

Università degli Studi di Bologna

Dottorato di Ricerca in Scienze Chimiche, XIX ciclo
Dipartimento di Chimica Organica "A. Mangini"
Coordinatore: Prof. V. Balzani

STEREOMUTAZIONI
IN
SISTEMI ARILICI ORTO SOSTITUITI

DISSERTAZIONE FINALE

Presentata da:
DR. MIRKO MINZONI

Relatore:
PROF. LODOVICO LUNAZZI

Co-relatore:
DOTT. ANDREA MAZZANTI

Bologna, 2007

INDICE

Introduzione I-IV

Capitolo I

1- PROCESSI CONFORMAZIONALI IN SISTEMI ARILICI

ORTO-SOSTITUITI

- 1.1- Diaril etilene e Diaril chetone
- 1.2- Conclusioni
- 1.3- Orto-cumil derivati
- 1.4- Parte sperimentale
- 1.5- Calcoli
- 1.6- Dati cristallografici
- 1.7- Misurazioni NMR

Capitolo II

2- ROTAZIONI IN DIFENILI CON UN SINGOLO SOSTITUENTE IN

ORTO

- 2.1- Introduzione
- 2.2- Risultati e discussione
- 2.3- Studio NMR dinamico
- 2.4- Conformazione dello stato fondamentale
- 2.5- Barriere nei difenili mono-sostituiti
- 2.6- Barriere nei difenili *orto* di-sostituiti
- 2.7- Effetto Buttressing
- 2.8- Conclusioni
- 2.9- Parte sperimentale
- 2.10- Misurazioni NMR
- 2.11- Calcoli

Capitolo III

3- PROCESSI DINAMICI IN SISTEMI TERFENILICI

- 3.1- Introduzione
- 3.2- Risultati e discussione
- 3.3- Parte sperimentale
- 3.4- Dati cristallografici

Capittolo IV

4- STUDIO CONFORMAZIONALE DEL TETRA *ORTO*-TOLIL BENZENE

- 4.1- Introduzione
- 4.2- Assegnazione dei segnali (esperimenti NOE)
- 4.3- Assegnazione dei segnali (esperimento EXSY)
- 4.4- Conclusioni
- 4.5- Parte sperimentale
- 4.6- Dati cristallografici
- 4.7- Misurazioni NMR
- 4.8- Calcoli

Capitolo V

5- PROCESSI DINAMICI NEGL'ORTO-ACIL E ORTO-VINIL DIFENILI

- 5.1- Introduzione
- 5.2- Risultati e Discussione
- 5.3- Difenili *orto* vinilici
- 5.4- Parte sperimentale

Capitolo VI

6- STUDIO NMR DI PROCESSI DINAMICI IN ACIL-TERFENILI *META* SOSTITUITI.

- 6.1- Introduzione
- 6.2- Risultati e discussione
- 6.3- Esperimento EXSY
- 6.4- HPLC enantioselettivo
- 6.5- Parte sperimentale
- 6.6- Spettroscopia NMR
- 6.7- Calcoli
- 6.8- Caratteristiche HPLC enantioselettivo
- 6.9- Spettri CD

APPENDICE A

A1- Note generali per le reazioni

APPENDICE B

B1- Misurazioni NMR

B2- Impianto per la preparazione dei campioni NMR

APPENDICE C

C1- Calibrazione della temperatura

BIBLIOGRAFIA

INTRODUZIONE

La spettroscopia NMR si è affermata in questi ultimi anni come la tecnica più potente e veloce per l'identificazione di prodotti di reazione o di composti organici incogniti. Questa tecnica di analisi è diffusa non solo nei laboratori universitari, ma anche in quelli privati e nell'industria.

Esiste un aspetto della spettroscopia NMR conosciuto come "NMR Dinamico" (DNMR) che si interessa allo studio dei fenomeni dinamici che avvengono all'interno delle molecole, analizzando la variazione dei segnali NMR dovuti al rallentamento o all'accelerazione di tali processi in seguito a diminuzione o aumento di temperatura.

Quando i moti interni di una molecola sono abbastanza veloci, due nuclei che possono scambiare tra loro daranno luogo ad un unico segnale stretto avente un chemical shift medio. Rallentando questo moto, abbassando la temperatura, si osserva un allargamento progressivo del segnale fino alla separazione in due diversi, quando la velocità diventa trascurabile.

Considerando gli spettri NMR ottenuti a temperatura variabile attraverso le simulazioni della forma di riga e le costanti cinetiche che si ottengono, si possono ricavare le informazioni relative ai processi dinamici che avvengono all'interno delle molecole .

Lo spettro NMR di un sistema chimico in assenza di scambio viene definito da una serie di curve lorentziane, la cui posizione dipende dai chemical shift dei vari nuclei magnetici ν_i , dal numero dei nuclei magnetici che occupano lo stesso intorno chimico N_i , dalle costanti di accoppiamento J_{ij} , e dai parametri di riga $T2_i$. L'intensità del segnale in funzione della frequenza è quindi una funzione di tutte queste variabili:

$$v(\nu) = f(\nu_1, \nu_2, \dots, \nu_n; N_1, N_2, \dots, N_n; J_{ij}, \dots; T2_1, T2_2, \dots, T2_n)$$

Grazie alla potenza di calcolo messa a disposizione dagli elaboratori elettronici, è stato possibile ottenere modelli matematici per la simulazione completa degli spettri di primo e di secondo ordine^{i,iii,iii} e per la simulazione di sistemi di spin molto complessi^{iv} (fino a 11 nuclei in scambio tra loro).

Una volta ottenuta una simulazione efficace della forma di riga ad una temperatura dove tutti i processi dinamici sono lenti, è sufficiente variare la sola costante di velocità per ottenere gli spettri simulati per le altre temperature. Per confronto visivo o

computazionale con gli spettri sperimentali si ottengono così le costanti cinetiche che meglio simulano lo spettro sperimentale. Dalla costante cinetica ottenuta ad una data temperatura si può risalire all'energia libera di attivazione (ΔG^\ddagger) del processo dinamico mediante l'equazione di Eyring^v, che fornisce l'energia libera di attivazione di un processo conoscendo la costante di velocità del processo stesso ad una certa temperatura:

$$\Delta G^\ddagger = -RT \ln \frac{kh}{Kk_b T}$$

dove:

k = costante di velocità

K = coefficiente di trasmissione (solitamente uguale a 1)

k_b = costante di Boltzmann

h = costante di Planck

R = costante universale dei gas

T = temperatura assoluta

Tenendo conto di un coefficiente di trasmissione uguale a 1 e della costante R in kcal mol⁻¹ K⁻¹ si ottiene la formula diretta per il ΔG^\ddagger in kcal mol⁻¹

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

dove k è la costante di velocità alla temperatura assoluta T .

Non sempre è possibile ottenere una situazione in cui i moti molecolari sono trascurabili: in questo caso lo spettro NMR registrato alla temperatura più bassa possibile presenterà dei segnali che risulteranno ancora allargati e sarà quindi impossibile effettuare una simulazione completa. In questo caso si può far uso di una formula approssimata che consente di ricavare la costante cinetica k alla temperatura di coalescenza sulla base della sola differenza di chemical shift tra due segnali:

$$k = \frac{\pi}{\sqrt{2}} (\nu_a - \nu_b)$$

Infine, quando il processo di scambio riguarda due segnali appartenenti a due specie con popolazioni tanto diverse da non permettere l'osservazione sperimentale di quella minoritaria, è possibile utilizzare la formula^{vi}

$$k = 2\pi (\omega_{\max} - \omega_0)$$

che permette di stimare la costante di velocità conoscendo la larghezza di riga del segnale maggioritario in assenza di scambio (ω_0) e alla temperatura del massimo allargamento^{vii} (ω_{\max}).

Nel primo capitolo saranno descritti i fenomeni dinamici che intervengono in sistemi in cui due anelli arilici, aventi dei sostituenti in posizione *orto*, sono legati ad uno stesso atomo centrale, sia esso di tipo sp^2 (C=O, C=CH₂, C=S e C=SO) che di tipo sp^3 (C_{sp3}, S, SO e SO₂). In tutti questi derivati i piani dei gruppi arilici risultano significativamente ruotati l'uno rispetto all'altro così da generare coppie di enantiomeri elicoidali stereolabili. I processi di enantiomerizzazione avvengono attraverso la rotazione simultanea (moto correlato) dei due sostituenti aromatici e le corrispondenti barriere rotazionali risultano estremamente basse proprio in virtù di questa correlazione.

Il secondo capitolo descrive lo studio NMR per una serie di composti difenilici con un singolo sostituente in *orto*, le barriere trovate sono confrontate con quelle ricavate dal calcolo e i risultati ottenuti sono discussi in termini di contributo individuale di ciascun sostituente alla barriera di rotazione stessa e in termini di effetto "buttressing" sulle posizioni adiacenti dell'anello benzenico.

Nel terzo capitolo verranno studiati sistemi terfenilici *orto*-sostituiti in cui vengono identificati due atropoisomeri *cis* e *trans* attraverso gli spettri a bassa temperatura, la barriera di interconversione tra le due forme aumenta con le dimensioni del sostituente in *orto*, verrà quindi considerata la competizione tra gli effetti coniugativi e sterici supportando il tutto con il calcolo *ab-initio*.

Il quarto capitolo rappresenta un elegante utilizzo della spettroscopia NMR nel determinare e caratterizzare senza ambiguità cinque differenti atropoisomeri conformazionali di un derivato benzenico *tetra*-tolil sostituito, mediante una combinazione di esperimenti NOE ed EXSY. Viene inoltre calcolata la barriera per l'interconversione di questi atropoisomeri in rapporto ai dati ricavati dai calcoli.

La rotazione lungo il legame Ar-Ar di un difenile avente su uno dei due anelli in posizione orto un sostituente di tipo R-C=O o H-C=O, è l'argomento di indagine del quinto capitolo. Sorprendentemente, alcune ipotesi sulla stima della barriera di rotazione Ar-Ar sono state smentite sperimentalmente, verificando come non sempre un sostituente più ingombrante provoca di fatto un aumento nella barriera.

L'ultimo capitolo riguarda invece terfenili in cui nell'anello fenilico centrale è inserito un sostituente RC=O con R = H, Me e *t*-Bu mentre sulle posizioni 2 e 6 vi sono come sostituenti due 3-isopropilbenzeni. L'assegnazione conformazionale viene fatta sulla base della simmetria degli spettri NMR al ¹³C a bassa temperatura con l'ausilio del calcolo *ab-initio*. Per uno dei composti, è stato possibile isolare due enantiomeri sufficientemente stabili, da permetterne una separazione tramite HPLC enantioselettivo e successiva registrazione dello spettro CD.

ⁱ Allerhand, A.; Gutowsky, H.S.; Jonas, J.; Meinzer, R.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *38*, 3185

ⁱⁱ Binsch, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1304

ⁱⁱⁱ Dahlqvist, K.I.; Forsen, S.; Alm, T. *Acta Chem. Scand.* **1970**, *24*, 651

^{iv} Brown, J.H.; Bushweller, H.C. *QCPE DNMR6*, Indiana University,

^v Eyring, H. *Chem. Revs.* **1935**, *17*, 65

^{vi} Anet, F.A.L.; Basus, V.J. *J. Magn. Resonance* **1978**, *32*, 339

^{vii} Per una completa panoramica sulla tecnica DNMR vedi Sandstrom, J. "Dynamic NMR spectroscopy", Academic Press, **1982**

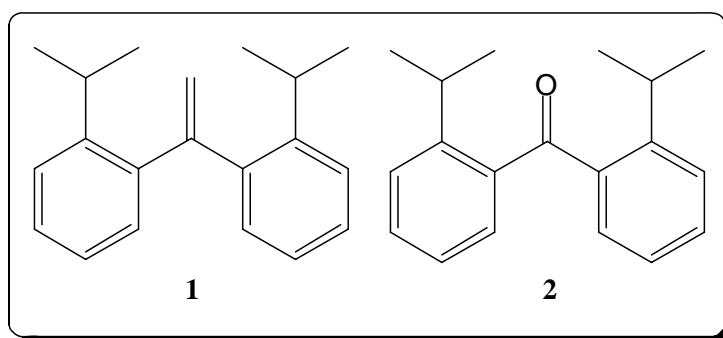
CAPITOLO I

1-PROCESSI CONFORMAZIONALI IN SISTEMI ARILICI ORTO-SOSTITUITI

1.1-Diaril etilene e Diaril chetone.

E' stato dimostrato che composti comprendenti due sostituenti mesitilici legati a funzionalità trigonali^{1,2} o tetraedriche^{3,4,5} adottano conformazioni rassomiglianti alle pale di un'elica, garantendo l'esistenza di un paio di enantiomeri conformazionali. La loro interconversione avviene mediante un processo correlato di rotazione dei due anelli mesitili spesso rappresentato come un ingranaggio meccanico^{6,7}. Quando in ognuno degli anelli fenilici è presente solamente uno dei sostituenti in *orto*, piuttosto che due come nel mesitilene, possono esistere tre possibili conformeri elicoidali.

Per studiare la stereodinamica di questo tipo di situazione abbiamo sintetizzato e studiato l'1,1'-diaril etilene (**1**) e il diaril chetone (**2**), dove il gruppo arilico è un 2-isopropilfenile.

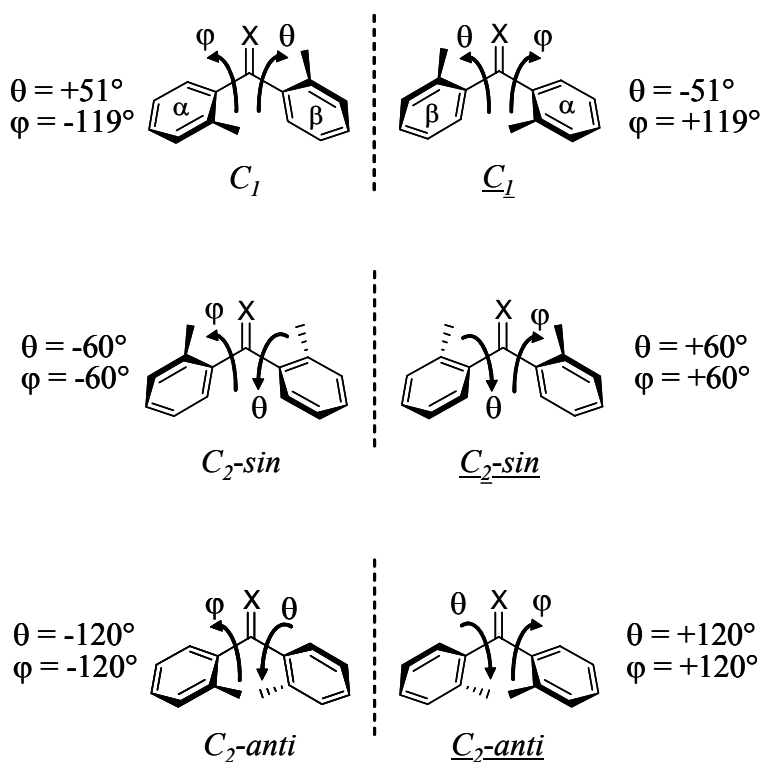


Il gruppo isopropilico, è stato scelto come sostituito, in quanto rappresenta un appropriato probe⁸ NMR (sia al ¹H che al ¹³C) per verificare dissimmetrie molecolari e per l'indagine dei processi stereodinamici a temperature accessibili alla tecnica NMR.

La minore simmetria del sostituito aromatico rispetto al mesitilene, ha permesso non solo di determinare il meccanismo di rotazione (nella terminologia proposta da Mislow^{6a-c, 7a-c} questo corrisponderebbe al cammino con minore energia di attivazione), ma anche la determinazione dei processi dinamici ad energia maggiore. L'analisi

stereochimica, in linea di principio, indica che dovrebbero essere popolati solamente tre conformeri elicoidali e i calcoli *ab-initio*⁹ confermano l'esistenza di tre minimi di energia sia per il composto **1** che per il **2**. Due di questi conformeri appartengono al gruppo di simmetria C_2 : uno (C_2 -*sin*) ha il sostituito isopropilico vicino alla funzionalità C=CH₂ o C=CO mentre l'altro (C_2 -*anti*) lontano. Il terzo conformero non ha alcun elemento di simmetria ed è quindi a simmetria C_1 . Ciascuno di questi conformeri esiste come coppia di enantiomeri, come mostrato nello schema 1.1, dove il sostituito in *orto* corrisponde a un gruppo isopropilico.

SCHEMA 1.1 Rappresentazione schematica dei tre conformeri enantiomerici di **1** (X = CH₂, R = *i*-Pr) e **2** (X = O, R = *i*-Pr). I valori degli angoli diedri θ e φ sono quelli calcolati per il composto **1**. I valori calcolati per **2** sono $\theta = |36^\circ|$, $\varphi = |126^\circ|$, per C_1 ; $\theta = |40^\circ|$ per C_2 -*sin*; e $\theta = \varphi = |128^\circ|$ per C_2 -*anti*.



I calcoli *ab-initio* indicano che il conformero asimmetrico C_1 del composto **1** è il più stabile, mentre per quanto riguarda i meno stabili C_2 -*anti* e C_2 -*sin* essi hanno essenzialmente la stessa popolazione, avendo rispettivamente un'energia di 0.45 e 0.53 kcal mol⁻¹ (calcolate rispetto a quella di C_1).

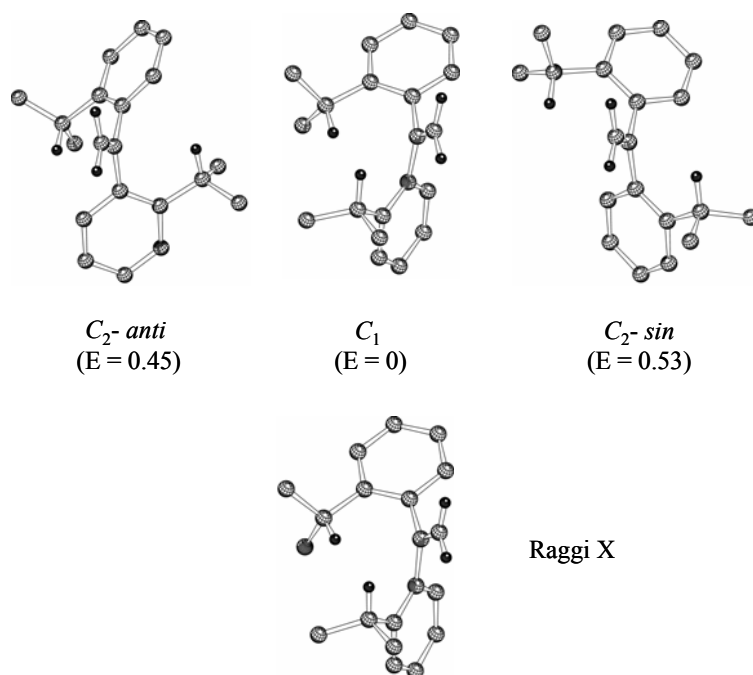


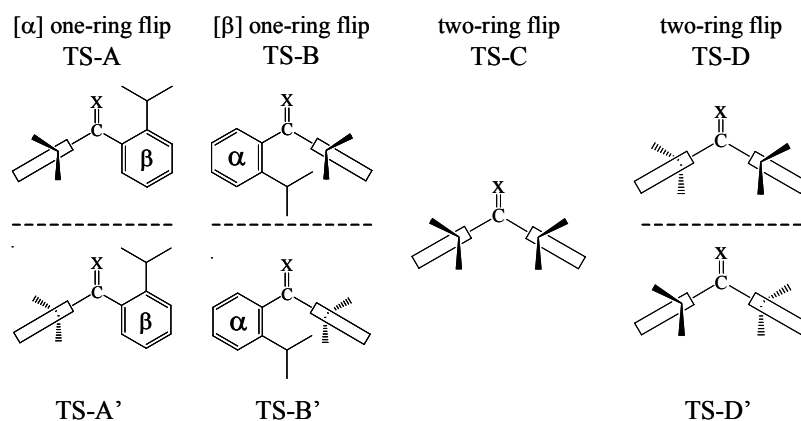
FIGURA 1.1 Strutture ottenute con i calcoli *ab-initio* a livello B3LYP/6-31G(d) dei tre minimi di energia per il composto **1** con le relative energie (E) in kcal mol⁻¹. Sotto: struttura ai raggi X ottenuta dai cristalli di **1** (per semplicità sono riportati solo gli idrogeni del CH isopropilico e del gruppo etilenico).

I raggi X mostrano che nella cella cristallina del derivato etilenico vi sono due molecole in relazione enantiomerica e che il composto adotta la stessa conformazione asimmetrica che la teoria ha predetto essere la più stabile in soluzione. La struttura ottenuta ai raggi X è essenzialmente la stessa derivata dai calcoli. Lo studio dei modelli, con il supporto dei risultati ottenuti dai calcoli, indica che la barriera per l'interconversione reciproca dei conformeri C_2 -*sin* e C_2 -*anti* è piuttosto piccola, il valore calcolato per questo processo è di 2.9 kcal mol⁻¹.

