

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

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 conformazionale di 2-arilpiridine.
Valutazione della nucleofugacità di
eteroatomi.**

Tesi di laurea sperimentale

Presentata da

Roberto Viale

Relatore

Chiar.mo Prof. Andrea Mazzanti

Co-Relatori

Dott.ssa Silvia Ranieri

Dott. Michele Mancinelli

Sessione III

Anno accademico 2012-2013

SOMMARIO

In questo lavoro di tesi sono stati effettuati studi conformazionali di 2-arilpiridine *orto*-sostituite su entrambi gli anelli aromatici. Essendo questi sistemi dotati di sostituenti relativamente ingombranti, le rotazioni attorno all'asse arile-arile risultano essere limitate e la molecola può presentarsi sotto forma di due enantiomeri conformazionali. È stato effettuato un paragone tra le energie di attivazione di due serie di 2-arilpiridine variamente sostituite con una serie di molecole aventi sostituenti analoghi ma caratterizzata dall'assenza di atomi di azoto piridinici. Nel caso di quest'ultima serie, i fattori che regolano le barriere rotazionali sono da imputare a motivazioni di tipo puramente sterico. La nucleofugacità è un parametro importante che interviene nella determinazione delle energie di attivazione di questo tipo di processi: è stato osservato sperimentalmente che gruppi uscenti peggiori destabilizzano maggiormente lo stato di transizione di un processo di interconversione, mentre molecole aventi atomi più elettronegativi sul gruppo uscente presentino energie di attivazione inferiori. Le barriere rotazionali sono state misurate tramite NMR dinamico e razionalizzate grazie all'aiuto di calcoli eseguiti con metodo DFT, necessari per prevedere le geometrie degli stati fondamentali e di transizione delle molecole studiate.

INDICE

1 INTRODUZIONE	1
1.1 Risonanza Magnetica Nucleare Dinamica	5
1.2 Teoria del Funzionale della Densità (DFT)	9
1.2.1 Stati Fondamentali	10
1.2.2 Stati di transizione	11
2 OBIETTIVO DELLA TESI	12
3 RISULTATI E DISCUSSIONE	16
3.1 Composto 1a	17
3.2 Composto 1b	19
3.3 Composto 1c	21
3.4 Composto 1d	23
3.5 Composto 2a	26
3.6 Composto 2b	28
3.7 Composto 2c	30
3.8 Composto 2d	32
3.9 Composto 3a	35
3.10 Composto 3b	37
3.11 Composto 3c	39
3.12 Composto 3d	41
4 CONCLUSIONI	45
5 PARTE SPERIMENTALE	46
5.1 Generale	46

5.2 Sintesi dei prodotti per gli studi conformazionali	48
5.2.1 Sintesi del prodotto 1c	48
5.2.2 Sintesi del prodotto 3a	49
5.2.3 Sintesi di 1-(2-bromofenil)- <i>N,N</i> -dimetilmetanamina	50
5.2.4 Sintesi del prodotto 3b	51
5.2.5 Sintesi del prodotto 3c	52
5.2.6 Sintesi del prodotto 3d	53
5.3 Dati spettroscopici dei composti 1a, 1b, 1d, 2a, 2b, 2c, 2d	54
6 RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI	59

1. INTRODUZIONE

Dalla scoperta della proprietà di alcune molecole organiche reperibili in natura di ruotare la luce polarizzata ad opera di J. B. Biot,¹ spiegata in seguito da L. Pasteur che per primo introdusse il concetto di chiralità di tali molecole,² la stereochimica è ai giorni nostri ormai ben radicata nelle conoscenze di ogni chimico. Grazie alla continua evoluzione di tecniche chimiche, separative e spettroscopiche, si è oggi in grado di prendere spunto da un fenomeno largamente diffuso in natura al fine di creare sinteticamente molecole dotate di chiralità.

Ma al di là del lato puramente accademico, perché è veramente così importante comprendere la differenza tra molecole così simili, eppure così diverse tra loro? Come spesso purtroppo accade, la storia ha impartito una dura lezione per rispondere a questa domanda. Nel 1957, la compagnia tedesca Chemie Grünenthal introduce sul mercato il farmaco da banco Talidomide, noto con il nome commerciale di Contergan. Il farmaco fu venduto inizialmente come sedativo e ipnotico,³ e successivamente come calmante per nausea e altri malesseri comuni nelle donne incinte. Pochi anni dopo l'immissione sul mercato, si verificarono solo in Germania tra i 5000 e i 7000 casi registrati di focomelia.⁴ Al tempo, non vi erano regolamentazioni sull'utilizzo di farmaci durante la gravidanza, ed eventuali danni trasmissibili al feto non erano nemmeno lontanamente presi in considerazione.⁵ Solo dopo alcuni anni si scoprì che della miscela racemica diffusa commercialmente, solo l'enantiomero (S) della Talidomide presentava effetti teratogeni. Il farmaco fu ritirato dal commercio nel 1961, nonostante siano tuttora in corso studi su eventuali benefici dati da esso nelle cure di certi tipi di tumori.⁶

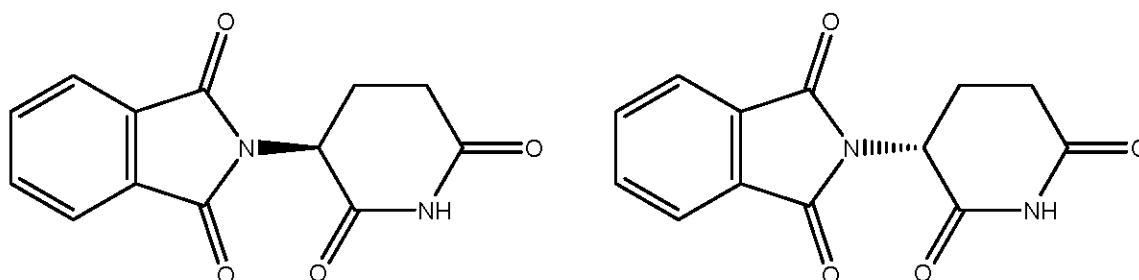


Fig. 1.1 I due enantiomeri (R ed S) della Talidomide.

La chiralità non è una caratteristica esclusiva di molecole contenenti centri stereogenici “classici” su atomi di carbonio: esistono infatti sistemi che possiedono uno o più assi stereogenici, ovvero legami tali per cui dalla rotazione attorno ad essi di 180° di una metà della molecola, si ottiene uno stereoisomero stabile di essa. Per possedere chiralità di tipo assiale, una molecola deve essere dotata di un legame chimico attorno al quale la rotazione risulti bloccata, e i sostituenti siano tenuti in una determinata disposizione spaziale che generi un’immagine speculare non sovrapponibile.⁷ Le due molecole generate dalla rotazione attorno ad un asse di chiralità assumono il nome generico di enantiomeri conformazionali.

Esiste una particolare classe di enantiomeri conformazionali chiamata *atropoisomeri* (dal greco *atropos*, “che non ruota”), termine proposto da R. Kuhn nel 1933:⁸ essi sono caratterizzati da barriere rotazionali attorno ad un legame singolo talmente elevate da generare conformazioni che possono essere isolate a temperatura ambiente come specie chimiche distinte. Secondo la definizione data da M. Oki nel 1983,⁹ due molecole possiedono relazione di atropoisomeria quando danno interconversione con un tempo di mezza vita superiore a 1000 s a temperatura ambiente. Ciò che rende questi sistemi caratteristici rispetto agli altri composti chirali, è la possibilità di ottenerne l’equilibratura per via termica a partire da una singola conformazione.

L’asse di chiralità di enantiomeri conformazionali delinea un angolo diedro di segno positivo oppure negativo.

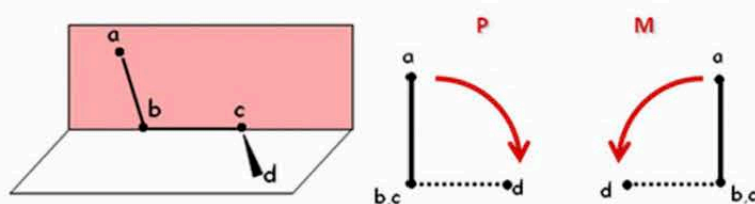


Fig. 1.2: Rappresentazione schematica dell’angolo diedro (a sinistra) e sua nomenclatura (a destra).

La figura 1.2 mostra come un angolo diedro sia quello che viene generato da due piani che si toccano lungo un lato: quattro punti posti su due piani differenti generano così un angolo diedro. In una catena di atomi ($a-b-c-d$), l’angolo di torsione corrisponde all’angolo diedro tra il piano che contiene gli atomi $a-b-c$ e quello che contiene gli atomi $b-c-d$. Guardando lungo l’asse $b-c$ e partendo dal punto a (il più vicino all’osservatore), è

necessario stabilire il verso della rotazione necessaria per raggiungere il punto *d* (il più lontano dall'osservatore), procedendo in allontanamento. Se la rotazione avviene in senso orario, l'angolo diedro avrà segno positivo (configurazione assoluta P o Δ), viceversa se avviene in senso antiorario avrà segno negativo (configurazione assoluta M o Λ). Per descrivere l'angolo diedro in un sistema molecolare, si immagina di guardare la molecola posizionando l'asse di simmetria di fronte all'osservatore e si assegna la priorità agli atomi *a* e *d* secondo le regole di Cahn-Ingold-Prelog.¹⁰

Il concetto di chiralità assiale nel contesto della ricerca accademica ha acquisito una certa importanza solamente in tempi relativamente recenti: la scoperta di molti composti biologicamente attivi e l'utilizzo di catalizzatori contenenti assi stereogenici, utili in sintesi asimmetrica, ha fatto crescere enormemente l'interesse nei confronti di questi sistemi. Un'importante classe di composti è costituita da derivati del sistema binaftilico, il cui esempio più famoso è indubbiamente rappresentato dal BINAP. Sia l'enantiomero M che quello P, così come la miscela racemica, sono disponibili commercialmente.

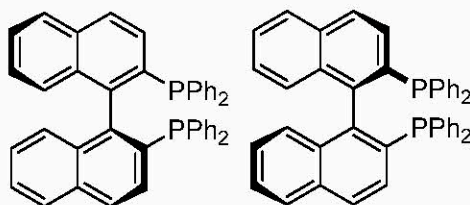


Fig. 1.3: I due enantiomeri del BINAP (a sinistra P, a destra M).

Il successo di questa molecola è legato al suo utilizzo come legante in complessi di Rh e Ru per l'idrogenazione asimmetrica di legami C=C e C=O, utilizzato per la prima volta da Noyori.¹¹ A causa del grande ingombro sterico dato dalla vicinanza dei due sistemi naftalenici, la rotazione attorno al legame tra le due posizioni α degli anelli risulta bloccata anche a temperature di molto superiori a quella ambiente. Quando queste particolari molecole vengono impiegate in organocatalisi, la stabilità conformazionale dell'asse di chiralità deve essere garantita per tutto il range di condizioni all'interno del quale vengono condotte le reazioni, in modo da garantire efficienti trasferimenti di chiralità.¹² In termini numerici, affinché ciò avvenga la barriera rotazionale deve essere necessariamente superiore a 25-26 kcal/mol o, più convenientemente, maggiore di 30 kcal/mol.¹³

Lo studio di sistemi atropoisomerici e la loro analisi conformazionale è un campo relativamente inesplorato della ricerca chimica. Il crescente interesse nella sintesi e nello studio di molecole dotate di ingombro rotazionale ha condotto allo sviluppo di diversi metodi per determinare l'entità delle barriere energetiche associate all'interconversione di questi composti: la tecnica ad oggi maggiormente utilizzata è la spettroscopia NMR a temperatura variabile.

1.1 Risonanza Magnetica Nucleare Dinamica ^{13, 14, 15}

La spettroscopia NMR a temperatura variabile, spesso indicata come DNMR (Dynamic NMR), è uno strumento utile ad investigare processi stereodinamici; grazie a questa tecnica, è possibile seguire l'interconversione di enantiomeri conformazionali che possiedono nuclei anisocroni. In generale, la frequenza di risonanza di un nucleo dipende dall'ambiente magnetico nel quale esso è immerso: le frequenze di risonanza di nuclei chimicamente equivalenti appartenenti alla stessa molecola possono essere sostanzialmente differenti quando essa assume differenti conformazioni. Segnali anisocroni (derivanti appunto dalle differenti conformazioni assunte dalla molecola), osservati a temperature alle quali il movimento molecolare è lento rispetto alla scala di tempo di acquisizione dello spettrometro, si allargano all'aumentare della temperatura e raggiungono la coalescenza quando il movimento rotatorio della molecola diventa veloce rispetto alla scala temporale. Questo fenomeno avviene quando i nuclei considerati scambiano reciprocamente la loro posizione nello spazio, il più delle volte a seguito di una rotazione lungo l'asse di un legame della molecola in questione. Aumentando ulteriormente la temperatura, lo scambio è talmente veloce che i segnali diventano isocroni.

Affinchè lo strumento sia in grado di rilevare questa trasformazione, è necessario che essa avvenga in un intervallo di tempo maggiore del tempo di vita delle conformazioni (t), espresso come:

$$t = \frac{\sqrt{2}}{2\pi(\nu_A - \nu_B)}$$

Tale equazione implica che posizioni differenti di nuclei fra loro chimicamente equivalenti diano origine a segnali distinti solamente quando la differenza di chemical shift (ovvero $\Delta\nu$, misurato in Hertz) sia sufficientemente grande da rendere il tempo di vita delle conformazioni maggiore del tempo di acquisizione dello spettro (va ricordato che la spettroscopia NMR è una tecnica che permette di osservare processi conformazionali che avvengono nell'ordine dei millisecondi).

Dal momento che la differenza in Hertz dei segnali è proporzionale alla forza del campo magnetico applicato, a parità di temperatura è possibile osservare con uno spettrometro NMR avente un potente campo magnetico due differenti conformazioni non altrimenti

distinguibili se si utilizza uno strumento dotato di un campo magnetico più debole. Quest'ultimo tipo di strumenti è comunque utilizzato quando si prevede a monte dello studio del processo dinamico che le energie di attivazione in gioco siano elevate.

Per poter comprendere visivamente ciò che si osserva durante un processo stereodinamico, è utile riferirsi alla figura seguente:

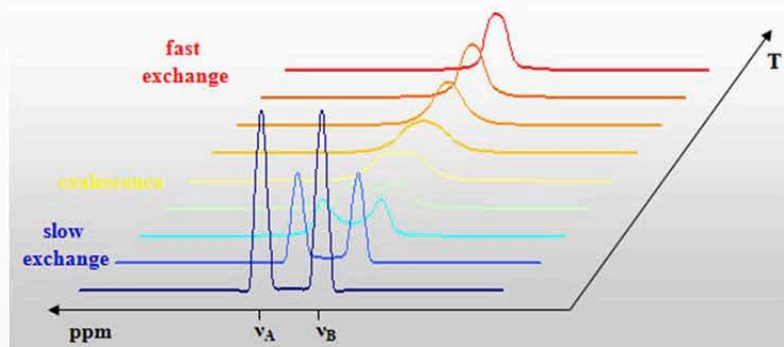


Fig. 1.3: Spettri NMR ottenuti a diverse temperature di un sistema dinamico composto da due nuclei in scambio reciproco.

Quando i due nuclei A e B si scambiano all'interno di un processo dinamico con una costante cinetica k , all'aumentare della temperatura si osserva un allargamento dei loro segnali relativi, fino a raggiungere il punto di *coalescenza*, al quale i segnali si sovrappongono per dare un picco unico di forma trapezoidale. A temperature ancora più elevate, lo scambio è talmente veloce che lo spettro mostra un unico segnale avente chemical shift pari alla media aritmetica dei due precedenti.

Alla temperatura di coalescenza, la costante di velocità del processo può essere calcolata tramite la relazione:

$$k_{Tc} = \pi \frac{\Delta\nu}{\sqrt{2}}$$

Nella quale $\Delta\nu$ rappresenta la differenza di chemical shift (in Hz) tra i due segnali in assenza di scambio.

Questa equazione è valida solo se i due conformeri hanno uguale popolazione e se i segnali possiedono sufficiente separazione a basse temperature (essendo $\Delta\nu$ proporzionale al campo magnetico, la temperatura di coalescenza varia a seconda dello strumento utilizzato).

Dal momento che processi conformazionali avvengono generalmente con cinetica del primo ordine, le velocità di interconversione non dipendono dalla concentrazione del campione; le relative costanti ottenibili tramite NMR dinamico assumono valori che vanno da 10^0 a 10^6 s⁻¹. Attraverso appropriati software di simulazione della forma della riga spettrale, è possibile ricavare le costanti di velocità relative al processo conformazionale all'interno dell'intervallo di temperatura preso in esame.^{16, 17} Una volta ottenuta una buona simulazione alla temperatura alla quale tutti i processi dinamici sono bloccati ($k=0$), è possibile simulare la forma di riga a temperature più alte cambiando il valore della costante di velocità. È chiaramente necessario operare ulteriori modifiche nel caso in cui i chemical shifts, le costanti di accoppiamento J e i rapporti tra i conformeri dipendano dalla temperatura. Dai valori delle k ottenute tramite sovrapposizione tra spettri simulati e ricavati sperimentalmente, è possibile risalire all'energia di attivazione (ΔG^\ddagger) di questo tipo di processi tramite l'equazione di Eyring:¹⁸

$$k = \frac{k_B \cdot T}{h} e^{-\Delta G^\ddagger / RT}$$

Nella quale k rappresenta la costante di velocità, k_B è la costante di Boltzmann, h è la costante di Planck, R è la costante universale dei gas, e T è la temperatura assoluta. Esplicitando rispetto a ΔG^\ddagger (in kcal/mol), l'equazione diventa:

$$\Delta G^\ddagger = 4.574 \times 10^{-3} \cdot T \cdot [\text{Log}_{10}(T/k) + 10.318]$$

Conoscere la temperatura esatta del campione è fondamentale al fine della determinazione dei parametri termodinamici: un errore di ± 2 °C nella lettura della temperatura causa infatti un errore sul ΔG^\ddagger che va da 0.15 a 0.2 kcal/mol.¹⁹ Gli errori più frequenti ai quali si va incontro nella tecnica DNMR provengono proprio dall'errore associato alla corretta misurazione della temperatura del campione. Uno spettrometro mostra infatti una temperatura di “dial”, misurata da una termocoppia posta al di sotto del campione NMR; la temperatura “vera” del campione è solitamente diversa da quella mostrata dalla console, e può essere ricavata con una certa precisione tramite apposite rette di calibrazione (proprie di ciascun probe utilizzato). Grazie ad esse, l'incertezza sui valori delle temperature misurate è stimabile attorno a ± 1 °C.¹³

Come accennato, tramite l'equazione di Eyring, acquisendo un certo numero di valori della costante cinetica ad altrettante temperature è possibile dunque calcolare l'energia libera che corrisponde alla barriera di attivazione del processo dinamico; dalla media aritmetica dei ΔG^\ddagger computati, si ottiene l'energia media della rotazione attorno all'asse di chiralità della molecola in esame.

Le tecniche di NMR dinamico vengono utilizzate in studi cinetici di processi stereodinamici le cui energie di attivazione coinvolte siano comprese tra 4.5 e 23 kcal/mol. La finestra di energie ottenibili tramite DNMR è limitata da fattori quali: scala di tempo di acquisizione dello spettrometro, risoluzione dei segnali ed effettivo intervallo di temperature all'interno del quale è possibile lavorare (da -180 °C a +160 °C), vincolato a sua volta dai punti di fusione ed ebollizione dei solventi e dai limiti strutturali dello strumento. Le costanti di velocità vengono dunque determinate entro intervalli di temperatura relativamente ristretti, per cui valori affidabili di entalpia ed entropia di attivazione non possono normalmente essere ricavati. Essendo comunque ΔG^\ddagger invariante con la temperatura, nei limiti degli errori sperimentali è possibile concludere che il contributo entropico sia nullo o per lo meno trascurabile ($\Delta S^\ddagger \approx 0$).¹³

1.2 Teoria del Funzionale della Densità (DFT) ²⁰

Fino alla fine degli anni novanta, i calcoli conformazionali di molecole organiche venivano eseguiti principalmente attraverso metodi basati sulla meccanica molecolare (come ad esempio MM3,²¹ MMX,²² MMFF,²³ Amber,²⁴ ecc.) e metodi semiempirici (tra i quali i più popolari furono AM1,²⁵ PM3,²⁶ MINDO²⁷). I calcoli eseguiti da questi programmi avevano costi computazionali accettabili e potevano essere completati in archi di tempo relativamente brevi grazie all'aiuto di calcolatori standard, ovvero dotati di potenze di calcolo paragonabili a quelle dei PC desktop disponibili all'epoca. I risultati ottenuti erano spesso abbastanza precisi, almeno per quanto riguardava il calcolo delle conformazioni degli stati fondamentali. Al contrario, nella computazione degli stati di transizione, questi metodi presentavano delle limitazioni intrinseche. Generalmente, le barriere di interconversione venivano calcolate spostando alcune parti della molecola a incrementi successivi e ottimizzando la geometria delle restanti; in alternativa, si costruiva "a mano" lo stato di transizione e si ottimizzava la sua geometria ponendo alcuni vincoli conformazionali. Come risultato di queste approssimazioni, le barriere energetiche ottenute dai calcoli computazionali erano inclini ad errori relativamente grandi e l'identificazione del vero stato di transizione non sempre veniva garantita. Quando l'applicazione dei primi metodi Hartree-Fock (HF) diventò disponibile per la computazione di molecole di medie dimensioni, lo scenario migliorò notevolmente, nonostante vi fosse una forte limitazione: questi metodi non prendevano inizialmente in considerazione le correlazioni elettroniche. Il problema venne superato impiegando metodi più sviluppati, come ad esempio quello MP2.²⁸ Stavolta però l'ostacolo era rappresentato dalla necessità di sistemi di calcolo molto più potenti.

