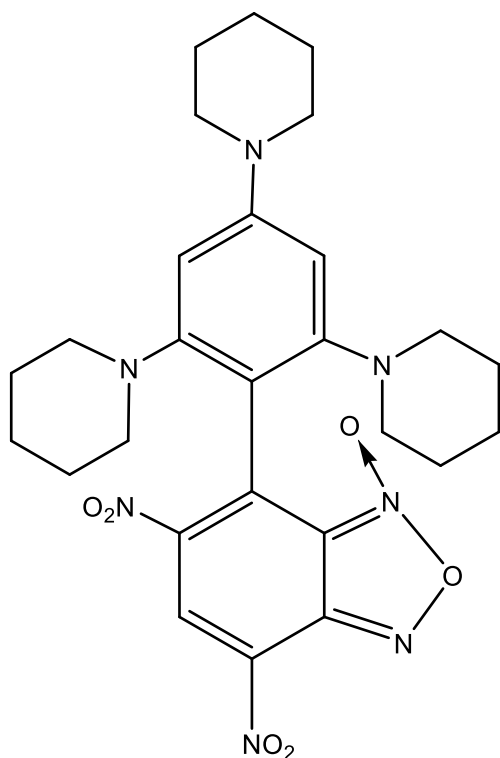
b) **Aspetto:** Solido verde scuro

c) 1H -NMR: (CD_2Cl_2 , 399.9 MHz, 25 °C): δ , ppm: 8.91 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 4.16 (t, $J= 4.6$ Hz, 4H), 3.41-3.34 (m, 4H), 3.42-3.30 (m, 8H), 2.78-2.70 (m, 4H) 2.70-2.62 (m, 4H); 1H -NMR (CD_3CN , 400 MHz, 25 °C): δ (ppm): 8.85 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 4.02 (t, $J= 4.7$ Hz, 4H), 3.50 (m, t, $J= 4.7$ Hz, 4H), 3.41-3.30 (m, 8H), 2.77-2.65 (m, 8H)

d) ^{13}C -NMR: (CD_3CN , 100.6 MHz, 25 °C) δ , ppm: 154.6, 151.1 (br.s.), 146.0, 144.1, 136.0, 131.3, 129.7, 129.5, 115.2, 107.0 (br.s.), 67.3, 65.8 (br. s.), 53.3, 52.0 (br.s.).

• 4,6-dinitro-7-(2,4,6-tripiperidin-1-ylphenyl)-2,1,3-benzoxadiazole 1-oxide (14b)

a) **Struttura:**



b) **Aspetto:** Solido verde bottiglia

c) **Punto di fusione:** 180 °C

d) **Resa:** 95%

e) **¹H-NMR:** (CDCl₃, 399.9 MHz, 25 °C): δ, ppm: 8.88 (s, 1 H), 6.35(s, 2 H), 3.32 (t, *J* = 4.86 Hz, 4 H), 2.74-2.52 (m, 8 H), 1.78-1.60 (m, 4 H), 1.41-1.18 (m, 14 H)

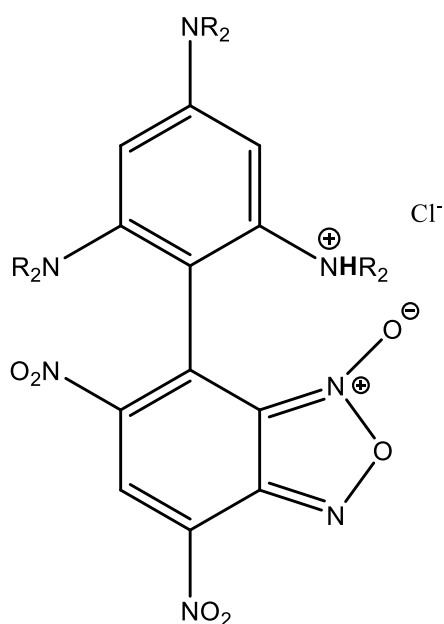
f) **¹³C-NMR:** (CDCl₃, 100.6 MHz, 25 °C): δ, ppm: 155.58, 155.56, 145.1, 141.7, 134.2, 132.5, 128.6, 115.0, 107.9, 102.0, 54.4, 48.9, 26.5, 25.8, 24.4, 24.2

g) **ESI-MS (m/z):** 552 (M+H⁺), 574 (M+Na⁺), 590 (M+K⁺)

- Sale cloridrato del 4,6-dinitro-7-(2,4,6-tripiperidin-1-ylphenyl)-2,1,3 benzoxadiazole 1-oxide ($14bH^+Cl^-$)

Questo sale è stato individuato tramite esperimenti 1H NMR a temperatura variabile, in CD_2Cl_2 .