In un processo correlato, i due anelli possono essere paragonati ad una ruota bi-dentata macroscopica che può essere soggetta sia ad un moto conrotatorio che disrotatorio. Tale processo correlato può essere descritto in termini di meccanismo "ring flip" che conduce all'inversione dell'elicità. Nel caso di **1**, i meccanismi *n*-rings flip possono avvenire sia *via* moto disrotatorio (quando $n = 1$) che *via* moto conrotatorio (quando $n = 2$) degli anelli che, così facendo, passano attraverso un piano ortogonale a quello del gruppo C=O o CH₂. Il differente senso di rotazione produce strutture diverse degli stati di transizione. Quando $n = 1$, un anello è ortogonale e l'altro è parallelo al piano di X

($X=CH_2, O$ “gear meshing”, simmetria C_1), con una situazione degenera derivante dalla disposizione inversa dei due anelli. Quando $n = 2$, entrambi gli anelli risultano ortogonali al piano del carbonile, generando uno stato di transizione avente simmetria C_s (“gear clashing”). Infine, un meccanismo *zero-ring flip* ($n = 0$) corrisponde ad un moto conrotatorio che comporta il passaggio di entrambi gli anelli attraverso un piano coincidente con quello del carbonile o del $C=CH_2$. Per poter studiare quelli che sono i diversi processi di stereomutazione dei vari conformeri, è stato necessario formulare uno schema, in cui vengono mostrati tutti i possibili stati di transizione, assieme alle proprie forme enantiomeriche (schema 1.2).

SCHEMA 1.2 Rappresentazione degli stati di transizione di **1** ($X = CH_2$) e **2** ($X = O$).



Lo stato di transizione del processo dinamico che interconverte i conformeri C_2 -*sin* in C_2 -*anti* è chiamato TS-D; dato che, la barriera ha un valore piuttosto basso, questi due conformeri possono essere mediamente considerati come uno solo avente una simmetria “dinamica” C_2 .

Solo a temperature estremamente basse, tale processo diventerebbe abbastanza lento per rivelare nell’esperimento NMR l’esistenza di due conformeri statici diversi. D’altra parte, ci si aspetta un valore maggiore per la barriera che interconverte il conformero C_1 nella coppia C_2 , visto che il percorso di stereomutazione richiede che uno degli anelli arilici attraversi il piano contenente la funzionalità CH_2 . Questo cammino può essere eseguito, in teoria, passando attraverso uno dei due possibili stati di transizione:

i) TS-A (e la sua corrispondente forma enantiomerica TS-A'), dove l'angolo diedro θ tra l'anello β e il piano contenente C=CH₂ (come definito nello schema 1.1) è di circa 0° (vedi schema 1.2),

ii) TS-B (e la sua corrispondente forma enantiomerica TS-B'), dove l'angolo diedro φ tra l'anello α e il piano C=CH₂ è di circa 180° (schema 1.2). Nel caso di **1** (X=CH₂) i valori di energia calcolati rispetto allo stato fondamentale C₁, sono 8.0 e 10.3 kcal mol⁻¹, rispettivamente per TS-A e TS-B: questo evidenzia il fatto che il cammino dovrebbe passare attraverso lo stato di transizione a minore energia TS-A.

TABELLA 1.1 Barriere calcolate e sperimentali (kcal mol⁻¹) per i processi dinamici di **1**.

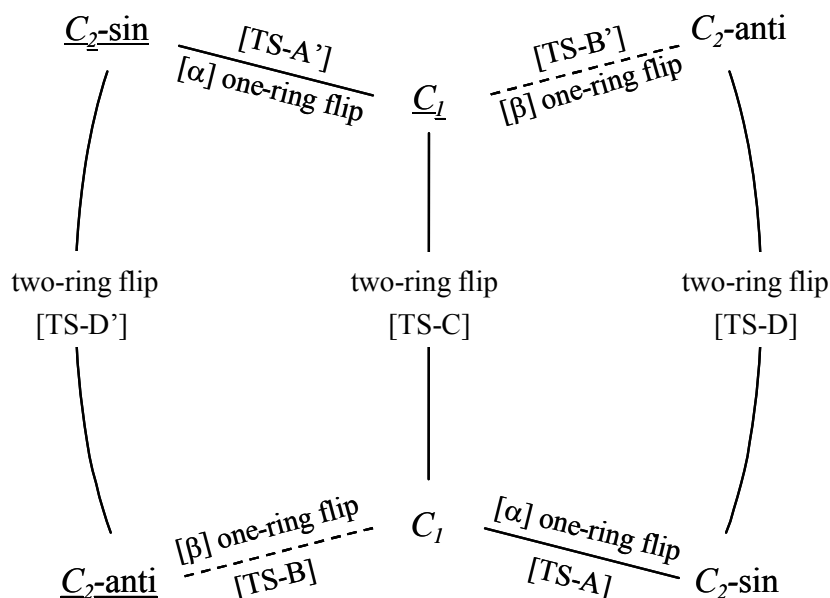
	[α]one-ring flip di C ₁ ^a	two-ring flip di C ₁ ^b	two-ring flip ^c di C _{2-sin} e C _{2-anti}
Sperimentale	6.4 ₅ ± 0.15	4.6 ₅ ± 0.15	≤ 4.0
Calcolata	8.0	5.4	2.9

^aBarriera richiesta per l'interconversione di C₁ nel paio di conformeri C₂ così come quella per l'enantiomerizzazione dei conformeri C_{2-sin} e C_{2-anti}.

^bBarriera corrispondente al processo di enantiomerizzazione di C₁. ^cBarriera corrispondente all'interconversione di C_{2-sin} in C_{2-anti}.

Nel processo “one-ring flip” passante per TS-A/TS-A', l'anello *sin* alla funzionalità C=CH₂ (contrassegnata β), passa sopra il piano di C=CH₂ scambiando il segno del suo angolo diedro θ , ma lascia inalterato il suo valore. Nel corso di tutto questo processo l'anello α *anti* al C=CH₂ si muove in maniera correlata, in questo modo il corrispondente angolo diedro φ cambia il suo valore mantenendo lo stesso segno. Alla fine di questo percorso, pertanto, il conformero C₁ viene scambiato con quello C_{2-sin} (Schema 1.3).

SCHEMA 1.3 Possibile percorso di stereomutazione di **1** ($X = \text{CH}_2$).



Contrariamente, l'interconversione diretta tra C_1 e C_2 non può verificarsi: uno scambio del genere richiederebbe il passaggio dell'anello α attraverso lo stato di transizione TS-B/TS-B' col cambio del segno del corrispondente angolo diedro φ . Questo movimento dovrebbe essere accompagnato dalla rotazione correlata dell'anello β che scambierebbe il valore del suo angolo diedro mantenendo lo stesso segno. Come esplicitato prima, lo stato di transizione TS-B/TS-B' ha una energia più alta di TS-A (10.3 contro 8.0 Kcal mol⁻¹), così che questo cammino non può verificarsi. Tuttavia il conformero C_2 -anti può essere popolato per via della facile interconversione di C_2 -sin in C_2 -anti mediante il processo "two-ring flip" che coinvolge lo stato di transizione TS-D/TS-D' a bassa energia.

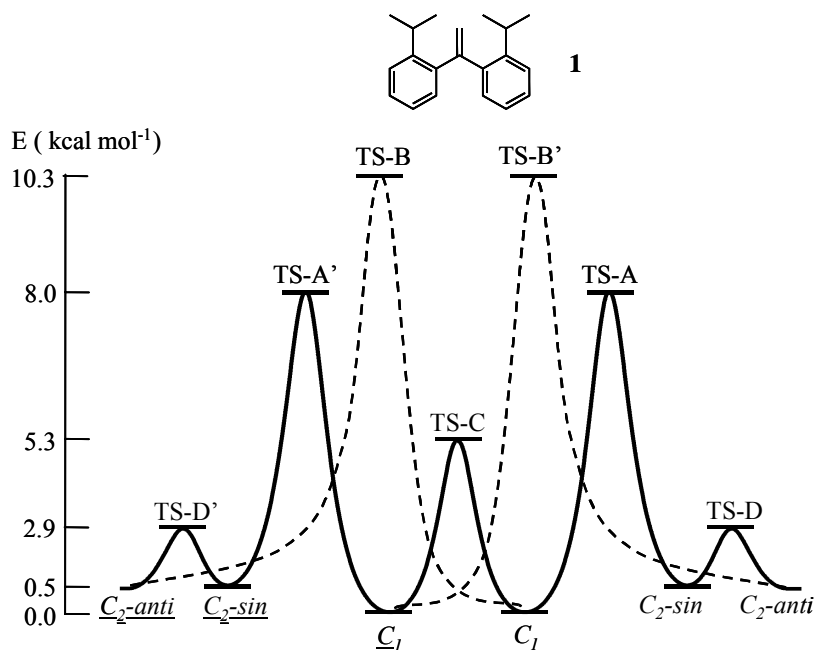
Nello schema 1.3 è stato indicato con una linea piena l'interconversione "permessa" di C_1 in C_2 -sin e la successiva conversione in C_2 -anti, mentre una linea tratteggiata è stata utilizzata per descrivere i cammini "non permessi" cioè quelli che interscambiano direttamente C_1 con C_2 -anti.

Per l'interconversione degli enantiomeri di C_1 , ci si attende una barriera che non passi per lo stato di transizione TS-A, ma che visiti lo stato di transizione TS-C, evitando così il passaggio dell'anello aromatico sopra il piano contenente la funzionalità =CH₂. La barriera di enantiomerizzazione è stata calcolata essere 5.4 Kcal mol⁻¹, valore

intermedio tra le barriere che comprendono lo stato di transizione TS-A e TS-D (vedi tabella 1.1).

I percorsi completi di stereomutazione calcolati per **1** sono descritti nello schema 1.4:

SCHEMA 1.4 Percorso di stereomutazione calcolato per **1**.



La linea tratteggiata rappresenta, in pratica, il cammino teorico che non viene percorso per via del valore troppo elevato dello stato di transizione TS-B.

Gli spettri NMR a bassa temperatura indicano un risultato che è in buon accordo con questo modello teorico. Per il composto **1**, il segnale NMR al ^{13}C del gruppo metilico, quando si raffredda, si allarga fino a separarsi, sotto i -130°C (figura 1.2), in una coppia di linee di pari intensità.

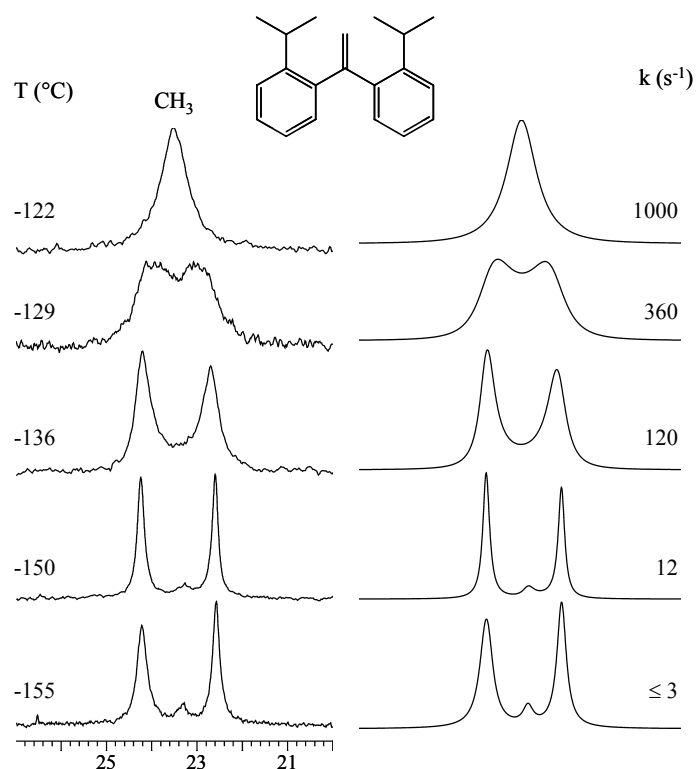


FIGURA 1.2 Sinistra: segnale ^{13}C (150.8 MHz) del metile di **1** in funzione della temperatura in $\text{CHF}_2\text{Cl}/\text{CHFCl}_2$. Destra: simulazione dello spettro ottenuto con le costanti di velocità indicate.

Si può inoltre osservare, a -155°C , un segnale minoritario (14% a 23.3 ppm), che scambia con il segnale maggioritario a campo maggiore (86% a 22.6 ppm). Il corrispondente segnale minoritario, che scambierebbe con il maggioritario a 24.2 ppm, non è visibile, la sua presenza però è dimostrata dalla maggiore larghezza della riga, rispetto a quella a 22.6 ppm. A questa temperatura numerosi carboni aromatici mostra due segnali, mantenendo sempre il rapporto 14:86.

La simulazione dello spettro richiederebbe l'utilizzo di più costanti di velocità per i vari processi, tuttavia si è ottenuta una buona simulazione, adottando unicamente la medesima costante di velocità. Ciò implica che vi è un solo moto responsabile per lo scambio dei segnali dei metili e per l'interconversione dei due conformeri. La barriera misurata ($\Delta G^\ddagger = 6.4_5 \text{ kcal mol}^{-1}$)¹⁰, corrisponde a quella calcolata per il meccanismo "one ring flip", passante per lo stato di transizione TS-A/TS-A' (tabella 1.1).

La spiegazione di avere una sola costante di velocità, è la conseguenza del fatto che per avere l'interconversione di C_1 in $C_2\text{-sin}$, deve essere superata una barriera che passa per lo stato di transizione TS-A/TS-A': questo passaggio è lo stesso richiesto per

interscambiare gli enantiomeri di C_2 -*sin*, come mostrato nello schema 1.3. Dato che quest'ultimo processo di enantiomerizzazione scambia i gruppi metilici diastereotopici, questi divengono dinamicamente equivalenti (enantiotopici), con la stessa velocità che scambia le linee dei conformeri C_1 e C_2 -*sin*.

In accordo con i calcoli, il conformero maggioritario appartiene al gruppo di simmetria C_1 e tale asimmetria, dovrebbe rendere i segnali di ciascun anello diversi l'uno dall'altro: questo tuttavia non viene osservato nemmeno a -155°C . Tale effetto, può essere spiegato considerando che il processo di enantiomerizzazione di C_1 avviene attraverso un processo "two-ring flip" che, in accordo con i calcoli, ha una barriera (valore calcolato $5.3 \text{ kcal mol}^{-1}$) minore (valore calcolato $8.0 \text{ kcal mol}^{-1}$) di quella richiesta per rendere i metili diastereotopici e rendere distinguibile il conformero C_1 dalla coppia C_2 (vedi schema 1.4). Questo processo di enantiomerizzazione più veloce (lo stato di transizione è il TS-C dello schema 1.2) crea infatti un piano dinamico di simmetria ortogonale al piano contenente la funzionalità $\text{C}=\text{CH}_2$ di C_1 , rendendo i due anelli apparentemente equivalenti, ma lasciando i metili geminali dei sostituenti isopropilici diastereotopici. Questo perché il piano di simmetria locale dei gruppi isopropilici non è coincidente con il piano di simmetria dell'intera molecola. Come evidenza sperimentale dell'asimmetria del conformero maggioritario, è stato necessario scendere a temperature più basse e rendere sufficientemente lento lo scambio tra gli enantiomeri di C_1 . In figura 1.3, il segnale al protone del CH isopropilico è mostrato in un intervallo di temperature al di sotto dei -150°C (a queste temperature la viscosità del solvente porta ad un peggioramento della risoluzione della struttura fine). La traccia a -152°C mostra due linee in parte sovrapposte, corrispondenti al conformero maggioritario (86%) e a quello minoritario (14%).

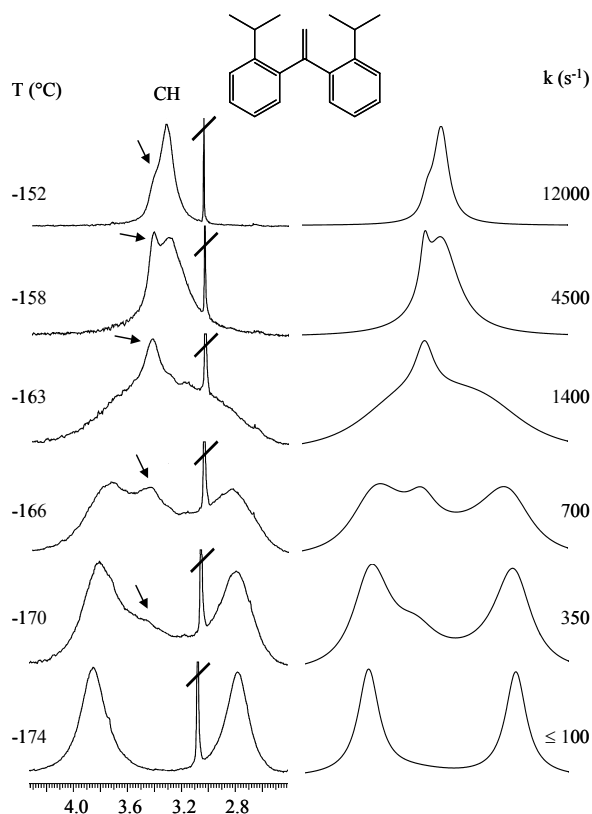


FIGURA 1.3 Sinistra: spettro al protone (600 MHz) dei CH isopropilici in funzione della temperatura in $\text{CHF}_2\text{Cl}/\text{CHFCl}_2$ (la freccia indica il segnale del conformero minoritario mentre la linea a 3.05 ppm è un'impurezza del solvente). Destra: simulazione ottenuta con le costanti di velocità indicate.

Scendendo gradualmente di temperatura fino a -174°C , il segnale maggioritario si allarga notevolmente e decoalesce in un paio di linee equivalenti ($\Delta\nu = 645$ Hz a 600 MHz). La tesi che il conformero maggioritario abbia una simmetria di tipo C_1 , è confortata dal fatto che i due idrogeni alifatici del CH diventano diastereotopici quando lo scambio tra gli enantiomeri C_1 è reso abbastanza lento nella scala dei tempi NMR.

La costante di velocità ricavata dalla simulazione, porta ad un'energia di attivazione ΔG^\ddagger pari a 4.6_5 kcal mol $^{-1}$, che è in accordo con i calcoli teorici. Inoltre a -174°C il segnale maggioritario degli idrogeni etilenici si separa in una coppia di linee di uguale intensità ($\Delta\nu = 165$ Hz a 600 MHz), dato che la diastereotopicità degli anelli arilici rende diastereotopici anche questi idrogeni. La barriera, anche in questo caso, deve essere la stessa determinata per gli idrogeni del CH isopropilico: difatti, la simulazione permette di ottenere un'energia libera di attivazione pari a 4.6_5 kcal mol $^{-1}$.

Lo spettro della figura 1.3, mostra che, abbassando la temperatura, il segnale minoritario del CH isopropilico (indicato da una freccia) si allarga notevolmente, più di quanto

aspettato, per via dell'aumentata viscosità della soluzione e sembra quasi sparire alla temperatura di -174°C . Questo effetto potrebbe essere attribuito allo scambio tra le coppie di linee aventi simile intensità, che, allargandosi notevolmente, risultano invisibili nei pressi della coalescenza¹¹ (a temperature ancora inferiori la solubilità è insufficiente per avere spettri ben definiti). La traccia di simulazione a -174°C , è stata ottenuta assumendo che la linea del conformero minoritario (14%) a 3.45 ppm non sia sparita, ma solo allargata con un valore intorno ai 450 Hz.

Queste due linee “invisibili” possono essere considerate appartenenti ai conformeri C_2 -*sin* e C_2 -*anti* ugualmente popolati, come previsto dai calcoli *ab-initio* e mostrati in figura 1.1. E' ragionevole pensare, che la separazione degli shifts dei segnali dei CH, sia analoga a quella degli stessi segnali nel conformero maggioritario C_1 ($\Delta\nu$ nell'intervallo 600-700 Hz a 600 MHz), con una coalescenza vicino a -174°C e una barriera di circa 4.0 kcal mol^{-1} . L'andamento sperimentale determinato per queste tre barriere è quindi in buon accordo con quello previsto dalla teoria (tabella 1.1).

Come nel caso di **1**, lo spettro a temperatura variabile al ^{13}C del chetone **2** (figura 1.4), mostra un allargamento dei segnali metilici che si separano a -152°C in due linee equivalenti.

