

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA in

Scienze Chimiche

Ciclo XXI

Area 03 Scienze Chimiche- CHIM/06- Chimica Organica

**CARATTERIZZAZIONE ED ISOLAMENTO DI INTERMEDI DELLE
REAZIONI DI SOSTITUZIONE ELETTROFILA E NUCLEOFILA IN SERIE
AROMATICA.**

Presentata da:

Dott.ssa Silvia Tozzi

Coordinatore

Prof. Giuliano Longoni

Relatore

Prof. Luciano Forlani

Co-relatore

Dott.ssa Carla Boga

Esame finale anno 2009

INDICE

Capitolo 1. Introduzione Generale	1
<i>Sostituzioni Elettrofile Aromatiche (SE_{Ar})</i>	1
<i>Sostituzioni Nucleofile Aromatiche (SN_{Ar})</i>	8
<i>Bibliografia</i>	13
Capitolo 2. 1,3,5-tris-(N,N-dialchilammino)benzeni	15
<i>Introduzione</i>	15
<i>Reattività</i>	19
<i>Parte Sperimentale</i>	61
Capitolo 3. Reazioni tra 1,3,5-tris(N,N-dialchilammino)benzeni e 1,2-diaza-1,3-butadieni.....	71
<i>Introduzione</i>	71
<i>Risultati e Discussione</i>	75
<i>Conclusioni</i>	87
<i>Parte Sperimentale</i>	88
<i>Bibliografia</i>	102
Capitolo 4. Reazioni tra 1,3,5-tris(N,N-dialchilammino)benzeni e 4,6-dinitrotetrazolo[1,5-a]piridina	105
<i>4,6-dinitrotetrazolo[1,5-a]piridina</i>	105
<i>Risultati e Discussione</i>	109
<i>Conclusioni</i>	123
<i>Parte Sperimentale</i>	125
<i>Bibliografia</i>	129
Capitolo 5. Reazioni di trasferimento protonico su 1,3,5-tris(N,N-dialchilammino)benzeni	131
<i>Introduzione</i>	131
<i>Basicità degli 1,3,5-tris(N,N-dialchilammino)benzeni</i>	132
<i>Risultati e Discussione</i>	135
<i>Parte Sperimentale</i>	157
<i>Bibliografia</i>	165
Capitolo 6. Reazioni tra 2-amminotiazoli e 4,6-dinitrobenzofurossano	167
<i>2-Amminotiazoli</i>	167
<i>4,6-dinitrobenzofurossano</i>	172
<i>Risultati e Discussione</i>	175
<i>Conclusioni</i>	181
<i>Parte Sperimentale</i>	183
Ulteriori Sviluppi	191

Capitolo 1.

Introduzione Generale

Lo studio effettuato nell'ambito di questo lavoro di tesi ha riguardato aspetti meccanicistici delle reazioni di sostituzione elettrofila^{1,2} e nucleofila³ su anelli aromatici.

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

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

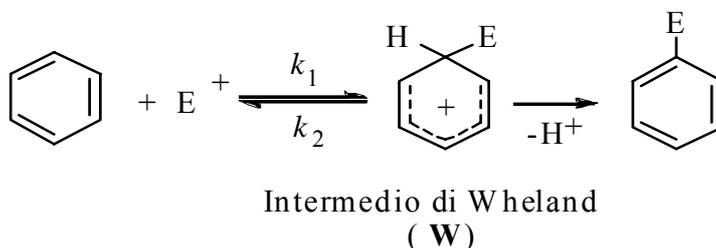
Sostituzioni Elettrofile Aromatiche (SE_{Ar})

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

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

Fin dai primi studi, infatti si è evidenziata una minore reattività degli idrocarburi aromatici rispetto agli idrocarburi insaturi, ad esempio all'addizione elettrofila al doppio legame degli alcheni è preferita la sostituzione elettrofila aromatica.

Esaminando nel dettaglio quest'ultima si vede che la reazione tra l'anello aromatico e l'elettrofilo porta inizialmente alla formazione di un intermedio carico positivamente denominato intermedio di Wheland (o complesso σ).⁴



Schema 1.1. Schema semplificato di reazione di sostituzione aromatica elettrofila.

L'intermedio cationico (o di Wheland), presenta un legame covalente ad un atomo di carbonio dell'anello aromatico che da sp^2 diventa sp^3 . Il cambio di ibridazione per addizione al doppio legame e la scomparsa del sistema aromatico altamente coniugato fanno del complesso σ un intermedio ad alta energia (Figura 1.1)⁵.

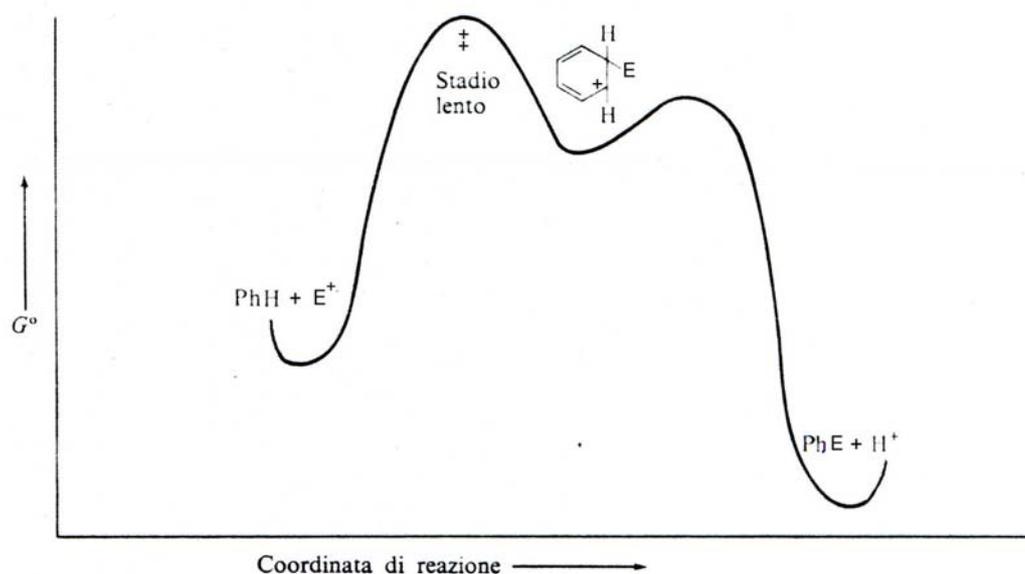


Figura 1.1. Andamento energetico della reazione di sostituzione elettrofila aromatica.

L'intermedio di Wheland, inoltre, presenta una maggiore stabilizzazione, rispetto agli intermedi cationici (carbocationi), che si generano dalle reazioni di addizione su composti insaturi non aromatici. Questa stabilizzazione è dovuta alla possibilità del sistema coniugato di delocalizzare la carica positiva sui rimanenti atomi di carbonio.^{1,2,5}

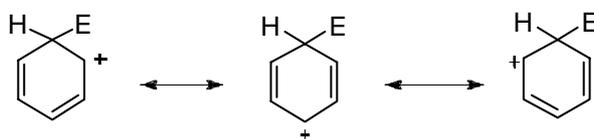


Figura 1.2. Strutture limite di risonanza dell'intermedio di Wheland.

La reazione a questo punto evolve verso la perdita del protone con riaromatizzazione del sistema.

Quanto accettato e ritenuto ben assodato, anche dalla letteratura didattica porta a pensare che, a causa dell'elevata velocità di estrazione del protone dall'intermedio, il complesso σ sia in realtà più simile ad uno stato di transizione che a un intermedio.

La sostituzione del protone con suoi isotopi mostra invece che la velocità di reazione, in alcuni casi, è dipendente dalla rottura del legame C-H.⁶ Per questa tipologia, comunque è accettata la presenza di due stadi separati: quello di attacco dell'elettrofilo sull'anello aromatico e quello di uscita del protone, come mostrato dalla Figura 1.1.

Il complesso σ risulta un intermedio di difficile isolamento, poiché in genere si tratta di specie con un tempo di vita molto breve, la cui concentrazione rimane molto bassa durante la reazione⁷.

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

Un esempio di intermedio σ isolabile è stato ottenuto per reazione tra un elettrofilo e l'esametilbenzene ed è stato caratterizzato tramite tecniche spettroscopiche;⁸ complessi come lo ione cloroesametilbenzene, eptametilbenzene e nitroesametilbenzene (Figura 1.3) sono stati isolati e caratterizzati tramite raggi X^{9a, b}.

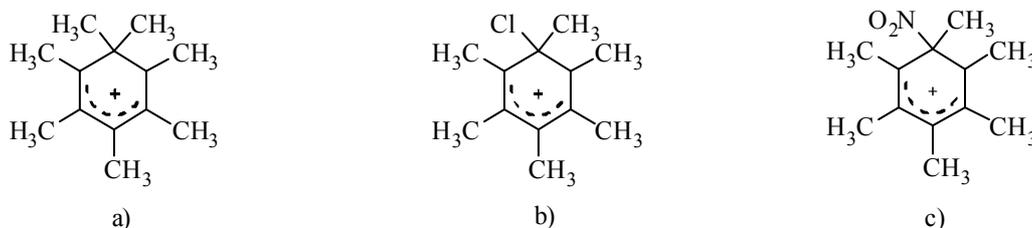
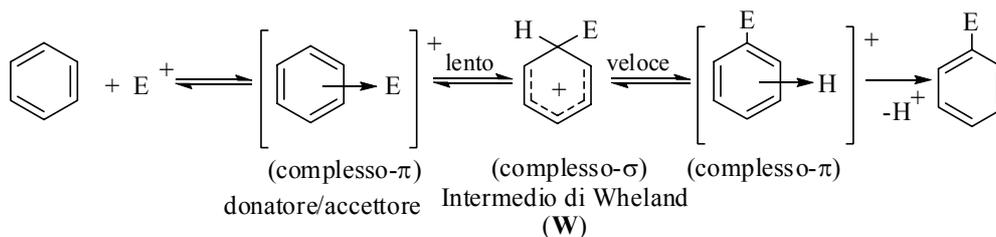


Figura 1.3. a) ione eptametilbenzene; b) ione cloroesametilbenzene; c) ione nitroesametilbenzene.

Esaminando lo schema energetico (Figura 1.1) e di reazione (Schema 1.1) si nota che esso mostra un solo intermedio: ulteriori studi, dovuti essenzialmente a J. K. Kochi,^{10,11,12,13} hanno evidenziato la presenza di 4 stadi e di tre intermedi (Schema 1.2)



Schema 1.2. Sostituzione elettrofila aromatica. Meccanismo generico.

Il percorso di reazione riportato nello Schema 1.2, prevede un primo stadio in cui l'elettrofilo si avvicina agli elettroni π dell'anello aromatico dando origine ad un'interazione del tipo "donor-acceptor" (DA) o complesso di tipo π , che è un intermedio di natura non covalente.

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

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

Nel complesso DA l'elettrofilo non è localizzato su un particolare atomo di carbonio ma si trova sulla nuvola π dell'anello aromatico. Esistono, però alcune evidenze sperimentali che riguardano elettrofili come Br^+ o NO_2^+ , i quali mostrano una loro parziale localizzazione su un legame C-C e che precede la formazione del complesso σ .¹⁴

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

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

Nel caso del protone non esiste questo problema poiché è una specie di piccole dimensioni e la carica positiva è uniformemente distribuita.

Alcuni complessi π sono stati indentificati, ciò è stato possibile grazie al fatto che i complessi a trasferimento di carica danno transizioni nel visibile risultando colorati. Essi, in particolari condizioni, possono essere cristallizzati e caratterizzati mediante spettrofotometria UV-vis¹⁵ e diffrattometria raggi X.^{7,12,13} Addotti π di tipo cristallino si ottengono dalla reazione tra l'acido picrico e sali di Ag.¹⁶ E' stato inoltre dimostrato che i complessi π tra benzene e ione bromonio danno un complesso in cui lo ione si trova praticamente al centro della nuvola π .

Come già detto lo stadio successivo della reazione implica la formazione di un legame σ tra i due substrati. L'intermedio così ottenuto è significativamente diverso dal complesso π , e quindi, dove possibile, caratterizzabile in modo univoco mediante tecniche di tipo spettroscopico. Finora le nitrosazioni aromatiche sono i soli esempi di sostituzioni elettrofile per le quali sia i complessi π ^{17,18} che i complessi σ sono stati isolati e caratterizzati sia attraverso i raggi X che tramite spettroscopia UV-visibile.

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

La formazione dell'intermedio di Wheland è considerato lo stadio lento della reazione con una situazione energetica molto vicina a quella dello stato di transizione che lo precede. Una possibile rappresentazione dell'andamento energetico è data nella Figura 1.4.

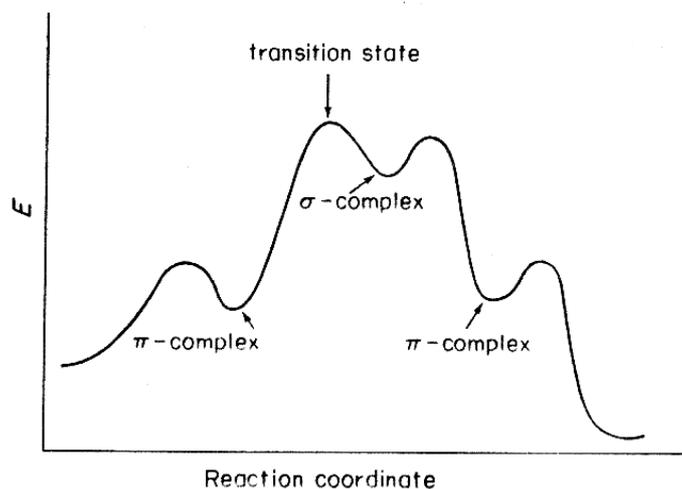


Figura 1.4. Profilo energetico SE_{Ar} .

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

L'esistenza dell'intermedio di Wheland non prova necessariamente che lo stato di transizione sia direttamente correlato con esso e quindi si può avere un differente andamento

energetico della coordinata di reazione. Dewar¹⁹ per primo, dedusse l'esistenza dei complessi π sulla coordinata di reazione e ipotizzò che la velocità di sostituzione sarebbe potuta dipendere anche dalla loro stabilità.

In accordo con il postulato di Hammond,²⁰ secondo cui le specie che si succedono lungo coordinata di reazione dotate di un contenuto energetico simile hanno anche un' analoga geometria, si ha che lo stato di transizione a più alta energia sarà più simile alla specie ad energia paragonabile.

Ci possiamo trovare quindi di fronte a tre possibili situazioni:²¹

1. Formazione del complesso π . In questo caso lo stato di transizione a più alta energia assomiglia al complesso a trasferimento di carica²² (complesso π). La formazione di questa interazione non covalente è rapida e reversibile e in molti casi ha una costante di equilibrio piccola. Se questo è lo stadio determinante non ci si aspetta alcun effetto isotopico.

L' andamento energetico può essere così schematizzato:

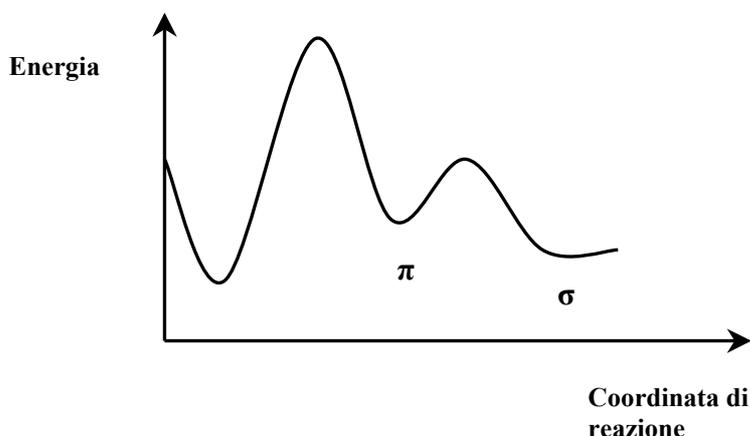


Figura 1.5. Andamento energetico SE_{Ar} in cui lo stadio lento è la formazione del complesso π (la parte destra della curva è stata omessa).

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

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

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

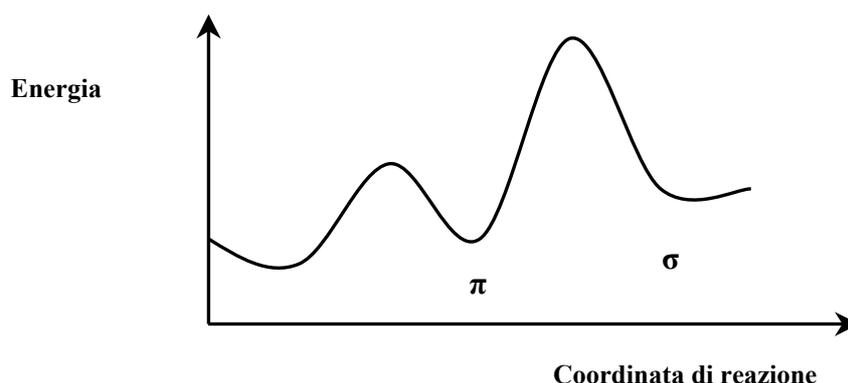


Figura 1.6. Andamento energetico SE_{Ar} in cui lo stadio lento è la formazione dell'intermedio di Wheland.

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

L'andamento energetico può essere così schematizzato:

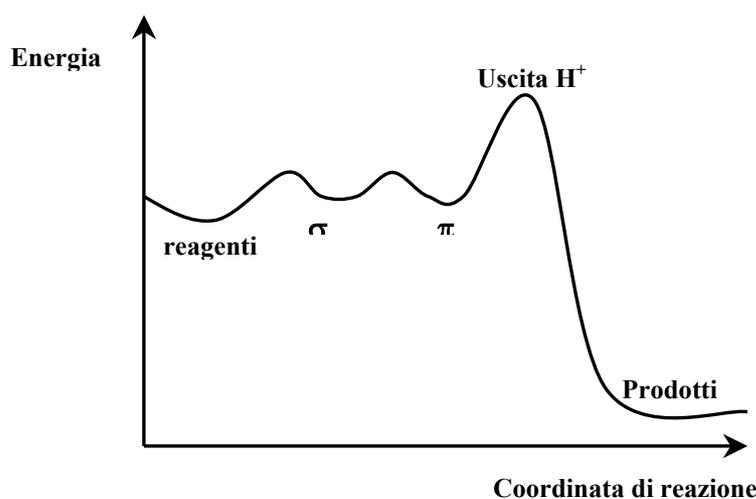


Figura 1.7. Profilo energetico SE_{Ar} in cui lo stadio determinante è l'uscita del protone.

La natura dell'elettrofilo, come quella del substrato, risulta di primaria importanza nel determinare la natura dello stadio lento. Accade che in alcuni casi la specie elettrofila sia derivante ma diversa dai reagenti introdotti, e che la sua concentrazione in soluzione risulti molto bassa. Prendendo ad esempio la reazione di nitratura è stato dimostrato che l'attacco all'anello aromatico, come è stato dimostrato, non è imputabile all'acido nitrico ma ad un'altra specie che viene generata nell'ambiente di reazione, lo ione nitronio NO_2^+ , e la cui formazione costituisce lo stadio determinante della sostituzione. Altri fattori come il solvente e la presenza di sostanze acide o basiche possono, poi, influenzare lo stadio lento.

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

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

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

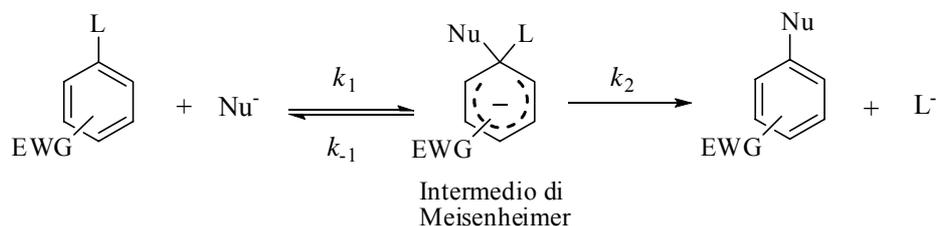
Se invece l'elettrofilo è più debole si è visto che, tralasciando la possibile uscita del protone nello stadio lento, è la stabilità del complesso σ a determinare la selettività sulle varie posizioni del substrato.

La presenza di un sostituente elettron-donatore, che stabilizza la carica positiva, fa sì che la stabilità dell'intermedio diminuisca nell'ordine para>orto>meta con un rapporto orto/para a favore di quest'ultimo, in tal modo si ha un'elevata selettività posizionale.

Sostituzioni Nucleofile Aromatiche ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$)

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

La reazione di sostituzione nucleofila aromatica prevede, secondo il meccanismo postulato da Bunnett,²³ due stadi fondamentali: l'addizione del nucleofilo seguita dall'eliminazione di un opportuno gruppo uscente (Schema 1.3)



Schema 1.3. Schema semplificato di reazione di sostituzione nucleofila aromatica.

Si tratta di una reazione di tipo bimolecolare, nella quale il primo stadio, è caratterizzato dalla formazione di un intermedio carico negativamente denominato intermedio di Meisenheimer o complesso σ in cui si instaura un legame σ tra l'aromatico e il nucleofilo. Nel secondo stadio della reazione il complesso σ “collassa” dando il prodotto finale attraverso riaromatizzazione del sistema per perdita del cosiddetto gruppo uscente. Si possono avere due profili di energia a seconda di quale sia lo stato di transizione a più alta energia (Figura 1.8):

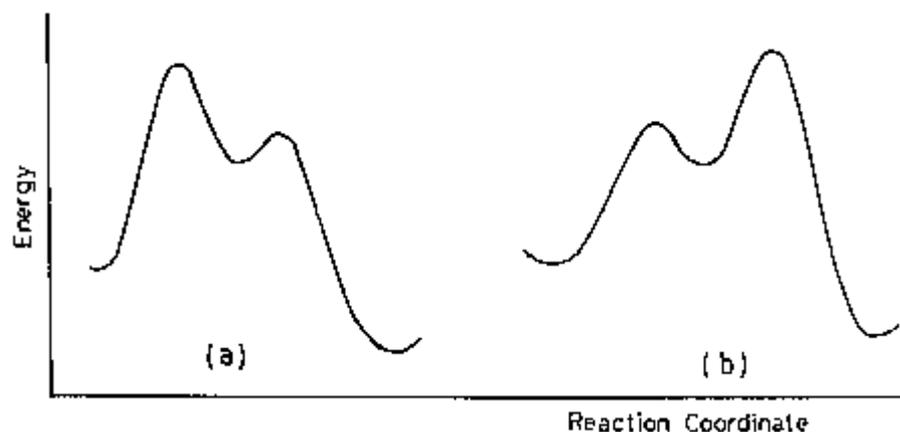


Figura 1.8. Diagrammi energetici per S_NAr : (a) stato di transizione a energia paragonabile alla formazione del complesso σ . (b) di transizione a energia paragonabile alla decomposizione del complesso σ .

Se il nucleofilo è neutro come nel caso di alcoli ed ammine, si ottiene un intermedio σ di tipo zwitterionico in cui la carica positiva è localizzata sull'eteroatomo (Figura 1.9):

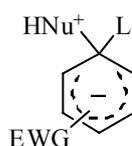
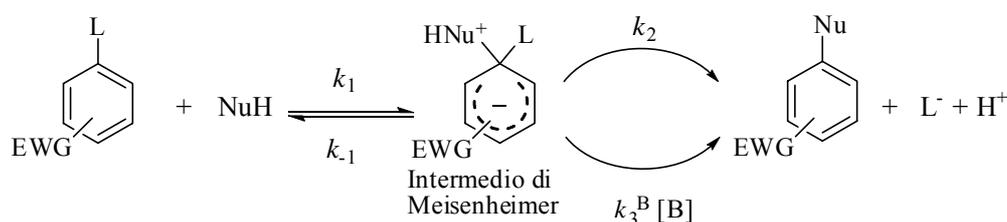


Figura 1.9. Intermedio di Meisenheimer.

Intermedi di questo tipo possono contenere idrogeni acidi, quindi la reazione di riaromatizzazione può essere o meno catalizzata (Schema 1.4).



Schema 1.4. Reazione di S_NAr con nucleofili neutri aventi idrogeni acidi.

Gli studi effettuati hanno inoltre evidenziato che, come nel caso delle reazioni di sostituzione elettrofila, anche nel caso delle nucleofile la formazione dell'intermedio di Meisenheimer è preceduta da interazione di tipo "donor-acceptor" con formazione del complesso di tipo π , che in alcuni casi è stato possibile caratterizzare.^{24, 25}

La presenza di sostituenti elettron-attrattori sull'anello aromatico oltre ad attivare il sistema stabilizza anche la carica negativa dell'intermedio cicloesadienilico in particolare se il sostituente è presente in posizione orto o para rispetto al punto di attacco. Considerando le possibili strutture di risonanza dell'anione vediamo infatti che la carica è localizzata in posizione orto e para e la presenza di un sostituente elettron-attrattore favorisce la maggiore delocalizzazione della carica con conseguente stabilizzazione del complesso σ (Figura 1.10).



Figura 1.10. Strutture di risonanza degli intermedi di Meisenheimer.

Nel caso di questo tipo di reazione la sostituzione di un idrogeno in un sistema elettron-povero non è un processo favorito, poiché lo ione idruro avendo una bassa stabilità è anche un cattivo gruppo uscente. Questo tipo di sostituzione nucleofila è in grado di avvenire solo in determinate condizioni. In generale il meccanismo prevede la formazione di un intermedio di tipo σ in un primo stadio, seguita da ossidazione del sistema.²⁶ L'ossidazione può avvenire spontaneamente ovvero per effetto delle specie presenti nel sistema di reazione come nel caso della reazione tra *m*-dinitrobenzene e acetone in ambiente basico. In questo caso il sistema aromatico si comporta da agente ossidante: tale effetto può essere apprezzato aggiungendo un eccesso di *m*-dinitrobenzene.²⁷ In altri casi la reazione di ossidazione avviene per azione di agenti ossidanti esterni, che possono essere sia di tipo inorganico (H_2O_2 , ipoclorito, alogeni) che organico.

Generalmente, e per semplicità, le reazioni di sostituzione elettrofila (Figura 1.11) e nucleofila (Figura 1.12) aromatica sono trattate separatamente, in quanto spesso solo uno dei reagenti è aromatico ed è quello su cui avviene la sostituzione.

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

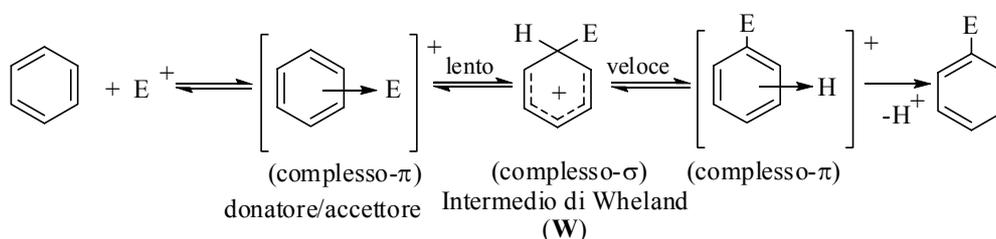


Figura 1.11. Meccanismo classico di Sostituzione Elettrofila Aromatica.

Il successivo stadio prevede la perdita del gruppo uscente con riaromatizzazione del sistema e formazione del prodotto finale. In entrambi i casi quindi sono coinvolti più stadi nella reazione. In realtà solo in tempi piuttosto recenti è stato possibile isolare complessi π coinvolti nelle reazioni di tipo nucleofilo su aromatici.²⁸

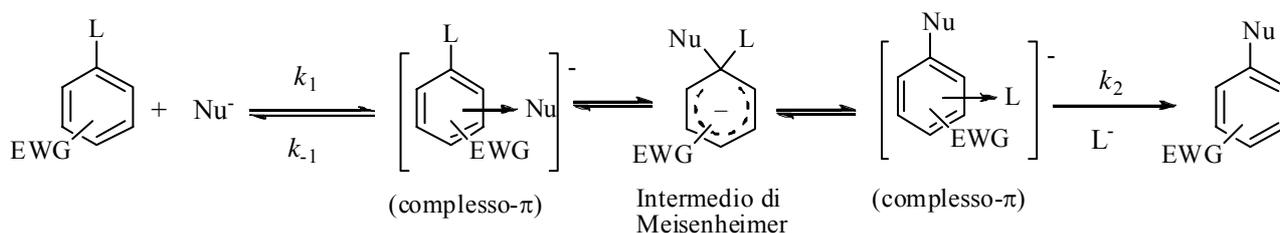


Figura 1.12. Meccanismo classico della Sostituzione Nucleofila Aromatica.

Modulando le proprietà elettroniche e steriche delle molecole utilizzate, sfruttando quindi sistemi altamente nucleofili o elettrofili è stato possibile, al gruppo di ricerca in cui ho svolto il mio dottorato in questi anni, isolare intermedi sia delle reazioni di sostituzione elettrofila che nucleofila su aromatici, dimostrando inoltre attraverso l'isolamento di complessi zwitterionici denominati

Wheland-Meisenheimer²⁹ come quello indicato in Figura 1.13, che la distinzione tra le due tipologie di reazione è spesso un fatto puramente formale.

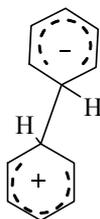


Figura 1.13. Wheland-Meisenheimer

Bibliografia

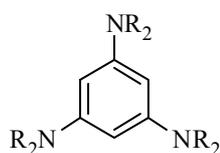
- ¹ R. Taylor, *Electrophilic Aromatic Substitution*; John Wiley & Sons **1990**.
- ² F.A. Carey, R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry Part A*, 3^a ed; Plenum Press: New York e London, **1990**; p. 539 e seguenti.
- ³ F. Terrier, *Nucleophilic Aromatic Displacement*, Ed. H. Feuer, VCH, New York, **1991**.
- ⁴ G. W. Wheland, *J. Am. Chem. Soc.*, **1942**, 64, 900
- ⁵ a) N.L. Allinger, M.P. Cava, D.C. De Jongh et al, *Chimica Organica*, 2^a ed., Zanichelli, **1981**; b) T.H.Lowry, K.S. Richardson, *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, 3^a ed.; Harper and Row Publisher: New York, **1987**.
- ⁶ P. Sykes *A guidebook to mechanism in organic chemistry*, 5^a ed, Prentice Hall **1992**.
- ⁷ S.M. Hubig, J.K. Kochi, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 6807.
- ⁸ G.A. Olah, R.H. Scholosberg, R.D. Porter, Y.K. Mo, D.P. Kelly, G.D. Mateescu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 2034.
- ⁹ a) R. Rathore, J. Hecht, J.K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 13278; b) G.A. Olah, H.C. Lin, Y.K. Mo, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 3667.
- ¹⁰ W. Lau, J.K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 6720.
- ¹¹ W. Lau, J.K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 7100.
- ¹² S.M. Hubig, J.K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 8279.
- ¹³ S. Fukuzumi, J.K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 7240.
- ¹⁴ S.V. Rosokha, J.K. Kochi, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 1727.
- ¹⁵ L. Forlani, *J. Phys. Org. Chem.*, **1999**, 12, 417.
- ¹⁶ Peter Sykes *A guidebook to mechanism in organic chemistry*, 5^a ed, Prentice Hall **1992**.
- ¹⁷ K. Kim, J.K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 4962.
- ¹⁸ E. Bosch, J.K. Kochi, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 5573.
- ¹⁹ M.J.S. Dewar, *J. Chem. Soc.*, **1946**, 406, 777.
- ²⁰ G.S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 334-338.
- ²¹ G.A. Olah., *Acc. Chem. Res.*, **1971**, 4, 240.
- ²² G.A. Olah, S. . Kuhn, e S. H. Flood, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 4571.
- ²³ J.F. Bunnett, R.E. Zaler, *Chem. Rev.*, **1951**, 49, 273.
- ²⁴ S.K. Dotterer, R.L. Harris, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 777-779.
- ²⁵ R. Bacaloglu, C.A. Bunton, G. Cerichelli, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 21-623.
- ²⁶ J. Miller, in "Aromatic Nucleophilic Substitution", Elsevier: London, 1968, p.372.
- ²⁷ M. Hamana, G. Iwasaki, S. Saeki, *Heteocycles*, **1982**, 17, 177.
- ²⁸ P. Sepulcri, R. Goumont, J.C. Hallè, E. Buncel, F. Terrier, *Chem. Comm.*, **1997**, 789-790.
- ²⁹ C. Boga, E. Del Vecchio, L. Forlani, A. Mazzanti, P. E. Todesco, *Angew. Chem.*, **2005**, 117, 3349-3353; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3285-3289

Capitolo 2.

1,3,5-tris-(*N,N*-dialchilammino)benzeni

Introduzione

Gli 1,3,5-tris-(*N,N*-dialchilammino)benzeni sono arilammine con caratteristiche strutturali ed elettroniche tali da conferire loro una spiccata nucleofilicità. Questi sistemi vengono definiti “supernucleofili” poiché sono in grado di dare reazione con elettrofilo anche considerati piuttosto deboli. Strutturalmente si tratta di sistemi altamente simmetrici che permettono di eliminare le problematiche legate alla regioselettività delle reazioni in studio. Sull’anello aromatico sono presenti 3 gruppi di tipo dialchilamminico; questi gruppi sono in grado, per effetto della loro capacità di dare coniugazione in anello, di stabilizzare la carica positiva generata dall’attacco di un elettrofilo, quindi sono stati utilizzati per isolare gli intermedi che si ottenevano dalle reazioni di sostituzione elettrofila aromatica.



- NR₂ = piperidinil (1)
- NR₂ = morfolinil (2)
- NR₂ = pirrolidinil (3)
- NR₂ = dimetilammino (4)

Figura 2.1. Derivati 1,3,5-tris (*N,N* dialchilammino)benzenici.

Potenzialmente questi sistemi sono nucleofili “bidentati”, infatti sia il carbonio che l’azoto hanno caratteristiche tali da poter dare reazioni di attacco su composti di tipo elettrofilo. In realtà in molti dei casi studiati prevale l’effetto di supernucleofilo al carbonio.

Preparazione

Le arilammine possono essere preparate secondo diversi metodi che vanno sotto il nome di reazioni di amminazione. In generale si tratta di derivati molto utili in quanto precursori di prodotti biologicamente attivi, sali e polimeri.

In particolare gli 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni sono stati sintetizzati per la prima volta nel 1966 da Effenberger a partire da floroglucinolo.^{1,2} La reazione avviene per addizione dell'ammina seguita da eliminazione di acqua.

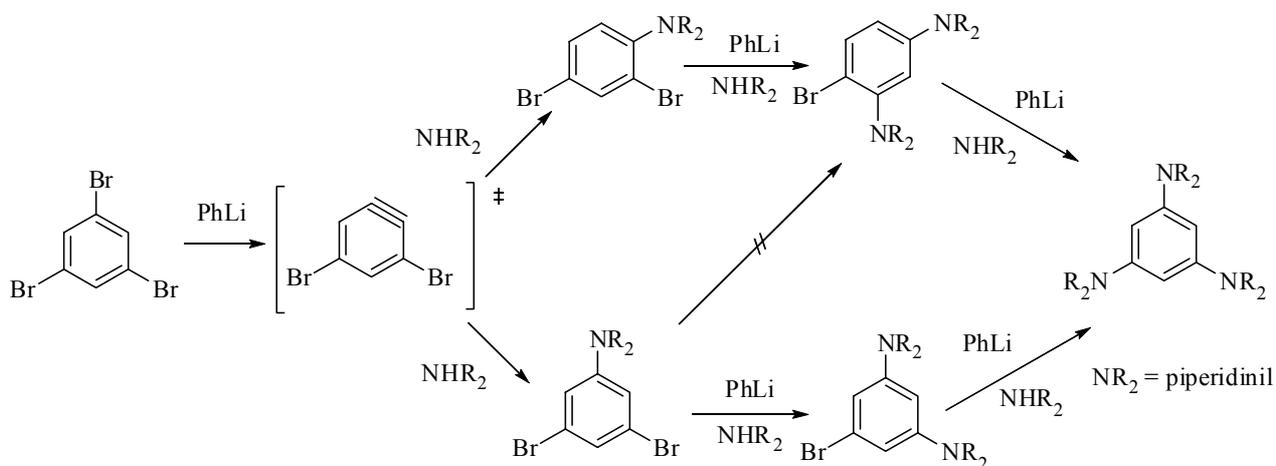
Questo tipo di reazione è fortemente dipendente dalla temperatura in quanto, se questa non è sufficientemente elevata si ottengono principalmente i derivati di-sostituiti. Si tratta di temperature che vanno dai 200°C del derivato 1,3,5-tris (pirrolidinil)benzenico (**3**) ai 300° C di quello morfolinico (**2**), per tale motivo le reazioni sono condotte in autoclave alla pressione di 3-4 bar. I prodotti sono ottenuti in elevata quantità e vengono purificati per cristallizzazione da diversi solventi (Tabella 2.1).

Tabella 2.1. Condizioni di ottenimento degli 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni e rese.

Prodotto	Temperatura di reazione (°C)	Solventi di Cristallizzazione	Resa
1	280-300	Acetone	40
2	280-300	DMF o acetone	37
3	180-200	Acetone/H ₂ O (1:1)	95
4^a	220	-	69

^a purificato per distillazione

Successivamente Effenberger mise a punto una diversa sintesi, questa utilizza fenillitio e 1,3,5-tribromobenzene in etere anidro e in presenza dell'ammina.³ Il meccanismo proposto prevede che il fenillitio porti alla formazione di un intermedio di tipo arinico seguito dall'attacco dell'ammina come qui di seguito illustrato (Schema 2.1): si tratta di un metodo utile per la sintesi del derivato **1**.⁴



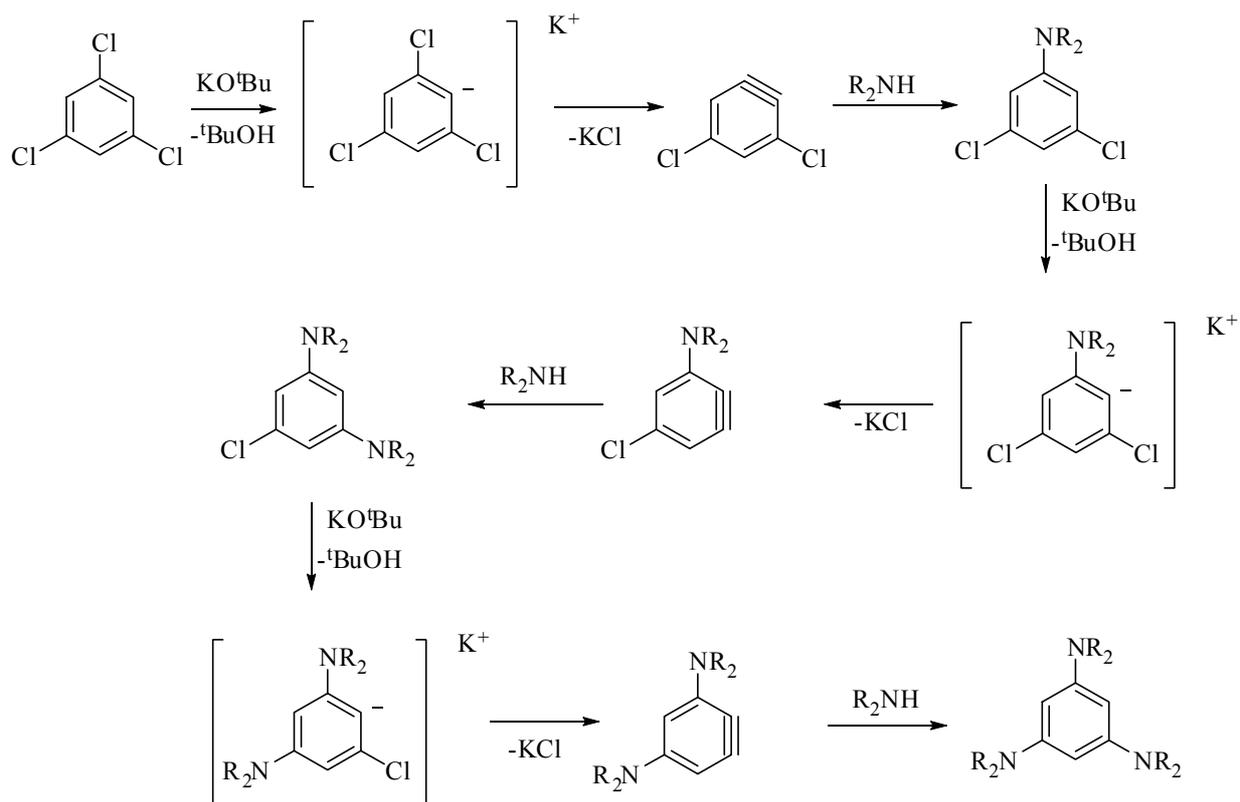
Schema 2.1. Meccanismo proposto per la formazione del 1,3,5-tris(piperidinil)benzene (1**) da 1,3,5-tribromobenzene.**

Il composto **1** precipita pulito e cristallino dal grezzo di reazione per semplice concentrazione tramite evaporatore rotante.

La terza metodologia reperibile in letteratura è stata messa a punto in anni più recenti.^{5,6} Si tratta di una reazione di amminazione dell'1,3,5-triclorobenzene catalizzata da nickel. Si utilizza un sale di nickel in presenza di biperidina come legante, idruro di sodio come base insieme ad alcool *t*-amilico e stirene. Per far avvenire la reazione sono necessari due equivalenti di ammina e il 10-20% di nickel per cloro sostituito. Variando la quantità di ammina utilizzata si possono ottenere, quindi, da mono- a tri-derivati. La reazione è condotta in THF a riflusso per circa 5 ore. Molto importante risulta essere la posizione dei 3 atomi di cloro nel substrato di partenza infatti, nel caso di di-sostituzioni, queste non avvengono se gli atomi di cloro presenti sono in para o in orto fra di loro. La posizione relativa migliore risulta essere la meta. Il meccanismo della reazione non è stato ipotizzato nel corso di questi studi.

Esistono anche altre sintesi che sfruttano la catalisi mediata da metalli: il derivato **2** è stato ottenuto utilizzando catalizzatori a base di palladio e leganti bidentati.⁷

In anni recenti è stata messa a punto un'ulteriore metodologia di sintesi non catalizzata da metalli. Anche in questo caso si utilizzano alogenuri arilici; la reazione avviene in presenza di una base forte come il *tert*-butilato di potassio.⁸ Sulla base della miscela di prodotti ottenuti dalla reazione, si ipotizza, come nel caso della sintesi mediata da fenillitio, la formazione di un derivato arinico. La formazione dell'arino è seguita da attacco dell'ammina come mostrato in letteratura e riportato estesamente qui di seguito (Schema 2.2):



Schema 2.2. Meccanismo di formazione degli 1,3,5-tris(dialchilammino)benzeni a partire da 1,3,5-triclorobenzene in presenza di base.

Questa reazione viene condotta in autoclave a temperatura superiore ai 150°C e alla pressione di 3-4 bar.

Reattività*Protonazione e alchilazione*

I primi studi sulla reattività, effettuati alla fine degli anni '60, riguardavano la reazione di protonazione con acidi inorganici. Nel corso di questi studi sono stati caratterizzati sia addotti protonati all'azoto che addotti al carbonio, in questi ultimi il protone si lega all'anello benzenico dando un complesso di tipo σ . (Figura 2.2)

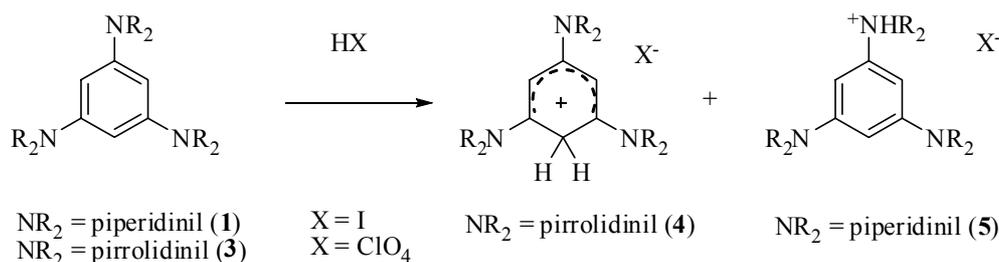


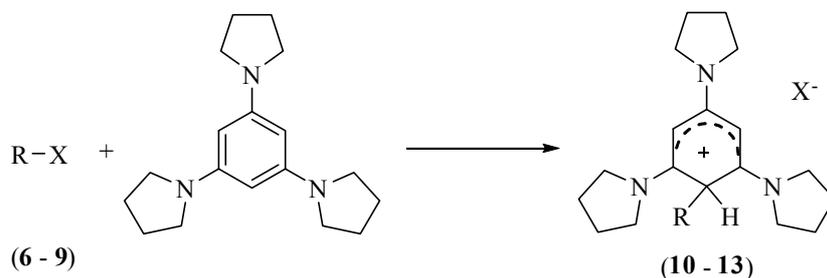
Figura 2.2. Reazione di protonazione dei composti 1 e 3.

La natura delle ammine presenti sull'anello benzenico determina quale tipo di addotto si forma. Nel caso del derivato **3** si ottiene il solo complesso σ , questo è isolato in forma cristallina se si utilizzano acidi come HClO_4 o HBF_4 . Nel caso si utilizzi l'acido fluoridrico il derivato al carbonio non è isolabile ma caratterizzabile mediante spettroscopia $^1\text{H-NMR}$. Analizzando lo spettro $^1\text{H-NMR}$ si trovano 2 segnali caratteristici uno a $\delta = 4.83$ ppm corrispondente ai due protoni aromatici ibridizzati sp^2 e l'altro a $\delta = 3.90$ ppm attribuito al CH_2 sp^3 del complesso formato. Nel caso del composto **1** per reazione con HClO_4 si ottiene un prodotto con caratteristiche che lo rendono compatibile con quello di protonazione sull'azoto ma con un singolare comportamento osservato mediante spettroscopia $^1\text{H-NMR}$: i segnali osservabili dipendono dal solvente. In solventi polari quali l'acetone e il DMSO deuterati si registra nello spettro un solo segnale piuttosto largo corrispondente ai protoni dell'anello aromatico mentre in solventi come il cloroformio si osserva, come da attesa, 2 segnali il cui rapporto di integrazione risulta essere 1:2. È stato ipotizzato che in acetone e DMSO- d_6 si tratti di uno scambio veloce del protone tra gli azoti ma questa ipotesi non è mai stata confermata. Non ci sono dati pubblicati che riguardino i prodotti **2** e **4** in presenza di acidi inorganici.

Nel corso dello stesso studio sono state provate anche alcune reazioni di metilazione sul derivato **1**. I prodotti ottenuti erano quelli di metilazione sull'azoto piperidinico, come nel caso della reazione di protonazione.

Successivamente⁹ sono stati condotti studi sulla reazione di alchilazione del substrato **3**. Nel caso del derivato pirrolidinico trattando una soluzione di **3** in dimetossietano con un agente

alchilante in rapporto equimolare, è stato possibile isolare e caratterizzare intermedi di Wheland come solidi cristallini.

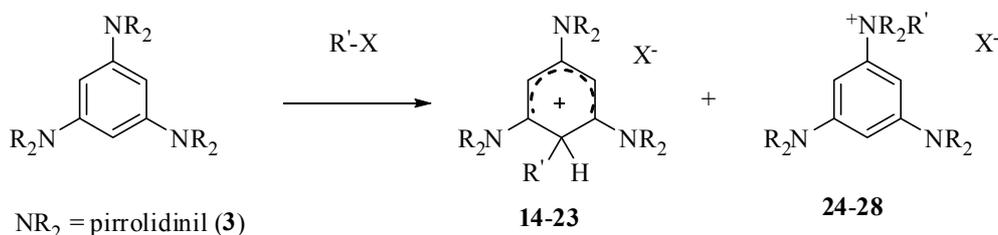


Schema 2.3. Reazione di alchilazione su 1,3,5-tris(pirrolidinil)benzene.

Tabella 2.2. Condizioni di reazione rese e punto di fusione della reazione di alchilazione del derivato 3.

Prodotto	R-X	Temp. di Reazione (°C)	Resa (%)	Temp. di Fusione (°C)	Solventi di Cristallizzazione
10	Ioduro di metile (6)	25	90	216-221	Etere/ Cloroformio
11	Ioduro di etile (7)	25	24	237-242	Etere/ Cloroformio
12	Ioduro di isopropile (8)	80	87	185-187	Metanolo/ Etere
13	Benzilidrilbromuro (9)	80	90	180-185	

Utilizzando un solvente polare, come l'etanolo, per le reazioni di alchilazione inoltre è stato visto che anche il composto **3** può dare come prodotti di reazione sia gli addotti al carbonio (**14-23**) che quelli all'azoto (**24-28**).¹⁰ Date le condizioni di reazione utilizzate è stato escluso che la formazione dell'addotto al carbonio preceda quello all'azoto, quindi le due reazioni sono indipendenti e non in equilibrio anche attraverso la forma libera **3**. La formazione dei due composti, infatti, sembra avvenire in modo simultaneo. Il complesso σ può essere deprotonato per azione di una base, si ottengono così i corrispondenti derivati alchilati. Solo nel caso si utilizzi come agenti alchilanti derivati di tipo benzilico l'unico prodotto ottenuto è il complesso di Wheland (Schema 2.4)



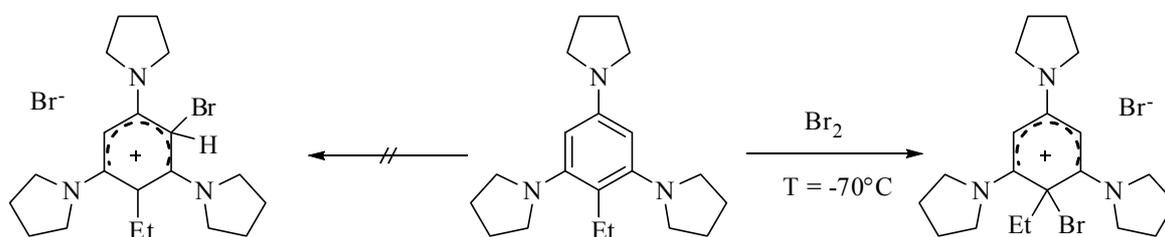
R'	X	Prodotti
CH ₃	I	14, 24
C ₂ H ₅	I	15, 25
i-C ₃ H ₇	I	16, 26
n- C ₃ H ₇	Br	17, 27
n- C ₄ H ₉	Br	18, 28
(C ₆ H ₅) ₂ CH	Br	19
p-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	Br	20
C ₆ H ₅ CH ₂	Br	21
p-ClC ₆ H ₄ CH ₂	Br	22
p-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂	Br	23

Schema 2.4. Reazione di alchilazione in etanolo dell'1,3,5-tris(*N,N*-pirrolidinil)benzene

I prodotti ottenuti sono stati caratterizzati tramite spettroscopia NMR. Nei complessi σ (**14-23**) il sostituito influenza il chemical shift dei protoni dell'anello aromatico del composto trispirrolidinico **3**: i segnali dei protoni legati al carbonio sp^2 nello spettro 1H -NMR si trovano a $\delta = 4.75 \pm 0.10$ ppm mentre il protone legato al carbonio sp^3 risente maggiormente di questo influsso e i protoni si vengono a trovare a campi più alti del prodotto di partenza **3** ($\delta = 5.80$ ppm): $\delta = 3.50 - 3.80$ ppm. Nel caso del prodotto alchilato sull'atomo di azoto (**24-28**) invece si nota che l'influenza del gruppo alchilico entrante è molto piccola e riguarda soprattutto la perdita di simmetria della molecola che si riflette nello spettro al protone registrato; i due segnali risultanti dal cambio di simmetria, cadono a $\delta = 5.90-6.06$ ppm e a $\delta = 5.64-5.65$ ppm.

Studi riguardanti la cinetica della reazione hanno messo in evidenza che si tratta di reazioni in cui, il primo stadio è generalmente caratterizzato da una sostituzione di tipo bimolecolare. Le misure cinetiche sono state effettuate tramite spettrofotometria UV-vis.¹¹

Ulteriori studi effettuati sui prodotti di sostituzione alchilati, in particolare sul composto **15** hanno mostrato che a bassa temperatura ($-70^\circ C$) e in presenza di Br_2 si ha la formazione di un unico complesso σ in cui lo ione bromonio si lega allo stesso carbonio su cui è legato il sostituito alchilico (Schema 2.5).



Schema 2.5. Posizione di attacco dello ione bromonio sul prodotto **15**.

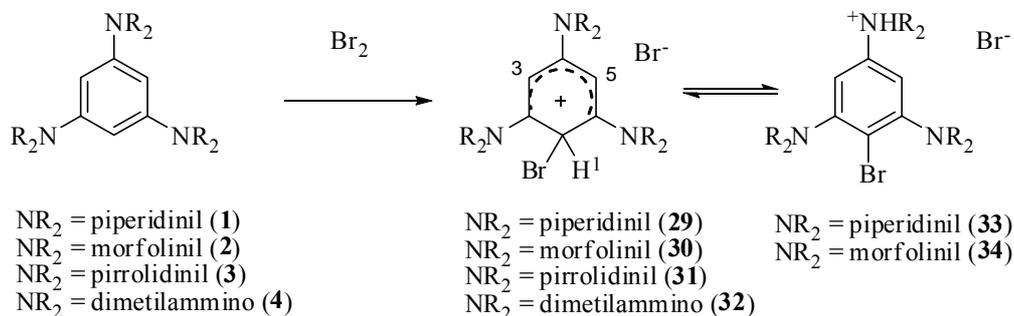
Nel corso degli anni '70 Effenberger e i suoi collaboratori studiarono estensivamente la reattività dell'1,3,5-tris(*N,N*-pirrolidinil)benzene (**3**). Questo substrato si era rivelato, infatti, in

grado di dare intermedi di Wheland, isolabili per precipitazione, derivanti da reazioni di alogenazione,¹² alchilazione,¹³ solfonazione.¹⁴

La differenza di reattività tra i diversi substrati (**1-4**) è stata attribuita alla maggiore capacità di stabilizzazione per effetto mesomerico del derivato trispirrolidinico (**3**) rispetto agli altri substrati.

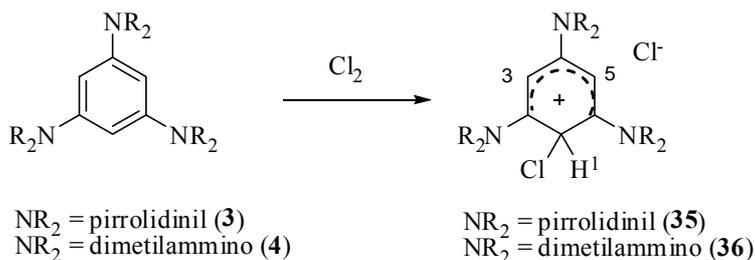
Alogenazione

Per i substrati **1**, **2** e **4** gli intermedi di tipo σ sono stati isolati solo nel caso della reazione di bromurazione. A soluzioni in cloroformio anidro dei composti **1-4** mantenute alla temperatura di -60°C , è stata aggiunta una quantità equimolare di Br_2 . A queste soluzioni divenute immediatamente rosse, è stato aggiunto etere anidro e i complessi σ sono stati ottenuti per precipitazione in forma cristallina. E' stato inoltre osservato che i complessi σ derivanti dai composti **1** o **2** non sono stabili a temperatura ambiente e per effetto dell'azoto basico si ha deprotonazione del complesso con formazione del prodotto di alogenazione protonato all'azoto dialchilamminico mentre quelli derivanti da **3** o **4** sono risultati stabili (Schema 2.6).



Schema 2.6. Reazione di bromurazione.

Le reazioni di alogenazione sono state condotte anche in presenza di Cl_2 o I_2 . La reazione di clorurazione ha portato all'ottenimento di complessi σ solo nel caso dei derivati **3** e **4** (Schema 2.7).



Schema 2.7. Reazione di clorurazione.

I complessi di Wheland (**29-32**, **35-36**) così ottenuti sono stati stabilizzati per scambio dell'anione con AgBF_4 per poter essere meglio caratterizzati.

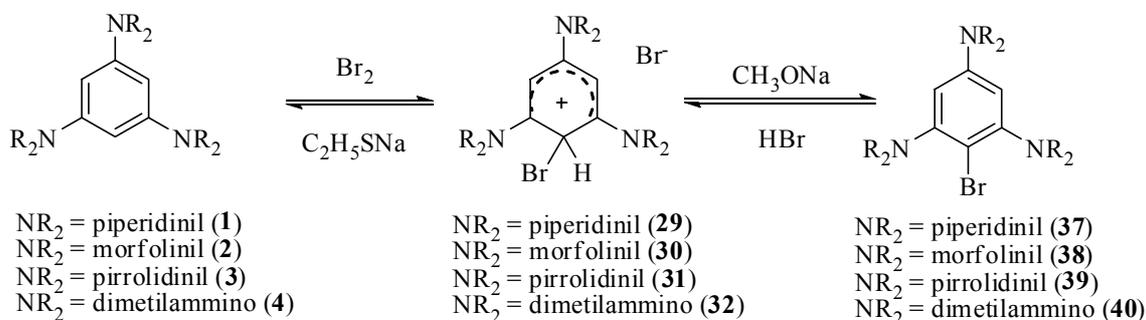
La struttura dei complessi σ è stata determinata tramite tecniche spettroscopiche e spettrofotometriche. Di seguito sono stati riportati i dati relativi agli spettri ottenuti tramite spettroscopia $^1\text{H-NMR}$ e spettrofotometria UV-vis (Tabella 2.3).

Tabella 2.3. Dati spettroscopici $^1\text{H-NMR}$ e UV-vis delle reazioni di alogenazione.

Composto	$^1\text{H-NMR}$ (valori δ ppm riferiti TMS in CDCl_3)		Bande UV-vis in CHCl_3 λ_{max} (nm)
	H^1	$\text{H}^{3,5}$	
29	5.92	5.28	256, 368, 488
30	6.44	5.61	250, 365, 488
31	6.12	4.80	250, 360, 490
32	5.78	4.99	250, 355, 484
35	6.13	4.79	250, 348, 466
36	5.88	5.01	

L'aggiunta di una base porta alla formazione dei prodotti alogenati mentre l'utilizzo di agenti riducenti o altamente nucleofili conduce al distacco dell'alogeno con formazione dei prodotti di partenza.

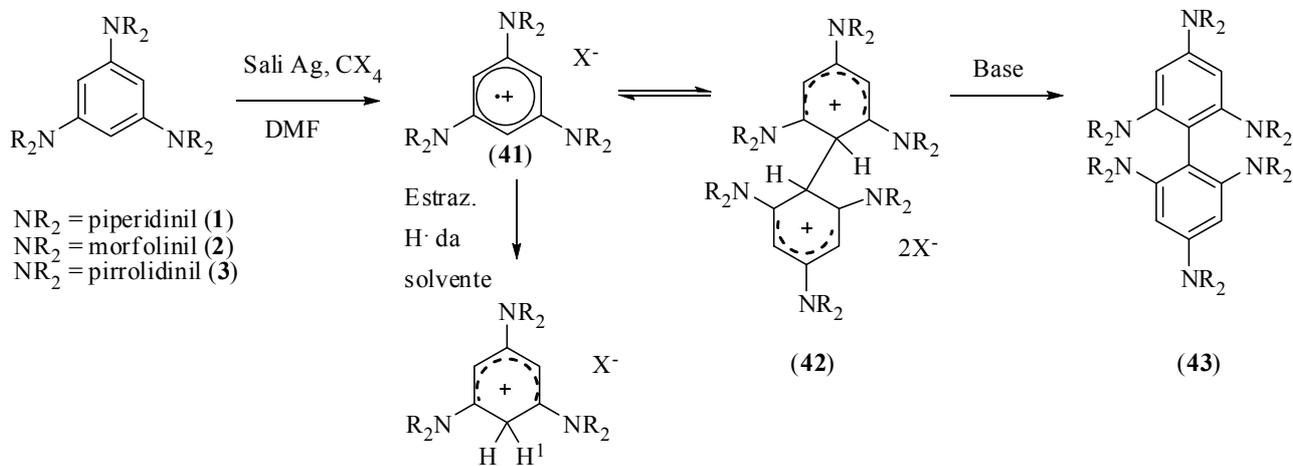
Riacidificando i prodotti di sostituzione, ottenuti dal complesso σ tramite uso di una base, si torna ad avere il corrispondente complesso di Wheland¹⁵ (Schema 2.8).



Schema 2.8. Reversibilità dei complessi di Wheland nella reazione di bromurazione.

Per reazione con I_2 è stato trovato che si formano interessanti dimeri (**43**) tra gli amminobenzeni **1** o **3**. Questi dimeri si ottengono anche per reazione di ossidazione in presenza di opportune basi¹⁶ o per azione dei sali di argento in presenza di idruro di sodio¹⁷ sugli 1,3,5-tris(dialchilammino)benzeni (**1-3**). La reazione avviene con iniziale formazione di un complesso a trasferimento di carica (**41**) seguito da accoppiamento radicalico con formazione del composto dicationico bifenilico (**42**), che, per azione della base fornisce il dimero (**43**). Questo rappresenta il primo esempio di isolamento di dimeri dei complessi σ e ha fornito importanti indicazioni circa il meccanismo della dimerizzazione ossidativa dei composti aromatici. I dimeri dei complessi σ (**42**)

sono stati ottenuti cristallini ed è stata effettuata analisi a raggi X che ha mostrato strutture disordinate in cui erano presenti almeno due monomeri per cella cristallina sistemati secondo due diverse orientazioni. In solventi polari, o per riscaldamento, il dimero (**43**) dissocia nel catione radicale (**41**) che strappa un protone per dare il complesso σ (Schema 2.9).



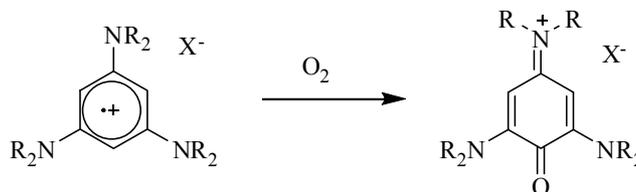
Schema 2.9. Reazione di formazione dei dimeri degli 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni.