a) **Struttura:**



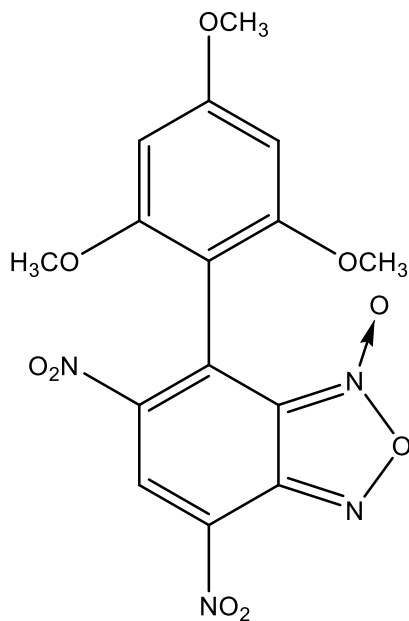
b) **Aspetto:** solido verde bottiglia

c) 1H -NMR ($CDCl_3$, 600 MHz, 25 °C) δ , ppm: 8.90 (s, 1H), 7.31 (br s, 2H), 3.60-3.30 (m, 4H), 2.75-2.66 (m, 4H), 2.66-2.56 (m, 4H), 2.00-1.60 (m, 6H), 1.42-1.32 (m, 4 H), 1.32-1.17 (m, 8H),.

d) ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 150 MHz, 25 °C) δ , ppm: 181.5, 155.2, 153.5, 144.4, 142.3, 127.7 (CH), 114.1, 107.9, 90.8 (CH), 53.9 (br), 26.1 (br), 23.6 (br).

- **4,6-dinitro-7-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2,1,3-benzoxadiazole 1-oxide (14d)**

a) **Struttura:**



b) **Aspetto:** Solido rosso

c) **Resa:** 70%

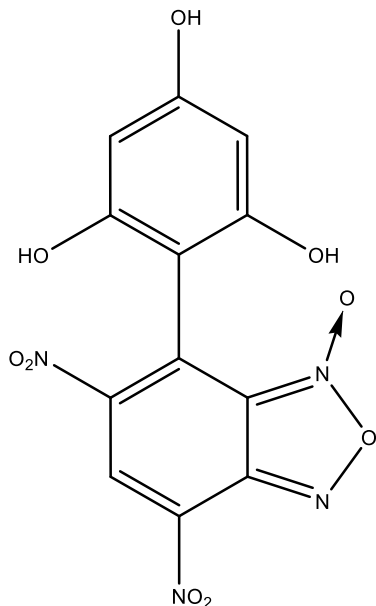
d) **¹H-NMR** (CD₃CN, 599.7 MHz, 25 °C) δ, ppm: 8.79 (s, 1 H), 6.34 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.73 (s, 6 H).

e) **¹³C-NMR** (CD₃CN, 150.8 MHz, 25 °C, dati selezionati) δ, ppm: 166.1, 159.9, 146.0, 129.21, 129.0, 116.3, 97.9, 92.0, 56.8, 56.5.

f) **ESI MS (ES⁺) m/z:** 415 [M+Na]⁺.

- 2-(5,7-dinitro-3-oxido-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)benzene-1,3,5-triol (14e)

a) **Struttura:**



b) **Aspetto:** Solido ceroso rosso

c) **Resa:** 54%

d) **$^1\text{H-NMR}$** (CD_3CN , 300 MHz, 25 °C) δ , ppm: 8.77 (s, 1 H), 6.01 (s, 1 H).

e) **$^{13}\text{C-NMR}$** (CD_3CN , 100.56 MHz, 25 °C) δ , ppm: 162.7, 157.6, 146.0, 144.3, 135.8, 129.8, 129.1, 116.4, 95.9, 95.7.

f) **ESI MS (ES^+) m/z :** 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 389 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.
ESI MS (ES^-) m/z : 349 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

5.7 Reazioni fra benzeni trisostituiti con DNBF e DNTP

5.7.1 Studio della formazione dei complessi σ M4-M5 attraverso spettroscopia $^1\text{H-NMR}$

Il 4,6-dinitrobenzofurossano (**11**) (4.4×10^{-5} mol) è stato sciolto in 0.5 ml di CD_3CN e la soluzione raffreddata fino a -35°C . Si è poi unita la stessa con una soluzione del composto **13d** nel caso del **M4** o **13e** nel caso di **M5** (rapporto molare tra i reagenti 1:1), in CD_3CN , direttamente preparato in tubo NMR a -35°C . Lo spettro $^1\text{H-NMR}$ è stato acquisito ad intervalli di $5-10^\circ\text{C}$, da -35°C fino a temperatura ambiente. Il sistema è stato monitorato fino a quando non si sono notate più variazioni dei segnali presenti nello spettro.

5.7.2 Studio della formazione dei complessi σ M6-M7 attraverso spettroscopia $^1\text{H-NMR}$

Il 4,6-dinitrotetrazolopiridina (anche detto **DNTP**) (**12**) è stato sciolto in CD_3CN e raffreddata la soluzione fino a -35°C . Si è poi unita la stessa con una soluzione del composto **13d** (nel caso del **M6**) o **13e** (nel caso di **M7**), con rapporto molare tra i reagenti 1:1, in CD_3CN , direttamente preparato in tubo NMR a -35°C . Lo spettro $^1\text{H-NMR}$ è stato acquisito ad intervalli di $5-10^\circ\text{C}$, da -35°C fino a temperatura ambiente. Il sistema è stato monitorato fino a quando non si sono notate più variazioni dei segnali presenti nello spettro.