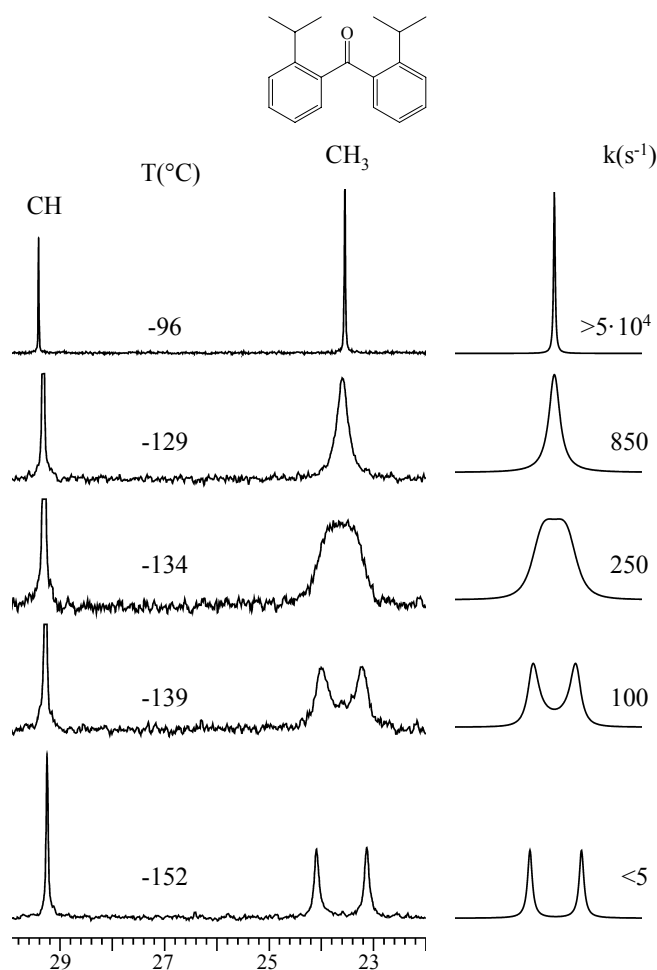


FIGURA 1.4 Segnali NMR ^{13}C (150.8 MHz) della zona alifatica in funzione della temperatura in $\text{CHF}_2\text{Cl}/\text{CHFCl}_2$. Sulla destra simulazione dei segnali metilici e rispettiva costante di velocità k .

Dalla simulazione si è ricavato un valore dell'energia di attivazione ($\Delta G^\ddagger = 6.3_5 \pm 0.15$ kcal mol $^{-1}$) molto simile a quello del composto **1**, tuttavia in questo caso, anche raffreddando fino a -170°C , non vi è evidenza sperimentale dell'esistenza di un secondo conformero, né di segnali al protone o al carbonio che si allarghino. L'assenza di un segnale minoritario suggerisce che solamente uno dei conformeri sia popolato. La presenza di un unico segnale, per ciascuna coppia di carboni, a qualsiasi temperatura sembra indicare che la struttura non possa essere asimmetrica come quella C_1 .

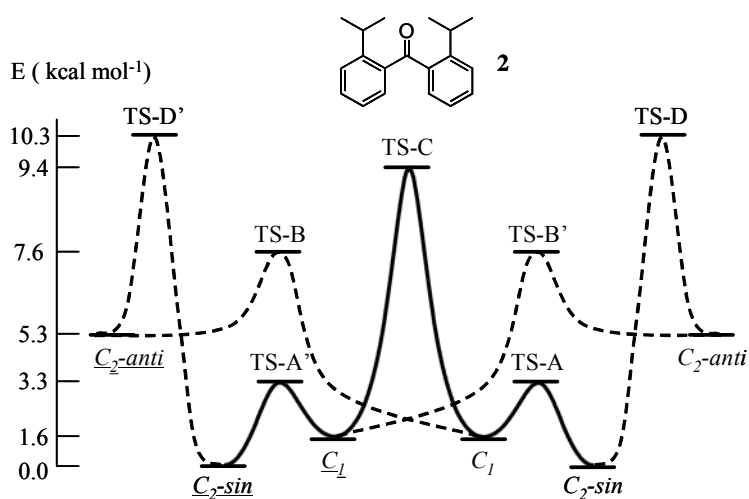
I calcoli *ab-initio* dimostrano che il conformero C_2 -*sin* di **2** è la specie più stabile, con C_1 e C_2 -*anti* aventi energie troppo alte per essere popolate (rispettivamente 1.6 e 5.5 kcal mol $^{-1}$). Le 6.3₅ kcal mol $^{-1}$ ottenute dall'analisi dei metili di **2**, corrispondono pertanto alla barriera di interconversione dei due enantiomeri di C_2 -*sin* (schema 1.1). Questo processo, come menzionato, richiede il passaggio attraverso il conformero C_1

che però ha in **2** un'energia troppo elevata, risultando quindi insufficientemente popolato per essere visibile (l'energia calcolata di $1.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ comporta una popolazione a -152°C minore dello 0.1% e quella per il conformero $C_2\text{-anti}$ risulta persino minore).

Sembra sorprendente che la barriera di enantiomerizzazione che interscambia i segnali dei metili di **1** ($6.4_5 \text{ kcal mol}^{-1}$), sia essenzialmente uguale a quella osservata per lo stesso tipo di scambio nel chetone **2** ($6.3_5 \text{ kcal mol}^{-1}$): in entrambi i casi difatti è richiesto un passaggio per lo stato di transizione TS-A (schema 1.2) che sembra più favorito, nel composto meno ingombrato **2**, che nel derivato etilenico **1**.

Effettivamente questa barriera è stata calcolata essere più bassa ($3.3 \text{ kcal mol}^{-1}$) per **2** che per **1** ($8.0 \text{ kcal mol}^{-1}$, vedi tabella 1.1). Questo suggerisce che la barriera misurata in **2** non corrisponde, come in **1**, allo stato di transizione TS-A, ma riflette un altro tipo di stato di transizione. Il cammino per interconvertire gli enantiomeri di C_2 , come detto, è lo stesso di quello per ottenere il conformero C_1 (invisibile nel caso di **2** perché troppo poco popolato): quest'ultimo deve comunque verificarsi per ottenere l'enantiomerizzazione di $C_2\text{-sin}$. Mentre per **1** questo processo avviene attraverso lo stato TS-C (schema 3), con un valore di energia minore di TS-A (5.4 contro $8.0 \text{ kcal mol}^{-1}$), nel caso del composto **2** accade il contrario. I calcoli infatti prevedono una barriera di $9.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ per il passaggio attraverso lo stato di transizione TS-C che è un valore molto maggiore rispetto alle $3.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ del passaggio attraverso lo stato di transizione TS-A. L'intero cammino di interconversione del chetone (**2**) è mostrato nello schema 1.5.

SCHEMA 1.5 Percorso di stereomutazione calcolato per il composto **2**.



La barriera misurata di $6.3_5 \text{ kcal mol}^{-1}$ in **2**, corrisponde pertanto al passaggio attraverso lo stato di transizione TS-C che ha un'energia comparabilmente alta ($8.0 \text{ kcal mol}^{-1}$) rispetto a quella calcolata per TS-A di **1**. Ciò potrebbe essere responsabile della similitudine tra le due barriere misurate: 6.4_5 (sperimentale) corrisponde infatti a $8.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ (calcolato) nel caso di **1** e 6.3_5 (sperimentale) corrisponde a $9.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ (calcolato) nel caso di **2**.

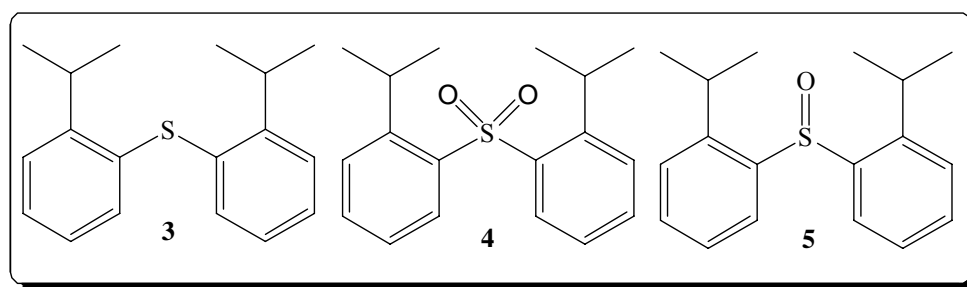
Bisogna considerare che l'interconversione degli enantiomeri di $C_2\text{-sin}$, che avviene attraverso gli stati di transizione TS-A, TS-C, e TS-A' (linea piena dello schema 1.5), potrebbe avvenire alternativamente passando dagli stati TS-A, TS-B, e TS-D', come rappresentato dalla linea tratteggiata sempre nello schema 1.5. Ovviamente tale percorso attraversa barriere maggiori di energia rispetto al precedente, quindi si suppone che la stereomutazione avvenga tramite il passaggio per il percorso più favorito, anche se contrariamente al caso di **1**, la differenza tra le due barriere calcolate è piccola ($0.9 \text{ kcal mol}^{-1}$) e bisogna tenere conto delle approssimazioni del calcolo.

1.2 CONCLUSIONI

Molecole aventi due anelli arilici legati ad un carbonio sp^2 ugualmente sostituito in *orto*, generano in linea di principio tre conformeri. Nel caso del derivato etilenico (**1**) tutti e tre sono stati osservati, e sono state determinate le corrispondenti barriere di interconversione secondo quanto previsto dai calcoli *ab-initio*. Nel chetone (**2**) si è osservato sperimentalmente un solo conformero in quanto l'energia degli altri due è risultata troppo elevata. Infine, si è determinata sia la struttura del conformero più stabile di **1**, che possiede simmetria C_1 , dato confermato anche dalla diffrazione ai raggi X, sia del composto **2**, che invece ha simmetria C_2 in accordo con i calcoli teorici.

1.3-ORTO-CUMIL DERIVATI.

E' stato dimostrato che il dimesitil solfuro⁵ e il solfene³ adottano una conformazione ad elica che porta all'esistenza di due enantiomeri stereolabili che interscambiano rapidamente. Gli spettri NMR a bassa temperatura hanno permesso di ricavare le barriere di tali processi (4.25 e 5.0 kcal mol⁻¹ rispettivamente)^{3,5}. I calcoli di meccanica molecolare indicano che il meccanismo coinvolto è di tipo "one-ring flip".^{12,13} I due gruppi mesitili sono stati sostituiti da due anelli aromatici meno simmetrici aventi in posizione *orto* un isopropile; questi generano, in linea di principio, un numero di conformeri a diversa energia. Sono stati preparati quindi i prodotti **3-5**:



Nel caso del solfuro (**3**) i calcoli di meccanica molecolare¹⁴ che quelli *ab-initio* sono predicono l'esistenza di tre minimi di energia, corrispondenti ai tre conformeri riportati nello schema 1.6 (X=S)¹⁵. Il conformero asimmetrico C_1 risulta inoltre più stabile dei due conformeri C_2 (tabella 1.2).

SCHEMA 1.6

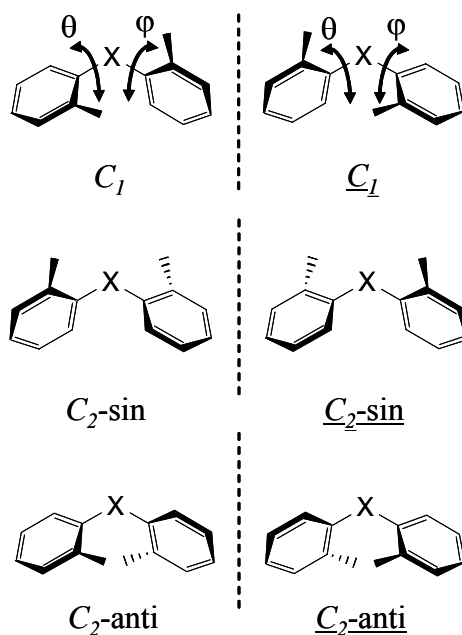


TABELLA 1.2 Valori di energia calcolati (kcal mol⁻¹) per lo stato fondamentale e per lo stato di transizione ricavati con il calcolo *ab-initio* e con la meccanica molecolare (campo di forza MMFF-94).

	C ₁	C _{2-sin}	C _{2-anti}	TS-A	TS-B	TS-C	TS-D
MMFF-94	0.0	0.26	1.35	2.5	11.0	2.2	1.6
<i>Ab-initio</i>	0.0	0.70	0.98				

In particolare, i calcoli *ab-initio* mostrano che il conformero C₁ dovrebbe essere, in pratica, l'unico rilevabile sperimentalmente perché, risulterebbe essere l'unico popolato a temperature molto basse.

Nello spettro NMR al ¹³C (figura 1.5) la regione alifatica del composto **3** mostra un segnale stretto sia per il metile, che per il CH isopropilico fino ad una temperatura di circa -150°C. Raffreddando ulteriormente, il segnale dei metili isopropilici si allarga maggiormente di quello del metino, fino a dividersi, ad una temperatura di -178°C, in due linee di uguale intensità. Questo dimostra che un movimento molecolare che rende diastereotopici¹⁶ i metili geminali è stato rallentato in modo da essere determinato mediante l'NMR. Grazie alla simulazione dello spettro, sono state ottenute le costanti di velocità per il processo dinamico e quindi è stata ricavata l'energia libera di attivazione ($\Delta G^\ddagger = 4.3 \pm 0.15$ kcal mol⁻¹)¹⁰. Nello spettro non vi è alcun segnale che possa indicare la presenza di un secondo conformero, quindi quello rivelato a -178°C è ragionevolmente quello con struttura di tipo C₁ (tabella 1.2). Nel conformero asimmetrico C₁, tuttavia, le due funzionalità ariliche legate allo zolfo non sono equivalenti, si dovrebbero pertanto osservare nello spettro NMR segnali diversi per ciascun atomo. La spiegazione del perché solamente i segnali metilici risultino divisi, è da ricercarsi nel percorso di rotazione della molecola.

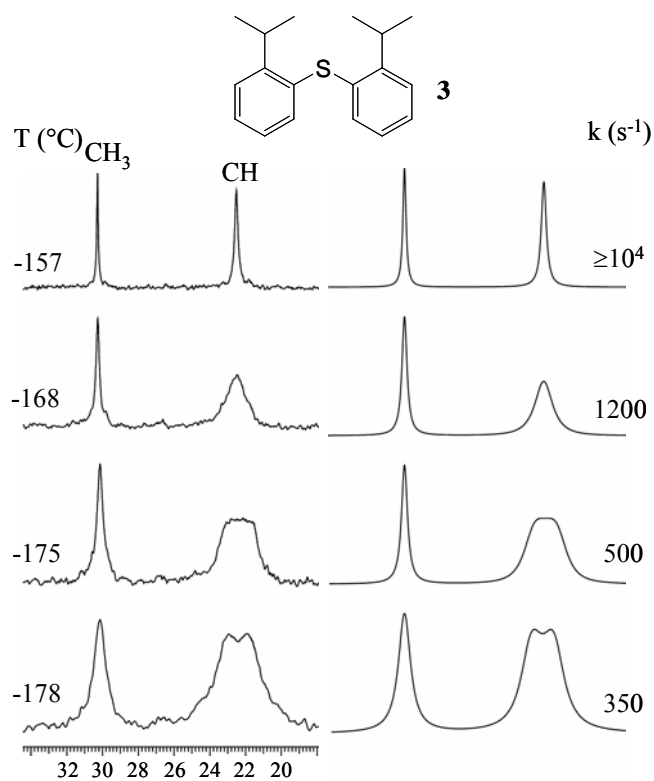


FIGURA 1.5 Spettro NMR ^{13}C (150.8 MHz) sperimentale (sinistra) e spettro simulato (destra) della regione alifatica del solfuro (**3**) in $\text{CHF}_2\text{Cl}/\text{CHFCl}_2$ in **Errore**.funzione della temperatura.

Nella figura 1.6 è mostrata la mappa dell'energia potenziale in funzione degli angoli diedri φ e θ della torsione Ar-S, determinata usando il campo di forze MMFF 94¹⁴ con i tre minimi¹⁵ di energia corrispondenti ai tre conformeri dello schema 1.6.

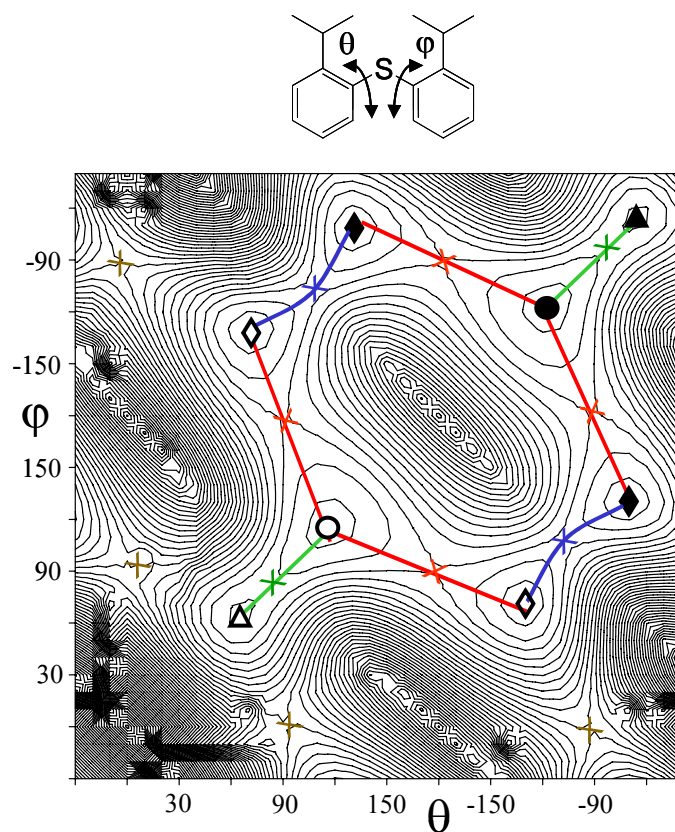
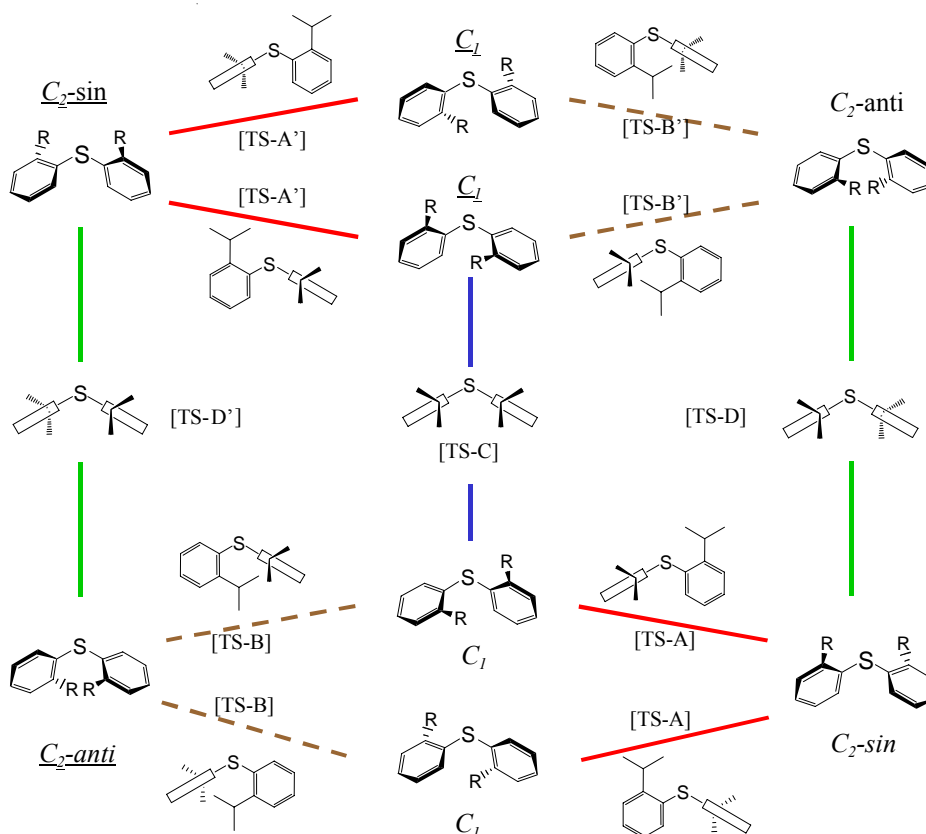


FIGURA 1.6 Mappa di energia potenziale in funzione degli angoli diedri indicati (ciascuna linea è separata da circa $1.0 \text{ kcal mol}^{-1}$). Gli stati fondamentali sono indicati dai cerchi, (vuoto per il conformero $C_2\text{-sin}$ e pieno per quello $C_2\text{-sin}$), dai triangoli (vuoto per il $C_2\text{-anti}$ e pieno per il $C_2\text{-anti}$) e dai rombi (vuoto per il C_1 e pieno per il C_1). I cammini di rotazione permessi sono quelli indicati dalla linea rossa (one-ring flip *via* TS-A/TS-A'), dalla linea blu (two-ring flip attraverso lo stato di transizione TS-C) e dalla linea verde (two-ring flip *via* TS-D/TS-D'). Le croci rappresentano gli stati di transizione (le croci marroni rappresentano gli stati di transizione TS-B/TS-B').

Nello schema 1.7, sono mostrate le possibili connessioni tra i vari stati fondamentali.