Il radical catione (**41**) però non è risultato sufficientemente stabile da poter essere rilevato, tramite spettroscopia ESR, quindi evidenza della sua formazione si è avuta dall'isolamento di un sale di colore verde ascrivibile al prodotto di ossidazione degli 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni per azione dell'ossigeno atmosferico (Schema 2.10). Questo prodotto è stato caratterizzato tramite spettrofotometria UV-vis e spettroscopia $^1\text{H-NMR}$ e IR (Tabella 2.4).

Tabella 2.4. Dati spettroscopici prodotto di ossidazione 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni.

UV-vis (λ_{max} , nm)	$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm CDCl_3)	IR (ν cm^{-1})
627, 431	5.31 (s, 2H) ^a	1700 (C=O)

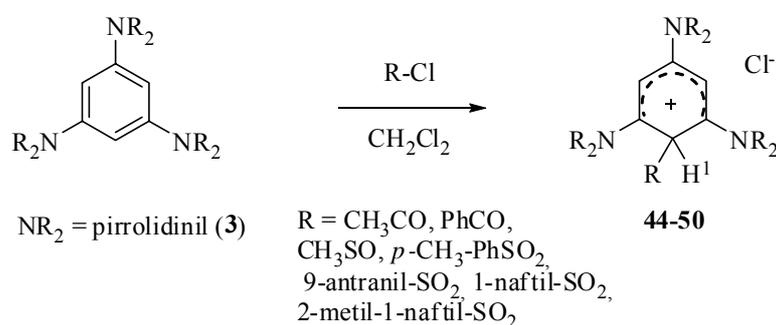
^a segnale protoni aromatici



Schema 2.10. Ossidazione degli 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni.

Acilazione e Solfonazione

Come già accennato il composto **3** ha permesso di isolare gli intermedi di Wheland delle reazioni di solfonazione e di acilazione. La reazione di acilazione è stata condotta in diclorometano anidro a 0°C in presenza di benzoi o acetil cloruro. Alla soluzione divenuta immediatamente arancione è stato aggiunto etere anidro per permettere la precipitazione del complesso σ . La reazione di solfonazione stata condotta in condizioni analoghe in presenza di solfonil cloruro (Schema 2.11).



Schema 2.11. Reazioni di acetilazione o solfonazione del composto 3.

Per rendere maggiormente stabili gli intermedi isolati è stato scambiato l'anione cloruro o con AgClO₄ o AgBF₄.

Effettuando misure di diffrazione a raggi X su cristalli dei complessi cicloesadienilici (o di tipo σ) ottenuti dalle reazioni di metilazione e bromurazione del composto **3** è stato possibile determinare che si tratta di composti non planari con il sostituente in posizione assiale. Nel caso dei complessi **44-50** questo comporta che solo due conformazioni sono possibili per ragioni steriche: *sin* o *anti* per i sostituenti presenti sul carbonio ibridizzato sp³. Effettuando analisi tramite spettroscopia ¹H-NMR dei composti **44-50** è stato possibile distinguere tra i due conformeri in quanto si ha rotazione impedita attorno ai legami C-C o C-S.

Tabella 2.5. ¹H-NMR dei composti 44-50.

	R	¹ H-NMR ^a	
		H ¹	H ^{3,5}
44	CH ₃ CO	4.86	5.07
45	PhCO	6.49	4.92
46	CH ₃ SO ₂	5.66	5.00
47	<i>p</i> -CH ₃ -PhSO ₂	5.55	4.63
48	9-antranil-SO ₂	5.75	3.84
49	1-naftil-SO ₂	5.66	4.21
50	2-metil-naftil-SO ₂	5.58	4.59, 3.93

^a in CDCl₃ con TMS a 30°C

Nel caso dei composti acetilati aumentando l'ingombro sterico ovvero passando dal composto **44** al composto **45** si ha un spostamento sistematico del protone legato al carbonio ibridizzato sp^3 verso campi più bassi. Questo potrebbe indicare che nel complesso acilico i sostituenti R' ed H^1 si trovano in conformazione di tipo *sin*. Nel caso della solfonazione invece si ha uno shift dei protoni legati ai carboni sp^2 all'aumentare dell'ingombro sterico e quindi sostituenti, R' ed H^1 , nei complessi (**46-50**) si trovano ragionevolmente in posizione *anti*, considerando l'influenza della loro posizione sul chemical shift dei protoni aromatici. (Figura 2.3).

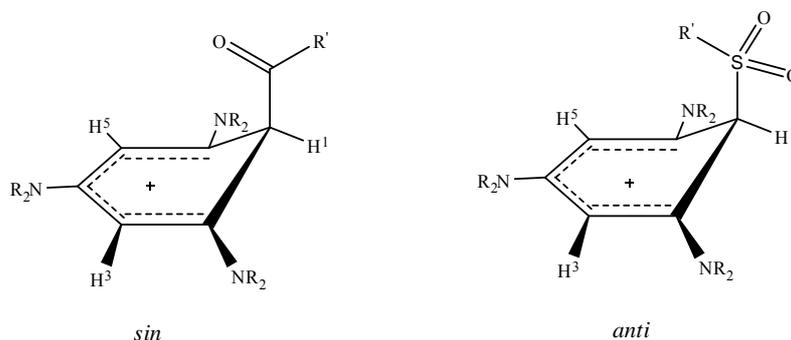


Figura 2.3 Struttura generica dei complessi 44-50.

L'introduzione di un gruppo metilico sul gruppo antranilico fa sì che il sistema stericamente impedito divenga anche asimmetrico e questo influenza i protoni aromatici che mostrano chemical shift diversi da quelli del composto **50** (Tabella 2.5 e Figura 2.4).

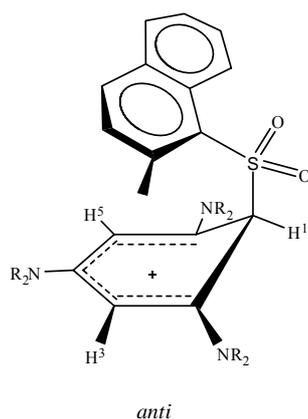


Figura 2.4. Conformazione del composto **50** da analisi 1H -NMR.

Tutti questi studi hanno mostrato l'efficienza di questi sistemi nell'isolamento di intermedi delle reazioni di sostituzione elettrofila aromatica. In particolare, nel gruppo in cui ho lavorato, sono stati studiati più approfonditamente anche i derivati **1** e **2**.

Studi effettuati dal gruppo di ricerca sugli 1,3,5-tris-(*N,N*-dialchilammino)benzeni

Reazione di Sostituzione Elettrofila e Nucleofila Aromatica con 4,6-dinitrobenzofurossano (DNBF): Formazione del complesso di Wheland- Meisenheimer

Poiché gli 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni si sono rivelati dei nucleofili molto efficienti e in molti casi in grado di stabilizzare gli intermedi di Wheland (riferimenti incrociati), questi sono stati fatti reagire con un sistema altamente elettrofilo in grado di stabilizzare alcuni intermedi di Meisenheimer: il 4,6-dinitrobenzofurossano (**DNBF**) (Figura 2.5).

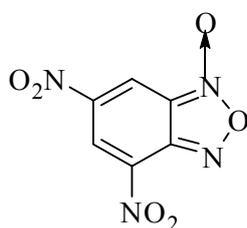


Figura 2.5. 4,6-Dinitrobenzofurossano (DNBF).

La reazione tra i composti **1-3** e **DNBF** è stata condotta in CD_2Cl_2 a -70°C direttamente in tubo NMR (Schema 2.12). I segnali dei prodotti di partenza sono stati visti scomparire velocemente sostituiti da nuovi segnali attribuibili a un complesso di Meisenheimer-Wheland (**WM**) ovvero ad un composto in cui si hanno contemporaneamente i due diversi complessi σ come mostrato in Figura 2.6

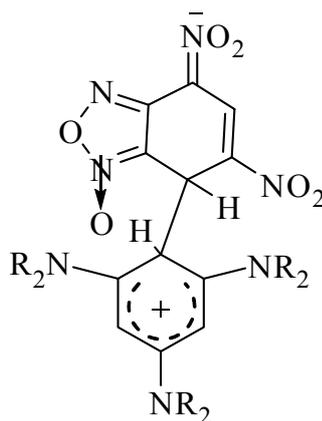


Figura 2.6. Complesso zwitterionico Wheland-Meisenheimer (WM).

Tabella 2.6. Dati $^1\text{H-NMR}$ in CD_2Cl_2 .

Compound	$T(^{\circ}\text{C})$	δ_{H5}	δ_{H7}	δ_{H10}	$\delta_{\text{H12}}^{[\text{a}]}$	$\delta_{\text{H14}}^{[\text{a}]}$	δ_{NCH_2}	$\delta_{\text{others CH}_2}$
1	+ 25			6.00			3.00-3.10 (m, 12H)	1.60-1.70 (m, 12H), 1.46-1.56 (m, 6H)
2	+ 25			6.00			3.05-3.10 (m, 12H)	3.75-3.82 (m, 12H)
3	+ 25			5.18			3.19-3.27 (m, 12H)	1.88-1.98 (m, 12H)
DNBF	+ 25	9.11 (d, $J = 1.9$ Hz)	8.84 (d, $J = 1.9$ Hz)					
WM1	- 70	8.77	4.97 (d, $J = 4.7$ Hz)	4.68 (d, $J = 4.7$ Hz)	5.26	5.11	2.70-4.25 (m, 12H)	1.30-1.95 (m, 18H)
WM1	+ 25	8.78	5.15	5.22 ^[b]	5.22 ^[b]	5.22 ^[b]	3.28-3.52 (m, 12H)	1.60-1.80 (m, 18H)
WM2	- 70	8.81	5.05 (d, $J = 3.83$ Hz)	4.66	5.16	5.30		2.85-4.25 (m, 24H)
WM2	- 25	8.83	5.30	5.23 ^[b]	5.23 ^[b]	5.23 ^[b]		3.10-4.00 (m, 24H)
WM2	+ 25	9.03 (d, $J = 1.7$ Hz)	7.97 ^[b]	5.81	5.81	5.81	3.10-3.20 (m, 12H)	3.75-3.83 (m, 12H)
WM3	- 70	8.60	5.00	4.32	4.61	4.43	2.70-4.25 (m, 12H)	1.60-2.20 (m, 12H)
WM3	+ 25	8.67 (d, $J = 0.9$ Hz)	5.14	4.58 ^[b]	4.58 ^[b]	4.58 ^[b]	3.15-3.60 (m, 12H)	1.80-2.15 (m, 12H)

[a] segnali intercambiabili. [b] singoletti larghi.

Data la stabilità dei complessi **WM** è stato possibile caratterizzarli anche tramite spettroscopia $^{13}\text{C-NMR}$ (Tabella 2.7)

Tabella 2.7. Dati ^{13}C -NMR in CD_2Cl_2 .

Comp.	<i>T</i> (°C)	$\delta_{\text{C}_{4,6,8,9}}$ ^[a]	δ_{C_5}	δ_{C_7}	$\delta_{\text{C}_{10}}$	$\delta_{\text{C}_{12,14}}$ ^[a]	$\delta_{\text{C}_{11,13,15}}$ ^[a]	δ_{NCH_2}	$\delta_{\text{NCH}_2\text{CH}_2}$ e $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$
1	+ 25				99.32	99.32, 99.32	154.80	52.15	25.29, 26.94
2	+25				97.64	97.64, 97.64	154.06	50.72	67.69
3	+ 25				86.67	86.67, 86.67	150.67	48.46	26.12
DNBF	+ 25	116.65, 138.46, 145.19, 151.19	126.42	120.14					
WM1	- 70	109.61, 113.43, 119.28, 150.43	135.47	41.99	39.47	88.24, 90.09	158.51, 159.85, 159.89	48.33, 48.76, 49.08, 49.80(2 sig ov.), 49.85	23.78, 24.22, 24.26, 24.56, 24.88, 26.15, 26.26, 26.51, 27.33
WM1	+25	110.92, 114.21, 120.00, 151.21	135.70	43.75			160.34	50.44	26.53, 24.72
WM2	- 70	109.44, 113.44, 118.34, 150.33	135.51	42.94	39.17	89.52, 91.23	159.87, 160.27, 160.94	46.75, 47.36, 47.60, 47.90, 48.37, 48.71	65.00, 65.56, 66.12, 66.20, 66.56, 66.97
WM2	+25	114.88 ^[b] , 146.95 ^[b]	129.16	131.43 ^[b]	92.37 ^[b]	92.37 ^[b]	155.82	50.27	67.43
WM3	- 70	109.36, 113.62, 119.16, 150.95	133.78	40.87	45.09	87.22, 88.28	154.91, 155.29, 157.94	47.54, 48.37, 48.86, 49.03, 49.37, 49.55	24.83, 24.97, 25.01, 25.43, 25.88, 26.17
WM3	+ 25	110.25, 114.54, 119.46, 151.79	134.60	42.28			157.86 ^[b]	49.79	25.96

[a] segnali intercambiabili. [b] singoletti larghi.

Studi NMR di correlazione protone-carbonio (sequenza gHSQC, Figura 2.7 riportato per il composto **WM3**) ottenuta a -70°C hanno mostrato che due dei quattro protoni (H_{12} e H_{14}) sono legati a carboni che si trovano nella regione tipica dei carboni sp^2 nell'intervallo di $\delta = 80\text{-}90$ ppm (C_{12} e C_{14}); i rimanenti (H_{10} e H_7) sono legati a carboni (C_{10} e C_7) che risuonano nella regione appartenente ai carboni sp^3 nell'intervallo di $\delta = 39\text{-}45$ ppm.

Attraverso la correlazione protone-protone (Figura 2.7 riportato per il composto **WM3**) è stato possibile vedere che il protone legato al carbonio ibridato sp^3 dell'anello furossanico (H_7) è

correlato a uno dei tre protoni dell'anello benzenico, ovvero al protone indicato come H₁₀ nello Schema 2.12.

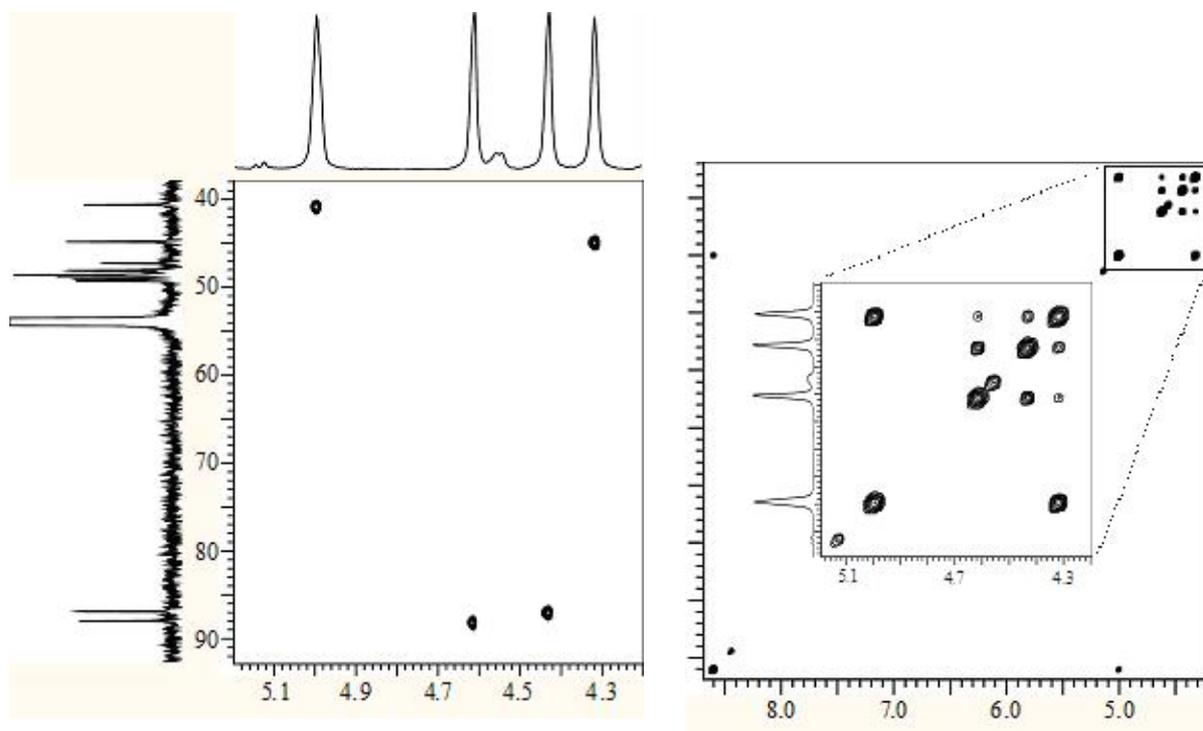


Figura 2.7. A sinistra: spettro HSQC del composto WM3 in CD₂Cl₂ a -70°C.
A destra: Spettro COSY del composto WM3 in CD₂Cl₂ a -70°C.

La presenza di due distinti idrogeni e quindi carboni aromatici per il gruppo dialchilamminobenzenico può essere spiegato dalla presenza del centro asimmetrico C₇ e di quello con simmetria C₂ sul C₁₀.¹⁸ In queste condizioni i due CH sono diastereotopici e quindi appaiono diversi negli spettri al carbonio e al protone. Lo stesso effetto è osservabile per i tre carboni quaternari e per gli atomi di carbonio e di idrogeno presenti sugli anelli *N,N*-dialchilamminici.

Aumentando la temperatura si ha un allargamento dei tre segnali appartenenti alla funzionalità trisdialchilamminica. Al di sopra di una particolare temperatura, detta di coalescenza i tre segnali appaiono come un unico segnale molto largo. Questo allargamento di banda è dovuto a fenomeni di scambio. La temperatura di coalescenza del composto **WM3** è di -1°C. Aumentando la temperatura oltre i 20°C i tre segnali appaiono come un unico segnale, non più largo. Gli altri segnali, anche quello del protone legato in posizione 7, rimangono invece sempre stretti.

Il processo osservato è reversibile, infatti raffreddando la soluzione, portata precedentemente a 25°C fino a -30°C e registrando lo spettro, questo è risultato essere uguale a quello del **WM** ottenuto direttamente a -30°C (Figura 2.8)

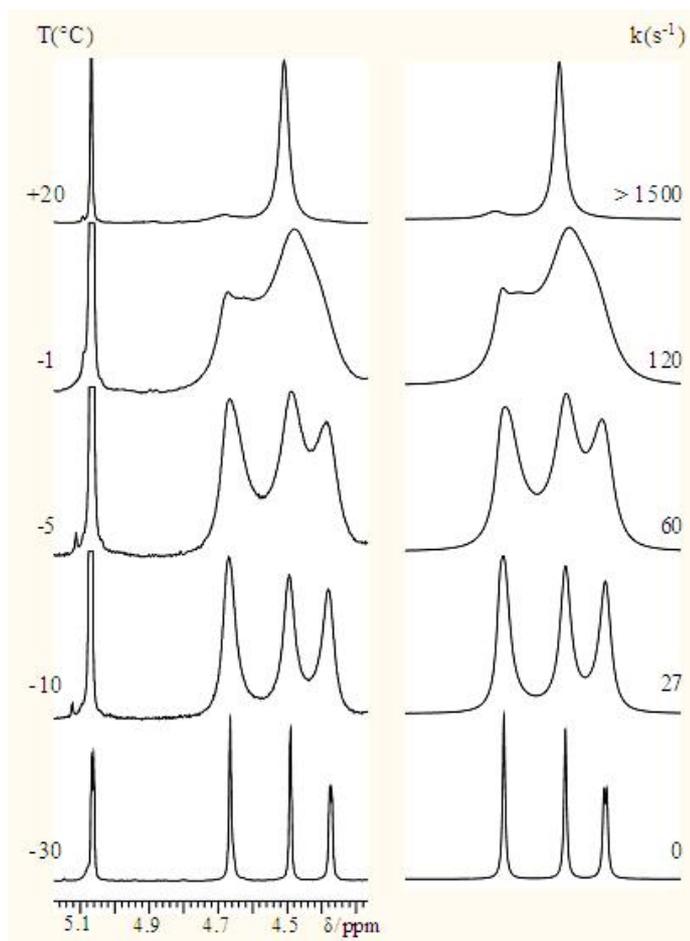


Figura 2.8. A sinistra: esperimento $^1\text{H-NMR}$ a temperatura variabile.
A destra: simulazione ottenuta con le costanti di velocità indicate.

Le simulazioni effettuate con un'unica costante di scambio per il processo sono state soddisfacenti e hanno mostrato che il valore di ΔG^\ddagger non è costante con la temperatura e questo indica che il valore di ΔS^\ddagger non è trascurabile. Un'analisi accurata attraverso l'equazione di Eyring¹⁹ ha fornito i seguenti valori termodinamici (Tabella 2.8):

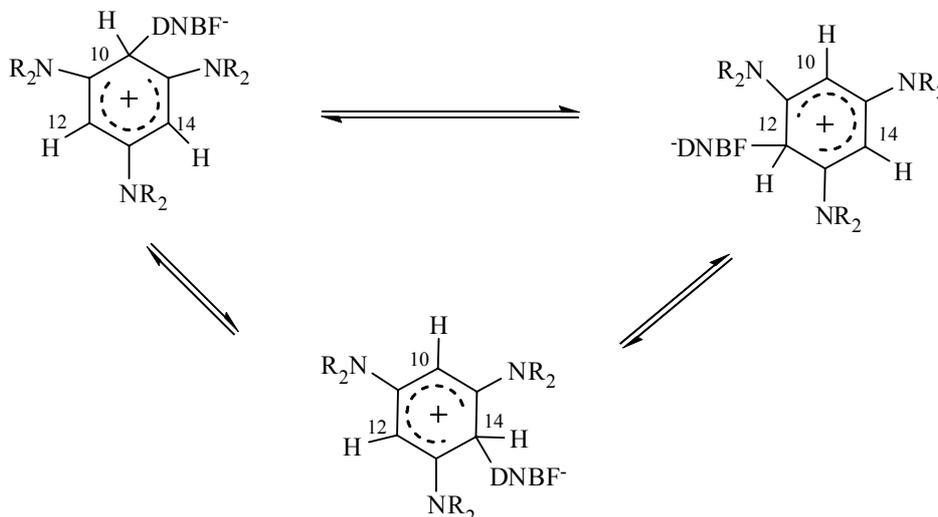
Tabella 2.8. Valori termodinamici del processo di scambio.

Composto	ΔH^\ddagger (kcal mol ⁻¹)	ΔS^\ddagger (e.u.)
MW1	17.6 ± 0.2	18 ± 6
MW2	10.4 ± 0.3	10 ± 6
MW3	22.7 ± 0.2	32 ± 5

Lo stesso processo dinamico è stato osservato tramite spettroscopia $^{13}\text{C-NMR}$, è stato possibile vedere la coalescenza dei segnali dei tre carboni quaternari (C_{11} , C_{13} e C_{15}) sopra i -30°C . Non è stata osservata coalescenza dei segnali C_{10} , C_{12} e C_{14} a causa della grande differenza di

chemical shift tra i segnali ($\Delta\delta = 40$ ppm tra C_{10} e gli altri due segnali). Come per gli spettri al protone, il carbonio sp^3 legato all'anello furossanico rimane inalterato con la temperatura.

Gli spettri registrati tramite NMR al di sopra della temperatura di coalescenza hanno suggerito la presenza del complesso di Wheland-Meisenheimer in tre strutture omomeriche, con i legami C_7/C_{10} , C_7/C_{12} e C_7/C_{14} che scambiano rapidamente (Schema 2.13).



Schema 2.13. Meccanismo di interconversione proposto per il fenomeno dinamico reversibile e dipendente dalla temperatura che coinvolge i complessi di WM.

Il valore positivo di ΔS^\ddagger è in accordo con un meccanismo in cui un legame coinvolto nel complesso **WM** si rompe. I parametri termodinamici ottenuti per **WM3** sono piuttosto diversi da quelli calcolati per **WM1** e **WM2**; questo potrebbe essere spiegato considerando il diverso ingombro sterico delle diverse dialchilammine: gli anelli a cinque termini presenti nel composto **WM3** renderebbero la struttura più flessibile con un aumento dell'energia di stabilizzazione.

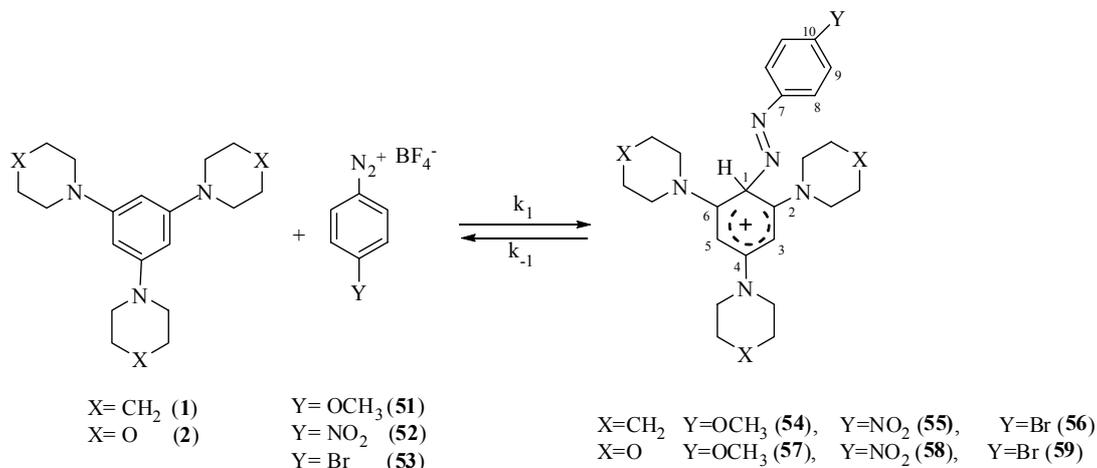
La formazione di complessi a trasferimento di carica del tipo $\pi-\pi$ è stata esclusa dalla presenza del carbonio sp^3 in posizione 7, il cui segnale rimane inalterato nell'intervallo $\delta = 40 - 44$ ppm anche a temperatura ambiente, indicativo del fatto che non si ha un ritorno al prodotto di partenza con C_7 ibridato sp^2 .

L'isolamento del complesso **WM** rappresenta un importante evento in quanto si tratta del primo complesso zwitterionico di questo tipo caratterizzato e isolato. Questo può essere ottenuto come solido rosso facendo reagire i composti **1**, **2** o **3** con **DNBF** in acetonitrile a -30°C .

Reazione di Sostituzione Elettrofila Aromatica con sali di diazonio tetrafluoroborati²⁰

Nell'ottica di indagare altre reazioni di sostituzione elettrofila su aromatici è stato pensato di utilizzare i sali di diazonio come sistemi elettrofili. Sono stati utilizzati dei derivati tetrafluoroborati che sono sufficientemente stabili a temperatura ambiente da poter essere maneggiati. La reazione di sostituzione elettrofila aromatica che avviene tra un substrato attivato e un sale di diazonio è chiamata azo-copolazione. Lo stadio lento di questa reazione è considerato la formazione del complesso σ . Tuttavia l'isolamento o anche solo l'osservabilità degli intermedi che precedono la "riaromatizzazione" non è un fatto usuale, e quindi lo studio della loro trasformazione verso i prodotti finali, cioè tutta la classe di coloranti azoici, è un processo con poche evidenze sperimentali dirette²¹

Le reazioni tra il tris(*N*-piperidinil)benzene (**1**) e il tris(*N*-morfolinil)benzene (**2**) e i sali di diazonio (**51**-**53**) sono state condotte direttamente in tubo NMR alla temperatura di -30°C . A una soluzione di **1** o **2** in CD_3CN è stata aggiunta una quantità equimolare di sali di diazonio. La soluzione diviene immediatamente gialla. Lo spettro registrato mostra dei segnali consistenti con i complessi **54**-**59** e la scomparsa dei reagenti di partenza (Schema 2.14).



Schema 2.15. Reazione di diazocopolazione tra 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni e sali di diazonio tetrafluoroborati.

Lo spettro $^1\text{H-NMR}$ di questi complessi di Wheland presenta due segnali caratteristici riguardanti la funzionalità tris(dialchilamminil)benzenica nella regione compresa tra $\delta = 5.5$ e 6.8 ppm che integrano rispettivamente due e un protone. Il primo dei segnali appartiene ai CH ibridizzati sp^2 il secondo al CH sp^3 (Figura 2.9, Tabella 2.9).

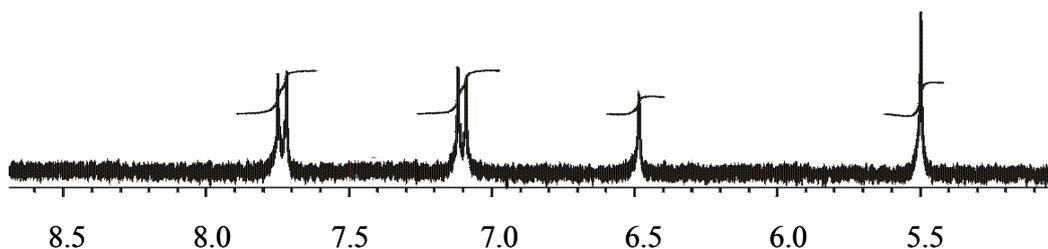
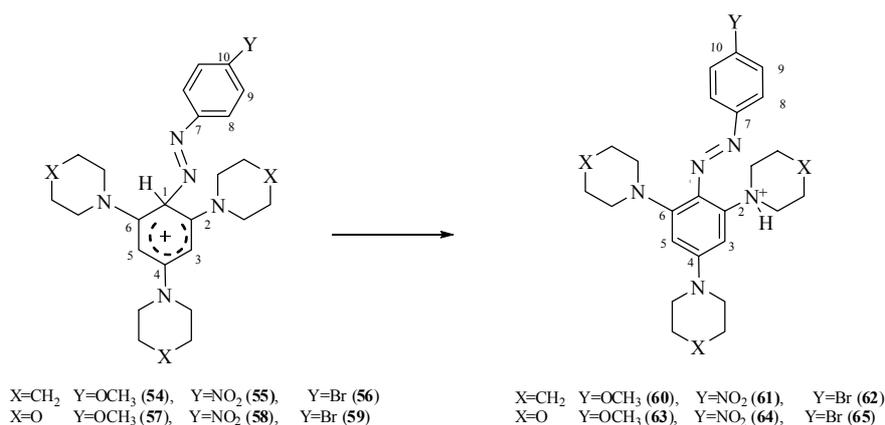


Figura 2.9. Particolare spettro $^1\text{H-NMR}$ complesso di Wheland **54**.

Solo nel caso del composto **54** è stato possibile ottenere anche lo spettro al ^{13}C correlando il segnale a $\delta = 68$ ppm al protone H^1 con $\delta = 6.4$ ppm a conferma che il protone si trova legato a un carbonio ibridizzato sp^3 , che quindi ha subito un cambio di ibridazione (Tabella 10). Per ottenere il prodotto **54** la reazione tra **1** e **51** è stata condotta in solvente misto acetone/diclorometano (8:2) e termostata a -90°C . Il complesso σ ottenuto è stato isolato per precipitazione con *n*-esano. Non è stato possibile invece isolare i prodotti **55-59**.

I complessi σ caratterizzati a bassa temperatura non sono stabili e spontaneamente formano in alte rese i sali (**60-65**) caratterizzati da colorazione rossa (Schema 2.15).



Schema 2.15. Formazione dei sali **60-65**.

I sali così ottenuti caratterizzati mediante spettroscopia $^1\text{H-NMR}$ mostrano un segnale compreso tra $\delta = 11.80-12.50$ ppm che è stato attribuito al protone acido legato all'atomo di azoto dell'eterociclo che si trova in posizione 2 rispetto al diazo gruppo (Tabella 2.9). Si può pervenire a questa conclusione osservando che il chemical shift dei segnali degli atomi di carbonio 3 e 5 dei composti **60-65** è diverso. Il protone non può essere legato né al diazo gruppo né all'azoto in posizione 4 poiché in entrambi i casi il sistema risulterebbe simmetrico e i protoni in posizione 3 e 5 sarebbero equivalenti. Altre possibilità sono escluse dai dati ottenibili dagli spettri NMR. Si può notare negli spettri in questione, un allargamento dei segnali 3-H e 5-H riconducibile alla possibile mobilità del protone acido.

Tabella 2.9. ¹H-NMR dei composti in CDCl₃.

	δ H-1	δ H-3, H-5 ^a	δ H-8, H-9 ^a	$J_{8,9}$ (Hz)	δ H _{OCH₃}	δ H _{NH}	Altri segnali ^b
1	6.11						1.52-1.73 (m, 18H), 3.01-3.11 (m, 12H)
2	6.07						3.11-3.16 (NCH ₂ , 12H), 3.82-3.87 (OCI 12H),
54 ^c	6.42	5.50	7.10, 7.70	8.8	3.92		1.54-1.81 (m, 18H), 3.52-3.82 (m, 12H)
55 ^c	6.71	5.50	7.63, 8.42	8.7			1.54-1.82 (m, 18H), 3.43-3.85 (m, 12H)
56 ^c	6.55	5.50	7.62, 7.79	8.9			1.47-1.81 (m, 18H), 3.41-3.91 (m, 12H)
57 ^c	6.48	5.50	7.11, 7.73	9.2	3.91		3.45-3.80 (m, 24H)
58 ^c	6.72	5.53	7.89, 8.42	9.1			3.61-3.76 (m, 24H)
59 ^c	6.60	5.51	7.64, 7.79	9.0			3.43-3.95 (m, 24H)
60		5.81, 6.13	6.94, 7.25	9.0	3.81	12.51	1.42-1.99 (m, 18H), 2.85-2.93 (m, 2H), 3.3-3.35 (m, 2H), 3.55-3.63 (m, 4H), 3.66-3.68 (m, 4H)
61		5.71, 6.09	7.37, 8.19	9.8		11.89	1.65-1.89 (m, 18H), 2.89-2.99 (m, 2H), 3.4-3.52 (m, 2H), 3.59-3.66 (m, 4H), 3.73-3.75 (m, 4H)
62		5.71, 6.02	7.10, 7.39	8.7		11.99	1.58-1.89 (m, 18H), 2.75-2.86 (m, 2H), 3.2-3.34 (m, 2H), 3.52-3.57 (m, 4H), 3.62-3.64 (m, 4H)
63		5.91, 6.17	6.95, 7.26	8.6	3.77	12.47	3.06-3.09 (m, 2H), 3.22-3.26 (m, 2H), 3.6-3.66 (m, 2H), 4.06 (m, 20H)
64 ^d		5.89, 6.09	7.56, 8.31	9.2		11.85	3.04-3.15 (m, 2H), 3.31-3.39 (m, 2H), 3.7-3.75 (m, 2H), 4.03 (m, 20H)
65 ^d		5.89, 6.09	7.37, 7.61	8.8		11.95	3.07-3.11 (m, 2H), 3.29-3.33 (m, 2H), 3.7-3.75 (m, 2H), 4.04 (m, 20H)
66		6.27	6.98, 7.88	8.9	3.87		1.53-1.78 (m, 18H), 2.98-3.12 (m, 8H), 3.2-3.28 (m, 4H)
67		5.97	7.82, 8.25	9.2			1.56-1.82 (m, 18H), 3.11-3.18 (m, 8H), 3.2-3.28 (m, 4H)
68		6.15	7.53, 7.73	9.0			1.58-1.72 (m, 18H), 3.02-3.06 (m, 8H), 3.2-3.32 (m, 4H)
69		6.27	6.99, 7.83	9.0	3.88		3.05-3.08 (m, 8H), 3.24-3.27 (m, 4H), 3.8-3.83 (m, 8H), 3.86-3.89 (m, 4H)
70		6.06	7.82, 8.29	9.0			3.09-3.15 (m, 8H), 3.29-3.34 (m, 4H), 3.7-3.75 (m, 8H), 3.87 (m, 12H)
71		6.18	7.57, 7.67	9.0			3.09-3.12 (m, 8H), 3.29-3.32 (m, 4H), 3.8-3.83 (m, 8H), 3.89 (m, 12H)

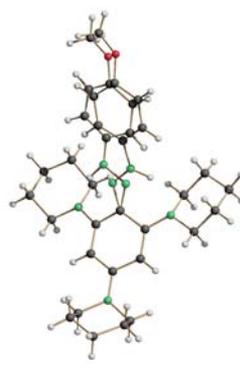
^adoppietti, assegnazione interscambiabile.^bPiperidil o morfolinil.^cIn CD₃CN a T= -30°C.^dIn CD₃CN.

Tabella 2.10. ^{13}C -NMR dei composti in CDCl_3 .

	δC_1	δC_2	$\delta \text{C}_{3,5}^a$	$\delta \text{C}_{8,9}^a$	δ C_{OCH_3}	δNCH_2^a	$\delta \text{NCH}_2\text{CH}_2^a$	$\delta \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^a$	δC^b
1	153.78	99.02				51.38	26.0	24.35	
2	153.17	97.23				49.91	66.93		
54 ^c	68.32		85.06	114.56, 124.49	55.51	48.88, 49.43	25.78, 26.21	23.75, 23.84	135.70, 158.31, 163.15
60			92.37, 98.46	115.23, 116.99	55.65	49.63, 51.94, 52.52	25.86, 26.27	26.21, 23.20, 24.11	23.91, 124.24, 151.58, 158.17, 160.01
61 ^c			90.98, 98.62	114.62, 125.78		50.35, 51.29, 51.88	25.60, 26.46	26.21, 23.41, 24.01	23.85, 129.46, 147.31, 159.18, 159.45
62			91.49, 98.32	116.72, 132.65		49.91, 51.57, 52.19	25.72, 26.32	26.25, 23.30, 24.02	23.86, 117.19, 140.89, 158.59, 159.85
63			92.56, 98.32	115.27, 117.27	55.63	48.18, 50.82, 51.43	66.32, 66.79	66.46,	123.31, 134.83, 151.81, 157.97, 158.92, 159.87
64 ^d			91.15, 97.77	115.34, 125.65		48.70, 50.38, 50.96	65.69, 66.41	66.13,	128.04, 143.60, 147.05, 151.16, 159.77, 159.86
65 ^d			91.55, 97.55	117.57, 132.54		48.37, 50.53, 51.16	65.76, 66.45	66.11,	116.94, 125.18, 141.15, 151.39, 159.56, 159.98
66 ^c			99.97	113.85, 123.24	55.41	50.05, 54.36	25.74, 26.37	24.45, 24.56	124.00, 131.50, 149.50, 153.14, 160.22
67			95.12	121.42, 124.70		48.70, 53.86	25.60, 26.17	24.45, 24.48	128.31, 145.10, 152.91, 155.30, 159.58
68			97.89	123.25, 131.69		49.28, 54.31	25.59, 26.21	24.38, 24.46	121.22, 129.24, 150.92, 153.71, 153.94
69			99.43	114.47, 123.47	55.52	48.69, 53.35	66.74, 67.16		131.63, 148.14, 148.44, 152.51, 160.86
70			95.82	121.75, 124.82		47.49, 53.12	66.51, 67.02		128.63, 146.22, 151.43, 154.99, 158.44
71			97.89	123.25, 132.09		48.09, 53.40	66.63, 67.10		122.57, 129.77, 149.66, 153.16, 153.58

^a assegnazione interscambiabile. ^b Segnali corrispondenti agli atomi di carbonio quaternari. ^c T = 40°C. ^d In CD_3CN .

In accordo e a conferma dell'ipotesi fatta sulla base degli spettri NMR al ^1H e al ^{13}C , l'analisi ai raggi X ha fornito per il composto **60** la struttura riportata in Figura 2.10.

Figura 2.10. Raggi X del composto **60**.

Ad una prima analisi, la distribuzione degli atomi nella cella elementare del cristallo evidenziava la presenza di due isomeri.

Solo dopo una più attenta indagine è stato possibile identificarli come i composti rappresentati in Figura 2.11 che sono presenti all'interno della cella in percentuale rispettivamente del 30 e 70% e che si distinguono solo in base alla posizione del legame idrogeno rispetto al gruppo metossi.

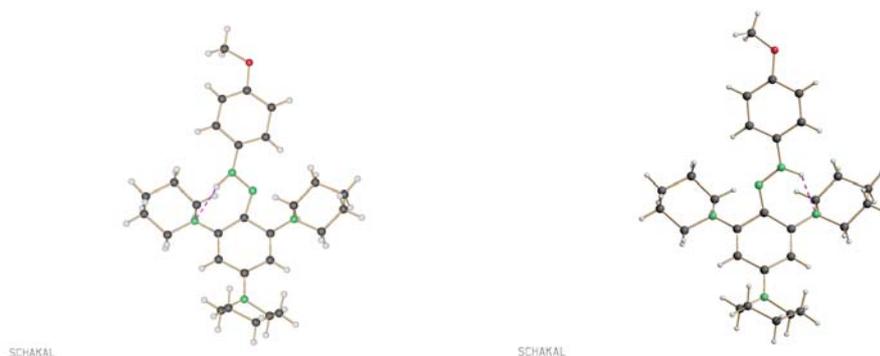
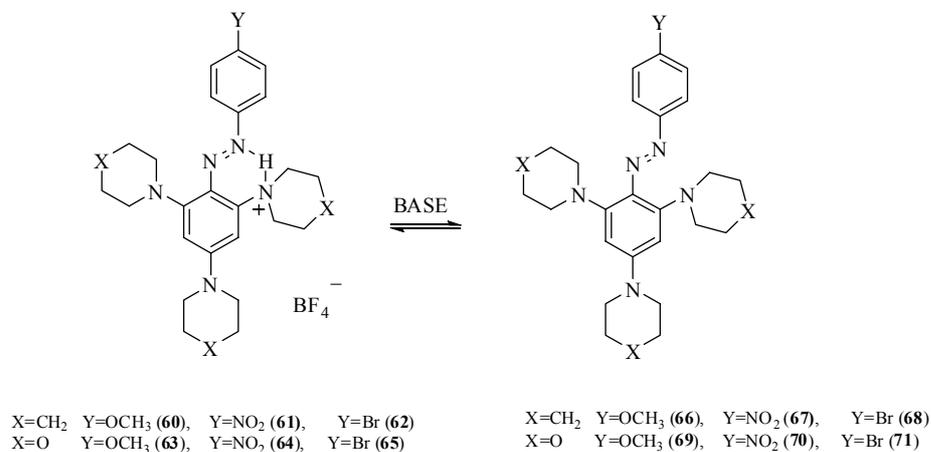


Figura 2.11. Isomeri presenti nella cella cristallina del composto 60.

I dati spettroscopici che riguardano i sali mostrano un altro interessante particolare, confrontandoli con quelli riguardanti le forme neutre (**66-71**), ottenibili per azione di una base (NaOH, Et₃N, DABCO), è stato notato che il segnale 3-H si trova a campi inaspettatamente alti questo può essere dovuto al fatto che la carica positiva non si trova coniugata in anello e quindi lontano dai protoni aromatici (Schema 2.16, Tabella 2.9).



Schema 2.16. Formazione dei prodotti 66-71 per effetto dell'aggiunta di una base.

In accordo con i dati ^1H NMR anche i dati spettrofotometrici UV/vis delle reazioni fatte avvenire in una cella spettrofotometrica tra **1** o **2** e **51**, **52**, **53** (in quantità equimolare nell'intervallo di concentrazione tra 2×10^{-5} e 1×10^{-4} mol dm $^{-3}$) che mostrano l'immediata comparsa di un massimo di assorbimento relativo al complesso di Wheland [**54** λ_{max} 430nm (log ϵ 4.05), **55** λ_{max} 425nm (log ϵ 4.30), **56** λ_{max} 431nm (log ϵ 4.10), **57** λ_{max} 415nm (log ϵ 4.48)]. Il massimo relativo al complesso di Wheland spontaneamente e lentamente evolve verso un valore massimo che è quello appartenente ai prodotti di sostituzione **60-65**, [**60** λ_{max} 478nm (log ϵ 4.49), **61** λ_{max} 445nm (log ϵ 4.65), **62** λ_{max} 448nm (log ϵ 4.31), **63** λ_{max} 478nm (log ϵ 4.35)].

Anche nel caso delle condizioni sperimentali delle misure UV/vis la formazione dei composti **54-59** è un processo veloce mentre la formazione dei composti di sostituzione dall'intermedio di Wheland avviene in uno stadio lento.

I composti **66-71** oltre che per azione di una base dai corrispettivi sali **60-65**, sono stati ottenuti in rese superiori per percolazione di questi composti su colonna di allumina basica.

Le reazioni di sostituzione elettrofila aromatica, come quella appena descritta presentano un primo stadio in cui si ha formazione di un complesso di tipo "donor-acceptor", seguito dalla formazione di un complesso σ , come riportato nel Capitolo 1. Nelle condizioni in cui la reazione è stata condotta non è stato possibile avere evidenze di questo primo stadio poiché la formazione dell'intermedio di Wheland avviene in uno stadio veloce. La perdita del protone in questo caso, diversamente da quanto riportato per le reazioni di sostituzione elettrofila su aromatici, avviene nello stadio lento attraverso un meccanismo base catalizzato.²²

Le reazioni di azocopolazione sono sempre state studiate come appartenenti alla classe della sostituzione elettrofila, dal punto di vista meccanicistico, e le discussioni a riguardo sono sempre state centrate principalmente sul fatto che esse fossero o meno delle reazioni ad un singolo stadio in cui la perdita di idrogeno è associata con una parte della reazione determinante la velocità, oppure che fossero reazioni a due stadi in cui l'attacco iniziale dell'elettrofilo sul substrato aromatico è seguito dal rilascio del protone, come suggerito già nel 1920 da Ingold.²³

La prima inequivocabile evidenza però del meccanismo a due stadi deriva da alcuni lavori di Zollinger^{24, 25} che parla della catalisi basica e di effetto isotopico nelle reazioni di azocopolazione di vario tipo. Zollinger ha riportato la formazione di complessi molecolari tra naftoli e sali di diazonio catalizzata da basi.²⁶

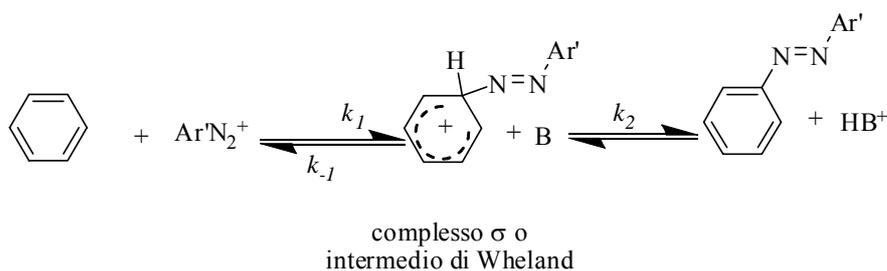
Egli identifica tre classi di reazioni:

- Reazioni senza effetto isotopico in cui il rapporto $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} \cong 1$ e senza catalisi basica.

- Reazioni con grandi effetti isotopici $k_H/k_D \cong 6.5$ e in pratica con una catalisi basica lineare.
- Reazioni che sono casi intermedi con effetti isotopici di circa 3 e una catalisi basica non lineare.

Tutte queste reazioni corrispondono al meccanismo generale della $A_E + D_E$ e l'Equazione 1 della velocità che le rappresenta è la seguente.

$$\text{velocità} = k[\text{Ar}'\text{-N}_2^+][\text{Ar-H}] = \frac{k_1 k_2 [\text{B}]}{k_{-1} + k_2 [\text{B}]} [\text{Ar}'\text{-N}_2^+][\text{Ar-H}] \quad \text{Equazione 1}$$



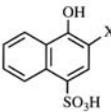
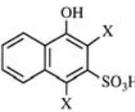
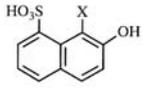
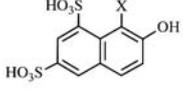
Schema 2.17. Equilibri nelle reazioni di diazocopolazione.

Il primo caso di cui Zollinger parla si riferisce alle reazioni in cui la $k_2[\text{B}] \gg k_{-1}$, il secondo in cui $k_2[\text{B}] \ll k_{-1}$ ed il terzo è quello in cui $k_2[\text{B}] \cong k_{-1}$.

Le cause dei diversi rapporti delle velocità di reazione sono imputabili agli effetti sterici degli intermedi coinvolti, ad esempio nella reazione di Zollinger con l'acido 2-naftolo-8-monosolfonico o con l'acido 2-naftolo-6,8-disolfonico c'è un forte ingombro sterico tra il gruppo solfonico in posizione *peri* rispetto all'atomo di azoto entrante e la base che deve accettare il protone ($k_2[\text{B}] \ll k_{-1}$); nell'intermedio dell'isomero 1,3 questo ingombro è molto più piccolo in quanto il gruppo solfonico si trova in posizione orto rispetto al gruppo entrante.

Nell'intermedio con l'isomero 1,4, il gruppo solfonico e l'arilazo, che ora è in posizione 2, non si disturbano l'un l'altro. I dati nella Tabella 2.11 mostrano che i valori di k_H/k_D dell'effetto isotopico crescono con l'aumento dell'ingombro sterico dell'intermedio perché k_{-1} aumenta proporzionalmente con l'aumentare dell'ingombro sterico, inoltre l'entità dell'effetto isotopico può essere influenzata dalle variazioni della k_2 e dalla concentrazione della base utilizzata.^{24, 25}

Tabella 2.11. Effetti isotopici trovati nelle reazioni di azocopolazione tra il 4-clorobenzendiazonio e acidi naftolsolfonici.^{25,27}

Coupling component (X = H or D)	k_H/k_D	Steric hindrance in the intermediate
	1.04	small
	3.10	medium
	6.2	large
	6.55	large

Del resto, il numero dei dati cinetici sperimentali portati da Zollinger e i suoi collaboratori a supporto dei meccanismi citati è molto modesto e l'insieme dei risultati è complicato dal potenziale doppio equilibrio dello Schema 2.17.

La reattività dei complessi σ in questo caso può essere investigata quantitativamente attraverso studi cinetici, in particolare è stato possibile studiare il secondo stadio della reazione tra 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni e sali di diazonio tetrafluoroborati.

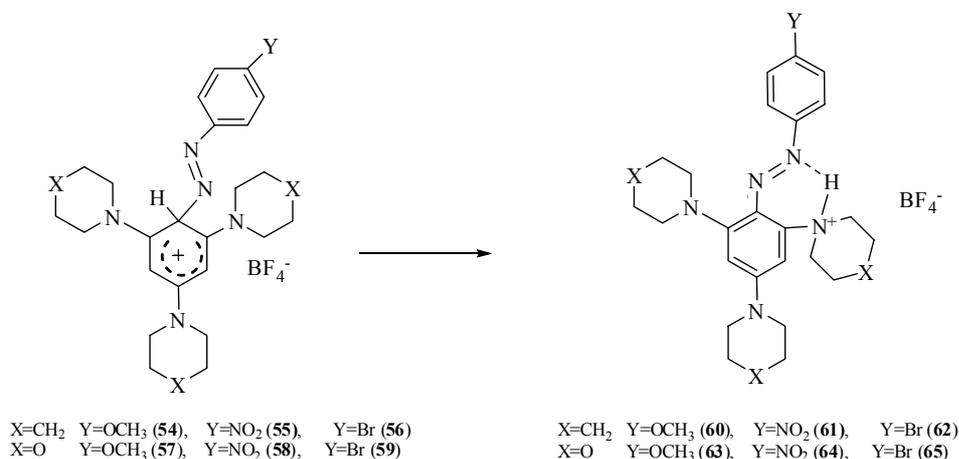
La reazione è stata condotta a 20°C mescolando quantità equimolari di **1** o **2** con i sali **51-53**. La soluzione è diventata immediatamente arancione, colore correlato alla formazione dei complessi σ (**54-59**). I dati raccolti mediante spettrofotometria UV/vis subito dopo mescolamento delle 2 soluzioni in acetonitrile sono risultati in accordo con la formazione istantanea e quantitativa di tali complessi. I valori di assorbanza misurati sono stabili per 10-20 minuti alla temperatura di 20°C.

Tabella 2.12. Valori delle assorbanze sperimentali (A_0) misurate subito dopo il mescolamento di **1 con **51**, a varie concentrazioni, in acetonitrile a 20°C.**

$[1] \times 10^5$ (mol dm ⁻³)	4.00	4.00	5.25	8.41	8.41	6.77
$[51] \times 10^5$ (mol dm ⁻³)	34.5	34.5	54.0	8.65	12.9	6.31
A_0	0.118	0.126	0.130	0.199	0.200	0.195

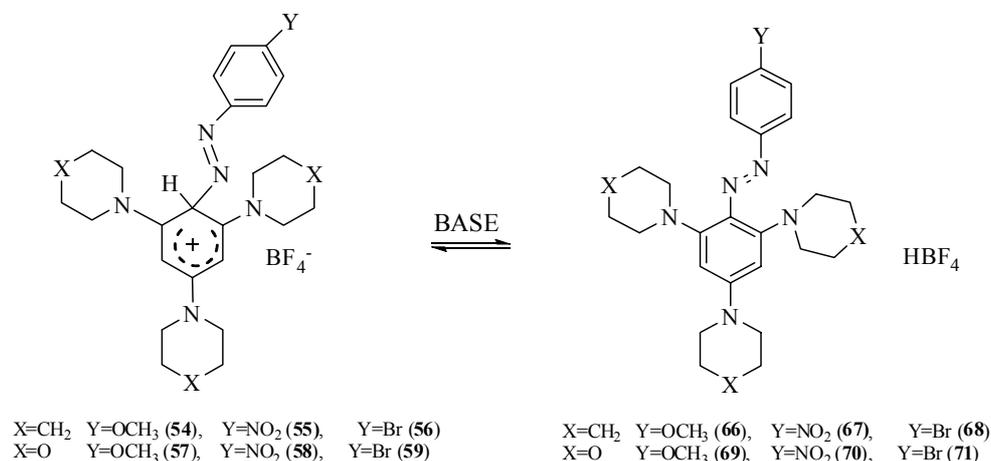
Log ϵ al tempo zero (subito dopo il mescolamento di **1** con **51**) = 3.43 a $\lambda_{max} = 478\text{nm}$ (media di 6 determinazioni).

La perdita del protone con formazione dei diazeni salificati (**60- 65**) avviene spontaneamente, e alle concentrazioni impiegate per lo studio tramite spettrofotometria UV/vis, impiega alcuni giorni (Schema 2.18).



Schema 2.18. Evoluzione spontanea dei complessi di Wheland **54-59**.

Utilizzando invece una base, la reazione avviene in qualche minuto portando alla formazione dei diazeni neutri (**66-71**) (Schema 2.19).



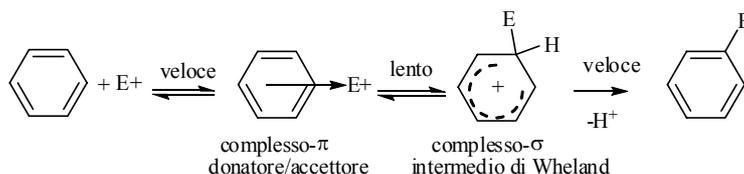
Schema 2.19. Formazione dei diazeni **66-71** per azione di basi sui complessi di Wheland **54-59**.

Nella Tabella 2.13 sono riportate le caratteristiche salienti: lunghezza d'onda del massimo e coefficiente di assorbimento, (λ_{max} ed ϵ) dei composti.²⁸

Tabella 2.13. Dati spettroscopici UV/vis dei prodotti considerati.

Composti	λ_{max}	ϵ	$\log \epsilon$	p.f. (°C)
1	245	21037	4,32	178-181
2	241	38158	4,58	306-310
51	313	26016	4,41	
54	430	11245	4,05	
55	425	20467	4,30	
56	431			
57	415	30074	4,48	
60	409	21217	4,32	155-157
61	511	17035	4,23	204-206
62	428	15303	4,18	173-177
63	403	15136	4,18	193-195
64	487	22690	4,35	232-235
65	417	14835	4,17	193-196
66	478	30797	4,49	199-201
67	445	45487	4,65	169-171
68	448	20348	4,31	145-148
69	487	22690	4,35	116-118
70	449	30374	4,48	156-159
71	455	31808	4,50	154-158

Quanto osservato è risultato in accordo con il fatto che i tre gruppi *N,N*-dialchilamminici dei composti **1** e **2** formano un particolare sistema basico mentre i complessi di Wheland che si formano sono degli acidi deboli. Per tale motivo l'energia dello stato di transizione per la formazione del complesso σ , ovvero quella del primo stadio, si trova ad un livello energetico più basso rispetto al processo di perdita del protone, che rappresenta il secondo stadio della reazione (Schema 2.20). Il secondo stadio essendo soggetto alla catalisi basica è considerabile quello che determina la velocità per il processo.

**Schema 2.20. Meccanismo reazioni di sostituzione elettrofila aromatica.**

Sono state effettuate varie reazioni in presenza di base per chiarire la modalità di uscita del protone dal carbonio sp^3 .

Utilizzando quantità variabili di DABCO, come base, sui complessi **54** e **57** è stata misurata, tramite spettrofotometria UV/vis la costante del processo di deprotonazione. In pratica si è trattato di formare l'intermedio σ cationico nell'ambiente di reazione, e questo avviene istantaneamente all'atto del mescolamento del sale di diazonio e della base copulabile, e di aggiungere la base

desiderata, nella quantità opportuna, seguendo la comparsa del prodotto di sostituzione finale. Nelle Tabelle 2.14 e 2.15 sono riportati i dati ottenuti.

Tabella 2.14. Velocità della reazione del complesso σ tra il 1,3,5-tris(*N*-piperidil)benzene (1) e il *p*-metossibenzendiazonio tetrafluoroborato (51) a 20°C ed in presenza di DABCO.
 $[1]_0 = 5.3 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $[51]_0 = 5.1 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$

$[\text{DABCO}] \times 10^5 \text{ mol dm}^{-3}$	3.32	4.16	4.98	5.82	6.65	7.48	8.32	9.38
$k \text{ (s}^{-1}) \times 10^3$	3.00	3.26	4.32	4.37	4.42	4.41	4.70	6.00
$[\text{DABCO}] \times 10^4 \text{ mol dm}^{-3}$	1.36	1.70	2.04	2.39	3.40			
$k \text{ (s}^{-1}) \times 10^3$	7.70	8.30	9.20	11.0	13.5			

Tabella 2.15. Costanti cinetiche della reazione del complesso σ tra 1,3,5-tris(*N*-morfolinil)benzene (2) e il *p*-metossibenzendiazonio tetrafluoroborato (51) in presenza di DABCO.
 $[2]_0 = 4.6 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $[51]_0 = 4.88 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$

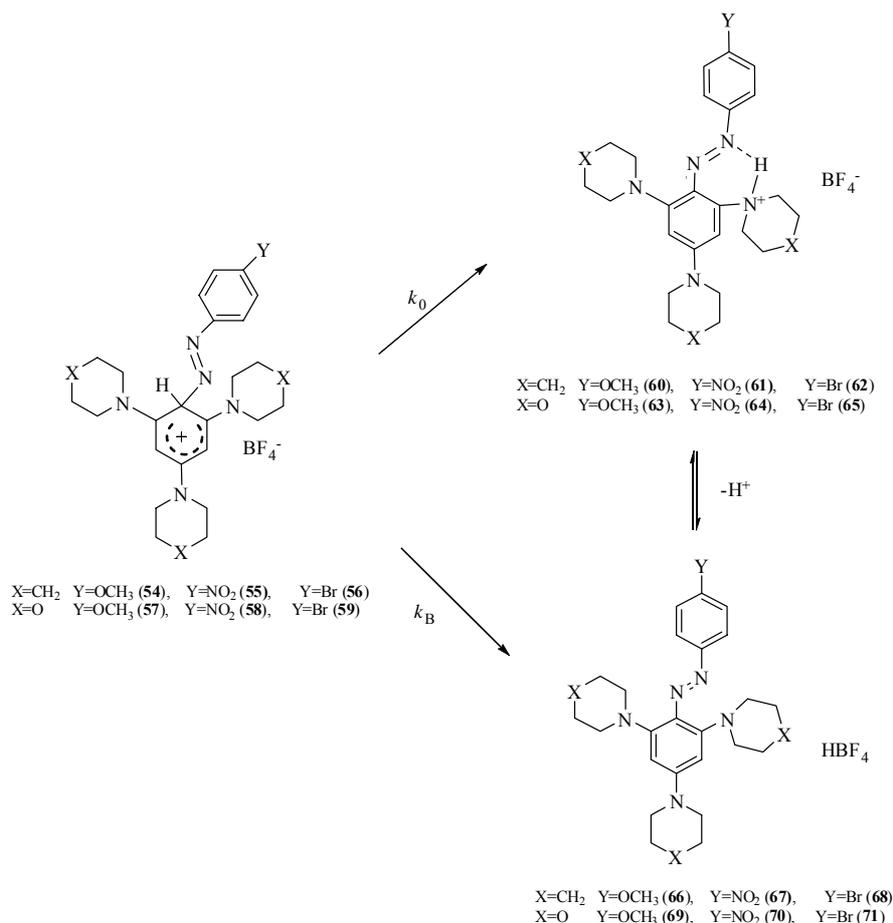
$[\text{DABCO}] \times 10^5 \text{ mol dm}^{-3}$	3.32	4.99	6.65	8.31	9.98	11.6	13.3
$k \text{ (s}^{-1}) \times 10^3$	0.830	1.30	1.81	2.10	2.20	2.55	2.99
$[\text{DABCO}] \times 10^5 \text{ mol dm}^{-3}$	15.0	16.6	18.3				
$k \text{ (s}^{-1}) \times 10^2$	3.15	3.92	4.65				

I dati sperimentali hanno indicato chiaramente che la velocità di formazione dei diazeni neutri dall'intermedio di Wheland aumenta con l'aumentare della quantità di base utilizzata. La dipendenza è lineare e può essere espressa tramite l' Eq. 2:

$$k = k_0 + k_B [\text{B}]$$

Equazione 2

$k_0 \text{ (s}^{-1})$ è riferito alla trasformazione spontanea del complesso di Wheland nei diazeni salini, assistita dal solvente o *via* catalisi basica intramolecolare, mentre $k_B \text{ (s}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3)$ è la costante del processo di estrazione del protone catalizzato da basi a partire dal complesso di Wheland (Schema 2.21).