In entrambi i casi lo spettro $^1\text{H NMR}$ ha mostrato presenza di prodotti di partenza e segnali ascrivibili alla formazione di intermedi di Meisenheimer.

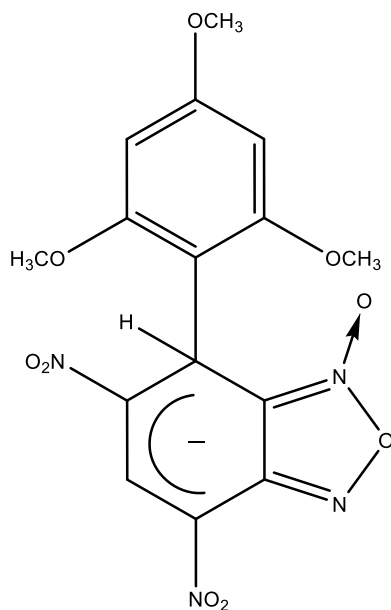
All'aumentare della temperatura si è osservata una graduale diminuzione dei segnali dei reagenti e aumento di quelli relativi all'intermedio di Meisenheimer.

Qui di seguito sono riportati i dati NMR per i 4 complessi.

5.7.3 Dati chimico-fisici

- (6-nitro-1-oxido-7-(2,4,6-trimethoxyphenyl)benzo[c][1,2,5]oxadiazol-4(7H)-ylidene)azinate (M4)

a) **Struttura:**



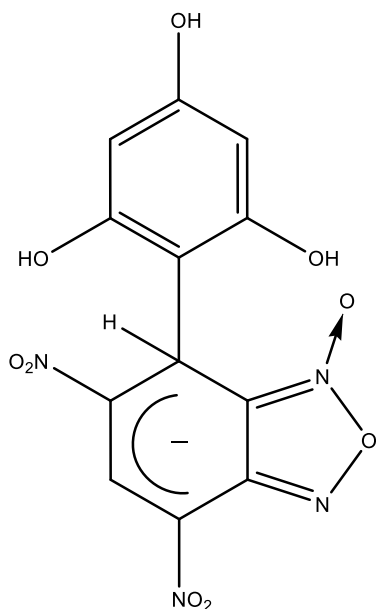
b) **Aspetto:** soluzione rossa

c) ¹H-NMR (DMSO-d₆, 399.9 MHz, 25 °C) δ, ppm: 8.59 (s, 1H), 6.16 (s, 2H), 5.78 (s, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.68 (s, 3H).

d) ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 150.8 MHz, 25 °C) δ, ppm: 160.3, 149.7, 130.9, 127.2, 114.1, 110.3, 105.0, 92.8, 91.4, 56.1, 55.2, 28.7.

- (6-nitro-1-oxido-7-(2,4,6-trihydroxyphenyl)benzo[c][1,2,5]oxadiazol-4(7H)-ylidene)azinate (M5)

a) **Struttura:**



b) **Aspetto:** soluzione rossa-arancio

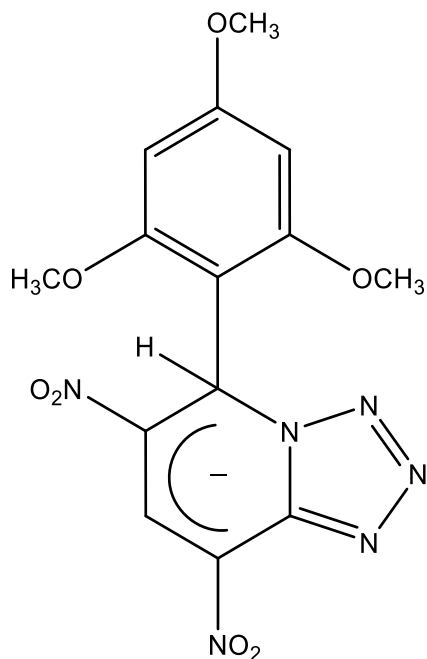
c) $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 399.9 MHz, 25 °C) δ , ppm: 8.57(s, 1 H), 5.68 (s, 1 H), 5.65 (s, 2 H).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN , 399.9 MHz, -35 °C) δ , ppm: 8.20 (s, 1 H), 6.9 (br.s, 3 H), 5.9 (s, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 5.76 (s, 1 H).

d) $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3CN , 100.6 MHz, -35 °C) δ , ppm: 158.7, 157.7, 157.2, 147.4, 141.9, 126.5, 123.7, 114.2, 113.5, 97.1, 94.5, 94.2, 29.3 (presenza probabile di floroglucinolo)