SCHEMA 1.7 Percorsi di stereomutazione permessi inerenti lo stato fondamentale del solfuro **3** (R = isopropile). La linea tratteggiata rappresenta i processi aventi energia troppo elevata.



Nel caso del solfuro **3** (X=S), i calcoli suggeriscono che il percorso che interconverte il conformero asimmetrico C_1 nella sua forma enantiomerica \underline{C}_1 , attraverso lo stato di transizione TS-C (schema 1.7), è un processo troppo rapido per essere determinato con un esperimento NMR dinamico, la barriera calcolata è solamente $2.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ (tabella 1.2). Un processo così veloce (descritto dalla linea blu di figura 1.6), scambia la posizione dei due anelli e crea, in pratica, un piano dinamico di simmetria perpendicolare al piano C-S-C che rende isocroni tutti i segnali dei carboni, tranne quelli dei metili geminali. Ciò accade perché il piano locale di simmetria del sostituente isopropilico non coincide con il piano dinamico dell'intera molecola. Dal punto di vista NMR, la coppia di enantiomeri C_1 e \underline{C}_1 può essere pertanto considerata come un unico conformero avente il piano dinamico di simmetria perpendicolare al piano C-S-C. Il conformero C_1 , (identificato dal rombo vuoto in figura 1.6), può subire uno scambio reciproco con la sua forma omomera, passando due volte attraverso lo stato di

transizione TS-A e visitando il conformero C_2 -*sin*: questo percorso è rappresentato dalla linea rossa. Questo movimento scambia l'intorno spaziale dei metili geminali diastereotopici e tiene conto della linea singola visibile al ^{13}C sopra i -175°C di figura 1.5.¹⁷ In altre parole, questa interconversione crea un piano dinamico di simmetria coincidente con il piano C-S-C, pertanto coincidente anche con il piano locale di simmetria dei sostituenti isopropilici: tale condizione rende equivalenti (enantiotopici) i metili geminali¹⁸. Questo è il passaggio attraverso lo stato di transizione TS-A/TS-A' che corrisponde pertanto alla barriera sperimentale di $4.3 \text{ kcal mol}^{-1}$.

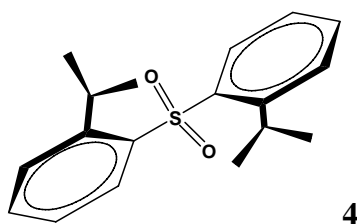
Sebbene il conformero C_2 -*sin* venga visitato nel corso di questo cammino per tenere in considerazione lo scambio tra i metili geminali, il segnale NMR corrispondente è invisibile per via dell'energia troppo alta che rende eccessivamente piccola la popolazione per una determinazione sperimentale. Per lo stesso motivo risulta invisibile anche lo spettro di C_2 -*anti* (schema 1.2) che ci si aspetta scambi con C_2 -*sin* con una barriera ancora più bassa (tabella 1.2), attraverso lo stato di transizione TS-D/TS-D' (il cammino corrispondente è rappresentato dalla linea verde di figura 1.6).

Come menzionato in precedenza, la barriera di interconversione ($2.2 \text{ kcal mol}^{-1}$) tra gli enantiomeri C_1 e \underline{C}_1 via TS-C, descritta dalla linea blu di figura 1.6, è calcolata essere minore che quella ($2.5 \text{ kcal mol}^{-1}$) per il passaggio di C_1 attraverso \underline{C}_2 -*sin* via TS-A (e di C_1 attraverso C_2 -*sin* via TS-A'), descritta dalla linea rossa. Questo è in accordo con le interpretazioni riportate sopra sui risultati sperimentali. La differenza tra questi due valori ($0.3 \text{ kcal mol}^{-1}$) è molto piccola, ma in questo tipo di approssimazioni del calcolo conta l'andamento relativo, piuttosto che il valore assoluto. Pertanto la barriera misurata di $4.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ corrisponde al valore più basso possibile che può essere determinato con un esperimento NMR dinamico in soluzione, un abbassamento ulteriore di pochi decimi di kcal mol^{-1} renderebbe invisibile il processo. Sulla base di queste considerazioni abbiamo concluso che lo scambio diretto tra gli enantiomeri C_1 e \underline{C}_1 è troppo rapido per essere determinato tramite NMR in soluzione; tenendo conto anche dell'intermediazione della forma C_2 -*sin* (via TS-A/TS-A') il processo risulta avere una barriera di $4.3 \text{ kcal mol}^{-1}$. La corrispondenza con il valore trovato dal calcolo, ($2.5 \text{ kcal mol}^{-1}$) è accettabile, considerate le approssimazioni intrinseche dell'approccio teorico e la complessità del processo dinamico investigato.

Si può notare che le linee che uniscono i minimi di energia nella mappa di potenziale di figura 1.6 corrono diagonalmente rispetto agli assi θ e φ , indicando che i processi di rotazione intorno ai due legami Ar-S avvengono con un meccanismo correlato, simile

ad un ingranaggio meccanico,^{12,13} dove la rotazione di un anello guida la concomitante rotazione del secondo.

Anche se il solfone **4** ($X=SO_2$) ha la stessa simmetria del solfuro **3**, presenta delle differenze a livello conformazionale. I calcoli di meccanica molecolare, indicano che esistono solamente due minimi di energia corrispondenti ai conformeri C_1 e a C_2 -anti: il C_2 -sin non corrisponde in questo caso ad un minimo, molto probabilmente a causa dell'effetto sterico esercitato dai due atomi di ossigeno sopra i gruppi isopropilici.



I calcoli prevedono anche che il conformero C_2 -anti sia in sostanza, più stabile del C_1 (Figura 1.7).

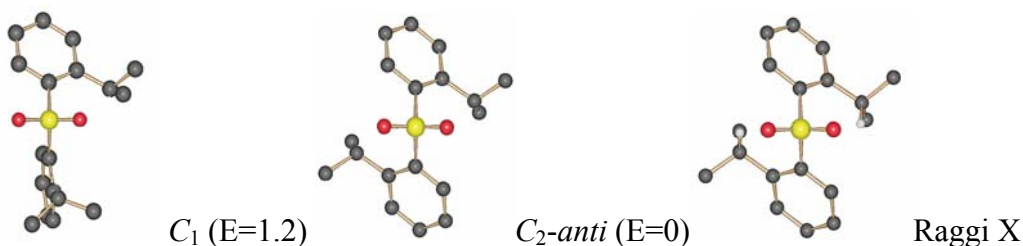


FIGURA 1.7. Minimi di energia calcolati con la meccanica molecolare e struttura cristallografica sperimentale per il solfone **4** (la cella cristallina contiene anche l'enantiomero della struttura rappresentata). Le energie sono espresse in kcal mol⁻¹.

Questo risultato è confermato dalla struttura a raggi X che mostra esclusivamente la struttura C_2 -anti, indicando quindi che il dato teorico e quello sperimentale sono in accordo.

In figura 1.8, viene riportato il segnale del metile al protone a 600 MHz in funzione della temperatura. Il segnale, raffreddando, si allarga e sotto i -110°C giunge a decoalescenza fino a separarsi a -147°C in una coppia di linee distanti 590 Hz (a questa

temperatura la separazione dovuta all'accoppiamento con il CH è invisibile per via della viscosità troppo elevata).

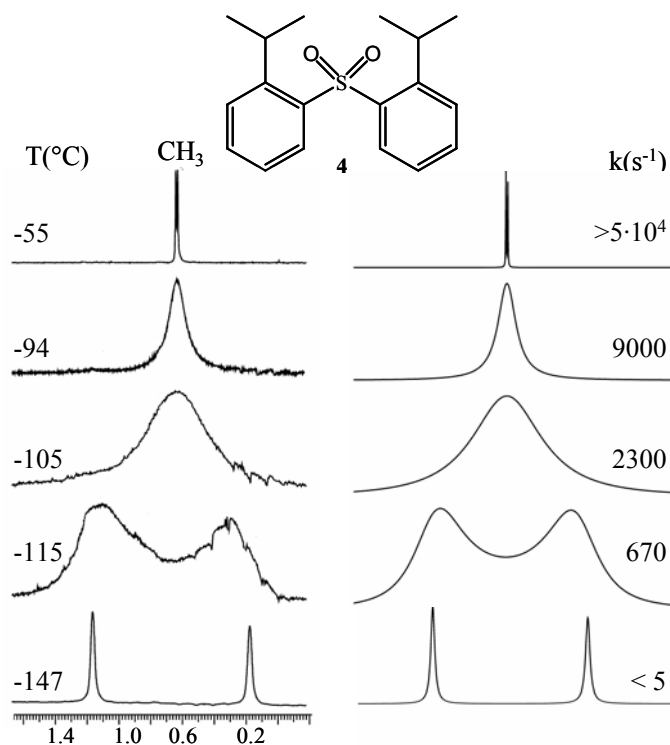


FIGURA 1.8 Spettro ^1H a 600 MHz del metile isopropilico in $\text{CHF}_2\text{Cl}/\text{CHFCl}_2$ e rispettiva simulazione a lato ottenuta usando le costanti di velocità indicate.

Un analogo comportamento, è riscontrabile nello spettro al ^{13}C , dove il segnale del metile, a circa -147°C , si separa in una coppia di righe separate di 50 Hz, mentre il segnale del CH rimane un singoletto ad ogni temperatura. Le simulazioni degli spettri al ^1H e al ^{13}C , forniscono un valore di $\Delta G^\ddagger = 7.0 \pm 0.15 \text{ kcal mol}^{-1}$ per questo processo dinamico. Non vi è alcuna evidenza sperimentale che indichi la presenza di un secondo conformero minoritario di simmetria C_1 , come già evidenziato anche dai calcoli teorici. La simmetria del conformero C_2 -anti richiede che ogni coppia di atomi abbia un segnale isocrono identico all'NMR, ad eccezione dei metili geminali isopropilici che sono diastereotopici. Quando viene innalzata la temperatura sopra i -110°C , la velocità di scambio del conformero C_2 -anti con il suo enantiomero diviene così veloce da creare un piano dinamico di simmetria coincidente con il piano C-S-C e corrispondente, anche, con il piano dei gruppi isopropilici. Questo rende equivalenti (enantiotopici) i segnali dei metili. Si può considerare in dettaglio il cammino d'interconversione attraverso la mappa di energia potenziale riportata in figura 1.9.

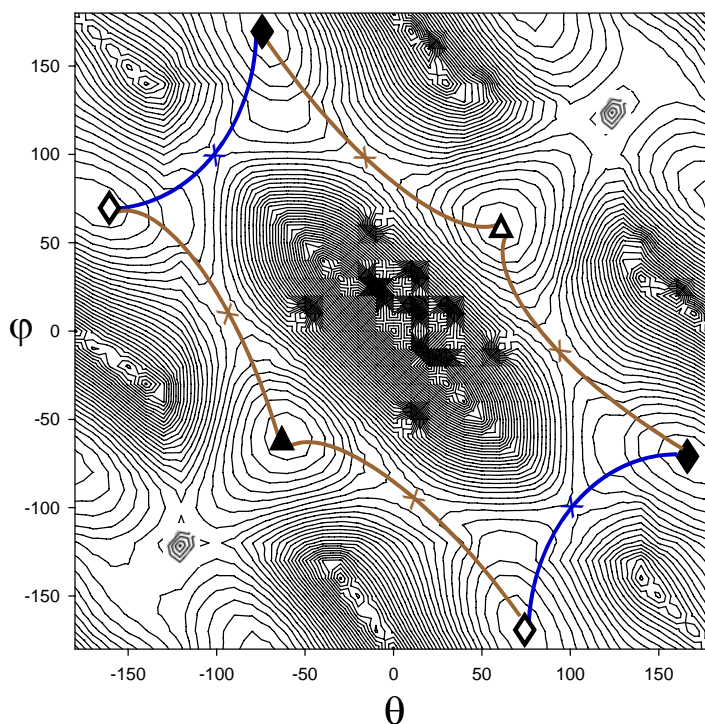
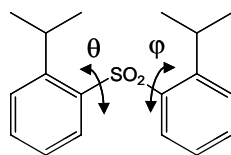


FIGURA 1.9 Mappa di energia potenziale (MMFF) per il composto **4** in funzione dell'angolo diedro. Gli stati fondamentali sono indicati dal triangolo vuoto ($C_2\text{-anti}$), triangolo pieno ($\underline{C}_2\text{-anti}$), rombo vuoto (C_1) e rombo pieno (\underline{C}_1). Le rotazioni permesse sono indicate dalle linee marroni (one-ring flip *via* TS-B/TS-B') e dalle linee blu (two-ring flip *via* TS-C). Le croci rappresentano gli stati di transizione.

Lo stato fondamentale $C_2\text{-anti}$ si interconverte nel conformero \underline{C}_1 attraverso lo stato di transizione TS-B' ($X=\text{SO}_2$ dello schema 1.7), come indicato dalla linea marrone. In accordo con i calcoli di meccanica molecolare, l'energia di questo stato di transizione è più alta di $7.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ rispetto allo stato fondamentale. Sebbene il conformero C_1 venga visitato nel corso di questo cammino non è visibile alcun segnale NMR, data l'energia troppa elevata per dare una popolazione riscontrabile. Di conseguenza il \underline{C}_1 si interconverte nel suo enantiomero C_1 (linea blu), passando per lo stato di transizione TS-C che ha un'energia di $5.8 \text{ kcal mol}^{-1}$: passando infine per TS-B giunge al conformero $\underline{C}_2\text{-anti}$. I calcoli indicano che la barriera da oltrepassare in modo da

ottenere la stereomutazione di C_2 -anti con il suo enantiomero è di $7.1 \text{ kcal mol}^{-1}$, un valore che è in ottimo accordo con quello sperimentale ($7.0 \text{ kcal mol}^{-1}$).

Come nel caso del solfuro **3**, anche nella figura 1.9 del solfone **4**, le linee corrispondenti al cammino permesso passanti per gli stati fondamentali corrono diagonalmente rispetto agli assi della mappa, indicando che anche in questo caso siamo in presenza di un moto correlato.^{3-5, 12, 19, 20}

Nel caso del solfossido **5**, essendo S=O una funzionalità prochirale, i gruppi metilici geminali risultano essere sempre diastereotopici, contrariamente ai casi del solfuro e del solfone. In questo caso non esiste un piano di simmetria coincidente con il piano che biseziona i sostituenti isopropilici, quindi i segnali al protone e al carbonio risultano anisocroni anche a temperatura ambiente. Pertanto la funzionalità isopropilica non può servire da probe per monitorare il processo dinamico dovuto alla rotazione, come nei casi precedenti. L'unico modo di vedere il movimento, sarebbe stato l'osservazione dello scambio tra i due conformeri aventi popolazione diversa; anche a -175°C non è stato riscontrato un tale fenomeno per cui deve esistere un unico conformero popolato che tuttavia non è possibile identificare solamente sulla base dello spettro NMR.

I calcoli di meccanica molecolare¹⁴ prevedono che i due minimi di energia differiscano di $3.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ (figura 1.10).

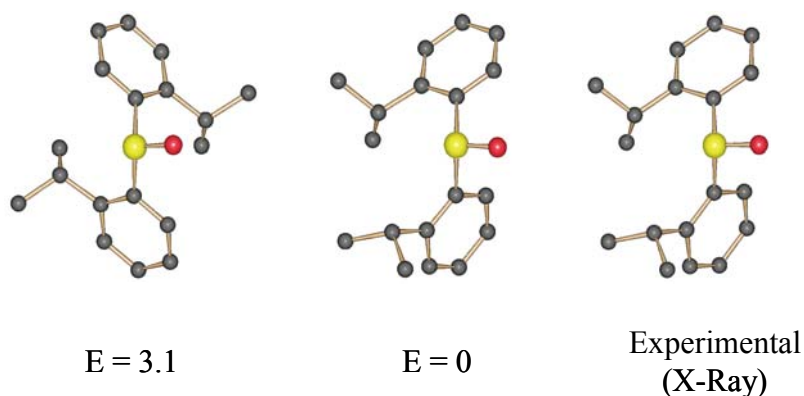


FIGURA 1.10. Valori di energia calcolati con la meccanica molecolare e struttura sperimentale ai raggi X del solfossido (la cella nel cristallo contiene anche l'enantiomero della struttura mostrata).

Questo risultato è in buon accordo con l'esperimento NMR a bassa temperatura che indica come un solo conformero sia popolato in soluzione. Inoltre la diffrazione ai raggi

X mostra che la struttura cristallina di **5** corrisponde a quella che il calcolo prevedeva abbia la minore energia. Questi risultati sembrano consentire di concludere che il solo conformero popolato in soluzione sia il medesimo osservato allo stato solido.

1.4-PARTE SPERIMENTALE.

Preparazione del Diaril Etilene (1). Ad una soluzione raffreddata a 0°C di bis(2-isopropilfenil)metanone 536 mg (2mmol) in Esano (20mL) sono stati aggiunti 1.88 mL (3mmol) di metil-litio (1.6M in Et₂O). Terminata l'aggiunta, la reazione è stata riflussata per 2 ore e successivamente spenta con acqua 15-20 mL. Il prodotto è stato estratto con Et₂O, anidrificato con (Na₂SO₄) e il solvente evaporato sotto pressione: sono stati ottenuti 540 mg (1.91 mmol) di 1-1'-bis(2-isopropilfenil)-1-etanolo. Il grezzo è stato trattato con HCl 0.5 M (20 mL) in THF (30 mL) e la soluzione è stata scaldata per 1 ora. Il prodotto è stato estratto con Et₂O, anidrificato con (Na₂SO₄) e il solvente rimosso al rotavapor per ottenere 520 mg (98 %) di 1-isopropil-2-[1-(2-isopropilfenil)vinil]benzene. I cristalli utilizzati per i raggi X, sono stati ottenuti tramite lenta evaporazione in Esano. M.p. 63.5-64.0°. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 22°C, TMS): δ= 1.07 (d, 12H, Me), 3.23 (m, 2H, CH); ¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, 22°C, TMS): δ= 24.0 (CH₃), 29.4 (CH), 119.1 (CH₂), 125.2 (CH), 125.9 (CH), 127.5 (CH), 129.8 (CH), 141.7 (q), 146.2 (q), 149.4 (q).

Struttura cristallina dell' 1-isopropil-2-[1-(2-isopropilfenil)vinil]benzene (1) : C₂₀H₂₄, M_r = 264.39, triclinico, gruppo spaziale P-1 (No. 2), *a* = 8.2604(15), *b* = 8.8032(16), *c* = 12.583(20) Å, α = 84.950(4), β = 79.407(4), γ = 66.465(4) V = 824.5(3) Å³, T = 298(2) K, Z = 2, ρ_c = 1.065 g cm⁻³, F(000) = 288 I dati sono stati acquisiti usando un monocromatore a grafite MoK_α e una radiazione (λ = 0.71073 Å), μ(MoK_α) = 0.235 mm⁻¹, cubetto incolore (0.40 × 0.40 × 0.30 mm³), correzione empirica di assorbimento effettuata con SADABS (fattore di trasmissione: 0.982 – 0.977), 1800 riflessioni, tempo di esposizione 10 s, 1.65 ≤ θ ≤ 30.0, -11 ≤ *h* ≤ 11, -12 ≤ *k* ≤ 12, -17 ≤ *l* ≤ 17, 10647 riflessioni misurate, 4797 riflessioni indipendenti (R_{int} = 0.0280), 3319 riflessioni con *I* > 2σ(*I*) (R_σ = 0.0482), . La struttura è stata risolta con metodi diretti e affinata con il metodo dei minimi quadrati "full-matrix" su F², usando il programma SHELXTL 97. Gli atomi di idrogeno sono stati collocati mediante calcoli geometrici e le coordinate affinate secondo il metodo "riding". wR₂ , dati / parametri = 4797 / 185,

$S(F^2) = 1.059$, $R(F) = 0.0863$ e $wR(F^2) = 0.2111$ su tutti i dati, $R(F) = 0.0632$ e $wR(F^2) = 0.1928$ per riflessioni con $I > 2\sigma(I)$, schema di pesatura $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0975P)^2 + 0.1718P]$ dove $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, La variazione residua massima è stata 0.216 e $-0.203 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$.

Prerazione del Bis(2-isopropilfenil)metanone, (2). Ad una soluzione raffreddata a (-78°C) di 2-litio-isopropilbenzene, preparata aggiungendo butil-litio (14 mmol) a una soluzione di 1-bromo-2-isopropilbenzene (2.98 g, 15 mmol in 50 mL di THF), è stata aggiunta una soluzione di 2-isopropilbenzaldeide (2.0 g, 13.5 mmol in 10 mL di THF). Dopo 30 minuti, la soluzione è stata portata a temperatura ambiente e quindi spenta con NH_4Cl acquoso. Il prodotto è stato estratto con Et_2O , anidrificato con (Na_2SO_4) e il solvente rimosso a pressione ridotta. Il grezzo è stato lavato con Et_2O per dare 3.25 g (90%) di bis(2-isopropilfenil)metanolo. L'ossidazione con Piridinio Clorocromato (4.70 g, 18.2 mmol in 50 mL di CH_2Cl_2) a temperatura ambiente, seguita da filtrazione su silice, ha fornito 3.50 g (88 %) di bis(2-isopropilfenil)metadone. Questi sono stati purificati per cromatografia su silice con una miscela eluente Etere di petrolio/Etere etilico 10/1. M.p. $38.2\text{-}39.0^\circ$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 22°C , TMS): $\delta = 1.02$ (d, 12H, Me), 3.23 (m, 2H, CH); $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , 22°C , TMS): $\delta = 23.0$ (CH_3), 29.0 (CH), 124.6 (CH), 126 (CH) 129.4 (CH) 130.9 (CH) 138.8 (q), 148.6 (q), 202.4 (CO).