La teoria del Funzionale di Densità (DFT) presenta il grande vantaggio di tenere conto della correlazione elettronica molecolare senza d'altra parte richiedere costi computazionali troppo elevati.²⁹ Il concetto base di questa teoria è che per un insieme di atomi, l'energia molecolare dello stato fondamentale, la sua funzione d'onda e tutte le altre proprietà elettroniche molecolari vengono determinate unicamente dalla densità di probabilità elettronica (ρ), la quale è funzione delle coordinate spaziali: $\rho(x,y,z)$.³⁰ La premessa alla base della teoria DFT è che l'energia di una molecola possa essere determinata dalla densità elettronica, invece che da una funzione d'onda. Il teorema originale, delineato da P. Hohenberg e W. Kohn,³¹ fu applicato in principio solo per trovare l'energia elettronica correlata allo stato fondamentale di una molecola.

Un'applicazione pratica di questa teoria venne sviluppata successivamente da Kohn e Sham,³² i quali espressero la densità elettronica come una combinazione lineare di funzioni di base (chiamate "Kohn-Sham orbitals"), le quali costituivano il determinante alla base dei calcoli. Ad oggi, grazie alla disponibilità di economici server ad alte prestazioni e di software facilmente gestibili (tra i più famosi vanno citati Gaussian03,³³ Turbomole,³⁴ Spartan³⁵ e NWChem³⁶), è possibile l'ottenimento di calcoli ad alti livelli che possono essere completati in tempi ragionevoli anche per molecole contenenti 50-60 atomi. I calcoli ottenuti tramite DFT sono molto utili in quanto applicabili sia per ottenere le conformazioni degli stati fondamentali che per trovare le corrette geometrie (ed energie) dei relativi stati di transizione. Inoltre, grazie alle analisi vibrazionali si può sempre avere conferma che il corretto stato di transizione sia stato individuato in modo univoco.¹³

1.2.1 Stati Fondamentali

Negli ultimi anni sono state confrontate le prestazioni dei vari funzionali del metodo DFT nel calcolare le energie relative delle molecole che prendono parte a certe reazioni,³⁷ ma per l'analisi conformazionale i funzionali *ad hoc* disponibili sono molto pochi. Nell'esperienza attuale, il funzionale applicato più popolare è il B3LYP³⁸ il quale può essere utilizzato con differenti basis sets, dal relativamente piccolo 6-31G(d) al relativamente grande 6-311++G(2d,p), in modo tale da creare un compromesso efficiente tra accuratezza e costi computazionali. In alcuni casi, le geometrie ottenute tramite calcoli computazionali possono essere confrontate con dati di diffrazione a Raggi-X, mentre in linea generale le energie conformazionali relative possono essere confrontate con i risultati ottenuti tramite studi di NMR dinamico. Tutto questo è possibile anche se i calcoli sono generalmente riferiti a molecole isolate, le analisi ai Raggi-X vengono eseguite su un campione allo stato solido e gli studi NMR effettuati sul campione posto in soluzione. Per cui, le strutture degli stati fondamentali ricavate dal metodo DFT possono essere confrontate con successo con quelle ricavate da osservazioni sperimentali, e le relative energie molecolari delle possibili conformazioni correttamente simulate.¹³

1.2.2 Stati di transizione

La determinazione della struttura e dell'energia di uno stato di transizione è un punto chiave per studi dinamici e reazioni che coinvolgono sistemi dotati di chiralità assiale, dal momento che risulta molto utile ottenere corrette simulazioni delle barriere energetiche di processi stereodinamici come confronto con i dati sperimentali. Come definito da D. Young,³⁹ uno stato di transizione (o *saddle point*) è una struttura definita matematicamente come “*la geometria che ha derivata prima dell'energia uguale a zero rispetto al movimento di ciascuno degli atomi presenti e derivata seconda positiva per tutte le geometrie possibili eccetto che per una*”. In altre parole, uno stato di transizione consiste in un punto di collegamento tra due minimi energetici (gli stati fondamentali) rappresentando esso stesso un punto di massimo nel percorso di reazione ma che diventa punto di minimo in tutte le altre direzioni. Se durante la fase di identificazione viene trovato un punto stazionario, il primo passo per verificare se esso corrisponda ad uno stato di transizione è quello di computare le frequenze vibrazionali. Uno stato di transizione deve infatti avere solo una frequenza negativa: il moto vibrazionale associato a quella frequenza corrisponde al moto che permette il passaggio verso i reagenti in una direzione e verso i prodotti nell'altra. In contrasto con gli stati di transizione coinvolti in processi ad alta energia (per esempio quelli coinvolti in reazioni chimiche), nei quali la frequenza immaginaria negativa possiede valori elevati, gli stati di transizione coinvolti in processi dinamici intramolecolari presentano generalmente piccole frequenze vibrazionali negative, risultando quindi difficilmente identificabili (in particolar modo se sono presenti altri moti molecolari interni allo stesso sistema). D'altra parte, la geometria di uno stato di transizione, quando sono coinvolte elevate frequenze vibrazionali negative, è facilmente idealizzabile in quanto molti parametri geometrici sono fissati dalla struttura molecolare stessa.¹³

2. OBIETTIVO DELLA TESI

Nella figura 2.1 viene riportato un insieme delle possibili conformazioni che un sistema 2-fenilpiridinico 3,5,2'-sostituito può assumere durante la rotazione attorno all'asse arile-arile.

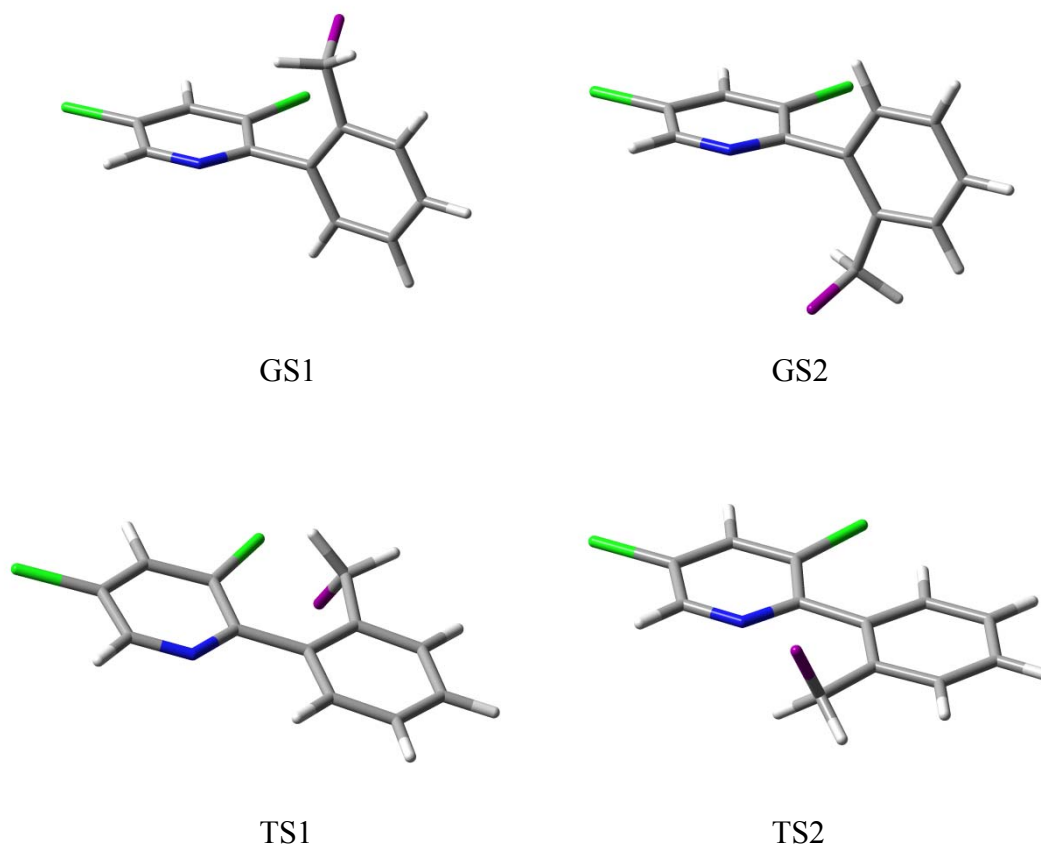


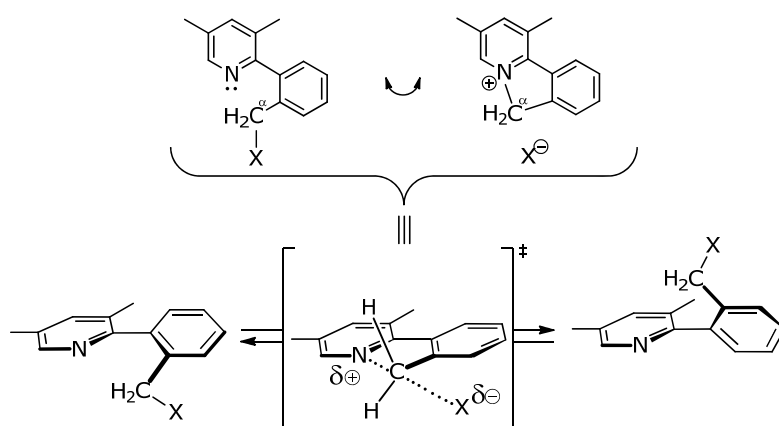
Fig.2.1: In alto vengono rappresentati le due conformazioni enantiomeriche allo stato fondamentale, mentre in basso i due stati di transizione possibili per una 2-fenilpiridina 3,5,2'-sostituita. In verde sono rappresentati gruppi alchilici R generici, in viola un gruppo uscente X.

Dai risultati del calcolo computazionale sia delle energie degli stati fondamentali (GS) che di quelle degli stati di transizione (TS), l'effettiva disposizione relativa assunta dai due anelli fenilici varia a seconda della molecola studiata ed è frutto di un bilancio tra un contributo destabilizzante, dato dall'ingombro sterico dei sostituenti posizionati in *orto* - sugli anelli-, e uno stabilizzante, dato dall'interazione π/π -tra i due anelli-.^{40,41} Nella conformazione ortogonale, il contributo stabilizzante π/π è reso minimo, per cui questa rappresentazione limite non è altro che lo stato di transizione del passaggio tra una conformazione lievemente piegata rispetto all'angolo di 90° e la sua immagine speculare. Come confermato infatti dai calcoli ottenuti tramite metodo DFT, si ottiene sempre uno

stato fondamentale caratterizzato da un angolo diedro formato dai piani della piridina e del fenile di poco minore o maggiore di 90° .

Nel passaggio da uno stato fondamentale alla sua immagine speculare (attraverso una rotazione di 180° attorno all'asse arile-arile), l'energia della molecola passa per un massimo corrispondente allo stato di transizione del processo di interconversione. Negli stati di transizione, si ha massimizzazione del contributo destabilizzante dato dall'ingombro sterico dei sostituenti quando gli anelli possiedono disposizione coplanare. È fondamentale avere ben chiaro che questo movimento avviene in una sola delle direzioni possibili: in altre parole, il passaggio da un enantiomero conformazionale all'altro passa esclusivamente dallo stato di transizione avente energia più bassa tra i due possibili.

Inoltre, dal momento che i sistemi di partenza studiati in questo lavoro sono delle 2-fenilpiridine 2'-sostituite, l'interpretazione delle energie coinvolte nei processi di interconversione non può essere limitata a fattori sterici ma deve necessariamente includere anche motivazioni di tipo elettronico. Infatti, nella piridina è presente un doppietto elettronico libero sull'atomo di azoto, e la sua interazione con un sito accettore (elettron-deficiente) nelle sue vicinanze in un certo momento dell'interconversione potrebbe giocare un ruolo fondamentale nella valutazione della barriera energetica del processo dinamico. L'azoto piridinico e il carbonio sp^3 (denominato α) in posizione 2' sull'anello fenilico sono distanziati di 4 legami e non sono tra di loro correlati da interazioni di coniugazione: è dunque prevedibile una interazione del tipo donatore-accettore.



Schema 2.1: Rappresentazione dell'interazione accettore-donatore tra atomo di azoto della 3,5-piridina e carbonio sp^3 (α) in posizione 2' sull'anello fenilico nello stato di transizione (coplanare) dell'interconversione tra i due stati fondamentali della molecola.

Il momento in cui è ragionevole pensare che questa interazione accettore-donatore possa avvenire con maggiore efficacia è lo stato di transizione, nel quale i due anelli aromatici sono coplanari e i due atomi si trovano spazialmente più vicini e nella giusta disposizione spaziale. Quando ci si trova nella situazione di coplanarità, il segmento $N \cdots C^{\alpha} \cdots X$ possiede una disposizione che ricorda quella assunta dallo stato di transizione di una reazione S_N2 : a differenza di essa però, non si ha eliminazione del gruppo uscente con formazione di un prodotto di sostituzione, ma il processo dinamico procede fino ad ottenere l'immagine speculare dello stato fondamentale di partenza.

Un importante fattore dal quale dipende l'energia associata a questo particolare tipo di processo è la *nucleofugacità*⁴² del sostituente X legato al carbonio α : prendendo spunto proprio dall'analogia tra l'interconversione e la reazione S_N2 , si può immaginare X come un temporaneo "gruppo uscente" che idealmente si allontana dalla molecola durante lo stato di transizione coplanare, polarizzandosi negativamente, per poi ricongiungersi con C^{α} quando l'interconversione è completa.

È dunque prevedibile che sistemi aventi eteroatomi X che fungano da gruppi uscenti migliori possano avere funzione stabilizzante nell'interazione accettore-donatore che avviene nello stato di transizione dell'interconversione, abbassandone l'energia relativa allo stato fondamentale e quindi la barriera torsionale.

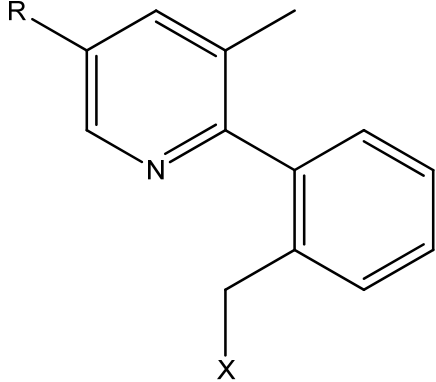
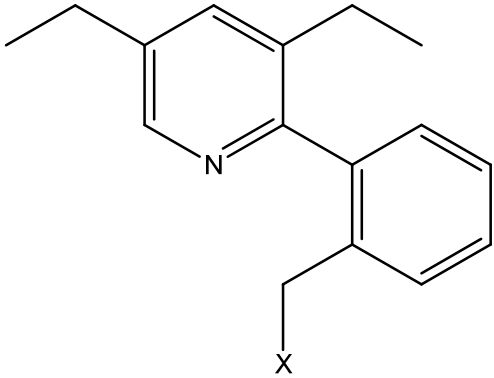
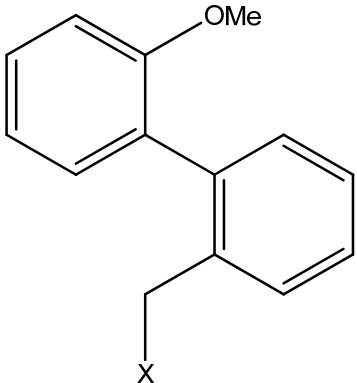
Questo lavoro di tesi mira a fare un confronto tra le energie di molecole nelle quali sia ipotizzabile che effetti elettronici contribuiscano alla stabilizzazione dello stato di transizione dell'interconversione con quelle di sistemi nei quali è plausibile considerare che solamente una componente sterica incida sulla loro valutazione. A tal fine è necessario per ogni molecola procedere nel seguente modo:

- 1) Si effettuano studi computazionali tramite metodo DFT, i quali permettono di avere una indicazione preliminare su geometria, stereochimica ed energie relative delle possibili conformazioni che la molecola può assumere.
- 2) Tramite esperimenti di NMR dinamico, si misurano le costanti di velocità del processo di interconversione relative ad ogni temperatura che vanno successivamente immesse nell'equazione di Eyring per la determinazione della barriera rotazionale.

Dal confronto tra i valori di energia ricavati sperimentalmente e quelli ottenuti tramite calcoli computazionali, si dovrà infine effettuare una valutazione dell'andamento delle energie in ciascuna delle serie di molecole studiate e determinare se esista o meno una effettiva correlazione tra nucleofugacità dell'eteroatomo sul carbonio α e l'energia relativa dello stato di transizione.

3. RISULTATI E DISCUSSIONE

Viene riportato nella tabella seguente un quadro delle molecole sulle quali sono stati effettuati gli studi conformazionali durante questo lavoro di tesi:

	<p>1a: X=CH₃, R=CH₃ 1b: X=N(CH₃)₂, R=CH₃ 1c: X=OH, R=H 1d: X=OCH₃, R=CH₃</p>
	<p>2a: X=CH₃ 2b: X=N(CH₃)₂ 2c: X=OH 2d: X=OCH₃</p>
	<p>3a: X=CH₃ 3b: X=N(CH₃)₂ 3c: X=OH 3d: X=OCH₃</p>

Tab.3.1: Schema riassuntivo delle molecole sulle quali sono stati effettuati gli studi conformazionali.

Tutte le molecole studiate presentano nella loro struttura almeno un gruppo -CH₂-: la sua presenza è necessaria affinché il processo dinamico di rotazione sia osservabile attraverso spettroscopia NMR, in quanto avente funzione di sensore di chiralità. I protoni geminali di questo gruppo diventano diastereotopici, ovvero danno segnali distinti, quando si ferma la rotazione attorno al legame arile-arile e si generano i due enantiomeri conformazionali.⁴³

3,5-dimetilpiridine

3.1 Composto 1a

Lo spettro $^1\text{H-NMR}$ acquisito a temperatura ambiente di questa molecola mostra un segnale corrispondente ai due protoni del gruppo $-\text{CH}_2-$ prossimo alla coalescenza. Nel corso di questo esperimento di NMR dinamico è stata abbassata la temperatura del campione fino a quando la rotazione è ferma nella scala dei tempi NMR. A bassa temperatura si osserva un sistema ABX_3 , proprio di molecole chirali un gruppo etile quale sostituente. Questo fenomeno è infatti dovuto alla presenza di una chiralità di tipo assiale: nella figura seguente si può apprezzare l'evoluzione degli spettri corrispondente alla velocità del processo dinamico nel quale i due enantiomeri conformazionali della molecola si interconvertono l'uno nell'altro.

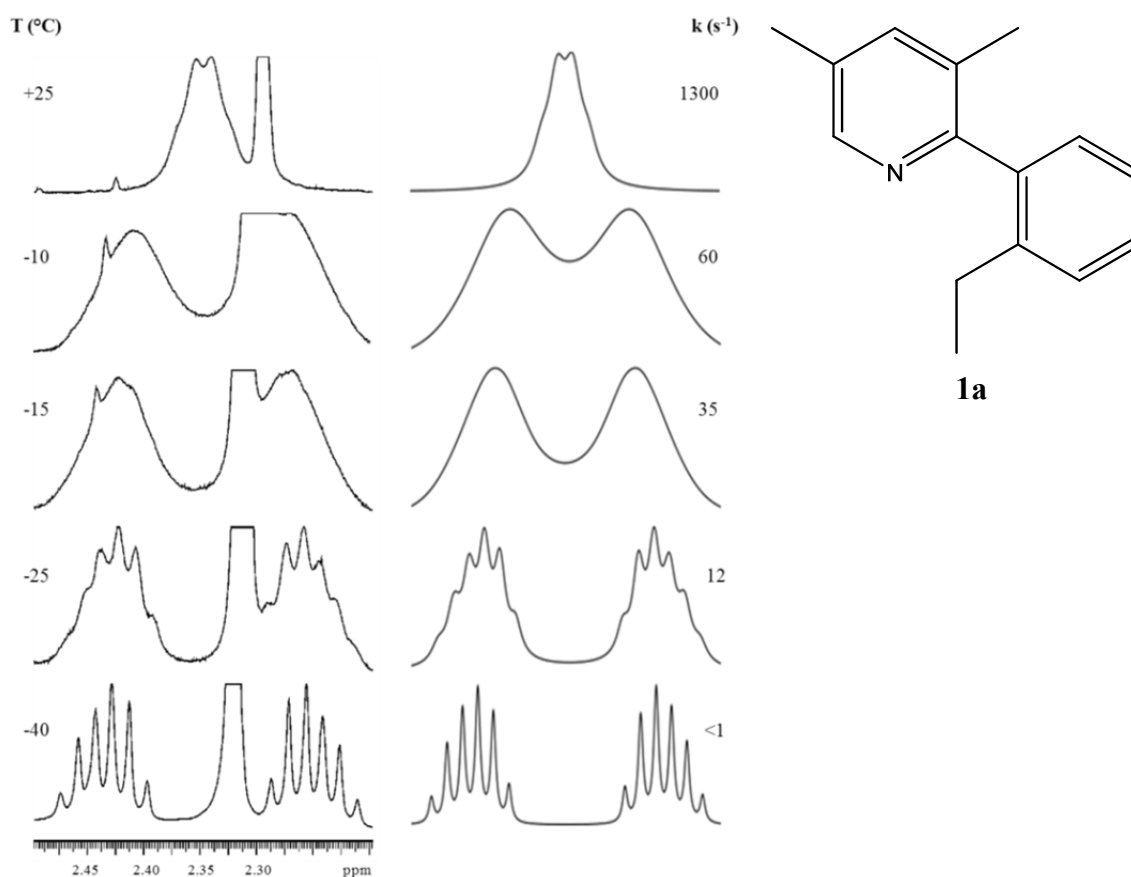
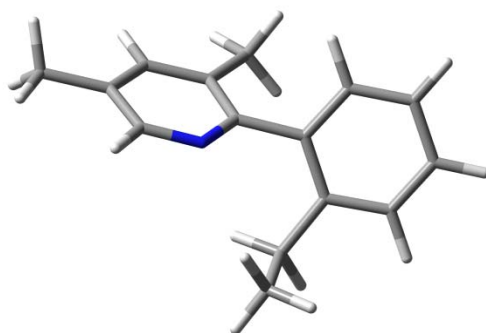


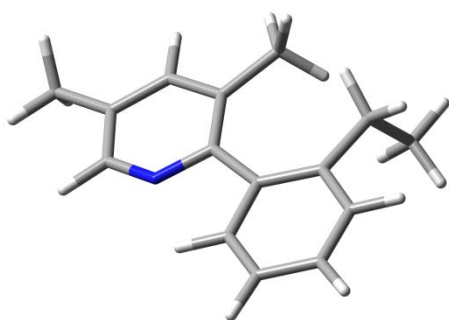
Fig.3.1: Dipendenza dalla temperatura dei segnali $^1\text{H-NMR}$ dei protoni metilenici del gruppo $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ nel composto **1a** (600 MHz in CD_2Cl_2). A destra sono riportati gli spettri simulati con le corrispondenti costanti cinetiche. Il picco al centro nello spettro sperimentale corrisponde ad uno dei segnali metilici sull'anello piridinico.