- (6-nitro-5-(2,4,6-trimethoxyphenyl)tetrazolo[1,5-a]pyridin-8(5H)-ylidene)azinate (M6)

a) **Struttura:**



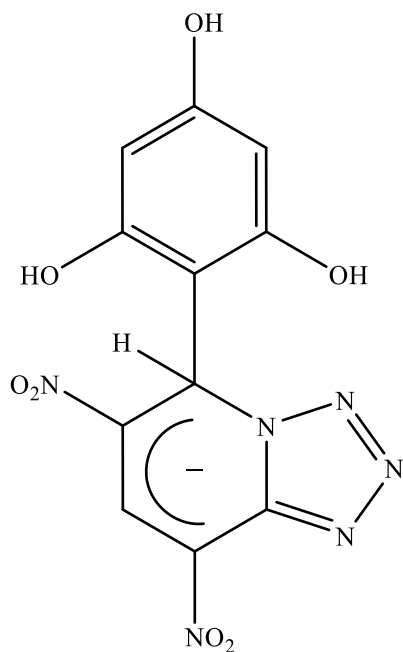
b) **Aspetto:** soluzione rossa

c) **¹H-NMR** (599.7 MHz, CD₃CN, 25 °C) δ, ppm: 8.54 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 6.22 (br. s, 2 H), 3.81 (s, 6 H), 3.81 (s, 3 H).

d) **¹³C-NMR** (CD₃CN, 100.6 MHz, 25 °C, dati selezionati, e assegnazione proposta) δ, ppm: 162.8, 142.9, 127.6 (CH), 126.1, 104.6, 104.5, 94.3 (CH), 92.3 (CH), 55.1 (CH).

- (6-nitro-5-(2,4,6-trihydroxyphenyl)tetrazolo[1,5-a]pyridin-8(5H)-ylidene)azinate (M7)

a) **Struttura:**



b) **Aspetto:** soluzione rossa

c) $^1\text{H-NMR}$ (599.7 MHz, CD_3CN , 25 °C) δ , ppm: 8.51 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 5.91 (s, 2 H).

d) $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3CN , 100.6 MHz, -35 °C, dati selezionati) δ , ppm: 160.1, 143.2, 128.4, 127.8 (CH), 104.9, 102.7, 94.3 (CH), 95.0 (CH), 54.1 (CH).

5.8 Reazioni fra benzeni trisostituiti e CIDNBZ

5.8.1 Procedura per la preparazione dei

5,7-dinitro-4-(2,4,6-triamminoderivatiphenyl)benzo[c][1,2,5]oxadiazole

16.5mg (0.068 mmol) di CIDNBZ sono posti in un pallone e sciolti in 10mL di acetonitrile, a questi viene una quantità molare doppia rispettivamente di **13a**, **13b**, **13d** e **13e**.

La reazione viene condotta a temperatura ambiente e sotto agitazione magnetica.

La conversione dei reagenti viene monitorata tramite TLC (miscela eluente: CH₂Cl₂:acetato di etile in proporzione 9:1).

I tempi di reazione sono: 1 ora rispettivamente per i composti **13a** e **13b** (trimorfolinilbenzene e tripiperidinilbenzene), 24 ore per la reazione con **13d** (trimetossibenzene) e 48 ore per la reazione con il composto **13e** (floroglucinolo).

Si porta a secco il prodotto, tramite rotavapor, e isolato per cromatografia su colonna di gel di silice.

Le miscele eluenti utilizzate sono: CH₂Cl₂:acetato di etile in rapporto 9:1 e successivamente 8:2 una volta notata la discesa del prodotto di reazione color blu per quanto riguarda il prodotto **14a**, per il prodotto **14b** si usa una soluzione eluente di CH₂Cl₂ e per il prodotto **14d** la miscela eluente utilizzata è etere di petrolio:etere etilico in rapporto 8:2 fino alla discesa del prodotto di reazione di colore rosso poi si passa ad una miscela eluente CH₂Cl₂:acetato di etile in rapporto 9:1

Le frazioni recuperate dalla cromatografia su gel di silice e contenente i prodotti in esame (valutazione eseguita tramite TLC con miscela eluente CH₂Cl₂:acetato di etile 9:1) vengono riunite e portate a secco tramite rotavapor.

Infine si allontanano le ultime tracce di solvente alla pompa ad alto vuoto.

Il prodotto **14e** derivante dalla reazione tra CIDNBZ e floroglucinolo mostra, tramite NMR al protone, già sul grezzo di reazione un prodotto pressochè pulito (pochissima presenza dei floroglucinolo di partenza e assenza di CIDNBZ).

Una conferma di questo si è ottenuta anche da un'analisi al ¹³C NMR in CD₃CN.

Si scioglie il solido in poco CH₂Cl₂ e si separa dal solido non solubile nel solvente.

Solo il prodotto **14e** è solubile in CH₂Cl₂ e non il floroglucinolo.