Schema 2.21. Equilibri di estrazione del protone dai complessi di Wheland (54-59).

Sono state effettuate ulteriori misure utilizzando basi diverse dal DABCO o un diverso controione per valutarne i possibili effetti. Utilizzando come controione l'*o*-benzondiazonioimmidato²⁹ invece del tetrafluoroborato si nota un miglioramento nella riproducibilità dei dati presumibilmente, dovuta alla maggiore stabilità degli intermedi di Wheland ottenuti partendo da sali di benzondiazonio stabili, come sono gli *o*-benzendisolfonimmidati; le misure sono state effettuate sul *p*-metilbenzondiazonio *o*-benzendisolfonimmidato (Figura 2.12).

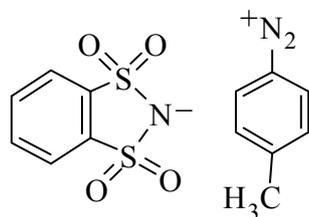


Figura 2.12. *p*-metilbenzondiazonio *o*-benzendisolfonimmidato.

La Tabella 2.16 riporta i dati ottenuti attraverso l'Equazione 2 per le reazioni tra l'1,3,5-tris(*N*-piperidil)benzene (**1**) e *p*-metossibenzondiazonio tetrafluoroborato (**51**) (se non diversamente indicato) e le ammine usate come catalizzatori.

Tabella 2.16. Valori di k_0 e k_B (vedi il testo) per le reazioni tra l'1,3,5-tris(*N*-piperidil)benzene (**1**) e *p*-metossibenzendiazonio tetrafluoroborato (**51**) (se non diversamente indicato) e le ammine usate come catalizzatori.

n° riga	Ammina	pKa ^a	k_0 (s ⁻¹)	k_B (s ⁻¹ mol ⁻¹ dm ³)	k_B/k_0	R ^b	n ^c
1	Piridina	12.33	(1.23±0.05) x 10 ⁻⁴	0.15±0.06	1.2x10 ³	0.9950	8
2	Imidazolo	14.2	(2.42±0.2) x 10 ⁻⁴	3.32±0.1	1.4x10 ⁴	0.9970	8
3	Morfolina	16.61	(7.10±1) x 10 ⁻⁴	14.6±0.6	2.1x10 ⁴	0.9970	6
4	DABCO	18.29	(2.1±0.2) x 10 ⁻³	37.1±1	1.8x10 ⁴	0.9982	13
5	Trietilammina	18.7	(1.48±0.05) x 10 ⁻³	40.7±1	2.8x10 ⁴	0.9982	5
6	Piperidina	18.92	(7.1±0.7) x 10 ⁻⁴	54±3	7.6x10 ⁴	0.9932	6
7	Chinuclidina	19.51	(4.3±1) x 10 ⁻⁴	133±6	3.1x10 ⁵	0.9951	7
8	Morfolina ^d	16.61	(6.27±0.5) x 10 ⁻³	193±5	3.1x10 ⁴	0.9985	6
9	DABCO ^e	18.29	(1.68±1) x 10 ⁻³	21.7±1	1.3x10 ⁴	0.9889	10
10	DABCO ^f	18.29	(1.76±0.3) x 10 ⁻³	293±14	1.7x10 ⁵	0.9953	6

a)Dati ripresi da letteratura^{30,31}

b)Coefficiente di correlazione. c)Numero dei punti.

d)Intermedio di Wheland ottenuto tra 1,3,5-tris(*N*-piperidil)benzene (**1**) e *p*-nitrobenzendiazonio tetrafluoroborato (**52**).

e)Intermedio di Wheland ottenuto tra 1,3,5-tris(*N*-morfolinil)benzene (**2**) e *p*-metossibenzendiazonio tetrafluoroborato (**51**).

f)Intermedio di Wheland ottenuto tra 1,3,5-tris(*N*-piperidil)benzene (**1**) e *p*-metilbenzendiazonio *o*-benzendisolfonimmidato.

Generalmente quando si studiano i processi catalizzati l'incognita risulta essere la quantità di intermedio formato "in situ" e nell'equazione cinetica è necessario tenere conto la possibile reversibilità verso i prodotti di partenza ma in questo caso la quantità di complesso di Wheland formato è nota e quindi la misura di k rappresenta la semplice misura del processo di estrazione del protone dal complesso σ . k_0 è la misura del processo spontaneo di riaromatizzazione senza l'intervento di una base esterna e quindi dovrebbe essere indipendente dal catalizzatore utilizzato. Dato l'elevato rapporto tra k_B/k_0 il processo spontaneo può essere ritenuto meno importante, quindi la formazione del diazene neutro sia interamente imputabile al processo catalizzato.

E' evidente che i valori di k_B (dall'equazione 3) sono strettamente dipendenti dalla basicità dell'ammina usata come catalizzatore, come misurato dai valori di pKa (in acetonitrile, cioè solvente usato nelle determinazioni qui riportate).

Questa dipendenza può essere espressa secondo una equazione, ben nota, che va sotto il nome di equazione di Brønsted,³² (cioè una relazione tra costanti di velocità e costanti di equilibrio) che è una relazione di energia libera, così espressa:

$$\log k_B = -\alpha \text{pKa} + C$$

Equazione 3

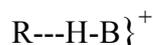
Ove K_a è la costante di acidità del sistema considerato, α è il coefficiente di Brønsted e C è una costante.

Si può dire che la costante α misuri il grado di somiglianza dello stato di transizione ai prodotti. La posizione dello stato di transizione lungo le coordinate della reazione (in questo caso il passaggio del protone dall'intermedio di Wheland alla base) è spesso tale che la base più forte sia la meno neutralizzata tra le due in cui il protone è trasferito.

Quindi α ha un potenziale diagnostico sul meccanismo della reazione, e se il valore di α osservato sperimentalmente, come nel nostro, è incompatibile con un particolare meccanismo ipotizzato, il meccanismo non è valido.

Sono anche note relazioni di Brønsted non completamente lineari, soprattutto se si estende grandemente l'intervallo dei pKa delle basi utilizzate, come nel caso in studio.

In altre parole, quando il reagente è un acido debole (in questo caso l'intermedio di Wheland) e il trasferimento del protone alla base che agisce da catalizzatore è un processo energeticamente sfavorito, il valore di α si avvicina a 1. In un processo dove l'acido R-H cede facilmente il protone alla base B per dare B-H^+ , lo stato di transizione sarebbe (dal postulato di Hammond) più vicino ai prodotti finali cioè descrivibile come:



In questo caso $\alpha = 0.36$ cioè molto più basso di 1, quindi lo stato di transizione prevede che il protone sia ancora sull'intermedio di Wheland.

Si può affermare, quindi che esiste un vero e cospicuo fenomeno di catalisi basica e che la riaromatizzazione spontanea del sistema rappresenti il passaggio lento di tutta la via di reazione.

La sostituzione di **1** con **2** (da piperidino a morfolino derivato) provoca una leggera diminuzione di k_B (da 37 a 22, rispettivamente).

L'azoto della morfolina rispetto a quello della piperidina è un po' meno elettron-ricco (e quindi elettron-donatore) a causa dell'effetto induttivo dell'ossigeno.

In altre parole l'intermedio di Wheland del morfolino derivato **57** dovrebbe essere più acido e la k_B dovrebbe essere più alta rispetto al piperidino derivato **54**. Le differenze non sono molto alte ed evidentemente entrano in causa altri fattori (differenze nelle conformazioni della parte satura, fenomeni di solvatazione, ecc.) molto difficili da chiarire.

Invece si presenta rilevante la differenza di k_B tra 2 intermedi di Wheland, uno portante il gruppo $-OCH_3$, l'altro il gruppo $-NO_2$.

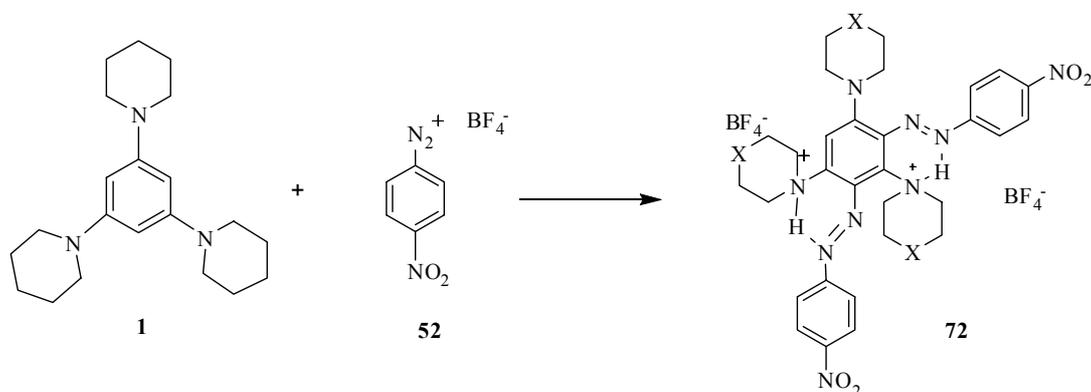
k_B per **54** è 14.6 (catalisi operata dalla morfolina) e per **55** è 193, quindi il processo base catalizzato è circa un ordine di grandezza più alto per il *p*- NO_2 derivato che per il *p*- OCH_3 derivato; data la lontananza dei sostituenti dal centro di reazione, questo fatto non è del tutto scontato. Certo è che l'effetto acidificante (cioè elettrone attrattore) del gruppo $-NO_2$ produce maggiore acidità del legame carbonio-idrogeno in **1** che quindi porta ad una via di reazione catalizzata più veloce.

Il processo spontaneo di conversione nei diazeni protonati (**60-65**) avviene con lunghi tempi di reazione: occorrono circa 1-2 giorni per ottenere il 50% di conversione. Misure dirette di k_0 a differenti concentrazioni non hanno fornito dati riproducibili nell'intervallo $(1.4-5.4) \cdot 10^4 \text{ s}^{-1}$.

Il decorso riconosciuto per questo tipo di reazioni è quello delle sostituzioni elettrofile. Le reazioni di diazocopolazione sono considerate irreversibili poiché il guadagno energetico nell'espulsione del protone e nel ripristino del sestetto aromatico è considerato molto importante.

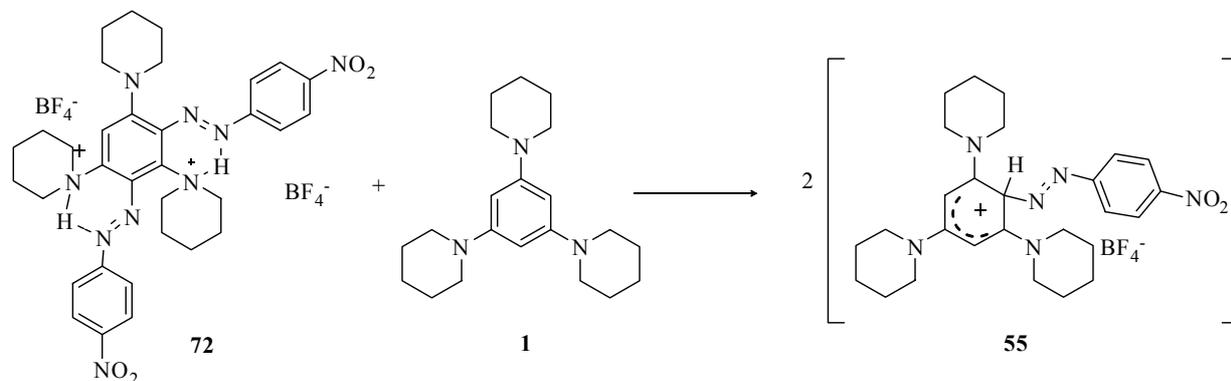
Allo scopo di definire meglio la possibile reversibilità della reazione, i singoli stadi sono stati studiati separatamente attraverso diversi approcci sperimentali.

Innanzitutto è stata esaminata la formazione del complesso di Wheland. Monitorando, tramite spettroscopia 1H -NMR alla temperatura di $-30^\circ C$, i primi istanti della reazione tra 1,3,5-tris(*N,N*-piperidinil)benzene (**1**) e una quantità equimolare del sale di diazonio **52** in CD_3CN , senza attendere la dissoluzione completa di **1** lo spettro presenta dei segnali diversi da quelli dei reagenti e del complesso **55**, che inizialmente si forma in piccola quantità. I segnali risultano compatibili con il prodotto **72** derivante dalla reazione tra **1** e due equivalenti del sale **52** (Schema 2.22).



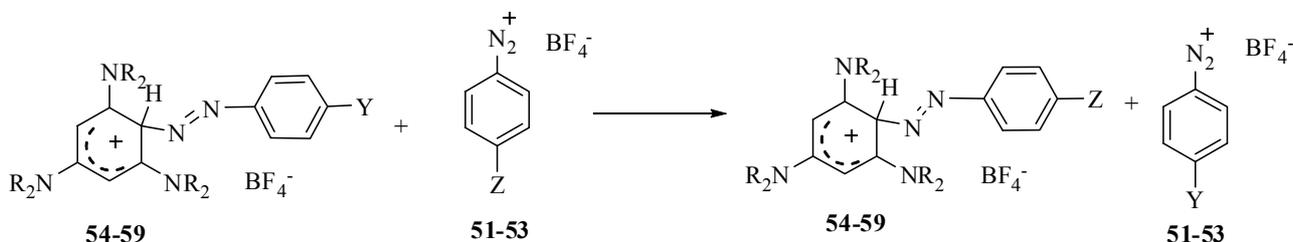
Schema 2.22. Formazione del di catione **72**.

Al dissolversi di **1**, i segnali correlati a questo composto, lentamente scompaiono e dopo una decina di minuti i soli segnali registrati appartengono al complesso σ (**55**). Una ragionevole spiegazione è data dal fatto che il composto **1** sciogliendosi funge da base favorendo la decomposizione del composto **72** nel complesso σ (Schema 2.23).



Schema 2.23

Per valutare la reversibilità della formazione dei complessi di Wheland (**54-59**) ottenuti quantitativamente “in situ” a -30°C , a questi ultimi è stato aggiunto un equivalente di un sale di diazonio, differente da quello utilizzato per ottenere il complesso σ (Schema 2.24).



Schema 2.24. Reazione di scambio tra 2 differenti sali di diazonio tetrafluoroborati.

La reazione è stata condotta in tubo NMR e si è valutato lo scambio del reagente elettrofilo tramite gli spettri registrati. I risultati sono stati riportati nella Tabella 2.17.

Tabella 2.17. Reazioni degli intermedi di Wheland con sali di diazonio.

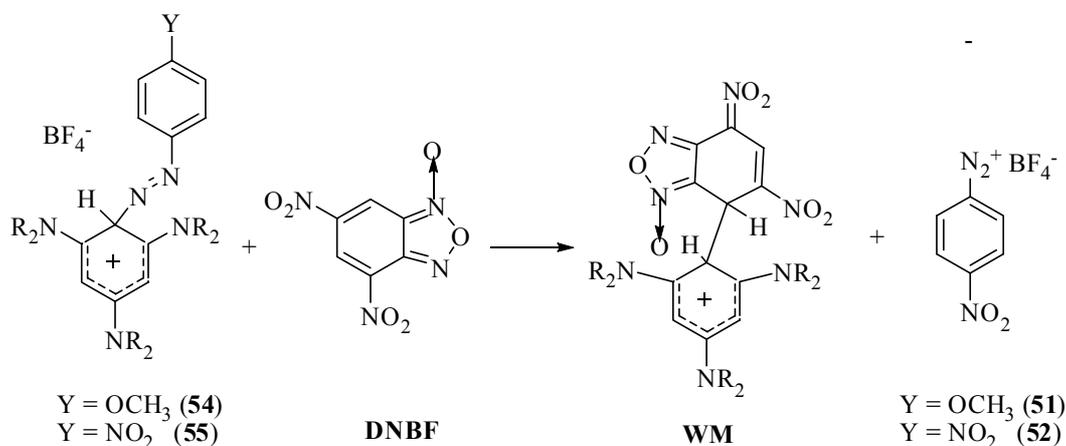
Esp. N°	Complesso σ di partenza	Z	Complesso ottenuto	σ Y	Tempo di reazione ^a (min)	Conversione %
1	54	NO ₂	55	OCH ₃	5	100
2	54	Br	56	OCH ₃	5	82
3 ^b	55	OCH ₃	54	NO ₂	20	15
4 ^b	55	Br	56	NO ₂	5	65
5 ^c	56	OCH ₃	54	Br	20	4
6	56	NO ₂	55	Br	5	67
7	57	NO ₂	58	OCH ₃	5	100
8	57	Br	59	OCH ₃	5	100
9 ^c	58	OCH ₃	56	OCH ₃	30	5
10 ^c	58	Br	59	NO ₂	5	10
11 ^c	59	OCH ₃	No reaction	--	30	0
12	59	NO ₂	58	Br	5	82

^a Il tempo di conversione dipende dalla stabilità dei complessi ^bRapporto **55** : *p*-ZArN₂⁺BF₄⁻ 1:2. ^c Rapporto complesso σ di partenza: *p*-ZArN₂⁺BF₄⁻ 1:2

I dati riportati in Tabella 2.17 indicano che l'elettrofilo più forte sostituisce il più debole (esp. n° 1,2,6-8 e 12), ma anche che un forte eccesso di quello più debole riesce a dare un debole effetto di scambio. Questo accade perché la formazione del complesso σ è reversibile e la posizione dell'equilibrio di tale reazione può essere influenzata da effetti di massa.

Lo stesso effetto di scambio si ha in presenza di un elettrofilo ancora più forte come il 4,7-dinitrobenzofurossano (**DNBF**). Quando una quantità equimolare di **DNBF** viene aggiunta a una soluzione in CD₃CN di **54** o **55** preparata direttamente in tubo NMR a -30°C i segnali registrati appartengono al prodotto **MW** ottenibile per mescolamento diretto di **1** e **DNBF**. **Errore. Il segnalibro non è definito.**

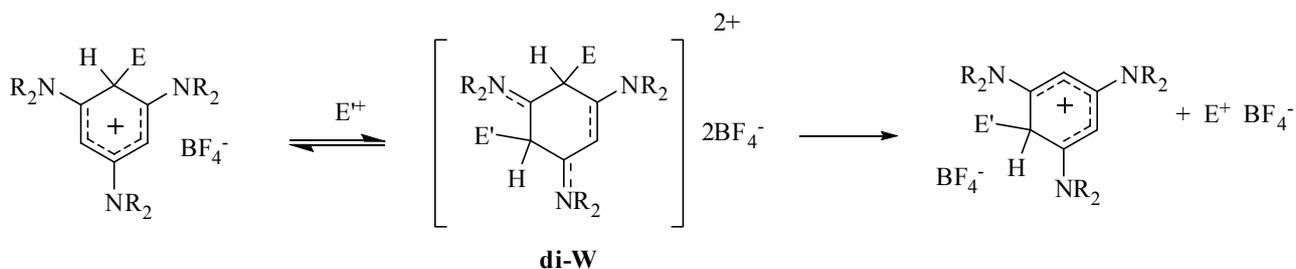
Contemporaneamente appaiono i segnali corrispondenti al sale di diazonio tetrafluoroborato (**51** o **52**) uscente (Schema 2.25).



Schema 2.25. Reazione tra i complessi di Wheland dei sali di diazonio e DNBF.

La reazione è praticamente quantitativa e ha confermato quanto già visto per lo scambio tra sali di diazonio a differente forza elettrofila.

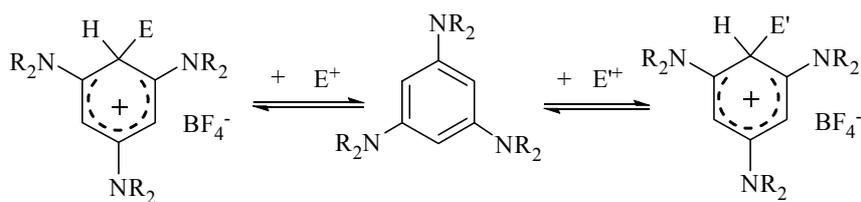
Per spiegare come il diazo gruppo nei composti **54-59** possa essere sostituito da un altro reagente elettrofilo si possono ipotizzare principalmente due possibili cammini di reazione. Il primo coinvolge la formazione di composto dicationico, di-Wheland (**di-W**) seguita dall'uscita dell'elettrofilo introdotto per primo (Schema 2.26).



Schema 2.26

In questo caso l'attacco del secondo elettrofilo avverrebbe in una posizione diversa rispetto a quella occupata dall'elettrofilo uscente. Il complesso che si formerebbe avrebbe due diversi elettrofili legati all' 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzene (**di-W**).

Il secondo cammino di reazione riguarda l'uscita del primo sale di arenidiazonio e il ritorno ai prodotti di partenza, seguita dall'addizione dell'elettrofilo entrante sull' 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzene che si trova in equilibrio con il complesso di Wheland. In questo caso l'elettrofilo entrante potrebbe occupare la stessa posizione di quello uscente (Schema 2.27).



Schema 2.27

Poiché le tre posizioni sono equivalenti negli 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni, **1** o **2**, non è possibile discriminare tra i due differenti cammini di reazione ipotizzati. Per avere maggiori informazioni è stato sintetizzato il composto asimmetrico **73** (4,4'-(5-pirrolidin-1-il-1,3-fenilen)dimorfolina) che ha due posizioni di attacco non equivalenti (Figura 2.13).

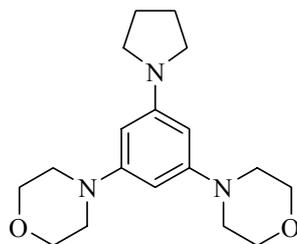
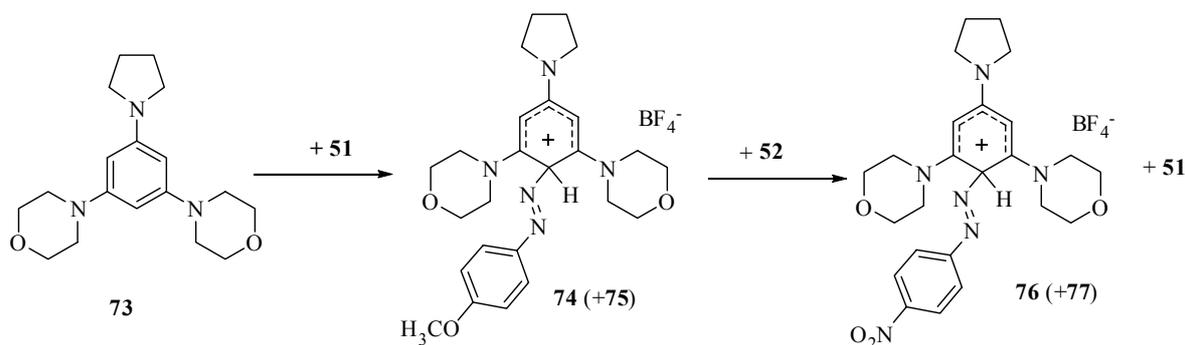


Figura 2.13. 4,4'-(5-pirrolidin-1-il-1,3-fenilen)dimorfolina (**73**).

A una soluzione di sale di diazonio **51** in CD_3CN è stata aggiunto un equivalente di **73** disciolto a -30°C in CD_3CN . La reazione condotta a tale temperatura direttamente in tubo NMR ha portato alla formazione del prodotto **74** insieme a una piccola quantità di un complesso in cui il sale di diazonio è legato in posizione *orto* rispetto al gruppo pirrolidinico **75**. Dopo la completa formazione del prodotto **76**, è stata aggiunta, nel tubo, una soluzione contenente un equivalente del sale **52** in CD_3CN . Gli spettri registrati a -30°C immediatamente dopo mescolamento hanno mostrato dei segnali imputabili al composto **76** insieme a quelli del sale di diazonio uscente **51** (Schema 2.28).

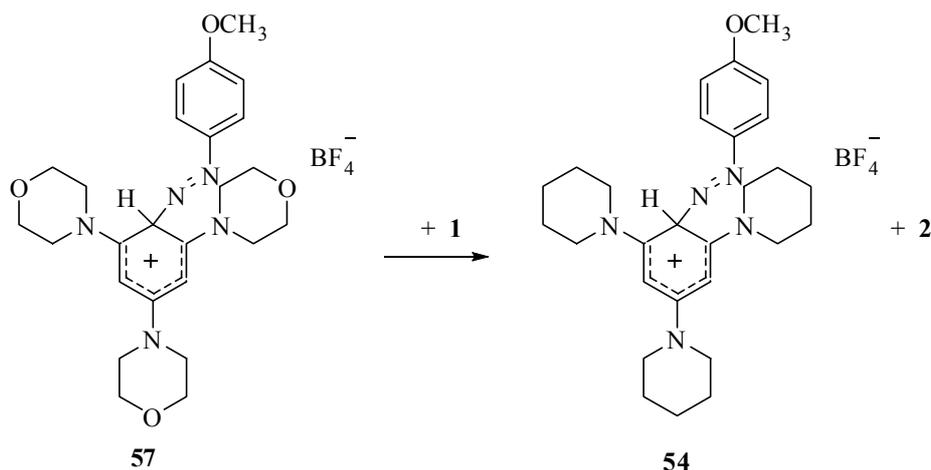


Schema 2.28.

In piccola percentuale si forma anche il composto **77** che ha l'elettrofilo **52** in posizione *orto* rispetto all'anello pirrolidinico. Il composto **76** è stato ottenuto anche per reazione diretta tra **73** e **52**.

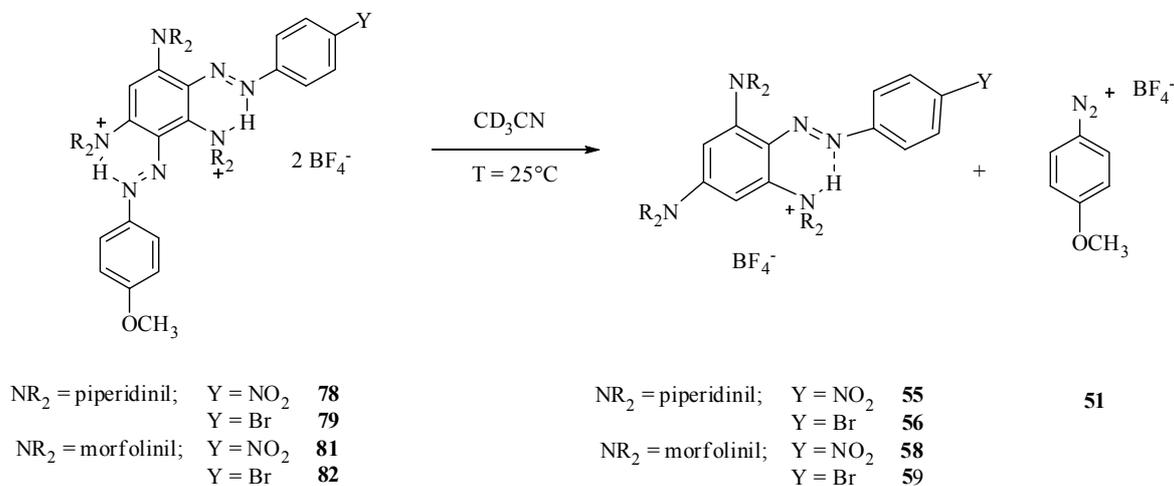
Poiché è stato visto tramite spettri $^1\text{H-NMR}$ che il secondo elettrofilo si lega nella stessa posizione del primo è stato concluso che il cammino di reazione illustrato nello Schema 2.26 è risultato inadeguato a descrivere lo scambio.

Si potrebbe avere un terzo possibile cammino di reazione: una “*ipso*” sostituzione dell'elettrofilo (Schema 2.29).



Schema 2.31. Reazione di scambio tra le basi copulabili.

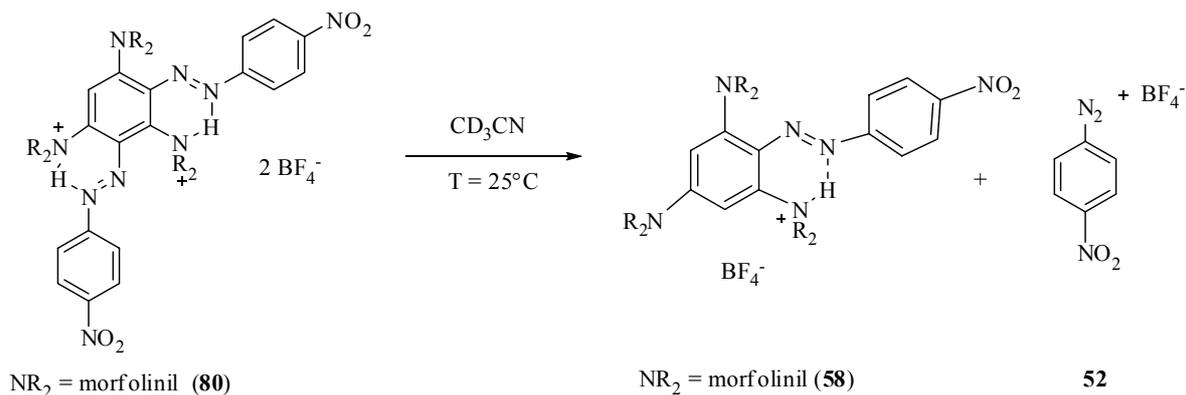
Studiando la stabilità dei composti dicationici, e in particolare dei prodotti **81** e **82**, questi lasciati in una soluzione di CD_3CN e analizzati periodicamente tramite spettroscopia $^1\text{H-NMR}$, dopo un tempo piuttosto lungo hanno mostrato la formazione di segnali imputabili ai diazeni protonati (**55-56**, **58-59**) insieme a quelli del sale di diazonio **51**. La conversione raggiunge il 50% dopo 4 mesi per il composto **81**, mentre al composto **82** è sufficiente la metà del tempo. (Schema 2.32).



Schema 2.32. Decomposizione dei dicationi asimmetrici.

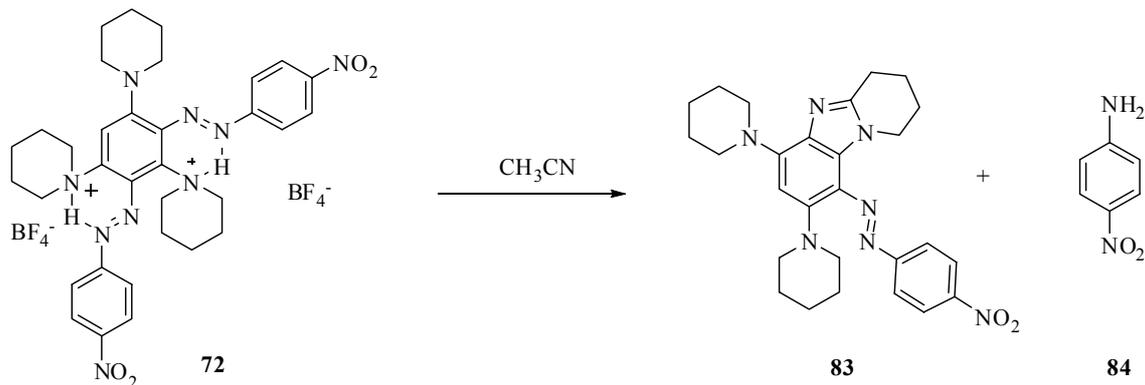
Analizzando gli spettri non sono stati visti segnali appartenenti al diazene salino **54**. L'uscita dell'elettrofilo più debole è il processo maggiormente favorito, in quanto risulta essere il più stabile in soluzione.

Un comportamento analogo si registra per il dicatione **80** anche se in questo caso il gruppo uscente è il *p*-nitrobenzodiazonio tetrafluoroborato (**52**) (Schema 2.33).



Schema 2.33. Decomposizione spontanea del derivato 80, indice di reversibilità.

Si ipotizza che il protone condiviso tra gli azoti passi dall'azoto al carbonio. In questo processo la possibilità di avere lo spostamento del protone rappresenta la chiave della reversibilità dai prodotti finali all'intermedio di Wheland. Nel processo che porta dai dicazioni ai diazeni protonati è quindi ragionevole supporre che si riformi il Wheland. Nel caso del suo analogo **72**, invece, non è stato possibile avere indicazioni in tal senso poiché evolve verso la formazione di composti di tipo benzimidazolico **83** con uscita di *p*-nitroanilina **84** (Schema 2.34).



Schema 2.34. Formazione di composti benzimidazolici.

I composti benzimidazolici sono sistemi in cui un imidazolo, anello a cinque termini contenente un azoto di tipo pirrolidinico (sp^2) e un azoto di tipo piridinico (sp^2), è condensato con un anello benzenico in posizione 4,5 (Figura 2.14). Si tratta di sistemi interessanti in quanto presentano attività biologica.³³

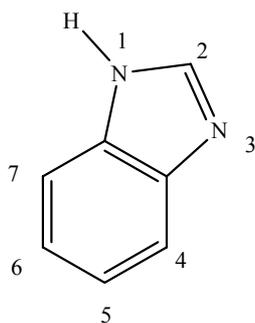
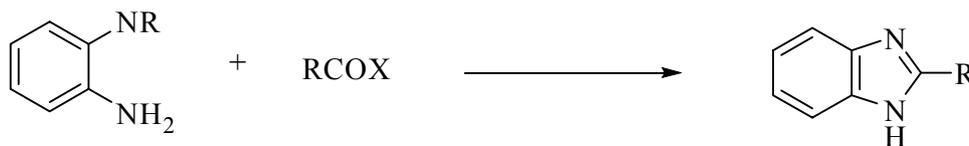


Figura 2.14. Benzimidazolo.

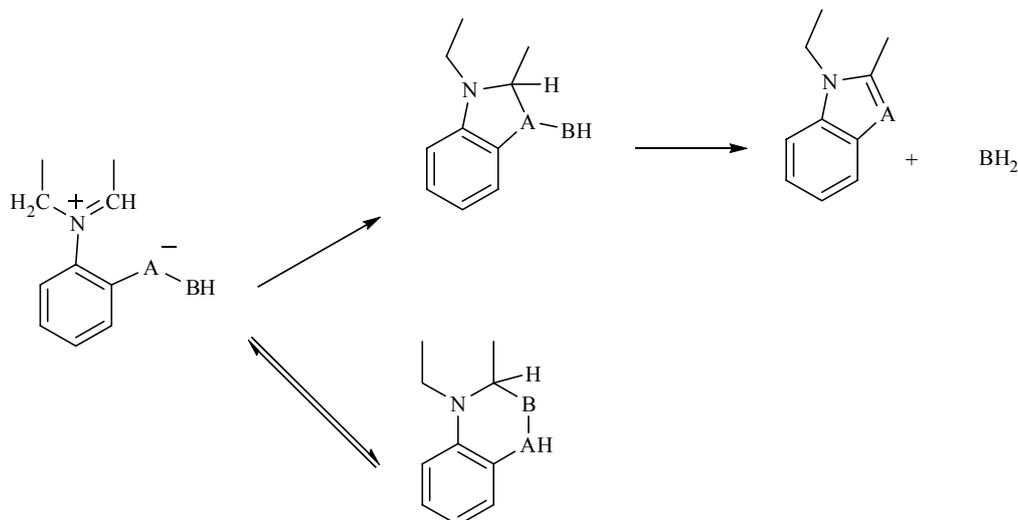
La strategia più importante per la sintesi di benzimidazoli è l'inserzione di un carbonio in posizione 2 in un precursore avente due atomi di azoto in orto su di un anello benzenico. Generalmente si sintetizza a partire da *o*-fenilendiammine in presenza di diversi reagenti quali: cloruri acilici, esteri, lattoni e nitrili (Schema 2.35).



Schema 2.35. Sintesi classica di sistemi benzimidazolici.

Le *N*-dialchilaniline, che sono ammine terziarie, con sostituenti in posizione orto possono chiudere per dare anelli benzimidazolici, ed è per questo motivo che si parla di effetto dell'ammina terziaria o “*t*-amino effect”.³⁴

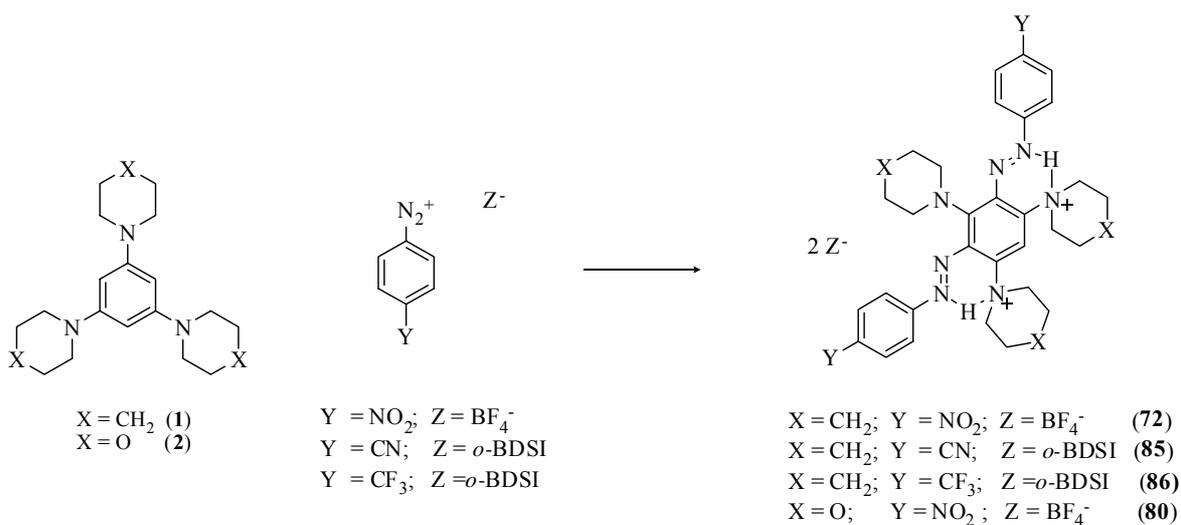
I sostituenti presenti in posizione *orto* sono in genere sistemi insaturi: nitro-, azo-gruppi. Nella molecola sono inoltre presenti gli idrogeni presenti in posizione α dell'ammina terziaria. Questi sono acidi e possono essere estratti da un centro basico presente sulla molecola secondo un meccanismo ipotizzato, qui di seguito riportato (Schema 2.36).³⁵



Schema 2.36. Meccanismo di ciclizzazione guidato dall'effetto dell'ammina terziaria.

Questo tipo di reazioni è spesso effettuata mediante uso di metalli di transizione come il cobalto che formano complessi di coordinazione in grado di evolvere nel prodotto di interesse.³⁶

Nel caso studiato la formazione dei derivati di tipo benzimidazolico avviene a partire dai cosiddetti dicationi senza l'uso di catalizzatori di tipo metallico.³⁷ I composti di tipo dicationico si ottengono in buone rese per reazione tra 1,3,5-tris(dialchilammino)benzeni (**1** o **2**) e due equivalenti di un sale di diazonio contenente un gruppo elettron-attrattore, la reazione è condotta a -30°C in acetonitrile. Oltre che i già citati composti derivanti dal *p*-nitrobenzodiazonio tetrafluoroborato (**52**) è stato possibile ottenere dicationi con sali di diazonio contenenti gruppi ciano o trifluorometile, anche se solo nel caso della reazione con **1** (Schema 2.37).

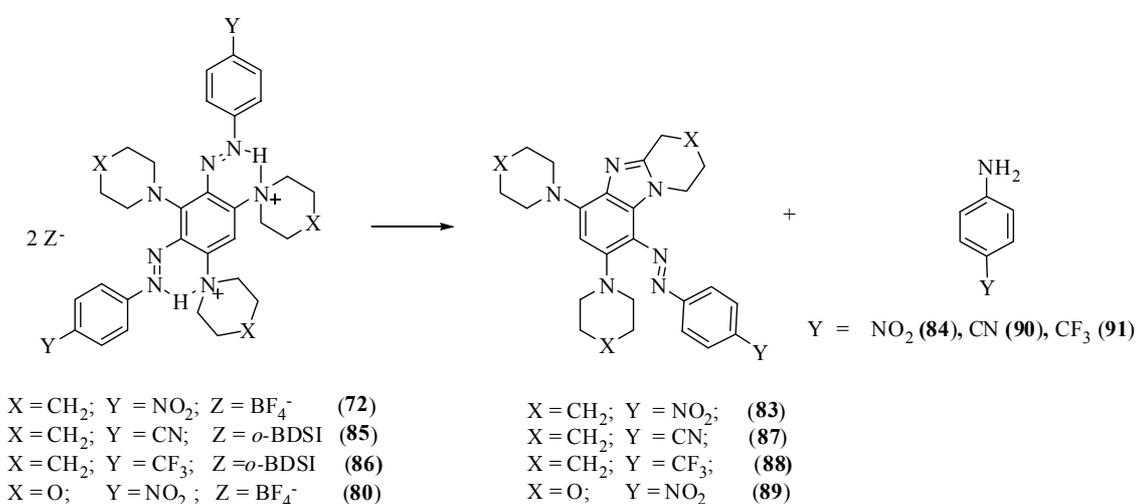


o-BDSI = *o*-benzendisolfonimide

Schema 2.37. Formazione dei di cationi per reazione tra 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino) benzeni e sali di diazonio.

Lo spettro ^1H NMR dei segnali che appartengono ai prodotti **72**, **80**, **85** e **86** presenta due segnali caratteristici a 10 ppm e 6.2 ppm attribuibili rispettivamente ai 2 protoni legati agli azoti delle ammine e al CH aromatico. Tutti i dati spettroscopici che sono stati ottenuti supportano la struttura riportata nello Schema 2.37.

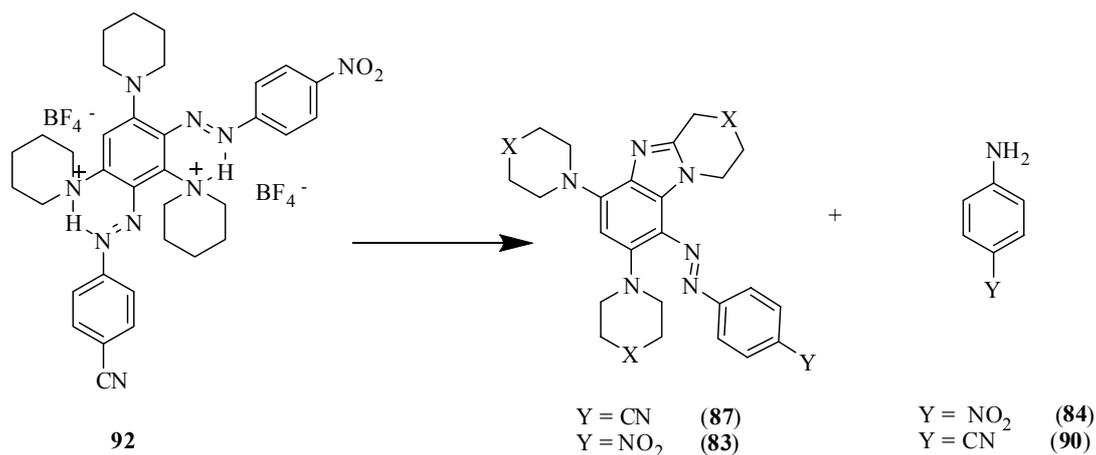
I prodotti **72**, **80**, **85** e **86** sono poco solubili nei più comuni solventi organici e decompongono facilmente nei prodotti **83**, **87-89** e nelle aniline *p*-sostituite **84**, **90** e **91** come rappresentato nello Schema 2.38.



o-BDSI = *o*-benzendisolfonimide

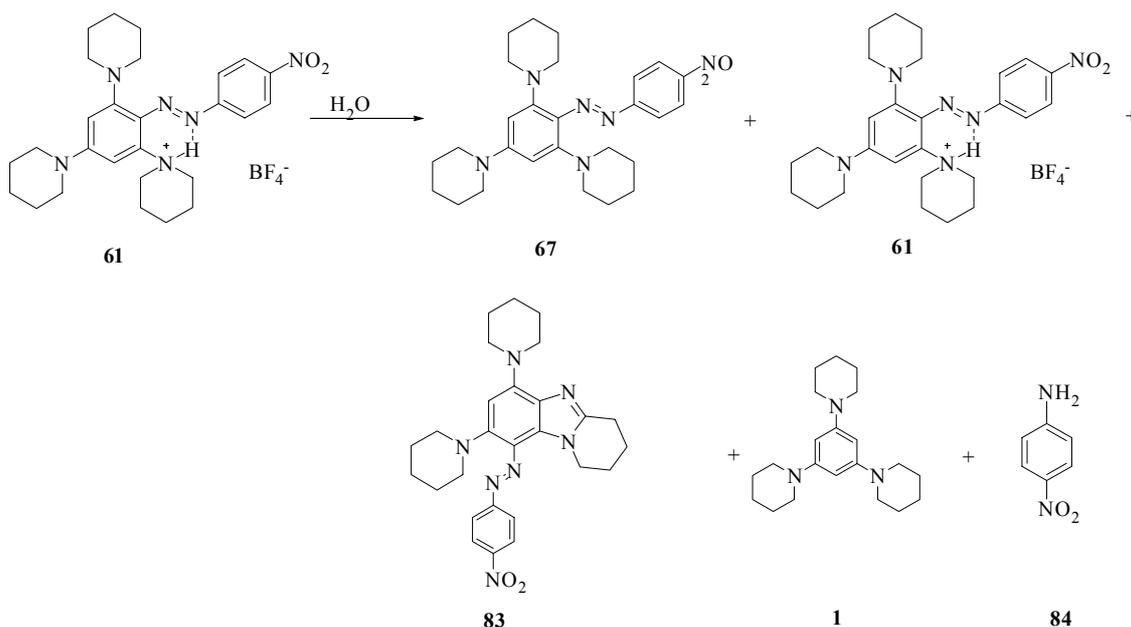
Schema 2.38. Formazione di derivati bezimidazolici a partire da dicazioni simmetrici.

E' possibile ottenere i prodotti di tipo dicationico anche a partire dai diazeni protonati (**60-65**) per reazione con un ulteriore equivalente di sale di diazonio. Questa è anche la metodologia utilizzata per la sintesi dei di cationi asimmetrici, ovvero contenenti due sali di diazonio con sostituenti differenti in posizione 4 come già illustrato nello Schema 2.30. I dicazioni asimmetrici contenenti due gruppi elettron attrattori legati al gruppo diazenico come nel caso del composto **92** danno 2 diversi sistemi benzimidazolici (**83** e **87**) in rapporto 1:1 e di conseguenza anche le due aniline corrispondenti (**84** e **90**) (Schema 2.39).



Schema 2.39. Formazione dei derivati benzimidazolici 87 e 83 a partire dal composto 92.

La reazione avviene in modo quantitativo dopo lavaggio con acqua e percolazione su silice. Nel corso degli studi effettuati non è stato possibile determinare l'effetto del pH sulla reazione, né isolare possibili intermedi. Un risultato di grande interesse è stato quello ottenuto a partire dal sale **61** per trattamento con acqua (Schema 2.40).



Schema 2.40. Decomposizione del prodotto **61** in acqua.

La reazione ha fornito importanti indicazioni circa il fatto che il solo composto dicationico può dare formazione dei derivati benzimidazolici, infatti in uno stadio della reazione sopra illustrata è necessario che si formi tale composto per poter avere i prodotti illustrati. Si tratta quindi di un'ulteriore conferma che la reazione di diazocoplazione tra gli 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni **1** e **2** e i sali di diazonio è reversibile in tutti gli stadi.

La grande varietà di complessi σ isolabili a partire da questi composti ci ha spinto a studiarne ulteriormente le possibilità reattive con altri sistemi elettrofili. Nei seguenti capitoli saranno illustrati i risultati ottenuti in questi 3 anni di dottorato nell'isolamento di intermedi di reazione. Qui di seguito è riportato come sono stati sintetizzati i derivati 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzenici utilizzati negli studi di reattività.

Parte Sperimentale

Note generali

Gli spettri ^1H e ^{13}C NMR sono stati registrati mediante spettrometri Varian Gemini 300, Varian Mercury 400 e Varian Inova 600 operanti rispettivamente a 300 e 75.56 MHz, a 400 e 100.56 MHz e a 600 e 150.8 MHz in CDCl_3 . I chemical shifts sono misurati in δ (ppm) e i valori di J sono dati in Hz. Utilizzando i chemical shift degli spettri ^1H -NMR in CDCl_3 sono riferiti al segnale relativo al TMS ($\delta = 0$ ppm) mentre negli altri casi si fa riferimento al segnale del solvente ($\delta = 77.0$ ppm per il ^{13}C); La molteplicità dei segnali al ^{13}C è stata stabilita attraverso esperimenti di tipo DEPT. Gli spettri di massa registrati con un voltaggio di ionizzazione di 70 eV sono stati ottenuti utilizzando una GC-MS Agilent 5973N interfacciata con un gas-cromatografo Agilent 6890 equipaggiato con una colonna capillare.

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

I punti di fusione sono stati determinati tramite un apparecchio Büchi 535 con capillari aperti e non sono stati corretti.

La cromatografia su colonna è stata effettuata su gel di silice (230-400 mesh), se non diversamente specificato.

Fogli di gel di silice contenente indicatore fluorescente a 254 nm, supportato su alluminio, forniti dalla Fluka (DC-Alufohlen-Kieselgel), sono stati utilizzati per effettuare cromatografia su strato sottile (TLC) a scopo analitico.

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

Preparazione di 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni

Metodo 1

Per l'ottenimento di **1-3** si utilizza una modifica di un metodo riportato in letteratura. In autoclave si pongono 1,3,5-triclorobenzene (1.8 g, 10 mmol), piperidina, morfolina o pirrolidina (60 mmol), terbutilato di potassio (6.7 g, 60 mmol) in 10 mL di toluene anidro. La reazione viene condotta per 72 h alla temperatura di 180-200 °C, quindi si raffredda. Dopo il raffreddamento la miscela viene estratta con acqua. La fase acquosa viene estratta per tre volte con diclorometano. Le fasi organiche riunite sono anidificate su MgSO_4 , filtrate e concentrate tramite evaporatore rotante. Il prodotto **1** viene purificato su colonna cromatografica di gel di silice (eluente: etere di petrolio/etere etilico 80:20). Si ottiene un solido bianco.

Il prodotto **2** si ottiene dalla miscela di reazione estraendo con acqua e diclorometano, e viene cristallizzato da acetone.

Il prodotto **3** invece, essendo più basico dei precedenti, viene purificato su colonna di alumina basica utilizzando (n-esano/etere etilico 80:20)

1,1',1''-benzene-1,3,5-triiltripiperidina (1)

Aspetto: solido bianco;

Resa: 60-70 %;

p.f. 178-181 °C; [lett.:olio; lett. :183-184°C (da acetone)],

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS) δ = 1.52- 1.73 (m, 18H), 3.01- 3.11 (m, 12H), 6.11 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (75.56 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 24.4 (CH₂), 26.0 (CH₂), 51.4 (CH₂), 99.0 (CH), 153.8 ppm;

ES+ : m/z=328;

MS (EI, m/z): 327 (M⁺, 100), 298 (19), 271 (20), 258 (11), 245 (20), 164 (20);

4,4',4''-benzene-1,3,5-triiltrimorfolina (2)

Aspetto: solido bianco giallastro;

Resa: 75-80 %;

p.f. 308- 312°C; [Lett.:306- 310°C (da cloroformio)];

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS) δ = 3.11-3.16 (m, 12H), 3.82- 3.87 (m, 12H), 6.07 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (75.56 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 49.9 (CH₂), 66.9 (CH₂), 97.2 (CH), 153.2 ppm;

MS (EI, m/z): 333 (M⁺, 100), 318 (7), 304 (11), 290(8), 276 (53), 260 (7), 246 (7), 217 (13), 159 (19), 132 (5), 108 (8).

Metodo 2

Sintesi di 1,1',1''-benzene-1,3,5-triiltripiperidina (1)

In pallone a tre colli munito di ancoretta magnetica e posto sotto flusso di N₂ si pone il 1,3,5-triclorobenzene (2.7 g, 15mmol), quindi si aggiunge l'etere (100 mL), anidrificato per

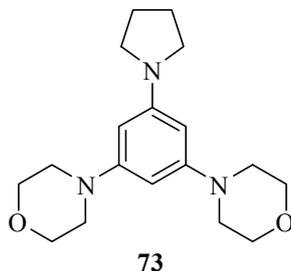
distillazione su sodio, e si lascia sotto agitazione. Si preleva il fenillitio (49.5 mL, 99 mmol) lo si mette in un imbuto gocciolatore e si aggiunge lentamente alla soluzione, che diviene man mano sempre più lattiginosa, scurendo, fino ad assumere una colorazione marrone. Terminata l'aggiunta si lascia sotto agitazione, in flusso di N₂ per una notte. Si lava il grezzo di reazione ottenuto con 2 aliquote da 10 ml di acqua. Si riuniscono le fasi organiche ottenute, anidrificandole con MgSO₄. Si concentra la soluzione mediante evaporatore rotante ottenendo il prodotto (**1**) pulito come solido giallo pallido.

Metodo 3

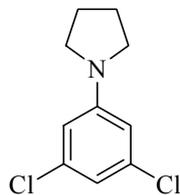
Preparazione dei composti asimmetrici

Alcuni metodi riportati in letteratura riportavano la possibilità di ottenere derivati asimmetrici, in cui fossero presenti due diverse ammine, prendendo spunto da questo e considerando la reattività stessa delle ammine utilizzate abbiamo messo a punto un metodo in due stadi per la sintesi di tali prodotti.

Preparazione di 4,4'-(5-pirrolidin-1-il-1,3-fenilene)dimorfolina



Il composto viene ottenuto tramite una sintesi in due stadi: preparazione di 1,3-dicloro-5-pirrolidinilbenzene e successiva reazione di questa con eccesso di morfolina. La sequenza sintetica utilizzata prevede la preparazione iniziale del monopirrolidinil derivato e solo in un secondo tempo la sua reazione con morfolina in quanto è stato osservato che la reazione fra 1,3,5-triclorobenzene e pirrolidina è molto più controllabile ed è possibile isolare i prodotti di mono-, di- e trisostituzione mentre la reazione fra morfolina e 1,3,5-triclorobenzene porta quasi esclusivamente al prodotto trisostituito (solo in alcuni casi è stato possibile isolare anche tracce di prodotto disostituito, caratterizzato solo tramite analisi gas-massa).

1° stadio: formazione 1-(3,5-diclorofenil)pirrolidina

In autoclave si pongono 1,3,5-triclorobenzene (1.8 gr, 10mmol), pirrolidina (2.5 mL, 30 mmol), terbutilato di potassio (3.4 gr, 30 mmol) in 10 mL di toluene anidro. La reazione viene condotta alla temperatura di 120 °C per 24h. Dopo il raffreddamento a temperatura ambiente si estrae la miscela toluenica con acqua. La fase acquosa viene estratta per tre volte con CH₂Cl₂. Le fasi organiche riunite vengono anidrificate su MgSO₄, filtrate e concentrate mediante evaporatore rotante. Si purifica mediante colonna cromatografica su gel di silice. L'eluizione è a gradiente: si parte da una miscela di etere di petrolio/ etere etilico 99:1 per arrivare a una 90:10 degli stessi solventi.

1-(3,5-diclorofenil)pirrolidina

Aspetto: solido bianco

Resa: 46%

p.f. 73.1-73.3 °C;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS) δ = 1.98-2.02 (m, 4H), 3.22-3.25 (m, 4H), 6.38 (d, 2H, *J* = 1.7 Hz) 6.60 (t, 1H, *J* = 1.7Hz) ppm;

¹³C-NMR (75.56 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 25.4, 47.6, 109.8, 114.9, 135.2, 149.0.

MS (EI, *m/z*): 214 (M⁺, 100), 187 (6), 172 (12), 159 (28), 145 (13) ppm;

2° stadio: formazione di 4,4'-(5-pirrolidin-1-il-1,3-fenilene)dimorfolina

La sintesi avviene in maniera analoga a quanto riportato per il primo stadio. I parametri operativi che cambiano sono la temperatura, 200 °C, e il tempo di reazione, 72h. In autoclave si pongono 1-(3,5-diclorofenil)pirrolidina (0.7 g, 3 mmol), morfolina (1.0 mL, 12 mmol), terbutilato di potassio (1.5 g, 12 mmol) in 5 mL di toluene anidro. La miscela di reazione viene trattata come

riportato per l'1-(3,5-diclorofenil)pirrolidina. Il prodotto desiderato (**73**) è ottenuto come solido bianco.

Aspetto: solido bianco;

Resa: 75%

p.f. : 247.8-248.2 °C [lett: olio];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS) δ = 1.95-2.00 (m, 4H), 3.13-3.16 (m, 8H), 3.26-3.30 (m, 4H), 3.83-3.86 (m, 8H), 5.73 (d, 2H, *J* = 1.9 Hz), 5.89 (t, 1H, *J* = 1.9 Hz) ppm;

¹³C-NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 25.4, 47.7, 50.1, 67.1, 93.1, 93.4, 149.4, 153.4 ppm;

MS (EI, *m/z*): 317 (M⁺, 100), 288 (11), 274 (10), 260 (59), 200 (14), 158 (13), 145 (6), 100 (13).

Bibliografia

- ¹ F. Effenberger, R. Niess, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1967**, *6*, 1067.
- ² F. Effenberger, R. Niess, *Chem. Ber.*, **1968**, *101*, 3787-3793.
- ³ F. Effenberger, E. Auer, P. Fischer, *Chem. Ber.*, **1970**, *103*, 1440-1455.
- ⁴ F. Effenberger, R. Niess, *Chem. Ber.*, **1968**, *101*, 3787-3793.
- ⁵ C. Desmarets, R. Schneider e Y. Fort, *Tetrahedron. Lett.*, **2000**, *41*, 2875-2879.
- ⁶ C. Desmarets, R. Schneider e Y. Fort, *Tetrahed.*, **2001**, *57*, 7657-7664.
- ⁷ B. Witulski, S. Senft, A. Thum, *Synlett*, **1998**, 504.
- ⁸ M. Beller, C. Breindl, T.H. Riermeier, A. Tillack, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 1403-1412.
- ⁹ R. Niess, K. Nagel, F. Effenberger, *Tetraedron Lett.*, **1968**, *40*, 4265-4268.
- ¹⁰ F. Effenberger, K.E. Mack, K. Nagel, R. Niess, *Chem. Ber.*, **1977**, *110*, 165-180.
- ¹¹ P. Fischer, K.E. Mack, E. Mössner, F. Effenberger, *Chem. Ber.*, **1977**, *110*, 181-198.
- ¹² P. Menzel, F. Effenberger, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1972**, *11*, 922-923.
- ¹³ P. Menzel, K. Nagel e F. Effenberger, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 4265.
- ¹⁴ P. Menzel, F. Effenberger, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1975**, *14*, 62-63.
- ¹⁵ F. Effenberger, P. Menzel, W. Seufert, *Chem. Ber.*, **1979**, *112*, 1660-1669.
- ¹⁶ F. Effenberger, W.D. Stohrer, A. Steinbach, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1969**, *8*, 280-281.
- ¹⁷ F. Effenberger, K.E. Mack, R. Niess, F. Reisinger, A. Steinbach, W.D. Stohrer, J.J. Stezowski, I. Rommel, A. Maier, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4379-4386.
- ¹⁸ a) W. B. Jennings, *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 307-322; b) K. Mislow, M. Raban, *Top. Stereochem.* **1967**, *1*, 1-38.
- ¹⁹ J. Sandström, *Dynamic NMR Spectroscopy*, Academic Press, London, **1982**, p.99.
- ²⁰ C. Boga, E. Del Vecchio, L. Forlani, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 1567- 1571.
- ²¹ T. M. Bockman, D. Kosynkin, J.K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5811.
- ²² L. Forlani, C. Boga, E. Del Vecchio, A.L. Tocke Dite Ngobo, S. Tozzi, *J. Phys. Org. Chem.*, **2007**, *20*, 201-205.
- ²³ C.K. Ingold, *Structure and mechanisms in organic chemistry*, Cornell University Press: Ithaca, N.Y., **1969**.
- ²⁴ H. Zollinger *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1597-1616.
- ²⁵ H. Zollinger *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1623-1631.
- ²⁶ S. Koller, H. Zollinger, *Helv. Chim. Acta*, **1970**, *53*, 78-89.
- ²⁷ R.R. Ernst, O.A. Stamm, H. Zollinger, *Helv. Chim. Acta*, **1958**, *41*, 2274.
- ²⁸ A.L. Tocke, *Tesi di Laurea in Chimica Industriale*, Università di Bologna, A.A. 2003/2004.
- ²⁹ a) M. Barbero, M. Crisma, I. Degani, R. Fochi, P. Perracino, *Synthesis* **1998**, 1171; b) M. Barbero, I. Degani, R. Fochi, P. Perracino, IT. Patent MI 97°000473; PCT/EP98/01145, *Chem. Abstract.* **1998**, *129*, 244942.
- ³⁰ A. Streitwieser, Y. Kim, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 11783.
- ³¹ J.F. Coetzee, G.R. Padmanabhan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 5005.
- ³² J.N. Brønsted, J.K. Pedersen, *Z. Physik. Chem.*, **1924**, *108*, 185-235;
- ³³ J. B. Wright, *Chem. Rev.*, **1951**, *48*, 397
- ³⁴ J. Pinnow, *Ber. Deut. Chem. Ges.*, **1895**, *28*, 3039.
- ³⁵ O. Meth-Cohn, H. Suschitzky, *Advances in heterocyclic chemistry*, 1972, *65*, 211.
- ³⁶ R. Prince, *J. Chem. Soc., A*, **1967**, 512, 2048.
- ³⁷ C. Gioia, *Tesi di Laurea Triennale in Chimica Industriale*, Università di Bologna, A.A. 2005/2006

*Le Reazioni studiate nell'ambito
delle
Sostituzioni Elettrofile e Nucleofile
su
Substrati Aromatici*

Capitolo 3.