1.5-CALCOLI. E' stata effettuata una ricerca conformazionale completa usando la meccanica molecolare (campo di forze MM3)²¹ per localizzare i minimi di energia potenziale per i composti **1** e **2**. Per ciascuna delle tre strutture menzionate C_1 , $C_2\text{-sin}$ e $C_2\text{-anti}$ possono essere trovati altri minimi locali derivanti dalla rotazione dell'isopropile, tuttavia questi ultimi hanno energia più elevata di quelli corrispondenti agli stati fondamentali riportati nello schema 1.4 e 1.5, pertanto la loro popolazione può essere considerata trascurabile. Nel caso del composto **1** l'approccio MM3 prevedeva che il conformero $C_2\text{-anti}$ era più stabile del C_1 , un risultato ovviamente in disaccordo con quello sperimentale (spettro a -174°C in figura 3). Questo risultato ci ha suggerito che occorreva un metodo teorico più sofisticato della meccanica molecolare per tale motivo sono stati effettuati calcoli *ab-initio* tramite Gaussian 03 a livello RHF/6-31G. La scelta di un set di basi non polarizzate è stata fatta per ridurre i tempi di calcolo. Le frequenze armoniche di vibrazione sono state calcolate per accertare la natura di tutti i

punti stazionari. Per ogni stato fondamentale ottimizzato l'analisi ha evidenziato l'assenza di frequenze immaginarie, mentre per ogni stato di transizione l'analisi ha mostrato una singola frequenza immaginaria.

Preparazione del Bis(2-isopropilfenil)solfuro, (3). A una sospensione di LiAlH_4 (2.2 mmol in 12 mL di Et_2O) sono stati aggiunti, a temperatura ambiente, 233 mg (0.74 mmol) di bis(2-isopropilfenil)solfossido in 10 mL di THF. Terminata l'aggiunta la reazione è stata fatta bollire per 2h e al termine è stata spenta con cautela con NH_4Cl acquoso. Il prodotto è stato estratto (Et_2O), anidrificato (Na_2SO_4) ed il solvente evaporato. Il grezzo (189 mg 0.7 mmol) è stato purificato per cromatografia su silice Et.Pet./ Et_2O 10/1. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 22°C , TMS): δ = 1.46 (d, 12H, Me), 3.65 (sett. $J=8.2$, 2H, CH); $^{13}\text{C-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 22°C , TMS): δ = 22.8 (CH_3), 30.6 (CH), 126.0 (CH), 126.7 (CH), 127.6 (CH), 131.8 (CH), 134.0 (q), 149.5 (q). Anal. Calc. per $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{S}$: C, 80.02; H, 8.20; S, 11.78. Trovata: C, 79.88; H, 8.16; S, 11.74.

Preparazione del Bis(2-isopropilfenil)solfone, (4). A una soluzione raffreddata a (0°C) 286 mg (1mmol) di bis(2-isopropilfenil)solfossido in 10 mL of CH_2Cl_2 è stato aggiunto acido metacloroperbenzoico (MCPBA, 690.5 mg 2 mmol 77% w/w). Dopo 4h a temperatura ambiente, la reazione è stata spenta con Na_2SO_3 ed estratta con Et_2O , lavata con NaCl acquoso, anidrificata con Na_2SO_4 e il solvente evaporato. Il prodotto grezzo è stato purificato per cromatografia su silice Et.Pet./ Et_2O 3/2. I cristalli utilizzati per i raggi X sono stati ottenuti per lenta cristallizzazione in Esano. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 22°C , TMS): δ = 1.06 (d, 12H, Me), 3.77 (sett., $J=6.88$, 2H, CH); $^{13}\text{C-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 22°C , TMS): δ =22.6 (CH_3), 29.2 (CH), 126.4 (CH), 128.3 (CH), 128.7 (CH), 134.0 (CH), 139.3 (q), 149.2 (q). Anal. Calc. per $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{SO}_2$: C, 71.48; H, 7.33; S, 10.60; O, 10.58 trovata: C, 71.52; H, 7.38; S, 10.56; O, 10.50.

Preparazione del Bis(2-isopropilfenil)solfossido (5). 1.5g (12.5 mmol) di cloruro di tionile sono stati aggiunti goccia a goccia sotto agitazione a 0°C ad una soluzione di imidazolo 3.5g (51.0 mmol) in 40 mL di THF anidro. Immediatamente si è formato un precipitato bianco. Dopo aver raffreddato per alcuni minuti la miscela di reazione, è stata velocemente filtrata sotto azoto. In un secondo reattore a (-78°C) è stata preparata una soluzione di 1-litio-2-isopropilbenzene, aggiungendo *n*-butil-litio (30 mmol) a una soluzione of 1-bromo-2-isopropilbenzene 5g (25 mmol in 20 mL di THF). A questa

soluzione è stata sgocciolata l' N,N'-tionildiimidazolo preparato in precedenza. Dopo tre ore la reazione è stata riportata a temperatura ambiente e spenta con HCl acquoso a freddo. Il prodotto è stato estratto con Et₂O, lavato con Na₂CO₃, anidrificato con (Na₂SO₄) e il solvente rimosso al rotavapor. Il grezzo (4.65 g 16.2 mmol) è stato purificato per cromatografia su silice Et.Pet/Et₂O 1/1. I cristalli per l'analisi ai raggi X sono stati ottenuti per lenta evaporazione in Esano. M.p. 78.5-79.5°C. ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 22°C, TMS): δ = 1.15 (d, 12H, Me), 3.65 (Sett. J=6.9, 2H, CH); ¹³C-NMR (600 MHz, CDCl₃, 22°C, TMS): δ= 22.1 (CH₃), 23.9 (CH₃), 29.6 (CH), 126.0 (CH), 126.5 (CH), 127.3 (CH), 131.8 (CH), 141.6 (q), 147.7 (q).

CALCOLI. E' stata effettuata una ricerca conformazionale completa usando la meccanica molecolare (campo di forze MMFF)¹⁴ per localizzare i minimi di energia potenziale per i composti **3** e **4**. Per ciascuna delle tre strutture menzionate C₁, C₂-*sin* e C₂-*anti* possono essere trovati altri minimi locali derivanti dalla rotazione dell'isopropile, tuttavia questi ultimi hanno energia più elevata di quelli corrispondenti agli stati fondamentali riportati nella tabella 1.2 e in figura 1.7, pertanto la loro popolazione può essere considerata trascurabile. Sono stati effettuati calcoli *ab-initio* a livello RHF/6-31G mediante Gaussian 03²². Le frequenze armoniche di vibrazione sono state calcolate per accertare la natura di tutti i punti stazionari: per ogni stato fondamentale ottimizzato l'analisi ha evidenziato l'assenza di frequenze immaginarie. La nostra capacità di calcolo non ha permesso di rivelare, come per gli stati fondamentali, gli stati di transizione, che pertanto sono stati identificati con i punti di sella della mappa di energia potenziale mostrata in figura 1.6 e 1.9. Per questa ragione nella tabella 1.2 sono riportati i valori delle barriere calcolati con la meccanica molecolare.

1-6 DATI CRISTALLOGRAFICI

Bis(2-isopropilfenil)solfone. (4)

Formula molecolare: C₁₈H₂₂O₂S, Mr = 302.42, ortorombica, gruppo spaziale *Pbca* (No.61), *a* = 11.4062(17), *b* = 13.43(2), *c* = 21.909(3) Å, *V* = 3356.2(9) Å³, T = 295(2) K, Z = 8, ρ_c = 1.197 g cm⁻³, F(000) = 1296, i dati sono stati acquisiti usando un monocromatore a grafite MoK_α e una radiazione (λ = 0.71073 Å), μ (MoK_α) = 0.195 mm⁻¹, cubetto incolore (0.40 × 0.40 × 0.40 mm³), correzione empirica di assorbimento

effettuata con SADABS (fattore di trasmissione: 0.9261 – 0.9263), 1800 frame, tempo di esposizione 20 s, $1.86 \leq \theta \leq 30.02$, $-16 \leq h \leq 15$, $-18 \leq k \leq 18$, $-30 \leq l \leq 30$, 41300 riflessioni raccolte, 4906 riflessioni indipendenti ($R_{int} = 0.0700$), 3022 riflessioni con $I > 2\sigma(I)$ ($R_{\sigma} = 0.0482$). La struttura è stata risolta con metodi diretti e affinata con il metodo dei minimi quadrati “full-matrix” su F_o^2 , usando il programma (SHELXTL), Gli atomi di idrogeno sono stati collocati mediante calcoli geometrici e le coordinate affinate secondo il metodo “riding” dati / parametri = 4906 / 185, $S(F^2) = 1.009$, $R(F) = 0.0932$ e $wR(F^2) = 0.1599$ su tutti i dati, $R(F) = 0.07519$ e $wR(F^2) = 0.1236$ per riflessioni con $I > 2\sigma(I)$, schema di pesatura $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0695P)^2 + 1.2582P]$ dove $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, La variazione residua massima è stata da 0.372 a $-0.502 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$.

1.7 MISURAZIONI NMR.

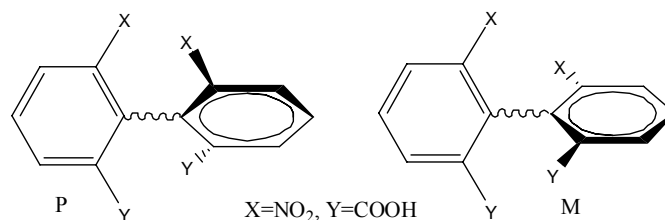
I campioni per le misurazioni a bassa temperatura sono stati preparati collegando a una linea a vuoto il tubo NMR che contiene il prodotto e una piccola quantità di C_6D_6 per poter agganciare il segnale. All'interno si sono fatti condensare i gas CHF_2Cl e $CHCl_2$ raffreddandoli con azoto liquido. Il tubo è stato saldato in vuoto e introdotto nel probe pre-raffreddato dello spettrometro a 600 MHz per 1H e 150.8 MHz per ^{13}C . La temperatura era stata calibrata sostituendo il campione con una precisa termocoppia Cu/Ni prima della misurazione. Un'accurata simulazione della forma di riga dei segnali NMR è stata effettuata usando il programma per PC DNMR-6²³.

CAPITOLO II

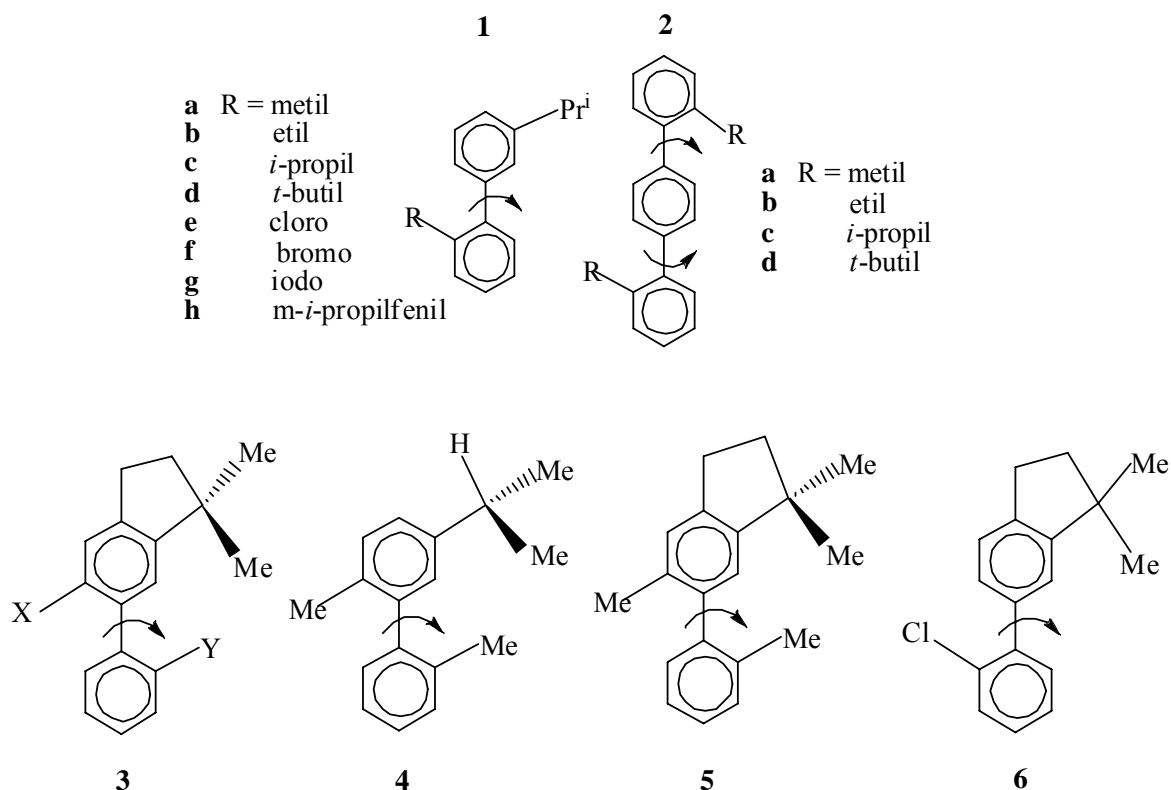
2-ROTAZIONI IN DIFENILI CON UN SINGOLO SOSTITUENTE IN *ORTO*

2.1-Introduzione.

Le rotazioni attorno ad un legame centrale nei difenili *orto* sostituiti, sono un campo di studio classico per capire molti aspetti della stereochemica e delle conformazioni molecolari. Nel 1922, Christie e Kenner²⁴ prepararono ed isolarono due sali di brucina diatereoisomerici dal 6,6'-dinitrobifenil-2,2'-acido-dicarbossilico, a cui associarono due strutture enantiomeriche ora chiamate **M** e **P** dell'acido simile.



SCHEMA 2.1



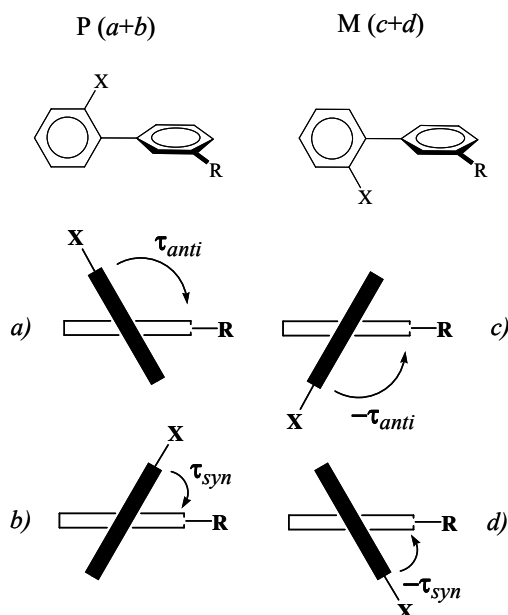
Questo e il susseguente lavoro^{25,26}, chiarirono le strutture tridimensionali di questi enantiomeri e dimostrarono sperimentalmente per la prima volta che vi era una considerevole barriera di rotazione intorno al legame singolo che univa due anelli fenilici. Il termine atropoisomero venne in seguito suggerito per descrivere queste strutture enantiomeriche²⁵ che potevano essere chimicamente separate, nel momento in cui la rotazione attorno al legame centrale, che permetteva l'interconversione, era abbastanza lenta nella scala dei tempi chimici. Seguendo il primo esempio di Christie e Kenner, seguirono molti altri studi^{26,27} su questo tipo di molecole riguardanti soprattutto la determinazione delle velocità di racemizzazione o mutarotazione. In pratica, gli studi si limitarono ad enantiomeri con un tempo di mezza vita di pochi minuti a temperatura ambiente, con in pratica, barriere di rotazione maggiore di 20 kcal mol⁻¹.²⁸ Da questi studi vennero sviluppate idee^{26,29b} innovative riguardanti l'addittività fornita da diversi sostituenti alla barriera di rotazione. Le misure di molte barriere, e con esse la dimostrazione dell'effetto esercitato dai sostituenti, portarono a diverse discussioni in ambito chimico-fisico sulla complessa relazione tra effetti sterici ed effetti elettronici. Con l'avvento dell'NMR dinamico fu possibile misurare barriere minori di 20 kcal mol⁻¹ senza la necessità di separare gli enantiomeri, furono così studiati³⁰ una notevole quantità di composti difenilici con due sostituenti in *orto*. Questa fase ebbe termine con il lavoro di Bott, Field, e Sternhell (BFS)³¹ su una numerosa serie di difenili (schema 2.1) con un sostituito su ciascun anello, in cui la molecola "rigida" a cinque anelli (vedi **3** in schema 2.1) serviva come probe NMR. Furono misurate le barriere di 26 composti dove la barriera di rotazione venne considerata frutto del contributo sterico, in maniera uguale dei due sostituenti; venne introdotto il concetto di raggio di Van der Waals effettivo di un sostituito, per utilizzarlo come stima utile per sostituenti non simmetrici. Dalle barriere rotazionali che misurarono sperimentalmente nei difenili di-sostituiti, questi ricercatori assegnarono, un valore di interferenza I_{X-H} per ciascuno dei sostituenti *orto* X con l'idrogeno nella posizione *orto* dell'anello adiacente. Aggiungendo entrambi i contributi di ciascun sostituito, si otteneva il valore di I , che riproduceva la stima della barriera di rotazione. Suggestero inoltre, che il contributo fornito alla barriera di rotazione del difenile³² da parte del fattore I_{H-H} , era di circa 2 kcal mol⁻¹ quando il sostituito in *orto* era un idrogeno. A questo punto sorgeva la domanda, se la barriera di rotazione nei difenili mono e di-sostituiti poteva essere ricavata sommando i valori ottenuti per i sostituenti da BFS³¹. Non seguirono altri studi

riguardanti difenili con un solo sostituito in *orto*,^{33,34a} e questo ci ha indotto ad esaminare una serie di composti con un sostituito comune.

2.2 RISULTATI E DISCUSSIONE

La conformazione coplanare per ciascun difenile con un singolo sostituito *orto* ha la massima destabilizzazione sterica di X con l'idrogeno del secondo anello fenilico e la massima stabilizzazione π - π tra i due anelli. Nella conformazione ortogonale, invece, entrambi questi contributi sono al minimo, pertanto la conformazione con l'energia minore sarà all'interno di questo intervallo di valori con una geometria molecolare più o meno vicino all'ortogonalità a seconda del sostituito X.^{35,36} Questa conformazione può essere convenientemente definita utilizzando l'angolo di torsione τ . La verifica e i calcoli hanno confermato che lo stato fondamentale possiede due forme degeneri di minimo, queste sono le strutture enantiomeriche *sin* *b* e *d* e quelle *anti* *a* e *c* dello schema 2.2.

SCHEMA 2.2



Il movimento che interconverte *a* con *b*, e *c* con *d*, attraverso uno stato di transizione dove gli anelli sono ortogonali, è molto più rapida se paragonata alla rotazione che interconverte *a* con *c*, o *b* con *d* attraverso uno stato di transizione coplanare. La rotazione del difenile considerata sarà quella che scambia le forme enantiomeriche *M* e *P*. Vengono riportati in questo studio i risultati per le rotazioni nei composti con un

singolo sostituente in *orto* per due serie di prodotti **1a-1h** e **2a-2d**,^{34a} e per il composto **4** con due sostituenti in *orto*. Quest'ultimo è stato preparato come termine di paragone con il composto **5** di-sostituito della serie di BFS (es. **3**, X = Y = Me). Nello spettro NMR del composto **1**, man mano che la temperatura viene diminuita, i segnali dei metili isopropilici da isocroni diventano anisocroni dato che, gli atropoisomeri *M* e *P* rallentano la loro velocità di scambio nella scala dei tempi NMR. La variazione dello spettro con la temperatura permette di ricavare la barriera rotazionale.

Il gruppo isopropilico nella posizione tre adotta due conformazioni che si interscambiano rapidamente con l'idrogeno metinico nel piano dell'anello benzenico. Secondo il calcolo MM3 la conformazione con l'idrogeno che punta verso la posizione quattro è leggermente più stabile di quella dove l'idrogeno punta verso la posizione due, tuttavia i calcoli *ab-initio* suggeriscono che i due conformeri hanno essenzialmente la stessa energia. Dato che la barriera di rotazione di un isopropile sopra un anello fenilico è di circa 1.5 kcal mol⁻¹,³⁷ queste conformazioni sono in rapido scambio e nella scala dei tempi NMR risultano indistinguibili a qualsiasi temperatura accessibile.