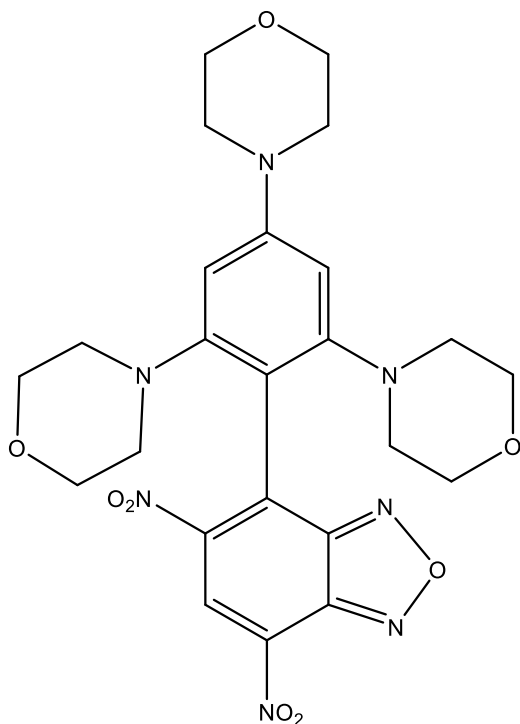
Dopo 3 lavaggi, si uniscono le frazioni e si portano a secco mediante rotavapor e successivamente con pompa ad alto vuoto.

Tutti i prodotti sono conservati al riparo da fonti luminose e di calore.

5.8.2 Dati chimico-fisici

- 5,7-dinitro-4-(2,4,6-trimorpholinophenyl)benzo[c][1,2,5]oxadiazole (15a)

a) **Struttura:**



b) **Aspetto:** solido blu scuro

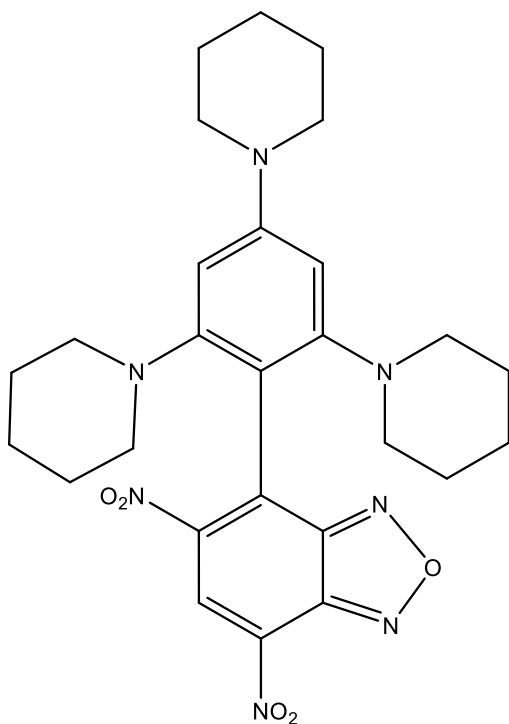
c) **Resa:** 75%

d) **¹H-NMR:** (CDCl₃, 399.9 MHz, 25 °C): δ, ppm: 8.95 (s, 1 H), 6.73 (s, 2 H), 3.92-3.79 (m, 4 H), 3.40-3.33 (m, 4 H), 3.29-3.18 (m, 8 H), 2.77-2.57 (m, 8 H),

e) **¹³C-NMR:** (CDCl₃, 100.6 MHz, 25 °C): δ, ppm: 155.5, 154.0, 153.0, 147.1, 143.9, 135.7, 134.0, 128.4, 104.8, 67.2, 67.0, 53.1, 49.0

- 5,7-dinitro-4-(2,4,6-tri(piperidin-1-yl)phenyl)benzo[c][1,2,5]oxadiazole (15b)

a) **Struttura:**



b) **Aspetto:** solido blu scuro

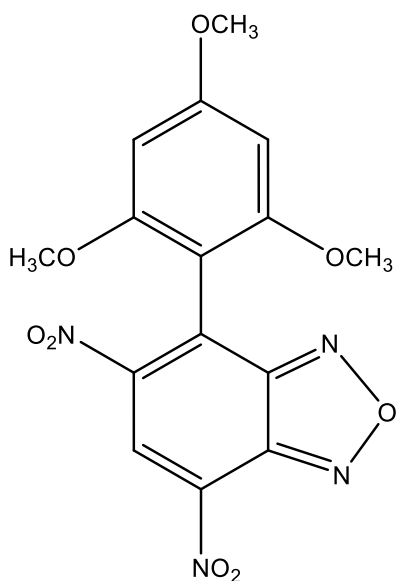
c) **Resa:** 75%

d) **¹H-NMR:** (CD₃CN, 599.7 MHz, 25 °C): δ, ppm: 8.94 (s, 1 H), 6.55 (s, 2 H), 3.38-3.31 (m, 4 H), 2.72-2.64 (m, 4 H), 2.64-2.56 (m, 4 H), 1.74-1.63 (m, 6 H), 1.34-1.25 (m, 6 H), 1.20-1.10 (m, 6 H).

e) **¹³C-NMR:** (CD₃CN, 100.6 MHz, 25 °C, dati selezionati): δ, ppm: 155.5, 135.4, 128.7 (CH), 104.1 (CH), 54.2 (NCH₂), 49.7 (NCH₂), 26.7 (NCH₂CH₂), 26.2 (NCH₂CH₂), 24.9 (NCH₂CH₂CH₂), 24.5 (NCH₂CH₂CH₂).