I valori delle costanti cinetiche ottenuti da simulazioni degli spettri NMR acquisiti a temperatura variabile sono stati immessi nell'equazione di Eyring per calcolare l'energia del processo rotatorio: il valore ottenuto per il composto **1a** è $\Delta G^\ddagger=13.1\pm 0.15$ kcal/mol.

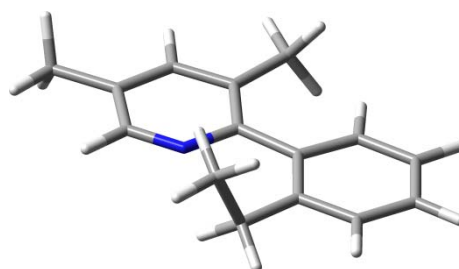
I calcoli basati sul metodo DFT al livello B3LYP/6-3G(d) mostrano che nello stato fondamentale, la molecola assume una conformazione tale per cui l'angolo diedro formato dai piani della piridina e del fenile risulti essere 65° . Durante la rotazione dei due piani attorno all'asse arile-arile, si possono prevedere due stati di transizione caratterizzati dalla coplanarità dei due anelli aromatici: nella figura seguente, viene definito TS1 lo stato di transizione avente il sostituente etile in *anti* rispetto all'atomo di azoto dell'anello piridinico (angolo diedro N-Cq-Cq-Etile = 180° , mentre TS2 è caratterizzato dallo stesso sostituente in *syn* rispetto all'atomo di azoto (angolo diedro = 0°).



GS, E=0.00



TS1, E=21.01



TS2, E=9.52

Fig. 3.2: In alto viene riportato lo stato fondamentale, mentre in basso i due stati di transizione della molecola **1a**, tutti simulati con il metodo DFT. Le energie relative sono espresse in kcal/mol.

3.2 Composto 1b

Nello spettro sperimentale acquisito a temperatura ambiente il gruppo $-\text{CH}_2-$ mostra un picco stretto. Anche in questo caso l'acquisizione degli spettri NMR viene effettuata a temperature sempre più basse, fino a raggiungere la coalescenza (ad una temperatura di poco superiore a -10°C). A -30°C l'allargamento dei segnali è tale da iniziare ad osservare un sistema AB, che risulta poco evidente a causa della piccola separazione di chemical shift. Dai valori delle costanti cinetiche riportati in figura 3.3, è stato possibile ricavare una barriera energetica rotazionale pari a $\Delta G^\ddagger = 12.7 \pm 0.15$ kcal/mol.

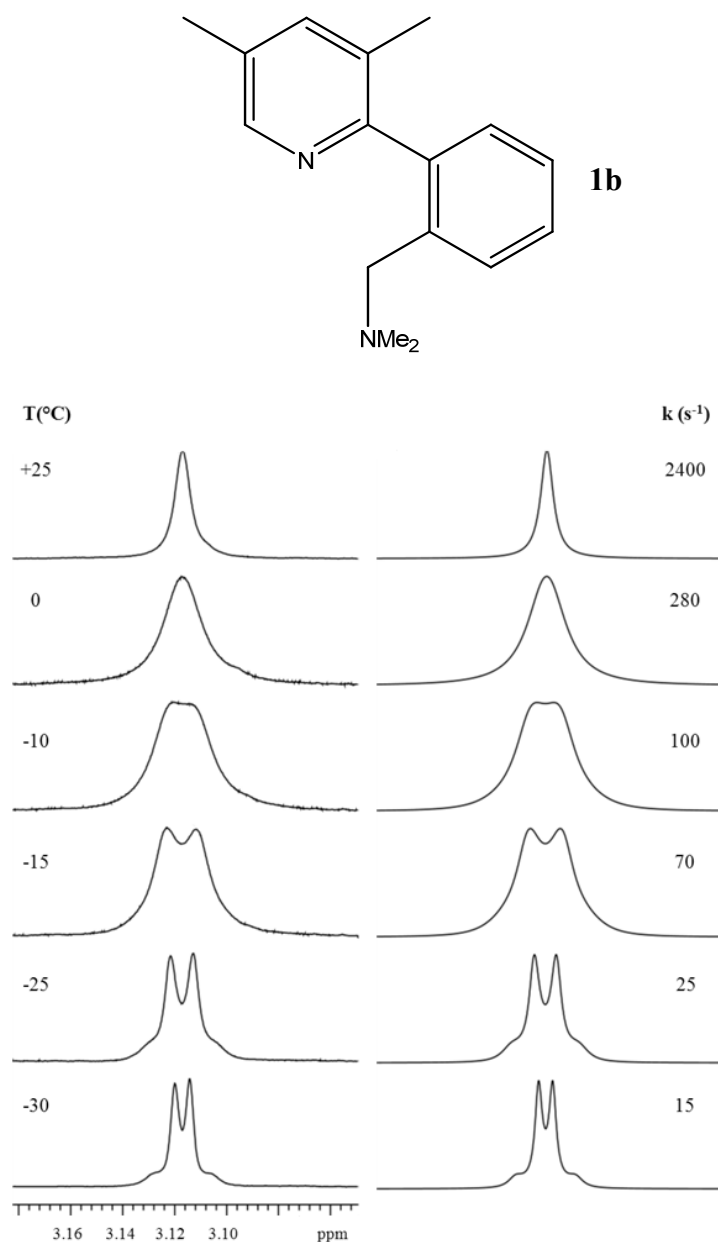
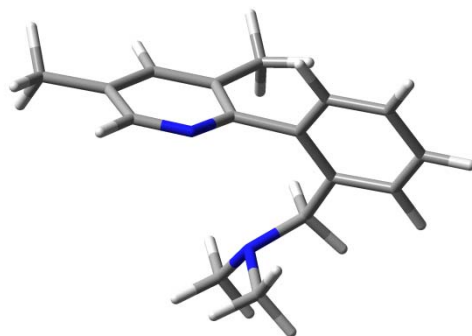
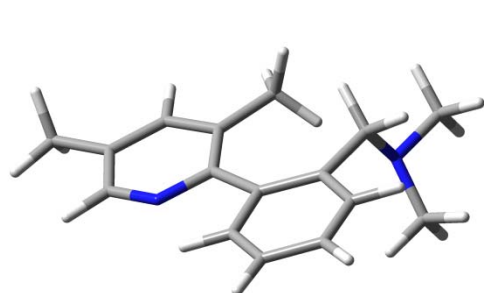


Fig.3.3: Dipendenza dalla temperatura dei segnali $^1\text{H-NMR}$ dei protoni metilenici del gruppo $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ nel composto **1b** (600 MHz in CD_2Cl_2). A destra sono riportati gli spettri simulati con le corrispondenti costanti cinetiche.

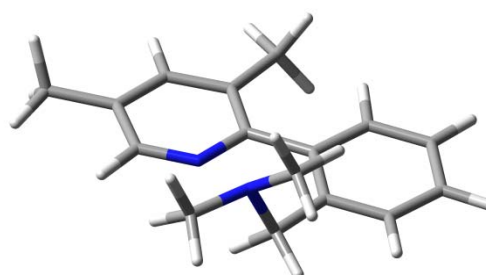
I calcoli (al livello B3LYP/6-3G(d)) basati sul metodo DFT mostrano che nello stato fondamentale la molecola assume una conformazione tale per cui l'angolo diedro formato dai piani della piridina e del fenile risulti essere 111° .



GS, E=0.00



TS1, E=17.20



TS2, E=9.01

Fig.3.4: In alto viene riportato lo stato fondamentale, mentre in basso i due stati di transizione della molecola **1b**, tutti simulati con il metodo DFT. Le relative energie sono espresse in kcal/mol.

3.3 Composto 1c

Questa molecola differisce nella struttura rispetto alle altre della serie, in quanto presenta solamente un sostituito metile (in posizione 3) sull'anello piridinico. Essendo in posizione para, la mancanza di un metile (causa differente metodo sintetico) non altera la barriera rotazionale che ha origine prettamente di tipo sterico. L'anello fenilico porta in posizione 2' un gruppo idrossimetile: ci si può dunque aspettare la comparsa di un sistema AB al di sotto della temperatura di coalescenza. L'indagine sul processo dinamico è stata effettuata abbassando progressivamente la temperatura del campione, fino a raggiungere la coalescenza ($T \approx -60^\circ\text{C}$), e arrivando ad un minimo di -80°C .

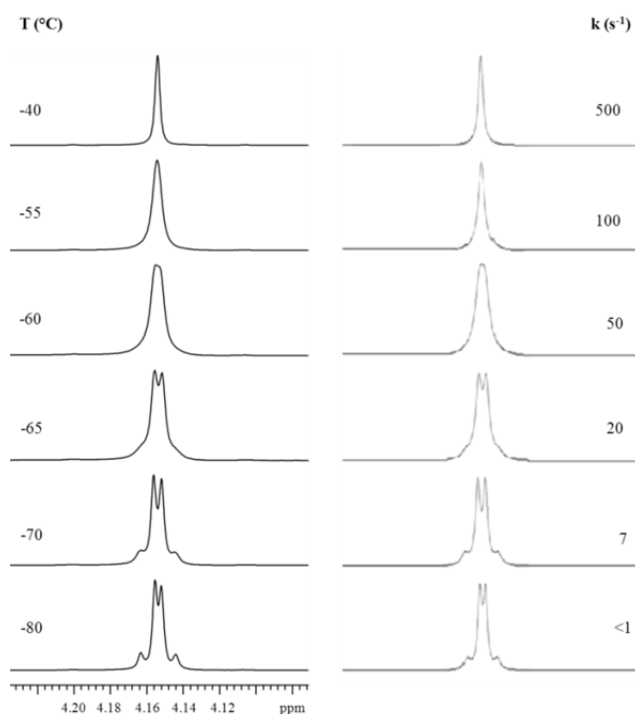
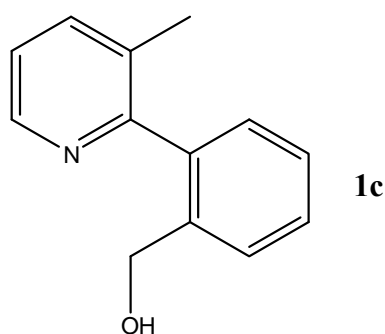


Fig.3.5: Dipendenza dalla temperatura dei segnali $^1\text{H-NMR}$ dei protoni metilenici del gruppo $-\text{CH}_2\text{OH}$ nel composto **1c** (600 MHz in CD_2Cl_2). A destra sono riportati gli spettri simulati con le corrispondenti costanti cinetiche.

Dai valori delle costanti cinetiche riportati in figura 3.5, è stato possibile ricavare la barriera energetica rotazionale pari a $\Delta G^\ddagger=10.5\pm 0.1_5$ kcal/mol. Questo valore è di circa 2.5 kcal/mol più basso rispetto alle due molecole studiate precedentemente: il dato potrebbe indicare la presenza di una effettiva interazione donatore-accettore che stabilizza lo stato di transizione.

I calcoli (al livello B3LYP/6-3G(d)) basati sul metodo DFT mostrano che nello stato fondamentale la molecola assume una conformazione tale per cui l'angolo diedro formato dai piani della piridina e del fenile risulti essere 55° .

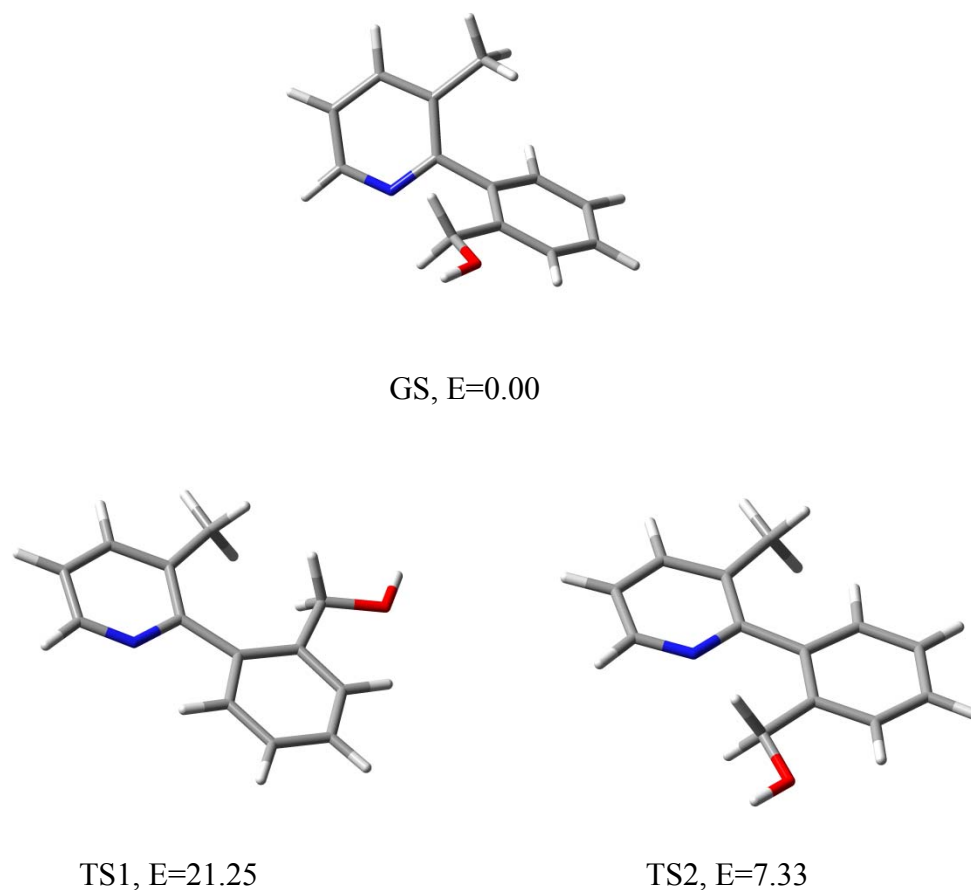


Fig.3.6: In alto viene riportato lo stato fondamentale, mentre in basso i due stati di transizione della molecola **1c**, tutti simulati con il metodo DFT. Le relative energie sono espresse in kcal/mol.

3.4 Composto 1d

Lo spettro sperimentale acquisito a temperatura ambiente (non riportato nella figura seguente) mostra un picco stretto corrispondente al gruppo $-\text{CH}_2-$. Anche in questo caso l'acquisizione degli spettri NMR viene effettuata a temperature sempre più basse, fino a raggiungere la coalescenza a circa $-40\text{ }^\circ\text{C}$. A $-60\text{ }^\circ\text{C}$ si nota come la rotazione del legame arile-arile sia quasi ferma ($k=11\text{ s}^{-1}$), mostrando un tipico sistema AB.

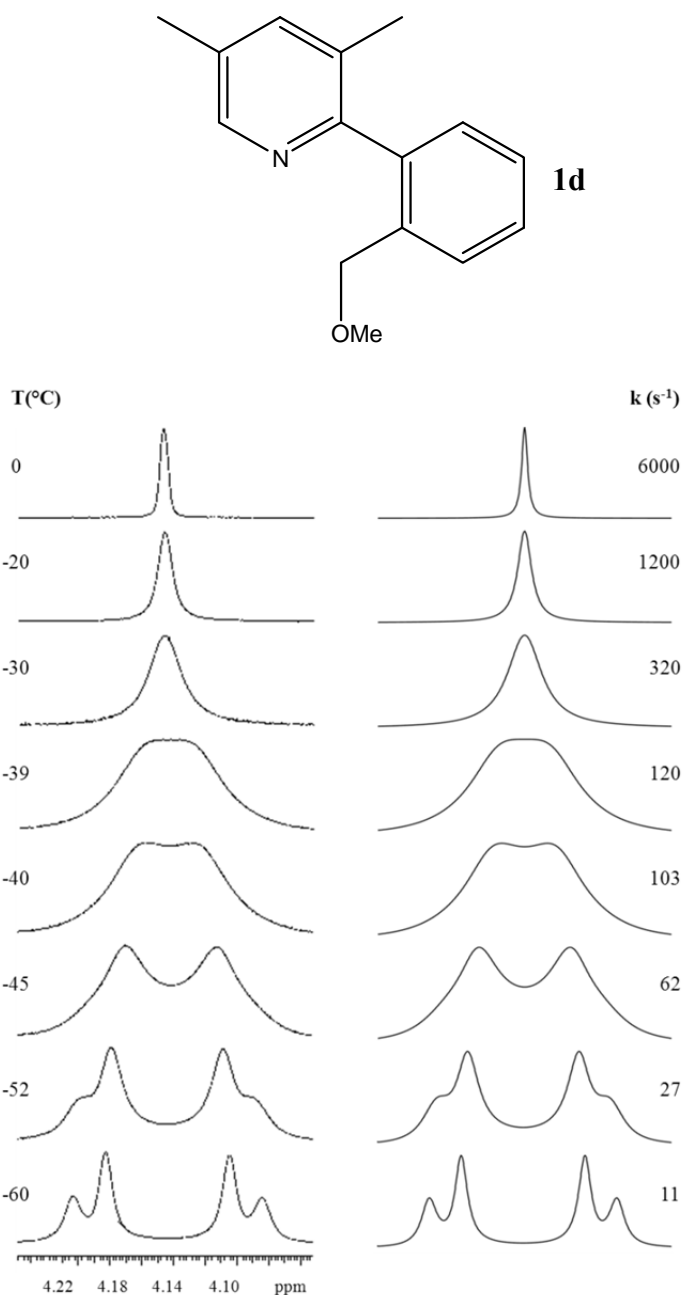


Fig.3.7: Dipendenza dalla temperatura dei segnali $^1\text{H-NMR}$ dei protoni metilenici del gruppo $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ nel composto **1d** (600 MHz in CD_2Cl_2). A destra sono riportati gli spettri simulati con le corrispondenti costanti cinetiche.

Dai valori delle costanti cinetiche riportati in figura 3.7, è stato possibile ricavare una barriera energetica rotazionale pari a $\Delta G^\ddagger=11.15\pm 0.15$ kcal/mol.

I calcoli (al livello B3LYP/6-3G(d)) basati sul metodo DFT mostrano che nello stato fondamentale la molecola assume una conformazione tale per cui l'angolo diedro formato dai piani della piridina e del fenile risulti essere 54° .