2.3 STUDIO NMR DINAMICO

Le barriere misurate per i composti studiati sono riportate nella tabella 2.1.

TABELLA 2.1. Barriere calcolate (*ab-initio*) e sperimentali (± 0.2 kcal mol⁻¹) per l'interconversione degli atropoisomeri bifenilici **1a-1h** e **4**.

Composto	$\Delta\nu$ (in Hz a 150.8 MHz)	Barriera Sperimentale ^{a)}	Barriera calcolata	Barriera ^{b)} interpolata
1a (X = Me)	41 a -146°	7.4 [-130°, -110°]	7.1	(9.7+1) = 10.7
1b (X = Et)	32 a -107°	8.7 [-100°, -90°]	8.6	
1c (X = <i>i</i> -Pr)	28 a -75°	11.1 [-54°, -36°]	11.1	(12.6+1) = 13.6
1d (X = <i>t</i> -Bu)	39 a -7°	15.4 [+20°, +55°]	15.3	(18.3+1) = 19.3

1e (X = Cl)	22 a -131°	7.7 [-120°, -115°]	7.3	(9.1+1) = 10.1
1f (X = Br)	57 a -120°	8.75 [-100°, -90°]	7.7	(10.2+1) = 11.2
1g (X = I)	67 a -96°	9.9 [-73°, -67°]	Non fattibile	(10.9+1) = 11.9
1h (X= 3- <i>i</i> -PrPh)	96 e 212 a -135°	7.7^{c)} [-120°, -100°]	7.4	(7.9+1) ^{d)} = 8.9
2a^{e)}		6.8 [-145°, -135°]	6.7	
2b^{e)}		7.9 [-120°, -104°]	8.1	
2c^{e)}		9.9 [-86°, -60°]	10.7	
2d^{e)}		14.6 [-2°, +25°]	14.8	
5	18 a +50°	18.7 [+81°, +86°]	16.7	
6		19.3^{f)} [+64°, +87°]	17.1	

a) Il valore nella parentesi quadra, rappresenta l'intervallo di temperatura dove la simulazione fornisce la costante di velocità usata per ricavare il valore della barriera.

b) Somma ($I^{X-H} + I^{H-H}$) del valore di interferenza per il sostituente X e per l'idrogeno.

c) Angolo diedro calcolato

d) Barriera per il passaggio dall'isomero maggioritario al minoritario.

e) E' stato usato il valore di interferenza per il fenile piuttosto che per il *m*-isopropilfenile.

f) Dati della referenza 34a.

g) valori della referenza 31.

Nel caso del composto **1a**, in figura 2.2 (sinistra), la linea singola del metile isopropilico si allarga al di sotto dei -100°C e si separa in una coppia di linee ugualmente intense a -146°C.

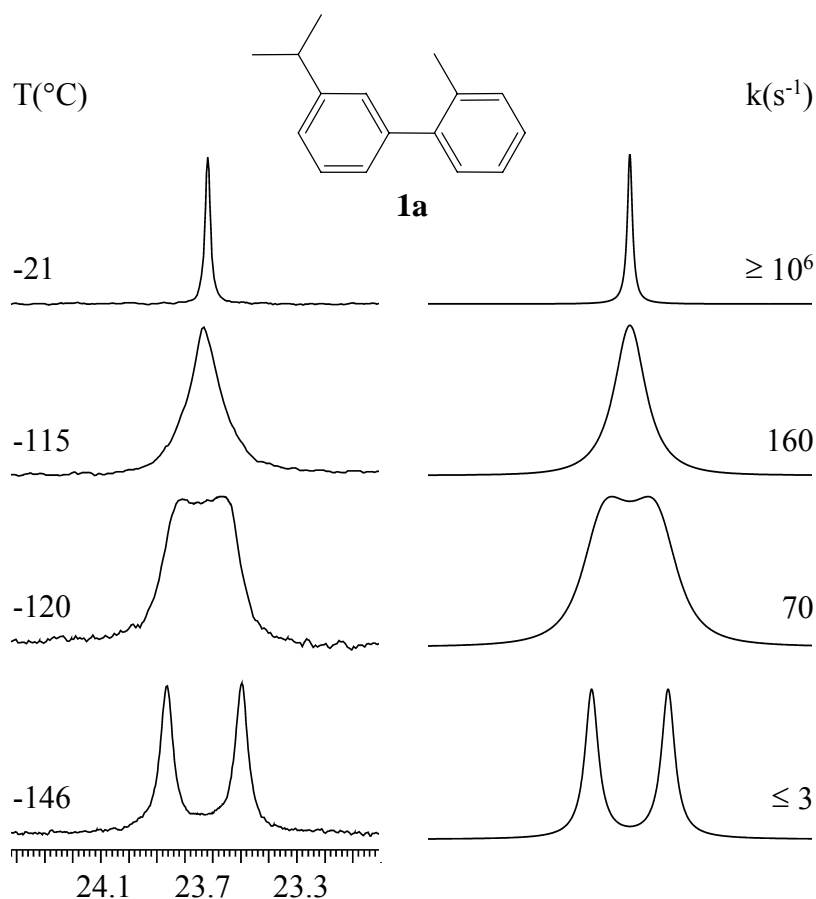


FIGURA 2.2. Sinistra: dipendenza dalla temperatura del segnale ^{13}C (150.8 MHz) del metile isopropilico di **1a** in $\text{CHF}_2\text{Cl}/\text{CHFCl}_2$. Destra: simulazione ottenuta con le costanti di velocità indicate.

Sulla destra è mostrata la simulazione dello spettro, ottenuto con le costanti di velocità indicate da cui è stato ricavato il valore di ΔG^\ddagger ($7.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ tabella 2.1).

Lo spettro del composto **1h** mostra un aspetto aggiuntivo rispetto a tutta la serie di prodotti **1**, i segnali dei conformeri *sin* e *anti* mostrano una diversa intensità dei loro segnali a bassa temperatura. Pertanto, a -135°C il segnale al ^{13}C del gruppo isopropilico appare come due doppietti di intensità relativa 60:40, separati rispettivamente di 96 e 212 Hz, vedi figura 2.3 e tabella 2.1.

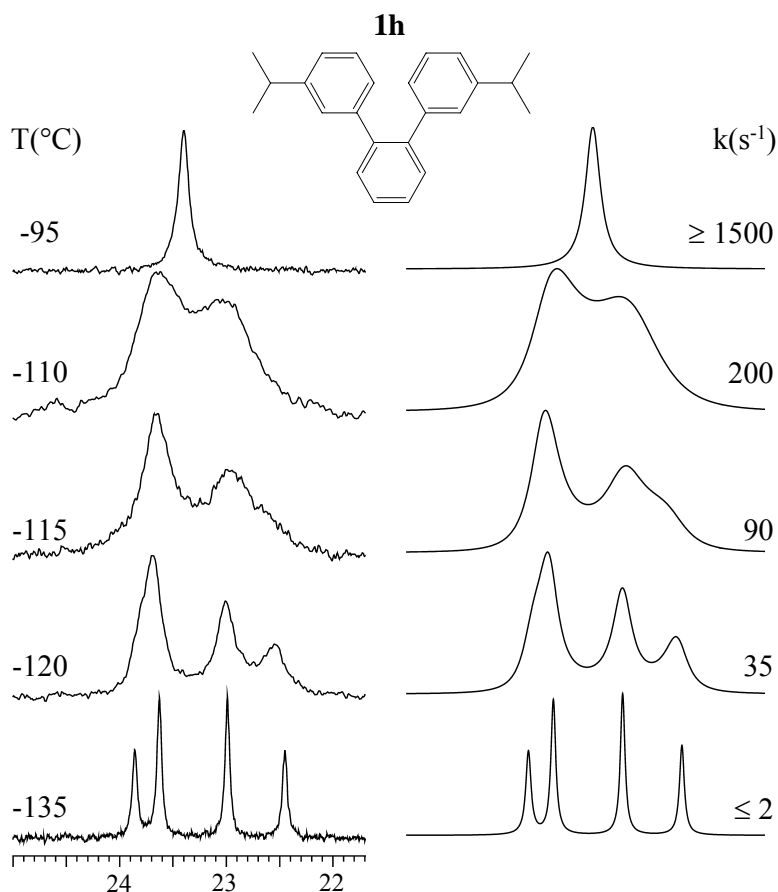


FIGURA 2.3 Sinistra: segnale metilico dell'isopropile al ^{13}C NMR (150.8 MHz) in funzione della temperatura di **1h** in $\text{CHF}_2\text{Cl}/\text{CHFCl}_2$ che mostra, a -135°C , due conformeri in rapporto 60:40. Destra: simulazione dello spettro ottenuto con le costanti di velocità indicate.

Sulla base dei calcoli *ab-initio*, il conformero *trans* risulta più stabile del *cis*, anche se solo di $0.02 \text{ kcal mol}^{-1}$, pertanto la forma *trans* è stata attribuita al segnale più intenso di **1h**. I composti terfenilici **2a** - **2d** mostrano un comportamento simile a quello di **1h**; i valori delle barriere sono riportate in tabella 2.1. Per il composto **4** si ha un valore di $18.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ mentre nel composto analogo di BFS **5** questa è di $19.3 \text{ kcal mol}^{-1}$. La meccanica molecolare³⁸ e i calcoli *ab-initio*⁹ sono stati eseguiti per determinare gli stati fondamentali e per ottenere la barriera di rotazione del legame difenilico nei composti studiati. I valori delle barriere sono riportati in tabella 2.1.

2.4 CONFORMAZIONE DELLO STATO FONDAMENTALE

Gli angoli di torsione ottenuti per gli stessi sostituenti *orto* delle serie dei terfenili **2** e del *meta*-isopropile **1** non sono molto diversi. Abbiamo determinato la struttura cristallina per i composti **2a** e **2d**, e gli angoli diedri misurati τ (55° e 99.5°) sono molto simili a quelli ricavati con il calcolo, rispettivamente^{34a} 55° e 93° . Tranne che per il sostituente maggiore *terbutile*, composti **1d** o **2d**, gli anelli aromatici sono abbastanza lontani dall'ortogonalità, dimostrando che nei difenili mono-sostituiti esiste un notevole conflitto tra la repulsione sterica che favorisce l'ortogonalità e l'interazione coniugativa che invece spinge verso la coplanarità del sistema. E' stato calcolato (ad un livello B3LYP/6-311+G(d)) che nei difenili l'angolo di torsione dello stato fondamentale è 43° . Lo stato ortogonale e quello coplanare sono rispettivamente meno stabili di 1.79 e 2.17 kcal mol⁻¹, quando il sostituente in *orto* è un idrogeno: questi due effetti sono quindi paragonabili.

La barriera di rotazione in un difenile mono-sostituito dovrebbe riflettere in qualche modo l'angolo di torsione τ , che rappresenta la rotazione necessaria per arrivare allo stato coplanare di transizione.

Minore è l'angolo di torsione, maggiore risulta l'ingombro sterico già presente nello stato fondamentale, fornendo quindi, un contributo minore alla barriera osservata. D'altra parte, un piccolo angolo di torsione fornisce una coniugazione π - π che stabilizza lo stato fondamentale, così, nello stato di transizione coplanare, è presente una minore stabilizzazione che si oppone alle interazioni steriche. Questo effetto innalza il valore delle barriere, tuttavia in tutti i composti studiati la repulsione sterica nella conformazione planare risulta maggiore della stabilizzazione elettronica. In definitiva minore è l'angolo di torsione nello stato fondamentale, minore è la barriera, (tabella 2.1).

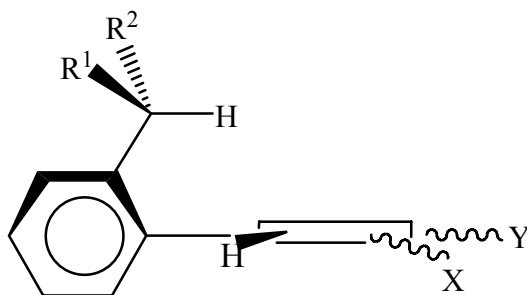
Mentre per tutti i difenili mono-sostituiti, tranne che per **1d** e **2d**, si è trovato un angolo di torsione dello stato fondamentale minore di 90° , in un intervallo di 50° - 80° , i difenili con due sostituenti in *orto*³⁶ possiedono solitamente angoli di torsione prossimi ai 90° . Questa tendenza evidenzia che le rotazioni nei difenili mono e di-sostituiti hanno un comportamento diverso.

2.5 BARRIERE NEI DIFENILI MONO-SOSTITUITI

L'interazione sterica durante la rotazione di un difenile sostituito non sempre è imputabile allo stato di transizione con gli anelli coplanari. E' risaputo³⁹ che se l'impedimento sterico è elevato, l'anello benzenico, come anche gli angoli di legame, possono subire una significativa distorsione dentro o fuori dal piano degli atomi. Pertanto, durante la rotazione l'interazione massima della posizione 2 con l'adiacente 2' non coincide necessariamente con il massimo dell'interazione tra la posizione 6 e la 6'. La variazione delle barriere è particolarmente accentuata, più che raddoppiata, con i gruppi alchilici delle serie **1a - 1d** e **2a - 2d**. La rotazione alchile-fenile avviene abbastanza liberamente, e questo riduce la congestione quando i due fenili sono più o meno in posizione coplanare. Mentre la rotazione del difenile procede, il gruppo alchilico è libero di ruotare portando la molecola alla conformazione enantiomerica dello stato fondamentale.

Quando il gruppo alchilico è un metile, etile o isopropile in **1a-1c** e **2a - 2c**, non c'è dubbio che un idrogeno dell'altro anello sia diretto verso l'altro anello come mostrato nello schema 2.2.

SCHEMA 2.2



Questa disposizione fornisce questi valori per le barriere: 7.4, 8.7, e 11.1 kcal mol⁻¹ per **1a - 1c**, e 6.8, 7.9, e 9.9 kcal mol⁻¹ per **2a-2c**.^{34b} L'incremento delle barriere lungo la serie segue l'andamento crescente del gruppo alchilico che incide sulla barriera di rotazione. L'idrogeno sul carbonio in posizione tre, esercita un effetto "buttressing" sul gruppo alchilico adiacente.

Le barriere di rotazione, nella serie **1e - 1g**, aumentano con la dimensione dell'alogeno, anche se in maniera meno marcata. Non è insolito⁴⁰ che l'effetto relativo del cloro, del

bromo e dello iodio, sulla rotazione e sull'equilibrio conformazionale, sia meno accentuato di quanto i loro raggi atomici possano suggerire. Esempi di rotazione di gruppi alchilici in benzeni neopentilici con due alogeni in *orto* come sostituenti, forniscono barriere⁴¹ nello stesso rapporto dei nostri difenili.

2.6 BARRIERE NEI DIFENILI ORTO DI-SOSTITUITI E' interessante paragonare le barriere dei difenili con due sostituenti in *orto* con quelle dei difenili mono-sostituiti. I risultati sono riportati in tabella 2.2.

TABELLA 2.2 Barriere rotazionali con uno o due sostituenti in *orto* nei difenili (kcal mol⁻¹). I valori nelle parentesi quadre sono le temperature assolute.

Composti mono-sostituiti				Composti di-sostituiti		
Sost. <i>orto</i> Barriera sperimentale (U)		Sost. <i>orto</i> Barriera sperimentale (Q)		Barriera per i di-sostituiti Dai mono- sostituiti (U+Q-2.0)	Barriera sper. (rif.13) alla temp principale della colonna 2,3	Somma dei valori di interferenza $I^{U,H} + I^{Q,H}$
1a	Me 7.4 [153]	I 9.9 [203]	1g	15.3	17.0 [178]	20.5
1a	Me 7.4 [153]	Br 8.8 [178]	1f	14.2	17.7 [165]	19.8
1a	Me 7.4 [153]	Cl 7.7 [156]	1e	13.1	14.9 [155]	17.8
1a	Me 7.4 [153]	Me 7.4 [153]	1a	12.8	15.7 [153]	19.2
1a	Me 7.4 [153]	i-Pr 11.1 [228]	1c	16.5	17.4 [190]	22.1
1a	Me 7.4 [153]	Ar 7.7 [163]	1h	13.1	13.4 [158]	17.5
1c	<i>i</i> -Pr 11.1 [228]	i-Pr 11.1 [228]	1c	20.2	25.5 [228] ^{a)}	25.0
1c	<i>i</i> -Pr 11.1 [228]	t-Bu 15.4 [311]	1d	24.5	30.8 [270] ^{a)}	30.8

a) Queste barriere sperimentali ricavate⁴² sono corrette per la temperatura [T] mostrata, usando un'entropia d'attivazione di -11ue.

Se le barriere rotazionali, nella serie dei di-sostituiti, sono ricavate dalla somma di quelle ricavate per i difenili mono-sostituiti e ridotte di 2 kcal mol⁻¹ (per esempio la barriera rotazionale del difenile con due idrogeni), il risultato rimane comunque minore del dato sperimentale³¹. Noi crediamo che le barriere dei nostri difenili mono-sostituiti servano solo per predire un piccolo numero di casi nella serie dei di-sostituiti.

Dalla natura dell'esperimento NMR dinamico, le barriere nei difenili di-sostituiti sono determinate in un intervallo di temperature più alto rispetto ai mono-sostituiti. Se esiste una rilevante entropia di attivazione ΔS^\ddagger per la rotazione, una delle due barriere deve essere modificata alla temperatura delle altre di un termine $\Delta T\Delta S^\ddagger$. Considerando $\Delta S^\ddagger = 0$, abbiamo trovato che le energie libere di attivazione delle due serie sono essenzialmente costanti entro i limiti dell'errore sperimentale.

BFS invece misurarono un valore principale di ΔS^\ddagger di -18.8 ± 6.7 e.u. per la serie dei difenili di-sostituiti. Le difficoltà nel determinare un valore di ΔS^\ddagger da esperimenti NMR è ben nota e porta sempre ad un valore eccessivamente negativo⁴³.

Le entropie di attivazione per la rotazione nei difenili, ricavate da metodi classici, chiariscono questo problema. Hall ed Harris⁴⁴ hanno rivisto la letteratura⁴⁵ e hanno mostrato che le entropie classiche di attivazione per quattro difenili di-sostituiti sono state mediate a -6.6 e.u., mentre per otto difenili tri-sostituiti e tetra-sostituiti, le medie sono state rispettivamente di -11.6 e di -13.8 e.u. Questi valori sono impressionanti e confermano la necessità di essere cauti nel considerare le entropie di attivazione negli esperimenti NMR dinamici. Inoltre l'andamento delle medie nei difenili mono-sostituiti con la sostituzione, indica che è plausibile considerare prossima a zero l'entropia di attivazione.

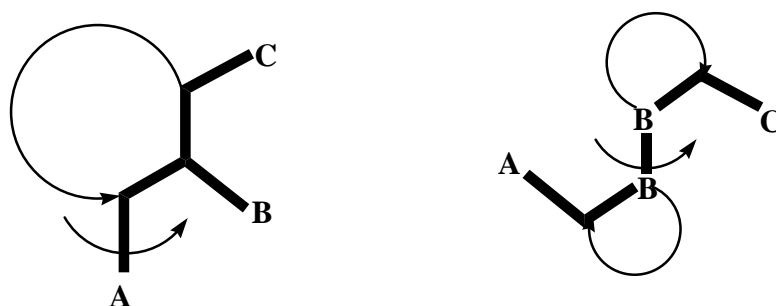
Se le barriere nei difenili mono-sostituiti sono ottenute dalla somma del valore di interferenza di BFS del sostituente e dell'idrogeno, (vedi valori interpolati nell'ultima colonna della tabella 2.1) risultano costantemente più alte di 1 kcal mol^{-1} rispetto al valore sperimentale. Poiché nella serie dei difenili di-sostituiti il metodo proposto da BFS approssima bene il valore delle barriere, deve esistere qualche altro fattore che spieghi la diversità di risultati ottenuti nei sistemi difenilici mono-sostituiti. Questo fattore è riconducibile all'effetto "buttressing".

2.7 EFFETTO "BUTTRESSING"

Il fenomeno strutturale chiamato "buttressing" venne dimostrato con i difenili poli-sostituiti ed in particolare venne associato con l'anello benzenico dove le posizioni adiacenti ai relativi sostituenti all'interno della struttura sono ben definite. Quest'effetto riguarda essenzialmente l'interazione sterica esercitata da ciascun sostituente.

In ogni sistema di tre gruppi **A**, **B**, e **C** come mostrato nello schema 2.3, quando viene studiato un processo su di **A**, sia esso una reazione chimica o un movimento, (qui consideriamo una rotazione lungo il legame verso **A**), **B** ha necessariamente un effetto sterico su questo processo. Per esempio il gruppo **C**, come un sostituito *meta* in un difenile, è troppo lontano dalla rotazione dell'anello fenilico per esercitare un qualche effetto sterico (repulsione di Van der Waals). Introducendo tuttavia un sostituito maggiore come **C**, questo può influenzare l'effetto che **B** esercita su **A**. Questo è conosciuto come l'effetto buttressing di **B** causato da **C**.