Reazioni tra 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni e 1,2-diaza-1,3-butadieni

Sulla base di quanto ottenuto negli studi riguardati i composti 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzenici, si è pensato di utilizzare un substrato elettrofilo neutro, che non fosse di natura aromatica, per vagliare la possibilità di isolare intermedi di Wheland, anche per reazioni di addizione di tipo 1,4. Allo scopo ci si è serviti degli 1,2 diaza-1,3-butadieni che sono dei sistemi elettrofili che hanno dimostrato una grande versatilità di utilizzo. Di seguito sono riportati i risultati di questo studio.

Introduzione

Gli 1,2-diaza-1,3-butadieni (**DBD**) sono composti contenenti un diazo gruppo coniugato con un doppio legame di tipo alifatico (Figura 3.1).

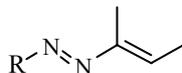


Figura 3.1

Si tratta di composti colorati comunemente noti con il nome di diazo-alcheni o diaza-olefine facenti parte dei derivati di tipo idrazinico. Il colore, generalmente nelle tonalità del rosso, dipende dalla coniugazione tra i due gruppi insaturi presenti.

Le proprietà chimiche dei diazoalcheni sono legate a due diversi fattori: il sistema eterodienico coniugato e la presenza di sostituenti.

I diazoalcheni per effetto della presenza del sistema azo-ene coniugato possiedono caratteristiche analoghe ai sistemi omodienici, si tratta, infatti, di reagenti elettrofili suscettibili di subire attacco sul carbonio terminale con formazione di addotti di tipo Michael per addizione di tipo 1,4; essi mostrano una maggiore forza come elettrofili rispetto ai semplici dieni poiché il doppio legame N=N ha un deciso effetto elettron-attrattore. La presenza del gruppo azoico inoltre conferisce al sistema il comportamento e la reattività tipica dei derivati idrazinici.

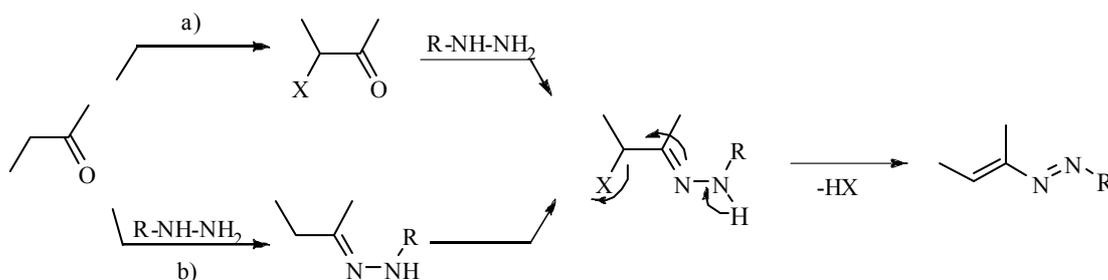
La presenza di sostituenti nelle posizioni terminali invece ne influenza sia la stabilità che la reattività infatti se si hanno dei gruppi elettron-attrattori il sistema risulta più stabile ma anche più

reattivo. Gruppi elettron-donatori invece riducono sia la stabilità del sistema che la sua elettrofilicità. Ad esempio i gruppi arilici ne favoriscono la stabilità ma non la reattività, mentre quelli alchilici li rendono poco stabili, inclini a dare decomposizione.¹

Sintesi

I diazoalcheni sono sintetizzati a partire da derivati idrazonici aventi un buon gruppo uscente in α al doppio legame C=N. Possono essere preparati in diversi modi (Schema 3.1):²

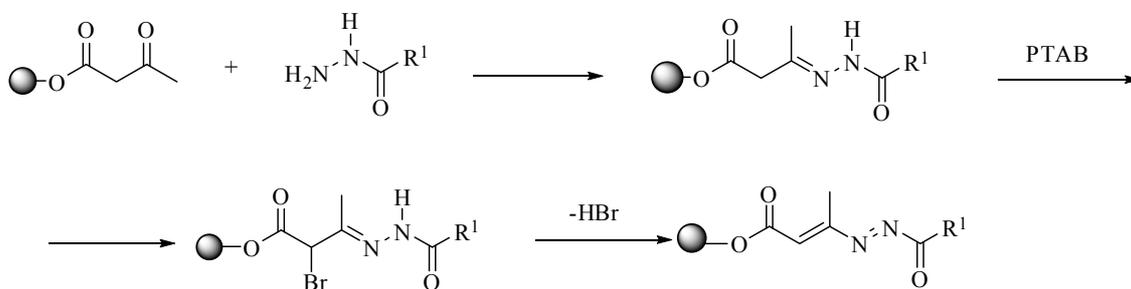
- Il derivato idrazonico viene preparato a partire dal composto carbonilico avente già il gruppo uscente;
- Il gruppo uscente viene inserito nella posizione α della funzionalità idrazonica.



Schema 3.1. Sintesi classica diazabutadieni

Solitamente i diazoalcheni vengono ottenuti come miscele di isomeri *E,E-E,Z* e utilizzati come tali.

E' possibile anche ottenerli per sintesi in fase solida supportando il derivato carbonilico su resina. (Schema 3.2)

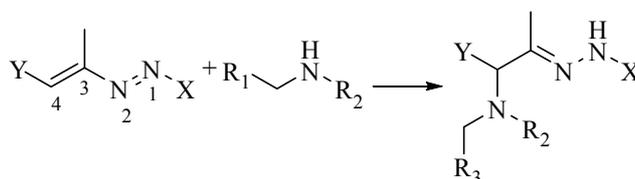


●-OH = resine: Merrifield o Wang

Schema 3.2. Sintesi diazabutadieni tramite uso di resine

Reattività

I diazoalcheni sono noti per subire principalmente attacchi di tipo nucleofilo regioselettivi al carbonio terminale del sistema azo-enico con una grande varietà di nucleofili. Infatti specialmente quando sono presenti dei gruppi elettron-attrattori sull'atomo di carbonio o su quello di azoto terminali, i sistemi eterodienici contenenti il gruppo diazenico sono sistemi maggiormente attivati a subire attacchi da parte di nucleofili per dare addotti di tipo Michael. Questa addizione di tipo 1,4 dei derivati 1,2-diaza-1,3-butadienici (**DBD**) che porta alla formazione di nuovi legami carbonio-carbonio o carbonio-eteroatomo è stata condotta con un gran numero di nucleofili al carbonio, aventi gruppi metilenici attivati, ossigeno, azoto, zolfo, selenio e fosforo.^{3,4} È stato riportato che la reazione tra 1,2-diaza-1,3-butadieni e le ammine avviene tramite il classico attacco dell'azoto al carbonio terminale del sistema eterodienico, fornendo come prodotti α -amminoidrazoni, che rappresentano interessanti intermedi nella sintesi di molti sistemi eterociclici (Schema 3.3).



Schema 3.3. Reazione tra diazabutadieni e ammine

L'attacco tra i derivati diazabutadienici e il sistema nucleofilo, come già detto, produce idrazoni variamente funzionalizzati. Questi non sempre sono isolabili in quanto si possono avere delle reazioni consecutive che portano alla formazione di altri derivati. In generale i prodotti della reazione di addizione di un nucleofilo su un diazoalchene sono generalmente appartenenti a tre diverse categorie:

- Idrazoni α,β insaturi quando sul nucleofilo è presente un gruppo uscente;
- Eterocicli ottenuti tramite reazioni di anellazione di tipo [2+2] o [3+2] o ancora [4+2] sul reagente nucleofilo;
- Eterocicli ottenuti per chiusura sulla molecola di diazoalchene contenente dei gruppi uscenti.

Questo tipo di reazioni non richiedono condizioni particolari come solventi o atmosfera inerte e possono essere frequentemente condotte in un unico stadio.

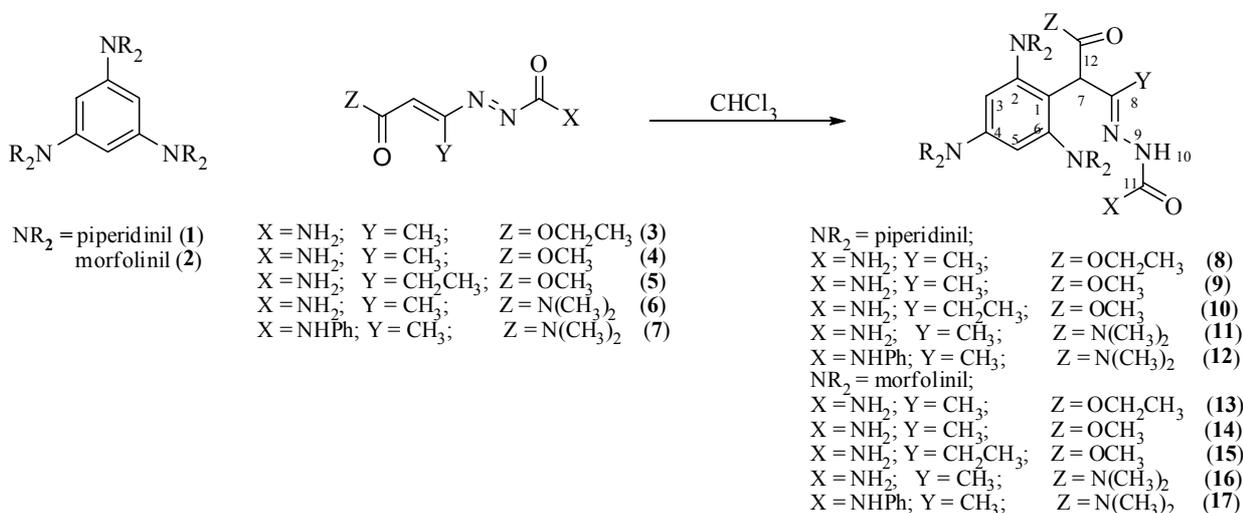
Partendo da queste considerazioni e considerando il potere nucleofilo dei derivati 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzenici, sono state condotte reazioni con i composti di tipo diazabutadienico in condizioni blande allo scopo di studiare il meccanismo della reazione.

Risultati e Discussione

Reazioni tra 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni e 1,2-diaza-1,3-butadieni

Solitamente, i diazabutadieni (**DBD**) reagiscono con reagenti nucleofili e la reazione è promossa dalla presenza di basi. La catalisi basica può essere necessaria per attivare il centro nucleofilo come nel caso dei derivati β -dicarbonilici. Spesso la presenza di basi rende difficile isolare gli addotti di tipo Michael, perché la conseguente ciclizzazione avviene rapidamente. I nostri precedenti studi suggeriscono che gli 1,3,5-triamminobenzoni (**TAB**) sono dei reagenti così fortemente attivati da permettere l'attacco al carbonio terminale, neutro ed elettrofilo, del gruppo eterodienico del **DBD** ed è stata esplorata questa possibilità di reazione.

Gli addotti di tipo Michael **8–17** sono stati ottenuti per addizione, a temperatura ambiente, di una quantità equimolare di **TAB 1, 2** in cloroformio a una di **DBD 3–7** nello stesso solvente come mostrato nello Schema 3.4. La scomparsa del tipico colore rosso del **DBD** di partenza ha rivelato la completezza della reazione. I composti **8–17** sono stati isolati con un elevato grado di purezza (>98%) per precipitazione da acetonitrile.



Schema 3.4. Reazione di addizione di tipo Michael tra **TAB** e **DBD**.

La Tabella 3.1 riporta le rese dei semicarbazoni **8–17**. I dati spettroscopici e le proprietà chimico-fisiche sono in accordo con la struttura descritta nello Schema 3.2. E' stato notato che nel caso delle reazioni tra i **DBD** con **1**, lo spettro ^1H NMR del grezzo di reazione mostrava completa conversione dopo circa un'ora mentre la conversione del derivato morfolinico **2** ha richiesto tempi di reazione più lunghi (da 2 a 8 ore) e in alcuni casi, non è completa. Il derivato piperidinico risulta generalmente molto più reattivo del derivato morfolinico, questo può essere spiegato sulla base

dell'effetto elettron-attrattore dell'atomo di ossigeno presente sul gruppo morfolinico. Tale effetto si riscontra anche sui differenti valori di pKa (pKa morfolina = 16.6, e pKa piperidina = 18.9).^{5[9]} In alcuni casi lo spettro ¹H-NMR del grezzo di reazione ha mostrato la presenza dei segnali dei composti **8–17** insieme a quelli di un prodotto simile nella percentuale relativa di circa il 15–25%.

Tabella 3.1. Semicarbazoni ottenuti per reazione tra 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni **1 e **2**, e diazabutadieni **3–7**.**

R ₂ N	Z	X	Y	Conversione (Rapporto tra i prodotti) ^[a]	Prodotto ^[b] (Resa %)
Piperidinil	OEt	NH ₂	Me	100% (80/20)	8 (77) ^[c]
Piperidinil	OMe	NH ₂	Me	100% (80/20)	9 (70) ^[c]
Piperidinil	OMe	NH ₂	Et	100% (75/25)	10 (74) ^[c]
Piperidinil	NMe ₂	NH ₂	Me	100% (100/0)	11 (96) ^[c]
Piperidinil	NMe ₂	NHPh	Me	100% (100/0)	12 (95) ^[d]
Morfolinil	OEt	NH ₂	Me	82% (83/17)	13 (55) ^[d]
Morfolinil	OMe	NH ₂	Me	100% (85/15)	14 (83) ^[d]
Morfolinil	OMe	NH ₂	Et	100% (80/20)	15 (76) ^[d]
Morfolinil	NMe ₂	NH ₂	Me	100% (100/0)	16 (93) ^[d]
Morfolinil	NMe ₂	NHPh	Me	70% (100/0)	17 (65) ^[d]

[a] Rapporto relativo (%) calcolato dallo spettro ¹H NMR del grezzo di reazione e riferito ai composti principali (**8–17**) rispetto al prodotto secondario. [b] Prodotto isolato per precipitazione. [c] Resa del prodotto precipitato da acetonitrile dal grezzo di reazione. [d] Resa del prodotto pesato ottenuto per separazione tramite colonna cromatografica.

Quando la reazione è stata condotta tra **1**, **2** e 1-cicloes-1-en-1-il-2-(4-nitrofenil)diazene (**18**), nessun prodotto di reazione è stato rilevato tramite spettroscopia NMR o analisi su strato sottile, e dopo 72 ore la decomposizione del derivato **18** è divenuta rilevante. Questo risultato potrebbe dipendere dal fatto che non sono presenti gruppi elettron-attrattori sul carbonio terminale e/o sugli atomi di azoto del sistema eterodienico. Infatti i gruppi COOR o CONMe₂ con il loro effetto elettron-attrattore aumentano la forza elettrofila del carbonio terminale del sistema eterodienico nei diazabutadieni **3–7**. Questa supposizione è avvalorata dall'assenza di reazione anche utilizzando il derivato **19** con il trisalchilamminobenzene **1** (Figura 3.2).

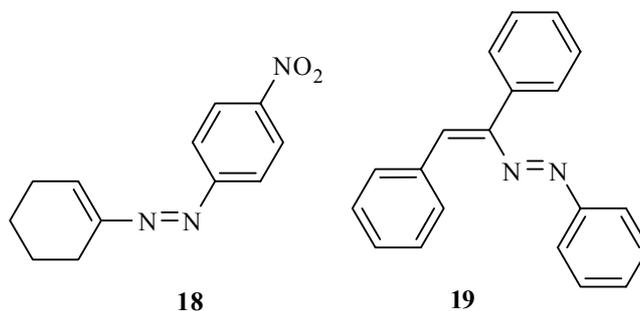


Figura 3.2. Diazabutadieni senza gruppi elettron-attrattori

La possibilità di ottenere addotti di tipo Michael stabili e in condizioni neutre suggeriva che fosse possibile, seguendo la reazione in tubo NMR e a bassa temperatura, caratterizzare l'intermedio di Wheland (**W**) coinvolto in tale reazione, come già accaduto in precedenti lavori.^{6, 7} (**W**, Figura 3.3)

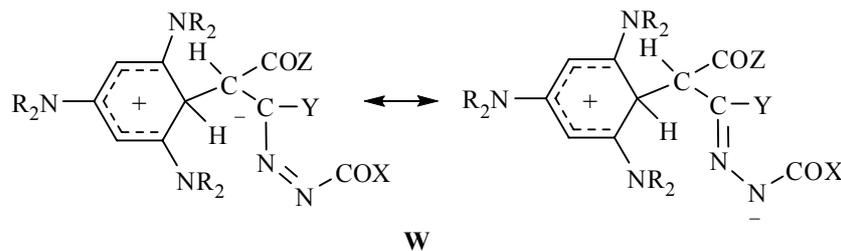


Figura 3.3. Possibili strutture mesomere dell'intermedio di Wheland della reazione tra 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni e diazabutadieni

Le reazioni tra i composti **1**, **2** e il derivato diazabutadienico **3** è stata condotta direttamente in tubo NMR in diversi solventi (CDCl_3 , CD_2Cl_2 , CD_3CN) e a diverse temperature (da -70 a $+25$ °C) ma non è stato possibile avere evidenza della presenza, in quantità rilevabile, del possibile complesso di Wheland (**W**). I soli segnali registrati sono quelli relativi ai reagenti e ai prodotti finali. Nel caso di lunghi tempi di reazione sono stati visti i segnali dei derivati semicarbazonici, insieme a piccole quantità di una forma isomerica e di derivati eterociclici.

Questo fatto può trovare spiegazione nelle seguenti ragioni:

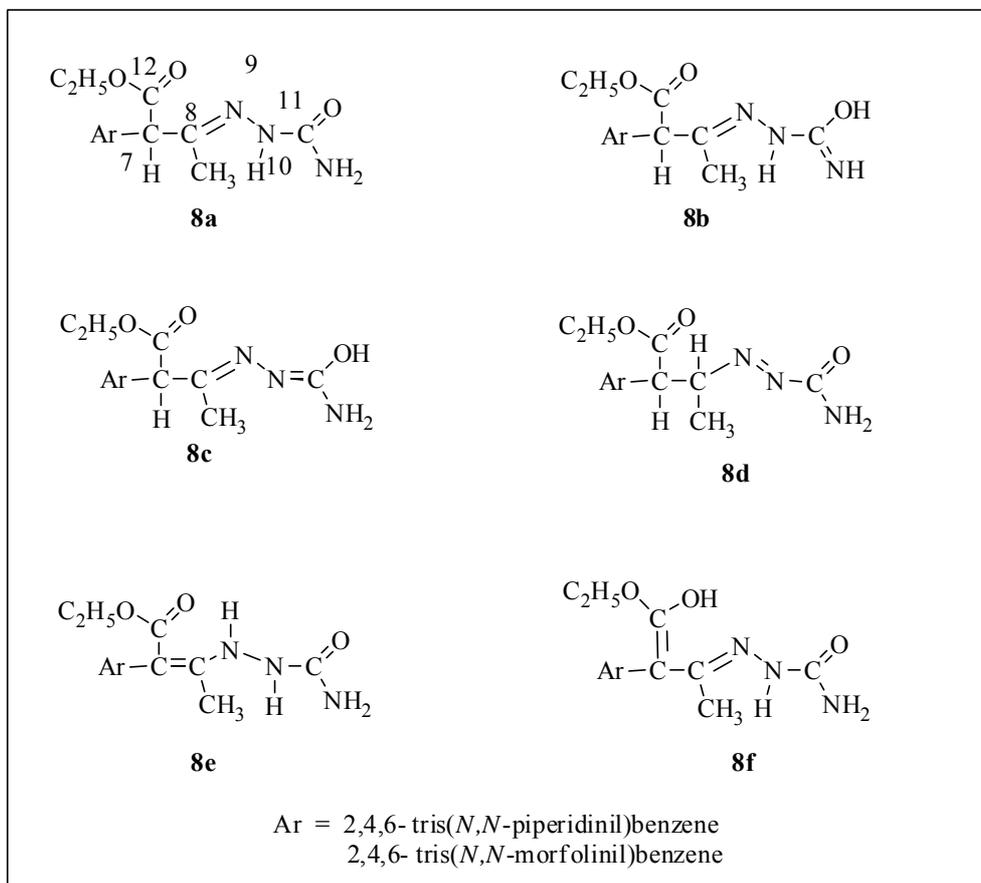
1. Nelle reazioni riportate, mentre la carica positiva è delocalizzata, come in altri esempi di complessi di **W-M** nei quali lo stesso reagente nucleofilo era stato utilizzato, la carica negativa nel **W** che si forma in questa reazione è poco stabilizzata dalla presenza del gruppo diazo, al contrario di quanto osservato per i complessi di **W-M** ottenuti da altre reazioni.^{3a}

2. E' stato osservato in precedenza l'importanza dei processi base catalizzati nella formazione dei prodotti finali da intermedi di Wheland.^{2c} In questo caso lo stesso complesso **W** porta su di sé dei centri basici, come gli azoti presenti sul gruppo eterodienico che sono capaci di estrarre il protone dal carbonio sp^3 , rendendo veloce il processo di riaromatizzazione e quindi ostacolando la formazione del complesso di Wheland in quantità rilevabile.

Gli spettri ^1H NMR registrati in CDCl_3 per i semicarbazoni **8–17** hanno mostrato valori di chemical shift molto simili tra di loro. E' ragionevole, di conseguenza, supporre che **8–17** siano nella stessa forma. In particolare, i singoletti a $\delta = 6.6\text{--}6.7$ ppm sono stati chiaramente assegnati ai 2 protoni equivalenti dell'anello aromatico, indicati come, H-3 e H-5. Il singoletto situato nell'intervallo intorno a $\delta = 5.2\text{--}5.4$ ppm è correlabile al protone in posizione benzilica e adiacente a un gruppo elettron-attrattore, come atteso per il protone indicato come H-7. I protoni legati agli azoti sono stati caratterizzati per aggiunta di D_2O poichè danno uno scambio veloce tra H e D (H/D), mentre il protone legato al C-7 scambia lentamente (in circa 12 ore) confermando il carattere acido per un protone legato in posizione α a un gruppo estereo. Nel caso dei composti **11**, **12**, **16**, e **17**, aventi un gruppo ammidico invece di uno estereo l'H-7 non scambia.

Isomeria dei semicarbazoni 8–17

In linea di principio sono possibili diverse forme tautomere per i composti **8–17**, queste sono qui di seguito descritte (Schema 3.5).



Schema 3.5. Possibili tautomeri del composto 8.

E'importante notare che gli spettri ^1H NMR degli addotti **8–10** e **13–15** registrati immediatamente dopo la loro dissoluzione CDCl_3 hanno mostrato cambiamenti nel tempo. La Figura 3.4 mostra gli spettri ^1H NMR del composto **8** (scelto come esempio) registrati rispettivamente immediatamente dopo dissoluzione CDCl_3 , e dopo circa 2 giorni.

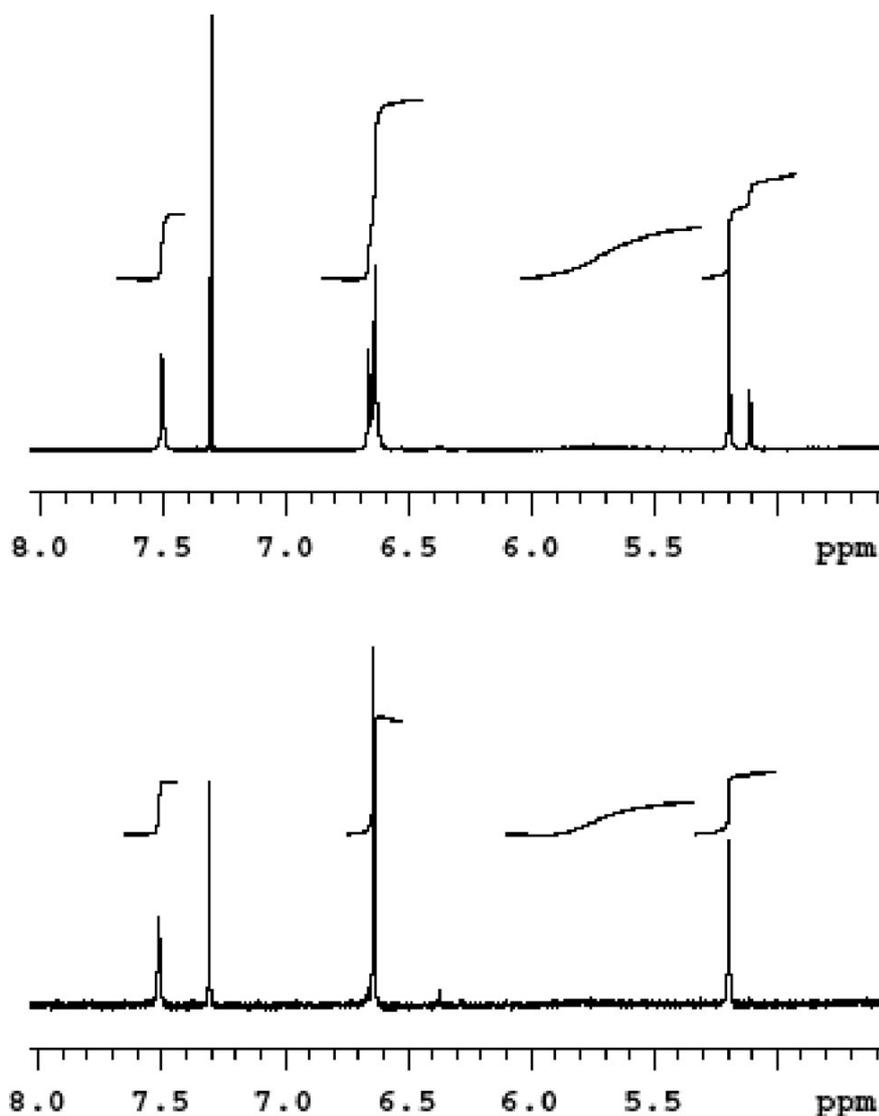


Figura 3.4. Spettro ^1H NMR (intervallo selezionato) del composto **8**.
Sotto: Spettro registrato immediatamente dopo dissoluzione in CDCl_3 .
Sopra: Spettro registrato dopo 2 giorni.

I nuovi segnali che si sono formati e vengono a trovarsi a $\delta = 5.1$ e 6.7 ppm, sono risultati simili a quelli dei derivati semicarbazonici. Inoltre, c'è un nuovo segnale nella regione dei carboni sp^3 a $\delta = 2.37$ ppm che può essere assegnato a un gruppo $-\text{CH}_3$ legato al C-8. Lo spettro di correlazione protone-carbonio (esperimento gHSQC) ha mostrato che il segnale a $\delta = 5.11$ ppm appartiene al protone legato al C-7. Di conseguenza, i nuovi segnali non possono essere attribuiti alla presenza delle forme **8e** e **8f**, le quali non possiedono un protone in posizione 7. La forma **8d** presenta un protone legato al C-8: in questo caso, il protone H-8 avrebbe dovuto dare accoppiamento sia con il gruppo metilico che con il protone legato in posizione 7. L'assenza di segnali con tali accoppiamenti porta a escludere la possibilità di avere tale forma. Ulteriori strutture isomeriche potrebbero essere derivate da fenomeni di protropismo del gruppo amidico (Figura 3.5).

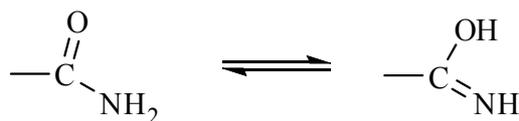


Figura 3.5. Prototropismo del gruppo ammidico.

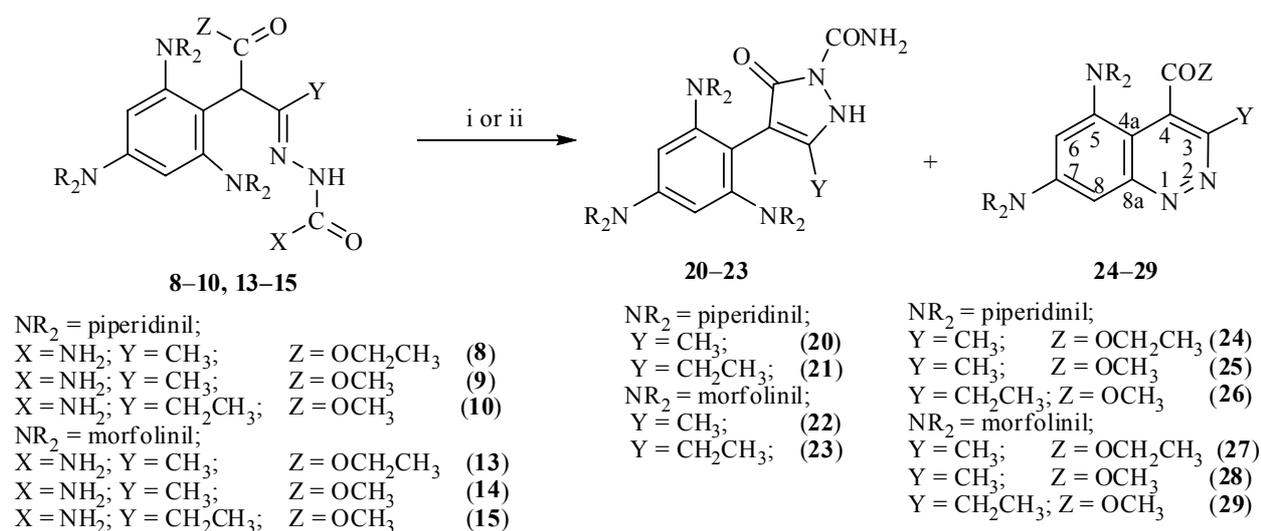
Il prototropismo di **8a** può generare **8b** e **8c**. Tra tutte le forme tautomere, i dati indicano che **8b** e **8c** sono gli unici tautomeri che non possono essere esclusi a priori. La forma **8c** è quella maggiormente in accordo con i nuovi segnali. La struttura **8a**, assegnata all'isomero principale dei composti **8–10** e **13–15**, come mostrato nello Schema 3, essendo in accordo sia con i dati NMR che IR registrati. L'assegnazione dei protoni acidi a gruppi NH o OH, per poter discriminare tra le forme **8b** e **8c**, non è possibile. La maggiore coniugazione elettronica del derivato **8c** rispetto al composto **8b** favorisce la possibilità che si tratti del composto **8c**. In aggiunta, la presenza, nello spettro ^1H NMR di due distinti segnali in rapporto relativo 2:1, che scambiano con D_2O , supporta questa conclusione.

La quantità relativa dei nuovi composti raggiunge, dopo 2 giorni in CDCl_3 , il 15-25% rispetto al derivato semicarbazonicico. I tentativi di modificare il rapporto relativo dei segnali relativi a queste forme isomeriche, attraverso esperimenti NMR in temperatura variabile, modificando la temperatura da -30 a 75°C in CD_3CN , non hanno prodotto risultati significativi. Un'altra possibile attribuzione dei nuovi segnali potrebbe essere correlata anche a isomeria *syn/anti*. L'osservazione di un effetto NOE positivo supporta la possibilità che i nuovi segnali possano essere correlati a un isomero di tipo *syn* del composto **8** anche se il mancato effetto della variazione di temperatura riduce questa possibilità. Equilibri di auto-associazione, che si possono instaurare in derivati in cui sono presenti gruppi ammidici,⁸ possono dare luogo alla formazione di dimeri che complicano ulteriormente il comportamento dei composti semicarbazonicici qui descritto. Questi equilibri risentono della temperatura e un suo aumento dovrebbe ridurre il processo di auto-associazione, però i dati raccolti non mostrano evidenze di un simile processo. Il processo sembra essere influenzato dal tipo di solvente in quanto gli spettri ^1H NMR registrati in DMSO-d_6 mostrano la presenza di un unico prodotto.

Gli addotti di Michael **11**, **12**, **16**, e **17**, che hanno come sostituente un gruppo $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ legato al carbonio terminale del sistema eterodienico, non hanno mostrato evidenza della formazione di tali isomeri.

Reazioni di ciclizzazione dei derivati semicarbazonicici 8-17

I composti **8–10** e **13–15**, in presenza di metilato sodico danno luogo a reazioni di ciclizzazione che producono derivati pirazolonici **20–23** e cinnolinici **24–29** in diversi rapporti, dipendenti dal solvente utilizzato (Schema 3.6). I due prodotti di reazione sono stati facilmente separati tramite colonna cromatografia e completamente caratterizzati. I dati spettroscopici raccolti sono in accordo con le strutture mostrate qui di seguito:



i: CH₃ONa/THF: **20–23** (7–50%), **24–29** (93–50%)

ii: CH₃ONa/CH₃OH: **20–23** (95–50%), **24–29** (5–50%)

Schema 3.6. Reazioni di ciclizzazione dei composti 8–10 e 13–15.

La formazione, in condizioni basiche, dei pirazoloni è stata osservata a partire da addotti simili,^{9a-c} mentre quella dei derivati cinnolinici è nuova e completamente inaspettata, poichè in quest'ultimo caso la chiusura del ciclo implica una sostituzione nucleofila intramolecolare sull'anello aromatico con uscita di un gruppo morfolinico (o piperidinico). I dati ottenuti mostrano che le rese, assoluta e relativa, di pirazoloni e cinnoline dipendono dalle condizioni utilizzate e dalla struttura del semicarbazone di partenza.

Formazione di pirazoloni come prodotto principale

Pirazoloni

Si tratta di anelli a 5 termini contenenti un gruppo diazenico e un carbonile (Figura 3.6).

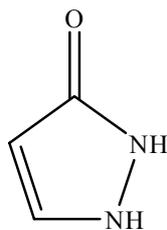
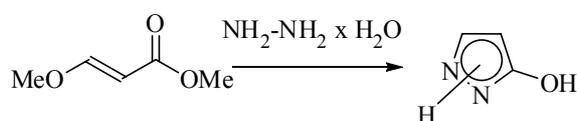


Figura 3.6. Pirazolone

Può essere preparato a partire da idrazina e metil-2-metossiacrilato (Schema 3.7). Si tratta di una sintesi ad uno stadio e fornisce il derivato pirazolonico in buone rese.¹⁰



Schema 3.7. Formazione di un derivato pirazolonico.

I derivati pirazolonici inoltre possono dare forme tautomere grazie all'effetto prototropico tra azoto e ossigeno. La forma predominante sembra dipendere dalla natura dei sostituenti presenti e dal tipo di solvente utilizzato.

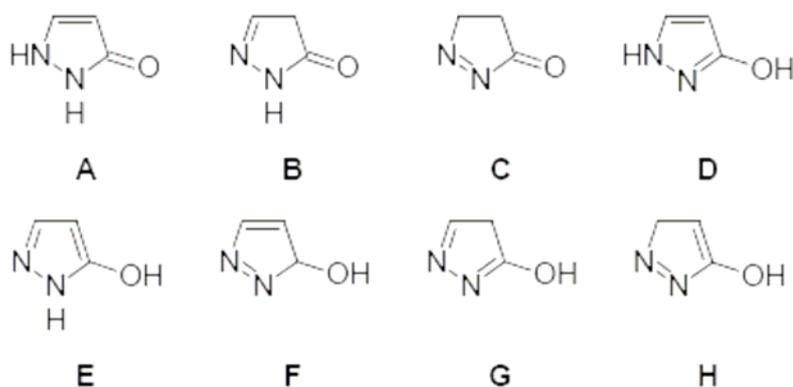


Figura 3.7. Possibili forme tautomere del pirazolone

Gli eterocicli che contengono nuclei di tipo pirazolonico possono avere interessanti attività biologica: antitumorale, antibatterica, antifungina, antipiretica e anti-infiammatoria.^{11,12} Possono inoltre, essere utilizzati come materiale di partenza per la sintesi di altri importanti derivati come le isoquinoline,¹³ per questo costituiscono un'interessante prodotto di reazione.

La reazione

I semicarbazoni **8–10** e **13–15** disciolti in metanolo in presenza di un equivalente di metilato sodico ciclizzano a pirazoloni **20–23** (vedi Tabella 3.2).

Tabella 3.2. Rese dei derivati pirazolonici nella reazione di ciclizzazione in metanolo

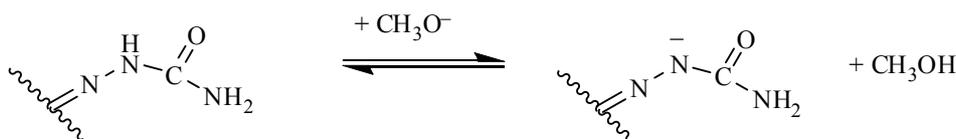
Composto partenza	Z	Y	Conv. ^[a]	Pirazolone vs. Cinnolina (Rapporto %) ^[a]		Pirazolone (Resa %) ^[b]
8	OEt	Me	100%	20 (73)	24 (27)	20 (70)
9	OMe	Me	100%	20 (80)	25 (20)	20 (77)
10	OMe	Et	100%	21 (95)	26 (5)	21 (92)
13	OEt	Me	95%	22 (50)	27 (50)	22 (40) ^[c]
14	OMe	Me	50%	22 (50)	28 (50)	22 (25) ^[c]
15	OMe	Et	95%	23 (62)	29 (38)	23 (55) ^[c]

[a] Calcolata da spettri ¹H NMR del grezzo di reazione. [b] Resa del prodotto puro pesato dopo separazione cromatografica. [c]. Bassa resa dovuta a incompleta conversione causata da scarsa solubilità del prodotto di partenza.

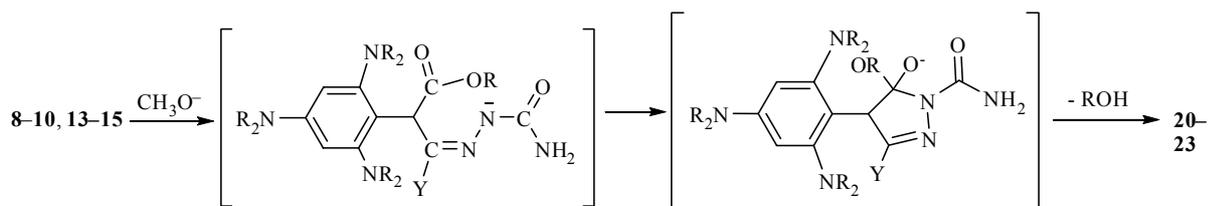
I derivati piperidinici (**8–10**) e morfolinici (**15**) hanno dato come prodotti principali i pirazoloni **20**, **21**, e **23** mentre l'addotto morfolinico **22** è stato ottenuto in quantità equimolare rispetto ai derivati cinnolinici **27** e **28**. Ovviamente lo stesso pirazolone **20** è stato ottenuto da **8** e **9**, come **22** è ottenibile da **13** e **14**.

La presenza di due differenti sistemi eterociclici è stata chiaramente rivelata dagli spettri ¹H-NMR del grezzo di reazione che hanno mostrato due segnali, di intensità relativa 1:1 nella regione dei C-H aromatici ($\delta = 7.3\text{--}7.6$ ppm in CDCl₃), attribuibile al derivato cinnolinico, e un singoletto a $\delta = 6.41\text{--}6.46$ ppm, appartenente agli atomi di idrogeno dell'anello aromatico del derivato pirazolonico.

L'importanza della presenza della base nella reazione di ciclizzazione, che conduce alla formazione dei derivati pirazolonici, può essere spiegata attraverso la formazione di un centro nucleofilo su un azoto, per strappo del protone in posizione α al gruppo ammidico (Schema 3.8), seguita da chiusura dell'anello attraverso una reazione di sostituzione nucleofila sul gruppo estereo (Schema 3.9).

**Schema 3.8. formazione del centro reattivo**

Comunque, basse quantità di pirazoloni si formano anche per eluizione con metanolo in colonna cromatografia di gel di silice, in assenza di catalisi basica e anche in THF, tramite un processo molto lento e largamente incompleto. Questo può essere facilmente spiegato considerando che sono presenti sulla molecola dei centri basici, capaci di favorire l'estrazione del protone, e di conseguenza la chiusura dell'anello. La reazione di ciclizzazione è quindi largamente aiutata dalla presenza di basi forti come il metilato di sodio.



Schema 3.9. Possibile meccanismo di ciclizzazione per la formazione di pirazoloni

I composti **11**, **12**, **16**, e **17** ($Z = \text{NMe}_2$) non hanno dato reazione di ciclizzazione, probabilmente perchè il carbonile del gruppo ammidico è meno attivato agli attacchi nucleofili rispetto ad un gruppo estereo. Oltretutto il protone in posizione α al gruppo ammidico ($\text{CON}(\text{Me})_2$) dei composti **11**, **12**, **16**, e **17**, è meno acido di quello del gruppo estereo e quindi non è facilmente estraibile come nel caso della formazione di derivati pirazolonici **20–23** dai rispettivi derivati esterei. L'estrazione di questo protone è infatti considerato un passaggio chiave nella reazione di ciclizzazione di analoghi addotti di Michael.

Formazione di cinnoline come prodotto principale

Cinnoline

Si tratta di composti contenenti un benzene condensato con un anello piridazinico in posizione 3,4 e denominati anche benzo[*c*]piridazine:

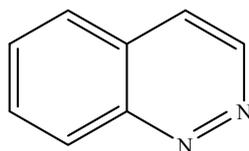
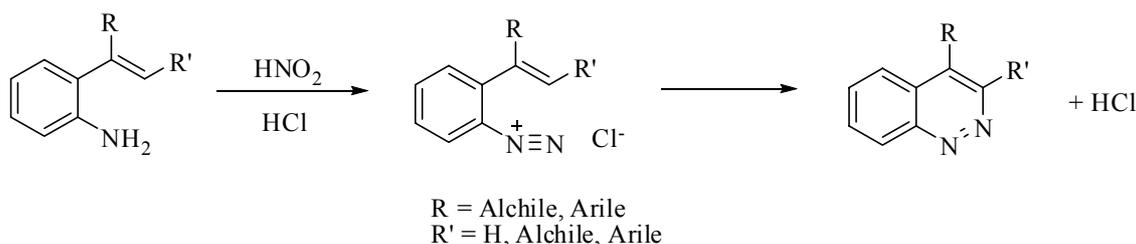


Figura 3.8. Cinnolina o benzopiridazina

Il metodo classico di preparazione prevede la reazione di ciclizzazione di composti diarildiazonio che possiedono un gruppo insaturo in posizione orto al diazo gruppo.¹⁴

Ad esempio possono essere preparati per ciclizzazione intramolecolare di sali di diazonio ottenuti per diazotazione dei 2-amminofeniletleni noti anche come *o*-amminostireni. (Schema 3.10)



Schema 3.10. Reazione di sintesi classica di derivati cinnolinici

La reazione avviene per attacco elettrofilo del gruppo diazonio al doppio legame etilenico. La cinnolina non sostituita si prepara per decarbossilazione dell'acido cinnolin-4-carbossilico.

Le cinnoline sono sintetizzate anche per ciclizzazione di *o*-alogeno- α -idrazonoacetofenoni o substrati simili^{15, 16} attraverso la formazione di un legame N-1-C-8a. La reazione procede *via* S_NAr intramolecolare con sostituzione dell'alogeno. Questi eterocicli trovano applicazione in campo agricolo, biologico e farmaceutico. Alcuni derivati presentano attività anti-infiammatoria e antibiotica per questo costituiscono un importante target di sintesi.

La reazione

I semicarbazoni **8–10** e **13–15** posti in THF con 2 equivalenti di metilato di sodio sotto agitazione hanno prodotto i derivati pirazolonici e cinnolinici in differente rapporto da quello ottenuto in metanolo (Tabella 3.2).

Il cambio di solvente ha permesso di guidare il cammino di reazione preferenziale verso la formazione dei composti di tipo cinnolinico, che è divenuto praticamente esclusiva nel caso del composto di partenza **9** (Tabella 3.3).

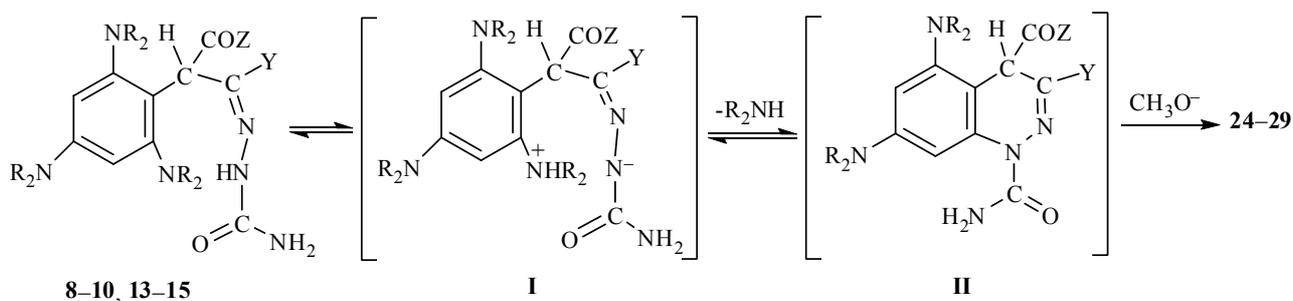
Tabella 3.3. Cinnoline ottenute dai semicarbazoni per reazione di ciclizzazione in THF

Composti	Z	Y	Conv. ^[a]	Cinnolina vs. Pirazolone (Rapporto %) ^[a]		Cinnolina (resa %) ^[b]
8	OEt	Me	100%	24 (75)	20 (25)	24 (72)
9	OMe	Me	95%	25 (93)	20 (7)	25 (90)
10	OMe	Et	100%	26 (55)	21 (45)	26 (46)
13	OEt	Me	67%	27 (85)	22 (15)	27 (55) ^[c]
14	OMe	Me	100%	28 (58)	22 (42)	28 (41)
15	OMe	Et	85%	29 (69)	23 (31)	29 (46) ^[c]

[a] Calcolata da spettri ¹H NMR del grezzo di reazione. [b] Resa del prodotto puro pesato dopo separazione cromatografica. [c] Bassa resa dovuta a incompleta conversione causata da scarsa solubilità del prodotto di partenza.

Per valutare l'effetto della forza della base alcune reazioni sono state condotte in THF ma variando la base utilizzata. Il composto **8** ha mostrato la formazione degli stessi prodotti nel medesimo rapporto utilizzando 2 equivalenti di NaOH (acq.) 0.1 M, invece del metilato sodico, mentre utilizzando DABCO la conversione è stata bassa e i prodotti di ciclizzazione erano presenti solo in tracce. In THF in assenza di base, la reazione di ciclizzazione del composto **15** è stata molto lenta (50% di conversione in 11 giorni) e il solo derivato ottenuto è stato quello pirazolonico.

Conducendo la reazione tra il composto **10** e metilato sodico in CD₃CN e monitorandola tramite spettroscopia ¹H NMR si è vista la comparsa dei segnali relativi ai prodotti di ciclizzazione **21** e **26** in rapporto di circa 4:6. Questo indica che le due tipologie di chiusura sono in competizione e la formazione preferenziale di un anello a cinque o sei termini dipende dal solvente usato: in solventi maggiormente associanti, come THF e CH₃CN predomina la formazione delle cinnoline (Schema 3.11).



Schema 3.11. Possibile meccanismo di ciclizzazione

L'inaspettata formazione dei derivati cinnolinici rappresenta un interessante e nuovo punto di vista sintetico, poiché sono stati ottenuti in condizioni blande e con rese soddisfacenti.

La presenza di un estere in posizione 4 dei derivati cinnolinici **24–29** rende inoltre possibile sintetizzare ulteriori derivati che possono avere interesse biologico.

Il meccanismo di formazione delle cinnoline (Schema 3.11) coinvolge un'ammina secondaria (piperidina o morfolina) come gruppo uscente. La sostituzione di ammine nelle reazioni di sostituzione nucleofila aromatica è stato scarsamente investigato ed è stato riportato avvenire su substrati aromatici aventi sostituenti elettron-attrattori.¹⁷ In questo caso invece non sono presenti sostituenti elettron-attrattori ma elettron-donatori, quindi questo tipo di reazione appare come del tutto inusuale.

Lo stadio determinante per la formazione del nuovo anello sembra essere quello di riaromatizzazione, infatti la chiusura dell'anello e l'uscita del gruppo amminico sono possibili solo se il protone legato all'azoto ureidico si va a legare all'azoto del gruppo dialchilammino, in modo da facilitare la successiva perdita dell'ammina neutra dall'intermedio **I**. La possibilità di avere la formazione di un intermedio, indicato come **I**, in cui i gruppi uscente, ed entrante, si trovano vicini e abbiano su di sé cariche opposte facilita la chiusura dell'anello a sei termini. Dopo la chiusura del ciclo, il metilato sodico provvede alla reazione di riaromatizzazione dell'anello eterociclico. Come nel caso dei pirazoloni, le cinnoline non si formano a partire dai derivati semicarbazonici aventi come sostituenti il gruppo CON(CH₃)₂ invece del gruppo estereo. Questo può essere spiegato considerando che il protone in H-7 non è sufficientemente acido da poter essere strappato e quindi

dare reazione di riaromatizzazione. Purtroppo non si sono avute evidenze spettroscopiche della formazione di tali composti intermedi.

Analisi Strutturale tramite esperimenti NMR dei composti ottenuti dalle varie reazioni in studio

I composti sintetizzati contengono dei gruppi ingombranti, come i sostituenti piperidinici o morfolinici, questi possono rendere la molecola piuttosto rigida. Questa ipotesi è stata confermata nei fatti dagli spettri ^1H NMR dei composti **8**, **13**, **24**, e **27** in cui sono presenti due segnali, uno per ognuno degli idrogeni metilenici del gruppo etossile. Questo indica che i due idrogeni metilenici non sono magneticamente equivalenti, ciò è probabilmente dovuto all'impedimento nella rotazione del gruppo estereo, causato da effetti di prossimità con i gruppi dialchilamminici. Questo effetto è evidente anche nel caso dei derivati cinnolinici per i segnali metilenici dei sostituenti morfolinici o piperidinici, che appaiono come segnali allargati sia negli spettri ^1H che ^{13}C NMR. Il fenomeno registrato ha suggerito di provare ad effettuare esperimenti di NMR dinamico a diverse temperature sul derivato cinnolinico **27**, scelto come esempio. Aumentando la temperatura di una soluzione in DMSO- d_6 del composto **7** da 25 a 115 °C si è avuta la coalescenza dei due segnali metilenici in un unico segnale allargato e quindi il loro graduale cambiamento verso un unico segnale: quartetto ben risolto, centrato a $\delta = 4.50$ ppm, con una costante di accoppiamento con il gruppo metilico adiacente di 7.0 Hz. Basandosi sull'equazione di Eyring,¹⁸ i dati ottenuti hanno permesso di calcolare l'energia di barriera del processo in $G^\ddagger = (15.4 \pm 0.2)$ Kcal mol⁻¹, valore tipico per simili ingombri conformazionali.¹⁹ E' ragionevole supporre che questo fenomeno coinvolga tutti i composti **8–17** e **20–29**, ma sia maggiormente evidente per i composti che hanno il sostituito etossilico sul gruppo estereo.

Conclusioni

La reazione tra i supernucleofili e gli 1,2-diaza-1,3-butadieni ha fornito i corrispondenti addotti 1,4 per reazione di addizione di Michael non catalizzata. Questi addotti in condizioni basiche hanno portato alla formazione di pirazoloni e cinnoline. Questi due derivati eterociclici si sono formati contemporaneamente con la prevalenza di uno o dell'altro a seconda del solvente utilizzato. La formazione dei pirazoloni come prodotti principali è avvenuta in metanolo mentre l'inaspettata formazione degli anelli cinnolinici ha prevalso in THF, un solvente maggiormente associante rispetto al metanolo, mediante una reazione di sostituzione nucleofila aromatica intramolecolare, che coinvolge l'uscita di un gruppo dialchilamminico e rappresenta una nuova via di sintesi dei derivati cinnolinici.

Parte Sperimentale

Note Generali

Gli Spettri NMR sono stati registrati tramite spettrometri Varian Gemini 300, o Mercury 400 operanti rispettivamente a 300, o 400 MHz (per ^1H NMR) o 75.36, o 100.56 MHz (per ^{13}C NMR). La molteplicità dei segnali al ^{13}C è stata stabilita attraverso esperimenti di tipo DEPT. I chemical shift per gli spettri ^1H NMR in CDCl_3 sono riferiti al segnale relativo al TMS, mentre negli altri casi i chemical shift sono riferiti al solvente [($\delta=77.0$ ppm per ^{13}C in CDCl_3), ($\delta=3.31$ e 49.0 ppm rispettivamente per ^1H e ^{13}C in CD_3OD), ($\delta=2.0$ e 0.3 ppm rispettivamente per ^1H e ^{13}C in CD_3CN), ($\delta=2.49$ e 39.5 ppm rispettivamente per ^1H e ^{13}C , in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)]; le costanti di accoppiamento (J) sono date in Hertz. Tutti i segnali attribuiti a protoni di tipo NH scompaiono per aggiunta di D_2O . Gli esperimenti gHSQC e NOE sono stati condotti tramite uno spettrometro Varian Inova 600.

Gli spettri ESI-MS sono stati ottenuti con un WATERS 2Q 4000. Gli spettri di massa sono stati registrati con un voltaggio di ionizzazione di 70 eV.

I punti di fusione sono stati determinati tramite un apparato Büchi 535 con capillari aperti e non sono stati corretti.

Fogli di gel di silice supportati su alluminio sono stati utilizzati per effettuare cromatografia su strato sottile (TLC) a scopo analitico mentre gel di silice (230-400 mesh) è stato impiegato per cromatografia flash (FC).

Gli spettri IR. sono stati registrati con uno spettrofotometro Perkin-Elmer mod. 1600 FT-IR in soluzioni di CHCl_3 . Gli spettri IR dei composti **8–10** e **13–15** contengono i tipici segnali sia del gruppo estereo ($\sim 1830\text{ cm}^{-1}$) che del gruppo ammidico (~ 1692 e 1599 cm^{-1}); I composti **11**, **12**, **16**, **17** e **20–23** mostrano i tipici segnali appartenenti ad entrambi i gruppi ammidici. Le cinnoline **24–29** mostrano i seguenti segnali IR (~ 1729 , 1609 , 1540 , 1435 , 1380 , 1255 , 1150 cm^{-1}). Gli esperimenti NOE hanno mostrato una configurazione di tipo *E* per il composto **8**.

Il metilato di sodio e i solventi utilizzati sono prodotti disponibili commercialmente, i reagenti **1** e **2** sono stati sintetizzati come riportato nel capitolo precedente e in letteratura,^{6a} **DBD 3**,²⁰ **4**,²¹ **6**,²² **7**, **18**,²³ e **19** sono stati sintetizzati in accordo con le procedure già riportate² come miscele *E/Z* in rapporto relativo variabile, dipendente dalla struttura.

Dati spettroscopici e chimico-fisici 1,2-diaza-1,3-butadieni 5-7

Metil 3-[(amminocarbonil)diazenil]pent-2-enoato (**5**):

aspetto: solido rosso;

p.f.: 77–78 °C;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ=1.03 (t, 3H, *J*=7.6 Hz), 2.88 (q, 2H, *J*=7.6 Hz), 3.84 (s, 3H), 6.35 (bs, 1H, scambio), 6.51(bs, 1H, scambio), 6.86 (s, 1H) ppm;

¹³C NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ=12.3, 18.1, 52.0, 131.0, 161.7, 165.8, 168.1 ppm;

IR (CD₂Cl₂): ν= 3511, 3399, 1742, 1642, 1578, 1436, 1210, 896 cm⁻¹;

ES⁺: (m/z) = 186 [M + H]⁺, 208 [M + Na];

analisi elementare calc (%) per C₇H₁₁N₃O₃ (185.2): C 45.40, H 5.99; N, 22.69; trovato: C 45.37; H 6.01; N, 22.67.

2-[3-(Dimetilammino)-1-etil-3-ossoprop-1-en-1-il]diazenecarbossiammide (6):

aspetto: solido arancione;

p.f.: 119 °C;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ=1.98 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 6.62 (bs, 1H, scambio), 6.86 (bs, 1H, scambio.), 7.32 (s, 1H) ppm;

¹³C NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ=11.3, 34.7, 37.5, 137.9, 157.5, 162.3, 165.8 ppm;

IR (CDCl₃): ν= 3944, 3690, 3513, 3400, 1737, 1648, 1630, 1421, 1262, 896 cm⁻¹;

ES⁺: (m/z) = 185 [M + H]⁺, 207 [M + Na];

analisi elementare calc (%) per C₇H₁₂N₄O₂ (184.2): C 45.64; H 6.57; N 30.42; trovato: C 45.59, H 6.59; N 30.40.

2-[3-(Dimetilammino)-1-etil-3-ossoprop-1-en-1-il]-*N*-fenildiazenecarbossiammide (7):

aspetto: solido arancione;

p.f.: 144 °C;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ=2.07 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 7.19 (t, 1H, *J*=7.2 Hz), 7.37 (s, 1H), 7.40 (d, 2H, *J*=8.4 Hz), 7.73 (d, 2H, *J*=8.4 Hz), 8.68 (bs., 1H, scambio.) ppm;

¹³C NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ=11.5, 34.8, 37.5, 119.6, 125.2, 129.2, 136.8, 138.2, 157.4, 157.8, 165.8 ppm;

IR (CDCl₃): ν= 3620, 1730, 1648, 1627, 1526, 1480, 1213, 1046, 929 cm⁻¹;

ES⁺: (m/z) = 283 [M + Na];

analisi elementare calc (%) per C₁₃H₁₆N₄O₂ (260.3): C 59.99; H 6.20; N 21.52; trovata: C 59.95; H 6.21; N 21.49

Preparazione dei derivati semicarbazonici 8-17. Prima Procedura Il derivato 1,2-diaza-1,3-butadienico **3** (o **4-7**, 0.150 mmol) è stato aggiunto a una soluzione di **TAB 1** (o **2**) (0.150 mmol in 2 mL di CHCl₃) a temperatura ambiente mantenuta sotto agitazione magnetica fino a vedere la completa scomparsa del colore rosso dalla miscela di reazione (da 1 a 8 ore). La soluzione è stata concentrata a pressione ridotta. L'aggiunta di 2-3 mL di CH₃CN al grezzo di reazione ha causato la precipitazione dei composti **8-17** (grado di purezza >98%), che sono stati raccolti per filtrazione e analizzati tramite spettroscopia di massa, ¹H e ¹³C NMR. Piccole quantità dei composti **8-17** sono rimaste nelle acque madri insieme all'eventuale prodotto isomerico o qualche volta con i composti di partenza non reagiti. Tutti i tentativi di separare i vari prodotti di reazione tramite colonna cromatografica su gel di silice (eluizione a gradiente: Et₂O/CH₃OH da 0 al 100% v/v) hanno diminuito le rese negli addotti principali poiché, dopo eluizione con solo metanolo si ha formazione di quantità variabili del prodotto di ciclizzazione pirazolonico (10-20% di resa). **Seconda Procedura:** Questa procedura sfrutta la bassa solubilità in CH₃CN dei composti **8-17** permettendo di semplificare il processo quindi aumentando la quantità di addotto recuperata. In questo caso quantità equimolari dei composti **1** e **DBD 3-7** sono state sciolte nel minimo volume di CH₃CN e la miscela di reazione è stata mantenuta sotto agitazione magnetica, a temperatura ambiente per 1-2 ore. I composti **8-12** sono precipitati puri dalla miscela di reazione e sono stati recuperati per filtrazione in rese più elevate di quelle ottenute tramite la prima procedura. Questo metodo non può essere applicato al derivato morfolinico a causa della scarsissima solubilità del composto **2** in acetonitrile.

Etil-3-[(amminocarbonil)idrazono]-2-(2,4,6-tripiperidin-1-ilfenil)butanoato (8):

aspetto: solido giallo pallido;

resa: 77 %;

p.f. 121-122 °C;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 1.25 (t, 3 H, *J*=7.1 Hz), 1.40-1.76 (m, 18 H), 1.86 (s, 3 H), 2.50-2.90 (m, 8 H), 3.00-3.18 (m, 4 H), 4.16 (q, 1 H *J*=7.1 Hz), 4.21 (q, 1 H *J*=7.1 Hz), 4.50-4.95 (bs, 1 H, *NH*), 5.20 (s, 1 H), 5.45-6.00 (bs, 1 H, *NH*), 6.64 (s, 2 H), 7.64 (bs, 1 H, *NH*) ppm;

¹³C NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ=14.3 (CH₃), 15.5 (CH₃), 24.2 (CH₂), 24.3 (CH₂), 25.9 (CH₂), 26.3 (CH₂), 50.5 (CH₂), 52.8 (CH), 54.9 (CH₂), 60.2 (CH₂), 107.4 (CH), 121.4, 149.4, 152.5, 154.5, 157.3, 172.1 ppm;

ES⁺: (m/z): 513 [M + H]⁺;

analisi elementare calc (%) per C₂₈H₄₄N₆O₃ (512.7): C 65.60; H 8.65; N 16.39; trovato: C 65.50; H, 8.68; N, 16.35.

Metil-3-[(amminocarbonil)idrazono]-2-(2,4,6-tripiperidin-1-ilfenil)butanoato (9):

aspetto: solido giallo pallido;

resa: 70 %;

p.f. 161–162 °C;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ=1.45–1.65 (m, 12 H), 1.65–1.78 (m, 6 H), 1.90 (s, 3 H), 2.55–2.90 (m, 8 H), 3.10–3.20 (m, 4 H), 3.71 (s, 3 H), 4.20–4.95 (bs, 1 H, *NH*), 5.21 (s, 1 H), 5.40–5.90 (bs, 1 H, *NH*), 6.64 (s, 2 H), 7.44 (bs, 1 H, *NH*) ppm;

¹³C NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ=15.5 (CH₃), 24.2 (CH₂), 24.3(CH₂), 25.9 (CH₂), 26.3 (CH₂), 50.5 (CH₂), 51.4 (CH), 52.4 (CH₃), 54.7 (CH₂), 107.5 (CH), 121.5, 149.1, 152.6, 154.4, 157.0, 172.6 ppm;

ES⁺: (m/z): 499 [M + H]⁺;

analisi elementare calc (%) per C₂₇H₄₂N₆O₃ (498.7): C, 65.03; H, 8.49; N, 16.85; trovato: C 64.97, H 8.51; N, 16.87.