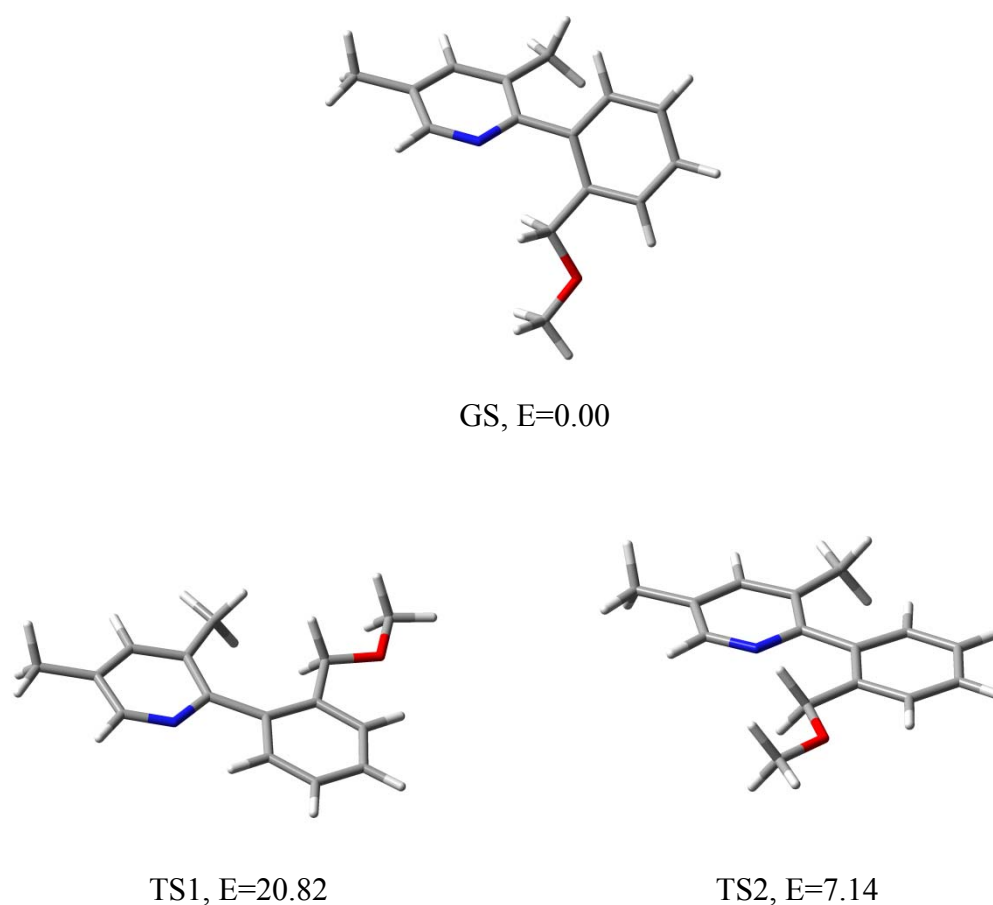


Fig.3.8: In alto viene riportato lo stato fondamentale, mentre in basso i due stati di transizione della molecola **1d**, tutti simulati con il metodo DFT. Le relative energie sono espresse in kcal/mol.

3,5-dietilpiridine

La seconda serie di composti studiati durante questo lavoro di tesi è caratterizzata dalla presenza di due sostituenti etile, in luogo di quelli metile, posti in posizione 3 e 5 sull'anello piridinico. La scelta di ampliare lo studio a questa famiglia di composti è guidata da una previsione dell'effetto dato dall'ingombro sterico, a parità di effetti elettronici, sulle energie delle barriere di interconversione: se infatti la presenza di un doppietto solitario sull'atomo di azoto piridinico aiuta alla stabilizzazione dello stato di transizione a causa dell'interazione donatore-accettore con il carbonio α in posizione 2', l'aumento dell'ingombro sulla molecola verosimilmente si muove in direzione opposta.

3.5 Composto 2a

Nel composto **2a** è presente un ulteriore gruppo etile, in posizione 2' sull'anello fenilico. Il processo dinamico è stato studiato osservando il cambiamento della forma dei segnali dei protoni evidenziati in blu nella figura **3.9**. Si può notare come già a temperatura ambiente ci si trovi di poco al di sopra della coalescenza; la temperatura del campione è stata abbassata fino a raggiungere l'arresto quasi completo della rotazione attorno al legame arile-arile (-25 °C). Per la simulazione, si è reso necessario considerare i due sistemi (ABX₃ e A'B'Y₃) parzialmente sovrapposti tra loro. Dai valori delle costanti cinetiche riportati in figura **3.9**, è stato possibile ricavare una barriera energetica rotazionale pari a $\Delta G^\ddagger = 14.5 \pm 0.15$ kcal/mol.

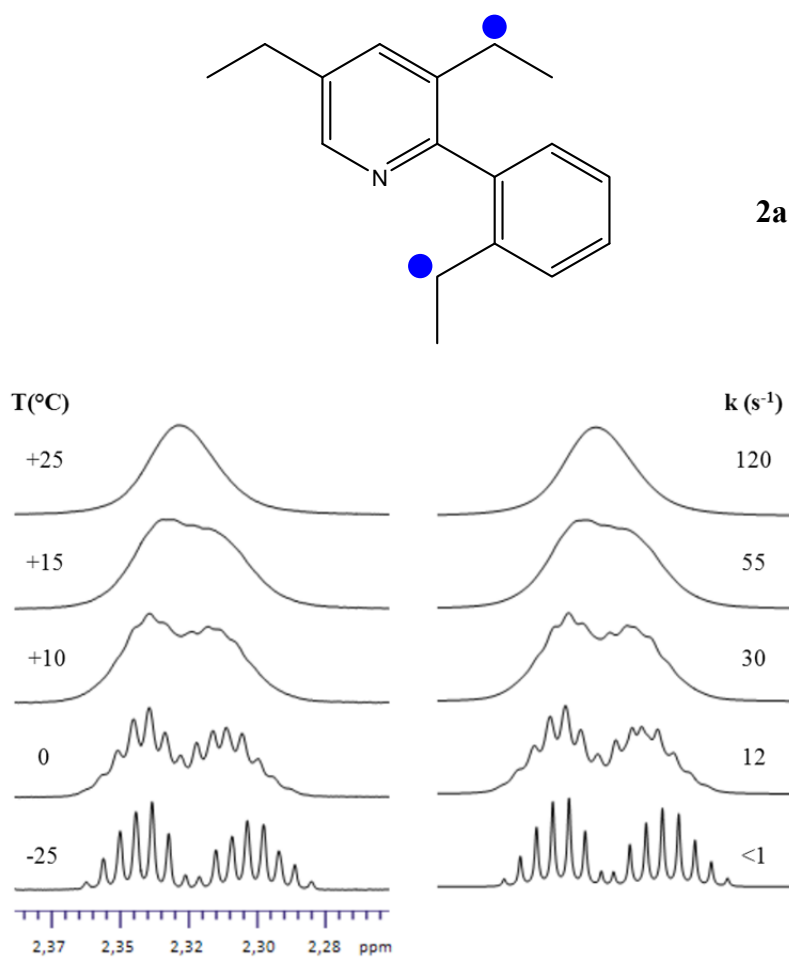
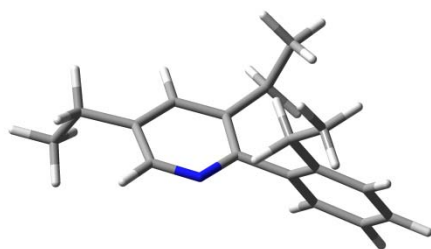
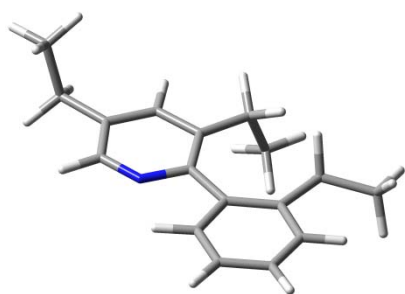


Fig.3.9: Dipendenza dalla temperatura dei segnali ¹H-NMR dei protoni metilenici evidenziati in blu nel composto **2a** (600 MHz in CD₂Cl₂). A destra sono riportati gli spettri simulati con le corrispondenti costanti cinetiche.

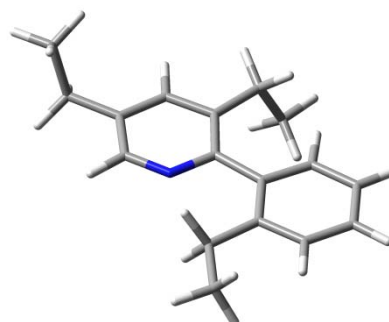
I calcoli (al livello B3LYP/6-3G(d)) basati sul metodo DFT mostrano che nello stato fondamentale la molecola assume una conformazione tale per cui l'angolo diedro formato dai piani della piridina e del fenile risulti essere 67° . Rispetto alla precedente serie di composti, si riscontra un angolo diedro più vicino ai 90° a causa del maggiore ingombro sterico causato dal gruppo etilico in posizione 2 della piridina.



GS1, E=0.00



TS1, E=22.95



TS2, E=11.42

Fig.3.10: In alto viene riportato lo stato fondamentale, mentre in basso i due stati di transizione della molecola **2a**, tutti simulati con il metodo DFT. Le relative energie sono espresse in kcal/mol.

3.6 Composto 2b

Analogamente al composto **2a**, il processo dinamico è stato studiato osservando il cambiamento della forma dei segnali dei protoni evidenziati in blu nella figura 3.11. Lo spettro acquisito a temperatura ambiente mostra come ci si trovi al di poco sopra della coalescenza. Per poter apprezzare un segnale di quartetto, sarebbe stato necessario portare il campione ad una temperatura più alta, ma l'interesse maggiore è stato rivolto alla ricerca della temperatura di coalescenza (in questo caso di poco superiore a +18°C). La temperatura è stata ulteriormente abbassata fino a -10°C, alla quale la rotazione attorno al legame arile-arile è praticamente ferma.

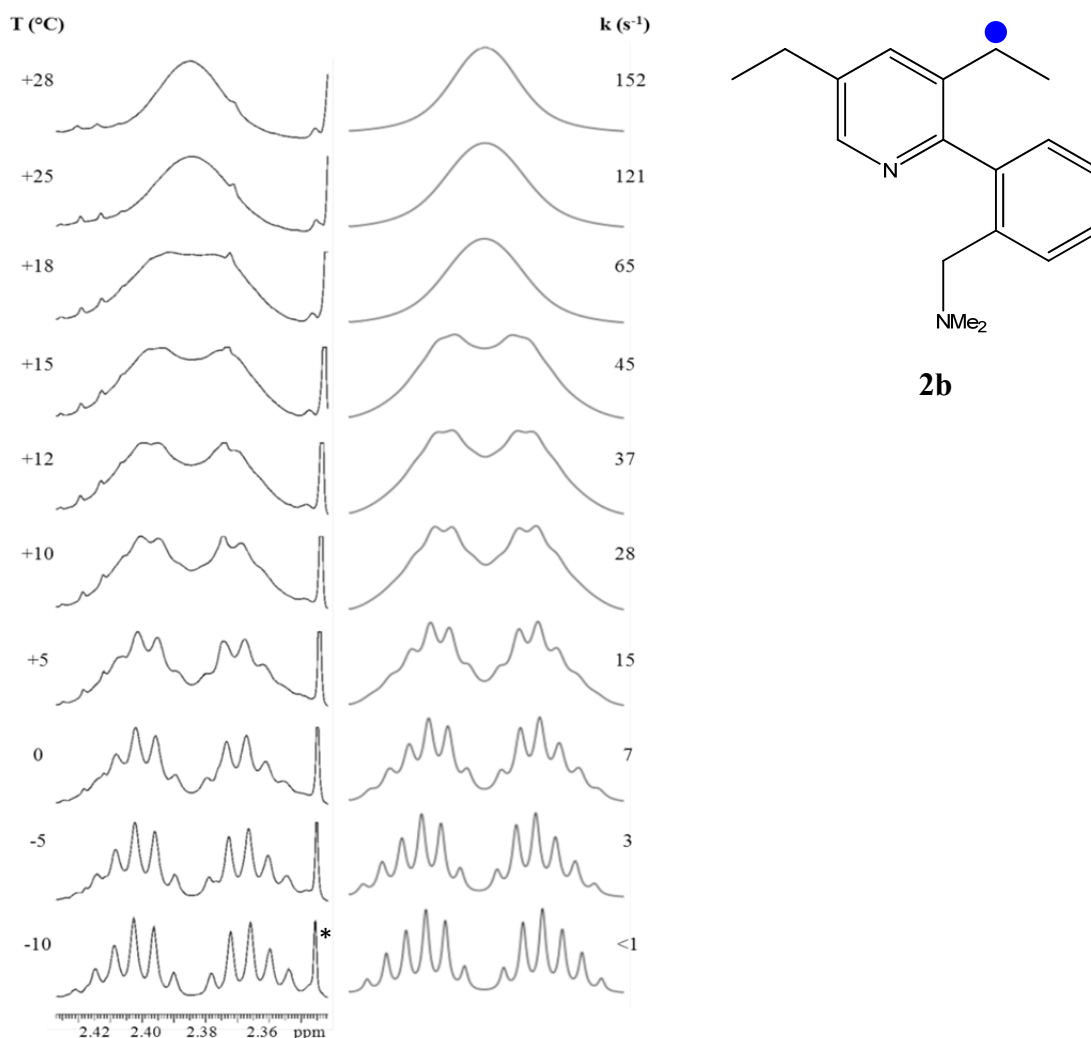


Fig.3.11: Dipendenza dalla temperatura dei segnali ¹H-NMR dei protoni metilenici evidenziati in blu nel composto **2b** (600 MHz in CD₂Cl₂). A destra sono riportati gli spettri simulati con le corrispondenti costanti cinetiche. (* Impurezza)

Dai valori delle costanti cinetiche riportati in figura 3.11, è stato possibile ricavare una barriera energetica rotazionale pari a $\Delta G^\ddagger=14.6\pm 0.15$ kcal/mol.

I calcoli (al livello B3LYP/6-3G(d)) basati sul metodo DFT mostrano che nello stato fondamentale la molecola assume una conformazione tale per cui l'angolo diedro formato dai piani della piridina e del fenile risulti essere 72° .

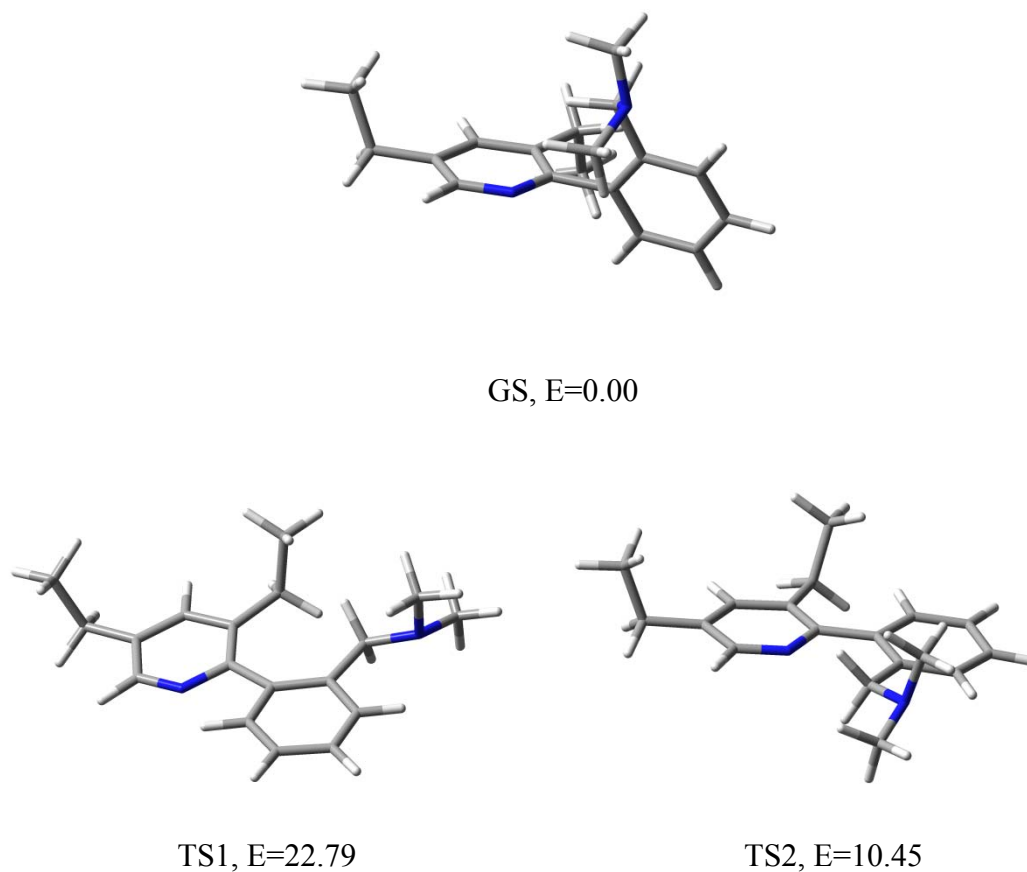


Fig.3.12: In alto viene riportato lo stato fondamentale, mentre in basso i due stati di transizione della molecola **2a**, tutti simulati con il metodo DFT. Le relative energie sono espresse in kcal/mol.

3.7 Composto 2c

Il segnale dei protoni evidenziati in blu nella figura 3.13 registrato a temperatura ambiente è un quartetto, tipico di due protoni metilenici facenti parte di un gruppo etile in assenza di chiralità. Abbassando la temperatura del campione fino a -60 °C, nella figura seguente si può notare come, a causa della generazione dei due enantiomeri conformazionali, il sistema di segnali NMR assuma una conformazione ABX₃. Dai valori delle costanti cinetiche riportati in figura 3.13, è stato possibile ricavare una barriera energetica rotazionale pari a $\Delta G^\ddagger = 11.7 \pm 0.15$ kcal/mol.

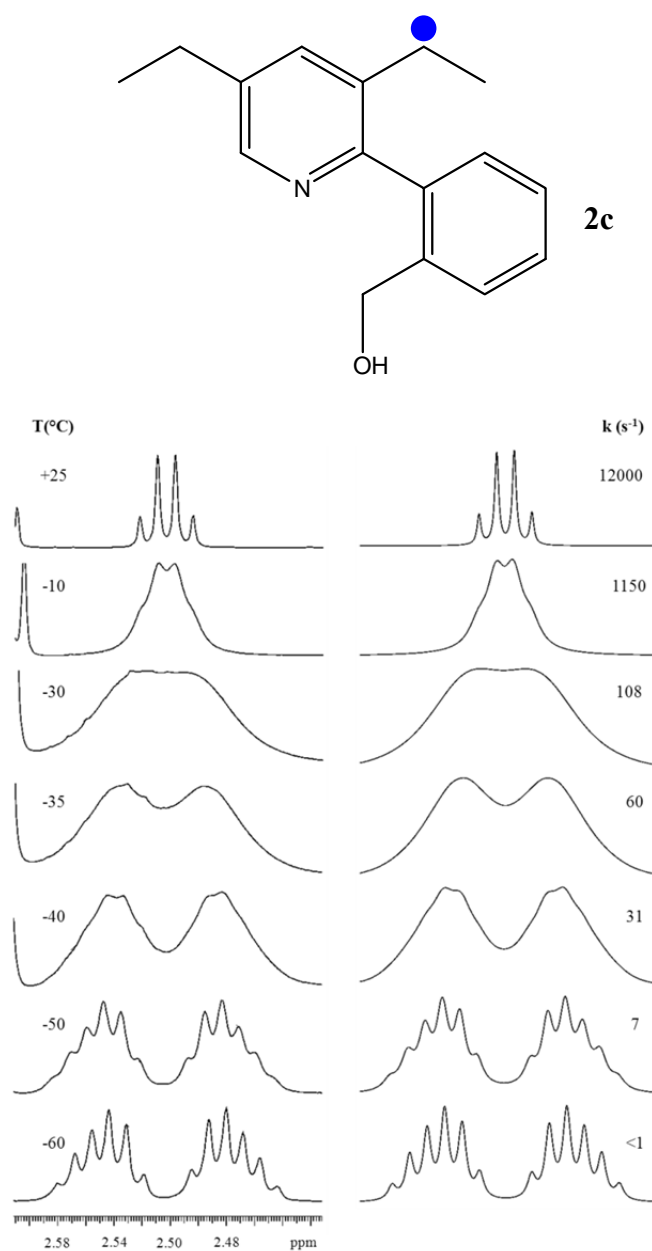
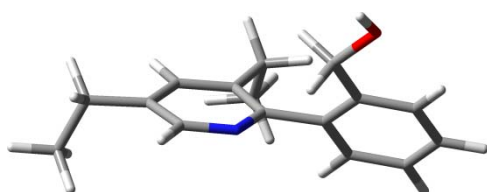
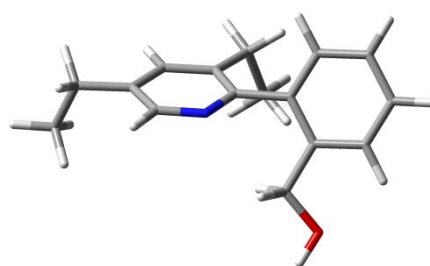


Fig.3.13: Dipendenza dalla temperatura dei segnali ¹H-NMR dei protoni metilenici evidenziati in blu nel composto 2c (600 MHz in CD₂Cl₂). A destra sono riportati gli spettri simulati con le corrispondenti costanti cinetiche.

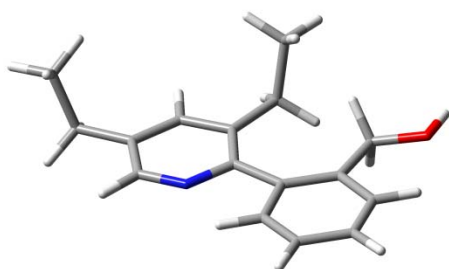
Vengono di seguito riportate alcune delle possibili rappresentazioni degli stati assunti dalla molecola, ottenute da calcoli (al livello B3LYP/6-3G(d)) basati sul modello DFT. E' stato scelto come stato fondamentale *anti* quello avente i sostituenti etile in posizione 3 e 5 sull'anello piridinico rivolti in direzione opposta al gruppo -CH₂OH in posizione 2' sull'anello fenilico, mentre lo stato fondamentale *syn* presenta tutti i sostituenti orientati nella stessa direzione.