- 5,7-dinitro-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)benzo[c][1,2,5]oxadiazole (15d)

a) **Struttura:**



b) **Aspetto:** solido rosso Bordeaux

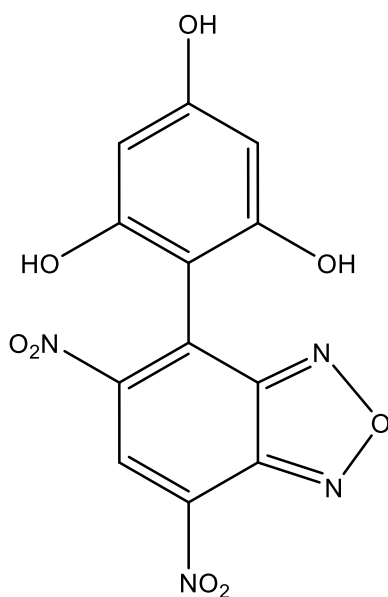
c) **Resa:** 95%

d) **¹H-NMR:** (CD₃CN, 399.9 MHz, 25 °C): δ, ppm: 8.93 (s, 1 H), 6.40 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H, OCH₃), 3.71 (s, 6 H, OCH₃).

e) **¹³C-NMR:** (CD₃CN, 100.6 MHz, 25 °C): δ, ppm: 165.6, 159.4, 152.0, 148.0, 143.7, 136.3, 130.3, 128.0 (CH), 101.2, 92.4 (CH), 56.6 (OCH₃), 56.4 (OCH₃).

- 2-(5,7-dinitrobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-yl)benzene-1,3,5-triol (15e)

a) **Struttura:**



b) **Aspetto:** solido rosso Bordeaux

c) **Resa:** 86%

d) **¹H-NMR:** (CD₃CN, 599.7 MHz, 25 °C): δ, ppm: 8.92 (s, 1 H), 7.60 (br. s., 3 H, OH), 6.10 (s, 2 H).

e) **¹³C-NMR:** (CD₃CN, 150.8 MHz, 25 °C): δ, ppm: 162.2, 157.0, 152.0, 147.9, 143.7, 136.2, 130.8, 128.1 (CH), 99.0, 95.9 (CH).

5.9 Reazioni fra benzeni trisostituiti e DNBF

5.9.1 Studio della formazione dei complessi σ M11-M12 attraverso spettroscopia $^1\text{H-NMR}$

8 mg di 4,6-dinitrobenzofurazano (**16**) (3.81×10^{-5} mol) è sciolto in CDCl_3 e CD_3COCD_3 rispettivamente per il complesso **M11** e **M12**.

La soluzione viene raffreddata a -50°C e -80°C , rispettivamente per CDCl_3 e CD_3COCD_3 .

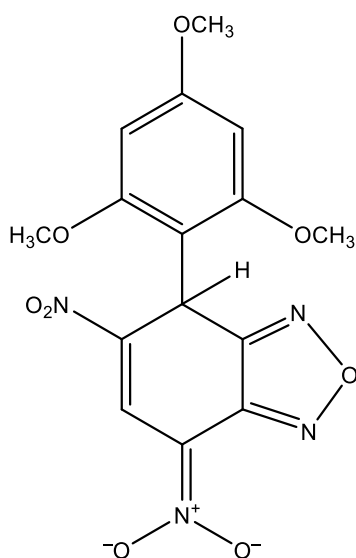
Si è poi unita la stessa con soluzioni di **13d** (formazione **M11**) e **13e** (formazione **M12**), in rapporto molare 1:1, direttamente preparato in tubo NMR e alle temperature di raffreddamento sopra descritte. Lo spettro $^1\text{H-NMR}$ è stato acquisito ad intervalli di $10\text{-}20^\circ\text{C}$, da -50°C (composto **16** più composto **13d**) e -80°C (composto **16** più composto **13e**) fino a temperatura ambiente.

Il sistema è stato monitorato fino a quando non si sono più notate variazioni dei segnali presenti nello spettro.