Metil-3-[(amminocarbonil)idrazono]-2-(2,4,6-tripiperidin-1-ilfenil)pentanoato (10):

aspetto: solido verde pallido;

resa: 74 %;

p.f. 152–153 °C;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 1.09 (t, 3 H, *J*=7.5 Hz), 1.45–1.65 (m, 12 H), 1.65–1.80 (m, 6 H), 2.15–2.30 (dq, 1 H, *J*=7.5 Hz), 2.37–2.51 (dq, 1 H, *J*=7.5 Hz), 2.51–2.90 (m, 8 H), 3.08–3.18 (m, 4 H), 3.70 (s, 3 H), 4.45–4.80 (bs, 1 H, *NH*), 5.29 (s, 1 H), 5.45–5.80 (bs, 1 H, *NH*), 6.65 (s, 2 H), 7.72 (bs, 1 H, *NH*) ppm;

¹³C-NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ=9.6 (CH₃), 22.2 (CH₂), 24.2 (CH₂), 24.3 (CH₂), 25.9(CH₂), 26.2 (CH₂) 50.0 (CH₃), 50.5 (CH₂), 51.3 (CH), 54.8 (CH₂), 107.7 (CH), 121.9, 152.5, 153.4, 154.3, 157.3, 172.8 ppm;

ES⁺: (m/z): 513 [M + H]⁺;

analisi elementare calc (%) per C₂₈H₄₄N₆O₃ (512.7): C, 65.60; H, 8.65; N, 16.39; trovato: C 65.56, H 8.67; N, 16.35.

3-[(Amminocarbonil)idrazono]-*N,N*-dimetil-2-(2,4,6-tripiperidin-1-ilfenil)butanammide (11):

aspetto :solido bianco;

resa: 96 %;

p.f. 197–207 °C (dec.);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS) δ = 1.35–1.62 (m, 12 H), 1.63–1.79 (m, 6 H), 1.84 (s, 3 H) 2.35–2.70 (m, 8 H), 2.81 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 3.09–3.18 (m, 4 H), 4.40–4.80 (bs, 1 H, *NH*), 5.38 (s, 1 H), 5.62–6.02 (bs, 1 H, *NH*), 6.64 (s, 2 H), 7.48 (bs, 1 H, *NH*) ppm;

¹³C NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 15.7 (CH₃), 24.2 (CH₂), 24.3 (CH₂), 25.9(CH₂), 26.3 (CH₂), 35.6 (CH₃), 37.2 (CH₃), 50.5 (CH₂), 51.6 (CH), 54.9 (CH₂), 107.5 (CH), 122.1, 150.4, 152.4, 154.4, 157.2, 171.5 ppm;

ES⁺: (m/z): 512 [M + H]⁺;

analisi elementare calc (%) per C₂₈H₄₅N₇O₂ (511.7): C 65.72; H 8.86; N 19.16; trovato: C 65.69; H 8.88; N, 19.12.

3-[(Anilincarbonil)idrazono]-*N,N*-dimetil-2-(2,4,6-tripiperidin-1-ilfenil)butanammide (12):

aspetto :solido bianco;

resa: 95 %;

p.f. 149–150 °C;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ =1.46–1.65 (m, 12 H), 1.68–1.81 (m, 6 H), 1.95 (s, 3 H), 2.40–3.10 (m, 8 H), 2.77 (s, 3 H), 2.98 (s, 3 H), 3.14–3.21 (m, 4 H), 5.38 (s, 1 H), 6.70 (s, 2 H), 6.96–7.03 (m, 1 H), 7.20–7.32 (m, 4 H), 7.51 (bs, 1 H, *NH*), 7.88 (bs, 1 H, *NH*) ppm;

¹³C NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ =16.3 (CH₃), 24.3 (CH₂), 24.5 (CH₂), 26.0 (CH₂), 26.4 (CH₂), 35.7 (CH₃), 37.3 (CH₃), 50.5 (CH₂), 51.9 (CH), 54.9 (CH₂), 107.7, 118.6, 122.5, 122.7, 128.8, 138.4, 150.6, 152.5, 153.3, 154.2, 171.3 ppm;

ES⁺: (m/z): 588 [M + H]⁺;

analisi elementare calc (%) per C₃₄H₄₉N₇O₂ (587.8): C 69.47, H 8.40; N 16.68; trovato: C 69.50; H 8.43; N, 16.64.

Etil-3-[(amminocarbonil)idrazono]-2-(2,4,6-trimorfolin-4-ilfenil)butanoato (13):

aspetto : solido giallo pallido;

resa: 55 %;

p.f. 150–165 °C (dec.);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ=1.26 (t, 3 H, *J*=7.2 Hz), 1.93 (s, 3 H), 2.74–2.88 (m, 8 H), 3.12–3.20 (m, 4 H), 3.61–3.93 (m, 12 H), 4.15 (q, 1 H, *J*=7.2 Hz), 4.21 (q, 1 H, *J*=7.2 Hz), 5.10–5.40 (bs, 1 H, *NH*), 5.24 (s, 1 H), 5.40–5.70 (bs, 1 H, *NH*), 6.66 (s, 2 H), 8.52 (bs, 1 H, *NH*) ppm;

¹³C NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ=14.3 (CH₃), 16.2 (CH₃), 48.9 (CH₂), 49.9 (CH₂), 53.5 (CH), 60.5 (CH₂), 66.8 (CH₂), 67.2 (CH₂), 107.1 (CH), 122.4, 148.9, 151.9, 153.2, 157.1, 171.8 ppm;

ES⁺: (m/z): 519 [M + H]⁺;

analisi elementare calc (%) per C₂₅H₃₈N₆O₆ (518.6): C 57.90; H 7.39; N 16.21; trovato: C 57.83; H 7.42; N, 16.15.

Metil-3-[(amminocarbonil)idrazono]-2-(2,4,6-trimorfolin-4-ilfenil)butanoato (14):

aspetto : solido giallo pallido;

resa: 83 %;

p.f. 166–167 °C;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 1.95 (s, 3 H), 2.68–2.92 (m, 8 H), 3.11–3.22 (m, 4 H), 3.52–3.80 (m, 8 H), 3.71 (s, 3 H), 3.80–3.92 (m, 4 H), 4.45–4.85 (bs, 1 H, *NH*), 5.26 (s, 1 H), 5.30–5.70 (bs, 1 H, *NH*), 6.67 (s, 2 H), 7.73 (bs, 1 H, *NH*) ppm;

¹³C NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 16.2 (CH₃), 48.9 (CH₂), 51.6 (CH), 52.3 (CH₃), 53.5 (CH₂), 66.8 (CH₂), 67.1 (CH₂), 107.1 (CH), 122.5, 148.7, 151.9, 153.0, 156.9, 172.3 ppm;

ES⁺: (m/z): 505 [M + H]⁺;

analisi elementare calc (%) per C₂₄H₃₆N₆O₆ (504.6): C 57.13, H 7.19; N, 16.66; trovato: C 57.07, H 7.21; N, 16.68.

Metil-3-[(amminocarbonil)idrazono]-2-(2,4,6-trimorfolin-4-ilfenyl)pentanoato (15):

aspetto : solido bianco;

resa: 76 %;

p.f. 248–258°C (dec.);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 1.15 (t, 3 H, *J* = 7.7 Hz), 2.23–2.37 (m, 1 H), 2.37–2.52 (m, 1 H), 2.62–2.92 (m, 8 H), 3.12–3.22 (m, 4 H), 3.60–3.78 (m, 8 H), 3.70 (s, 3 H), 3.83–3.92 (m, 4 H), 4.45–5.00 (bs, 1H, *NH*), 5.10–5.75 (bs, 1 H, *NH*), 5.35 (s, 1 H), 6.68 (s, 2 H), 7.94 (bs, 1 H, *NH*) ppm;

¹³C NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 9.6 (CH₃), 22.6 (CH₂), 49.0 (CH₂), 49.8 (CH₂), 51.5 (CH), 53.6 (CH₃), 66.8 (CH₂), 67.1 (CH₂), 107.3 (CH), 122.8, 151.8, 152.9, 153.0, 157.1, 172.5;

ES⁺: (m/z): 519 [M + H]⁺;

analisi elementare calc (%) per C₂₅H₃₈N₆O₆ (518.6): C 57.90; H 7.39; N 16.21; trovato: C 57.77; H 7.40; N, 16.16.

3-[(Amminocarbonil)idrazono]-*N,N*-dimetil-2-(2,4,6-trimorfolin-4-ilfenil)butanammide (16) :

aspetto : solido bianco;

resa: 93 %;

p.f. 210–217 °C (dec.);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 1.84 (s, 3 H), 2.65–2.92 (m, 8 H), 2.88 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 3.16–3.20 (m, 4 H), 3.50–3.80 (m, 8 H), 3.80–3.90 (m, 4 H), 4.45–4.80 (bs, 1 H, *NH*), 5.42 (s, 1 H), 5.55–5.90 (bs, 1 H, *NH*), 6.65 (s, 2 H), 7.56 (bs, 1 H, *NH*) ppm;

¹³C NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 16.1 (CH₃), 35.7 (CH₃), 37.4 (CH₃), 49.0 (CH₂), 51.8 (CH), 53.7 (CH₂), 66.8 (CH₂), 67.1 (CH₂), 106.8 (CH), 122.5, 149.7, 151.7, 153.2, 157.1, 171.2 ppm;

ES⁺: (m/z): 518 [M + H]⁺;

analisi elementare calc (%) per C₂₅H₃₉N₇O₅ (517.6): C 58.01, H 7.59; N, 18.94; trovato: C 57.88, H 7.60; N, 18.92.

3-[(Anilincarbonil)idrazono]-*N,N*-dimetil-2-(2,4,6-trimorfolin-4-ilfenil)butanammide (17) :

aspetto : solido bianco;

resa: 65 %;

p.f. 177–178 °C;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 1.95 (s, 3 H), 2.62–2.99 (m, 8 H), 2.89 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 3.16–3.22 (m, 4 H), 3.45–3.82 (m, 8 H), 3.82–3.98 (m, 4 H), 5.44 (s, 1 H), 6.72 (s, 2 H), 6.98–7.10 (m, 1 H), 7.20–7.28 (m, 4 H), 7.80 (bs, 1 H, *NH*), 7.97 (bs, 1 H, *NH*) ppm;

¹³C-NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ=16.5 (CH₃), 35.7 (CH₃), 37.5 (CH₃), 49.0 (CH₂), 52.0 (CH), 53.6 (CH₂), 67.1 (CH₂), 66.8 (CH₂), 107.1 (CH), 118.6 (CH), 123.1 (CH), 128.9 (CH), 138.1, 150.0, 151.8, 153.1 (2 sig. sovrapp.), 153.2, 171.0 ppm;

ES⁺: (m/z):594 [M + H]⁺;

analisi elementare calc (%) per $C_{31}H_{43}N_7O_5$ (593.7): C 62.71; H 7.30; N 16.51; trovato: C 62.69; H 7.32; N, 16.47.

Preparazione dei derivati pirazolonici 20–23. A una soluzione di derivato semicarbazonic (8–10 e 13–15, 0.1 mmol) in MeOH (2 mL), mantenuta sotto agitazione, è stato aggiunta una quantità equimolare di metilato sodico a temperatura ambiente. La soluzione divenuta immediatamente gialla viene mantenuta sotto agitazione per 24–36 ore, fino alla scomparsa del semicarbazone di partenza, monitorata tramite strato sottile. Il solvente viene rimosso a pressione ridotta e il grezzo è stato purificato tramite colonna cromatografica (eluizione a gradiente con miscele di etere etilico/ metanolo) allo scopo di ottenere derivati pirazolonici 20–23 con elevato grado di purezza.

3-Metil-5-osso-4-(2,4,6-tripiperidin-1-ilfenil)-2,5-diidro-1*H*-pirazolo-1-carbossiammide (20):

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): δ = 1.40–1.80 (m, 18 H), 2.27 (s, 3 H), 2.60–3.10 (m, 8 H), 3.10–3.20 (m, 4 H), 4.35–4.96 (bs, 1 H, NH_2), 5.10–5.55 (bs, 1 H, NH_2), 6.47 (s, 2 H), 6.52 (bs, 1 H, *NH*) ppm;

1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 25 °C) δ = 1.65–1.97 (m, 18 H), 2.41 (s, 3 H), 2.90–3.01 (m, 8 H), 3.31–3.37 (m, 4 H), 6.72 (s, 2 H) ppm;

^{13}C NMR (100.56 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 13.4 (CH_3), 24.2 (CH_2), 24.3 (CH_2), 26.0 (CH_2), 26.1 (CH_2), 50.7 (CH_2), 53.5 (CH_2), 101.4, 103.2 (CH), 103.8, 113.0, 139.2, 152.1, 153.1, 158.9 ppm;

ES⁺: (m/z): 467 [$M + H$]⁺;

Analisi elementare calc (%) per $C_{26}H_{38}N_6O_2$ (466.6): C 66.92; H 8.21; N 18.01; trovata: C 66.99; H 8.18; N, 18.05.

3-Etil-5-osso-4-(2,4,6-tripiperidin-1-ilfenil)-2,5-diidro-1*H*-pirazolo-1-carbossiammide (21) :

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): δ = 1.06 (t, 3 H, $J=7.6$ Hz), 1.35–1.85 (m, 18 H), 2.60–3.10(m, 8 H), 2.80 (q, 2 H, $J=7.6$ Hz), 3.10–3.20 (m, 4 H), 4.45–5.00 (bs, 2 H, NH_2), 6.45 (s, 2 H), 6.48 (bs, 1 H, *NH*) ppm;

¹³C NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 12.2 (CH₃), 21.1 (CH₂), 24.2 (CH₂), 24.3 (CH₂), 26.0 (CH₂), 26.2 (CH₂), 50.7 (CH₂), 53.4 (CH₂), 100.4, 103.1 (CH), 103.8, 113.2, 144.2, 152.1, 153.0, 158.9 ppm;

ES⁺: (m/z): 481 [M + H]⁺;

analisi elementare calcd (%) per C₂₇H₄₀N₆O₂ (480.6): C 67.47; H 8.39; N 17.48; trovato: C 67.35; H 8.41; N 17.44.

3-Metil-5-osso-4-(2,4,6-trimorfolin-4-ilfenil)-2,5-diidro-1*H*-pirazolo-1-carbossiamide
(22)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 2.85 (s, 3 H), 2.40–3.05 (m, 8 H), 3.10–3.30 (m, 4 H), 3.55–3.80 (m, 8 H), 3.80–4.00 (m, 4 H), 4.65–5.15 (bs, 2 H, NH₂), 6.42 (bs, 1 H, *NH*), 6.43 (s, 2 H) ppm;

¹³C NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 13.2 (CH₃), 49.2 (CH₂), 52.3 (CH₂), 66.85 (CH₂), 66.92 (CH₂), 101.0, 102.2 (CH), 102.9, 112.7, 138.8, 151.7, 152.2, 158.6 ppm;

ES⁺: (m/z): 473 [M + H]⁺;

analisi elementare calc (%) per C₂₃H₃₂N₆O₅ (472.5): C 58.46; H 6.83; N 17.78; trovato: C 58.24; H 6.86; N 17.72.

3-Etil-5-osso-4-(2,4,6-trimorfolin-4-ilfenil)-2,5-diidro-1*H*-pirazolo-1-carbossiamide
(23) :

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 1.11 (t, 3 H, *J*=7.5 Hz), 2.37–3.46 (m, 14 H), 3.55–3.80 (m, 8 H), 3.82–4.00 (m, 4 H), 4.55–5.00 (bs, 2 H, NH₂), 6.43 (s, 2 H), 6.69 (bs, 1 H, *NH*) ppm;

¹³C NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 12.3 (CH₃), 21.0 (CH₂), 46.7 (CH₂), 49.2 (CH₂), 52.2 (CH₂), 66.8 (CH₂), 66.9 (CH₂), 67.4 (CH₂), 99.9, 102.1 (CH), 103.1, 112.9, 143.8, 151.7, 152.1, 158.5 ppm;

ES⁺: (m/z): 487 [M + H]⁺;

analisi elementare calc (%) per C₂₄H₃₄N₆O₅ (486.6): C 59.24; H 7.04; N 17.27; trovato: C 59.30; H 7.06; N 17.21.

Preparazione dei derivati cinnolinici 24–29. A una soluzione dei semicarbazoni **8–10** (o **13–15**) (0.1 mmol) in THF (2 mL), posta sotto agitazione, sono stati aggiunti 0.2 mmol metilato sodico. La soluzione è divenuta immediatamente rossa. La miscela di reazione è stata mantenuta

sotto agitazione fino a scomparsa del colore rosso, quindi il solvente è stato rimosso a pressione ridotta. Il grezzo di reazione è stato purificato tramite cromatografia flash su gel di silice (eluzione a gradiente con miscele etere di petrolio/ etere etilico) e le cinnoline **24–29** sono state ottenute con un elevato grado di purezza.

Etil 3-metil-5,7-dipiperidin-1-ilcinnoline-4-carbossilato (24):

aspetto : olio arancione;

resa: 72 %;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 1.40 (t, 3 H, J = 7.2 Hz), 1.44–1.88 (m, 12 H), 2.30–3.05 (m, 2 H), 2.80 (s, 3 H), 2.93–3.02 (m, 2H), 3.20–3.40 (m, 4 H), 4.21–4.34(br m, 1 H), 4.55–4.77 (br m, 1 H), 7.36 (d, 1 H, J = 2.5 Hz), 7.49 (d, 1 H, J = 2.5 Hz) ppm;

¹³C NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 14.0 (CH₃), 19.3 (CH₃), 23.7 (CH₂), 24.2 (CH₂), 24.9 (bs, CH₂), 25.5 (CH₂), 26.0 (bs, CH₂), 49.9 (CH₂), 53.5 (bs, CH₂), 57.5 (bs, CH₂), 61.5 (CH₂), 106.5 (CH), 115.2, 118.5, 124.0, 147.5, 150.3, 152.2, 152.5, 168.2 ppm;

ES⁺: (m/z): 383 [M + H]⁺;

analisi elementare calc (%) per C₂₂H₃₀N₄O₂ (382.5): C 69.08; H 7.91; N 14.65; trovato: C 69.11; H 7.93; N 14.62.

Metil 3-metil-5,7-dipiperidin-1-ilcinnoline-4-carbossilato (25) :

aspetto : olio arancione;

resa: 90 %;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 1.40–2.10 (m, 12 H), 2.20–3.10 (m, 4 H), 2.78 (s, 3 H), 3.30–3.42 (m, 4 H), 4.01(s, 3 H), 7.36 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 7.50 (d, 1 H, J = 2.4 Hz) ppm;

¹³C NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 19.3 (CH₃), 23.7 (CH₂), 24.2 (CH₂), 24.9 (bs, CH₂), 25.5 (CH₂), 26.0 (bs, CH₂), 49.8 (CH₂), 52.5 (CH₃), 53.6 (bs, CH₂), 56.7 (bs, CH₂), 106.4 (CH), 115.2, 118.5 (CH), 123.9, 147.4, 150.2, 152.1, 152.5, 168.7 ppm;

ES⁺: (m/z): 369 [M + H]⁺;

analisi elementare calc (%) per C₂₁H₂₈N₄O₂ (368.5): C 68.45; H 7.66; N 15.21; trovato: C 68.49; H 7.64; N 15.18.

Metil 3-etil-5,7-dipiperidin-1-ilcinnoline-4-carbossilato (26):

aspetto : olio arancione;

resa: 46%;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 1.21 (t, 3 H, $J=7.6$ Hz), 1.50–2.45 (m, 12 H), 2.70–3.22 (m, 4 H), 3.05 (q, 2H, $J=7.6$ Hz), 3.32–3.42 (m, 4 H), 4.00 (s, 3 H), 7.36 (d, 1 H, $J=2.4$ Hz), 7.51 (d, 1 H, $J=2.4$ Hz) ppm;

¹³C NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 14.7 (CH₃), 23.7 (CH₂), 24.2 (CH₂), 24.9 (bs, CH₂), 25.5 (CH₂), 26.0 (bs, CH₂), 27.0 (CH₂), 49.9 (CH₂), 52.3 (CH₃), 53.7 (bs, CH₂), 56.8 (bs, CH₂), 106.6 (CH), 115.2, 118.5 (CH), 123.2, 150.4, 152.1, 152.4, 152.6, 168.6 ppm;

ES⁺: (m/z) = 383 [M + H]⁺;

analisi elementare calc (%) per C₂₂H₃₀N₄O₂ (382.5): C 69.08; H 7.91; N 14.65; trovato: C 69.05; H 7.92; N 14.67.

Etil 3-metil-5,7-dimorfolin-4-ilcinnoline-4-carbossilato (27):

aspetto : solido giallo;

resa: 55 %;

p.f. 204–214 °C (dec);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 1.41 (t, 3 H, $J=7.6$ Hz), 2.59–3.34 (m, 4 H), 2.83 (s, 3 H), 3.23–3.43 (m, 4 H), 3.55–3.90 (m, 4 H), 3.90–3.98 (m, 4 H), 4.38 (br m, 1 H, CH₂), 4.75 (br m, 1 H, CH₂), 7.37 (d, 1 H, $J=2.5$ Hz), 7.57 (d, 1 H, $J=2.5$ Hz) ppm;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 115 °C): δ = 1.36 (t, 3 H, $J=7.0$ Hz), 2.71 (s, 3 H), 2.77–2.99 (m, 4 H), 3.38–3.46 (m, 4 H), 3.62–3.80 (m, 4 H), 3.79–3.87 (m, 4 H), 4.50 (q, 2 H, $J=7.0$ Hz), 7.45 (d, 1 H, $J=2.5$ Hz), 7.61 (d, 1 H, $J=2.5$ Hz) ppm;

¹³C NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 14.1 (CH₃), 19.4 (CH₃), 48.7 (CH₂), 52.3 (bs., CH₂), 55.4 (bs., CH₂), 61.7 (CH₂), 66.6 (CH₂), 107.4 (CH), 115.2, 117.6 (CH), 123.8, 148.0, 149.0, 151.8 (2 segnali sovrapp.), 168.3 ppm;

ES⁺: (m/z) = 387 [M + H]⁺;

analisi elementare calc (%) per C₂₀H₂₆N₄O₄ (386.4): C 62.16; H 6.78; N 14.50; trovato: C 62.21; H 6.80; N 14.53.

Metil 3-metil-5,7-dimorfolin-4-ilcinnoline-4-carbossilato (28) :

aspetto : solido giallo;

resa: 41%;

p.f. 201–209 °C (dec);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 2.60–3.30 (m, 4 H), 2.81 (s, 3 H), 3.30–3.45 (m, 4 H), 3.45–4.00 (m, 4 H), 3.90–3.96 (m, 4 H), 4.06 (s, 3 H), 7.37 (d, 1 H, $J=2.5$ Hz), 7.57 (d, 1 H, $J=2.5$ Hz) ppm;

¹³C NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 19.5 (CH₃), 48.7 (CH₂), 52.5 (bs, CH₂), 52.6 (CH₃), 55.3 (bs, CH₂), 66.6 (CH₂), 107.3 (CH), 115.1, 117.6 (CH), 123.6, 148.0, 148.9, 151.76, 151.84, 168.8 ppm;

ES⁺: (m/z) = 373 [M + H]⁺;

analisi elementare calc (%) per C₁₉H₂₄N₄O₄ (372.4): C 61.28; H 6.50; N 15.04; trovato: C 61.25; H 6.51; N 15.00.

Metil 3-etil-5,7-dimorfolin-4-ilcinnoline-4-carbossilato (29) :

aspetto : solido giallo;

resa : 46%;

p.f. 214–224°C (dec);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 1.43 (t, 3 H, $J=7.6$ Hz), 2.58–3.35 (m, 4 H), 3.06 (q, 2 H, $J=7.6$ Hz), 3.32–3.41 (m, 4 H), 3.62–4.00 (m, 4 H), 3.90–3.96 (m, 4 H), 4.05 (s, 3 H), 7.37 (d, 1 H, $J=2.5$ Hz), 7.58 (d, 1 H, $J=2.5$ Hz) ppm;

¹³C NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 14.7 (CH₃), 27.1(CH₂), 48.7(CH₂), 52.4 (br.s., CH₂), 52.5 (CH₃), 55.4 (br.s., CH₂), 66.6 (CH₂), 107.5 (CH), 115.1, 117.5 (CH), 123.0, 149.1, 151.7, 151.9, 152.9, 168.7 ppm;

ES⁺: (m/z) = 387 [M + H]⁺;

analisi elementare calc (%) per C₂₀H₂₆N₄O₄ (386.4): C 62.16; H 6.78; N 14.50; trovato: C 62.19; H 6.79; N 14.48.

Studio della formazione di derivati semicarbazonici 8 e 13. Direttamente in tubo NMR al composto **3** (0.030 mmol), disciolto in CD₃CN (0.5 mL) è stata aggiunta a –30° C una quantità equimolare di **1** (o **2**, in 0.5 mL of CD₃CN). Lo spettro ¹H NMR della soluzione così ottenuta mostra la scomparsa dei segnali dei reagenti e la comparsa di nuovi segnali, attribuibili al composto **8** (o **13**). La reazione è stata monitorata per 2 ore. La stessa reazione è stata condotta in CD₃CN a 25°C, in CDCl₃ a –30°C e a 25°C e in CD₂Cl₂ a –70°C. In tutti i casi non si è avuta evidenza della formazione di intermedi di Wheland. Dopo circa un'ora appaiono dei nuovi segnali, attribuiti alla forma isomerica di **8** (o **13**).

Riguardo la tautomeria dei semicarbazoni 8–10 e 13–15. Soluzioni in CDCl_3 dei composti puri **8–10** e **13–15** a 25°C sono stati monitorati tramite spettroscopia $^1\text{H-NMR}$. In tutti i casi gli spettri registrati dopo circa 30 min hanno mostrato la comparsa di nuovi segnali, molto simili a quelli del semicarbazone di partenza. Questi segnali sono stati attribuiti a una forma tautomera. Dopo, al massimo, due giorni il rapporto tra le due forme si è stabilizzato ed è risultato all'incirca di 80:20. Una soluzione contenente il composto **8** e il proprio isomero in CD_3CN è stata monitorata tramite esperimenti $^1\text{H NMR}$ in temperatura variabile da -30°C a $+75^\circ\text{C}$. Raffreddando a -30°C si ha la parziale precipitazione del semicarbazone ma lo spettro risulta immutato nel rapporto relativo dei due composti. Il graduale riscaldamento ha causato il ridiscioglimento del solido, ma non ha prodotto cambiamenti nel rapporto tra i due composti. Poiché tutti i tentativi di separare per via cromatografia l'isomero dai principali prodotti **8–10** e **13–15** sono falliti (in aggiunta durante la cromatografia si ha la formazione dei prodotti di ciclizzazione) qui sono riportati solo i segnali ottenuti dagli spettri $^1\text{H NMR}$ dei grezzi per gli isomeri minoritari

Isomero del composto 8: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS): $\delta = 1.28$ (t, 3 H, $J=7.1$ Hz), 1.40–1.76 (m, 18 H), 2.40 (s, 3 H), 2.50–2.90 (m, 8 H), 3.00–3.24 (m, 4 H), 4.33 (q, 1 H $J=7.1$ Hz), 4.41 (q, 1 H, $J=7.1$ Hz), 5.15 (s, 1 H), 6.75 (s, 2 H),), 8.35 (bs, 1 H, scambio) 8.36 (bs, 2 H, scambio) ppm.

Isomero del composto 9: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS): $\delta = 1.50$ –1.65 (m, 12 H), 1.65–1.80 (m, 6 H), 2.18 (s, 3 H), 2.55–2.90 (m, 8 H), 3.05–3.20 (m, 4 H), 3.72 (s, 3 H), 5.11 (s, 1 H), 6.67 (s, 2 H),), 8.50 (bs, 1 H, scambio.) 8.71 (bs, 2 H, scambio) ppm.

Isomero del composto 10: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS): $\delta = 1.13$ (t, 3 H, $J=7.5$ Hz), 1.40–1.90 (m, 18 H), 2.15–2.30 (dq, 1 H, $J=7.5$ Hz), 2.37–2.51 (dq, 1 H, $J=7.5$ Hz), 2.58–3.08 (m, 8 H), 3.08–3.28 (m, 4 H), 3.70 (s, 3 H), 5.13 (s, 1 H), 6.67 (s, 2 H), 8.50 (bs, 1 H, scamb.), 8.95 (bs, 2 H, scambio) ppm.

Isomero del composto 13: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS): $\delta = 1.28$ (t, 3 H, $J=7.2$ Hz), 2.40 (s, 3 H), 2.45–3.20 (m, 8 H), 3.12–3.20 (m, 4 H), 3.61–3.93 (m, 12 H), 4.12 (q, 1 H, $J=7.1$ Hz), 4.26 (q, 1 H, $J = 7.1$ Hz), 5.16 (s, 1 H), 6.70 (s, 2 H), 8.37 (bs, 1 H, scambio) ppm.

Isomero del composto 14: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): $\delta = 2.17$ (s, 3 H), 2.68–2.92 (m, 8 H), 3.11–3.22 (m, 4 H), 3.62–3.80 (m, 8 H), 3.73 (s, 3 H), 3.80–3.98 (m, 4 H), 5.15 (s, 1 H), 6.70 (s, 2 H), 8.55 (bs, 1 H, scambio) ppm.

Isomero del composto 15: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): $\delta = 1.09$ (t, 3 H, $J = 7.7$ Hz), 2.24–2.40 (m, 1 H), 2.41–2.61 (m, 1 H), 2.62–3.05 (m, 8 H), 3.12–3.22 (m, 4 H), 3.56–3.78 (m, 8 H), 3.72 (s, 3 H), 3.83–3.92 (m, 4 H), 5.21 (s, 1 H), 6.70 (s, 2 H), 8.77 (bs, 1 H, scambio), 8.99 (bs, 2 H, scambio) ppm.

Bibliografia

- ¹ O.A. Attanasi, L. De Crescentini, P. Filippone, F. Mantellini, S. Santeusanio, *Arkivoc*, **2002**, xi, 274–292;
- ² a) S. Sommer, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 117–120; b) G. Rosini, G. Baccolini, *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 826–828.
- ³ a) O.A. Attanasi, L. De Crescentini, G. Favi, P. Filippone, G. Giorgi, F. Mantellini, S. Santeusanio, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1947–1953; c) O.A. Attanasi, L. De Crescentini, G. Favi, P. Filippone, F. Mantellini, S. Santeusanio, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 2686–2692; d) O.A. Attanasi, G. Baccolini, C. Boga, L. De Crescentini, P. Filippone, F. Mantellini, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4033–4037; e) O.A. Attanasi, L. De Crescentini, G. Favi, P. Filippone, S. Lillini, F. Mantellini, S. Santeusanio, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 2469–2471; f) O.A. Attanasi, G. Favi, P. Filippone, S. Lillini, F. Mantellini, D. Spinelli, M. Stenta, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, 349, 907–915.
- ⁴ a) R.K. Boeckman, Jr., P. Fe, J.E. Reed, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3647–3650; b) R.K. Boeckman, Jr., P. Fe, J.E. Reed, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3651–3653; c) G.J. Kramp, M. Kim, H.J. Gais, C. Vermeeren, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 71, 17910–17920; d) M. Kim, H.J. Gais, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 4642–4650
- ⁵ a) A. Streitwieser, K. Yeong–Joon, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 12, 11783–11786; b) J.F. Coetzee, G.R. Padmanabhan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 5005–5010.
- ⁶ a) C. Boga, E. Del Vecchio, L. Forlani, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 1567–1571; b) C. Boga, E. Del Vecchio, L. Forlani, S. Tozzi, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8741–8747; c) C. Boga, E. Del Vecchio, L. Forlani, A.L. Tocke Dite Ngobo, S. Tozzi, *J. Phys. Org. Chem.*, **2007**, 20, 201–205.
- ⁷ a) C. Boga, E. Del Vecchio, L. Forlani, A. Mazzanti, P.E. Todesco, *Angew. Chem.*, **2005**, 117, 3349–3353; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 3285–3289; b) L. Forlani, A.L. Tocke, E. Del Vecchio, S. Lakhdar, R. Goumont, F. Terrier, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 5527–5537; c) C. Boga, E. Del Vecchio, L. Forlani, R. Goumont, F. Terrier, S. Tozzi, *Chemistry A Eur. J.*, **2007**, 13, 9600–9607
- ⁸ a) R. Huisgen, H. Waltz, *Chem. Ber.*, **1956**, 89, 2616–2629; b) M. Davies, D.K. Thomas, *J. Phys. Chem.*, **1956**, 60, 767–770; c) M.E. Hobbs, W.W. Bates, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 746–749; d) M.H. Kracov, C.M. Lee, H.G. Mautner, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 892–896.
- ⁹ a) O.A. Attanasi, L. De Crescentini, P. Filippone, F. Mantellini, S. Santeusanio, *Arkivoc*, **2002**, xi, 274–292; b) O.A. Attanasi, L. De Crescentini, G. Favi, P. Filippone, G. Giorgi, F. Mantellini, S. Santeusanio, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 1947–1953; c) O.A. Attanasi, L. De Crescentini, G. Favi, P. Filippone, F. Mantellini, S. Santeusanio, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 2686–2692; d) O.A. Attanasi, G. Baccolini, C. Boga, L. De Crescentini, P. Filippone, F. Mantellini, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 4033–4037; e) O.A. Attanasi, L. De Crescentini, G. Favi, P. Filippone, S. Lillini, F. Mantellini, S. Santeusanio, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 2469–2471; f) O.A. Attanasi, G. Favi, P. Filippone, S. Lillini, F. Mantellini, D. Spinelli, M. Stenta, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, 349, 907–915.
- ¹⁰ G.A. Eller, W. Holzer, *Molbank*, **2006**, M464.
- ¹¹ a) J. Elguero, In 'Comprehensive Heterocyclic Chemistry: Pyrazoles and their Benzo Derivatives', Vol. 5; A. R. Katritzky e C.W. Rees, Eds., Pergamon Press, Oxford, **1984**, 167–303; b) A. L. Marzinzik, E.R. Felder, *Molecules*, **1997**, 2, 17–30; c) N. Haddad, A. Salvango, C. Busacca, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 5935–5937.
- ¹² a) Stanovnik, B. Svete, J. Product class 1: Pyrazoles. *Science of Synthesis*, **2002**, 12, 15–225; A. Tanitame, Y. Oyamada, K. Ofugi, M. Fujimoto, et al., *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 3693–3696; c) D. Sil, R. Kumar, A. Sharon, P.R. Maulik, V. J. Ram, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 3807–3809.
- ¹³ S. Kirschbaum, H. Waldmann, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 4936–4946.
- ¹⁴ D. Sica, F. Zollo, *Chimica dei composti eterociclici farmacologicamente attivi*, **2007**, Piccin 181–184.

- ¹⁵ a) P. Ramalingam, S. Ganapaty, Ch. Babu Rao, T.K. Ravi, *Ind. J. Heterocycl. Chem.*, **2006**, *15*, 359–362; b) B.P. Choudhari, V.V. Mulwad, *Ind. J. Chem., B*, **2006**, *45B*, 309–313; c) K.Rehse, H. Gonska, *Arch. Pharm.*, **2005**, *338*, 590–597; d) A.A. Bekhit, *Boll. Chim. Farm.*, **2001**, *140*, 243–253; e) Y.Yu, S.K. Singh, A. Liu, T.K. Li, Leroy, F. Liu, E. LaVoie, *J. Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 1475–1491; f) N.M. Aston, J.E. Robinson, N. Trivedi, PCT Int. Appl.: PIXXD2 WO 2007045861 A1 20070426 *Chem. Abs.*, **2007**, 146:462274; g) F. Schatz, Th.Wagner–Jauregg, *Helv. Chim. Acta*, **1968**, *51*, 1919–1931.
- ¹⁶ a) N. Haider, W. Holzer, *Science of Synthesis*, **2003**, *16*, 251–313. b) W.J. Coates, A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* Eds. Pergamon:Oxford, **1996**, Vol. 6, pp.1–91. c) D.J. Brown, E. C. Taylor and P. Wipf, *Cinnolines and Phtalazines:Supplement II* in The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Ed.s, John Wiley & Sons, Hoboken, **2005**, Vol.64, Chapt. 1, pp.1–32
- ¹⁷ E.B. De Vargas, R.H. De Rossi, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 4423–4426; b)E B. De Vargas, R.H. De Rossi, *J. Phys. Org. Chem.* **1989**, *2*, 507–518; c) S. Sekiguchi, M. Hosokawa, T. Suzuki, M. Sato, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.2*, **1993**, 1111–1118.
- ¹⁸ a) H.S. Gutowsky, C.H. Holm, *J. Chem. Phys.*, **1956**, *25*, 1228–1234; b) H. Eyring, *Chem. Rev.*, **1935**, *17*, 65–77.
- ¹⁹ L. Lunazzi, A. Mazzanti, A. Muñoz Álvarez, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 3200–3206.
- ²⁰ O.A. Attanasi, P. Filippone, A. Mei, S. Santeusanio, *Synthesis*, **1984**, 671–672.
- ²¹ O.A. Attanasi, P. Filippone, A. Mei, S. Santeusanio, *Synthesis*, **1984**,. 873–874.
- ²² a) O.A. Attanasi, L. De Crescentini, P. Filippone, F. Fringuelli, F. Mantellini, M. Matteucci, O. Piermatti, F. Pizzo, *Helv. Chim. Acta*, **2001**, *84*, 513–525; b) O.A. Attanasi, L. De Crescentini, G. Favi, P. Filippone, F. Mantellini, S. Santeusanio, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 8178–8181.
- ²³ a) S. Brodka, H. Simon, *Chem. Ber.*, **1969**, *102*, 3647–3655; b) O.A. Attanasi, S. Santeusanio, *Synthesis*, **1983**, 742–744.

Capitolo 4.

Reazioni tra 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni e 4,6-dinitrotetrazolo[1,5-*a*]piridina

La reazione tra 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni, substrati supernucleofili e 4,6-dinitrotetrazolo[1,5-*a*]piridina, substrato altamente elettrofilo, ha permesso di isolare e caratterizzare un nuovo intermedio di Wheland-Meisenheimer. Questo complesso di tipo zwitterionico è caratterizzato da particolari processi di scambio in soluzione, che possono essere registrati tramite spettroscopia NMR e i cui parametri termodinamici di attivazione possono essere calcolati tramite l'equazione di Eyring.

4,6-dinitrotetrazolo[1,5-*a*]piridina (DNTP)

Caratteristiche e Sintesi

La 4,6-dinitrotetrazolopiridina è un sistema costituito da un anello piridinico formalmente condensato con un anello tetrazolico. In questo sistema sono presenti due nitro gruppi in posizione meta fra di loro (Figura 4.1).

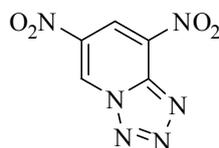
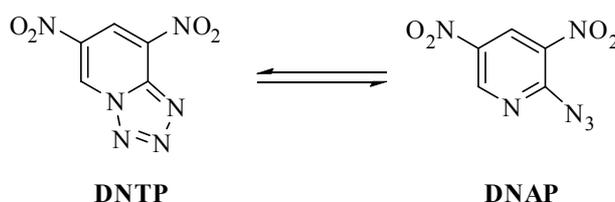
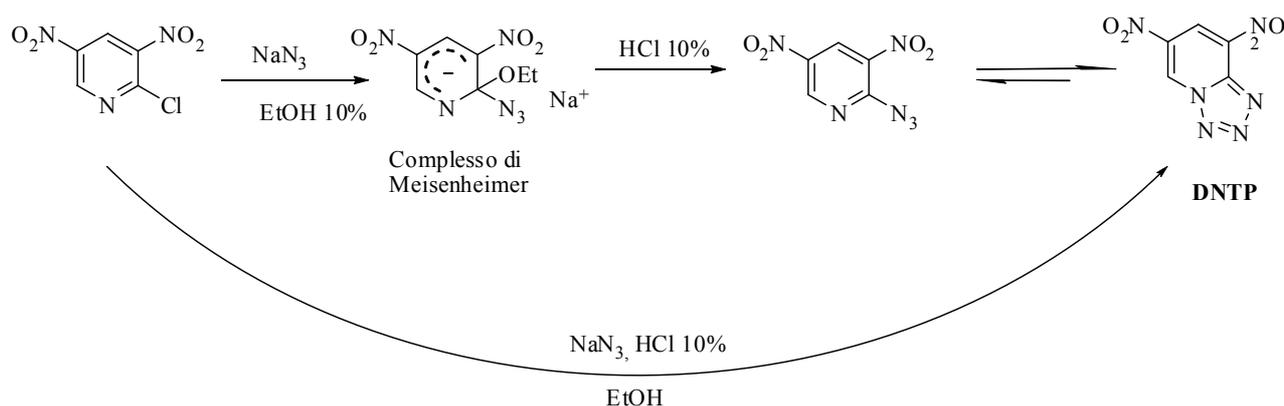


Figura 4.1. 4,6-dinitrotetrazolo[1,5-*a*]piridina

Tale derivato tetrazolico è presente in due forme in equilibrio tra loro: quella chiusa tetrazolica e quella aperta di tipo azidico (Schema 4.1).



Schema 4.1. Equilibrio tra tetrazolopiridina e azidopiridina

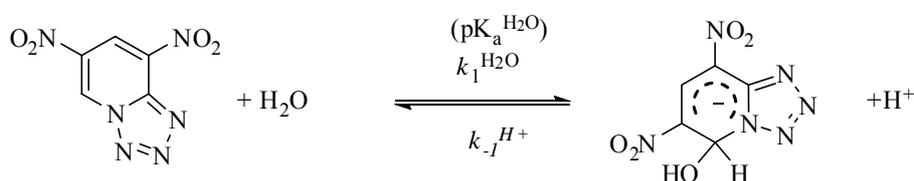


Schema 4.3. Sintesi 4,6-dinitrotetrazolopiridina

Essendo presenti in soluzione entrambe le due forme è risultato un composto difficile da cristallizzare. Per farlo è necessario disciogliere il composto in etanolo acquoso facendo poi evaporare il solvente a temperatura ambiente sotto vuoto spinto.

Da studi effettuati⁴ è risultato che questo derivato tetrazolico è il più forte sistema elettrofilo finora conosciuto, in grado di dare reazione anche con i nucleofili più deboli.

Per calcolarne la forza elettrofila la **DNTP** stata fatta reagire in soluzione acquosa (in tali condizioni si ha la formazione di un complesso di Meisenheimer stabile con l'anione idrossido) ed è stato misurato il valore della costante di velocità della formazione del complesso σ^4 (Schema 4.4).



Schema 4.4. Reazione di addizione di acqua con formazione di un complesso σ

Il valore di pK_a ottenuto è stato poi introdotto nell'equazione di sviluppata da Mayr per il calcolo del potere elettrofilo $E = -0.662 pK_a^{H_2O} - 3.20$ ottenendo un valore di $E = -4.67$ con $pK_a^{H_2O} = 0.4$, che risulta essere il valore più basso mai ottenuto per un sistema elettrofilo (per il trinitrobenzene $E = -13.19$, mentre per un altro composto superelettrofilo come il 4,6-dinitrobenzofurossano $E = -5.06$).⁵

Gli studi riguardanti la reattività di questo derivato riguardano principalmente il suo potere elettrofilo, per questo è stato fatto reagire con svariati substrati nucleofili ottenendo numerosi complessi.⁵ Inoltre sono stati effettuati numerosi studi sulla tautomeria azido-tetrazolo, sia tramite tecniche spettroscopiche che computazionali.¹

Risultati e Discussione

Reazioni tra 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni e 4,6-dinitrotetrazolo[1,5-*a*]piridina

A una soluzione di **DNTP** in CD_2Cl_2 , posta in tubo NMR e raffreddata a -30°C , è stato aggiunto un equivalente di 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzene (**1-3**) disciolto in CD_2Cl_2 precedentemente raffreddato alla stessa temperatura. Subito dopo mescolamento la soluzione diviene arancione e lo spettro $^1\text{H-NMR}$ registrato a -30°C ha mostrato la scomparsa dei segnali dei composti di partenza e la comparsa di altri appartenenti ai prodotti (**30-32**).

Tutti i dati spettroscopici sono in accordo con una struttura di tipo Wheland-Meisenheimer, infatti, analizzando gli spettri $^1\text{H-NMR}$ ottenuti si nota che sono presenti quattro segnali nella regione tra $\delta = 4.0-6.7$ ppm. Tre di questi segnali sono stati attribuiti agli idrogeni della parte trisdialchilamminobenzenica, mentre il quarto all'anello della tetrazolopiridina. Il protone in posizione 5 della **DNTP** si trova nella regione intorno a $\delta = 8.80$ ppm. (Tabella 4.5)

Nello spettro $^{13}\text{C-NMR}$ sono stati osservati i due segnali appartenenti ai due carboni sp^3 che si generano dall'attacco nell'intervallo a $\delta = 30-70$ ppm. (Tabella 4.6)

I dati ottenuti tramite spettri di correlazione carbonio-protone (esperimenti gHSQC, Figura 4.2) hanno permesso di correlare questi atomi di carbonio con due dei quattro idrogeni, attribuiti rispettivamente uno all'anello benzenico della parte dialchilamminica e l'altro all'anello della tetrazolopiridina. I rimanenti idrogeni (H-12 e H-14) sono risultati legati ai carboni sp^2 del trisdialchilammino benzene che sono magneticamente diversi perché sulla molecola è presente un centro con simmetria C_2 , quello ibridato sp^3 (C-10) e un carbonio asimmetrico (C-7). In queste condizioni i due CH sono diastereotopici e questo spiega la loro diversità sia negli spettri $^1\text{H-NMR}$ che $^{13}\text{C-NMR}$. Ad esempio nel caso del complesso **30** in CD_2Cl_2 l'esperimento di correlazione protone-carbonio ha mostrato che i segnali dei protoni a 5.01 e 5.35 ppm sono correlati con i due atomi di carbonio indicati come C-12 e C-14, il cui segnale cade a 91.5 ppm, nella regione tipica dei segnali dei carboni sp^2 degli 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni. I segnali dei due protoni rimanenti a 6.47 e 4.76 ppm hanno mostrato correlazione diretta rispettivamente con i segnali al carbonio a 63.38 e 41.63 ppm, fornendo una chiara evidenza dell'ibridazione sp^3 di questi atomi di carbonio legati che risultano legati ai due partner.

Lo stesso effetto è stato osservato sugli atomi carbonio quaternari di tipo aromatico, che mostrano 3 differenti segnali.

I dati sono in accordo con quelli ottenuti nel caso della formazione di Wheland-Meisenheimer derivanti dalla reazione tra 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni e dinitrobenzofurossano (**DNBF**).⁶

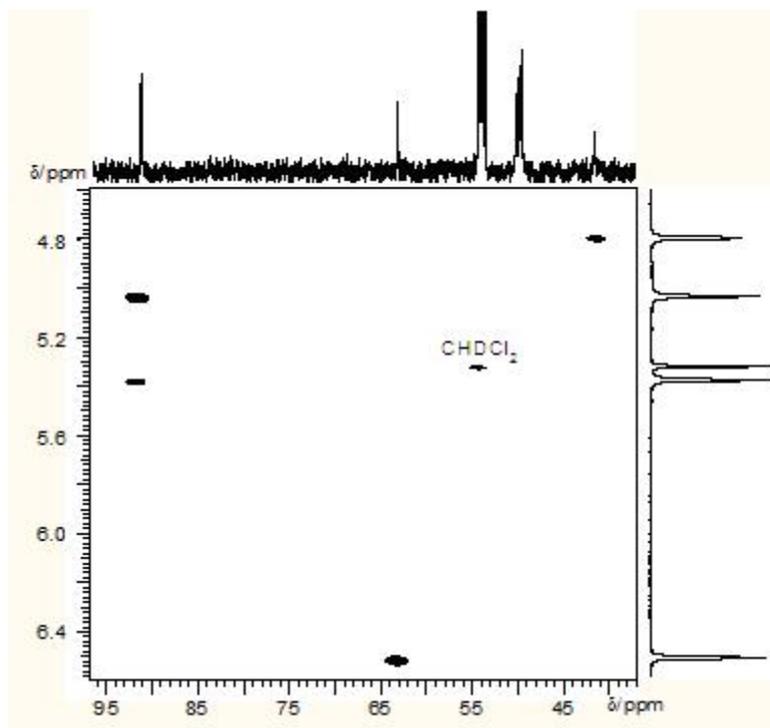


Figura 4.2. Spettro gHSQC del composto 30

I dati NMR hanno confermato che si tratta di una struttura di tipo Wheland-Meisenheimer ma non sono stati in grado di chiarire se la dinitrotetrazolopiridina si leghi in forma azidica o tetrazolica (Figura 4.3).

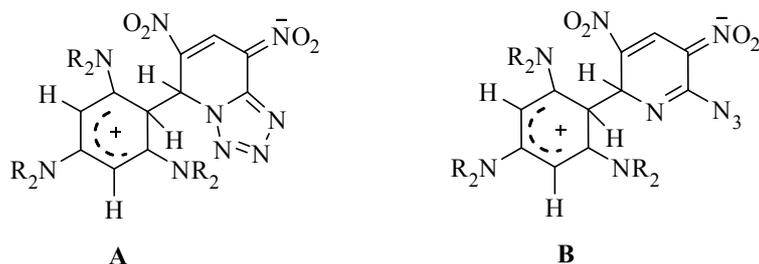


Figura 4.3. A. Wheland-Meisenheimer in forma tetrazolica
B. Wheland-Meisenheimer in forma azidica

In CDCl_3 e in CD_2Cl_2 la forma azidica **DNAP** è riportato³ essere quella predominante rispetto a quella tetrazolica **DNTP** che è presente in bassa percentuale.

Per chiarire questo punto sono stati effettuati degli studi sui composti **30-32** tramite spettrofotometro IR a temperatura ambiente in CH_2Cl_2 . In letteratura è riportato che in

diclorometano le bande tipiche del frammento tetrazolico cadono a 1330, 1130, 1090 e 1040 cm^{-1} mentre quella azidica si trova intorno a 2130-2150 cm^{-1} . In solventi polari, come l'acetone, la forma azidica e quella tetrazolica della **DNTP** sono presenti contemporaneamente (Tabella 4.1), in questo caso le bande del tetrazolo si trovano a frequenze più elevate: 1645, 1567, 1497 and 1424 cm^{-1} .¹

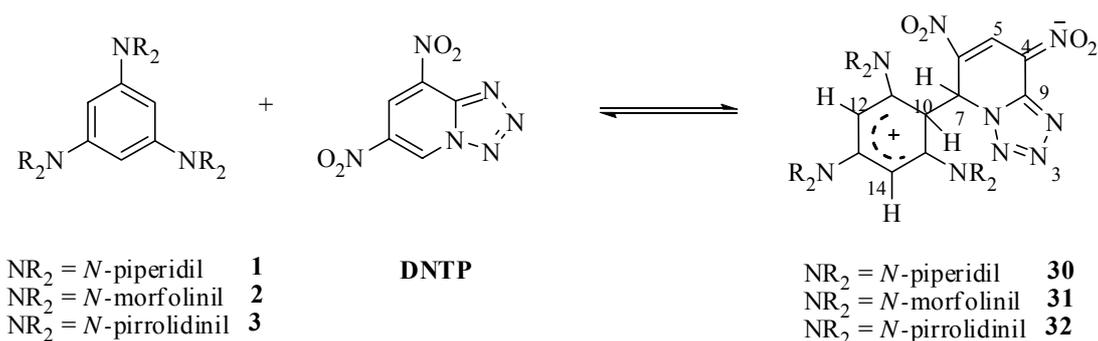
Negli spettri IR dei composti **WM** non sono state trovate le tipiche bande appartenenti al gruppo azidico.

Riguardo la formazione dei complessi **30-32**, quindi, ci sono due possibilità:

- La forma azidica è la specie reattiva e la chiusura dell'anello avviene dopo la formazione del legame carbonio-carbonio tra i due reagenti;
- La forma tetrazolica è l'unica specie reattiva e nel complesso **WM** rimane in forma chiusa.

A causa dell'effetto elettronico del gruppo azidico la seconda possibilità rappresenta il cammino di reazione più probabile; infatti, l'effetto elettrone-attrattore del gruppo azidico è moderato,⁷ come indicato dal valore di σ_{meta} di 0.27 per il sostituito azidico, mentre l'effetto di risonanza è globalmente donatore con un valore di σ_{R} pari a -0.35.

In questo caso quindi la forma tetrazolica (**A**), anche se presente in quantità minore è quella più reattiva e si ottengono i complessi di Wheland-Meisenheimer illustrati nello Schema 4.5.



Schema 4.5. Reazione tra 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni e 4,6-dinitrotetrazolo[1,5-a]piridina.

Studi in diversi solventi

La reazione tra **1** e **DNTP** è stata condotta in altri solventi ((CD₃)₂CO, DMSO-d₆, CD₃CN, CDCl₃) a diverse temperature (da -70°C a 40°C) per valutarne l'effetto sull'andamento della reazione. Si osservato che in acetone e in acetonitrile il prodotto precipita come solido arancione. In DMSO a causa dell'acqua spesso presente nel solvente, si ha competizione tra la formazione del composto **30** e del complesso di Meisenheimer con l'acqua presente nel solvente, mentre in cloroformio la reazione tra il derivato **2** e la **DNTP** è risultata largamente incompleta. In diclorometano, invece, si ha formazione praticamente quantitativa dei composti **W-M**. Di seguito sono riportati in Tabella 4.2, 4.3, 4.4 i dati ¹H-NMR ottenuti.

Tabella 4.2. Reazione tra **1** e **DNTP** in (CD₃)₂CO tra -70 e 25°C

Composto	T [°C]	δ _{H5}	δ _{H7}	δ _{H10}	δ _{H12}	δ _{H14}	δ _{NCH2}	δ _{altriC H2}
DNTP		11.22, d, 1H <i>J</i> = 1.8 Hz	9.51, d, <i>J</i> = 1.8 Hz					
DNAP		9.58, d, 1H <i>J</i> = 2.4 Hz	9.22, d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz					
1		6.03, s, 3H					3.03-3.10 (m, 12H)	1.50-1.70 (m, 18H).
30	-70	8.70, s, 1H	6.57, s, 1H	5.75, s, 1H	5.43, s, 1H	5.03, s, 1H	3.05-4.45 (m, 12H)	1.45-1.90 (m, 18H)
	-40	8.72, s, 1H	6.59, s, 1H	5.75, s, 1H	5.44, s, 1H	5.04, s, 1H	3.05-4.40 (m, 12H)	1.48-1.90 (m, 18H)
	-10	8.73, s, 1H	6.60, s, 1H	5.73, s, 1H	5.43, s, 1H	5.03, s, 1H	3.60-4.10 (m, 4H), 3.05-3.45 (m, 8H)	1.48-1.80 (m, 18H)

Tabella 4.3 Reazione tra **1** e **DNTP** in DMSO-d₆ a temperatura ambiente.

Prodotto	H ₅	H ₇		Altri segnali
DNTP	11.15, d, 1H <i>J</i> = 1.8 Hz	9.30, d, <i>J</i> = 1.8 Hz		
DNAP	9.55, d, 1H <i>J</i> = 2.4 Hz	9.15, d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz		
Meiseheimer DNTP + OH⁻	8.65 s 1H	7.20 s 1H		OH non visibile
30	8.65, s, 1H	6.56, bs, 4H	3.00-3.90 (m, 12H)	1.25-1.90 (m, 18H)

Tabella 4.4. Reazione tra 1 e DNTP in CD₃CN da -30°C a 40°C e ritorno a 15°C

Composto	T [°C]	δ_{H5}	δ_{H7}	δ_{H10}	δ_{H12}	δ_{H14}	δ_{NCH2}	$\delta_{altri\ H2}$
DNTP		10.40 d, 1H <i>J</i> = 1.8 Hz	9.31 d, 1H <i>J</i> = 1.8 Hz					
DNAP		9.42, d, 1H <i>J</i> = 2.4 Hz	9.09, d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz					
TPB		6.05, s, 3H					3.03-3.10 (m, 12H)	1.50-1.70 (m, 18H).
30	-30	8.74, s, 1H	6.56, s, 1H	5.51, s, 1H	5.21, s, 1H	4.87, s, 1H	3.10-3.90 (m, 12H)	1.45-1.80 (m, 18H)
	0	8.76, s, 1H	6.59, s, 1H	5.52, s, 1H	5.22, s, 1H	4.88, s, 1H	3.10-3.90 (m, 12H)	1.45-1.80 (m, 18H)
	20	8.80 bs, 1H	6.60 bs, 1H	5.53, bs, 1H	5.23, bs, 1H	4.95 bs, 1H	3.10-3.90 (m, 12H)	1.45-2.20 (m, 18H)
	30	8.80 vbs, 1H	6.60, vbs, 1H	5.30, vbs, 3H			3.10-3.90 (m, 12H)	1.45-2.20 (m, 18H)
	40	8.88 vbs, 1H	6.65, vbs, 1H	5.25, bs, 3H			3.10-3.90 (m, 12H)	1.45-2.20 (m, 18H)
	25	8.80, vbs, 1H	6.60, vbs, 1H	5.30, vbs, 3H			3.10-3.90 (m, 12H)	1.45-2.20 (m, 18H)
	15	8.80 bs, 1H	6.60 bs, 1H	5.53, bs, 1H	5.23, bs, 1H	4.95 bs, 1H	3.10-3.90 (m, 12H)	1.45-2.20 (m, 18H)

Studi NMR dinamico in temperatura variabile

Allo scopo di studiare questi composti è stato valutato l'effetto della temperatura sul sistema attraverso spettroscopia NMR tramite tecnica in temperatura variabile.

Lo spettro registrato a temperatura inferiore a -30°C ha mostrato, come già detto 4 segnali distinti nella zona dello spettro compresa tra $\delta = 4.30-5.50$ ppm e $\delta = 6.40-6.70$ ppm. Tre di questi segnali sono stati attribuiti agli idrogeni della parte trisdialchilamminobenzenica, mentre il quarto all'anello della tetrazolopiridina. Il protone in posizione 5 della **DNTP** si trova nella regione intorno a $\delta = 8.80$ ppm. Aumentando la temperatura da -40°C a 25°C lo spettro NMR lentamente ha mostrato un allargamento dei tre segnali attribuiti alla funzionalità trisdialchilamminobenzenica; questi ad una data temperatura, detta di coalescenza, sono apparsi come un unico segnale. Questo comportamento è dovuto ad un processo di scambio. Il segnale identificato come H-7 e appartenente alla parte tetrazolica non ha risentito dell'effetto della temperatura rimanendo stretto (Tabella 4.5).

Tabella 4.5. $^1\text{H-NMR}$ in CD_2Cl_2

Composto	T [°C]	δ_{H5}	δ_{H7}	δ_{H10}	$\delta_{\text{H12}}^{\text{a}}$	$\delta_{\text{H14}}^{\text{a}}$	δ_{NCH_2}	$\delta_{\text{altriC H}_2}$
1	+25			6.00			3.00-3.10 (m, 12 H)	1.46-1.57 (m, 6 H), 1.58-1.72 (m, 12 H)
2	+25			6.00			3.05-3.12 (m, 12 H)	3.65-3.90 (m, 12H)
3	+25			5.18			3.19-3.27 (m, 12H)	1.85-2.09 (m, 12H)
DNTP	+25	10.16 (d, $J = 1.9$ Hz)	9.37 (d, $J = 1.9$ Hz)					
DNAP	+25	9.13 (d, $J = 2.4$ Hz)	9.33 (d, $J = 2.4$ Hz)					
30	-35	8.80	6.47	4.76	5.35	5.01	2.87-4.23 (m, 12 H)	1.33-2.03 (m, 18 H)
30	-20	8.80	6.50	4.78	5.36	5.02	2.98-3.80 (m, 12 H)	1.47-1.85 (m, 18 H)
30	+25	8.81	6.52	5.08	5.08	5.08	3.20-3.75 (m, 12 H)	1.51-1.80 (m, 18 H)
31	-40	8.87	6.55	4.74	5.40	5.02	2.85-3.38 (m, 12 H)	3.38-4.42 (m, 12H)
31	0	8.88	6.70	5.53	5.53	5.53	2.87-3.53 (m, 12 H)	3.60-4.05 (m, 12 H)
31	+25	8.99	7.60	5.75	5.75	5.75	3.05-3.27 (m, 12 H)	3.67-3.88(m, 12H)
32	-30	8.69	6.56	4.39	4.33	4.69	2.77-3.55 (m, 10 H), 3.67-3.74 (m, 1 H), 4.14-4.24 (m, 1 H)	1.73-2.22 (m, 12 H)
32	+25	8.70	6.62	4.48	4.48	4.48	3.01-3.61 (m, 12 H)	1.83-2.26 (m, 12 H)
32	+30	8.70	6.63	4.50	4.50	4.50	2.90-3.70 (m, 12 H)	1.75-2.30 (m, 12 H)

a. assegnazione intercambiabile

La temperatura di coalescenza e dipende dai substrati utilizzati e dal solvente. Ognuno dei composti **30-32**, presenta una diversa temperatura di coalescenza. Il composto **31** è quello che presenta la temperatura di coalescenza più bassa (-20°C) mentre il composto **32** è quello con temperatura di coalescenza più elevata, che sfiora temperatura ambiente (25°C). Il composto **30** presenta una temperatura di coalescenza intermedia (15°C). Questo comportamento sembra riflettere la reattività dei tris(dialchilammino)benzeni e di conseguenza la stabilità del corrispondente complesso WM. E' stato infatti visto che il composto **31** si forma più lentamente rispetto ai composti **30** e **32**, probabilmente perché il sistema morfolinico è quello meno reattivo.

Anche gli spettri $^{13}\text{C-NMR}$ hanno mostrato evidenze che anche i carboni quaternari C-11, C13 e C15 sono coinvolti nel processo di scambio. A temperatura inferiore ai -30°C sono stati individuati come segnali distinti, ma al di sopra della temperatura di coalescenza sono apparsi chiaramente come un'unica linea. Inoltre aumentando la temperatura il segnale relativo al carbonio

ibridato sp^3 della parte dialchilamminobenzenica C-10 si allarga significativamente fino a scomparire a temperatura ambiente.