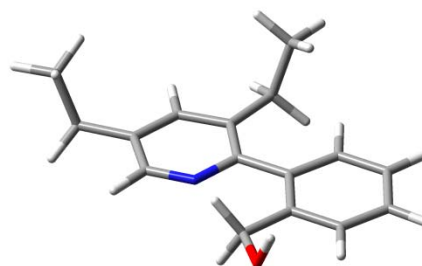
GS *anti*, E=0.07



GS *syn*, E=0.00



TS1=22.32



TS2=7.59

Fig.3.14: In alto vengono riportati due stati fondamentali (*anti* e *syn*), mentre in basso i due stati di transizione della molecola **2c**, tutti simulati con il metodo DFT. Le relative energie sono espresse in kcal/mol.

3.8 Composto 2d

Anche per l'ultima molecola di questa serie, il processo dinamico è stato studiato osservando la variazione della forma dei protoni metilenici evidenziati in blu in figura 3.15. Analogamente al composto 2c, il segnale registrato a temperatura ambiente è un quartetto. Abbassando la temperatura del campione, si ha coalescenza ad una temperatura di poco superiore a -15 °C. A -50 °C, la rotazione attorno al legame arile-arile risulta essere bloccata e a causa della generazione dei due enantiomeri conformazionali il sistema di segnali NMR assume una conformazione ABX₃. Dai valori delle costanti cinetiche riportati in figura 3.15, è stato possibile ricavare una barriera energetica rotazionale pari a $\Delta G^\ddagger = 12.6 \pm 0.15$ kcal/mol.

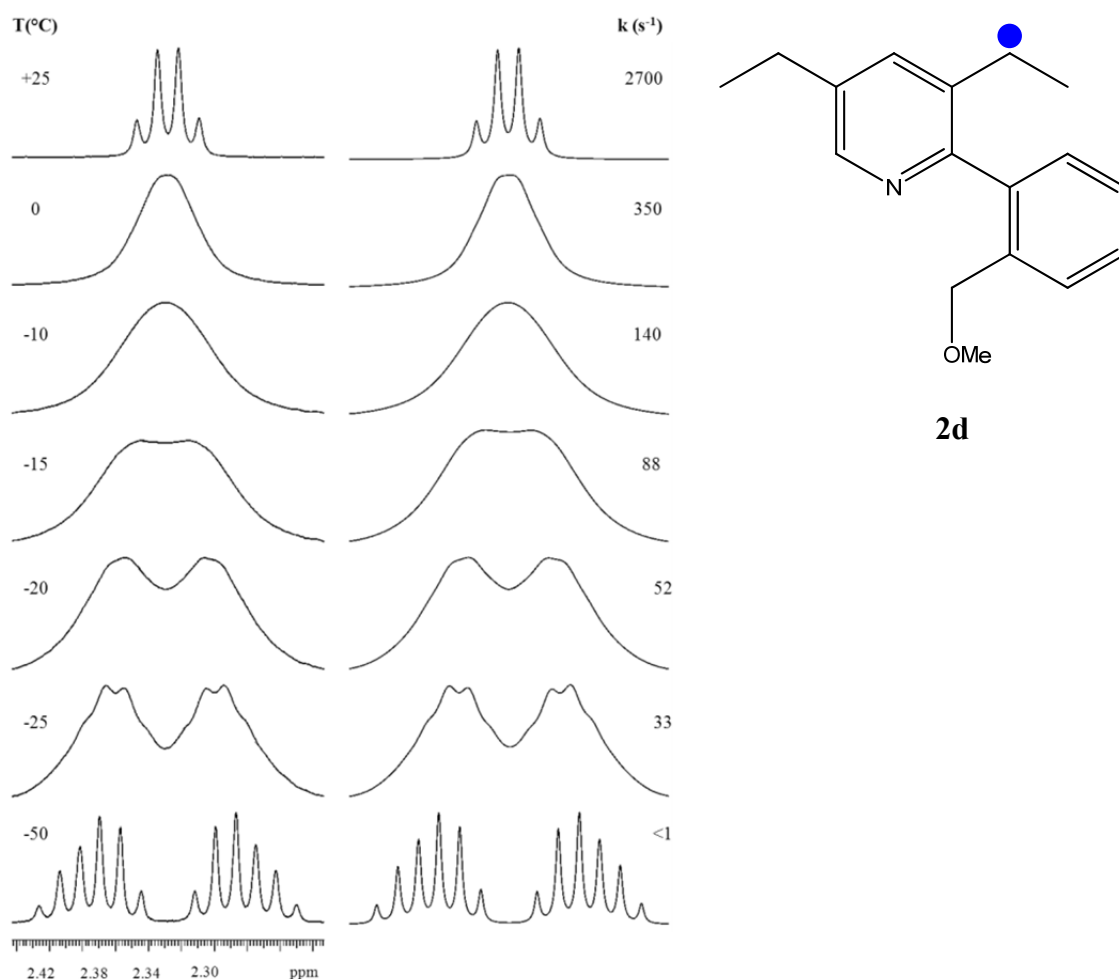
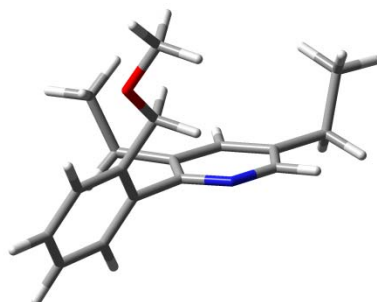
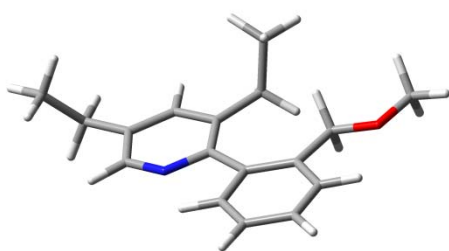


Fig.3.15: Dipendenza dalla temperatura dei segnali ¹H-NMR dei protoni metilenici evidenziati in blu del composto 2d (600 MHz in CD₂Cl₂). A destra sono riportati gli spettri simulati con le corrispondenti costanti cinetiche.

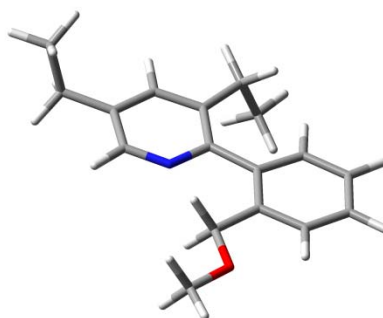
I calcoli (al livello B3LYP/6-3G(d)) basati sul metodo DFT mostrano che nello stato fondamentale la molecola assume una conformazione tale per cui l'angolo diedro formato dai piani della piridina e del fenile risulti essere 62° .



GS, E=0.00



TS1, E=22.61



TS2, E=8.58

Fig.3.16: In alto viene riportato lo stato fondamentale, mentre in basso i due stati di transizione della molecola **2d**, tutti simulati con il metodo DFT. Le energie relative sono espresse in kcal/mol.

Bifenili

La terza serie di molecole studiate nel corso di questo lavoro di tesi è caratterizzata dalla presenza di un legame C-H al posto dell'azoto piridinico libero, peculiare delle serie precedenti. Questo tipo di sistemi è stato preso in esame al fine di evidenziare la contrapposizione tra sistemi 2-arilpiridinici ed i loro carbo-analoghi: nello stato di transizione dell'interconversione, l'assenza di interazioni donatore-accettore impedisce la stabilizzazione dello stato di transizione stesso, dando luogo all'aumento della sua energia relativa. L'attenzione viene dunque focalizzata sulla nucleofugacità dell'eteroatomo sul carbonio α : un'energia relativa inferiore dello stato di transizione può quindi essere imputabile ad una maggiore nucleofugacità dello stesso. Al fine di ottenere barriere rotazionali confrontabili a quelle osservate per le due serie di composti contenenti la piridina, in posizione 2' sul secondo anello fenilico vi è un sostituito -OCH₃. Durante la sintesi di queste molecole era stato inizialmente inserito un gruppo metilico in posizione 2, ma le barriere rotazionali erano troppo grandi e per essere osservate richiedevano temperature troppo alte per lo spettrometro NMR.

3.9 Composto 3a

Lo spettro acquisito a temperatura ambiente (non riportato nella figura seguente) di **3a** mostra, in corrispondenza dei protoni geminali sul -CH₂- del gruppo etile in posizione 2 sull'anello fenilico, una forma molto simile a quella di un sistema ABX₃, indice del fatto che la rotazione attorno all'asse fenile-fenile sia quasi bloccata ($k=13\text{ s}^{-1}$). Si è dunque effettuato lo studio dinamico sulla molecola aumentando la temperatura del campione, raggiungendo prima la coalescenza (a $T\approx+58\text{ }^{\circ}\text{C}$) e poi il segnale di quartetto (a $+80\text{ }^{\circ}\text{C}$).

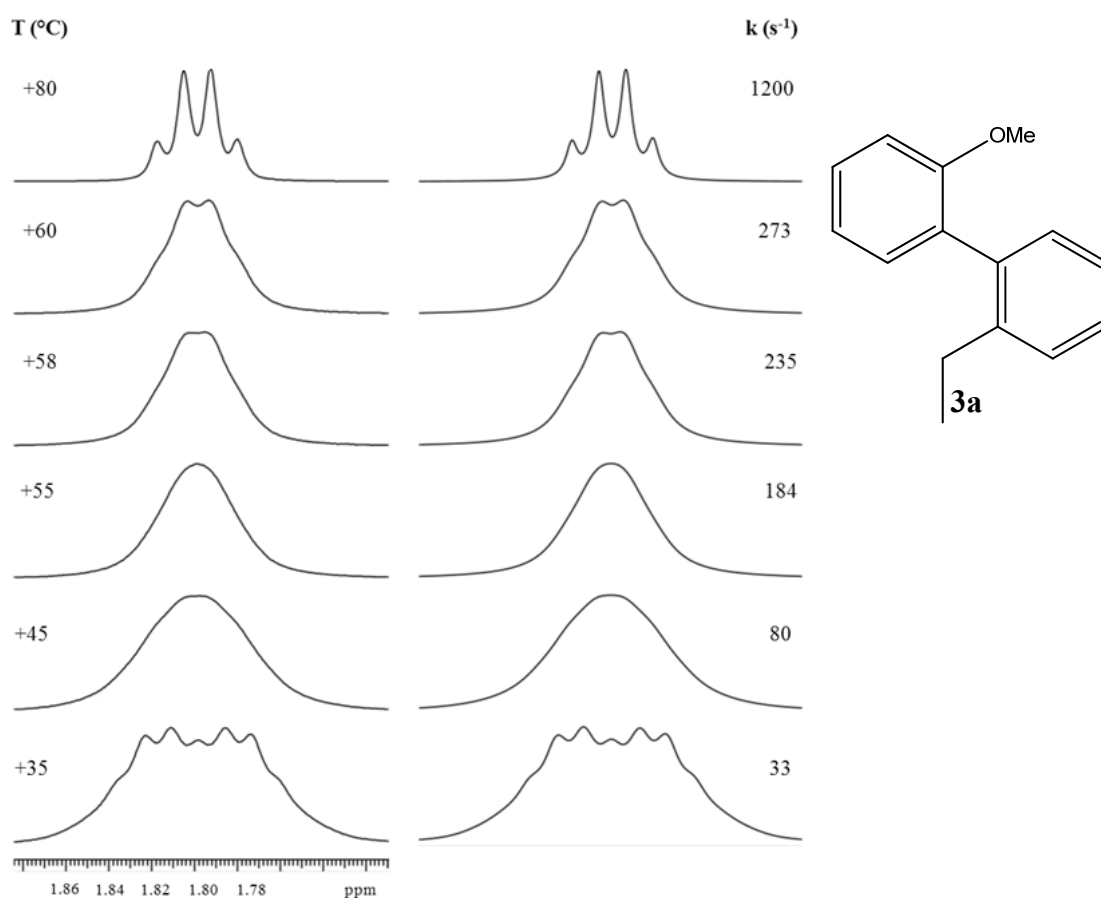


Fig. 3.17: Dipendenza dalla temperatura dei segnali ¹H-NMR dei protoni metilenici del gruppo -CH₂CH₃ nel composto **3a** (600 MHz in CD₂Cl₂). A destra sono riportati gli spettri simulati con le corrispondenti costanti cinetiche.

Dai valori delle costanti cinetiche riportati in figura **3.17**, è stato possibile ricavare una barriera energetica rotazionale pari a $\Delta G^{\ddagger}=15.9\pm 0.1_5\text{ kcal/mol}$.

I calcoli (al livello B3LYP/6-3G(d)) basati sul metodo DFT mostrano che nello stato fondamentale la molecola assume una conformazione tale per cui l'angolo diedro formato dai piani della piridina e del fenile risulti essere 66° .

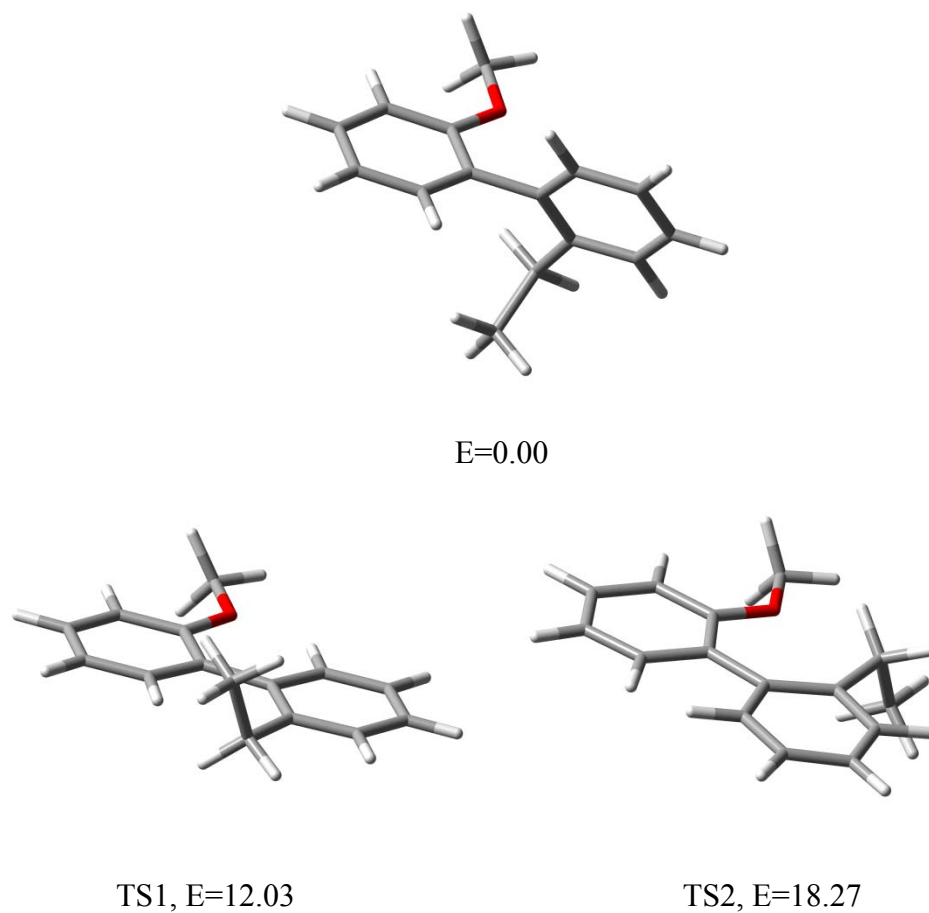


Fig. 3.18: In alto viene riportato lo stato fondamentale, mentre in basso i due stati di transizione della molecola **3a**, tutti simulati con il metodo DFT. Le energie relative sono espresse in kcal/mol.

3.10 Composto 3b

Lo studio dinamico del processo di interconversione è stato effettuato abbassando prima la temperatura del campione fino a 0 °C, alla quale si può definire la rotazione attorno al legame fenile-fenile bloccata ($k < 5 \text{ s}^{-1}$), per poi aumentarla fino a +75 °C. Si noti come ad alta temperatura il segnale sia identificativo di un gruppo metilenico in assenza di chiralità (segnale singoletto), mentre a 0 °C i due protoni siano diastereotopici e distanziati di 151 Hz in un sistema AB.

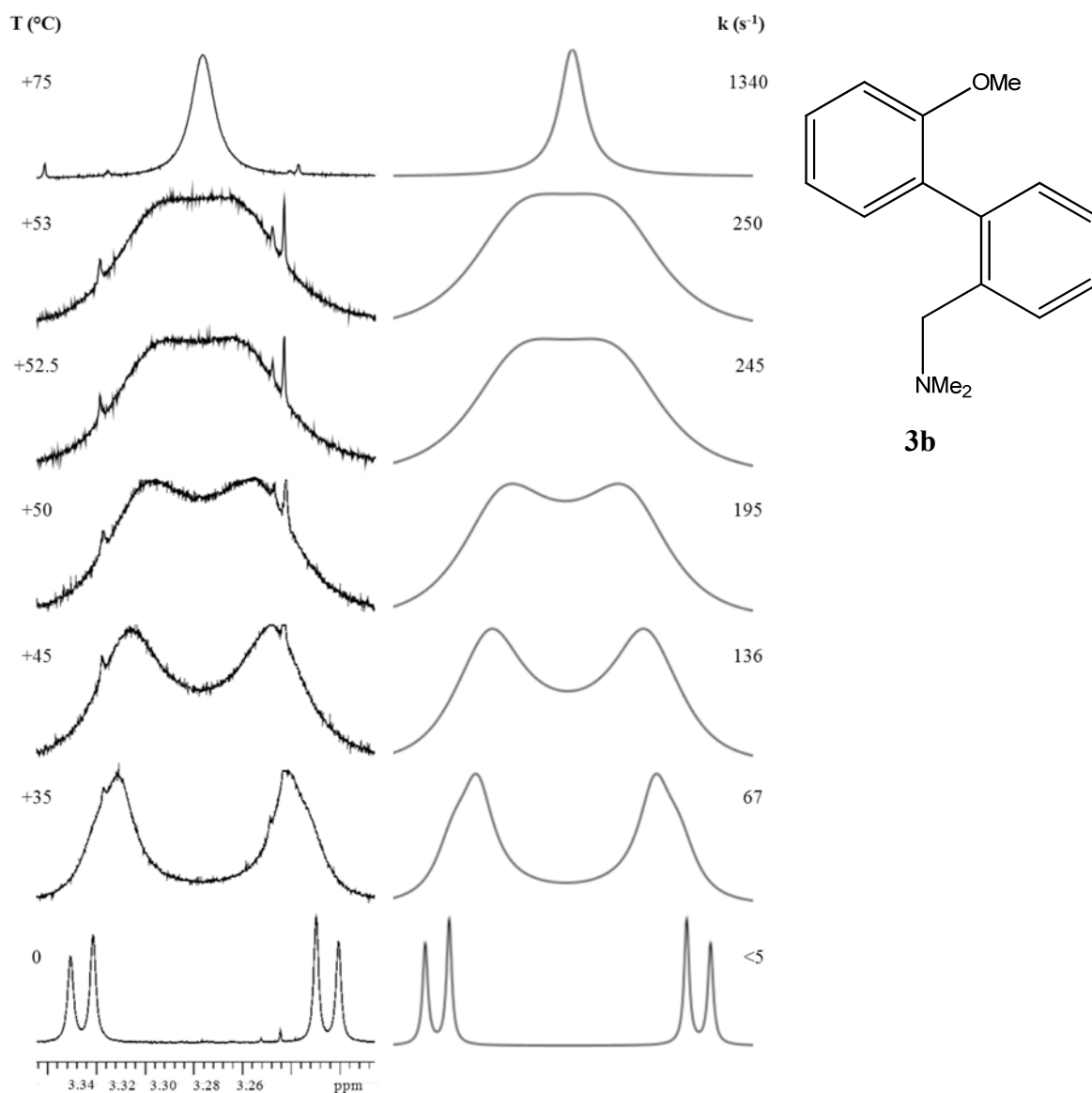


Fig. 3.19: Dipendenza dalla temperatura dei segnali ¹H-NMR dei protoni metilenici del gruppo -CH₂N(CH₃)₂ nel composto **3b** (600 MHz in CD₃CN). A destra sono riportati gli spettri simulati con le corrispondenti costanti cinetiche.

Dai valori delle costanti cinetiche riportati in figura 3.19, è stato possibile ricavare una barriera energetica rotazionale pari a $\Delta G^\ddagger=15.5\pm 0.1_5$ kcal/mol.

I calcoli (al livello B3LYP/6-3G(d)) basati sul metodo DFT mostrano che nello stato fondamentale la molecola assume una conformazione tale per cui l'angolo diedro formato dai due anelli aromatici risulti essere 63° .