5.9.2 Dati chimico-fisici

- (6-nitro-7-(2,4,6-trimethoxyphenyl)benzo[c][1,2,5]oxadiazol-4(7H)-ylidene)azinate (M11)

a) **Struttura:**

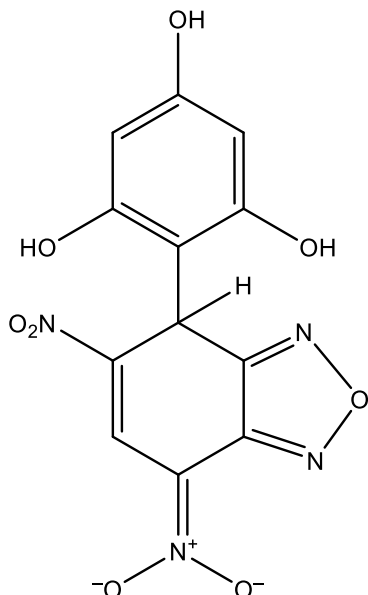


b) **Aspetto:** solido rosso

c) **¹H-NMR:** (CDCl₃, 599.7 MHz, 25 °C): δ, ppm: 8.34 (br.s., 1 H), 6.20 (s, 2 H), 5.23 (s, 1 H), 3.87 (s, 3 H, OCH₃), 3.77 (s, 6 H; OCH₃).

- (6-nitro-7-(2,4,6-trihydroxyphenyl)benzo[c][1,2,5]oxadiazol-4(7H)-ylidene)azinate (M12)

a) **Struttura:**



b) **Aspetto:** solido rosso

c) **¹H-NMR:** (CD₃COCD₃, 599.7 MHz, 25 °C): δ, ppm: 8.40 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 6.41 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 6.00 (br.s., 2 H).

d) **¹³C-NMR:** (CD₃COCD₃, 150.8 MHz, 25 °C, dati selezionati): δ, ppm: 158.1, 157.2, 152.7, 148.3, 144.1, 137.8, 128.6 (CH), 128.5, 96.4 (CH), 30.7 (CH).

6. BIBLIOGRAFIA

- ¹ F. Terrier, J. M. Pouet, C. J. Halle, E. Kizilian, E. Bunzel, *J. Phys. Org. Chem.*, **1998**, *11*, 707-714.
- ² P. Y. Bruice, *Chimica Organica*, Edises, **2012**
- ³ L. N. Allinger, P. M. Cava, C. D. De Jongh, et al, *Chimica Organica*, 2^a ed., Zanichelli, **1981**.
- ⁴ W. Lau, J.K.Kochi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 6720.
- ⁵ W. Lau, J.K.Kochi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 7100.
- ⁶ S.M. Hubig, J.K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 8279-8288.
- ⁷ S.Fukuzumi, J.K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 7240.
- ⁸ H. Zollinger, *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 335-341.
- ⁹ L. Forlani, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1993**, 1525-1530.
- ¹⁰ L. Forlani, *J. Phys. Org. Chem.* **1999**, *12*, 417-424.
- ¹¹ D. Lenoir, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 854-857.
- ¹² S.M. Hubig, J.K. Kochi, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 6807.
- ¹³ G.A. Olah., *Acc. Chem. Res.*, **1971**, *4*, 240.
- ¹⁴ C. Boga, E. Del Vecchio, L. Forlani, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1567-1671.
- ¹⁵ C. Boga, E. Del Vecchio, A. Tocke Dite Ngobo, S. Tozzi, *J. Phys. Org. Chem.*, **2007**, *20*, 201-205.
- ¹⁶ C. Boga, E. Del Vecchio, L. Forlani, S. Tozzi, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 8741-8747.
- ¹⁷ F. J. Bunnet, E. R. Zaler, *Chem. Res.*, **1951**, *49*, 273-412.
- ¹⁸ L. Forlani. *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.
- ¹⁹ J. M. Strauss. *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 667-712.
- ²⁰ F. Terrier. *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 78-150.
- ²¹ E. Bunzel, M. J. Dust, F. Terrier, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2261-2280.
- ²² A. G. Artamkina, P. M. Egorov, P. I. Beletskaya, *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 427-459.
- ²³ F. Terrier, *Nucleophilic Aromatic displacement*, VCH publ., Cambridge, **1991**.
- ²⁴ L. Forlani, E. P. Todesco, *Chem. Research*, (S) **1992**, 44-55.
- ²⁵ L. Forlani, A. Lugli, *Gazz. Chim. Ital.*, **1993**, *123*, 677-681.
- ²⁶ C. Boga, E. Del Vecchio, L. Forlani, A. Mazzanti, P.E. Todesco, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 3285-89.