SCHEMA 2.3



Sebbene l'idrogeno, come sostituito **B** o **C**, venga spesso considerato come punto di partenza nel discutere il "buttressing" da parte di sostituiti più grandi, questo deve essere comunque considerato. Pertanto, le barriere rotazionali per i composti *meta*-sostituiti **1a-1d** risultano ciascuna in media^{34b} più alta di 0.6 kcal mol⁻¹ che nei composti terfenilici *para*-sostituiti **2**. I calcoli *ab-initio*, per gli stessi composti, indicano che le barriere, nella serie dei *meta*-sostituiti **1**, sono in media maggiori di 0.45 kcal mol⁻¹. I calcoli di meccanica molecolare per il 2-cloro-difenile indicano che la barriera è di 9.6 kcal mol⁻¹ mentre negli analoghi *meta*-sostituiti, **1e** e **6**, che possiedono anch'essi un cloro come sostituito in *orto*, la barriera risulta più alta: 9.9 kcal mol⁻¹. Nel composto **4**, che possiede solo un gruppo isopropilico in *meta* libero di ruotare, i suoi metili non necessitano di essere vicino all'idrogeno in *orto* e abbiamo misurato una barriera di 18.7 kcal mol⁻¹. Nel composto **6** la cui struttura intorno al legame difenilico è simile a quella di **4** ma che porta un sostituito in *meta* rigido, con il gruppo metilico verso l'idrogeno in *orto*, la barriera è di 19.3 kcal mol⁻¹. Questa evidenza suggerisce che l'effetto buttressing su di un singolo sostituito in *meta* (come quello usato come probe NMR per la rotazione difenilica) trasmesso dall'idrogeno in *orto*⁴⁶ è piccolo ma reale.

Valutato l'apporto in termini di buttressing di un sostituito isolato in *meta*, considereremo trascurabile quello fornito da un sostituito in *para* isolato nella serie **2**, da parte di un idrogeno in *meta* e in *orto*. Ci si potrebbe attendere⁴⁷ un effetto elettronico sulla barriera di rotazione, ma il sostituito in *para* fenilico della serie **2** è lontano dalla coplanarità, riducendo qualsiasi interazione elettronica. Pertanto consideriamo che le barriere misurate nella serie **2** siano in buona approssimazione simili alle barriere basilari. Per i sostituenti alogeno in *orto* si possono ottenere le barriere riducendo la serie **1** di 0.6 kcal mol⁻¹. Un'altro tipo di buttressing avviene nei sistemi come quelli mostrati nello schema 2.3 dove il processo è rappresentato dalla rotazione di **B-B**. Le interazioni **A-B** e **B-C** eserciteranno un effetto buttressing vicendevole aumentando la barriera rotazionale. Confrontando con i nostri risultati questo è quello che accade con i composti difenilici mono-sostituiti di ciascun anello. I valori delle barriere per questi composti contengono un valore di buttressing che necessariamente è minore quando il sostituito è un alogeno. Su queste basi, si ricava che il gruppo fenilico ha un piccolo effetto che porta un contributo di 0.2 kcal mol⁻¹, per gli alogeni il valore è intermedio e di circa 1.0-1.4 kcal mol⁻¹ infine per gli alchili è maggiore e di 1.5-2.9 kcal mol⁻¹.

2.8 CONCLUSIONI

Una serie di composti difenilici con un sostituito in *orto* adottano una conformazione dove l'angolo diedro difenilico varia tra 40° e 90° a seconda delle dimensioni del sostituito. Le barriere rotazionali tra le conformazioni enantiomeriche riflettono l'ingombro sterico presente. Queste barriere sono in qualche modo minori di quelle ricavate dalla letteratura per difenili con un *orto* sostituito su ciascun anello. Sostituenti in posizione *meta* contribuiscono in qualche maniera alla barriera. Queste ultime due osservazioni sono l'evidenza del diverso effetto buttressing che si manifesta anche quando sono solo presenti tre idrogeni nelle quattro posizioni *orto*.

Abbiamo dimostrato, mediante misure di NMR dinamico che le barriere di rotazione in questo tipo di sistemi, sono significativamente minori di quelle ricavate da BFS sommando i valori di *IX-H* + *IH-H*. Questo studio riguarda: l'effetto dell'addittività del sostituito sulla barriera di rotazione, la conformazione del legame centrale per

determinare la torsione relativa dei due anelli e i diversi aspetti in termini di “buttressing” dei sostituenti.

2.9 PARTE SPERIMENTALE

Preparazione dell'acido 3-isopropil-boronic. Ad una soluzione di 1-bromo-3-isopropilbenzene (15 mmol in 100 mL di THF) raffreddati a -78°C , sono stati aggiunti 10 mL (16 mmol) di BuLi 1.6 M in esano. Dopo 2h il litio 3-isopropilfenilico è stato trasferito sgocciolandolo in una soluzione di triisopropilborato (45 mmol in 20 mL di THF) e mantenuto -78°C (nota: la linea di trasferimento è stata raffreddata per evitare la decomposizione del reagente organometallico). Terminata l'aggiunta, la reazione è stata fatta reagire per 1h a questa temperatura e dopo è stata portata a temperatura ambiente. Infine la reazione è stata spenta con HCl acquoso ed estratta con Et_2O . Il prodotto grezzo è stato cristallizzato da Esano per dare 1.36 g (10 mmol) di acido 3-isopropil-boronic.

1-Bromo-2-*tert*-butilbenzene ⁴⁸. E' stata preparata, in un pallone a tre colli da 250 mL una soluzione di 2-*tert*-butil-fenilammina (0.1 mol 15.6 mL) in 30 mL di acido cromatico (40% w/w). Dopo aver raffreddato a 5°C immergendo il pallone in un bagno di ghiaccio e sale, è stata fatta la diazotazione mediante aggiunta graduale di una soluzione di 15.1 g (0.22 mol) di sodio nitrito in 20 mL di acqua, mantenendo tappato il pallone e agitando ad ogni aggiunta fino a dissolvenza dei fumi rossi formati. La temperatura stata mantenuta tra i 5 e i 10°C per 2h. Completata la diazotazione sono stati aggiunti 0.4 g di polvere di rame. La soluzione è stata fatta riflussare con cautela a causa dello sviluppo di gas. Appena svanito l'energica evoluzione di gas il sistema è stato posto ad una temperatura di 50°C per 30 minuti, quindi si sono aggiunti 80 mL di H_2O e il prodotto è stato estratto con Et_2O . La fase organica è stata lavata con una soluzione al 10% di KOH, il grezzo è stato purificato per cromatografia su silice (Esano) e distillata a 85°C (3 mm Hg) per ottenere 6.0 g (28.3 mmol) of 1-bromo-2-*tert*-butilbenzene.

1-Bromo-*p*-cimene e 2-bromo-*p*-cimene. Sono stati aggiunti lentamente sotto azoto 64 g (0.40 mol) di Br_2 in pallone da 250 mL a tre colli a una soluzione contenente 63.9 g (0.475 mol) di *p*-cimene e 0.2 g di polvere di Ferro. La reazione può essere seguita dallo sviluppo vigoroso di HBr gassoso, e la temperatura deve essere

mantenuta tra 50-60°C. Terminato lo sviluppo di gas la miscela è stata riscaldata a 70°C per circa 4 ore, quindi stata spenta per aggiunta di 100 mL di una soluzione 6M di KOH, ed estratta con Cloroformio. Alla soluzione anidrificata (Na₂SO₄) è stato eliminato il solvente al rotavapor. Il *p*-cimene non reagito è stato rimosso per distillazione (bp 75°C a 25 mmHg). Il prodotto grezzo è stato distillato ottenendo una miscela di due isomeri (bp 116°C a 19 mmHg).⁴⁹

Procedura generale per i composti 1a-1h e 5. Alla soluzione dell'appropriato bromobenzene *orto* sostituito (1 mmol in 6 mL di benzene), sono stati aggiunti a temperatura ambiente K₂CO₃ (soluzione 2M, 1.25 mL), acido 3-isopropilfenil boronico (2.5 mmol, sospensione in 4 mL di etanolo), e Pd(PPh₃)₄ (0.2 mmol), (nel caso di **1h** sono state aggiunte 7.5 mmol di acido 3-isopropilfenil boronico). La soluzione è stata agitata e riflussata per 2-3h e seguita per GC-MS. In seguito sono stati aggiunti CHCl₃ e H₂O e la fase organica è stata anidrificata (Na₂SO₄) ed evaporata. Il prodotto grezzo (265 mg 1.02 mmol) è stato pre-purificato per cromatografia su silice con Esano. Il composto puro è stato ottenuto per HPLC preparativo su una colonna Kromasil C18 (250 mm x 10 mm, 5µm, eluenti CH₃CN/H₂O).

3'-Isopropil-2-metil-difenile (1a). Eluente HPLC: CH₃CN/ H₂O 90:10 ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=1.28 (6H, d, J=6.9 Hz), 2.27 (3H, s), 2.94 (1H, sett, J=6.9 Hz), 7.13-7.33 (8H, m). ¹³C-NMR (150.8 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=20.5 (CH₃), 24.1 (CH₃), 34.2 (CH), 124.9 (CH), 125.8 (CH), 126.7 (CH), 127.2 (CH), 127.5 (CH), 128.0 (CH), 129.9 (CH), 130.3 (CH), 135.4 (q), 141.9 (q), 142.3 (q), 148.6 (q). Anal. Calc per C₁₆H₁₈ C, 91.37; H, 8.63; trovata: C, 91.10; H, 8.85.

2-Etil-3'-isopropil-difenile (1b). Eluente HPLC: CH₃CN/ H₂O 90:10 ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=0.88 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.05 (6H, d, J=6.9 Hz), 2.39 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.72 (1H, sett, J=6.9 Hz), 6.50-7.32 (8H, m). ¹³C-NMR (150.8 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=14.6 (CH₃), 22.5 (CH₃), 25.3 (CH₂), 33.5 (CH), 124.1 (CH), 124.7 (CH), 125.8 (CH), 126.6 (CH), 126.7 (CH), 127.1 (CH), 127.9 (CH), 129.2 (CH), 141.4 (q), 141.6 (q), 141.7 (q), 148.3 (q). Anal. Calc. per C₁₇H₂₀ C, 91.01; H, 8.99; trovata: C, 91.13; H, 8.82.

2,3'-Diisopropil-difenile (1c). Eluente HPLC: CH₃CN/ H₂O 90:10; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=1.17 (6H, d, J=6.7 Hz), 1.28 (6H, d, J=6.9 Hz), 2.95 (1H, sett., J=6.9 Hz), 3.05 (1H, sett., J=6.9 Hz), 7.11-7.40 (8H, m); ¹³C-NMR (150.8 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=23.6 (CH₃), 24.0 (CH₃), 29.0 (CH), 33.7 (CH), 124.4 (CH), 124.8 (CH), 125.2 (CH), 126.3 (CH), 127.2 (CH), 127.5 (CH), 129.6 (CH), 141.0 (q), 141.6 (q), 146.0 (q), 148.1 (q). Anal. Calc. per C₁₈H₂₂ C, 90.70; H, 9.30; trovata: C, 91.01; H, 9.18.

2-tert-Butil-3'-isopropil-difenile (1d). Eluente HPLC: CH₃CN/ H₂O 90:10; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=1.18 (9H, s), 1.26 (6H, d, J=6.9 Hz), 1.54 (3H, s), 2.91 (1H, sett, J=6.9 Hz), 7.04 (1H, dd, J=7.2 Hz), 7.09 (1H, ddd, J=7.6 Hz), 7.14 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.16-7.18 (2H, m), 7.24 (1H, s), 7.25 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.30 (1H, ddd, J=8.1 Hz), 7.53 (1H, dd, J=8.1 Hz). ¹³C-NMR (150.8 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=24.2 (CH₃), 32.7 (CH₃), 34.2 (CH), 36.7 (q), 124.7 (CH), 125.0 (CH), 126.8 (CH), 127.2 (CH), 127.6 (CH), 128.5 (CH), 132.6 (CH), 138.4 (q), 142.5 (q), 145.2 (q), 147.8 (q). Anal. Calc. per C₁₉H₂₄ C, 90.42; H, 9.58; trovata: C, 90.54; H, 9.73.

2-Cloro-3'-isopropil-difenile (1e). Eluente HPLC: CH₃CN/ H₂O 90:10; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=1.29 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.96 (1H, sett., J=6.6 Hz), 7.23-7.48 (8H, m). ¹³C-NMR (150.8 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=24.0 (CH₃), 34.1 (CH), 125.7 (CH), 126.8 (CH), 126.85 (CH), 127.7 (CH), 127.9 (CH), 128.3 (CH) 129.9 (CH), 131.4 (CH), 132.5 (q), 139.3 (q), 140.8 (q), 148.6 (q). Anal. Calc. per C₁₅H₁₅Cl C, 78.08; H, 6.55; Cl, 15.37; trovata: C, 78.24; H, 6.67.

2-Bromo-3'-isopropil-difenile (1f). Eluente HPLC: CH₃CN/ H₂O 90:10; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=1.02 (6H, d, J=6.8 Hz), 2.96 (1H, sett., J=6.8 Hz), 7.17-7.67 (8H, m). ¹³C-NMR (150.8 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=23.9 (CH₃), 34.0 (CH), 122.7 (q), 125.7 (CH), 126.7 (CH), 127.3 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (CH) 128.5 (CH), 131.3 (CH), 133.1 (CH), 140.9 (q), 142.8 (q), 148.4 (q). Anal. Calc. per C₁₅H₁₅Br C, 65.47; H, 5.49; Br, 29.04; trovata: C, 65.24; H, 5.25.

2-Iodo-3'-isopropil-difenile (1g). Eluente HPLC: CH₃CN/ H₂O 90:10; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ= ¹³C-NMR (150.8 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=1.29 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.96 (1H, sett., J=6.6 Hz), 7.02-7.95 (8H, m). ¹³C-NMR (150.8 MHz,

CDCl₃, 25°C, TMS): δ =22.8 (CH₃), 33.8 (CH), 97.9 (q), 125.8 (CH), 126.4 (CH), 126.4 (CH), 128.0 (CH), 128.1 (CH), 128.6 (CH), 130.0 (CH), 139.2 (CH), 143.7 (q), 146.0 (q), 148.7 (q). Anal. Calc. per C₁₅H₁₅I C, 55.92; H, 4.69; I, 39.39; trovata: C, 55.74; H, 4.77.

3,3''-Diisopropil-[1,1';2',1'']terfenile (1h). Eluente HPLC: CH₃CN/ H₂O 90:10; (¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ =1.02 (6H, d, J=6.9 Hz), 2.71 (1H, sett., J=6.9 Hz), 6.87-7.46 (12H, m). ¹³C-NMR (150.8 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ =24.0 (CH₃), 34.0 (CH), 124.8 (CH), 127.2 (CH), 127.5 (CH), 128.0 (CH), 128.7 (CH), 130.5 (CH), 141.3 (q), 141.6 (q), 148.3 (q). Anal. Calc. per C₂₄H₂₆ C, 91.67; H, 8.33; trovata: C, 91.10; H, 8.85.

5-Isopropil-2,2'-dimetil-difenile (5). I due difenili ottenuti sono stati separati per HPLC preparativa (eluente: CH₃CN/ H₂O 80:20). ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ =1.24 (6H, d, J=7.0 Hz), 2.02 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.88 (1H, sett., J=7.0), 6.87-7.46 (12H, m). ¹³C-NMR (150.8 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ =19.4 (CH₃), 20.0 (CH₃), 24.1 (CH₃Ar), 24.3 (CH₃Ar), 33.8 (CH), 125.2 (CH), 125.6 (CH), 127.1 (CH), 127.5 (CH), 129.5 (CH), 129.8 (CH), 129.9 (CH), 133.1 (q), 136.0 (q), 141.5 (q), 142.1 (q), 146.2 (q). Anal. Calc. per C₁₇H₂₀ C, 91.01; H, 8.99; trovata: C, 91.15; H, 8.83.

2.10 MISURAZIONI NMR.

Gli spettri NMR sono stati registrati agli spettrometri 600 MHz per l' ¹H e 150.8 MHz per il ¹³C. L'attribuzione dei segnali al ¹³C è stata ottenuta con esperimenti DEPT e 2D (sequenza gHSQC).⁵⁰ I campioni per le misurazioni a bassa temperatura sono stati preparati collegando a una linea in vuoto il tubo NMR che conteneva il campione e una piccola quantità di C₆D₆ per poter agganciare il segnale. All'interno si è fatto condensare i gas CHF₂Cl e CHFCl₂ raffreddandoli con azoto liquido. Il tubo è stato saldato in vuoto e introdotto nel probe pre-raffreddato dello spettrometro a 600 MHz per ¹H e 150.8 MHz per ¹³C. La temperatura era stata calibrata sostituendo il campione con una precisa termocoppia Cu/Ni prima della misurazione. Una precisa simulazione della forma di riga dei segnali NMR è stata effettuata usando il programma per PC DNMR-6²³.

2.11 CALCOLI. I calcoli *ab-initio* sono stati effettuati ad un livello B3LYP/6-31G(d) utilizzando il programma Gaussian 03²² (è stato impiegato l'algoritmo standard di Berny nella ridondanza interna e nel criterio di convergenza). Le frequenze armoniche di vibrazione sono state calcolate per accertare la natura dei punti stazionari. Per ogni stato fondamentale ottimizzato, l'analisi delle frequenze evidenzia l'assenza di frequenze immaginarie, mentre per ogni stato di transizione mostra la presenza di una sola frequenza immaginaria.

CAPITOLO III

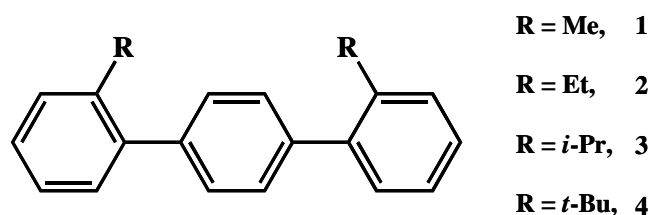
PROCESSI DINAMICI IN SISTEMI TERFENILICI

3-1-INTRODUZIONE.

Dopo aver indagato i processi dinamici nei sistemi difenilici ci siamo proposti di studiare un gruppo di composti terfenilici. Siamo passati quindi ad un sistema con tre anelli aromatici in cui i due più esterni sono stati sostituiti con gruppi progressivamente crescenti per correlare alla dimensione del sostituente un possibile incremento di energia della barriera di rotazione. Un anello benzenico avente due fenili in *para*, sostituiti in posizione *orto*, dovrebbe generare due atropoisomeri conformazionali. I due sostituenti possono essere da parte opposta (*trans*) rispetto al piano dell'anello fenilico *para*-sostituito o essere dalla stessa parte (*cis*).^{51,52} Queste due forme non sono verosimilmente stabili e s'interconvertono rapidamente a temperatura ambiente.

In questo capitolo vengono studiate le conseguenze stereodinamiche di questi processi conformazionali per sistemi terfenilici con un sostituente in *orto* di dimensioni crescente (composti **1-4** figura 3.1).

FIGURA 3.1



3.2-RISULTATI E DISCUSSIONE.

I due sostituenti arilici dell'anello centrale per i composti **1-3**, risentono simultaneamente degli effetti sterici e coniugativi, pertanto formano angoli diedri con il benzene *para* sostituito compresi tra 0° (coplanarità) e 90° (ortogonalità). Come conseguenza, entrambi gli atropoisomeri *cis* e *trans* comprendono due conformeri rotazionali derivanti dalla possibilità del gruppo alchilico in *orto* di essere in posizione *sin* o *anti*.

In figura 3.2, sono mostrati, per il composto **1** (R=Me), i quattro rotameri che corrispondono ai minimi di energia ricavati con il calcolo *ab-initio*⁹ e aventi un angolo diedro di 55°. Data la piccola differenza di energia (0.01 kcal mol⁻¹)⁵³ di ciascuna conformazione, possono ritenersi uguali entro l'approssimazione del calcolo. La diffrazione ai raggi X mostra che la struttura di **1** è di tipo *trans-anti* (figura 3.2 in alto) e che l'angolo diedro è di 54.9°, come anticipato dal calcolo (55°). Dato che questo rotamero ha essenzialmente la stessa energia degli altri tre, la preferenza per questa struttura è attribuibile al particolare tipo d'impaccamento della cella cristallina. La barriera d'interconversione tra il conformero *trans-sin* e *trans-anti* (così come quello tra il *cis-sin* e il *cis-anti*) risulta molto piccola, dato che, corrisponde al passaggio del gruppo *orto* alchil fenilico sopra il piano dell'anello centrale *para* sostituito. I calcoli⁹ hanno previsto che il valore di questa barriera è solo 0.63 kcal mol⁻¹ troppo bassa pertanto, per essere determinata mediante misure di NMR dinamico.