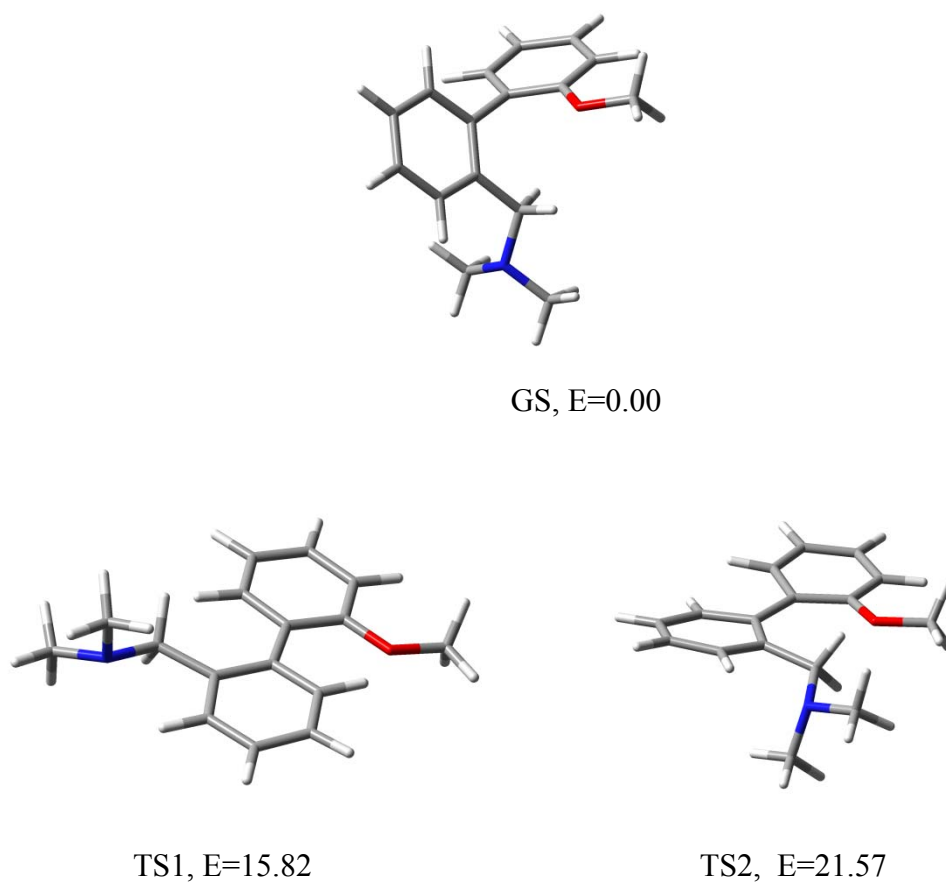


Fig.3.20: In alto viene riportato lo stato fondamentale, mentre in basso i due stati di transizione della molecola **3b**, tutti simulati con il metodo DFT. Le energie relative sono espresse in kcal/mol.

3.11 Composto 3c

Lo studio dinamico del processo di interconversione è stato effettuato abbassando prima la temperatura del campione fino a -5°C , alla quale si può definire la rotazione attorno al legame fenile-fenile bloccata ($k < 5 \text{ s}^{-1}$), per poi aumentarla fino a $+90^{\circ}\text{C}$. Si noti come ad alta temperatura il segnale sia identificativo di un gruppo metilenico in assenza di chiralità (segnale singoletto), mentre a -5°C i due protoni, diastereotopici, appaiono come un sistema AB.

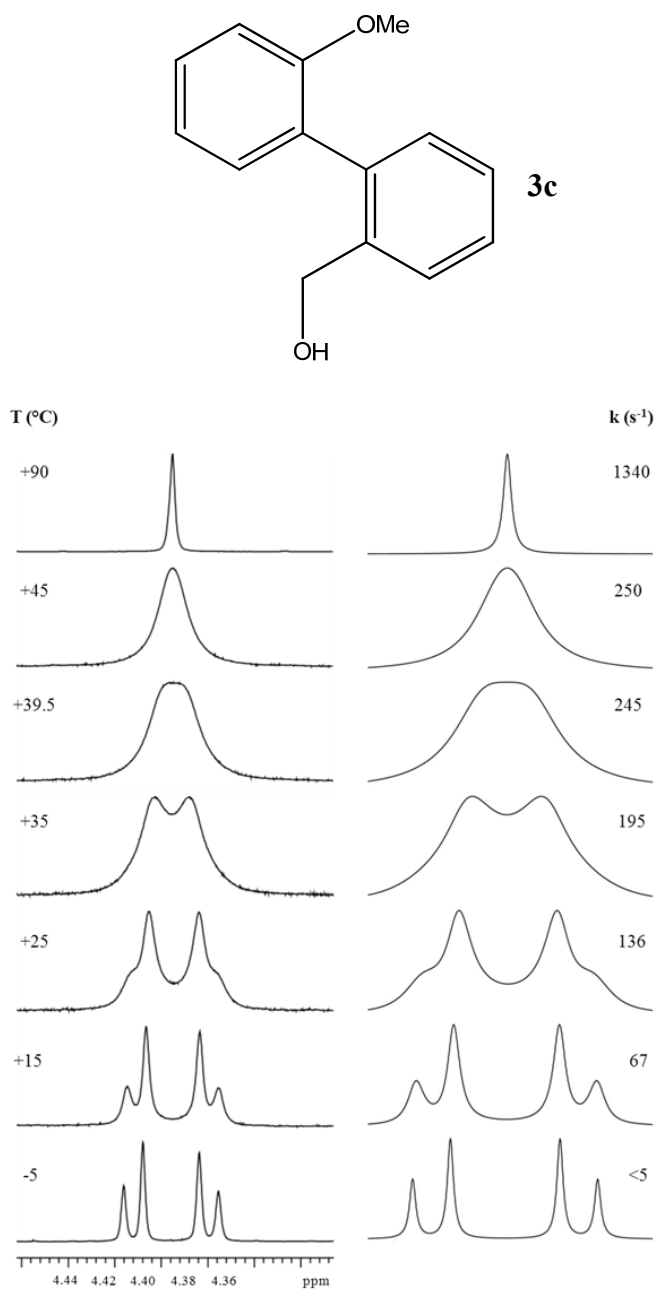
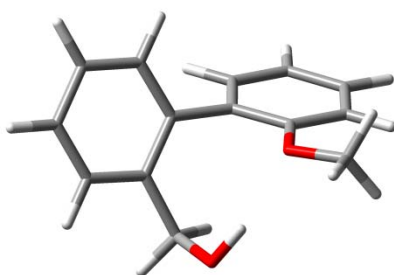


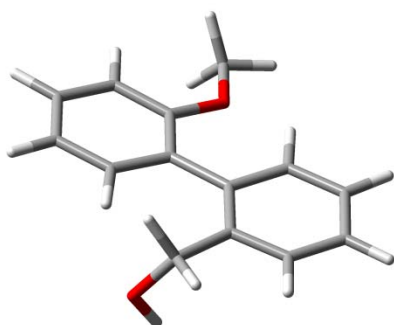
Fig.3.21: Dipendenza dalla temperatura dei segnali ¹H-NMR dei protoni metilenici del gruppo -CH₂OH nel composto **3c** (600 MHz in C₂D₂Cl₄). A destra sono riportati gli spettri simulati con le corrispondenti costanti cinetiche.

Dai valori delle costanti cinetiche riportati in figura 3.21, è stato possibile ricavare una barriera energetica rotazionale pari a $\Delta G^\ddagger=15.4 \pm 0.1_5$ kcal/mol.

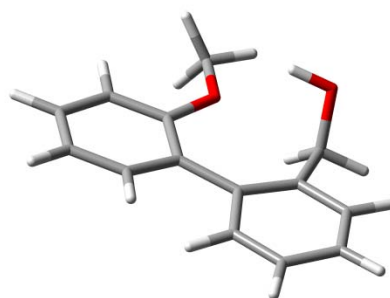
I calcoli (al livello B3LYP/6-3G(d)) basati sul metodo DFT mostrano che nello stato fondamentale la molecola assume una conformazione tale per cui l'angolo diedro formato dai due anelli aromatici risulti essere 69° .



GS, E=0.00



TS1, E=14.80



TS2, E=19.04

Fig.3.22: In alto viene riportato lo stato fondamentale, mentre in basso i due stati di transizione della molecola **3c**, tutti simulati con il metodo DFT. Le energie relative sono espresse in kcal/mol.

3.12 Composto 3d

Lo studio dinamico del processo di interconversione, analogamente al composto **3c**, è stato effettuato abbassando prima la temperatura del campione fino a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, alla quale si può definire la rotazione attorno al legame fenile-fenile bloccata ($k < 5\text{ s}^{-1}$), per poi aumentarla fino a $+90\text{ }^{\circ}\text{C}$.

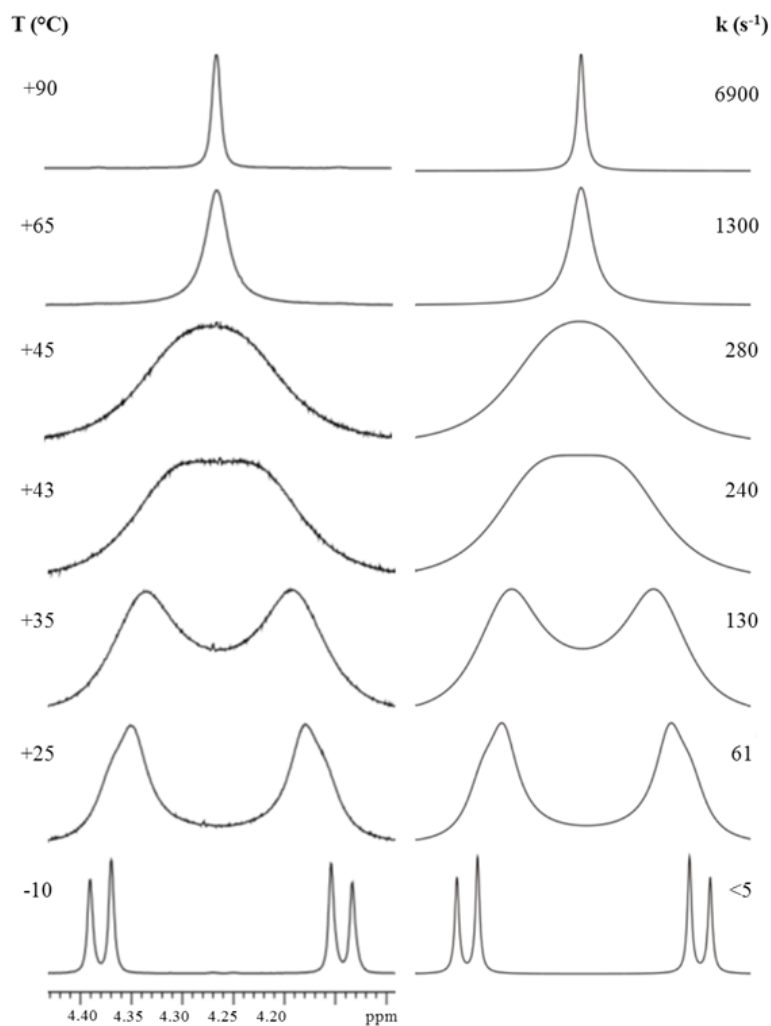
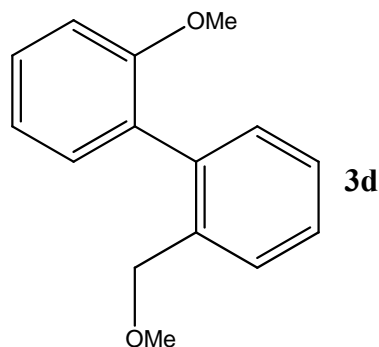


Fig.3.23: Dipendenza dalla temperatura dei segnali $^1\text{H-NMR}$ dei protoni metilenici del gruppo $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ nel composto **3d** (600 MHz in $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$). A destra sono riportati gli spettri simulati con le corrispondenti costanti cinetiche.

Dai valori delle costanti cinetiche riportati in figura 3.23, è stato possibile ricavare una barriera energetica rotazionale pari a $\Delta G^\ddagger=15.10$ kcal/mol.

I calcoli (al livello B3LYP/6-3G(d)) basati sul modello DFT mostrano che nello stato fondamentale, la molecola assume una conformazione tale per cui l'angolo diedro formato dai due anelli aromatici risulti essere 61° .

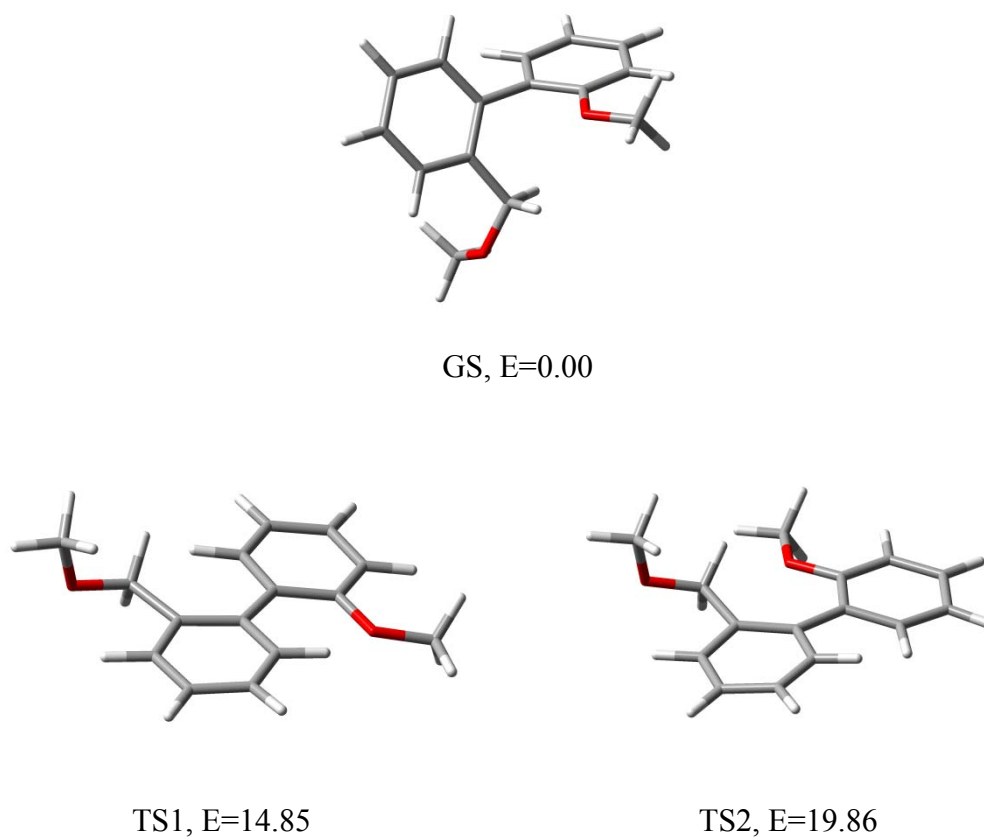


Fig.3.24: In alto viene riportato lo stato fondamentale, mentre in basso i due stati di transizione della molecola **3d**, tutti simulati con il metodo DFT. Le energie relative sono espresse in kcal/mol.

Composto	ΔG sperimentale (± 0.15) (kcal/mol)	ΔE calcolato (kcal/mol)	$\Delta\Delta G$ (kcal/mol)
1a	13.10	9.52	3.58
1b	12.76	9.01	3.75
1c	10.50	7.33	3.17
1d	11.15	7.15	4.00
2a	14.55	11.42	3.13
2b	14.66	10.44	4.22
2c	11.75	7.59	4.16
2d	12.67	8.58	4.09
3a	15.92	13.07	2.85
3b	15.58	15.82	0.24
3c	15.40	14.80	0.60
3d	15.10	14.85	0.25

Tab.3.2: Confronto tra energie di attivazione ottenute sperimentalmente tramite NMR dinamico e calcolate con il metodo DFT (funzionale B3LYP, basis set 6-31G(d)) sulle molecole studiate. Si intende ΔE **calcolato** la differenza in energia tra lo stato fondamentale e lo stato di transizione avente energia minore.

Tabulando i dati ottenuti sperimentalmente, è possibile interpretare e razionalizzare le energie delle molecole studiate durante il corso di questa tesi.

Ciò che si può notare è la relazione tra l'energia di attivazione e la disposizione spaziale dei sostituenti nelle prime due serie di molecole: le previsioni sulle geometrie ottenute tramite metodo DFT indicano che lo stato di transizione ad energia più bassa sia sempre quello che presenta l'atomo di azoto della piridina e il sostituente in posizione 2' in *syn*. Questa disposizione è sicuramente quella con minore ingombro sterico. Entro i limiti del metodo di calcolo DFT, è comunque ragionevole ipotizzare che vi sia non solo un minore impedimento sterico, ma anche una effettiva interazione stabilizzante accettore-donatore tra N e C $^{\alpha}$ nello stato di transizione, in quanto vicini e disposti in maniera opportuna nello spazio. Le barriere calcolate per i composti con l'ossigeno sono notevolmente più piccole rispetto a quelle per i sostituenti alchilici e -N(CH $_3$) $_2$. Tale ipotesi sembra essere confermata dal fatto che le molecole della terza serie, le quali non presentano atomi di azoto piridinici, possiedano energie rotazionali molto più simili tra loro. In mancanza dell'atomo di azoto piridinico, la scelta delle conformazioni adottate da queste molecole durante lo stato di transizione è da attribuire a motivazioni di tipo esclusivamente sterico. Per questo motivo, la vicinanza delle barriere rotazionali della serie **3a-3d** è una conferma del fatto che nelle altre due serie di molecole altri fattori concorrano nel

differenziare le barriere rotazionali di composti aventi gruppi uscenti contenenti atomi di ossigeno.

Per tutte le serie studiate, le molecole aventi energia di attivazione maggiore relative sono quelle che presentano $X=CH_3$ come sostituito sul C^α : la consistenza di questi valori è attribuibile alla scarsa nucleofugacità del gruppo uscente metile, che rende lo stato di transizione meno stabilizzato rispetto agli altri di ciascuna serie.

Le molecole aventi $X=N(CH_3)_2$, presentano energie minori degli analoghi con $X=CH_3$: per quanto quest'ultimo gruppo sia apparentemente meno voluminoso, la presenza di un atomo di azoto (più elettronegativo del carbonio) rende più stabile lo stato di transizione del processo di interconversione. L'apparente contraddizione data dai valori di energia di attivazione ottenuti sperimentalmente per la seconda serie rientra nell'incertezza legata alla loro determinazione .

La sostituzione dei gruppi metile con gruppi etile in posizione 3 e 5 sull'anello piridinico ha causato un aumento delle energie di attivazione rispetto agli analoghi della prima serie: ciò conferma l'effetto dato dall'ingombro sterico dei sostituenti, a parità di effetti elettronici, sulle barriere rotazionali di interconversione.

Per le prime due serie, è interessante notare come le molecole aventi O come eteroatomo sul sostituito X, abbiano andamento opposto a quello che ci si potrebbe aspettare. Per quanto infatti -OH sia un gruppo uscente peggiore di -OCH₃, esaminando gli stati di transizione a più bassa energia ottenuti tramite metodo DFT si osserva una disposizione coplanare del segmento $N \cdots C^\alpha \cdots O$ nel caso di $X=OH$, mentre nel caso di $X=OCH_3$ l'atomo di ossigeno giace fuori dal piano. Ciò è giustificabile solo se si assume l'esistenza di una effettiva interazione donatore-accettore tra azoto piridinico e carbonio α , assente in sistemi bifenilici.

Paragonando i valori ottenuti nelle prime due serie con la terza, in quest'ultima le energie di attivazione non sono molto diverse tra di loro. Questo dato deriva unicamente dalla natura sterica dei sostituenti in posizione 2: trovandosi infatti il -CH₂- in tutti i sostituenti, gruppi uscenti aventi ingombro sterico simile danno luogo a barriere energetiche simili.

4. CONCLUSIONI

In questo lavoro di tesi sono stati effettuati studi conformazionali di 2-arilpiridine *orto*-sostituite su entrambi gli anelli aromatici. Essendo questi sistemi dotati di sostituenti relativamente ingombranti, le rotazioni attorno all'asse arile-arile risultano essere limitate e la molecola può presentarsi sotto forma di due enantiomeri conformazionali. La presenza di un doppietto elettronico libero sull'atomo di azoto della piridina gioca un ruolo fondamentale nella determinazione delle energie di attivazione del processo di interconversione, in quanto l'interazione con un sito elettron-deficiente (un atomo di carbonio sp^3) nelle sue vicinanze spaziali durante lo stato di transizione ne abbassa l'energia relativa. A conferma di ciò, è stato effettuato un paragone tra le energie di attivazione di due serie di 2-arilpiridine variamente sostituite con una serie di molecole aventi sostituenti analoghi ma caratterizzata dall'assenza di atomi di azoto piridinici. Nel caso di quest'ultima serie, i fattori che regolano le barriere rotazionali sono da imputare a motivazioni di tipo puramente sterico.

La nucleofugacità è un parametro importante che interviene nella determinazione delle energie di attivazione di questo tipo di processi: è stato osservato sperimentalmente che gruppi uscenti peggiori (nella fattispecie alchilici) destabilizzano maggiormente lo stato di transizione di un processo di interconversione, mentre molecole aventi atomi più elettronegativi (N e O) sul gruppo uscente presentino energie di attivazione inferiori. Nel caso delle 2-arilpiridine, vi è una differenza evidente tra le energie delle molecole appartenenti alla stessa serie (dipendenti sia dalla natura del gruppo uscente che da interazioni accettore-donatore), mentre i loro carbo-analoghi sono caratterizzati da energie globalmente più elevate ma con differenze meno marcate tra una molecola e l'altra.

Le relative barriere rotazionali sono state misurate tramite NMR dinamico e razionalizzate grazie all'aiuto di calcoli eseguiti tramite metodo DFT, necessari per prevedere le geometrie degli stati fondamentali e di transizione delle molecole studiate.