Tabella 4.6. ^{13}C -NMR in CD_2Cl_2

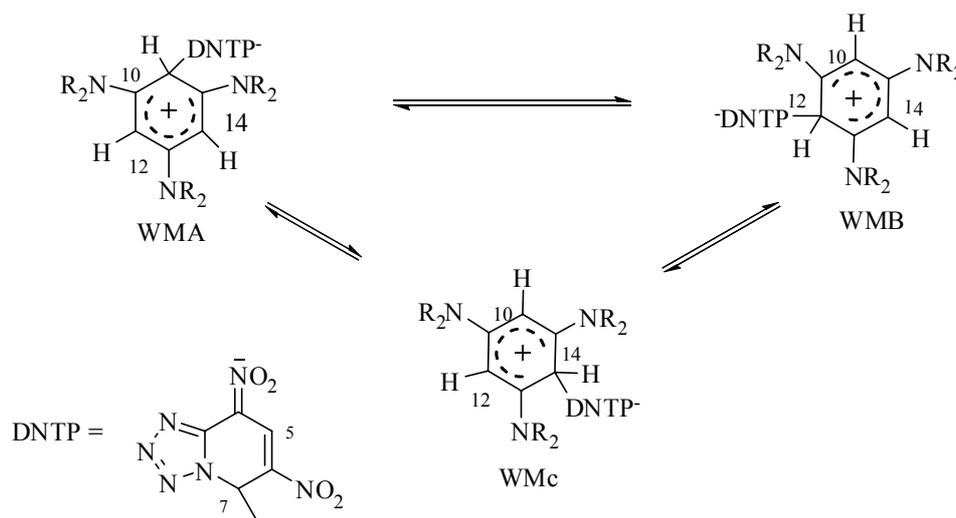
Compound	T [°C]	$\delta_{\text{C}_4, \text{C}_6, \text{C}_9}^{\text{a}}$	δ_{C_5}	δ_{C_7}	$\delta_{\text{C}_{10}}$	$\delta_{\text{C}_{12}, \text{C}_{14}}^{\text{a}}$	$\delta_{\text{C}_{11}, \text{C}_{13}, \text{C}_{15}}^{\text{a}}$	δ_{NCH_2}	$\delta_{\text{othersC H}_2}$
1	+25				99.32	99.32, 99.32	154.80	52.15	25.29 26.94
2	+25				97.64	97.64, 97.64	154.06	50.72	67.69
3	+25				86.67	86.67, 86.67	150.67	48.46	26.12
DNAP	+25	154.10 (C ₂), 148.68 (C ₆), 140.10 (C ₅), 134.23 (C ₃), 131.60 (C ₄)							
DNTP ^c	+25	148.27 (C ₉), 144.36 (C ₆), 138.42 (C ₄), 131.83 (C ₇), 125.88 (C ₅)							
30	-35	112.49, 116.97, 148.79	133.87	63.38	41.63	91.49 (2 sig. ov.),	158.85, 159.83, 160.84	49.54, 49.74, 49.88, 50.12 (2 sig. ov.), 50.31	24.10, 24.48, 24.56, 24.79, 25.54, 26.43, 26.62, 26.93, 27.53
30	-20	112.70, 116.93, 148.72	133.89	63.48	41.79	91.81 (2 sig. ov.)	159.09, 160.02, 161.15	49.82, 50.20, 50.02 (2 sig. ov.), 49.82 (2 sig. ov.)	24.22, 24.55, 24.66, 24.92 (2 sig. ov.), 26.46, 26.77 (2 sig. ov.), 26.97
30	+25	113.44, 117.53, 148.79	133.76	64.55		92.35 ^c	160.73	50.39	24.72, 26.69
31	-40	112.62, 116.07, 148.83	134.19	64.32	41.16	92.39	159.96 161.21 (2 sig. ov.)	47.84 48.23 48.46 (2 sig. ov.) 48.83 49.18	65.26 (2 sig. ov.) 66.09 66.48 (2 sig. ov)
31	+25	104.46, 111.24, 148.82	131.43			92.45	155.87	50.34	67.43
32	-30	112.86, 116.45, 149.73	132.87	61.31	47.01	89.05, 90.28	154.65, 155.54, 158.69	49.26, 49.39, 49.49, 49.63, 49.66, 49.92	25.16, 25.20, 25.32 (2 sig. ov), 26.23, 26.48
32	+28	113.47, 116.61, 150.23	133.16	62.07		90.88	158.80	50.00	25.88

a. assegnazione intercambiabile; b. in acetone- d_6 ; c. segnale allargato.

Si potrebbe pensare che il sistema abbia perso un protone dando il solo complesso di Meisenheimer, ma tornando ad abbassare la temperatura il sistema torna a mostrare i medesimi segnali presenti nello spettro dei composti **30-32** acquisito direttamente a bassa temperatura. Inoltre il segnale C-7 come nel caso del protone rimane stretto con il variare della temperatura, indicando che l'anione 4,6-dinitrotetrazolopiridinico è presente ad ogni temperatura.

L'esperimento NMR in temperatura variabile condotto in acetonitrile per il composto **30** ha mostrato lo stesso comportamento.

Questo dimostra che si tratta di un processo reversibile, analogo a quanto riportato in precedenza per i complessi **WM** ottenuti per reazione tra 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni e **DNBF**, che può essere spiegato assumendo l'esistenza, al di sopra della temperatura di coalescenza, di un complesso di Wheland-Meisenheimer in tre strutture omomeriche **WMA-C** con i legami C-7/C-10, C-7/C-12, e C-7/C-14 che scambiano rapidamente tra di loro (Schema 4.6)



Schema 4.6.

La simulazione degli spettri $^1\text{H-NMR}$ per i composti **30-32** è stata effettuata per varie temperature e attraverso l'equazione di Eyring⁸ sono stati derivati i parametri termodinamici di attivazione del processo. Nella Tabella 4.7 sono raccolti questi parametri, insieme a quelli ottenuti in precedenza per i complessi **WM (1-3)**.⁹ Come già osservato in precedenza i composti **30-32** mostrano un valore di ΔS^\ddagger positivo, questo suggerisce un meccanismo in cui il legame C-7-C-10 del complesso Wheland- Meisenheimer si rompe.

Tabella 4.7 Parametri termodinamici di attivazione per il processo mostrato nello Schema 4.6

Complesso W-M ^[a]	ΔH^\ddagger (Kcal mol ⁻¹)	ΔS^\ddagger (e.u.)
WM1 ^[b]	17.6 ± 0.2	18 ± 6
WM2 ^[b]	10.4 ± 0.3	10 ± 6
WM3 ^[b]	22.7 ± 0.2	32 ± 5
30	18.4 ± 0.2	17 ± 6
31	14.7 ± 0.3	10 ± 6
32	19.3 ± 0.2	17 ± 6
30 ^[c]	16.0 ± 0.4	6 ± 3

[a] in CD₂Cl₂; [b] dati dal rif. 9; [c] in CD₃CN.

I dati ottenuti per i composti **30-32** sono risultati in accordo con quelli ottenuti per reazione tra 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni e **DNBF**.⁹

Reversibilità della formazione dei complessi di Wheland-Meisenheimer

Gli esperimenti di seguito riportati offrono importanti indicazioni circa la reversibilità della formazione dei complessi Wheland-Meisenheimer.

Per ottenere maggiori informazioni riguardo il processo di scambio, è stato aggiunto un eccesso di 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni direttamente in tubo NMR in CD₂Cl₂ dove erano presenti i composti **30** e **31**. Lo spettro ¹H-NMR delle soluzioni ottenute, preparate rispettivamente e raffreddate rispettivamente a -30°C e -45°C, è risultato identico a quello osservato nel caso equimolare, con l'ovvia eccezione della presenza dei corrispondenti segnali appartenenti all'eccesso di base. Aumentando la temperatura si è visto che anche il segnale del trisdialchilamminobenzene libero aumenta la sua larghezza, segno del coinvolgimento della forma libera nel processo di scambio.

Anche in questo caso la simulazione degli spettri al protone a diverse temperature ha fornito una buona correlazione. In questo caso un comportamento diverso è stato osservato sperimentalmente. Nel caso del composto **30** una soddisfacente simulazione del sistema di spin è stata ottenuta solo utilizzando due diverse costanti corrispondenti al processo del complesso di **WM** in ogni altro con costanti di velocità k_{WM} che sono risultate identiche a quelle determinate in assenza dell'eccesso di trisdialchilamminobenzene. Il segnale della base libera scambia con i tre segnali del **WM** con una diversa costante di velocità. Al contrario il comportamento di **31** in

presenza di 1,3,5-tris(*N*-morfolinil)benzene è stato ottenuto utilizzando una sola costante di scambio corrispondente allo scambio del segnale della base libera con ognuno dei tre segnali del complesso di **WM**. (Figura 3.4 e 3.5)

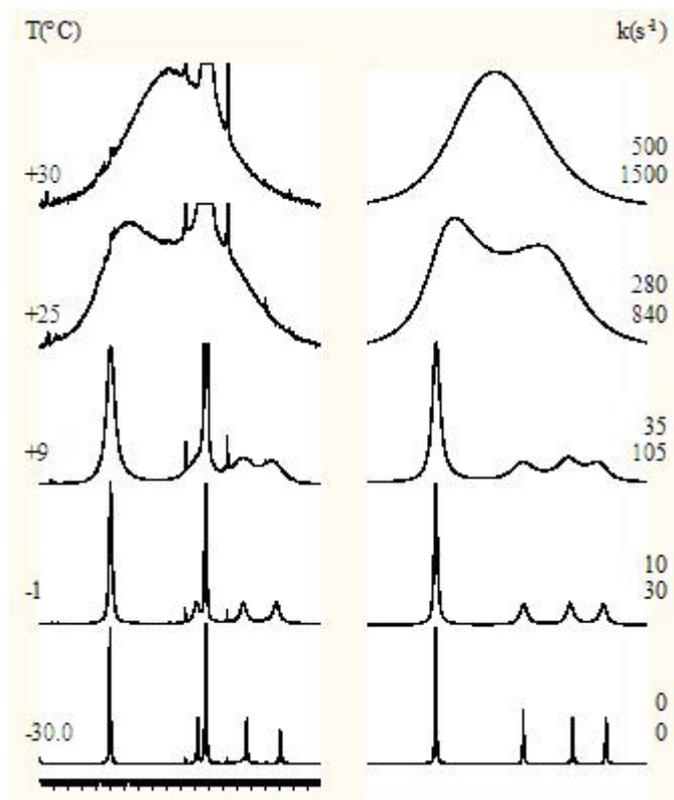


Figura 3.4. A sinistra; esperimento ¹H-NMR a temperatura variabile tra 1 e DNTP; a destra: simulazione ottenuta con le costanti di velocità indicate.

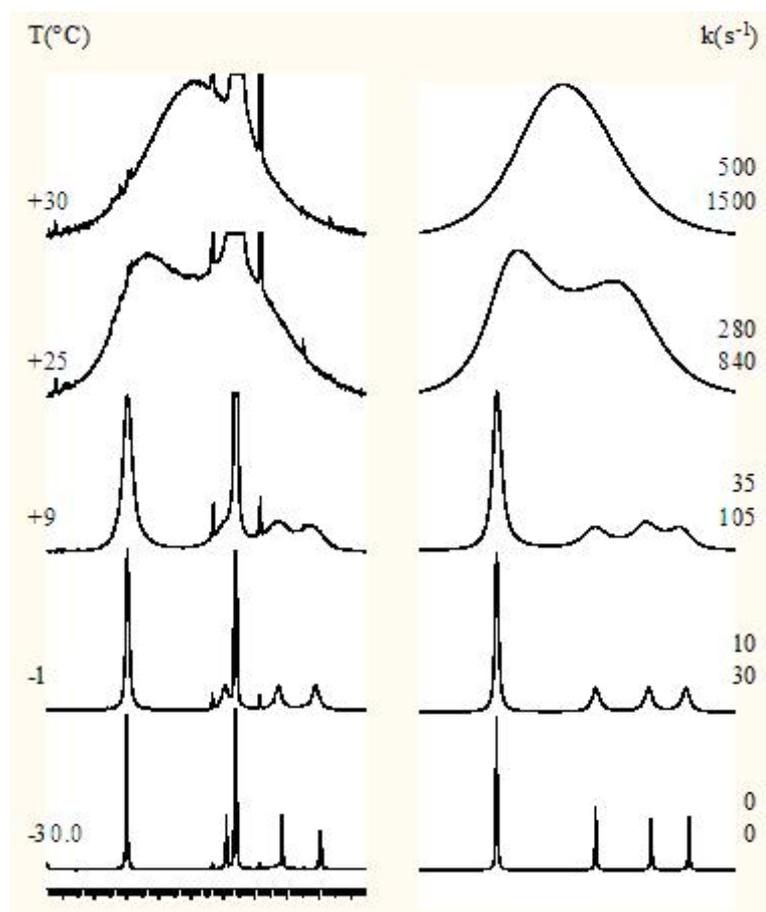
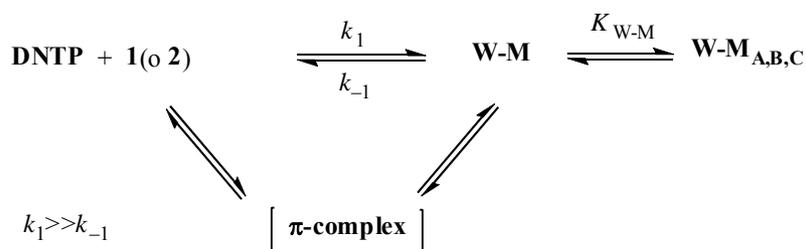


Figura 3.5. A sinistra; esperimento ¹H-NMR a temperatura variabile tra 2 e DNTP in CD₂Cl₂ ; a destra: simulazione ottenuta con le costanti di velocità indicate.

Il comportamento osservato può essere spiegato sulla base di due principali processi all'equilibrio che coinvolgono i composti di partenza neutri, il complesso **WM**, e un ulteriore complesso, non completamente rilevato e caratterizzato, come un complesso di natura non covalente, ovvero di tipo π . Lo Schema seguente rappresenta un tentativo di descrivere i vari equilibri.



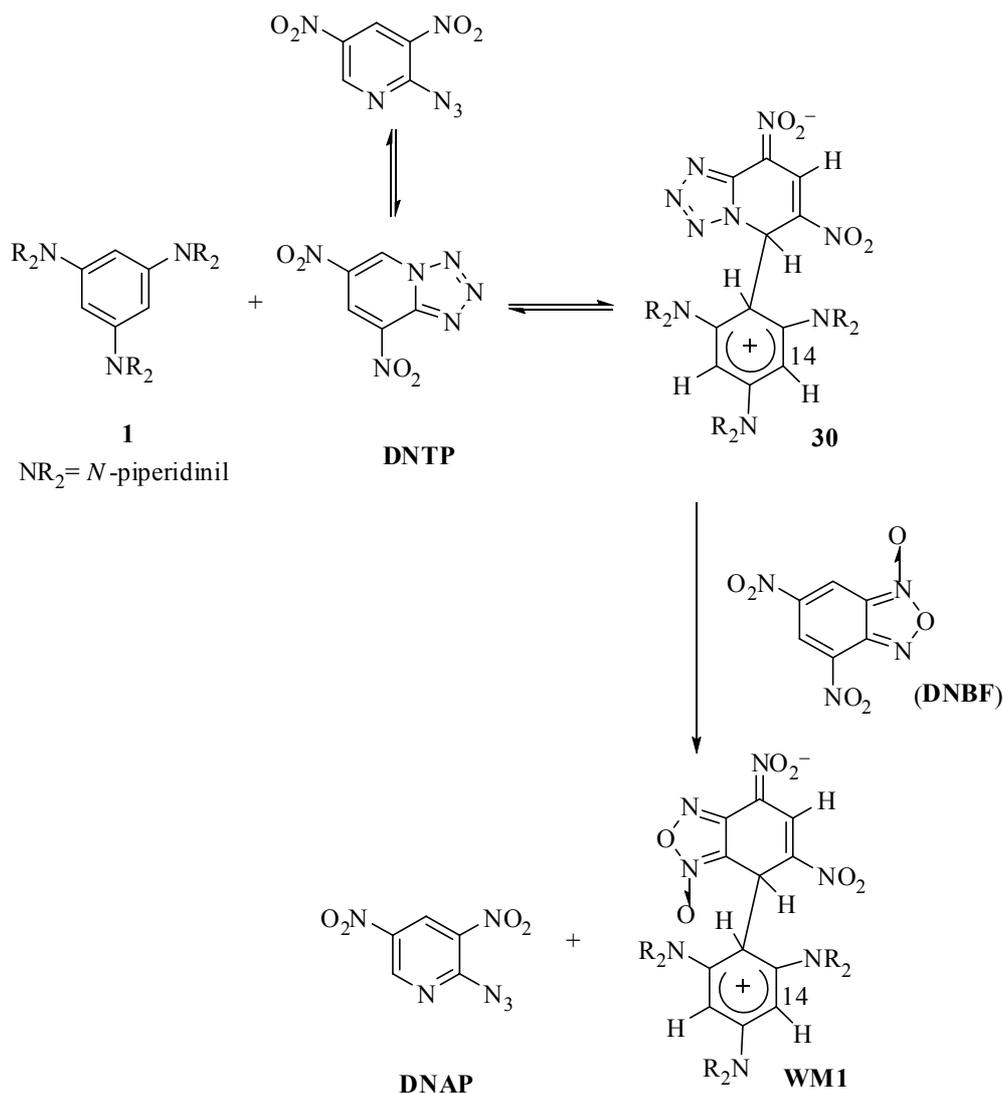
Schema 4.7 Schema andamento reazione di formazione complessi di Wheland-Meisenheimer

Il processo dinamico che coinvolge il complesso covalente di Wheland-Meisenheimer, al di sopra della temperatura di coalescenza, nelle sue forme omomeriche è descritto nello Schema 4.6

Il processo di scambio osservato tra i segnali del complesso **WM**, già coinvolto nel proprio equilibrio interno e quello della base libera riguarda uno o più equilibri tra **WM** e **1** (o **2**). Questo fenomeno risulta evidente quando il nucleofilo è presente in eccesso. In ogni caso i dati NMR escludono la presenza di reazioni di tipo radicalico.; un'evidenza di un possibile complesso π - π a trasferimento di carica è stata ottenuta nel caso del composto **WM2**. Riscaldando gradualmente una soluzione di questo composto in CD_2Cl_2 è stato osservato, sopra la temperatura di coalescenza (-40 °C) uno spettro corrispondente alle proprie forme omomeriche.⁶ Quando la soluzione è stata riscaldata a $+25$ °C, i dati spettroscopici sono risultati diversi da quelli registrati direttamente sopra la temperatura di coalescenza e sono in accordo con un complesso π - π a trasferimento di carica tra DNBF e 1,3,5-tris(*N*-morfolinil)benzene. Questa ipotesi è supportata dal fatto che raffreddando nuovamente la soluzione fino a -50 °C, si ha una completa reversibilità della formazione di **WM2**, passando attraverso alla coalescenza. Inoltre, quando lo spettro di una soluzione in CDCl_3 di **WM2** è stato registrato a $+50$ °C, sono stati osservati i segnali dei composti di partenza (**DNBF** e **2**).

Scambio del reagente elettrofilo

Un ulteriore evidenza della reversibilità del processo di formazione di **WM** è stata ottenuta aggiungendo una quantità equimolare di **DNBF** a una soluzione in CD_2Cl_2 del complesso **30**. Lo spettro $^1\text{H-NMR}$ ha mostrato l'immediata scomparsa dei segnali di **30** e la concomitante comparsa dei segnali del complesso **WM1** insieme a quelli della **DNAP** (forma azidica della tetrazolopiridina). L'aggiunta di questo superelettrofilo, anche se più debole della **DNTP** ha portato a reazione di scambio tra gli elettrofili con formazione del primo complesso di Wheland-Meisenheimer caratterizzato, chiara indicazione della reversibilità di tale reazione (Schema 4.8)

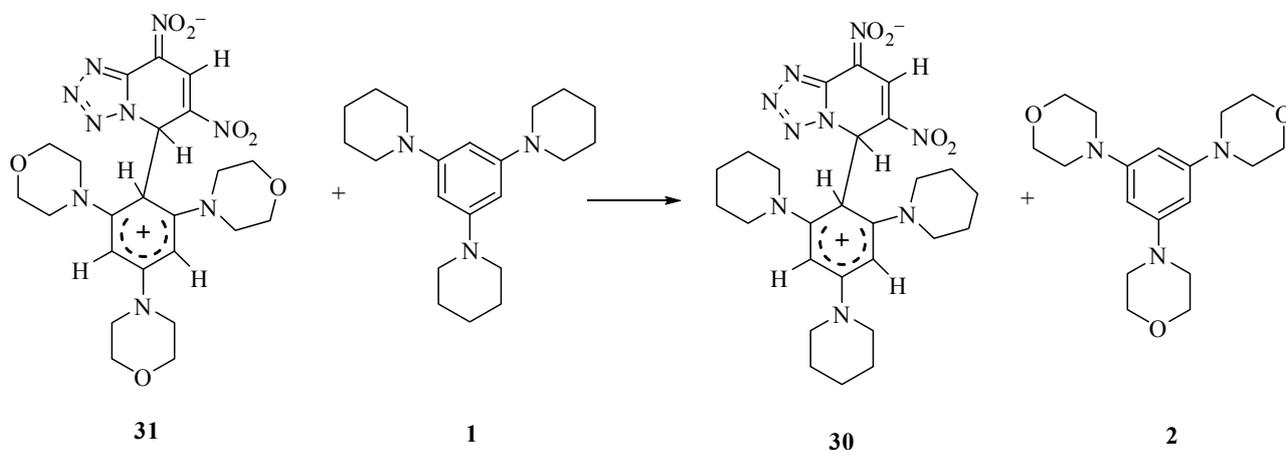


Schema 4.8. Scambio del reagente elettrofilo

Scambio del reagente nucleofilo

Quando il potere nucleofilo del reagente utilizzato è moderato, come nel caso del derivato morfolinico **31**, la reazione condotta in acetone-*d*₆ a temperatura ambiente, utilizzando **DNTP** e **2** in rapporto equimolare, si ottiene un solido arancione, isolato per filtrazione: Questo è stato diviso in due parti, una delle due è stata disciolta in CD₂Cl₂ mentre l'altra in CDCl₃; entrambe le soluzioni sono state analizzate mediante spettroscopia ¹H-NMR a -30°C. In CD₂Cl₂ si ha una rilevante quantità di complesso **31** mentre, in cloroformio, che è un solvente meno associante, i segnali sono praticamente solo quelli relativi ai prodotti di partenza, insieme a una piccola quantità del complesso **31**. Il reagente elettrofilo è presente in soluzione di cloroformio nella sua forma azidica per il 95%. Aggiungendo a questa soluzione, mantenuta a -20°C una quantità equimolare di **1**, i

segnali relativi al complesso **31** scompaiono e appaiono quelli di **30**. Lo scambio è stato osservato anche nella soluzione in CD_2Cl_2 . In entrambi i casi i chemical shift e la temperatura di coalescenza del complesso ottenuto per addizione di **1** coincidono con quelli del complesso WM (**31**) (Schema 4.9). Questo costituisce un'ulteriore indicazione della presenza di un equilibrio tra i due partner.



Schema 4.9. Scambio del reagente nucleofilo

Un'ulteriore indicazione della reversibilità del processo si è avuta formando il complesso **31** in acetone e caratterizzandolo mediante spettroscopia NMR a bassa temperatura e ridisciogliendolo in CDCl_3 , un solvente in cui questo composto si rompe ridando i composti di partenza. Infatti se è presente il fenomeno dinamico di scambio, il composto **2** e la **DNTP** si possono staccare momentaneamente. Attendendo una decina di minuti il complesso **31** si riforma, ma la sua quantità è molto piccola circa il 10% rispetto al prodotto di partenza.

Conclusioni

La reazione tra 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni (**1-3**) e 4,6-dinitrotetrazolopiridina ha condotto alla formazione di complessi σ carbonio-carbonio di tipo Wheland-Meisenheimer, che sono intermedi raramente osservabili e lo studio attraverso la spettroscopia NMR effettuata a temperatura variabile ha permesso di comprendere meglio i fenomeni di scambio coinvolti in tale sistema a diverse temperature fornendo nel contempo importanti informazioni riguardo la reversibilità di tale reazione.

Inoltre si è vista che la stabilità dei composti di tipo Wheland-Meisenheimer dipende dalla forza di elettrofilo e nucleofilo utilizzati. Prendendo in considerazione i diversi dialchilammino benzeni **1-3** in presenza di **DNTP** si è visto che il complesso più stabile è il **32**, ovvero quello derivante dal supernucleofilo più forte, che è 1,3,5-tris(*N*-pirrolidinil)benzene (**3**). Analogamente i complessi derivanti dalla **DNTP** sembrano più stabili di quelli derivanti dal **DNBF**, avendo delle temperature di coalescenza superiori.

Parte Sperimentale

Note Generali

Gli Spettri NMR sono stati registrati tramite spettrometri Varian Mercury 400, o Inova 600 operanti rispettivamente a 400, o 600 MHz (per ^1H NMR) o 100.56, o 150.80 MHz (per ^{13}C NMR). La molteplicità dei segnali è stata stabilita attraverso esperimenti DEPT. I chemical shift per gli spettri ^1H NMR in CDCl_3 sono riferiti al segnale relativo al TMS, mentre negli altri casi i chemical shift sono riferiti al solvente [$(\delta = 77.0$ ppm per ^{13}C in CDCl_3), $(\delta = 5.30$ e 54.2 ppm in CD_2Cl_2), $(\delta = 2.0$ e 0.3 ppm in CD_3CN), $(\delta = 2.49$ and 39.5 ppm in DMSO-d_6), $(\delta = 2.2$ and 30.2 ppm, in acetone- d_6) rispettivamente per ^1H and ^{13}C]; le costanti di accoppiamento (J) sono date in Hertz. Gli esperimenti gHSQC in temperatura variabile sono stati condotti tramite uno spettrometro Varian Inova 600 con un probe diretto PFG. Le temperature sono state calibrate sostituendo il campione con una termocoppia di precisione Cu/Ni prima della misurazione. La simulazione della forma di riga in NMR dinamico è stata effettuata utilizzando tramite PC una versione del programma DNMR-6.¹⁰ Gli spettri I.R. sono stati registrati con uno spettrofotometro Perkin-Elmer mod. 1600 FT-IR in soluzioni di CHCl_3 . I punti di fusione sono stati determinati con un apparecchio Büchi, e non sono stati corretti.

I prodotti e i solventi, dove non specificato diversamente, sono commercialmente disponibili. Gli 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni (**1-3**) sono stati sintetizzati come riportato nella parte sperimentale del capitolo 2.

Preparazione del 4,6-dinitrotetrazolo[1,5-*a*]piridina(DNTP):

2-Cloro-3,5-dinitropiridina (0.10 g, 0.5 mmol) e sodio azide (0.10g, 1.5 mmol) sono stati sciolti in etanolo acquoso 10% (25 mL) e posta sotto agitazione magnetica a temperatura ambiente per una notte, quindi si aggiunge HCl al 10% (3mL). La soluzione è mantenuta sotto agitazione per un'altra notte. L'evaporazione dell'etanolo porta alla precipitazione di un solido giallo che viene raccolto per filtrazione.

4,6-dinitrotetrazolo[1,5-a]piridina (DNTP):

aspetto: solido giallo;

p.f.: 123°C dec.;

¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN, 25°C), δ = 9.31 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 10.40 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), (contiene anche il 30 % di 2-azido-3,5-dinitropiridina δ = 9.09 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 9.42 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz));

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 25°C), δ = 9.30 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 11.15 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz); contiene anche il 6% di 2-azido-3,5-dinitropiridina δ = 9.15 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 9.55 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz);

¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂CO, 25°C)³, δ = 9.51 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 11.22 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz); contiene anche il 40% di 2-azido-3,5-dinitropiridina δ = 9.22 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 9.58 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C) è presente solo la forma azidica δ = 9.15 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 9.55 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz);

IR (KBr) di DNTP: ν = 1646, 1575, 1550, 1540, 1497, 1428, 1348, 1065, 974, 736 cm⁻¹.

Preparazione dei complessi di Wheland- Meisenheimer (30-32):

I composti 1,2 o 3 sono stati fatti reagire con un equivalente di DNTP. La reazione è stata condotta in acetone deuterato, per minimizzare la quantità di acqua presente, sotto agitazione magnetica, alla temperatura di -30°C. Dopo qualche minuto si ha precipitazione di un solido arancione. Si lascia sotto agitazione ancora per una decina di minuti per poter avere completa conversione dei reagenti, quindi il solido viene raccolto per filtrazione e analizzato tramite spettroscopia NMR e IR. La resa è praticamente quantitativa. I solidi, isolati per filtrazione, quando vengono riscaldati in un apparecchiatura per la determinazione del punto di fusione, gradualmente divengono scuri (nell'intervallo 158-177°C per **30**, da 122 a 166°C per il composto **31**, da 162 a 198°C nel caso di **32**) quindi decompongono. I composti ottenuti per precipitazione e quelli formati direttamente in tubo NMR mostrano i medesimi segnali ¹H e ¹³C-NMR. In tutti i casi le rese dei

composti ottenuti per filtrazione sono state circa del 50%. L'analisi $^1\text{H-NMR}$ della rimanente soluzione ha rivelato la presenza del solo complesso di Wheland-Meisenheimer.

Studio della formazione del derivato di Wheland- Meisenheimer (30-32) in diversi solventi:

I campioni utilizzati negli esperimenti NMR effettuati a bassa temperatura sono stati preparati disciogliendo la **DNTP** ($0.006 \text{ mol dm}^{-3}$) direttamente in tubo NMR e raffreddando a -60°C (per le soluzioni in CD_2Cl_2 , CDCl_3 o acetone- d_6) o a -30°C per le soluzioni in CD_3CN . A questa soluzione è stata aggiunta una soluzione di 1,3,5-tris(*N*-piperidinil)benzene (**1**), o 1,3,5-tris(*N*-morfolinil)benzene (**2**), o 1,3,5-tris(*N*-pirrolidinil)benzene (**3**) ($0.006 \text{ mol dm}^{-3}$), raffreddata alla stessa temperatura e nello stesso solvente. Gli spettri NMR sono stati registrati a diverse temperature e i dati ottenuti sono riportati nelle Tabelle 4.2-4.6. E' stata effettuata anche analisi tramite IR allo stato solido su KBr di uno dei composti **WM** ottenuti:

IR (KBr) del composto **32**: $\nu = 1619, 1560, 1546, 1439, 1357, 1199, 1155, 916, 761 \text{ cm}^{-1}$.

Bibliografia

- ¹ P. Cmoch, J.W. Wiench, L. Stefaniak, G.A. Webb. *Journal of Molecular Structure* **1999**, 510, 165.
- ² a) V.J. Pacionok, L.F. Avramenko, T.F. Grigorienco, W.N. Skopienko, *Usp. Khim.* **1975**, 44, 1028; b) A. Könncke, E. Kleinpeter, E. Lippmann, *Org. Magn. Reson.*, **1979**, 12, 385; c) W.E. Hull, M. Küstlinger, E. Breitmaier, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 957. d) P. Cmoch, L. Stefaniak, G.A. Webb, *Magn. Reson. Chem.* **1997**, 35, 237.
- ³ C. K. Lowe-Ma, R. A. Nissan and W. S. Wilson, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 3755.
- ⁴ T. Boubaker, R. Goumont, E. Jan e F. Terrier, *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, 1, 2764.
- ⁵ S. Lakhdar, R. Goumont, F. Terrier, T. Boubaker, J. M. Dust e E. Buncel *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1744
- ⁶ C. Boga, E. Del Vecchio, L. Forlani, A. Mazzanti, P. E. Todesco, *Angew. Chem.*, **2005**, 117, 3349-3353; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3285-3289
- ⁷ a) O. Exner, *Correlation Analysis in Chemistry. Recent advances*, Plenum Press: New York, 1978; b) O. Exner, *Correlation Analysis of Chemical Data*, Plenum Press: New York, 1988.
- ⁸ J. Sandström, *Dynamic NMR Spectroscopy*, Academic Press: London, 1982, p.99.
- ⁹ Boga, E. Del Vecchio, L. Forlani, A. Mazzanti, P. E. Todesco, *Angew. Chem.*, **2005**, 117, 3349-3353; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3285-3289
- ¹⁰ QCPE PROGRAM No.633, Indiana University, Bloomington, IN, USA

Capitolo 5

Reazioni di trasferimento protonico su 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni

*E' stata esaminata la reattività degli 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni in presenza di acidi organici come l'*o*-benzendisolfonimide, l'acido picrico e il 5-nitro-4-idrossibenzofurazano. Sono stati ottenuti sia i prodotti di salificazione sull'azoto che addotti al carbonio.*

Introduzione

Il trasferimento protonico è uno tra i più semplici eventi che avvengono nelle reazioni chimiche e generalmente coinvolge una specie acida e una basica. Le definizioni di acido e di base sono varie: quella di Arrhenius per il quale una base è una sostanza che dissociandosi produce ioni OH⁻, mentre un acido libera ioni H⁺, tale definizione però non riesce a fornire una valida spiegazione per il comportamento basico dell'ammoniaca; quella di Brønsted secondo cui un acido è un donatore di protoni mentre una base è un accettore. Infine quella di Lewis per cui un acido è un accettore di doppietti elettronici, mentre una base è un donatore. In questo modo si spiega l'acidità di composti come AlCl₃. Nel nostro caso la teoria a cui facciamo riferimento è quella di Brønsted, secondo cui anche composti che non presentano un evidente carattere acido (o basico) possono dare (o subire) reazione di trasferimento protonico quando sono in presenza di una specie sufficientemente forte. Secondo questa definizione non esistono acidi e basi a se stanti, ma coppie acido-base coniugati, in conseguenza di ciò qualsiasi molecola contenente un atomo di idrogeno può, potenzialmente, comportarsi da acido.

Le reazioni che coinvolgono il trasferimento di protone, sono in genere estremamente veloci, è possibile però determinare parametri come la costante di dissociazione attraverso misure di spettrofotometria UV-vis.

L'osservazione di tale fenomeno può essere effettuata anche mediante spettroscopia NMR è possibile quando la velocità di trasferimento del protone sia compresa tra $1-10^{-3} \text{ sec}^{-1}$.

Lo spettro osservato dipende dalla velocità di scambio del protone tra acido e base.

Comunque aumentando la frequenza del campo applicato è possibile osservare la separazione tra i segnali.

Basicità degli 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni

In soluzioni fortemente acide i derivati del benzene sono protonati all'anello aromatico e formano complessi di tipo σ stabili e caratterizzabili;² nel caso degli 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni tali addotti sono stabili anche in soluzioni debolmente acide.³ Utilizzando tecniche spettrofotometriche è stata studiata la protonazione per questi sistemi. L'intervallo di pH in cui sono state effettuate le misure è dipeso dalla solubilità di questi. Le soluzioni utilizzate avevano un pH inferiore a 12.5 per l'1,3,5-tris(pirrolidinil)benzene (**3**), a 6.8 per l'1,3,5-tris(piperidinil)benzene (**1**) e a 4.8 per 1,3,5-tris(morfolinil)benzene (**2**). Sono state utilizzate soluzioni acquose in presenza di una piccola quantità di solvente organico che favorisce la dissoluzione degli 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni.

E' stato trovato che, nel caso di **3**, non solo la prima protonazione avviene al carbonio ma anche la seconda, inoltre sono state determinate le costanti di dissociazione dei complessi σ che si formano e che risultano essere: $pK_{1,C} = 9.62$, $pK_{2,C} = 0.80$. In questo caso il tripirrolidinilbenzene si comporta come base al carbonio.⁴

Nel caso di **2** la prima protonazione avviene in prevalenza all'azoto con una $pK_{1,N} = 3.40$ e solo parzialmente al carbonio dell'anello aromatico con una $pK_{1,C} = 2.45$.⁵ Le ulteriori protonazioni avvengono esclusivamente all'azoto. Nel caso del composto **1**, nelle condizioni utilizzate, si ha esclusivamente l'attacco sull'atomo di azoto; mentre in condizioni fortemente acide (in presenza di HCl) è stato registrato mediante spettrofotometria UV/vis un assorbimento tipico dei complessi di Wheland nella zona intorno a 400 nm. Il pka determinato, in questo caso, per l'attacco sul carbonio ha un valore intermedio tra quelli al carbonio di **2** e **3** ed è pari a 4.64.⁶

Tale fenomeno contrasta con le caratteristiche di **1** che lo dovrebbero rendere un ottimo nucleofilo ma anche base al carbonio infatti esso presenta una superiore basicità e un maggiore carattere enamminico rispetto al derivato morfolinico **2**.⁷

La presenza di azoti dialchilamminici dovrebbe aumentare considerevolmente la basicità della molecola facendo sì che l'attacco avvenga principalmente, se non esclusivamente, all'azoto; in realtà la possibilità da parte dell'azoto di cedere il suo doppietto al sistema aromatico fa sì che si abbia la formazione di una parziale forma imminica, che incrementando il carattere nucleofilo dell'anello rende possibile l'attacco al carbonio in orto al gruppo dialchilamminico, come è stato osservato in presenza di svariati elettrofili quali i sali di diazonio⁸ il 4,6-dinitrobenzofurossano⁹ e la 4,6-dinitrotetrazolopiridina.

Solo nel caso di reazioni con elettrofili di piccole dimensioni come il catione metilico o di acidi inorganici, l'1,3,5-tris(piperidinil)benzene (**1**) reagisce unicamente all'azoto.¹⁰

Invece l'1,3,5-tris(pirrolidinil)benzene è risultato protonato esclusivamente al carbonio sia in acqua che in solventi organici. E' stato concluso quindi che nel caso della protonazione degli 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni non vi sia dipendenza dal solvente non sembrando, quest'ultimo, direttamente coinvolto nella reazione.

L'anomalo comportamento del sistema piperidinico ci ha spinto a investigare la reazione di protonazione utilizzando acidi forti, ma di natura organica, e di effettuare le reazioni, non in acqua bensì in solventi organici, in quanto generalmente le reazioni di trasferimento protonico dipendono dal solvente utilizzato.¹¹

Come acido per i primi studi è stata scelta l'*o*-benzendisolfonimide.

***O*-benzendisolfonimide: Caratteristiche e reattività**

Si tratta di un composto analogo alla ftalimide in cui i due gruppi carbonilici sono sostituiti da gruppi solfonici; tali gruppi essendo fortemente elettron-attrattori rendono il protone legato all'azoto particolarmente acido (Figura 5.1)

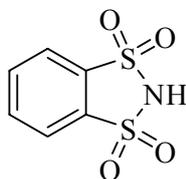


Figura 5.1. *o*-benzendisolfonimide (a)

L'anione che si genera è stabilizzato dalla presenza dei gruppi solfonici, che ne delocalizzano la carica rendendolo anche un pessimo nucleofilo.

L'acidità di questo sistema è paragonabile a quella dell'acido cloridrico e in acqua si trova completamente dissociato. Il pKa determinato per via spettrofotometrica in acetonitrile per questa molecola è di -4.1.¹²

L'*o*-benzendisolfonimide è preparata da *o*-benzendisolfonildicloruro per reazione con NH₃ gassosa in etanolo e successivo trattamento su resina a scambio ionico.¹³

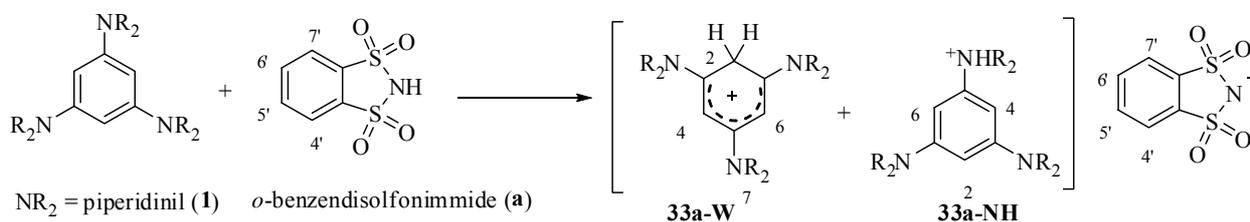
Spesso è utilizzata come acido di Brønsted nelle reazioni acido-catalizzate come esterificazioni, eterificazioni e acetalizzazioni.¹⁴

E' utilizzato anche come controione dei sali di benzendiazonio perché li rende stabili e facilmente maneggiabili.¹⁵

Risultati e Discussione

L'1,3,5-tris(piperidinil)benzene (**1**) in soluzione di CDCl_3 è stata aggiunta a una quantità equimolare di *o*-benzendisolfonimmide (**a**) disciolta nello stesso solvente. La reazione è stata condotta in tubo NMR a temperatura ambiente; la soluzione è diventata immediatamente giallo intenso e lo spettro $^1\text{H-NMR}$, registrato subito dopo mescolamento, ha mostrato la formazione di due nuovi prodotti e la completa scomparsa dei reagenti di partenza.

I dati spettroscopici sono risultati in accordo con le strutture riportate nello schema seguente:

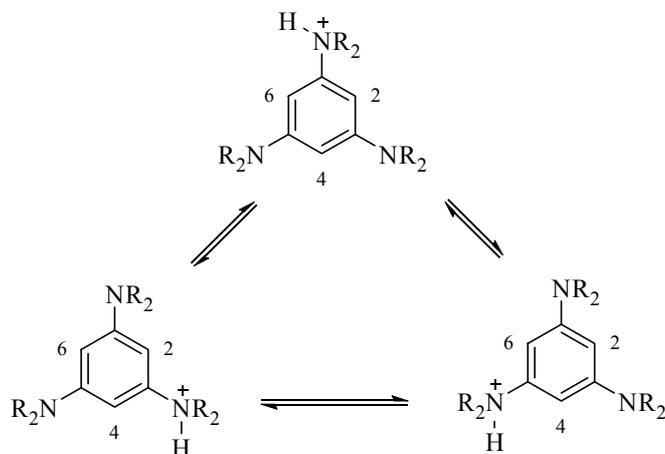


Schema 5.1

La struttura **33a-W** corrisponde a un complesso σ ottenibile per attacco del protone di **a** su uno dei carboni di **1**, mentre la **33a-NH** a quella della reazione di protonazione di uno degli azoti piperidinici.

Precedenti ricerche¹⁰ riportavano la formazione del solo addotto all'azoto in presenza di acidi inorganici, come l'acido perclorico, si tratta quindi della prima evidenza, ottenuta mediante spettroscopia NMR, della formazione del complesso di Wheland tra il protone e il composto **1**. Dopo una decina di minuti la reazione raggiunge l'equilibrio e il rapporto tra **33a-W/33a-NH**, risultato stabile nel tempo, è di 12:88.

La particolarità del composto **33a-NH** è che i segnali relativi agli atomi di idrogeno in posizione 2, 4, 6 sono sovrapposti in un unico picco allargato, spostato a campi più bassi rispetto a quello del prodotto di partenza a indicare un possibile processo di trasferimento dinamico del protone fra i vari atomi di azoto della molecola, come raffigurato nello Schema 5.2.



Schema 5.2.

Se il legame prodotto tra il protone e uno degli azoti piperidinici fosse stato stabile e fermo, avrebbe dovuto produrre una parziale desimmetrizzazione della molecola, con conseguente formazione di due segnali distinti per i protoni aromatici H-4 e H-2,6 in Figura 5.2 del tris(piperidinil)benzene come osservato nel caso in cui si conduca la salificazione con acido perclorico, in cloroformio (Figura 5.2)¹⁰.

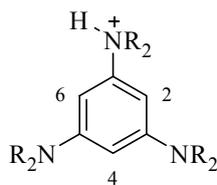


Figura 5.2.

Lo spettro ^1H - NMR della reazione riportato di seguito mostra i segnali dei due prodotti **33a-W** e **33a-NH**:

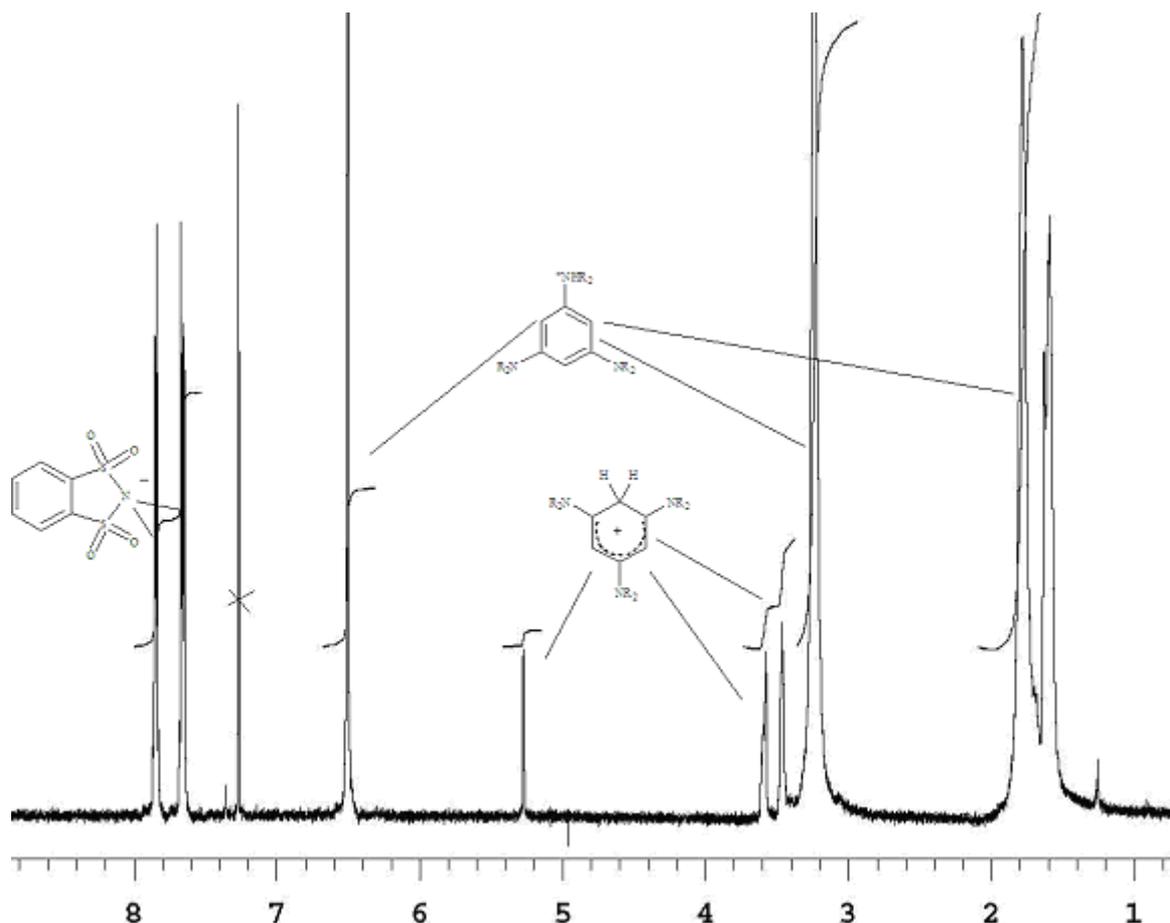


Figura 5.3.

Dopo 3 giorni è stato registrato lo spettro $^1\text{H-NMR}$ della stessa soluzione in cui si è notato che il rapporto tra **33a-W**/**33a-NH** rimane invariato, indicazione della stabilità dei due composti.

La reazione tra **1** e **a** è stata condotta anche in altri solventi, quali CD_2Cl_2 e CD_3CN direttamente in tubo NMR a temperatura ambiente.

La miscela dei prodotti ottenuti dalla reazione in cloroformio è stata analizzata mediante spettroscopia $^1\text{H-NMR}$ in CD_2Cl_2 , CD_3CN e DMSO-d_6 previa eliminazione del solvente, di seguito sono riportati i dati $^1\text{H-NMR}$ ottenuti e il rapporto tra i due prodotti:

Tabella 5.1.

Solvente	Composto	Rapporto relativo (%)	H-2	H-4, 6	N-CH ₂	NCH ₂ -CH ₂ e NCH ₂ CH ₂ - CH ₂	H-4',7'	H-5',6'	Altri segnali
CDCl ₃	33a-NH	88	6.45	6.45	3.16-3.28	1.45-1.61, 1.65-1.85	7.81- 7.86	7.63- 7.68	
	33a-W	12	3.61 (s, 2H)	5.25 (s, 2H)	3.43-3.49 (m, 8H), 3.57-3.62 (m, 4H)	1.45-1.61, 1.65-1.85	7.81- 7.86	7.63- 7.68	
CD ₂ Cl ₂	33a-NH	92	6.38	6.38	3.00-3.25	1.55-1.74, 1.74-1.92	7.66- 7.79	7.62- 7.65	
	33a-W	8	3.42 (s, 2H)	5.31 (s, 2H)	3.40-3.43, 3.57-3.60	1.55-1.74, 1.74-1.92	7.66- 7.79	7.62- 7.65	
CD ₃ CN	33a-NH	52	6.50	6.50	3.30-3.40	1.55-1.72, 1.72-1.85	7.76- 7.84	7.63- 7.75	
	33a-W	48	3.53 (s, 2H)	5.45 (s, 2H)	3.45-3.55(m, 8H), 3.65-3.73 (m, 4H)	1.55-1.72, 1.72-1.85	7.76- 7.84	7.63- 7.75	
DMSO-d ₆	33a-NH	>98		6.55 bs	2.95-3.30, 3.30-3.78	1.25-2.05	7.72- 7.80	7.62- 7.72	10.38 bs

La soluzione analizzata in diversi solventi ha mostrato i medesimi segnali e rapporti tra **33a-W** e **33a-NH**, di quelle ottenute dalle reazioni condotte direttamente nel solvente scelto.

Questa è un'indicazione che i prodotti di reazione si trovano in equilibrio tra di loro e che questo dipenda dal solvente, in particolare sembra che la sua capacità coordinante e la sua polarità determinino il rapporto tra i due prodotti.

Aumentando la polarità del solvente, infatti, molti dei segnali si spostano a campi più bassi. Una netta variazione del rapporto tra **33a-W** e **33a-NH** si ha solo in CD₃CN, che è un solvente altamente coordinante però lo è anche il DMSO ma in tale soluzione si forma solamente l'addotto all'azoto. La spiegazione può essere ricercata nel fatto che uno dei due solventi può stabilizzare maggiormente il complesso di Wheland e l'altro il sale sull'azoto, attraverso l'interazione a ponte di idrogeno tra il catione che si forma e il solvente. Si tratta comunque di un aspetto non ancora pienamente chiarito.

Un'ulteriore prova a favore dell'equilibrio tra le due specie è data dal fatto che aggiungendo alcune gocce di D₂O a un campione contenente la miscela di prodotti **33a-W** e **33a-NH** in soluzione di CDCl₃ si vedono scomparire sia i protoni sp³ del complesso σ che dei CH appartenenti alla forma all'azoto. In teoria i soli idrogeni a poter scambiare con il deuterio, oltre a quello che si lega all'azoto, sono quelli del complesso di Wheland. La scomparsa degli atomi di idrogeno aromatici appartenenti al composto **33a-NH** può avvenire solo se il prodotto salificato all'azoto si converte in quello al carbonio e viceversa, in presenza, quindi di un equilibrio tra le due specie.

Effetto della polarità del mezzo

Per meglio valutare l'effetto della polarità su questo particolare sistema è stata effettuata la reazione tra 1,3,5-tris(piperidinil)benzene (**1**) e *o*-benzendisolfonimide (**a**) in CD₂Cl₂, (in cui la quantità di Wheland è molto bassa) aggiungendo quantità variabili di un sale come il tetrabutylammonio bromuro, che rende la soluzione più polare.

L'aggiunta di tetrabutylammonio bromuro in rapporto 1:2 rispetto ai reagenti di partenza ha provocato un aumento della larghezza dei segnali relativi ai protoni H-2, 4, 6 del composto **33a-NH** e uno spostamento di questi segnali a campi più bassi, oltre a una diminuzione della quantità di prodotto **33a-W** presente in soluzione. Un'ulteriore aggiunta di tetrabutylammonio bromuro ha incrementato gli effetti descritti sopra. I dati spettroscopici ¹H-NMR sono qui di seguito riportati:

Tabella 5.2. Dati ¹H-NMR della reazione tra **1** e **a** condotta in CD₂Cl₂

Composto	Equivalenti. di sale	rapporto	H-2	H-4, 6	N-CH ₂	NCH ₂ -CH ₂ e NCH ₂ CH ₂ -CH ₂	H-4',7'	H-5',6'	Altri segnali
1			6.00	6.00	2.60-3.05	1.30-1.60			
a							7.97-8.01	7.90-7.95	3.29
33a-NH	0	80	6.38	6.38	3.00-3.25	1.55-1.74	7.66-7.79	7.62-7.65	
33a-W	0	20	3.42 (s, 2H)	5.31 (s, 2H)	3.40-3.43, 3.57-3.60	1.55-1.74	7.66-7.79	7.62-7.65	
33a-NH	0.5	90	6.70	6.70	3.18-3.35	1.50-1.70, 1.71-2.05	7.65-7.80	7.55-7.63	
33a-W	0.5	10	3.42 (s, 2H)	5.31 (s, 2H)	3.38-3.43, 3.56-3.60	1.50-1.70, 1.71-2.05	7.65-7.80	7.55-7.63	
33a-NH	1.0	98	6.80	6.80	3.20-3.34	1.50-1.70, 1.71-2.05	7.68-7.78	7.56-7.64	
33a-W	1.0	2	3.42 (s, 2H)	5.31 (s, 2H)	3.38-3.44, 3.56-3.62	1.50-1.70, 1.71-2.05	7.68-7.78	7.56-7.64	

La medesima reazione ripetuta in CDCl₃ ha condotto a risultati analoghi (Tabella 5.3)

Tabella 5.3. Dati $^1\text{H-NMR}$ della reazione tra **1** e **a** condotta in CDCl_3

Composto	Equivalenti. di sale	rapporto	H-2	H-4, 6	N- $\underline{\text{CH}_2}$	N $\underline{\text{CH}_2}$ - $\underline{\text{CH}_2}$ e N $\underline{\text{CH}_2}$ $\underline{\text{CH}_2}$ - $\underline{\text{CH}_2}$	H-4',7'	H-5',6'	Altri segnali
1			6.11	6.11	3.01-3.11	1.52-1.73			
a							7.99-8.05	7.90-7.96	3.48
33a-NH	0	88	6.45	6.45	3.16-3.28	1.45-1.61, 1.65-1.85	7.81-7.86	7.63-7.68	
33a-W	0	12	3.61 (s, 2H)	5.25 (s, 2H)	3.43-3.49, 3.57-3.62	1.45-1.61, 1.65-1.85	7.81-7.86	7.63-7.68	
33a-NH	0.25	90	6.60	6.60	3.15-3.40	1.45-1.67, 1.68-1.98	7.81-7.85	7.63-7.66	
33a-W	0.25	10	3.57 (s, 2H)	5.27 (s, 2H)	3.43-3.49, 3.55-3.62	1.45-1.67, 1.68-1.98	7.81-7.85	7.63-7.66	
33a-NH	0.5	92	6.71	6.71	3.25-3.35	1.45-1.67, 1.68-2.05	7.78-7.86	7.60-7.67	
33a-W	0.5	8	3.57 (s, 2H)	5.27 (s, 2H)	3.42-3.50, 3.58-3.63	1.45-1.67, 1.68-2.05	7.78-7.86	7.60-7.67	

La reazione tra **1** e **a** in presenza di tetrabuttilammonio bromuro è stata condotta anche in CD_3CN , dove la quantità di Wheland è massima, e gli spettri $^1\text{H-NMR}$ registrati non hanno mostrato variazioni significative rispetto a quelli ottenuti in CDCl_3 e CD_2Cl_2 .

I segnali $^1\text{H-NMR}$ registrati in CD_3CN sono qui di seguito riportati:

Tabella 5.4. Dati $^1\text{H-NMR}$ della reazione tra **1** e **a** condotta in CD_3CN

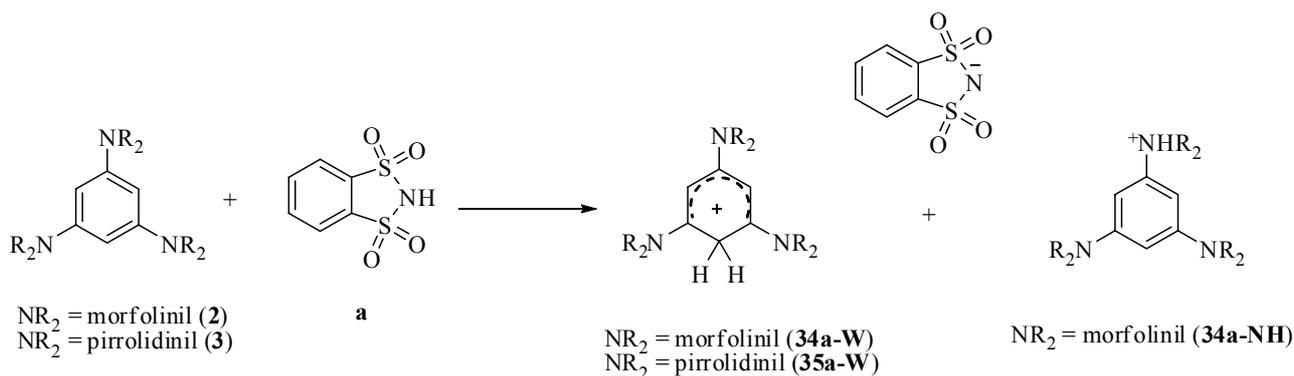
Composto	Equivalenti. di sale	rapporto	H-2	H-4, 6	N- $\underline{\text{CH}_2}$	N $\underline{\text{CH}_2}$ - $\underline{\text{CH}_2}$ e N $\underline{\text{CH}_2}$ $\underline{\text{CH}_2}$ - $\underline{\text{CH}_2}$	H-4',7'	H-5',6'	Altri segnali
1			6.05 (s, 3H)	6.05 (s, 3H)	3.00-3.15 (m, 12H)	1.45-1.60 (m, 6H), 1.60-1.75 (m, 12H)			
33a-NH	0	45	6.46	6.46	3.25-3.40	1.55-1.85	7.76-7.84	7.73-7.75,	
33a-W	0	55	3.53 (s, 2H)	5.45 (s, 2H)	3.45-3.55, 3.65-3.73	1.55-1.85	7.76-7.84	7.73-7.75,	
33a-NH	0.5	65	6.68	6.68	3.20-3.42	1.60-1.75, 1.76-1.98	7.78-7.81	7.72-7.75	
33a-W	0.5	31	3.53 (s, 2H)	5.45 (s, 2H)	3.45-3.58, 3.62-3.75	1.60-1.75, 1.76-1.98	7.78-7.81	7.72-7.75	

E' stato notato che l'aumento della polarità produce un leggero spostamento a campi più alti dei segnali appartenenti all'acido, e praticamente non influenza i segnali dei protoni appartenenti al complesso σ . In tutti i casi studiati l'aumento di polarità del mezzo, dovuto all'aggiunta di tetrabutylammonio bromuro, ha prodotto una diminuzione della quantità di Wheland in soluzione senza che nessun nuovo composto si sia formato o vi sia stata precipitazione dalla soluzione. Si tratta di un'ulteriore indicazione del fatto che le due reazioni si trovano in equilibrio tra di loro.

Reazioni tra *o*-benzendisolfonimide e altri 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni

Per confronto la reazione con **a** è stata condotta con i composti 1,3,5-tris(morfolinil)benzene (**2**) e 1,3,5-tris(pirrolidinil)benzene (**3**) sia in cloroformio che in acetonitrile. Il composto **3**, in accordo con quanto riportato in letteratura,¹⁰ ha dato solamente il complesso di Wheland (**35a-W**). Inoltre si è visto che i segnali ¹H-NMR registrati per il composto **34a-NH** subiscono maggiore spostamento del chemical shift dei protoni H-2, 4, 6 rispetto a quelli di **33a-NH** probabilmente a causa dell'effetto elettron-attrattore dell'ossigeno presente sui gruppi morfolinici in **2**.

Gli studi effettuati^{5,10} su **3** hanno mostrato una maggiore basicità del carbonio rispetto all'azoto, per questo motivo l'unico attacco osservabile nelle condizioni utilizzate è quello che porta alla formazione del complesso σ (**35a-W**), analogamente a quanto riportato per le reazioni con altri acidi inorganici.



Schema 5.3. Reazione tra 1,3,5-tris(dialchilammino)benzeni **2** o **3** con *o*-benzendisolfonimide (**a**)

Tabella 5.5. Dati $^1\text{H-NMR}$ della reazione tra **2** o **3** e **a** in CDCl_3

Composto	Rapporto	H-2	H-4, 6	N- CH_2	NCH $_2$ - CH_2	H-4',7'	H-5',6'	Altri segnali
2		6.06	6.06	3.11-3.16				3.82-3.87
a						7.99-8.05	7.90-7.96	3.48
34a-NH	89	6.46	6.46	3.14-3.36		7.83-7.89	7.67-7.74	3.82-3.98
34a-W	11	3.77 (s, 2H)	5.37 (s, 2H)	3.48-3.54, 3.64-3.70		7.83-7.89	7.67-7.74	3.70-3.72, 3.76-3.80
35a-W		3.79 (s, 2H)	4.48 (s, 2H)	3.34-3.93		7.76-7.80	7.60-7.74	

Tabella 5.6. Dati $^1\text{H-NMR}$ della reazione tra **2** o **3** e **a** in CD_3CN

Composto	Rapporto Wheland/ NH	H-2	H-4, 6	N- CH_2	NCH $_2$ - CH_2	H-4',7'	H-5',6'	Altri segnali
2		6.07 (s, 3H)	6.07 (s, 3H)	3.00-3.15 (m, 12H)				3.70-3.80 (m, 12H)
a						8.10-8.18	8.02-8.09	4.05 bs 1H
34a-NH	53	6.42	6.42	3.21-3.34		7.80-7.87	7.70-7.78	3.82-3.90
34a-W	47	3.65 (s, 2H)	5.49 (s, 2H)	3.20-3.34		7.80-7.87	7.70-7.78	3.70-3.81
3		5.26	5.26	3.25-3.30	1.95-2.03			
35a-W	100	3.53 (s, 2H)	4.94 (s, 2H)	3.24-3.43, 3.45-3.63	2.10-2.23	7.75-7.82	7.68-7.75	

Utilizzando 1,3,5-tris(dialchilammino)benzeni asimmetrici come **36** e **37** (Figura 5.4) nelle reazioni con **a** si è cercato di modulare ulteriormente le proprietà basiche e nucleofile dei reagenti. Le reazioni sono state condotte in tubo NMR sempre in rapporto equimolare con **a** sia in acetonitrile deuterato che in CDCl_3 .