- ²⁷ C. Boga, E. Del Vecchio, L. Forlani, A. Mazzanti, C. Menchen Lario, P. E. Todesco, S. Tozzi, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5568–5575.
- ²⁸ C. Boga, E. Del Vecchio, L. Forlani, L. Goumont, P. E. Todesco, S. Tozzi, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9600–9607.
- ²⁹ C. Boga, S. Cino, G. Micheletti, D. Padovan, L. Prati, A. Mazzanti, N. Zanna, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 7061-7068.
- ³⁰ L. Forlani, C. Boga, A. Mazzanti, N. Zanna, , *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 1123-1129.
- ³¹ S. Tozzi, *Tesi di dottorato*, **2009**.
- ³² a) R.R. Gupta, M. Kumar, V. Gupta *Heterocyclic Chemistry*; Springer Press; Berlin **1998**, vol 2, pp-416-420; b) S.E. Kazzouli, S.B. Raboin, A. Mouaddib, G. Guillaumet, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3193-3196.
- ³³ L. Forlani, G. Breviglieri, P. De Maria, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1979**, 163-165.
- ³⁴ L. Forlani, *J. Heterocycl. Chem.*, **1992**, *29*, 1461.
- ³⁵ a) L. Forlani e M. Sintoni, *J. Chem. Res. (S)*, **1986**, 110; b) L. Forlani e M. Sintoni, *J. Chem. Soc. Perkin Transaction 2*, **1988**, 1959.
- ³⁶ L. Forlani, in *Targets in Heterocyclic Systems*, O.A. Attanasi, D. Spinelli Eds., Italian Society of Chemistry, Roma, *1*, **1997**, 75.
- ³⁷ L. Forlani, P. De Maria, E. Foresti, e G. Pradella, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 1156.
- ³⁸ L. Forlani, L.P. Battaglia, A. Bonamartini Corradi e P. Sgarabotto, *J. Cryst. and Spectrosc. Res.*, **1992**, *22*, 705.
- ³⁹ C. Boga, S. Cino, G. Micheletti, D. Padovan, L. Prati, A. Mazzanti, N. Zanna, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 7061-7068.
- ⁴⁰ F. Terrier, *Modern Nucleophilic Aromatic Substitution*, John Wiley & Sons, New York, **2013**.
- ⁴¹ F. Terrier, S. Lakhdar, T. Boubaker and R. Goumont, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 6242.
- ⁴² S. Lakhdar, R. Goumont, F. Terrier, T. Boubaker, J. M. Dust and E. Bunce, *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 1744.
- ⁴³ G.N. Nikonov, S. Bobrov, *1,2,5-Oxadiazoles* in: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III* Eds: A.R. Katritzky, C.A. Ramsden, E.F.V. Scriven, R.J.K. Taylor Eds., Elsevier, **2008**, Vol. 5, pp. 315–395.
- ⁴⁴ (a) A. Gasco, A.J. Boulton, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1981**, *29*, 251–340; (b) P.B. Ghosh, B. Ternai, M.W. Whitehouse, *Med. Res. Rev.*, **1981**, *2*, 158.
- ⁴⁵ H. Cerecetto, W. Porcal, *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2005**, *5*, 57–71.
- ⁴⁶ C. Medana, A. Di Stilo, S. Visentin, R. Fruttero, A. Gasco, D. Ghigo, A. Bosia, *Pharm. Res.*, **1999**, *16*, 956-960.

- ⁴⁷ J. F. Callan, A. P. de Silva, J. Ferguson, A. J. M Huxley and A. M. O'Brien, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 11125.
- ⁴⁸ C.K. Lowe-Ma, R.A. Nissan, W.S. Wilson, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3760.
- ⁴⁹ G. Micheletti, C. Boga, M. Pafundi, S. Pollicino, N. Zanna, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 768-776.
- ⁵⁰ a) J. A. Boulton, R. A. Katritzky, J. M. Sewell, J. B. Wallis, *Chem. Soc. B*, **1967**, *9*, 914; b) J. A. Boulton, J. P. Halls, R. A. Katritzky, *Chem. Soc. B*, **1970**, 636; c) C. Jovené, M. Jacquet, A. E. Chugunova, V. S. Kharlamov, R. Goumont, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 2057.
- ⁵¹ N. A. Coats, A. R. Katritzky, *J. Org. Chem.*, **1956**, *24*, 1836.
- ⁵² H. Mayr, M. Patz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 938.
- ⁵³ H. Mayr, M. Patz, M.F. Gotta, A.R. Ofial, *Pure Appl. Chem.*, **1998**, *70*, 1993.
- ⁵⁴ O. Exner, N. B. Chapman and J. Shorter, Eds.; Plenum Press: London, **1972**.
- ⁵⁵ G. Micheletti, C. Boga, L. Forlani, E. Del Vecchio, N. Zanna, A. Mazzanti, M. Monari, *Eur. J. Org. Chem.*, **2017** 964-974.
- ⁵⁶ C. Boga, G. Micheletti, G. et al. risultati in via di pubblicazione.
- ⁵⁷ C. Boga, L. Forlani, *J. Chem. Soc.*, **2001**, *8*, 1408-1413.
- ⁵⁸ Verma, K. Sanjeev, Acharya, Kaushik, *Org., Biomol., Chem.*, **2011**, *95*, 1324-1327.
- ⁵⁹ D. Keil, H. Hartmann, *Liebigs Annalen*, **1995**, *6*, 979-984.
- ⁶⁰ A. Tatarov, S. Kurbatov, G. Borodkin, R. Goumont, F. Terrier, *Tetrahedron*, **2010** , *66*, 995-1006.