Ulteriori studi potranno essere utili nel determinare una scala di nucleofugacità in questo tipo di sistemi molecolari.

5. PARTE SPERIMENTALE

5.1 Generale

I composti **1a**, **1c**, **1d**, **2a**, **2b**, **2c**, e **2d** sono stati sintetizzati presso il Dipartimento di Chimica, Biologia e Biotecnologie dell'Università degli Studi di Perugia sotto la supervisione del Prof. R. Ruzziconi, con una procedura riportata in letteratura.⁴⁴ I restanti composti sono stati sintetizzati nel corso di questo lavoro di tesi.

Materiali: 2-bromo-3-metilpiridina, 2-bromoanisolo, 2-bromobenzil bromuro, acido 2-(idrossimetil)fenilboronico, acido 2-(idrossimetil)fenilboronico monoestere ciclico, acido 2-etilfenilboronico, e acido 2-metossibenzenboronico sono reagenti disponibili commercialmente. Toluene, diclorometano sono stati anidrificati mediante utilizzo di setacci molecolari. THF ed etere etilico sono stati anidrificati prima dell'uso mediante distillazione con Na/benzofenone. I solventi deuterati utilizzati per la registrazione degli spettri NMR sono disponibili commercialmente.

Strumentazioni: tutte le reazioni che richiedono assenza di O₂ atmosferico sono state condotte in atmosfera inerte sotto flusso costante di N₂ anidrificato per passaggio in una trappola di Silice e KOH. La vetreria utilizzata è stata lasciata in stufa a +70 °C per almeno tre ore prima dell'utilizzo.

Per la cromatografia sono state utilizzate le seguenti fasi stazionarie:

- Cromatografia su strato sottile (TLC): Silica gel su fogli di PET, 60 Å (Sigma-Aldrich)
- Cromatografia su colonna: Silica gel (Merck Grade 9385), 60 Å (230-400 mesh, Sigma-Aldrich)

Per la purificazione dei prodotti **3a** e **3c** è stata impiegata una HPLC semipreparativa Waters 600 con lampada a $\lambda=254$ nm, impiegando una colonna in fase inversa Phenomenex LunaC18 (10 μ , 100 Å, 250x21.2 mm, 20 mL/min). Come eluente per la separazione in fase inversa è stata utilizzata una miscela a diversi rapporti di CH₃CN/H₂O.

Gli spettri ¹H-NMR e ¹³C-NMR sono stati registrati con gli spettrometri Varian Inova 600 MHz e Varian Mercury-Vx 400 MHz. Nella caratterizzazione dei prodotti i pattern dei segnali NMR vengono semplificati tramite notazione comunemente utilizzata: singoletto (s), doppietto (d), tripletto (t), quartetto (q), multipletto (m), segnale largo (bs).

La registrazione degli spettri a bassa temperatura è stata ottenuta raffreddando il probe dello spettrometro (dunque il campione) con una linea di azoto passante per uno scambiatore di calore in acciaio inox immerso in azoto liquido, mentre per quella ad alta temperatura il probe viene scaldato mediante un flusso di gas (aria fino a +70°C, azoto per temperature superiori). La misura della temperatura all'interno gli strumenti è stata effettuata grazie all'utilizzo di una termocoppia di Cu/Ni collegata ad un termometro digitale posto lontano dal campo magnetico; l'incertezza ad essa associata è ricavabile da una curva di calibrazione tipica di ogni probe.

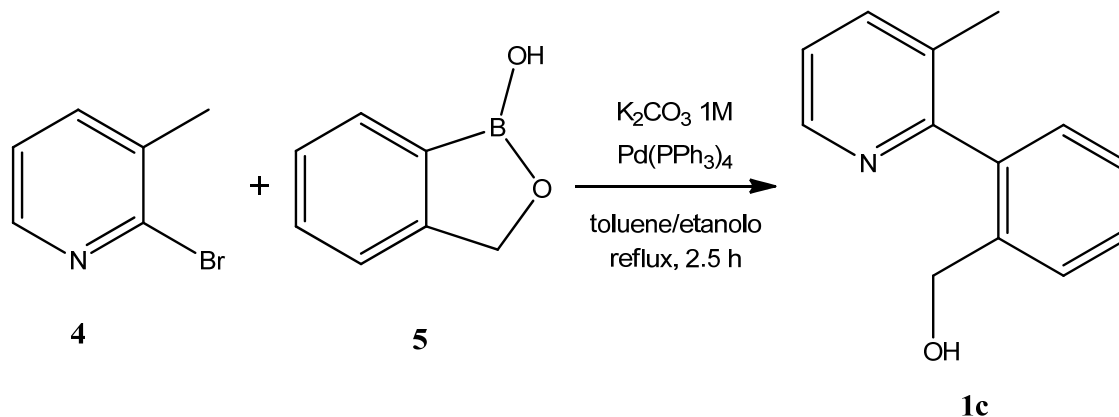
Simulazione computazionale: Le simulazioni degli spettri NMR sono state effettuate utilizzando il software QCPE DNMR6.¹⁶ La sovrapposizione dello spettro simulato con quello ricavato sperimentalmente permette agevolmente di ricavare costanti di velocità a temperature diverse; i valori di queste costanti vengono immessi nell'equazione di Eyring,¹⁸ la quale restituisce il valore dell'energia di attivazione (ΔG^\ddagger) alla data temperatura. Per ciascuna temperatura nell'intervallo esaminato si osserva che i ΔG^\ddagger di attivazione presentano lo stesso valore, con piccole variazioni dovute all'incertezza sperimentale. Questo implica che il valore di entropia di attivazione ΔS^\ddagger è considerato trascurabile, come osservato per la maggior parte dei processi conformazionali investigati mediante NMR dinamico.¹³

I calcoli delle barriere energetiche e le ottimizzazioni degli stati fondamentali sono stati effettuati con il programma Gaussian 09,³³ usando il funzionale B3LYP e il basis set 6-31G(d). Per lo stato fondamentale, tutte le frequenze vibrazionali mostrano l'assenza di frequenze armoniche immaginarie, mentre ogni stato di transizione ne presenta una. Mediante software è stato possibile visualizzare il corrispondente movimento, e confermare l'ottenimento dello stato di transizione corretto.⁴⁵

5.2 Sintesi dei prodotti per gli studi conformazionali

5.2.1 Sintesi del composto 1c

(2-(3-metilpiridin-2-il)fenil)metanolo (**1c**):



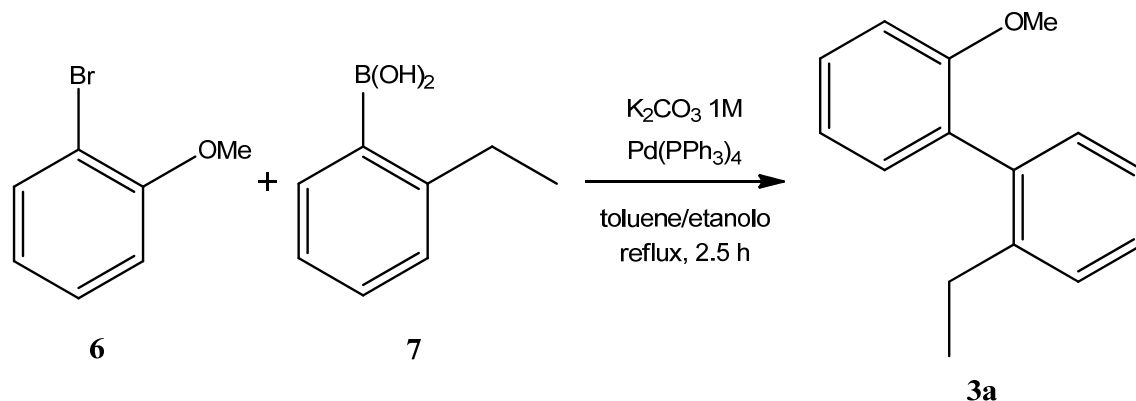
In un pallone a due colli da 100 ml dotato di agitazione magnetica, refrigerante a ricadere e posto in atmosfera di azoto, si scioglie **4** (0.26 ml, 2.3 mmol) in una soluzione toluene/etanolo 8:3 (35 ml). A questa vengono aggiunti in successione **5** (466.11 mg, 3.48 mmol) e una soluzione di K_2CO_3 1M (11.6 ml). Dopo avere avvolto il pallone con un foglio di alluminio, si aggiunge una quantità catalitica di $Pd(PPh_3)_4$, precedentemente posto in atmosfera di azoto. La reazione procede in continua agitazione per 2.5 h dall'inizio del riflusso del sistema, trascorse le quali si effettua il work-up con 35 ml di acqua distillata. Si esegue successivamente un'estrazione con CH_2Cl_2 (3x35 ml) seguita da anidificazione con Na_2SO_4 anidro, filtrazione ed evaporazione della fase organica. Il grezzo di reazione viene purificato mediante colonna cromatografica di silice, con miscela eluente etere di petrolio/etile acetato (6:4). Dopo evaporazione del solvente, si ottiene il prodotto con resa del 49%.

1H -NMR (600 MHz, CD_2Cl_2 , 5.32 ppm, $-40^\circ C$): δ 2.19 (s, 3H), 4.24 (bs, 2H), 7.30 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J=5.2$ Hz, 1H).

^{13}C -NMR (600 MHz, CD_3CN , 118.69 ppm, $+25^\circ C$): δ 24.104 (CH_2), 67.895 (CH_3), 105.000 (CH), 128.050 (CH), 132.349 (CH), 133.645 (CH), 134.827 (CH), 137.295 (Cq), 144.105 (CH), 144.797 (Cq), 145.489 (Cq), 151.320 (CH), 163.662 (Cq).

5.2.2 Sintesi del composto 3a

2-etil-2'-metossi-1,1'-bifenile (**3a**):

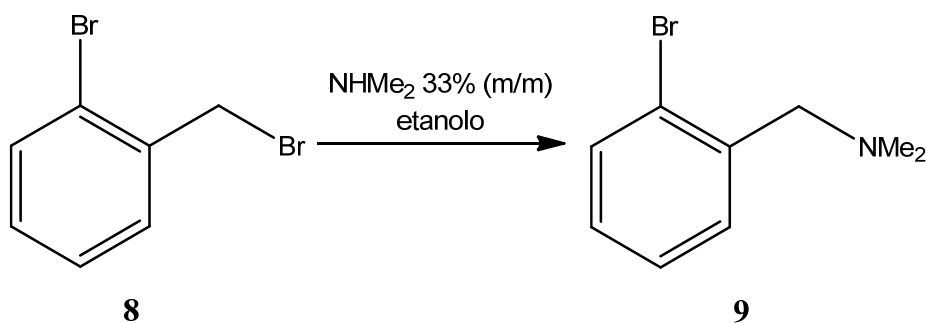


In un pallone a due colli da 50 ml dotato di agitazione magnetica, refrigerante a ricadere e posto in atmosfera di azoto, si scioglie **6** (100 μ l, 0.8 mmol) in una soluzione toluene/etanolo 8:3 (11 ml). A questa vengono aggiunti in successione **7** (150 mg, 1 mmol) e una soluzione di K_2CO_3 1M (4 ml). Dopo avere avvolto il pallone con un foglio di alluminio, si aggiunge una quantità catalitica di $Pd(PPh_3)_4$, precedentemente posto in atmosfera di azoto. La reazione procede in continua agitazione per 2.5 h dall'inizio del riflusso del sistema, trascorse le quali si effettua il work-up con 15 ml di acqua distillata. Si esegue successivamente un'estrazione con CH_2Cl_2 (3x15 ml) seguita da anidrifazione e filtrazione della fase organica. Dopo evaporazione del solvente, la miscela grezza di reazione viene eluita attraverso plug di silice (con diclorometano e successivamente etile acetato, 2x25 ml) e fatta evaporare. Si esegue infine purificazione del prodotto mediante HPLC semipreparativa (fase inversa, colonna Phenomenex LunaC18, miscela eluente acetonitrile/acqua 90:10, velocità di flusso 20 mL/min, $t_R=7.42$ min). Dopo evaporazione, si ottiene il prodotto con resa del 57%.

1H -NMR (600 MHz, CD_2Cl_2 , 5.32 ppm, +25°C): δ 0.43 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.81 (bs, 2H), 3.11 (s, 3H), 6.33 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.37 (dt, $J=7.3, 0.8$ Hz, 1H), 6.51 (t, $J=8.7, 1.4$ Hz, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.67 (dd, $J=7.0, 0.8$ Hz, 1H), 6.71 (dt, $J=7.9, 1.7$ Hz, 1H).

^{13}C -NMR (600 MHz, CD_2Cl_2 , 54 ppm, +25°C): δ -4.939 (CH_3), 6.194 (CH_3), 35.559 (CH_2), 90.830 (CH), 100.496 (CH), 105.412 (CH), 107.360 (CH), 107.924 (CH), 108.638 (CH), 110.439 (CH), 110.648 (Cq), 111.351 (CH), 118.310 (Cq), 122.908 (Cq), 136.604 (Cq).

5.2.3 Sintesi di 1-(2-bromofenil)-*N,N*-dimetilmetanamina (9)

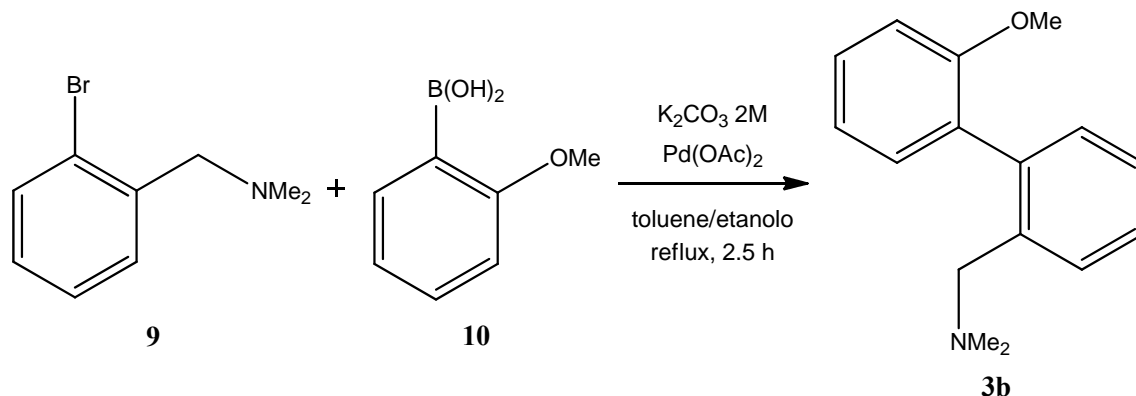


In una provetta da 20 ml dotata di tappo a vite e ancoretta magnetica, si scioglie **8** (1.35 g, 5.4 mmol) in una soluzione 33% (m/m) di dimetilammina (7.40 ml, 54 mmol). La dissoluzione del bromuro viene facilitata grazie all'aggiunta di 2 ml di etanolo. Il sistema viene lasciato in agitazione per due ore alla temperatura di 60°C. Alla fine della reazione si aggiungono 10 ml di acqua distillata e si effettua un'estrazione con CH₂Cl₂ (3x20 ml) seguita da anidificazione, filtrazione ed evaporazione della fase organica. Il residuo secco viene poi lavato con *n*-pentano (2x10 ml): si forma istantaneamente un precipitato colloso che rimane sulle pareti del pallone. La soluzione in *n*-pentano viene separata dal precipitato e fatta evaporare, dando **9** con una resa del 47%.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 7.26 ppm, +25°C): δ 2.29 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 7.10 (dt, J=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.27 (dt, J=7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H).

5.2.4 Sintesi del composto 3b

1-(2'-metossi-[1,1'-bifenil]-2-il)-*N,N*-dimetilmetanamina (**3b**):



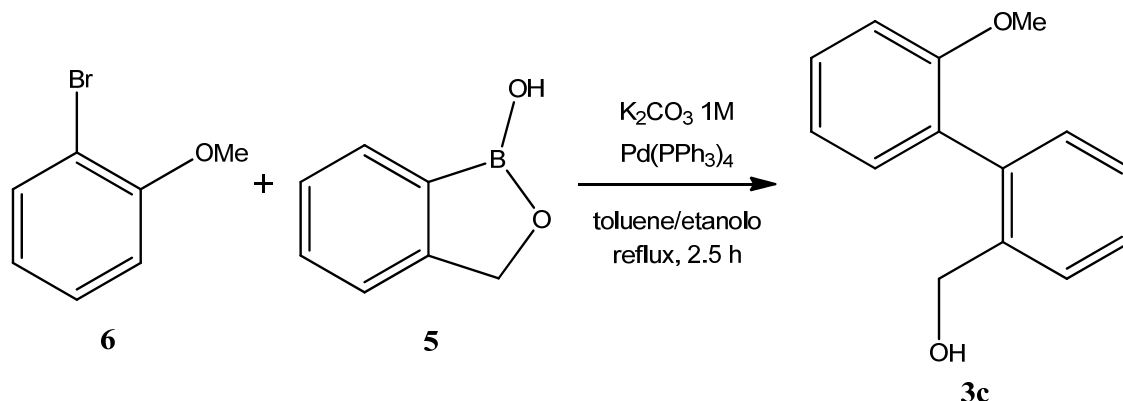
In un pallone a due colli da 50 ml dotato di agitazione magnetica e posto in atmosfera di azoto, si scioglie **9** (250 mg, 1.04 mmol) in una soluzione toluene/etanolo 8:3 (11 ml). A questa vengono aggiunti in successione **10** (237.06 mg, 1.56 mmol) e una soluzione di K_2CO_3 2M (2.6 ml). Si aggiunge infine una quantità catalitica di $Pd(OAc)_2$. La reazione procede in continua agitazione per 2.5 h dall'inizio del riflusso del sistema, trascorse le quali si effettua il work-up con 15 ml di acqua distillata. Si effettua successivamente un'estrazione con CH_2Cl_2 (3x20 ml) seguita da anidificazione, filtrazione ed evaporazione della fase organica. Le impurezze vengono eliminate dalla miscela grezza attraverso plug di silice (diclorometano + trietilammina 0.1%, 50 ml). Il prodotto viene eluito aumentando la quantità di trietilammina (0.5% in diclorometano, 50 ml). Dopo evaporazione del solvente, si ottiene **3b** con resa del 49%.

1H -NMR (600 MHz, CD_3CN , 1.96 ppm, +25°C): δ 2.08 (s, 6H), 3.27 (bs, 2H), 3.73 (s, 3H), 7.03 (dt, $J=7.4$, 1.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=8.4$, 0.7 Hz, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.30 (dt, $J=7.4$, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (dt, $J=7.6$, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (dt, $J=7.9$, 1.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, $J=7.8$, 0.7 Hz, 1H).

^{13}C -NMR (600 MHz, CD_3CN , 118.69 ppm, +25°C): δ 45.802 (CH_3), 56.303 (CH_3), 61.728 (CH_2), 112.190 (CH), 127.719 (CH), 127.969 (CH), 128.672 (CH), 130.195 (CH), 130.297 (CH), 131.352 (Cq), 131.495 (CH), 132.282 (CH), 138.659 (Cq), 140.204 (Cq), 157.975 (Cq).

5.2.5 Sintesi del composto 3c

(2'-metossi-[1,1'-bifenil]-2-il)metanolo (**3c**):



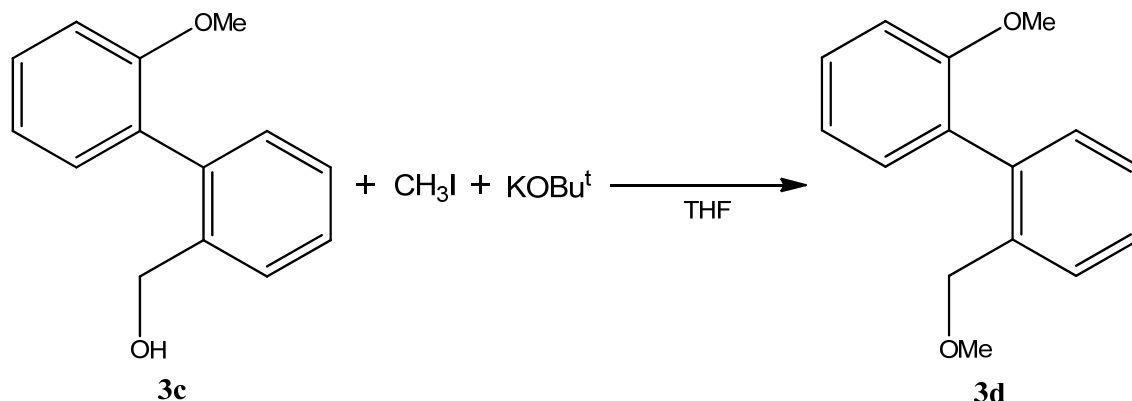
In un pallone a due colli da 50 ml dotato di agitazione magnetica, refrigerante a ricadere e posto in atmosfera di azoto, si scioglie **6** (133 μ l, 1.1 mmol) in una soluzione toluene/etanolo 8:3 (11 ml). A questa vengono aggiunti in successione **5** (215 mg, 1.6 mmol) e una soluzione di K_2CO_3 1M (5.35 ml). Dopo avere avvolto il pallone con un foglio di alluminio, si aggiunge una quantità catalitica di $Pd(PPh_3)_4$, precedentemente posto in atmosfera di azoto. La reazione procede in continua agitazione per 2.5 h dall'inizio del riflusso del sistema, trascorse le quali si esegue il work-up con 15 ml di acqua distillata. Si effettua successivamente un'estrazione con CH_2Cl_2 (3x15 ml) seguita da anidificazione, filtrazione ed evaporazione della fase organica. La miscela grezza viene eluita attraverso plug di silice con etere etilico (30 ml) e successivamente purificata mediante HPLC semipreparativa (fase inversa, colonna Phenomenex LunaC18, miscela eluente acetonitrile/acqua 80:20, velocità di flusso 20 mL/min, $t_R=4.15$ min). Dopo evaporazione, si ottiene il prodotto con resa del 61%.