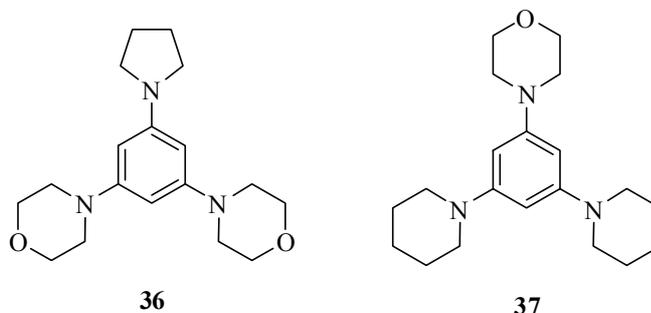
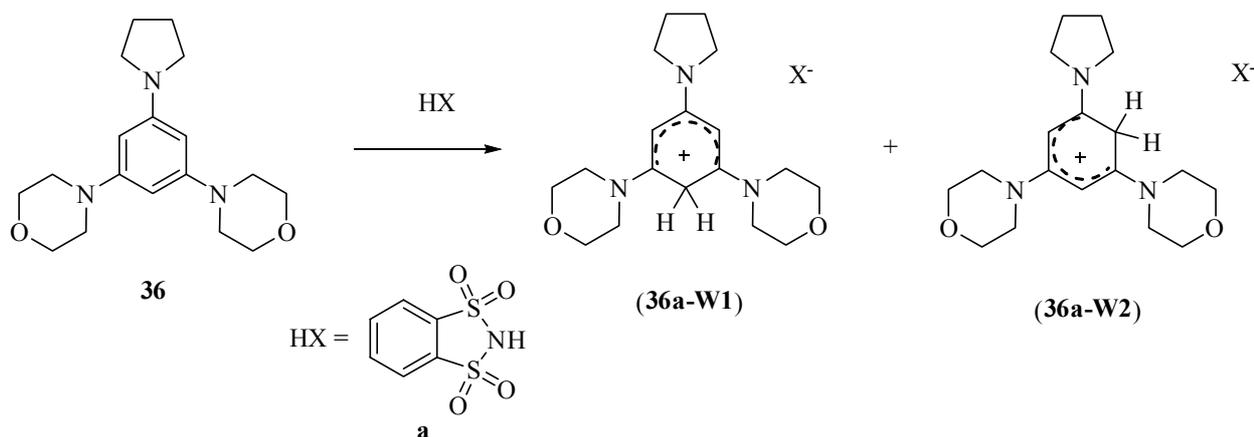


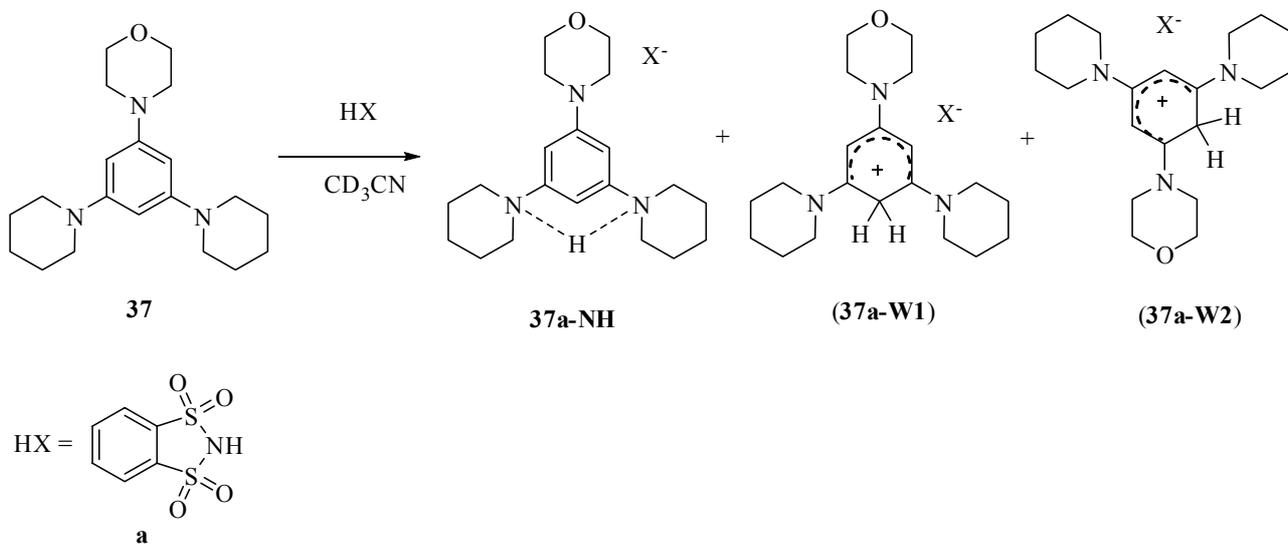
Figura 5.4. 1,3,5-tris(dialchilammino)benzeni asimmetrici



Schema 5.4. Reazione tra 36 e *o*-benzendisolfonimide in CD₃CN

Tabella 5.7. Dati ¹H-NMR della reazione tra 36 o 37 e a in CDCl₃

Composto	Rapporto	H-2	H-4, 6	N-CH ₂	NCH ₂ -CH ₂ NCH ₂ CH ₂ -CH ₂	e	H-4',7'	H-5',6'	Altri segnali
36		5.89	5.73	3.05-3.20, 3.20-3.30	1.92-2.00				3.78-3.88
36a-W1		5.13 (s, 2H)	3.74 (s, 2H)	3.44-3.53, 3.11-3.95			7.70- 7.85	7.58- 7.65	3.66-3.76
36a-W2		5.05 5.38	3.58 (s, 2H)	3.11-3.95	1.95-2.10		7.70- 7.85	7.58- 7.65	
36a-NH		6.03	5.87	3.11-3.95	1.95-2.10		7.70- 7.85	7.58- 7.65	
37		6.14 (t, 1H, J= 1.9 Hz)	6.06 (d, 2H, J= 1.9 Hz)	3.05-3.16 (m, 12H),	1.50-1.58 (m, 4H), 1.61- 1.75 (m, 8H)				3.80-3.86 (m, 4H)
37a-NH	>99	6.98	6.80	3.05-3.15 (m, 8 H), 3.35-3.60 (m, 4 H)	1.55-1.70 (m, 4H), 1.80-2.10 (m, 8H)		7.80- 7.90	7.22- 7.78	3.61-3.68 (m, 4H)



Schema 5.5. Reazione tra 37 e *o*-benzendisolfonimide in CD₃CN

Tabella 5.8. Dati $^1\text{H-NMR}$ della reazione tra **36** o **37** e **a** in CD_3CN

Composto	Rapporto	H-2	H-4, 6	N- CH_2	$\text{NCH}_2\text{-}\underline{\text{CH}_2}$ e $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}_2}$	H-4',7'	H-5',6'	Altri segnali
36		5.88	5.72	3.10-3.20 (m, 8H), 3.20-3.40(m, 8H)				
36a-W1	70	3.77 (s, 2H)	5.30 (s, 2H)	3.44-3.50	2.02-2.08,	7.76-7.81	7.79-7.75	3.74-3.79
36a-W2	30	3.57 (s, 2H)	5.47 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 5.18 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz)	3.36-3.44, 3.59-3.65	2.02-2.08, 3.47-3.54,	7.76-7.81	7.79-7.75	3.78-3.73
37		6.18 (t, 1H, $J = 1.9$ Hz)	6.12 (d, 2H, $J = 1.9$ Hz)	3.07-3.18 (m, 12H), 3.84-3.89 (m, 4H)	1.55-1.63 (m, 4H), 1.64-1.85 (m, 8H)			
37a-NH	70	6.48 (t, $J =$ Hz)	6.42 (d, $J =$ Hz)	3.14-3.18 (m, 4H), 3.39-3.45 (m, 8H)	1.60-1.75 (m, 6H), 1.78-1.84 (m, 12H)	7.75-7.80 (m, 2H)	7.65-7.72 (m, 2H)	3.76-3.82 (m, 4H)
37a-W1	15	3.55 (s, 2H)	5.45 (s, 2H)	3.52-3.55	1.60-1.75 (m, 6H), 1.78-1.84 (m, 12H)	7.75-7.80 (m, 2H)	7.65-7.72 (m, 2H)	3.70-3.77 (m, 4H)
37a-W2	15	3.70	5.47 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 5.18 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz)	3.50-3.64, 3.68-3.72	1.60-1.75 (m, 6H), 1.78-1.84 (m, 12H)	7.75-7.82	7.68-7.75	

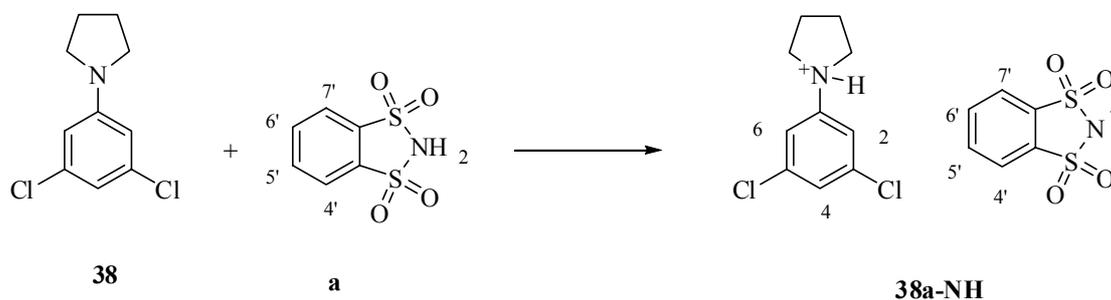
Il composto **36** per reazione con **a** in cloroformio deuterato ha dato, oltre a due complessi di Wheland (**36a-W1** e **36a-W2**) in rapporto 80:20, una piccola quantità di un composto (**36a-NH**) identificato, tramite spettri $^1\text{H-NMR}$, come quello di attacco all'azoto, a causa dell'aumento della larghezza del segnale e dello spostamento verso campi più bassi. La presenza di due soli segnali appartenenti ai carboni aromatici dell'anello non chiarisce se l'idrogeno si leghi all'azoto pirrolidinico o sia condiviso tra le due funzionalità morfoliniche; in CD_3CN la medesima reazione ha condotto alla formazione dei soli complessi di Wheland **36a-W1** e **36a-W2**, come già riportato nel caso della reazione con sali di diazonio tetrafluoroborati (Schema 5.4).

Il composto **37** per reazione con **a** ha fornito un unico composto protonato all'azoto **37a-NH** quando la reazione è stata condotta in cloroformio, mentre in CD_3CN è risultato in miscela con altri due prodotti derivanti dall'attacco del protone su un carbonio del sistema dialchilamminobenzenico **37a-W1** e **37a-W2**; questi due prodotti sono comunque presenti in misura minoritaria (Schema 5.5).

Il composto **37a-NH** presenta come nel caso del composto **36a-NH**, due soli segnali per gli idrogeni H-2, H-4, e H-6, anche in questo caso sono possibili solo due strutture attribuibili ai segnali visti: quella di attacco del protone sull'azoto morfolinico e quella in cui l'atomo di idrogeno risulta condiviso sui due gruppi piperidinici. Lo spettro $^1\text{H-NMR}$ di **37a-NH** dimostra che i segnali

appartenenti agli idrogeni metilenici legati agli azoti dei gruppi piperidinici diventano più larghi e subiscono uno spostamento di chemical shift mentre quelli legati al gruppo morfolinico rimangono praticamente invariati rispetto al prodotto di partenza **37** pertanto il composto risultante sembrerebbe avere il protone condiviso tra i gruppi piperidinici, come mostrato nello Schema 5.5

Nel caso si utilizzi un composto in cui sia presente una sola funzionalità amminica come nel caso di aniline sostituite o 1-pirrolidinil-3,5-diclorobenzene (**38**), la reazione con **a** in CDCl_3 ha condotto alla formazione del solo prodotto di attacco sull'atomo di azoto. Inoltre confrontando i segnali del composto **38a-NH** con quelli del composto **38** si è notata una variazione di chemical shift maggiore rispetto ai derivati di **1** o **2**. Questo potrebbe essere spiegato dalla localizzazione del protone su un unico atomo di azoto (Schema 5.6, Tabella 5.9).



Schema 5.6. Reazione tra **38** e **a** in CDCl_3

Tabella 5.9. Dati $^1\text{H-NMR}$ della reazione tra **38** e **a** in CDCl_3

Composto	Rapporto	H-2	H-4, 6	<u>N-CH₂</u>	<u>NCH₂-CH₂</u>	H-4',7'	H-5',6'	Altri segnali
38		6.60 t, 1H	6.38 d, 2H	3.17-3.33	1.94-2.08			
a						7.99-8.05	7.90-7.96	3.48
38a-NH	100	7.16	7.19	3.61-3.78	2.20-2.37	7.85-7.93	7.70-7.78	5.71 (bs, NH)

Confrontando le strutture delle basi **36** e **38** si nota che la presenza di un solo gruppo pirrolidinico non è sufficiente a impartire un carattere enamminico tale per cui sia possibile avere anche sul composto **38** la formazione di un addotto al carbonio.

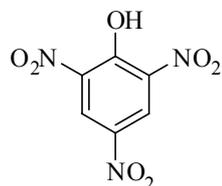
Si è visto inoltre che al diminuire della basicità della molecola la quantità di complesso di Wheland formato nelle reazioni con *o*-benzendisolfonimmide (**a**) diminuisce.

Uso di altri acidi

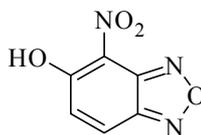
Per meglio comprendere l'effetto della forza dell'acido sul trasferimento protonico sono stati utilizzati altri acidi organici quali l'acido picrico (**b**) e il 5-nitro-4-idrossibenzofurazano (**c**) (Figura

5.5), la cui unica caratteristica comune con l'*o*-benzendisolfonimide è la presenza di un anello aromatico.

In entrambi i casi si tratta di acidi organici piuttosto forti e quindi considerati completamente dissociati in solventi organici come l'acetonitrile.



acido picrico (b)



5-nitro-4-idrossibenzofurazano (c)

Figura 5.5

Il pka determinato tramite via spettrofotometrica per l'acido picrico in acetonitrile è di -1.04,¹⁶ mentre quello del furazano in acqua è di 1.48.¹⁷

Tabella 5.10. Dati ¹H-NMR della reazione tra 1, 2 o 37 con b o c in CDCl₃

Composto	Rapporto	H-2	H-4, 6	N-CH ₂	NCH ₂ -CH ₂ e NCH ₂ CH ₂ -CH ₂	H-4',6'		Altri segnali
33b-NH	99	6.35	6.35	3.05-3.30	1.56-1.75, 1.76-1.90	8.90		
33b-W	1	3.40	5.10	3.50-3.60, 3.31-3.42	1.56-1.75, 1.76-1.90	8.90		
34b-NH	100	6.42		3.20-3.30	1.55-1.70, 1.75-1.90	8.95		3.85-3.95
37b-NH	100	6.43 (t, 1H)	6.37 (d, 2H, J = Hz)	3.05-3.10 (m, 4H), 3.26-3.36 (m, 8H)	1.55-1.70, 1.75-1.90	8.90		3.76-3.82

Composto	Rapporto	H-2	H-4, 6	N-CH ₂	NCH ₂ -CH ₂ e NCH ₂ CH ₂ -CH ₂	H-6'	H-7'	Altri segnali
c						8.17 (d, J = 9.6 Hz)	7.37 (d, J = 9.6 Hz)	12.93
33c-NH	99	6.34	6.34	3.08-3.25	1.52-1.62, 1.65-1.83	7.62 (d, J = 9.6 Hz)	6.87 (d, J = 9.6 Hz)	
33c-W	1	3.41	5.14	2.80-2.82 (m, 8 H), 3.38-3.50 (m, 4 H)	1.52-1.62, 1.65-1.83	7.62 (d, J = 9.6 Hz)	6.87 (d, J = 9.6 Hz)	
34c-NH ^a	100	6.10		3.10-3.20		8.14 (d, J = 9.6 Hz)	7.34 (d, J = 9.6 Hz)	3.80-3.90
37c-NH	100	6.45	6.36	3.01-3.10, 3.20-3.35	1.60-1.70, 1.75-1.85	7.77 (d, J = 9.6 Hz)	6.99 (d, J = 9.6 Hz)	3.70-3.80

a) la variazione di chemical shift è piccola.

Tabella 5.11. Dati ¹H-NMR della reazione tra 1, 2 o 37 con b o c in CD₃CN

Composto	Rapporto	H-2	H-4, 6	N-CH ₂	NCH ₂ -CH ₂ NCH ₂ CH ₂ -CH ₂ e	H-4',6'	Altri segnali
b						9.11	2.20
33b-NH	70	6.32	6.32	3.15-3.38	1.60-1.85	8.78 (s, 2H)	
33b-W	30	3.66	5.43	3.42-3.56 (m, 8 H) 3.60-3.76 (m, 4 H)	1.60-1.85	8.78 (s, 2H)	
34b-NH	60	6.50	6.50	3.28-3.35(m, 12H)		8.76 (s, 2H)	3.85-3.93 (m, 2H)
34b-W	40	3.60	5.46	3.50-3.60 (m, 4H)		8.76 (s, 2H)	
37b-NH	80	6.50	6.45	3.10-3.18(m, 4H), 3.30-3.43(m, 8H)	1.60-1.70 (m, 4H), 1.70-1.95 (m, 8H)	8.73 (s, 2H)	3.75-3.80 (m, 4H)
37b-W1	10	3.66	5.43	3.30-3.43(m, 4H), 3.50-3.55 (m, 8H)	1.60-1.70 (m, 4H), 1.70-1.95 (m, 8H)	8.73 (s, 2H)	3.75-3.80 (m, 4H)
37b-W2	10	3.56	5.43, 5.40	3.30-3.43(m, 4H), 3.50-3.69 (m, 8H)	1.60-1.70 (m, 4H), 1.70-1.95 (m, 8H)	8.73 (s, 2H)	3.65-3.57 (m, 4H)

Composto	Rapporto	H-2	H-4, 6	N-CH ₂	NCH ₂ -CH ₂ NCH ₂ CH ₂ -CH ₂ e	H-6'	H-7'	Altri segnali
c						8.30 (d, 1H, <i>J</i> = 9.9 Hz)	7.49 (d, 1H, <i>J</i> = 9.9 Hz)	2.6
33c-NH	75	6.31	6.31	3.20-3.30	1.60-1.70, 1.71-1.83	7.75 (d, 1H, <i>J</i> = 10.1 Hz)	6.90 (d, 1H, <i>J</i> = 10.1 Hz)	
33c-W	25	3.50	5.43	3.47-3.52 (m, 8 H), 3.63-3.70 (m, 4 H)	1.60-1.70, 1.71-1.83	7.75 (d, 1H, <i>J</i> = 10.1 Hz)	7.75 (d, 1H, <i>J</i> = 10.1 Hz)	
34c-NH	100	6.19	6.19	3.13-3.21 (m, 8 H)		8.25 (d, 1H, <i>J</i> = 10.1 Hz)	7.43 (d, 1H, <i>J</i> = 10.1 Hz)	3.75-3.86
37c-NH	90	6.55	6.48	3.08-3.14 (m, 4H), 3.32-3.40 (m, 8H)	1.60-1.71, 1.78-1.87	7.78 (d, 1H, <i>J</i> = 10.1 Hz)	6.97 (d, 1H, <i>J</i> = 9.68 Hz)	3.70-3.77
37c-W	10	3.53	5.47	3.43-3.48, 3.48-3.55	1.60-1.87	7.78 (d, 1H, <i>J</i> = 10.1 Hz)	6.97 (d, 1H, <i>J</i> = 9.68 Hz)	3.68-3.80

La differente forza dell'acido si riflette in un minore spostamento di chemical shift dei protoni H-2, H-4 e H-6 e nella formazione di una maggiore quantità di addotto all'azoto dialchilamminico.

Effetto della variazione della quantità di acido

Alcune delle reazioni già studiate in precedenza sono state condotte variando la quantità di acido utilizzata.

L'aumento della quantità di acido dovrebbe condurre alla graduale protonazione di tutti i siti basici, in particolare si dovrebbe vedere la protonazione di tutti gli atomi di azoto presenti. Aggiungendo 2 equivalenti di acido si dovrebbe formare un composto protonato su più atomi di azoto. Questa doppia protonazione dovrebbe condurre a una desimmetrizzazione della molecola con distinzione dei protoni H-2, H-4 e H-6. In realtà gli spettri ^1H -NMR non hanno mostrato alcuna evidenza di questo comportamento e i tre segnali pur spostandosi verso campi più bassi sono risultati sempre indistinguibili.

Le reazioni di neutralizzazione sono state effettuate sia utilizzando direttamente un rapporto di acido rispetto alla base di 2:1, 3:1 che effettuando aggiunte successive di un equivalente alla volta, ma non sono state registrate differenze significative negli spettri ^1H -NMR ottenuti (Tabella 5.12).

Tabella 5.12. Dati ¹H-NMR ottenuti utilizzando quantità diverse di acido in CDCl₃

Composto	Equivalenti di acido (c)	Rapporto	H-2	H-4, 6	N-CH ₂	NCH ₂ -CH ₂ NCH ₂ CH ₂ -CH ₂	e	H-6'	H-7'	NH/OH
1				6.11	3.01-3.11	1.52-1.73				
c	0.5							8.17	7.37	12.93
33c-NH		99	6.22	6.22	3.10-3.22	1.50-1.63, 1.68-1.80		7.62	6.86	
33c-W		1	3.40	5.15	3.38-3.50	1.50-1.63, 1.68-1.80		7.62	6.86	
c	1									
33c-NH		99	6.38	6.38	3.18-3.25	1.52-1.65, 1.68-1.83		7.67	6.92	
33c-W		1	3.43	5.16	3.38-3.52	1.52-1.65, 1.68-1.83		7.67	6.92	
c	1+1							8.17	7.37	12.93
33c-NH		99	6.44	6.44	3.18-3.30	1.52-1.70, 1.71-1.85		7.91	7.14	
33c-W		1	3.43	5.16	3.38-3.52	1.52-1.70, 1.71-1.85		7.91	7.14	
c	2							8.17	7.37	12.93
33c-NH		99	6.46	6.46	3.18-3.30	1.55-1.70, 1.72-1.85		7.89	7.12	
33c-W		1	3.43	5.16	3.38-3.56	1.55-1.70, 1.72-1.85		7.89	7.12	
c	1+1+1							8.17	7.37	12.93
33c-NH		99	6.48	6.48	3.18-3.30	1.50-1.68, 1.72-1.85		7.99	7.22	
33c-W		1	3.45	5.16	3.38-3.52	1.50-1.68, 1.72-1.85		7.99	7.22	
c	3					2.17		8.17	7.37	12.93
33c-NH		99	6.50	6.50	3.18-3.30	1.50-1.71, 1.72-1.85		7.99	7.21	7.05 bs
33c-W		1	3.42	5.18	3.35-3.48	1.50-1.71, 1.72-1.85		7.99	7.21	

Aggiungendo il furazano (**c**) in rapporto 1:2 rispetto al 1,3,5-tris(piperidinil)benzene (**1**) direttamente in tubo NMR in CDCl₃ e registrando lo spettro ¹H-NMR si sarebbero dovuti vedere i segnali del composto **1** insieme a quelli dell'addotto **33c-NH**, in rapporto 1:1, in realtà i segnali dei protoni H-2, H-4, H-6, sia del prodotto che del reagente di partenza risultano indistinguibili e l'unico segnale allargato visibile si trova, esattamente a metà tra quelli della base e dell'addotto all'azoto **33c-NH**. Il protone quindi, come in casi analoghi si muove velocemente tra la forma libera e quella protonata rendendole indistinguibili.

Effetto della temperatura

Si è studiato quindi l'effetto della variazione di temperatura per vedere se fosse possibile bloccare il trasferimento protonico su uno solo degli azoti dei prodotti salificati sull'azoto, mediante spettroscopia $^1\text{H-NMR}$. Le reazioni sono state condotte in rapporto equimolare tra acido e base, in diversi solventi alle temperature minime consentite da questi.

Tabella 5.13.

Composto	Tempo (min)	Solvente	T (°C)	Rapporto	H-2	H-4, 6	N- $\underline{\text{CH}_2}$	N $\underline{\text{CH}_2}$ - $\underline{\text{CH}_2}$	H-acido	H-acido	NH/OH
2		CD_2Cl_2			6.00	6.00	2.60-3.05	1.30-1.60			
34a-NH	2		-85	80	6.28	6.28	2.40-3.10	3.30-4.88	7.75-7.88	7.68-7.75	11.00
34a-W	80		25	20	6.38	6.38	3.10-3.40	3.75-3.85	7.78-7.85	7.61-7.72	
2		CDCl_3			6.11	6.11	3.01-3.11	1.52-1.73			
34a-NH	10		-40	95	6.46	6.46	2.80-4.30	2.80-4.30	7.85-8.98	7.70-7.80	
	20		-55	95	6.47 vbs	6.47 vbs	2.60-4.60	2.60-4.60	7.90-8.05	7.78-7.85	11.18
	30		-30	85	6.46	6.46	2.80-4.30	2.80-4.30	7.85-8.98	7.70-7.80	
	60		25	85	6.46	6.46	3.06-3.38	3.76-4.05	7.81-7.88	7.62-7.75	
1		CD_3CN			6.05 (s, 3H)	6.05 (s, 3H)	3.00-3.15 (m, 12H)	1.45-1.75 (m, 18H),			
33b-NH	15		-10	>99	6.46 (1)	6.52 (2)	3.00-3.40	1.52-1.85	8.74	8.73	
1		CD_2Cl_2			6.00	6.00	2.60-3.05	1.30-1.60			
33c-NH	2		-80	100	6.33	6.33	2.70-3.30	1.20-2.25	7.61	6.80	11.78

In CDCl_3 problemi a causa della presenza di diclorometano nella TMB. Rapporto W/NH⁺ incerto.

In nessuno dei casi sopra riportati è stato possibile rallentare il processo sufficientemente da ottenere la separazione dei segnali. E' stato però possibile determinare a bassa temperatura, la posizione del protone mobile intorno a 12 ppm.

Raggi X del composto 37c-NH

Il composto **37c-NH** è stato cristallizzato da acetonitrile ed è stato analizzato mediante diffrazione a Raggi X. La struttura ottenuta mostra che il protone si lega ad uno degli atomi di azoto piperidinici, dando contemporanea interazione con 2 atomi di ossigeno dell'anello furazanico: quello ossidrilico e uno appartenente al nitro gruppo legato in α all'ossidrile stesso (Figura 5.6).

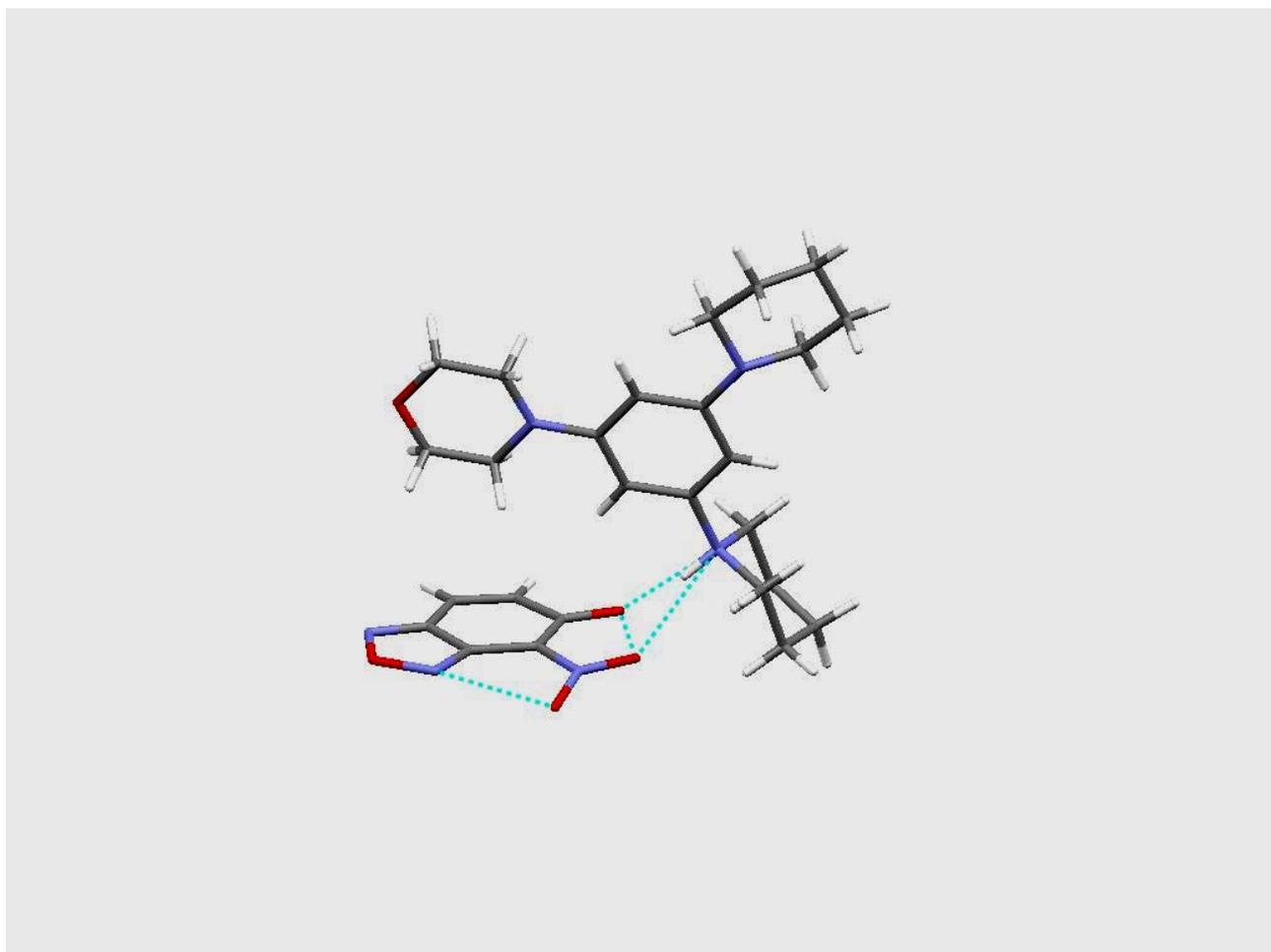


Figura 5.6 Raggi X del composto 37c-NH

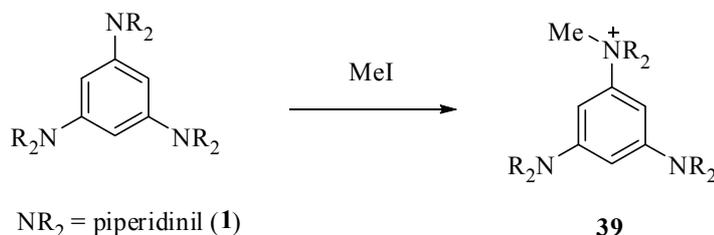
In soluzione invece il protone è risultato condiviso tra entrambi gli atomi di azoto piperidinici. Il gruppo morfolinico, data la sua inferiore basicità sembra non essere coinvolto nel processo di trasferimento protonico che avviene in soluzione.

Caratteristiche spettri ¹³C-NMR dei sali all'azoto (33-38-NH)

Gli spettri ¹³C-NMR registrati per i prodotti salificati all'azoto mostrano la medesima caratteristica di quelli ¹H-NMR, i segnali relativi ai CH risultano allargati e non vi è distinzione tra le posizioni C-2, C-4 e C-6, né nei carboni quaternari o nei carboni dei gruppi dialchilamminici, a indicazione della perfetta condivisione del protone tra gli azoti. Gli spettri ¹³C-NMR sono riportati di seguito nella parte sperimentale.

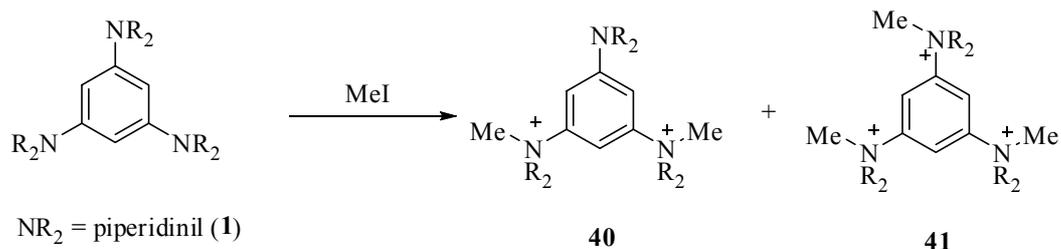
Reazione di metilazione su 1,3,5-tris(piperidinil)benzene (1)

Utilizzando come agente metilante ioduro di metile si sono effettuate delle prove di metilazione, per verificare quale atomo avrebbe subito la metilazione. La reazione è stata condotta in CH₃CN, utilizzando ioduro di metile e **1** in rapporto equimolare. L'aggiunta di tale agente metilante ha provocato la precipitazione di un sale che ridisciolto in DMSO-d₆ è risultato essere il composto metilato su uno degli atomi di azoto (Schema 5.7).

**Schema 5.7.**

Aggiungendo un eccesso di ioduro di metile invece si ha formazione di un prodotto salificato su due azoti piperidinici insieme a una percentuale inferiore di “sale tribasico”

Analizzando la reazione in DMSO-d₆ mediante spettroscopia ¹H-NMR si è evidenziato che **40** è il composto metilato presente in quantità maggiore.



Schema 5.8.

I dati riguardanti le reazioni di metilazione sembrerebbero confermare la maggiore nucleofilicità dell'azoto, è però importante ricordare che il prodotto, a causa della sua solubilità è stato analizzato in DMSO- d_6 , dove si ha formazione esclusiva di prodotti salificati sull'azoto, anche nel caso di uso di acidi. Ulteriori indagini in questo caso possono chiarire se in altri solventi o con altri agenti metilanti è possibile favorire la formazione di complessi σ .

Conclusioni

Lo studio condotto ha fornito le seguenti informazioni:

- In presenza di acidi organici l'1,3,5-tris(piperidinil)benzene (**1**) reagisce non solo all'azoto, ma anche al carbonio per dare un complesso di Wheland stabile e caratterizzabile;
- La percentuale di sale all'azoto rispetto al complesso di Wheland dipende dal solvente e dalla forza dell'acido. In presenza di *o*-benzendisolfonimmide rispetto all'acido picrico si ha una maggiore quantità di intermedio di Wheland a parità di base e di solvente;
- La reazione di trasferimento protonico è scarsamente influenzata dalla temperatura;
- I dati spettroscopici raccolti indicano che il protone nei derivati 1,3,5-tris(*N,N*-dialchil)amminobenzenici (**1-2**) è perfettamente condiviso dai 3 atomi di azoto dialchilamminici
- In composti come **37**, il protone del prodotto salificato sull'azoto **37c-NH**, in soluzione è condiviso tra gli azoti piperidinici mentre in solido forma un sale di ammonio su un solo gruppo piperidinico. La funzionalità morfolinica a causa della sua scarsa basicità sembrerebbe non essere coinvolta nel processo di scambio tra gli atomi di azoto.
- La formazione a partire da **1** di una quantità di Wheland inferiore rispetto ai composti **2** e **3** potrebbe essere ricercata nella differenza di basicità tra azoto e carbonio che copre quasi 2 unità di pK a favore dell'azoto. Effettuando un confronto con gli altri due substrati si può notare che la differenza di pK nella trispirrolidina (**3**) è di 3 unità di pK a favore del carbonio, mentre nel caso della trimorfolina di una sola unità a favore dell'azoto.⁶ (Tabella 5.14).

Tabella 5.14. Valori di pK all'azoto e al carbonio per gli 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni (1-3)

Composto	pK _{1,N}	pK _{1,C}
1	6.30	4.64
2	3.40	2.45
3	6.12	9.62

Nel derivato piperidinico **1** la forma imminica inoltre potrebbe avere un peso inferiore sulla struttura rispetto a quella enamminica, questo a causa del fatto che i cicli a sei termini possono assumere conformazioni a sedia o a barca e che tali strutture potrebbero ridurre la possibilità di avere forme imminiche. Il derivato pirrolidinico **3** che non ha tale possibilità, possiede strutture imminiche con un peso maggiore, dimostrato anche dal fatto che i legami C-N tra la pirrolidina e l'anello aromatico sono più corti di quelli che si avrebbero per un legame semplice tra i due.¹⁸ Se per ragioni steriche quindi il derivato **1** tende a sfavorire l'instaurarsi di un parziale doppio legame tra l'azoto e il carbonio adiacente, favorisce maggiormente l'attacco sull'azoto essendo il doppietto su questo maggiormente disponibile come visto nelle reazioni qui riportate.

Si tratta però solo di un tentativo di spiegare quanto osservato e che sembra in apparente contrasto con altri dati ottenuti in precedenza con altri reagenti elettrofilici.^{8,9}

Parte Sperimentale

Note Generali

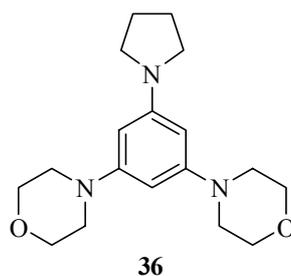
Gli Spettri NMR sono stati registrati tramite spettrometri Varian Gemini 300, o Mercury 400 operanti rispettivamente a 300, o 400 MHz (per ^1H NMR) o 75.36, o 100.56 MHz (per ^{13}C NMR). La molteplicità dei segnali è stata stabilita attraverso esperimenti DEPT. I chemical shift per gli spettri ^1H NMR in CDCl_3 sono riferiti al segnale relativo al TMS, mentre negli altri casi i chemical shift sono riferiti al solvente [($\delta = 77.0$ ppm per ^{13}C in CDCl_3), ($\delta = 5.3$ e 54.2 ppm rispettivamente per ^1H and ^{13}C in CD_2Cl_2) ($\delta = 2.0$ e 118.1 ppm rispettivamente per ^1H and ^{13}C in CD_3CN), ($\delta = 2.49$ and 39.5 ppm rispettivamente per ^1H and ^{13}C , in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$)] ; le costanti di accoppiamento (J) sono date in Hertz. Tutti i segnali attribuiti a protoni di tipo NH scompaiono per aggiunta di D_2O . Gli esperimenti gHSQC sono stati condotti tramite uno spettrometro Varian Mercury 400.

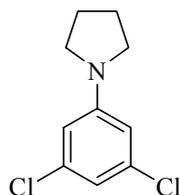
I solventi e i reagenti utilizzati, dove non altrimenti specificato, sono prodotti commerciali (Aldrich o Fluka). Gli 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni sono sintetizzati come precedentemente riportato. Nel caso degli 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzeni **36** e **37** si utilizza la metodologia qui di seguito riportata.

Preparazione dei composti asimmetrici

Si tratta di un metodo in due stadi per la sintesi di tali prodotti.

Preparazione di 4,4'-(5-pirrolidin-1-il-1,3-fenilene)dimorfolina (**36**)



1° stadio: formazione 1-(3,5-diclorofenil)pirrolidina (38)

In autoclave si pongono 1,3,5-triclorobenzene (1.8 gr, 10mmol), pirrolidina (2.5 mL, 30 mmol), terbutilato di potassio (3.4 gr, 30 mmol) in 10 mL di toluene anidro. La reazione viene condotta alla temperatura di 120 °C per 24h. Dopo il raffreddamento a temperatura ambiente si estrae la miscela toluenica con acqua. La fase acquosa viene estratta per tre volte con CH₂Cl₂. Le fasi organiche riunite vengono anidrificate su MgSO₄, filtrate e concentrate mediante evaporatore rotante. Si purifica mediante colonna cromatografica su gel di silice. L'eluizione è a gradiente: si parte da una miscela di etere di petrolio/ etere etilico 99:1 per arrivare a una 90:10 degli stessi solventi.

1-(3,5-diclorofenil)pirrolidina (38)

Aspetto: solido bianco

Resa: 46%

p.f. 73.1-73.3 °C;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS) δ = 1.98-2.02 (m, 4H), 3.22-3.25 (m, 4H), 6.38 (d, 2H, *J* = 1.7 Hz) 6.60 (t, 1H, *J*= 1.7Hz) ppm;

¹³C-NMR (75.56 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 25.4, 47.6, 109.8, 114.9, 135.2, 149.0.

MS (EI, *m/z*): 214 (M⁺, 100), 187 (6), 172 (12), 159 (28), 145 (13) ppm;

2° stadio: formazione di 4,4'-(5-pirrolidin-1-il-1,3-fenilene)dimorfolina (36)

La sintesi avviene in maniera analoga a quanto riportato per il primo stadio. I parametri operativi che cambiano sono la temperatura , 200 °C, e il tempo di reazione, 72h. In autoclave si pongono 1-(3,5-diclorofenil)pirrolidina (0.7 g, 3 mmol), morfolina (1.0 mL, 12 mmol), terbutilato di potassio (1.5 g, 12 mmol) in 5 mL di toluene anidro. La miscela di reazione viene trattata come riportato per l'1-(3,5-diclorofenil)pirrolidina. Il prodotto desiderato (**73**) è ottenuto come solido bianco.

Aspetto: solido bianco;

Resa: 75%

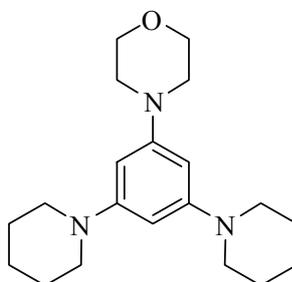
p.f.: 247.8-248.2 °C [lett⁵: olio];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS) δ = 1.95-2.00 (m, 4H), 3.13-3.16 (m, 8H), 3.26-3.30 (m, 4H), 3.83-3.86 (m, 8H), 5.73 (d, 2H, J = 1.9 Hz), 5.89 (t, 1H, J = 1.9 Hz) ppm;

¹³C-NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 25.4, 47.7, 50.1, 67.1, 93.1, 93.4, 149.4, 153.4 ppm;

MS (EI, m/z): 317 (M^+ , 100), 288 (11), 274 (10), 260 (59), 200 (14), 158 (13), 145 (6), 100 (13).

Preparazione di -(3,5-dipiperidin-1-ifenil)morfolina (37)



37

In autoclave si pongono 1,3,5-triclorobenzene (1.8 gr, 10mmol), piperidina (2.5 mL, 30 mmol), terbutilato di potassio (3.4 gr, 30 mmol) in 10 mL di toluene anidro. La reazione viene condotta alla temperatura di 180 °C per 24h. Dopo il raffreddamento a temperatura ambiente si estrae la miscela toluenica con acqua. La fase acquosa viene estratta per tre volte con CH₂Cl₂. Le fasi organiche riunite vengono anidrificate su MgSO₄, filtrate e concentrate mediante evaporatore rotante. Si analizza questo grezzo di reazione tramite GC-MS. Nel grezzo presente più dell'80% di dipiperidinamonoclorobenzene, quindi senza effettuare separazione, dopo aver pesato il grezzo si introduce in autoclave per effettuare il secondo stadio della reazione.

In autoclave si pongono il grezzo di reazione insieme a 30 mmol di morfolina, terbutilato di potassio (30mmol) e 10 mL di toluene. La reazione è stata condotta a 200°C per 2 giorni quindi, dopo raffreddamento a temperatura ambiente è stata estratta con 20 mL di acqua. La fase acquosa è stata estratta con 3 aliquote da 15 mL di Et₂O. Il grezzo di reazione è analizzato tramite GC-MS e il prodotto è separato mediante colonna cromatografia su silice flash utilizzando come eluente etere di petrolio/ etere etilico 70:30.

Aspetto: solido bianco;

Resa: 75%

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS) δ = 1.50-1.58 (m, 4H), 1.61- 1.75 (m, 8H) 3.05-3.16 (m, 12H), 3.80-3.86 (m, 4H), 6.06 (d, 2H, *J*= 1.9 Hz), 6.14 (t, 1H, *J*= 1.9 Hz) ppm;

¹³C-NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 24.4 (CH₂), 26.1 (CH₂), 50.2 (CH₂), 51.4 (CH₂), 67.1 (CH₂), 98.0 (CH), 99.5 (CH), 152.9, 154.1 ppm;

MS (EI, *m/z*): 329 (M⁺, 100), 284 (11), 272 (10), 260 (59), 214 (14), 164 (13), 134 (6), 107 (13).

Formazione dei composti 33, 34, 37 (a-c) NH

I complessi sono ottenuti direttamente in tubo NMR per reazione tra una base (**1**, **2** o **37**) e un acido (**a-c**). Acido e base sono stati posti in quantità equimolare (0.030 mmol) direttamente in tubo NMR dopo essere stati disciolti nel solvente scelto (CD₃CN o CDCl₃). Insieme agli addotti all'azoto (**NH**) si sono formate, quantità variabili dei complessi di Wheland (**W**). I dati ¹H-NMR sono riportati nelle Tabelle 5.1, 5.5-5.11, ulteriori caratterizzazioni sono qui di seguito riportate:

1-(3,5-dipiperidin-1-ilfenil)piperidinio 1,3,2-benzoditiazol-2-ide-1,1,3,3-tetrossido

(33a-NH)

¹³C-NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS) δ = 23.4 (CH₂), 25.0 (CH₂), 52.3 (CH₂), 100.7 (CH), 121.2 (CH), 132.3 (CH), 142.2, 151.2;

¹³C-NMR (100.56 MHz, CD₃CN, 25°C) δ = 23.2 (CH₂), 24.9 (CH₂), 51.8 (CH₂), 99.4 (CH), 120.7 (CH), 132.2 (CH), 142.6, 150.9

1,3,5-tripiperidin-1-il-2-cicloesadienilio 1,3,2-benzoditiazol-2-ide-1,1,3,3-tetrossido

(33a-W)

¹³C-NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS) δ = 23.8 (CH₂), 24.1 (CH₂), 25.4 (CH₂), 26.1 (CH₂), 31.9 (CH₂), 48.0 (CH₂), 49.2 (CH₂), 84.3 (CH), 121.2 (CH), 132.2 (CH), 142.2, 158.7, 163.7.

¹³C-NMR (100.56 MHz, CD₃CN, 25°C) δ = 23.7 (CH₂), 23.9 (CH₂), 25.3 (CH₂), 26.0 (CH₂), 31.3 (CH₂), 47.6 (CH₂), 48.9 (CH₂), 84.2 (CH), 120.7 (CH), 132.2 (CH), 142.6, 158.6, 163.5.

1-(3,5-dipiperidin-1-ilfenil)piperidinio 2,4,6-trinitrobenzenolato (33b-NH)

¹³C-NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS) δ = 23.2 (CH₂), 24.7 (CH₂), 52.8 (CH₂), 101.0 (CH), 126.3 (CH), 128.2, 141.9, 150.5, 161.7

¹³C-NMR (100.56 MHz, CD₃CN, 25°C) δ = 24.2 (CH₂), 25.9 (CH₂), 52.4 (CH₂), 100.0 (CH), 126.7 (CH), 128.0, 142.6, 152.7, 159.3.

1,3,5-tripiperidin-1-il-2-cicloesadienilio 2,4,6-trinitrobenzenolato (33b-W)

¹³C-NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS) δ = 23.7 (CH₂), 23.9 (CH₂), 25.3 (CH₂), 26.0 (CH₂), 31.7 (CH₂), 47.8 (CH₂), 49.8 (CH₂), 84.5 (CH), 126.3 (CH), 128.2, 141.9, 158.1, 161.7, 163.4.

¹³C-NMR (100.56 MHz, CD₃CN, 25°C) δ = 24.6, (CH₂), 24.7 (CH₂), 26.0 (CH₂), 26.8 (CH₂), 32.1 (CH₂), 48.4 (CH₂), 49.7 (CH₂), 84.9 (CH), 126.7 (CH), 128.0, 142.6, 159.3, 162.8, 164.4.

1-(3,5-dipiperidin-1-ilfenil)piperidinio 4-nitro-2,1,3-benzossadiazol-5-olato (33c-NH)

¹³C-NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS) δ = 23.6 (CH₂), 25.1 (CH₂), 52.3(CH₂), 100.5 (CH), 117.2, 121.5 (CH), 138.2 (CH), 146.2, 147.5 151.5, 172.3.

¹³C-NMR (100.56 MHz, CD₃CN, 25°C) δ = 24.3 (CH₂), 25.9 (CH₂), 52.4 (CH₂), 100.1 (CH), 118.7, 122.5 (CH), 139.4 (CH), 147.3, 148.5, 153.0, 174.4

1,3,5-tripiperidin-1-il-2-cicloesadienilio 4-nitro-2,1,3-benzossadiazol-5-olato (33c-W)

¹³C-NMR (100.56 MHz, CD₃CN, 25°C) δ = 24.5 (CH₂), 24.6 (CH₂), 26.1 (CH₂), 26.8 (CH₂), 32.1 (CH₂), 48.4 (CH₂), 49.7 (CH₂), 84.9 (CH), 118.7, 122.5 (CH), 139.4 (CH), 147.3, 148.6, 159.4, 164.5, 174.4.

4-(3,5-dimorfolin-4-ilfenil)morfolin-4-io 1,3,2-benzoditiazol-2-ide-1,1,3,3-tetrossido (34a-NH)

¹³C-NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS) δ = 50.8 (CH₂), 65.8 (CH₂), 99.7 (CH), 121.3 (CH), 132.6 (CH), 141.9, 150.3

¹³C-NMR (100.56 MHz, CD₃CN, 25°C) δ = 51.2 (CH₂), 66.5 (CH₂), 99.5 (CH), 121.5(CH), 133.1 (CH), 143.3, 153.1

1,3,5-trimorfolin-4-il-2-cicloesadienilio 1,3,2-benzoditiazol-2-ide 1,1,3,3-tetrossido (34a-W)

¹³C-NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS) δ = 31.9 (CH₂), 46.6 (CH₂), 47.9 (CH₂), 65.9 (CH₂), 66.7 (CH₂), 85.3 (CH), 121.3 (CH), 132.6 (CH), 141.9, 160.3, 164.5

¹³C-NMR (100.56 MHz, CD₃CN, 25°C) δ = 32.0 (CH₂), 47.3 (CH₂), 48.7 (CH₂), 6.7 (CH₂), 66.9 (CH₂), 85.9 (CH), 121.5 (CH), 133.1 (CH), 143.3, 160.7, 165.3

4-(3,5-dimorfolin-4-ilfenil)morfolin-4-ium 2,4,6-trinitrobenzenolato (34b-NH)

¹³C-NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS) δ = 50.9 (CH₂), 65.8 (CH₂), 100.0 (CH), 126.3 (CH), 130.4, 141.1, 150.4, 160.1.

¹³C-NMR (100.56 MHz, CD₃CN, 25°C) δ = 51.5 (CH₂), 66.4 (CH₂), 100.4 (CH), 126.4 (CH), 128.0, 142.6, 151.8, 160.2.

1,3,5-trimorfolin-4-il-2-cicloesadienilio 2,4,6-trinitrobenzenolato (34b-W)

¹³C-NMR (100.56 MHz, CD₃CN, 25°C) δ = 32.0 (CH₂), 47.3 (CH₂), 48.7 (CH₂), 66.5 (CH₂), 66.8 (CH₂), 85.9 (CH), 126.4 (CH), 128.0, 142.6, 160.2, 161.9, 165.3.

4-(3,5-dimorfolin-4-ilfenil)morfolin-4-ium 4-nitro-2,1,3-benzossadiazol-5-olato (34c-NH)

¹³C-NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS) δ = 50.1 (CH₂), 66.9 (CH₂), 97.5 (CH), 119.92, 126.2 (CH), 129.0(CH), 143.2, 146.5, 152.8, 163.3.

¹³C-NMR (100.56 MHz, CD₃CN, 25°C) δ = 50.7 (CH₂), 67.1 (CH₂), 98.1 (CH), 119.5, 126.9 (CH), 130.9(CH), 145.0, 147.9, 153.4, 164.8.

1-(3-morfolin-4-il-5-piperidin-1-ilfenil)piperidinio 1,3,2-benzoditiazol-2-ide-1,1,3,3-tetrossido (37a-NH)

¹³C-NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS) δ = 21.8 (CH₂), 24.0 (CH₂), 47.9 (CH₂), 55.5 (CH₂), 66.4 (CH₂), 100.6 (CH), 103.9 (CH), 121.3(CH), 132.7 (CH), 141.8, 146.6, 153.3.

¹³C-NMR (100.56 MHz, CD₃CN, 25°C) δ = 24.5, 25.2, 49.4, 54.1, 67.1, 99.6, 100.8, 121.5, 133.1, 143.4, 144.9, 154.3.

1-(3-morfolin-4-il-5-piperidin-1-ilfenil)piperidinio 2,4,6-trinitrobenzenolato (37b-NH)

¹³C-NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS) δ = 23.1 (CH₂), 24.7 (CH₂), 49.1 (CH₂), 53.4 (CH₂), 66.7 (CH₂), 99.7 (CH), 100.4 (CH), 126.3 (CH), 128.3, 141.9, 149.9, 153.3, 161.7.

¹³C-NMR (100.56 MHz, CD₃CN, 25°C) δ = 23.6 (CH₂), 25.4 (CH₂), 49.7 (CH₂), 53.8 (CH₂), 67.1 (CH₂), 99.7 (CH), 100.3 (CH), 126.3(CH), 126.8, 143.1, 144.8, 154.2, 162.3

1-(3-morfolin-4-il-5-piperidin-1-ilfenil)piperidinio 4-nitro-2,1,3-benzossadiazol-5-olato (37c-NH)

¹³C-NMR (100.56 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS) δ = 23.1 (CH₂), 24.7 (CH₂), 49.1 (CH₂), 53.4 (CH₂), 66.6 (CH₂), 100.0 (CH), 100.6 (CH), 117.5, 122.8 (CH), 135.9(CH), 146.3, 146.4, 150.0, 153.1, 170.0.

¹³C-NMR (100.56 MHz, CD₃CN, 25°C) δ = 23.4 (CH₂), 25.3 (CH₂), 49.5 (CH₂), 53.7 (CH₂), 67.0 (CH₂), 100.3(CH), 100.8(CH), 118.2, 122.5 (CH), 138.1(CH), 147.3, 148.1, 150.6, 154.1, 171.6.

Formazione dei composti 39-41

Ad una soluzione di 1,35-tris(*N*-piperidinil)benzene (**1**) in DMSO-d₆ (0.030 mmol in 0.75ml) si aggiunge un equivalente di ioduro di metile, utilizzando un'apposita siringa. Si ha immediata formazione del composto **39** e contemporanea sparizione dei segnali dei prodotti di partenza. Utilizzando 2 equivalenti di ioduro di metile nelle medesime condizioni si ottiene il composto **40**, mentre in presenza di un forte eccesso di MeI (1:20) il prodotto **41** risulta essere quello principale ma generalmente si trova in miscela con **40** e in presenza di agente metilante in eccesso. Di seguito sono riportati i dati spettroscopici ¹H-NMR e ¹³C-NMR:

1-(3,5-dipiperidin-1-ilfenil)-1-metilpiperidinio ioduro (39)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 25°C): δ = 1.40-1.67 (m, 16H), 1.78-1.97 (m, 2H) 3.12-3.20 (m, 8H), , 3.32(s, 3H), 3.60-3.68 (m, 2H), 4.25-4.35 (m, 2H), 6.43(m, 1H), 6.65 (m, 2H) .

¹³C-NMR (100.56 MHz, DMSO-d₆, 25°C): δ = 20.7 (CH₂), 23.2(CH₂), 25.6 (CH₂), 49.4 (CH₂), 50.4 (CH₃), 52.8 (CH₂), 61.9 (CH₂), 62.0 (CH₂) 102.8(CH), 102.9 (CH), 145.6, 153.2.

1,1'-(5-piperidin-1-il-1,3-fenilene)bis(1-metilpiperidinio) diioduro (40)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 25°C): δ = 1.50-1.70 (m, 12H), 1.86-2.05 (m, 4H) 3.35-3.50 (m, 4H), 3.48 (s, 6H), 3.80-3.98 (m, 4H), 4.35-4.48 (m, 4H), 7.36(m, 2H), 7.39 (m, 1H) .

¹³C-NMR (100.56 MHz, DMSO-d₆, 25°C): δ = 20.5(CH₂), 20.6 (CH₂), 23.4(CH₂), 24.8 (CH₂), 48.6 (CH₂), 56.5 (CH₃), 62.6 (CH₂, 2 segnali sovrapposti) 102.6 (CH), 108.4 (CH), 146.4, 153.3.

1,1',1''-benzene-1,3,5-triiltris(1-metilpiperidinio) triioduro (41)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 25°C): δ = 1.66-2.15 (m, 18H) 3.35-3.50 (m, 4H), 3.65 (s, 6H), 4.40-4.50 (m, 6H), 4.53-4.70 (m, 6H), 8.40(s, 3H).

Bibliografia

- ¹ R.P. Bell in “*The Proton in Chemistry*” Cornell University Press: **1973** p1-15.
- ² G.A. Olah, R.S. Schlosberg, R.D. Porter, Y.K. Mo, D.P. Kelley e G.D. Mateescu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 2034.
- ³ W. Knoche, W. Sachs, S. Vogel, *Bull. Soc. Chim. Fran.*, **1988**, 377-382.
- ⁴ S. Vogel, W. Knoche, W.W. Schoeller, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1986**, 769-772.
- ⁵ W. Knoche, W.W. Schoeller, R. Schomächer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7484,7489
- ⁶ W. Sachs, W. Knoche, C. Herrmann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1991**, 701-710.
- ⁷ F. Effenberger, P. Fischer, W.W. Schoeller, W.D. Stohrer, *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 2409-2417.
- ⁸ C. Boga, E. Del Vecchio, L. Forlani, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 1567-1571.
- ⁹ C. Boga, E. Del Vecchio, L. Forlani, A. Mazzanti, and P.E. Todesco, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 3285 –3289.
- ¹⁰ F. Effenberger, R. Niess, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1967**, *6*, 1067.
- ¹¹ A. Bagno, G. Scorrano, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 609-616.
- ¹² J.F. King, in *The Chemistry of Sulphonic Acids, Esters and their derivatives*; Ed. S. Patai, Wiley, N.Y., **1991**, pg 249.
- ¹³ J.B. Hendrickson, S. Okano, R.K. Bloom, *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 3434-3438.
- ¹⁴ M. Barbero, S. Cadamuro, S. Dughera, P. Venturello, *Synlett*, **2007**, *14*, 2209-2212.
- ¹⁵ M. Barbero, I. Degani, N. Diulgheroff, S. Dughera, R. Fochi, M. Migliaccio, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 5600-5608.
- ¹⁶ A. Kuett et al., *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 2829.
- ¹⁷ D. Dal Monte, E. Sandri, W. Cerè, *Ann. Chim.*, **1970**, *60*, 801-811.
- ¹⁸ F. Effenberger, *Acc. Chem. Res.*, **1989**, *22*, 27-35.

Capitolo 6

Reazioni tra derivati 2-amminotiazolici e 4,6-dinitrobenzofurossano

Il 4,6-dinitrobenzofurossano è una molecola superelettrofila al carbonio neutro e in presenza di derivati 2-amminotiazolici si ha formazione di un intermedio di Wheland-Meisenheimer che velocemente evolve verso l'intermedio di Meisenheimer.

2-Amminotiazoli

Caratteristiche e reattività

Si tratta di composti appartenenti ai derivati 1,3-tiazolici che sono dei sistemi eterociclici aventi un anello a cinque termini contenenti un atomo di zolfo, e un atomo di azoto. Si tratta di sistemi di grande interesse in quanto questi cicli pentaatomici mostrano delle peculiarità inusuali grazie ai due eteroatomi presenti. La presenza dello zolfo impartisce all'anello un aumento della densità elettronica che quindi diviene elettrone ricco mentre l'azoto endociclico nell'anello a 5 termini si comporta come un gruppo elettrone-attrattore; il tiazolo è quindi un bilancio tra un sistema elettrone ricco e uno elettrone povero, e di conseguenza il sistema π dell'anello non presenta caratteristiche nette di nucleofilo o elettrofilo.

La presenza di un ammino gruppo in posizione 2 tende a impartire un carattere maggiormente nucleofilo all'intero sistema; questo inoltre aumenta la basicità della molecola ed è responsabile di fenomeni di tautomeria (Figura 6.1).

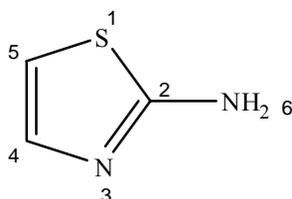


Figura 6.1. 2-amminotiazolo

Esso possiede attività biologica:¹ è utilizzato come biocida, fungicida, antitumorale. I 2-amminotiazoli sono importanti intermedi chimici nella sintesi di composti di interesse farmaceutico, infatti possono essere utilizzati come inibitori nel trattamento dell'ipertiroidismo e per la loro

attività antibatterica. Dal punto di vista fisico generalmente si presentano come solidi il cui colore può variare dal bianco al giallo chiaro.

Nei tiazoli l'azoto endociclico è un centro basico e quindi potendosi protonare si rende responsabile di molte delle interazioni con solventi protici.

I derivati 2-amminotiazolici sono quindi un'interessante classe di reagenti nucleofili, presentando tre centri nucleofili in grado di dare reazione con sistemi elettrofilici sia neutri che carichi (Figura 6.2).

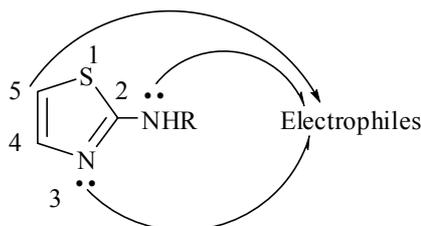
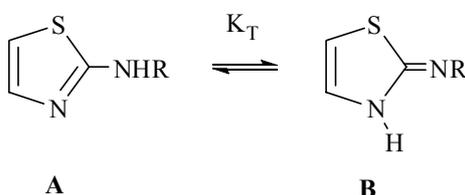


Figura 6.2

I 2-amminotiazoli infatti possono attaccare molecole elettrofile con ognuno dei due atomi di azoto come con il carbonio in posizione 5 dell'anello.