1H -NMR (600 MHz, $C_2D_2Cl_4$, 6.00 ppm, +25°C): δ 2.16 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.42 (bs, 2H), 7.01 (dd, $J=8.4, 0.6$ Hz, 1H), 7.06 (dt, $J=7.3, 0.9$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=7.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J=7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.38 (dt, $J=7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.42 (dt, $J=7.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=7.5, 1.1$ Hz, 1H).

^{13}C -NMR (600 MHz, $C_2D_2Cl_4$, 73.78 ppm, +25°C): δ 55.672 (CH_2), 63.434 (CH_3), 111.020 (CH), 120.938 (CH), 127.543 (CH), 127.642 (CH), 128.128 (CH), 129.011 (CH), 129.433 (Cq), 130.365 (CH), 131.178 (CH), 137.414 (Cq), 139.182 (Cq), 156.075 (Cq).

5.2.6 Sintesi del composto 3d

2-metossi-2'-(metossimetil)-1,1'-bifenile (**3d**):



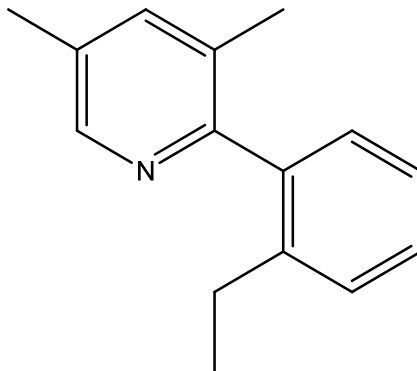
In un pallone a due colli da 50 ml dotato di agitazione magnetica e posto in atmosfera di azoto, si sciolgono **3c** (98.4 mg, 0.46 mmol), potassio *t*-butoxido (57.22 mg, 0.51 mmol) e iodometano (126 μ l, 2.02 mmol) in 25 ml di THF anidro. La reazione viene condotta sotto agitazione a temperatura ambiente fino a conversione completa del reagente di partenza **3c** (verifica tramite TLC, eluente 3:1 etere di petrolio:etile acetato) aggiungendo aliquote successive di iodometano. Successivamente si aggiungono 10 ml di acqua distillata e si effettua una estrazione con CH₂Cl₂ (3x15 ml) seguita da anidificazione, filtrazione ed evaporazione della fase organica. Il prodotto viene infine purificato mediante HPLC semipreparativa (fase inversa, colonna Phenomenex LunaC18, miscela eluente acetonitrile/acqua 90:10, velocità di flusso 20 mL/min, t_R =7.25 min). Dopo evaporazione, si ottiene **3d** con resa del 50%.

¹H-NMR (600 MHz, C₂D₂Cl₄, 7.26 ppm, +25°C): δ 3.25 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.27 (bs, 2H), 6.97 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.03 (t, J=7.5, 1H), 7.18 (dd, J=7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.33 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.38 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.5 Hz, 1H).

¹³C-NMR (600 MHz, CD₃CN, 118.69 ppm, +25°C): δ 56.357 (CH₃), 58.725 (CH₃), 73.143 (CH₂), 112.291 (CH), 121.777 (CH), 128.418 (CH), 128.697 (CH), 128.843 (CH), 130.450 (CH), 130.772 (Cq), 131.512 (CH), 132.204 (CH), 138.622 (Cq), 139.222 (Cq), 157.960 (Cq).

5.3 Dati spettroscopici dei composti 1a, 1b, 1d, 2a, 2b, 2c, 2d

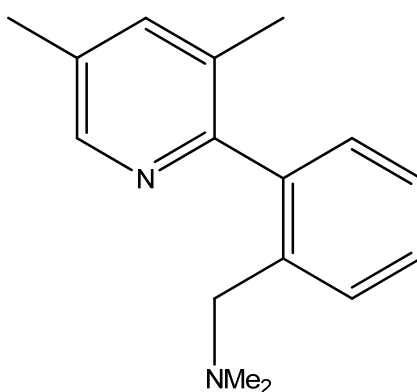
2-(2-etilfenil)-3,5-dimetilpiridina (**1a**):



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_2Cl_2 , 5.32 ppm, $+25^\circ\text{C}$): δ 1.00 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.39 (bs, 2H), 7.09 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.23 (dt, $J=7.0, 2.2$ Hz, 1H), 7.33 (dt, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.30 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (600 MHz, CD_3CN , 118.69 ppm, $+25^\circ\text{C}$): δ 14.497 (CH_3), 17.086 (CH_3), 18.254 (CH_3), 25.715 (CH_2), 125.499 (CH), 127.908 (CH), 128.563 (CH), 128.878 (CH), 130.822 (Cq), 131.851 (Cq), 138.144 (CH), 140.092 (Cq), 142.025 (Cq), 146.737 (CH), 156.556 (Cq).

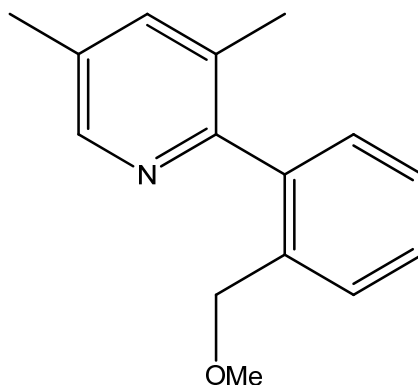
1-(2-(3,5-dimetilpiridin-2-il)fenil)-*N,N*-dimetilmetanamina (**1b**):



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_2Cl_2 , 5.32 ppm, $+25^\circ\text{C}$): δ 2.04 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 7.11 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.56 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H).

^{13}C -NMR (600 MHz, CD_2Cl_2 , 54 ppm, $+25^\circ\text{C}$): δ 18.353 (CH_3), 19.382 (CH_3), 45.757 (2CH_3), 61.258 (CH_2), 126.957 (CH), 128.121 (CH), 129.377 (CH), 129.875 (CH), 131.585 (Cq), 132.046 (Cq), 138.131 (Cq), 138.552 (CH), 141.210 (Cq), 147.262 (CH), 156.978 (CH).

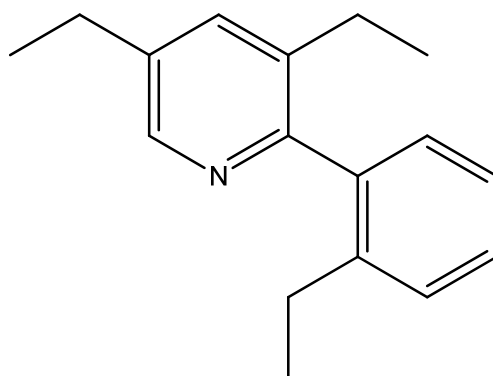
2-(2-(metossimetil)fenil)-3,5-dimetilpiridina (**1d**):



^1H -NMR (600 MHz, CD_2Cl_2 , 5.32 ppm, $+25^\circ\text{C}$): δ 2.05 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 4.20 (bs, 2H), 7.16 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.53 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H).

^{13}C -NMR (600 MHz, CD_3CN , 118.69 ppm, $+25^\circ\text{C}$): δ 17.097 (CH_3), 18.239 (CH_3), 57.395 (CH_3), 71.483 (CH_2), 125.517 (Cq), 127.150 (CH), 127.717 (CH), 128.157 (CH), 128.911 (CH), 136.643 (Cq), 138.228 (CH), 139.825 (Cq), 146.645 (CH), 147.161 (Cq), 155.626 (Cq).

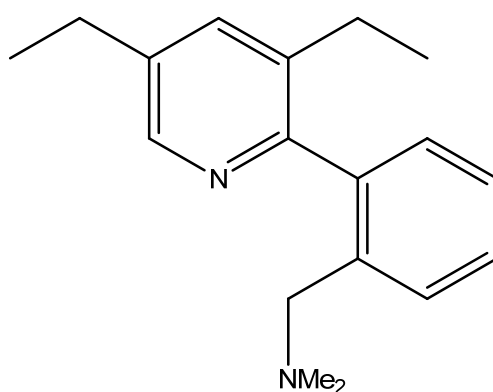
3,5-dietil-2-(2-etilfenil)piridina (**2a**):



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_2Cl_2 , 5.32 ppm, $+25^\circ\text{C}$): δ 0.98 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.02 (t, $J=7.7$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J=7.7$ Hz, 3H), 2.34 (m, 4H), 2.66 (q, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.08 (dd, $J=7.7$, 0.9 Hz, 1H), 7.22 (dt, $J=7.4$, 1.4 Hz, 1H), 7.31 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.28 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (600 MHz, CD_3CN , 118.69 ppm, $+25^\circ\text{C}$): δ 14.109 (CH_3), 14.497 (CH_3), 14.820 (CH_3), 25.078 (CH_2), 25.418 (CH_2), 25.814 (CH_2), 125.359 (CH), 127.980 (CH), 128.416 (CH), 128.998 (CH), 135.698 (CH), 136.928 (Cq), 138.272 (Cq), 139.821 (Cq), 142.065 (Cq), 145.872 (CH), 156.230 (Cq).

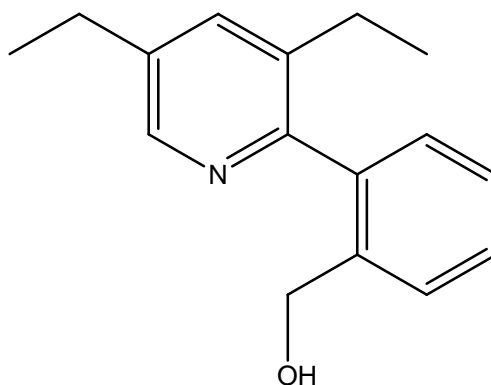
1-(2-(3,5-dietilpiridin-2-il)fenil)-N,N-dimetilmetanammina (**2b**):



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_2Cl_2 , 5.32 ppm, $+25^\circ\text{C}$): δ 1.08 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.32 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.06 (s, 6H), 2.40 (bs, 2H), 2.71 (q, $J=7.7$ Hz, 2H), 3.17 (bs, 2H), 7.15 (dd, $J=7.5$, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (dt, $J=7.2$, 1.3 Hz, 1H), 7.31 (dt, $J=7.7$, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J=8.2$, 1.4 Hz, 1H), 8.32 (d, $J=2.1$ Hz, 1H).

^{13}C -NMR (600 MHz, CD_3CN , 118.69 ppm, +25°C): δ 15.386 (CH_3), 16.261 (CH_3), 26.399 (CH_2), 26.812 (CH_2), 46.187 (CH_3), 61.998 (CH_2), 127.621 (CH), 128.965 (CH), 130.363 (CH), 130.411 (CH), 136.701 (CH), 138.409 (Cq), 139.134 (Cq), 139.459 (Cq), 141.879 (Cq), 147.135 (CH), 157.135 (Cq).

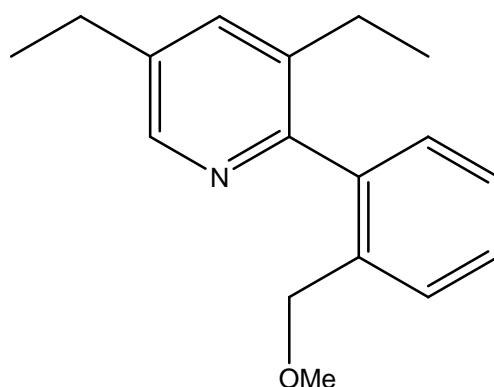
(2-(3,5-diethylpiridin-2-il)fenil)metanolo (**2c**):



^1H -NMR (600 MHz, CD_2Cl_2 , 5.32 ppm, +25°C): δ 1.08 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.32 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.59 (q, $J=7.7$ Hz, 3H), 2.72 (q, $J=7.7$ Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 7.29 (dd, $J=7.4$, 1.2 Hz, 1H), 7.36 (dt, $J=7.4$, 1.4 Hz, 1H), 7.41 (dt, $J=7.6$, 1.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, $J=7.6$, 1.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, $J=7.6$, 1.9 Hz, 1H), 8.31 (dd, $J=7.7$, 2.1 Hz, 1H).

^{13}C -NMR (600 MHz, CD_3CN , 118.69 ppm, +25°C): δ 15.478 (CH_3), 15.998 (CH_3), 26.553 (CH_2), 26.666 (CH_2), 64.065 (CH_2), 128.237 (CH), 129.569 (CH), 130.367 (CH), 130.854 (CH), 138.151 (Cq), 138.770 (CH), 140.066 (Cq), 140.813 (Cq), 141.750 (Cq), 146.916 (CH), 156.727 (Cq).

3,5-dietil-2-(2-(metossimetil)fenil)piridina (**2d**):



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_2Cl_2 , 5.32 ppm, $+25^\circ\text{C}$): δ 1.05 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.31 (t, $J=7.9$ Hz, 3H), 2.40 (q, $J=7.7$ Hz, 3H), 2.70 (q, $J=7.7$ Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 4.19 (s, 2H), 7.16 (dd, $J=7.5$, 1.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=7.5$, 1.1 Hz, 1H), 7.40 (dt, $J=7.7$, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J=2.0$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (600 MHz, CD_2Cl_2 , 54 ppm, $+25^\circ\text{C}$): δ -5.814 (CH_3), -5.642 (CH_3), 4.726 (CH_2), 5.806 (CH_2), 38.367 (CH_3), 52.598 (CH_2), 108.227 (CH), 109.267 (Cq), 109.637 (2CH), 111.017 (CH), 117.065 (CH), 117.164 (Cq), 122.205 (Cq), 122.476 (Cq), 124.354 (CH), 129.264 (Cq).

6. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

-
- ¹ http://en.wikipedia.org/wiki/Jean-Baptiste_Biot
- ² Pasteur, L. *Ann. Chim. Physique* **1848**, *24*, 442–459.
- ³ Miller, Marylin T. (1991). "Thalidomide Embryopathy: A Model for the Study of Congenital Incomitant Horizontal Strabismus". *Transaction of the American Ophthalmological Society* **81**: 623–674.
- ⁴ Reversal of Fortune: How a Vilified Drug Became a Life-saving Agent in the "War" Against Cancer - Onco'Zine - The International Cancer Network (November 30, 2013)
- ⁵ Franks ME, Macpherson GR, Figg WD (May 2004). "Thalidomide". *Lancet* **363** (9423): 1802–11
- ⁶ *Thalidomide*. Pharmaceutical Press. 26 June 2013. Retrieved 17 January 2014.
- ⁷ <http://goldbook.iupac.org/C01059.html>
- ⁸ Kuhn, R. "Molekulare asymmetrie", *Stereochemie* Freudenberg, K. Ed.; Franz Deuticke, **1933**, 803.
- ⁹ Oki, M., *Topics in stereochemistry* **1983**, *14*, 1–81.
- ¹⁰ Compendium of Chemical Terminology, Gold Book - International Union of Pure and Applied Chemistry, version 2.3.2 **2012**.
- ¹¹ Noyori, R.; Tkaya, H. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345–350.
- ¹² Bringmann, G.; Price Mortimer, A. J.; Keller, P. A.; Gresser, M. J.; Garner, J.; Breuning, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384–5427.
- ¹³ Casarini, D.; Lunazzi, L.; Mazzanti, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2035–2056.
- ¹⁴ Wolf, C. *Dynamic Stereochemistry of Chiral Compounds: Principle and Application*, RSC Publishing, **2008**.
- ¹⁵ (a) Claridge, T. *High Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*, **2009**, Elsevier (b) Friebolin, H. *Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy*, **2005**, Wiley & Sons (c) Botta, M.; Chimichi, S.; Fasano, M.; Gobetto, R. *Corso NMR di Base*, **2002**, Società Chimica Italiana.
- ¹⁶ Brown, J. H.; Bushweller, C.H. DNMR6: *Calculation of NMR Spectra Subject to the Effects of Chemical Exchange*, (program 633) QCPE Bulletin, Bloomington, Indiana, **1983**, *3*, 103–103. Una copia del programma è disponibile sotto richiesta.

-
- ¹⁷ a) Allerhand, A.; Gutowsky, H. S.; Jonas, J.; Meinzer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3185–3194; b) Binsch, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1304–1309; c) Dahlqvist, K. I.; Forsen, S.; Alm, T. *Acta Chem. Scand.* **1970**, *24*, 651–661.
- ¹⁸ Eyring, H. *Chem. Rev.* **1935**, *17*, 65–77.
- ¹⁹ Bonini, B. F.; Grossi, L.; Lunazzi, L.; Macciantelli, D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 517–522.
- ²⁰ (a) Bachrach, S. M. *Computational Organic Chemistry*, **2007**, Wiley & Sons (b) Young, D. *Computational Chemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems*, **2001**, Wiley & Sons (c) Cramer, C. J. *Essential of Computational Chemistry: Theories and Models*, **2002**, Wiley & Sons.
- ²¹ Allinger, N. L.; Yuh, Y. H.; Lii, J.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8551-8566.
- ²² *PCMODEL*, v9, Serena Software, Bloomington, IN USA).
- ²³ Halgren, T. A. *J. Comput. Chem.* **1966**, *17*, 520-552.
- ²⁴ Weiner, S. J.; Kollman, P. A.; Case, D. A.; Singh, U. C.; Ghio, C.; Alagona, G.; Profeta, S.; Weiner, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 765-784.
- ²⁵ Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902-3909.
- ²⁶ a) Stewart, J. J. P. *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 209-220. b) Stewart, J. J. P. *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 221-264.
- ²⁷ Bingham, R. C.; Dewar, M. J. S.; Lo, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1285-1293.
- ²⁸ Frisch, M. J.; Head-Gordon, M.; Pople, J. A. *Chem. Phys. Lett.* **1990**, *166*, 281-289.
- ²⁹ a) Koch, W.; Holthausen, M. C. *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, Wiley-VCH, Weinheim, 2nd ed., **2002**. b) *A Primer in Density Functional Theory* (Eds.; C. Fiolhais, F. Nogueira, M. Marques), Springer-Verlag, Heidelberg, **2003**.
- ³⁰ Mitchell, P. C. H. *Appl. Organometal. Chem.* **2000**, *14*, 744–747 in the preface to: *A Chemist's Guide to Density Functional Theory* Koch, W.; Holthausen, M. C. Wiley-VCH, Weinheim, 2nd ed., **2002**.
- ³¹ Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev.* **1964**, *136*, B864.

-
- ³² Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev.* **1965**, *140*, A1133.
- ³³ Gaussian 09, rev A.02. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- ³⁴ Ahlrichs, R.; Bär, M.; Häser, M.; Horn, H.; Kölmel, C. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *162*, 165-169. Vedere anche: <http://www.turbomole.com/>.
- ³⁵ *Spartan 08*, Wavefunction Inc., Irvine, CA (USA).
- ³⁶ Kendall, R. A.; Apra, E.; Bernholdt, D. E.; Bylaska, E. J.; Dupuis, M.; Fann, G. I.; Harrison, R. J.; Ju, J.; Nichols, J. A.; Nieplocha, J.; Straatsma, T. P.; Windus, T. L.; Wong, A. T. *Computer Phys. Commun.* **2000**, *128*, 260-283. Vedere anche: <http://www.emsl.pnl.gov/capabilities/computing/nwchem/>.
- ³⁷ a) Check, C. E.; Gilbert, T. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9828–9834; b) Wodrich, M. D.; Corminbouef, C.; Schleyer, P. v. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3631–3634; c) Shreiner, P. R.; Fokin, A. A.; Pascal, R. A.; De Meijere, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3635–3638; d) Grimme, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4460–4464; e) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5753–5755; f) Rokob, T. A.; Hamza, A.; Pápai, I. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4279–4282; g) Shreiner, P. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4217–4219; h) Wodrich, M. D.; Wannere, C. S.; Mo, Y.; Jarowski, P. D.; Houk, K. N.; Schleyer, P. v. R. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7731–7744; i) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157–167; j) Schwabe, T.; Grimme, S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 569–579; k) Wodrich, M. D.; Jana, D. F.; Schleyer, P. v. R.; Corminbouef, C. *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 11495–11500.

-
- ³⁸ a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648-5652; b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785-789. c) Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 11623-11627.
- ³⁹ Young, D. *Computational Chemistry*, capitolo 17, 147-158, Wiley Interscience, New York, **2001**.
- ⁴⁰ Grein, F. *J. Phys. Chem. A* **2002**, 106, 3823.
- ⁴¹ A.Mazzanti, L. Lunazzi, M. Minzoni, J. E. Anderson, *J. Org. Chem.* 2006, 71, pp. 5474 - 5481
- ⁴² <http://goldbook.iupac.org/N04246.html>
- ⁴³ Jennings, W.B. *Chem. Rev.*, 1975, 75 (3), pp 307–322
- ⁴⁴ Ruzziconi, R.; Spizzichino, S.; Lunazzi, L.; Mazzanti, A.; Schlosser, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 2645-2652
- ⁴⁵ GaussView 5.0.9, Gaussian Inc., Wallingford CT, **2009**.