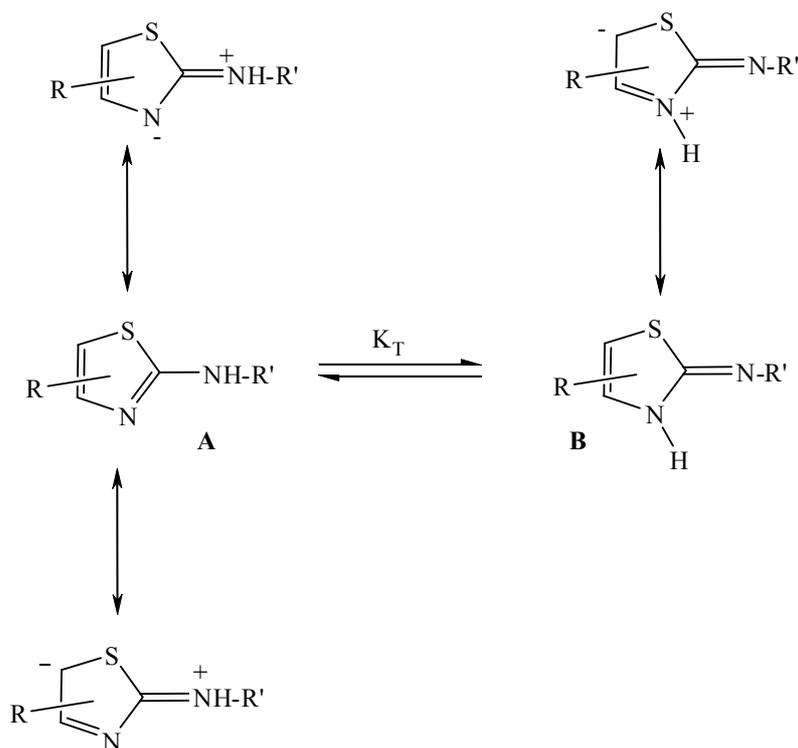
Precedenti ricerche hanno dimostrato la possibilità che i 2-amminotiazoli reagiscano tramite 2 forme tautomere diverse² (Schema 6.1):



Schema 6.1. Forme tautomeriche del 2-amminotiazolo

Solitamente la forma amminica **A** è la forma più stabile, mentre la forma imminica **B** prevale quando all'azoto esociclico è legato un gruppo elettron attrattore. È stato dimostrato che per 2-amminotiazoli non sostituiti ($R = H$), $K_T = 4,67 \times 10^{-5}$, la forma ammino-aromatica è cioè quella prevalente;³ inoltre, utilizzando tecniche spettroscopiche di tipo UV-vis, si è visto come la polarità del solvente produca variazioni nella posizione dell'equilibrio tautomerico: in solventi polari predomina la forma **B** mentre in solventi apolari la forma **A**⁴ (Schema 6.1).

In linea di principio quindi si possono avere sei potenziali centri elettrofilici considerando che sia **A** che **B** sono dei reagenti nucleofili tridentati (Schema 6.2).



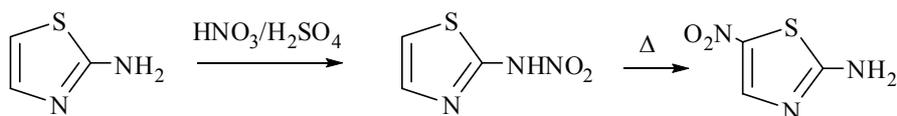
Schema 6.2.

Dati cinetici⁵ indicano che l'azoto esociclico della forma **B** (un atomo di azoto sp^2 di tipo imminico) sia il migliore centro nucleofilo tra tutti i sei possibili centri, inoltre questo azoto sembra essere anche quello più basico.⁶

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

E' solo quando un gruppo fortemente elettron-attrattore è legato all'azoto esociclico che la forma **B** può contribuire alla reattività della molecola.

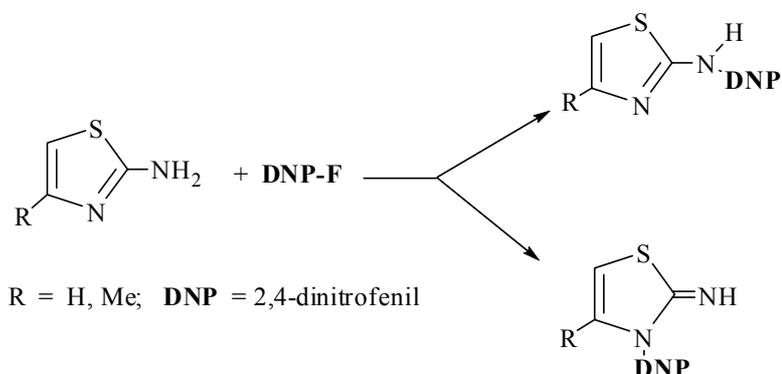
L'attacco dei reagenti elettrofilici agli atomi di azoto (sia eso- che endo- ciclici) può essere considerato come un processo reversibile, mentre l'attacco al carbonio 5 dell'anello tiazolico è un processo irreversibile; l'esempio esplicativo può essere dato dalla reazione di nitratura, che a bassa temperatura, porta alla formazione di derivati nitroamminici, i quali riarrangiano a 5-nitro-2-amminotiazoli per aumento della temperatura⁷ (Schema 6.3).



Schema 6.3. Reazione di nitratura del 2-amminotiazolo

Interessanti risultati sono stati ottenuti dalla reazione fra derivati 2-amminotiazolici e substrati generalmente utilizzati nelle reazioni di sostituzione nucleofila aromatica.

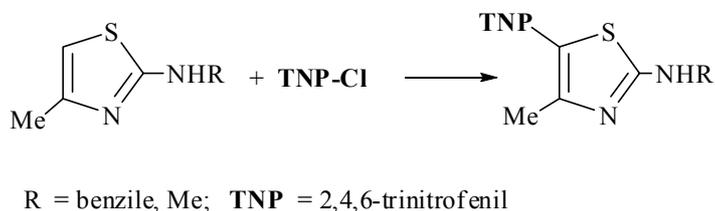
Il 2,4-dinitrofluorobenzene (**DNP-F**), così come altri tipi di elettrofilo reagisce con derivati 2-amminotiazolici legandosi ad entrambi gli azoti presenti sulla molecola⁸ (Schema 6.4):



Schema 6.4. Reazione tra 2-amminotiazoli e 2,4-dinitrofluorobenzene

Una simile reazione, condotta con cloruro di picrile (**TNP-Cl**),⁹ fornisce composti simili a quelli ottenuti nella reazione del 2,4-dinitrofluorobenzene.

Al contrario, quando entrambi gli azoti sono stericamente impediti, come nel caso del 4-metil-2-*N*-sostituito-amminotiazolo, il prodotto principale è quello derivante dall'attacco in posizione 5 dell'anello tiazolico (Schema 6.5)



Schema 6.5. Reazione tra 4-metil-2-*N*-sostituito-amminotiazolo e cloruro di picrile

L'utilizzo di reagenti elettrofilo come bromo e cloro nelle reazioni di alogenazione di derivati 2-amminotiazolici porta alla formazione di composti parzialmente saturi, rivelando le particolari proprietà del doppio legame C-4-C-5 (Schema 6.6).¹⁰ Nella reazione, infatti si aggiunge prima l'alogeno in posizione 5' generando una carica positiva che viene spenta dall'aggiunta dell'alcol, questo legame si comporta quindi più come un alchene isolato che come parte di un sistema aromatico.

4,6-dinitrobenzofurossano

Caratteristiche e reattività

Gli *N*-ossidi dei 2,1,3-benzossadiazoli comunemente conosciuti come benzofurossani sono interessanti anelli eteroaromatici con sistemi π a 10 elettroni, aventi un'elevata tendenza a fungere da substrati nelle reazioni di sostituzione nucleofila aromatica (Figura 6.3).

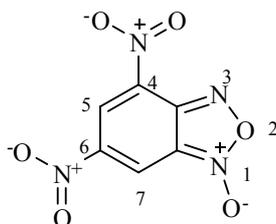


Figura 6.3. 4,6-dinitrobenzofurossano

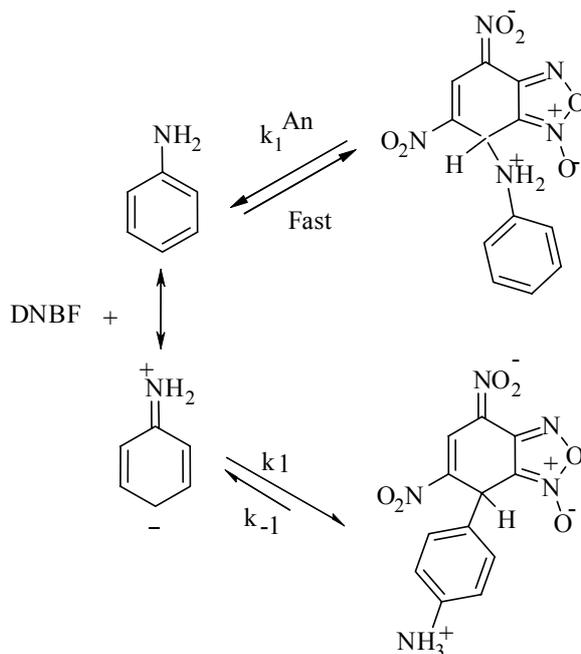
La presenza di due nitro gruppi sull'anello benzenico, inoltre, favorisce la stabilizzazione dei complessi σ che si formano per reazione con nucleofili.

Il 4,6-dinitrobenzofurossano (**DNBF**) è noto per essere un reagente elettrofilo al carbonio molto forte e un elevato numero di complessi σ tra questo, che può essere definito un superelettrofilo, e vari reagenti nucleofili, è stato studiato.¹³

Per esempio, la formazione di complessi σ tra nitrobenzofurossani¹⁴ e ammine terziarie come 1,4-diazabicyclo[2.2.2]ottano, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, sono stati studiati.

La reattività di **DNBF** è stata studiata anche con reagenti nucleofili al carbonio come aniline sostituite,¹⁵ imidazoline,¹⁶ 3-amminotiofeni¹⁷ e 3,4-diamminotiofeni.¹⁸

In presenza di anilina non sostituita, è stato possibile caratterizzare sia l'addotto σ sull'azoto dell'anilina che sul carbonio dell'anello benzenico; il primo è reversibile e lentamente si converte nel complesso di Meisenheimer che è risultato stabile¹⁹ (Schema 6.9)



Schema 6.9. Reazione tra DNBF e anilina

L'elevata reattività dei derivati benzofurossanici sembra essere dovuta al basso grado di aromaticità di tali molecole e al forte effetto elettron-attrattore dell'anello furossanico. Secondo la scala di Mayr, che valuta la forza di elettrofili e nucleofili, questa molecola, in grado di reagire velocemente e quantitativamente con acqua e alcoli per dare idrossi- o alcossi-addotti, si pone appena al di sotto del più forte elettrofilo conosciuto, la 4,6-dinitrotetrazolopiridina.²⁰

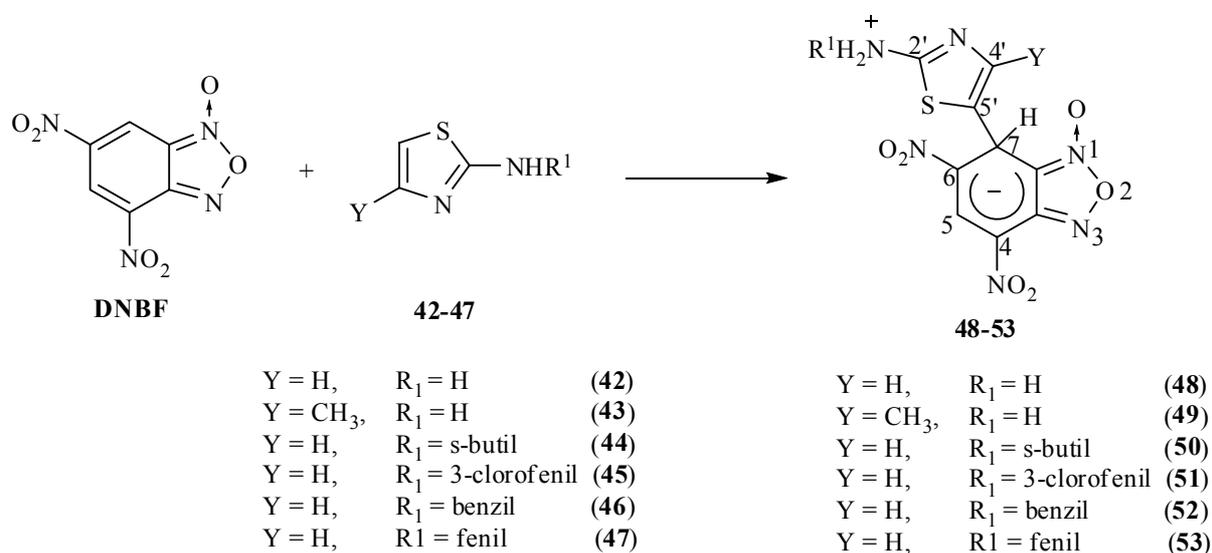
E' stato trovato, inoltre che il **DNBF**, dà una grande varietà di reazioni di tipo Diels-Alder, un comportamento che evidenzia come l'anello benzenico abbia un basso carattere aromatico rispetto a sistemi quali il trinitrobenzene.²¹

Il **DNBF** è ottenuto per reazione di nitratura del benzofurossano non sostituito.²²

I derivati benzofurossanici, come quelli tiazolici, possiedono attività biologica.²³

Risultati e Discussione**Studio della reazione tra derivati 2-amminotiazolici e 4,6-dinitrobenzofurossano**

Mescolando quantità equimolari di **DNBF** e **42-47** in acetonitrile a temperatura ambiente sono stati ottenuti dei solidi rossi che sono stati isolati per filtrazione. Questi sono stati disciolti in DMSO- d_6 e caratterizzati tramite spettroscopia $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ (Tabella 6.1 e 6.2). I dati spettroscopici sono in accordo con la formazione di addotti al carbonio stabili (Schema 6.10)



Schema 6.10. Reazione tra DNBF e derivati 2-amminotiazolici (42-47)

Il carattere zwitterionico dei complessi s è in accordo con i dati spettroscopici di massa, es. $m/z = 325 (M-H)^+$ per **42**.

Tabella 6.1. $^1\text{H-NMR}$ in DMSO- d_6 dei composti 48-53 e DNBF

Composti	H-5	H-7	H-4'	NH	Altri segnali
DNBF	9.37	9.04			
42			7.02(d, 3.7 Hz)		
48	8.64 (s)	5.60 (d, 0.73)	7.22(d, 0.73)	9.09 (3H, bs)	---
49	8.63 (s)	5.74 (s, bs)	----	9.19 (3H, bs)	2.20 (3H,s)
50	8.63 (s)	5.59 (bs)	7.23 (bs)	9.65 (2H, bs)	0.87 (3H, t, 7.58), 1.15 (3H, d, 6.58), 1.45-1.60 (2H, m), (3.49-3.70 (1H, m)
51	8.63 (s)	5.62 (d, 0.65)	7.13 (d, 0.65)	10.39 (2H, bs)	6.95-6.99 (1H, m), 7.26-7.35 (2H, m), 7.80(1H, t, 2.08),
52	8.64 (s)	5.59 (bs)	a	10.01 (2H, bs)	4.52 (2H, s), 7.27-7.44 (m, 6 H)
53	8.62 (s)	5.62 (d, 0.55)	7.16(d, 0.55)	10.49 (2H, bs)	7.03 (1H, t, 7.94), 7.32 (2H, t, 8.45), 7.49 (2H, d, 8.45)

a. I segnali sono sovrapposti a quelli indicati come altri segnali.

Il chemical shift del segnale relativo a H-7 del complesso σ si trova a campi più alti rispetto al corrispondente segnale H-7 nel **DNBF** di partenza, così come il C-7, in accordo con il cambio di ibridazione dell'atomo che da sp^2 è diventato sp^3 . Analogamente, anche il chemical shift del segnale di H-4' della parte tiazolica si trova a campi più bassi rispetto al derivato 2-amminotiazolico di partenza, come atteso dall'introduzione di una carica positiva nell'anello tiazolico. Si nota, inoltre, un significativo spostamento a campi più elevati del carbonio C-5', di circa 13 ppm, causato dall'influenza descherante del **DNBF** legato.

E' possibile escludere la formazione di un complesso di Meisenheimer con l'azoto dei derivati 2-amminotiazolici, infatti quando **DNBF** reagisce con 1,4-diazabicyclo[2.2.2]ottano (**DABCO**) o con piperidina, si producono intermedi di Meisenheimer carbonio-azoto¹⁴ che mostrano i segnali ¹H NMR (in DMSO-d₆) dei corrispondenti protoni legati al carbonio in posizione 7 ibridato sp^3 rispettivamente a $\delta = 6.8$ ppm. Questo perché il chemical shift dell'H-7 dipende dalla natura dell'atomo o gruppo legato al carbonio C-7.

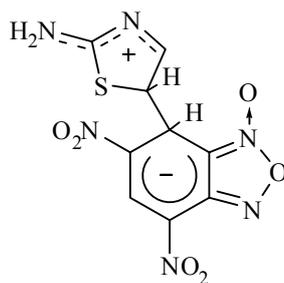
Tabella 6.2. ¹³C-NMR in DMSO-d₆ dei composti 48-53 e DNBF

Comp.	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C2'	C4'	C5'	other
DNBF	136.7	126.5	144.8	120.8	116.6	145.0				
42							168.8	138.6	106.5	
48	109.9	131.2	123.5	31.8	111.8	147.8	169.1	125.6	119.6	/
49	109.3	131.0	123.7	31.3	111.9	147.7	167.7	134.4	112.9	12.1 (CH ₃)
50	110.0	131.3	123.5	31.9	111.8	147.9	166.7	125.6	119.2	9.9 (CH ₃), 19.1 (CH ₃), 28.2 (CH ₂), 53.8 (CH)
51	109.5	130.6	122.3	31.1	112.5	147.9	162.8	121.2	122.3	115.8 (CH), 116.7 (CH), 130.5 (CH), 136.3 (CH), 133.4, 142.0
52	110.0	131.2	123.7	31.9	111.9	147.9	167.7	127.8	119.8	48.7 (CH ₂), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 128.7 (CH), 135.7
53	110.0	130.6	125.0	31.9	112.3	147.9	164.2	123.0	121.1	118.6 (CH), 129.3 (CH), 134.1 (CH), 140.0

Nel caso della reazione tra 2-amminotiazolo (**42**) e **DNBF** in DMSO-d₆, condotta in tubo NMR a 20°C, è stato possibile registrare segnali diversi [5.65 (s, 1H), 6.37 (bs, 2H), 7.08 (d, 1H, $J = 4.87$ Hz), 7.45 (d, 1H, $J = 4.87$ Hz), 8.68 (s, 1H)] da quelli riportati in Tabella 6.1. Questi segnali scompaiono dopo 5 minuti, e possono essere attribuiti alla presenza di un intermedio che si forma velocemente e che si trasforma nel complesso **48**, infatti dopo 5 minuti, i segnali relativi al composto **48** risultano i soli presenti nello spettro ¹H NMR registrato.

A causa della breve vita di questa specie transiente non è stato possibile effettuare ulteriori misure tramite tecniche spettroscopiche.

Considerando le possibili strutture in accordo con i segnali registrati si possono avere due attacchi; quello dell'atomo di azoto del gruppo amminotiazolico sul **DNBF** o dell'atomo di carbonio in posizione 5 dell'anello tiazolico sul **DNBF**, come illustrato nella Figura 6.4 dove **WM-48** è contemporaneamente, un complesso di Wheland e di Meisenheimer, analogo a quello precedentemente descritto.²⁴



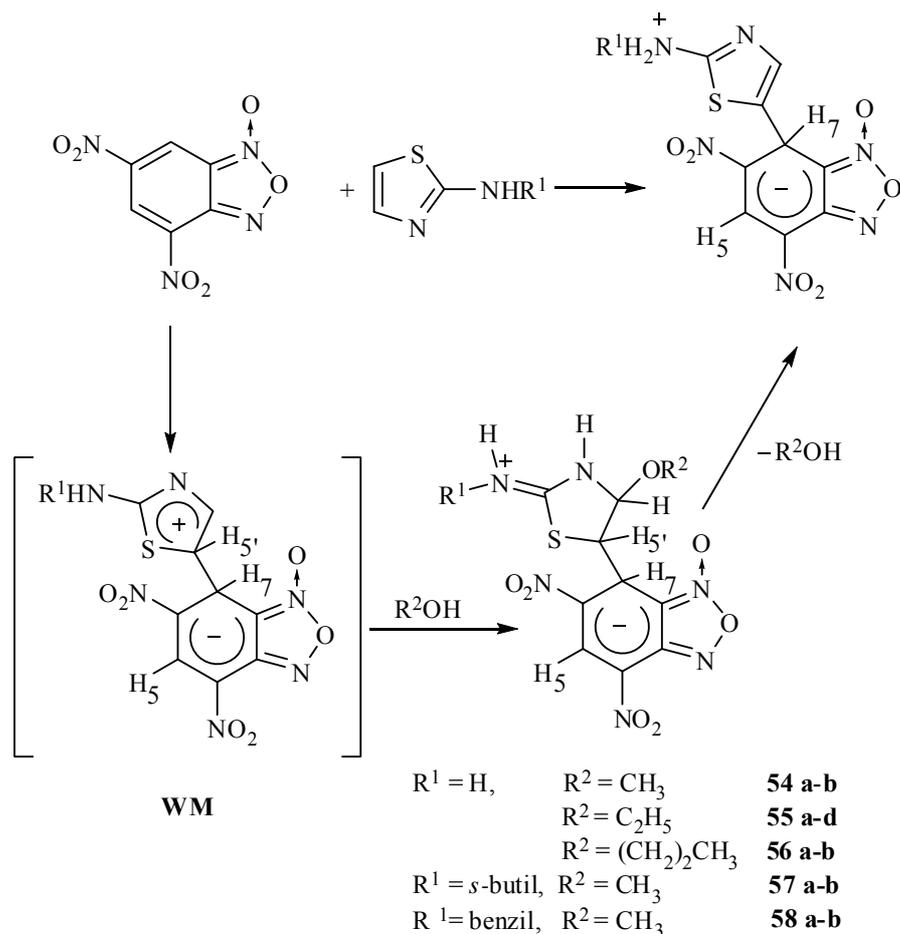
WM-48

Figura 6.4. Complesso di Wheland-Meisenheimer

In **WM-48** i segnali degli idrogeni legati all'anello tiazolico [$\delta\text{H-4}'(5') = 7.45$ ppm, $\delta\text{H-5}'(4') = 7.08$ ppm ($J = 4.9$ Hz)] si trovano nella stessa regione di quelli del 2-amminotiazolo di partenza [$\delta\text{H-4}' = 6.93$ ppm and $\delta\text{H-5}' = 6.54$ ppm], e questo può essere dovuto al bilancio tra il cambio di ibridazione da sp^2 a sp^3 , che porta i segnali a campi alti e la carica positiva presente sull'anello che sposta i segnali a campi bassi.²⁵

Quando il rapporto tra **DNBF:42** è più elevato di 1 (1.5), i segnali correlati al complesso transiente persistono più tempo rispetto al caso in cui ci sia un eccesso di 2-amminotiazolo (**48**). L'esistenza di una catalisi basica condotta dallo stesso derivato 2-amminotiazolico può essere rivelata attraverso un'analisi $^1\text{H-NMR}$, solo se il rapporto **DNBF/1** è circa 1.5:1, in difetto di amminotiazolo. Invece quando si utilizza un largo eccesso di 2-amminotiazolo, lo shift del protone avviene velocemente. Poiché la trasformazione tra **WM-48** in **48** dovrebbe avvenire tramite un meccanismo base catalizzato interno si ha una prima indicazione del fatto che il complesso transiente sia effettivamente il complesso di Wheland-Meisenheimer.

Per poter avvalorare l'ipotesi che si tratti del complesso **WM** è stata effettuata la reazione tra **DNBF** e **42-47** in metanolo (o in un altro alcol) a temperatura ambiente; questa ha condotto alla formazione di un precipitato rosso. I dati $^1\text{H NMR}$ dei solidi ottenuti sono risultati in accordo con la struttura dei composti **54-58** riportata nello Schema 6.11.



Schema 6.11. Addizione di alcol al complesso di Wheland-Meisenheimer

La rimanente miscela di reazione contiene diastereoisomeri di **54-58** che si possono formare a causa della presenza dei 3 centri chirali C-4', C-5' e C-7; solo nel caso del composto **55** sono stati identificati tutti e 4 i diastereoisomeri. I dati spettroscopici $^1\text{H-NMR}$ sono riportati in Tabella 6.3.

Gli spettri $^1\text{H-NMR}$ dei composti **54-58** hanno mostrato la presenza di tre differenti atomi di idrogeno legati ad atomi di azoto, infatti sul gruppo amminico esociclico si ha una carica positiva e i due protoni legati risultano non equivalenti.²⁶

In linea di principio i complessi σ possono essere ottenuti per eliminazione in uno stadio veloce del protone legato al C-5' dell'anello tiazolico, come riportato nello Schema 11. I composti **54-58** possono essere originati dalla reazione di addizione di alcol sia sul complesso **WM**, che sul complesso σ . Contro quest'ultima possibilità, c'è un'evidenza sperimentale; infatti la miscela di reazione tra **DNBF** e **42** in CD_3OD , mostra i segnali $^1\text{H NMR}$ relativi a H-5' del gruppo tiazolico che rimangono non-sostituiti da un atomo di deuterio, ciò indica che i composti **54-58** derivano dall'addizione di metanolo al complesso **WM** e non al complesso σ .

In metanolo non si è avuta evidenza della presenza del complesso **WM**, gli spettri $^1\text{H NMR}$ registrati a 25 °C, hanno mostrato solo i segnali relativi ai derivati 2-immino-1,3-tiazolidinici **54-58**

(Tabella 6.3), che sono spostati a campi più alti rispetto ai 2-amminotiazoli di partenza, in accordo con le strutture proposte.²⁷ I valori di J indicano un probabile assetto di tipo cis.

Tabella 6.3. ¹H-NMR dei composti 54-58 in DMSO-d₆

Comp.	H-5	H-7	H-5'	H-4'	NH	Altri segnali
54a	8.71 (1H, s)	5.51 (1H, s)	4.24 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$)	5.11 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$)	9.44 (1H, bs) 9.80 (1H, bs) 10.85 (1H, bs)	3.29 (3H, s)
54b	8.61 (1H, s)	5.67 (1H, s)	4.55 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$)	5.10 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$)	9.40 (1H, bs) 9.76 (1H, bs) 11.14 (1H, bs)	3.34 (3H, s)
55a	8.71 (1H, s)	5.58 (1H, s)	4.22 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$)	5.11 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$)	9.40 (1H, bs) 9.80 (1H, bs) 10.80 (1H, bs)	3.50-3.64(2H, m), 1.08-1.16(3H, m)
55b	8.61 (1H, s)	5.75 (1H, s)	4.53 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$)	5.13 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$)	9.35 (1H, bs) 9.74 (1H, bs) 10.80 (1H, bs)	3.50-3.64(2H, m), 1.08-1.16(3H, m)
55c	8.70 (1H, s)	5.68 (1H, s)	4.10 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$)	5.03 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$)	9.26 (1H, bs) 9.66 (1H, bs) 10.40 (1H, bs)	3.49-3.60 (2H, m) 1.07-1.18 (3H, m)
55d	8.67 (1H, s)	5.9 (1H, s)	4.40 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$)	5.05 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$)	9.26 (1H, bs) 9.59 (1H, bs) 10.4 (1H, bs)	3.49-3.60 (2H, m) 1.07-1.18 (3H, m)
56a	8.71 (1H, s)	5.57 (1H, s)	4.24 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$)	5.10 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$)	9.40 (1H, bs) 9.8 (1H, bs) 10.8 (1H, bs)	3.46 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 1.4-1.55 (2H, m), 0.76-0.88 (3H, m).
56b	8.70 (1H, s)	5.68 (1H, s)	4.11 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)	5.03 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)	9.22 (1H, bs) 9.62 (1H, bs) 10.47 (1H, bs)	3.33 (2H, t, $J=6,9$ Hz), 1.36-1.44(2H, m), 0.76-0.88 (3H, m).
57a	8.71 (1H, s)	5.58 (1H, s)	4.23 (1H, d, $J = 2.7$ Hz)	5.15 (1H, d, $J = 2.7$ Hz)	10.24 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$) 10.86 (1H, bs)	3.55-3.66 (1H, m), 3.32 (3H, s), 1.37-1.57 (2H, m), 1.12 (3H, d, $J=6.1$ Hz), 0.87 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$)
57b	8.71 (1H, s)	5.61 (1H, s)	4.23 (1H, d, $J = 2.7$ Hz)	5.15 (1H, d, $J = 2.7$ Hz)	10.26 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$) 10.86 (1H, bs)	3.55-3.66 (1H, m), 3.31 (3H, s), 1.37-1.57 (2H, m), 1.08 (3H, d, $J=6.1$ Hz), 0.79 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$)
58a	8.77 (1H, s)	5.67 (1H, s)	4.27 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)	5.18 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)	10.77 (1H, bs) 11.23 (1H, bs)	7.29-7.45 (5H,m), 4.51 (2H, s) 3.31 (3H, s)
58b	8.72 (1H, s)	5.82 (1H, s)	4.35 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)	5.14 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)	10.63 (1H, bs) 11.42 (1H, bs)	7.29-7.45 (5H,m), 4.64 (2H, s) 3.36 (3H, s)

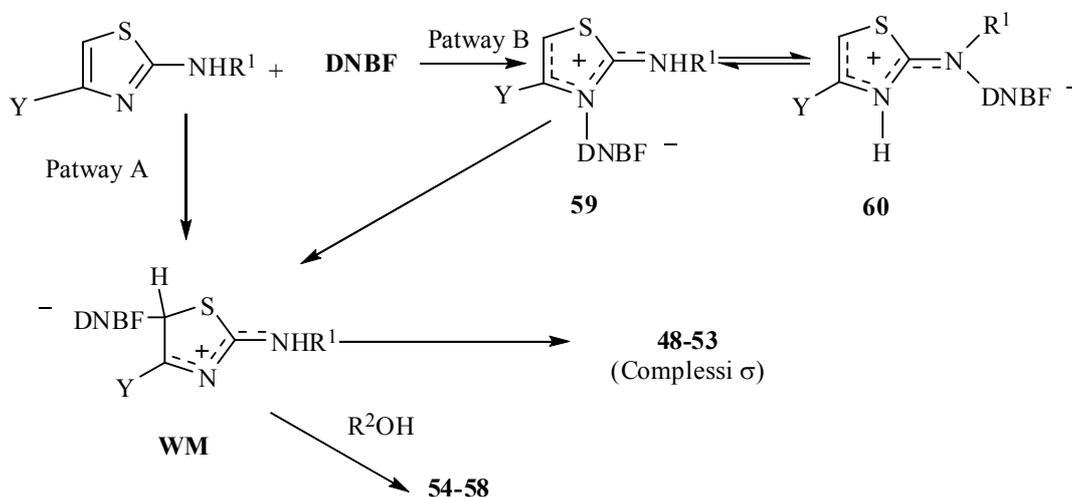
Il comportamento riportato nello Schema 6.11 trova un parallelo nella reazione di alogenazione¹⁰ riportata nello Schema 6.5. In questo caso la carica positiva sul gruppo tiazolico del **WM** induce l'addizione sul C-4 della parte nucleofila del solvente (R²OH). Nella reazione di alogenazione sul doppio legame C4'-C5' si aggiunge prima l'alogeno in posizione 5' generando una carica positiva che viene spenta dall'aggiunta dell'alcol, questo legame si comporta quindi più come un alchene isolato che come parte di un sistema aromatico.

Conclusioni

I dati ottenuti indicano che nella reazione tra **DNBF** e il 2-amminotiazolo **42** si ha iniziale formazione del complesso di Wheland- Meisenheimer **WM-48**. Si tratta di un complesso instabile che evolve velocemente verso la formazione dell'intermedio di Meisenheimer. La sua instabilità potrebbe essere attribuita alla scarsa stabilizzazione della carica positiva da parte dell'anello tiazolico.

Per meglio comprendere il possibile meccanismo coinvolto nella reazione possiamo effettuare le seguenti considerazioni. A causa della maggiore nucleofilicità degli azoti presenti sull'amminotiazolo ci si poteva attendere che l'attacco più veloce del **DNBF** sui derivati 2-amminotiazolici **42-47** avvenisse su questi centri che sono presumibilmente quelli maggiormente carichi, come visto per le reazioni del composto **42** con protone²⁸ alogenuri alchilici,²⁹ alogenuri acilici.³⁰ L'atomo di azoto endociclico è l'azoto maggiormente basico, infatti la protonazione dei derivati 2-amminotiazolici avviene preferenzialmente su questo centro.²⁸

Un cammino di reazione alternativo per ottenere i complessi **WM** e σ , potrebbe coinvolgere un attacco in uno stadio veloce sull'atomo di azoto dell'amminotiazolo, seguito da migrazione dell'elettrofilo sul carbonio in posizione 5' dell'anello tiazolico (Schema 6.12).



Schema 6.12. Possibili meccanismi di reazione

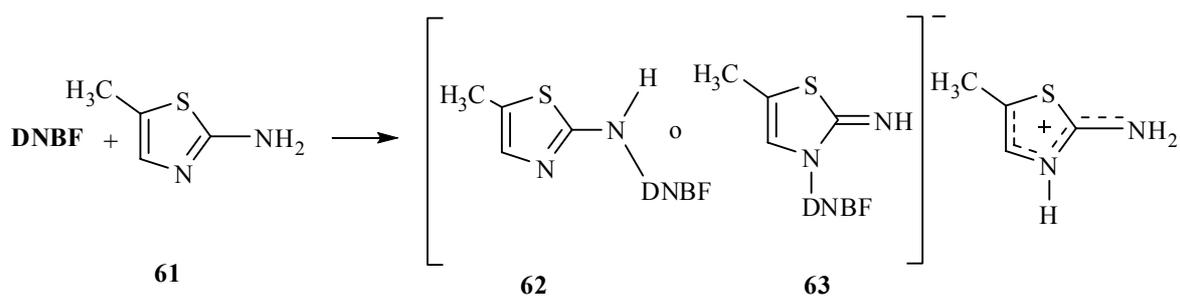
I dati ¹H NMR per i composti ottenuti dalla reazione tra dinitrobenzofurossano e amminotiazoli hanno mostrato solo la presenza dei segnali appartenenti ai complessi **48-53**. Nelle condizioni sperimentali applicate non si è avuta quindi, evidenza, della formazione di quantità rilevabili di complessi derivanti dall'attacco su uno dei due atomi di azoto, anche se bisogna tenere conto del fatto che questo può avvenire in uno stadio veloce ed essere reversibile.

Queste considerazioni suggeriscono che il possibile cammino per la formazione dei composti zwitterionici **48-53** potrebbe essere descritto anche tramite lo Schema 12.

-Il cammino **A** dello Schema 12 coinvolge un attacco diretto al reagente elettrofilo sulla posizione 5 dell'anello del 2-amminotiazolo che porta alla formazione del complesso **WM**, che evolve verso il complesso σ **48-53**.

-Il cammino **B** implica la formazione di complessi zwitterionici (**59** o **60**) su uno dei due atomi di azoto che evolve per migrazione dell'anione benzofurossano o attraverso il ritorno ai composti di partenza verso **WM**.

Anche se il cammino di reazione **B** non può essere escluso, si hanno maggiori evidenze in accordo con il cammino **A**; infatti la formazione di un complesso zwitterionico coinvolgente uno degli atomi di azoto del 2-amminotiazolo è stato osservato solo nel caso in cui la posizione 5' sia occupata da un gruppo metilico, come nel caso della reazione tra **DNBF** e 5-metil-2-amminotiazolo (**61**) (Schema 6.13).



Schema 6.13. Reazione tra DNBF e 2-ammino-5-tiazolo

Dalla miscela di **DNBF** e **61** in CH_3CN , precipita un solido rosso. Gli spettri ^1H NMR dei solidi ottenuti in DMSO-d_6 hanno mostrato la presenza di un solo nuovo composto, insieme al 50% di **DNBF** non reagito. La posizione 5 di **61** risulta non reattiva al **DNBF**. Il controione di **62** o **63** è la forma protonata del composto **61**.

I dati spettroscopici sono risultati in accordo con entrambe le strutture, **62** e **63**: in quanto, la distinzione tra le due molecole sulla base degli spettri ^1H NMR non è possibile. Anche se, precedenti dati cinetici indicano che la struttura del composto **63** dovrebbe essere favorita, esperimenti NOE risultano in accordo con il prodotto **62**. Nel caso si utilizzi un derivato amminotiazolico sostituito sia in posizione 5 che in 4, ad esempio è stato individuato, tramite spettri di correlazione $^{15}\text{N}-^1\text{H}$, che **DNBF** si lega all'azoto esociclico.

In tutti questi casi la struttura dell'amminotiazolo è risultata fondamentale nel determinare il tipo di attacco e quindi il complesso osservabile.

Parte Sperimentale

Note Generali

Gli Spettri NMR sono stati registrati tramite spettrometri Varian Mercury 400, o Inova 600 operanti rispettivamente a 400, o 600 MHz (per ^1H NMR) o 100.56, o 150.80 MHz (per ^{13}C NMR). La molteplicità dei segnali è stata stabilita attraverso esperimenti DEPT. I chemical shift sono riferiti al solvente [($\delta=2.49$ e 39.5 ppm per DMSO-d_6), ($\delta=3.31$ e 49.0 ppm per CD_3OD), ($\delta=2.0$ e 0.3 ppm per CD_3CN)]; le costanti di accoppiamento (J) sono date in Hertz. Gli spettri ESI-MS sono stati ottenuti con un WATERS 2Q 4000. Gli spettri di massa sono stati registrati con un voltaggio di ionizzazione di 70 eV. I prodotti e i solventi, dove non specificato diversamente, sono commercialmente disponibili.

Sintesi derivati 2-amminotiazolici

In un pallone munito di 3 colli e refrigerante a ricadere si pongono circa 90 mL di acqua insieme alla paraldeide (0.2 mol). La soluzione così ottenuta è posta sotto agitazione magnetica. In un imbuto gocciolatore si pone il Bromo (0.4 mol) e lentamente si aggiunge alla soluzione sottostante, mantenendo una temperatura compresa tra $35^\circ\text{-}40^\circ\text{C}$. Si attende finché la soluzione non diventa quindi si aggiunge la tiourea (o il suo derivato) (0.3 mol). La soluzione ottenuta viene mantenuta sempre sotto agitazione. La reazione viene monitorata tramite cromatografia su lastra sottile. Una volta completa si porta la soluzione a neutralità aggiungendo bicarbonato. La soluzione ottenuta viene estratta con CD_2Cl_2 e la fase organica dopo anidificazione viene concentrata mediante evaporatore rotante. Il prodotto è separato e purificato dal grezzo di reazione mediante cromatografia su silice flash. Di seguito sono riportati i dati spettroscopici ^1H -NMR e ^{13}C -NMR per alcuni di questi derivati 2-amminotiazolici:

2-ammino-4-metiltiazolo (43):

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6 , 25°C): 2.04 (s, 3H), 6.08 (s, 1H), 6.81 (s, 1H) ppm;

^{13}C NMR (100MHz, DMSO-d_6 , 25°C): 17.3 (CH_3), 100.4 (CH), 147.6, 168.0 ppm.

2-fenilammino-tiazolo (47):**aspetto:** solido bianco;**p.f.:** 127-128°C**¹H-NMR** (400MHz, DMSO-d₆, 25°C): 6.88 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 6.91 (t, 1H, *J* = 7.1 Hz), 7.23 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.28 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.62 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz) ppm;**¹³C-NMR** (100MHz, DMSO-d₆, 25°C): 108.3 (CH), 116.7 (CH), 121.0 (CH), 128.9 (CH), 138.8 (CH), 141.3, 163.8 ppm.***Sintesi del 4,6-dinitrobenzofurossano***

In un pallone a tre colli, immerso in un bagno di ghiaccio, munito di gocciolatore, refrigerante, termometro e agitatore magnetico vengono introdotti 5 g (0.0367 moli) di benzofurossano disciolti in 70 mL di acido solforico conc.(96%). Alla miscela viene gocciolata lentamente una soluzione di 7.5 mL di acido nitrico conc. (65%) e 20 mL di acido solforico conc.(96%). La temperatura della reazione viene mantenuta a 0°C durante la lenta aggiunta della soluzione nitrante. Terminata questa operazione la miscela viene gradualmente riscaldata ad una temperatura di 40°C per circa 12 ore. Successivamente si aggiunge con cautela acqua distillata e ghiaccio. Si formano dei cristalli giallo ocre in resa del 72.8% che vengono filtrati, lavati e ricristallizzati da acetato di etile, p.f. =172-174°C (lett.²² 172°C).

Sintesi dei prodotti 48-53

Il 4,6 dinitrobenzofurossano **DNBF** (0.14 mmol) viene disciolto in 2 mL di CH₃CN e la soluzione è raffreddata a -30°C; quindi si aggiunge il derivato 2-amminotiazolico **48-53** (0.14 mmol). Subito dopo la miscelazione si sviluppa un colore rosso arancio e la soluzione viene agitata per 20 minuti durante i quali si ha la comparsa di un precipitato arancione, in resa praticamente quantitativa, che viene filtrato, lavato con acetonitrile e analizzato mediante spettroscopia ¹H-NMR, ¹³C-NMR e ESI-MS. Di seguito sono riportati valori degli spettri di massa:

[[7-(2-Ammonio-[1.3]tiazol-5-il)-6-nitro-1-ossido-benzo[2.1.3]ossadiazol-4(7H)-ilidene](ossido)ammino]ossidanide (48):

MS (70 eV): m/z: 325;

[M-H]⁺, 324, 308, 276, 250, 228, 186, 60; ES⁻: m/z: 325[M-H]⁻.

[[7-(2-Ammonio-4-metil-[1.3]tiazol-5-il)-6-nitro-1-ossido-benzo-[2.1.3]ossadiazol-4(7H)-ilidene](ossido)ammino]ossidanide (49):

ES⁻: m/z: 339 [M-H]⁻.

[[7-[2-(sec-Butilammonio)-[1.3]tiazol-5-il]-6-nitro-1-ossido-benzo-[2.1.3]ossadiazol-4(7H)-ilidene](ossido)ammino]ossidanide (50):

ES⁺: m/z: 383 [M+H]⁺; ES⁻: m/z: 381 [M-H]⁻.

[[7-{2-[(3-Clorofenil)ammonio]-[1.3]tiazol-5-il}-6-nitro-1-ossido-benzo-[2.1.3]ossadiazol-4(7H)-ilidene] (ossido)ammino]ossidanide (51):

ES⁻:m/z: 435[M-H]⁻.

[[7-[2-(Benzilammonio)-[1.3]tiazol-5-il]-6-nitro-1-ossido-benzo-[2.1.3]ossadiazol-4(7H)-ilidene] (ossido)ammino]ossidanide (52):

ES⁻: m/z: 415[M-H]⁻.

[[6-Nitro-1-ossido-7-[2-(fenilammonio)-[1.3]tiazol-5-il]-benzo-[2.1.3]ossadiazol-4(7H)-ilidene] (ossido)ammino]ossidanide (53):

ES⁺: m/z: 403 [M+H]⁺; ES⁻: m/z: 401 [M-H]⁻

Preparazione degli addotti 54-58:

DNBF (0.2 mmol) è stato aggiunto a una soluzione di un derivato 2-amminotiazolico **42** (o **44** o **46**) (0.2 mmol), disciolto in 2 mL di alcol (metanolo, etanolo o *n*-propanolo) a 25°C. Dopo 20 min si è avuta precipitazione di un solido arancione, isolato per filtrazione e analizzato tramite spettroscopia ^1H e ^{13}C NMR. In questo modo è stato trovato che i solidi isolati dalla reazione tra **DNBF** e **42** in metanolo, etanolo o *n*-propanolo corrispondono alla esclusiva formazione di uno dei possibili diastereoisomeri nelle proprie forme racemiche (**54a**, **55a** e **56a**); invece, i solidi isolati dalla reazione tra **DNBF** e **44** o **46** sono risultati essere una miscela delle due forme distereoisomeriche (**57a-b** **58a-b**). In tutti i casi le acque madri sono state concentrate a pressione ridotta per dare un grezzo che ha mostrato dall'analisi NMR in DMSO- d_6 la presenza di altri diastereoisomeri. Per la reazione tra **DNBF** e **42** sono stati individuati i composti **54b** in metanolo, **55b**, **55c** e **55d**, che sono presenti solo nella quantità del 7%, in etanolo e **56d** in *n*-propanolo. Nel tempo tutti gli addotti sopra descritti sono convertiti quantitativamente nei composti **48**, **50**, **52**. A causa del limitato tempo di vita degli addotti ottenuti da alcoli, i dati ^{13}C -NMR sono stati ottenuti solo per i diastereoisomeri maggioritari. I dati ottenuti dagli spettri ^1H NMR dei composti **54-58** sono riportati nella Tabella 6.3, mentre i corrispondenti dati ^{13}C NMR sono stati di seguito riportati, insieme con altri dati aggiuntivi:

[[7-(2-Imminio-4-metossi-[1,3]tiazolidin-5-il)-6-nitro-1-ossido-benzo-[2.1.3]ossadiazol-4(7H)-ilidene](ossido)ammino]ossidanide (54 a**):**

^{13}C NMR (150MHz, DMSO- d_6 , 25°C): 36.8 (CH), 55.0 (OCH₃), 56.1 (CH), 92.8 (CH), 111.2, 111.8, 120.8, 134.2 (CH), 148.8, 173.1 ppm;

ES⁺: m/z 359 [M+H]⁺; ES⁻: m/z: 357 [M-H]⁻.

Isomero **54b:**

^{13}C NMR (150MHz, DMSO- d_6 , 25°C): 37.7 (CH), 55.0 (OCH₃), 57.9 (CH), 92.5 (CH), 110.6, 111.1, 123.0, 132.9 (CH), 150.2, 172.7 ppm.

[[7-(4-Etossi-2-imminio-[1,3]tiazolidin-5-il)-6-nitro-1-ossido-benzo-[2.1.3]ossadiazol-4(7H)-ilidene](ossido)amino]ossidanide (55a**):**

^{13}C NMR (150MHz, DMSO- d_6 , 25°C): 14.9, 36.8 (CH), 56.5 (CH), 63.1 (OCH₂), 91.5 (CH), 111.2, 111.9, 120.9, 134.2 (CH), 148.8, 172.9 ppm;

ES⁻: m/z: 371 [MH]⁻.

[[7-(2-Imminio-4-propossi-[1,3]tiazolidin-5-il)-6-nitro-1-ossido-benzo-[2.1.3]ossadiazol-4(7H)-ilidene](ossido)amino]ossidanide (56a):

¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆, 25°C): 10.3 (CH₃), 22.2 (CH₂), 36.8 (CH), 56.4 (CH), 69.1 (OCH₂), 91.7 (CH), 111.1, 111.8, 120.9, 134.1 (CH), 149.0, 173.0 ppm;

ES⁻: m/z: 385 [MH]⁻.

[[7-[2-(*sec*-Butylimminio)-4-metossi-[1,3]tiazolidin-5-il]-6-nitro-1-ossido-benzo[2.1.3]ossadiazol-4(7H)-ilidene](ossido)amino]ossidanide (57a):

¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆, 25°C): 9.4 (CH₃), 18.9 (CH₃), 28.1 (CH₂), 36.7 (CH), 55.1 (OCH₃) 53.7 (CH), 55.7 (CH), 92.6 (CH), 109.7, 111.3, 123.4, 134.4 (CH), 148.9, 169.2 ppm;

Isomero **57b**:

¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆, 25°C): 10.1 (CH₃), 19.6 (CH₃), 27.9 (CH₂), 36.8 (CH), 55.0 (OCH₃) 53.4 (CH), 55.7 (CH), 92.5 (CH), 109.7, 111.8, 123.4, 134.3 (CH), 148.9, 169.3 ppm.

[[7-[(2E)-2-(Benzylimminio)-4-metossi-[1,3]tiazolidin-5-il]-6-nitro-1-ossido-benzo[2.1.3]ossadiazol-4(7H)-ilidene](ossido)amino]ossidanide 58a:

¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆, 25°C): 36.8 (CH), 48.3 (CH₂), 55.0 (OCH₃), 55.9 (CH), 92.9 (CH), 111.4, 111.9, 120.7, 127.4 (CH), 128.1 (CH), 128.8 (CH), 134.4 (CH), 135.0, 148.9, 170.7 ppm.

Preparazione del composto 62:

Il 5-metil-2-amminotiazole **61** (0.14 mmol in 2 mL di CH₃CN) è stato aggiunto a una soluzione di **DNBF** (0.14 mmol in 2 mL di CH₃CN) mantenuta a -30°C. La soluzione diviene immediatamente rossa e dopo circa 20 minuti si ha precipitazione di un solido arancione. Il solido isolato per filtrazione e analizzato tramite spettroscopia NMR è risultato essere in accordo con la struttura del sale formato da **62** e il 5-metil-2-amminotiazolinio(**61H⁺**) I dati NMR sono qui di seguito riportati:

5-Metil-1,3-tiazol-2-amminio [[7-[(5-metil-[1,3]tiazol-2-il)ammino]-

6-nitro-1-ossido-benzo[2.1.3]ossadiazol-4(7H)-ilidene]-(ossido)ammino]ossidanide (62, 61H⁺):

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 25°C): 2.21 (d, 3H, *J* = 1.46 Hz), 2.23 (d, 3H, *J* = 1.28 Hz), 6.19 (s, 1H), 6.96 (bs, 1H), 7.02 (q, 1H, *J* = 1.46 Hz), 8.66 (s, 1H) ppm.

¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆, 25°C): 11.6 (CH₃), 11.7 (CH₃), 47.3 (CH), 110.2, 111.3, 120.1, 120.5, 122.0, 122.8 (CH, 2 segnali sovrapposti), 131.9 (CH), 148.5, 166.6, 169.2 ppm.

Studio della formazione di WM-48:

Quando il composto **42** in soluzione di DMSO-d₆ (0.07mmol in 0.5mL) è stato aggiunto a una soluzione in DMSO-d₆ di **DNBF** (0.11 mmol in 0.5 mL) mantenuta a 25°C, direttamente in tubo, lo spettro ¹H NMR della soluzione ottenuta ha mostrato la scomparsa dei segnali dei composti di partenza e la comparsa di nuovi segnali attribuiti al composto **WM-48**, dopo 5 minuti lo spettro registrato ha mostrato esclusivamente i segnali del composto **48**.

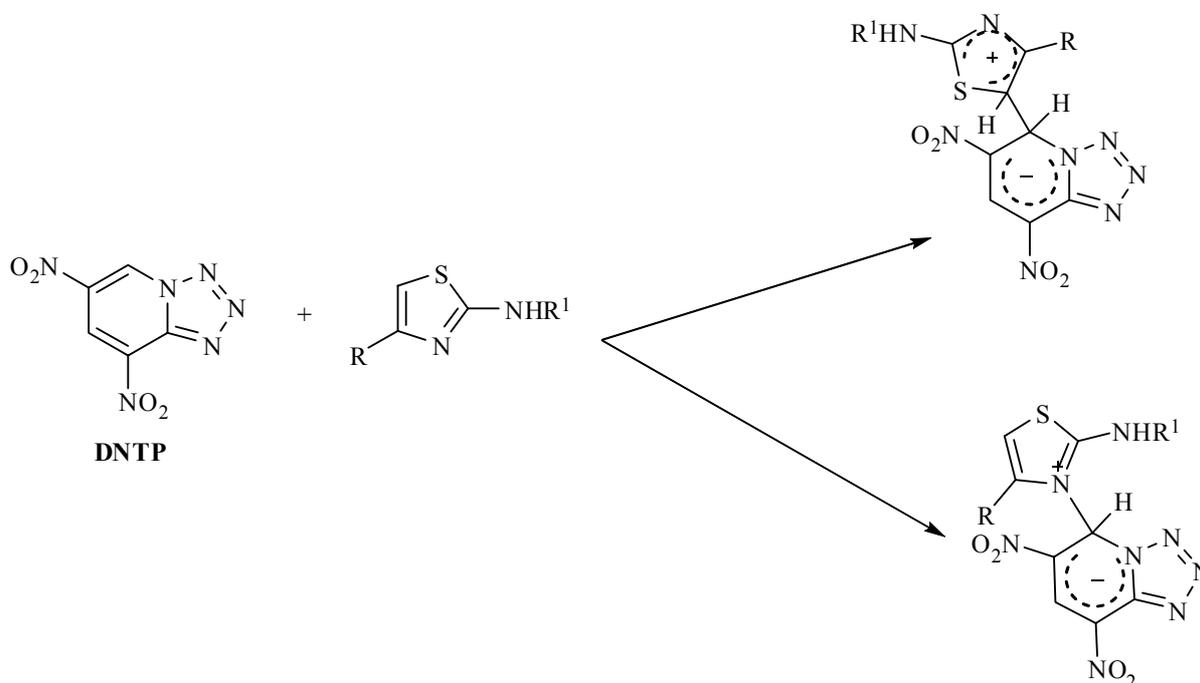
Bibliografia

- ¹ a) R.R. Gupta, M. Kumar, V. Gupta *Heterocyclic Chemistry*; Springer Press; Berlin **1998**, vol 2, pp-416-420; b) S.E. Kazzouli, S.B. Raboin, A. Mouaddib, G. Guillaumet, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3193-3196.
- ² L. Forlani, in *Targets in Heterocyclic Systems*, O.A. Attanasi, D. Spinelli Eds., Italian Society of Chemistry, Roma, *I*, **1997**, 75.
- ³ L. Forlani, G. Breviglieri, P. De Maria, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1979**, 163-165.
- ⁴ L. Forlani, *J. Heterocycl. Chem.*, **1992**, *29*, 1461.
- ⁵ a) L. Forlani e M. Sintoni, *J. Chem. Res. (S)*, **1986**, 110; b) L. Forlani e M. Sintoni, *J. Chem. Soc. Perkin Transaction 2*, **1988**, 1959.
- ⁶ L. Forlani, P. De Maria e A. Fini *J. Chem. Soc. Perkin Transaction 2*, **1980**, 1156.
- ⁷ S. Viron and A. Taurins, *Can. J. Chem.*, **1953**, *31*, 885
- ⁸ L. Forlani, P. De Maria, E. Foresti, e G. Pradella, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 1156.
- ⁹ L. Forlani, L.P. Battaglia, A. Bonamartini Corradi e P. Sgarabotto, *J. Cryst. and Spectrosc. Res.*, **1992**, *22*, 705.
- ¹⁰ L. Forlani e A. Medici, *J. Chem. Soc. Perkin Transaction 1*, **1978**, 1169.
- ¹¹ L. Forlani, M. Sintoni e P.E. Todesco, *Gazzetta Chim. Ital.*, 1986, *116*, 229.
- ¹² L. Forlani, *J. Chem. Res. (S)*, 1990, 70.
- ¹³ F. Terrier, *Nucleophilic Aromatic displacement*, VCH publ., Cambridge, **1991**.
- ¹⁴ C. Boga e L. Forlani, *J. Chem. Soc. Perkin Transaction 2*, **2001**, *8*, 1408-1413.
- ¹⁵ M.R. Crampton, L.C. Rabbitt and F. Terrier, *Can. J. Chem.*, **1999**, *77*, 639.
- ¹⁶ F. Terrier, M. Beaufour, J.C. Hallé, J.C. Cheron and E. Buncel, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 4499.
- ¹⁷ F. Terrier, M.-J. Pouet, K. Gzouli, J.C. Hallé, F. Outurquin and C. Paulmier *Can. J. Chem.*, **1998**, *76*, 937.
- ¹⁸ F. Terrier, M.-J. Pouet, E. Kizilian, J.C. Hallé, F. Outurquin and C. Paulmier, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 4696.
- ¹⁹ Buncel, E.; Renfrow, R. A. ; Strauss, M. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 488.
- ²⁰ F. Terrier, S. Lakhdar, T. Boubaker, R. Goumont, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 6242-6253.
- ²¹ a) J.C. Hallé, D. Vichard, M.J. Pouet, F. Terrier, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7178; b) D. Vichard, J.C. Hallé, B. Huguet, M. J. Pouet, D. Riou, F. Terrier, *Chem. Commun.* **1998**, 791.
- ²² Terrier, F., Hallé, J. C., Simonnin, M. P., Pouet, M. J., *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 4363.
- ²³ a) P.B. Ghosh, B. Ternai, M.W. Whitehouse, *Med. Res. Rev.*, **1981**, *1* (2), 159-87; b) P.B. Ghosh, B. Ternai, M. W. Whitehouse, *J. Med. Chem.*, **1972**, *15* (3), 255-260; c) P.B. Ghosh, M.W. Whitehouse, *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 505-7; d) P.B. Ghosh, M.W. Whitehouse, *J. Med. Chem.* **1968**, *11* (2), 305-11
- ²⁴ C. Boga, E. Del Vecchio, L. Forlani, A. Mazzanti, P.E. Todesco, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 3285-89.
- ²⁵ L. Forlani, A.L. Tocke, E. Del Vecchio, S. Lakhdar, R. Goumont, F. Terrier, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5527-553.
- ²⁶ L. Forlani, L. Lunazzi and A. Medici, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, *51*, 4525-6.
- ²⁷ a) G. E. Wilson and J. J. Bazzone, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1974** *96*, 1465-70.; b) L. Forlani, A. Medici, M. Ricci and P. E. Todesco, *Synthesis*, **1977**, *5*, 320-2.
- ²⁸ L. Forlani, P. De Maria, G. Breviglieri *J. Chem. Soc. Perkin Transaction 2*, **1979**, *2*, 163-5.
- ²⁹ J.V. Metzger, Ed., *Thiazole and its Derivatives*, vol. 2, Wiley, New York, **1979**
- ³⁰ a) V.V. Kushkin, I. Ya. Postovskii, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **1953**, *93*, 63-5; b) D. Suci, *Stud. Univ. Babeş-Bolyai, [Ser.] Chem.*, **1970**, *15*, 123-9; c) P.M. Koghergin, *Zh. Obshch. Khim.*, **1956**, *26*, 2897-900; d) P.M. Koghergin, *Zh. Obshch. Khim.*, **1956**, *26*, 3223-5; e) M. Selim, G. Martin, M. Selim, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1968**, 3268.

Ulteriori Sviluppi

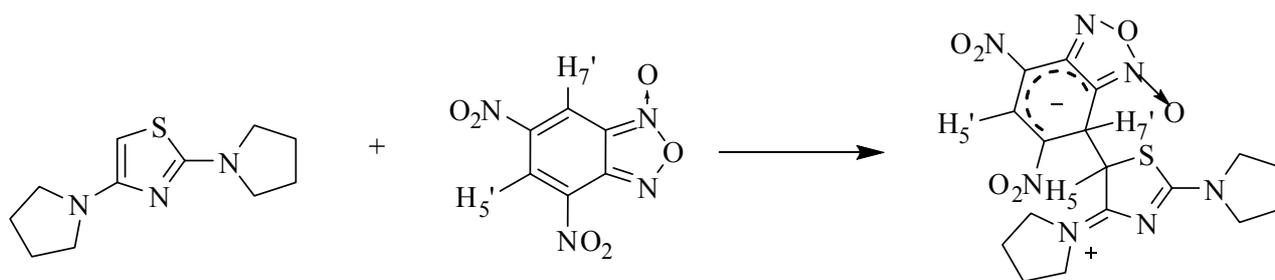
Sulla base di quanto visto in precedenza molecole superelettrofile come la 4,6-dinitrotetrazolopiridina possono dare reazioni con una vasta gamma di nucleofili portando a complessi zwitterionici con una maggiore stabilizzazione rispetto al 4,6-dinitrobenzofurossano, ad esempio si può pensare di far reagire la **DNTP**, con i derivati 2-amminotiazolici.

I derivati di tipo 2-amminotiazolico, come già detto, hanno più centri nucleofili, di conseguenza potrebbe essere possibile osservare più reazioni: quella di formazione di un complesso zwitterionico di tipo Wheland-Meisenheimer, oppure di un complesso all'azoto o endo o esociclico. L'attacco all'azoto inoltre potrebbe essere reversibile.



Schema 1. Due possibili prodotti della reazione tra 4,6-dinitrotetrazolopiridina e derivati 2-amminotiazolici.

Gli stessi derivati 2-amminotiazolici opportunamente funzionalizzati in posizione 4 potrebbero incrementare ulteriormente il carattere nucleofilo portando ad una maggiore stabilizzazione dei complessi formati. In particolare utilizzando un derivato con gruppi dialchilamminici in posizione 2, e 4, è stato recentemente ottenuto, nel laboratorio presso cui ho svolto il dottorato di ricerca, un sistema 2,4-bis(pirrolidinil)tiazolo che per reazione con **DNBF** ha portato alla formazione di un complesso di Wheland- Meisenheimer stabile a temperatura ambiente (Schema 2)



La reazione è attualmente oggetto di ulteriori approfondimenti.

Sintetizzare derivati in cui siano presenti altri sostituenti di tipo dialchilamminico quali morfolina o piperidina potrebbe fornire una classe di composti fortemente nucleofili in grado dare altri complessi zwitterionici stabili.

Inoltre potrebbe essere interessante condurre reazioni tra furazani variamente sostituiti e sistemi 1,3,5-tris(*N,N*-dialchilammino)benzenici e approfondire ulteriormente il comportamento dei cosiddetti derivati asimmetrici rispetto ai composti trimorfolinici, tripiperidinici o tripirrolidinici in presenza di sistemi altamente elettrofili.