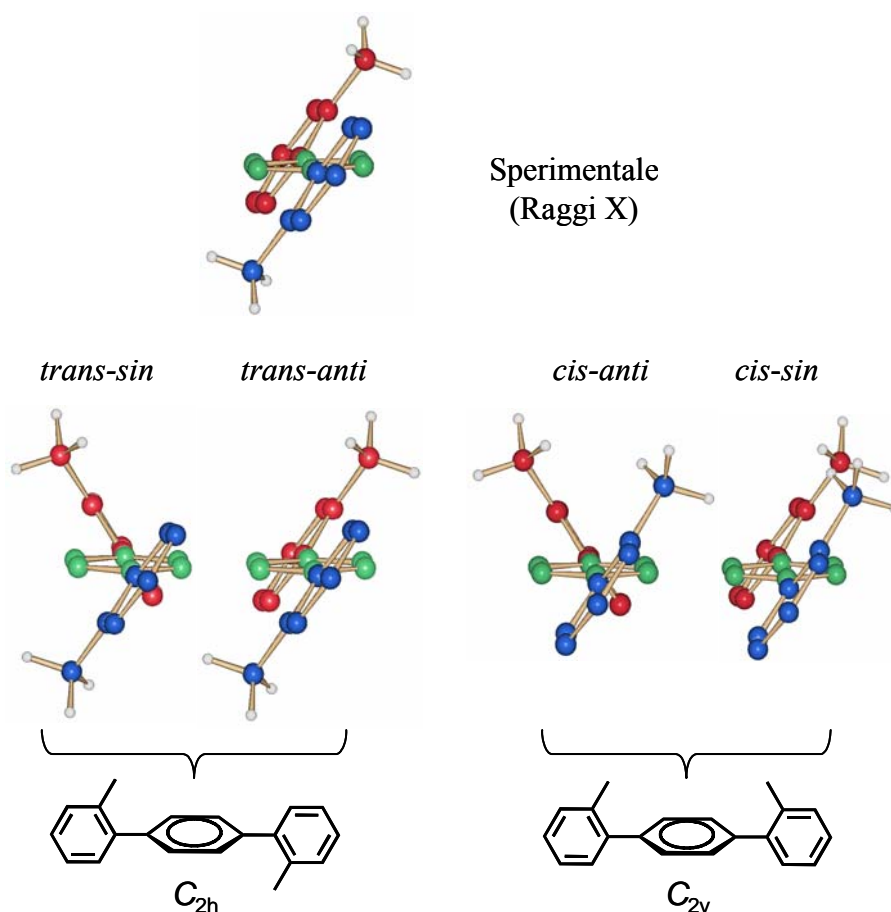


FIGURA 3.2 Rappresentazione dei 4 rotameri di **1** derivati dal calcolo *ab-initio* (per comodità sono riportati solo gli idrogeni dei metili). I carboni del

fenile centrale sono disegnati in verde, quelli del fenile con il sostituito in *orto* che punta verso l'osservatore sono in blu gli altri sono in rosso. In alto è mostrata anche la struttura ottenuta dalla diffrazione ai raggi X nel solido che è molto simile a quella ricavata dal calcolo *trans-anti*.

Questo movimento veloce porta ad una simmetria dinamica che induce l'atropoisomero *trans* ad adottare nel tempo una simmetria appartenente al gruppo C_{2h} , mentre il *cis* ha una simmetria C_{2v} . L'interconversione tra gli atropoisomeri "dinamici" *trans* (C_{2h}) e *cis* (C_{2v}), sopra definiti, richiede che nello stato di transizione un gruppo *orto* alchil fenilico diventi coplanare con l'anello centrale *para*-sostituito; nel caso di **1** questa energia è stata calcolata⁹ essere più alta dello stato fondamentale di un valore di 6.7 kcal mol⁻¹ (tabella 3.1).

TABELLA 3.1 Barriere sperimentali e calcolate (in kcal mol⁻¹) per l'interconversione dell'atropoisomero più stabile al meno stabile nei composti **1-4**

Composto	Solvente	Rapporto atropoisomerico	ΔG^\ddagger (sperimentale)	ΔE (calcolato)
1 (R = Me)	CHF ₂ Cl/CHFC ₂	52/48 (a -150 °C)	6.8 ± 0.2	6.7
2 (R = Et)	CHF ₂ Cl/CHFC ₂	53/47 (a -125°C)	7.9 ± 0.15	8.1
3 (R = <i>i</i> -Pr)	CD ₂ Cl ₂	55/45 (a -90 °C)	9.9 ± 0.15	10.7
4 (R = <i>t</i> -Bu)	CD ₂ Cl ₂	67/33 (a -30 °C)	14.6 ± 0.15	14.8

In figura 3.3 viene rappresentata una parte dello spettro NMR (¹H a 600 MHz) e precisamente la regione alifatica di **1** in funzione della temperatura.

Al di sotto dei -120°C il segnale del metile tende ad allargarsi fino a separarsi a -150°C in una coppia di linee di intensità 48 : 52, dimostrando effettivamente l'esistenza dei due atropoisomeri *cis* e *trans*.

Dalle costanti di velocità ottenute dalla simulazione²³ è stata ricavata l'energia libera di attivazione ($\Delta G^\ddagger = 6.8 \pm 0.2$ kcal mol⁻¹) che risulta in buon accordo con il dato ricavato dal calcolo. Quando aumenta la dimensione del sostituito alchilico in *orto*, le barriere misurate aumentano di valore a causa dell'ingombro sterico crescente ed inoltre aumenta anche la popolazione dell'atropoisomero più stabile (tabella 3.1).

Il gruppo terbutilico è sufficientemente grande da indurre gli anelli adiacenti a quello centrale a stare ad assumere una posizione quasi ortogonale; i calcoli hanno difatti previsto un angolo diedro di 93° . Per questo motivo il composto **4** possiede solamente due minimi di energia, a differenza dei 4 previsti per i composti **1-3**, indicando che l'atropoisomero *cis* e il *trans* assumono una struttura avente una simmetria statica rispettivamente C_{2v} e C_{2h} . Le energie calcolate sono molto simili e differiscono di solo $0.1 \text{ kcal mol}^{-1}$.

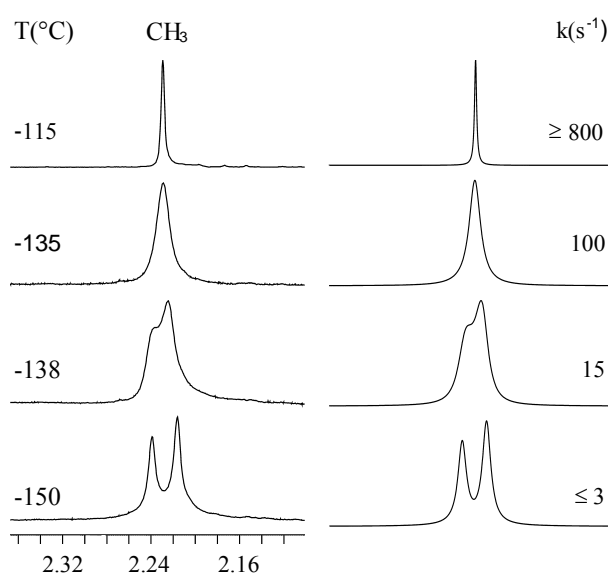


FIGURA 3.3. Spettro ^1H NMR (600 MHz) sperimentale (sinistra) e spettro simulato (destra) del segnale del metile di **1** in funzione della temperatura in $\text{CHF}_2\text{Cl}/\text{CHFCl}_2$.

La diffrazione ai raggi X di **4**, mostra che nella cella del cristallo vi sono due molecole (in realtà quattro metà relate da centro di simmetria) aventi struttura *trans* con un angolo diedro di 99.5° , la differenza con il valore trovato dal calcolo (93°) è imputabile alla probabile leggera distorsione presente all'interno del cristallo stesso.

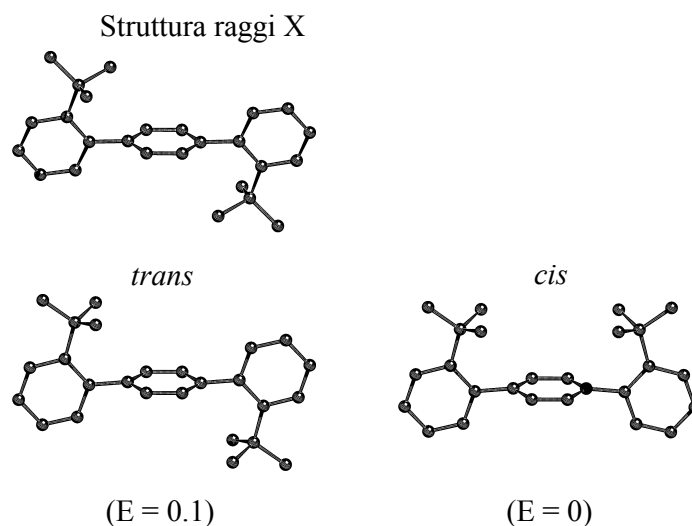


FIGURA 3.4 Strutture calcolate per l'atropoisomero *trans* e *cis* di **4**. Le relative energie sono state ricavate dai calcoli *ab-initio* in kcal mol⁻¹. La struttura in alto è quella del conformero *trans* del composto **4**, ottenuta dai raggi X.

Mentre per i composti **1-3** i due atropoisomeri *cis* e *trans* hanno popolazioni simili, nel derivato **4** c'è una sostanziale differenza. Pertanto è stato condotto un particolare esperimento per assegnare la struttura di ciascuno di essi.

Sono stati disciolti pochi cristalli del composto **4**, di cui si sapeva tramite i raggi X contenere solamente l'atropoisomero *trans*, a -80° in CD₂Cl₂ ed è stato registrato lo spettro NMR alla temperatura di -90° senza mai innalzarla. Dal valore misurato della barriera di interconversione (14.6 kcal mol⁻¹, vedi tabella 3.1), si può dedurre che il tempo di mezza vita dell'atropoisomero **4** a questa temperatura è di circa 2 ore. In queste condizioni il sistema non ha tempo sufficiente per raggiungere l'equilibrio conformazionale in soluzione, pertanto i segnali maggioritari visibili all'NMR dovrebbero corrispondere a quelli della forma *trans*. Le proporzioni relative dei due segnali NMR misurati in queste condizioni (0.51) sono invertite rispetto a quelle osservate all'equilibrio (2.03, Tabella 3.1). In altre parole, il segnale maggioritario

riscontrato in questo esperimento corrisponde al segnale minoritario quando il sistema è all'equilibrio. Alzando la temperatura, il segnale minoritario aumenta la sua popolazione (e il maggioritario diviene il segnale minoritario) fino al raggiungimento dell'equilibrio (figura 3.5). Pertanto la struttura *cis* deve essere assegnata all'atropoisomero più stabile in soluzione. La presenza di una conformazione *trans* nel cristallo implica che la cella cristallina risulti più stabile quando le molecole sono in questa conformazione.

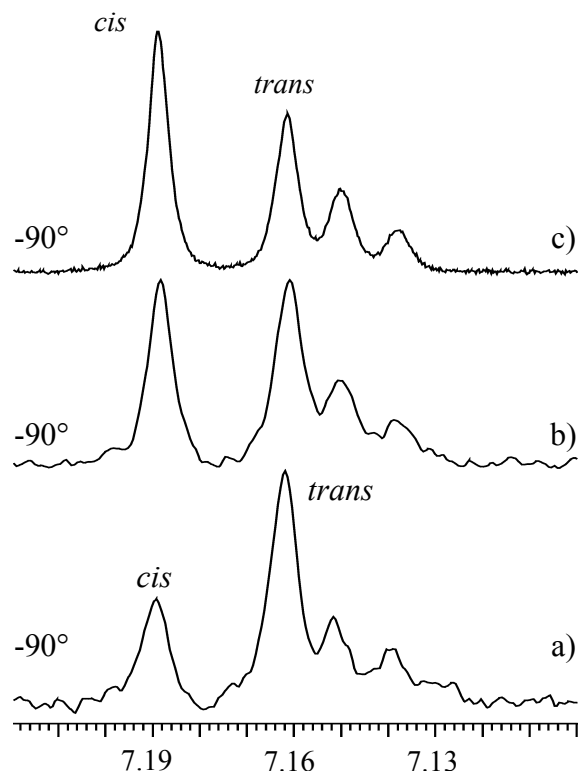


FIGURA 3.5 Spettro ^1H NMR (600 MHz in CD_2Cl_2 a -90°C). I segnali sono quelli dei quattro idrogeni equivalenti del gruppo fenilico *para*-sostituito degli atropoisomeri *cis* e *trans* del composto **4**, (a questa temperatura la linea a 7.162 ppm si sovrappone ad altri segnali aromatici) Traccia a): spettro ottenuto sciogliendo **4** a -80°C e registrando lo spettro senza mai innalzare la temperatura. Traccia b): spettro registrato dopo aver innalzato la temperatura per alcuni minuti a -70°C . Traccia c): Spettro registrato dopo che il sistema ha raggiunto l'equilibrio.

La preferenza per l'atropoisomero *cis* piuttosto che per il *trans* in soluzione, può spiegarsi sulla base delle interazioni attrattive^{54,55} esercitate da un gruppo considerevole di atomi, come ad esempio i due *terbutili*⁵⁶ del composto **4**, (in questo caso la distanza

minore tra gli idrogeni terbutilici è stata calcolata essere più grande di 3.4 Å nel conformero *cis* del composto **4**).

3.3 PARTE SPERIMENTALE

Preparazione del 2,2''-dimetil-*p*-terfenile (1). Ad una soluzione di 1-bromo-2-metilbenzene (15 mmol in 100 mL di THF) raffreddati a -78°C , sono stati aggiunti 10 mL (16 mmol) di BuLi 1.6 M in Esano. Dopo 2h il tutto è stato trasferito in una soluzione di triisopropilborato (45 mmol, 10.3 mL) in 20 mL di THF. Terminata l'aggiunta la reazione è stata mantenuta per 1h a questa temperatura e in seguito 1h a temperatura ambiente. Infine la reazione è stata spenta con HCl acquoso ed estratta con Et₂O. Il prodotto grezzo è stato cristallizzato da esano per dare 1.36 g (10 mmol) di acido 2-metilfenilboronico. A una soluzione di 1,4-dibromobenzene (1 mmol in 6 mL di Benzene) sono stati aggiunti a temperatura ambiente: K₂CO₃ (soluzione 2M, 1.25 mL), acido 2-metilfenilboronico (2.5 mmol, in 4 mL di Etanolo) e Pd(PPh₃)₄ (0.2 mmol). La reazione è stata fatta bollire per 3h e seguita per GC-MS. Alla soluzione raffreddata sono stati aggiunti nuovamente K₂CO₃ (soluzione 2M, 1.25 mL), acido 2-metilfenilboronico (2.5 mmol, in 4 mL di etanolo) e Pd(PPh₃)₄ (0.2 mmol). Dopo un'ulteriore ebollizione per 3h, sono stati aggiunti CHCl₃ e H₂O e la fase organica estratta è stata anidrificata con Na₂SO₄. Il prodotto (265 mg 1.02 mmol) è stato purificato per cromatografia su silice Et.Pet./Toluene 10/1. I cristalli per i raggi X sono stati ottenuti per lenta cristallizzazione in Esano. M.p 145.5-146 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=2.48 (s, 6H, CH₃), 7.43 (m, 8H, CH), 7.58 (s, 4H, CH). ¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=20.8 (CH₃), 126.0 (CH), 127.5 (CH), 129.1 (CH), 130.1 (CH), 130.6 (CH), 135.6 (q), 140.6 (q), 141.9 (q). Anal. Calc. per C₂₀H₁₈ C, 92.98; H, 7.02, trovata: C, 92.05; H, 7.39

Preparazione del 2,2''-diethyl-*p*-terfenile (2). Ad una soluzione di 1-bromo-2-etilbenzene (15 mmol in 100 mL di THF) raffreddati a -78°C , sono stati aggiunti 10 mL (16 mmol) di BuLi 1.6 M in Esano. Dopo 3h il tutto è stato trasferito in una soluzione di triisopropilborato (45 mmol, 10.3 mL) in 20 mL di THF. Terminata l'aggiunta la reazione è stata mantenuta per 2h a questa temperatura e in seguito 2h a temperatura

ambiente. Infine la reazione è stata spenta con HCl acquoso ed estratta con Et₂O. Il prodotto grezzo è stato cristallizzato da Esano ottenendo 1.55 g (10.5 mmol) di acido 2-etilfenilboronico. A una soluzione di 1,4-dibromobenzene (1 mmol in 6 mL di Benzene) sono stati aggiunti a temperatura ambiente: K₂CO₃ (soluzione 2M, 1.25 mL), acido 2-etilfenilboronico (2.5 mmol, in 4 mL di etanolo) e Pd(PPh₃)₄ (0.2 mmol). La reazione è stata fatta bollire per 3h e seguita per GC-MS. Alla soluzione raffreddata sono stati aggiunti nuovamente K₂CO₃ (soluzione 2M, 1.25 mL), acido 2-etilfenilboronico (2.5 mmol, in 4 mL di Etanolo) e Pd(PPh₃)₄ (0.2 mmol). Dopo un'ulteriore ebollizione di 3h, sono stati aggiunti CHCl₃ e H₂O e la fase organica estratta è stata anidrificata con Na₂SO₄. Il prodotto (600 mg 2.1 mmol) è stato purificato per cromatografia su silice Et.Pet./Et₂O 10/1. M.p 163.8-164.4 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=1.18 (t J=6.0 Hz, 6H, CH₃), 2.65 (q J=6.1 Hz, 4H, CH₂), 7.2-7.4 (m, 12H, CH). ¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=16.1 (CH₃), 26.3 (CH₂), 124.8 (CH), 127.5 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 130.5 (CH), 140.5 (q), 141.8 (q), 142.0 (q). Anal. Calc. per C₂₂H₂₂ C, 92.50; H, 7.50, trovata: C, 92.02; H, 7.92

Preparazione del 2,2''-diisopropil-*p*-terfenile (3). Ad una soluzione di 1-bromo-2-isopropilbenzene (15 mmol in 100 mL di THF) raffreddati a -78°C, sono stati aggiunti 10 mL (16 mmol) di BuLi 1.6 M in Esano. Dopo 2h il tutto è stato trasferito in una soluzione di triisopropilborato (45 mmol, 10.3 mL) in 30 mL di THF. Terminata l'aggiunta la reazione è stata mantenuta per 1h a questa temperatura e in seguito 1h a temperatura ambiente. Infine la reazione è stata spenta con HCl acquoso ed estratta con Et₂O. Il prodotto grezzo è stato cristallizzato da Esano ottenendo 0.63 g (10 mmol) di acido 2-isopropilfenilboronico. A una soluzione di 1,4-dibromobenzene (1 mmol in 6 mL di Benzene) sono stati aggiunti a temperatura ambiente: K₂CO₃ (soluzione 2M, 1.25 mL), acido 2-isopropilfenilboronico (2.5 mmol, in 4 mL di Etanolo) e Pd(PPh₃)₄ (0.2 mmol). La reazione è stata fatta bollire per 3h e seguita per GC-MS. Alla soluzione raffreddata sono stati aggiunti nuovamente K₂CO₃ (soluzione 2M, 1.25 mL), acido 2-isopropilfenilboronico (2.5 mmol, in 4 mL di etanolo) e Pd(PPh₃)₄ (0.2 mmol). Dopo un'ulteriore ebollizione di 3h, sono stati aggiunti CHCl₃ e H₂O e la fase organica estratta è stata anidrificata con Na₂SO₄. Il prodotto (550 mg 2.13 mmol) è stato purificato per cromatografia su silice *n*-Esano/Et₂O 20/1. M.p 171.2-172.0 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=1.38 (d J=6.8 Hz, 12H, CH₃), 3.28 (sett. J=6.7 Hz, 2H, CH), 7.4-7.6 (m, 12H, CH). ¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=24.6

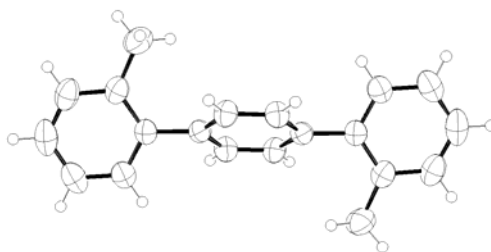
(CH₃), 29.5 (CH), 125.5 (CH), 125.8 (CH), 127.8 (CH), 129.1 (CH), 130.3 (CH), 140.6 (q), 141.0 (q), 146.6 (q). Anal. Calc. per C₂₄H₂₆ C, 93.98; H, 6.02, trovata: C, 92.15; H, 8.06

Preparazione del 2,2''-di-*tert*-butil-*p*-terfenile (4). In un pallone a tre colli da 250 mL raffreddato a 5°C con un bagno di ghiaccio e sale, è stata preparata una soluzione con 2-*tert*-butil-fenilammina (0.1 mol 15.6 mL) in 30 mL di acido bromidrico al 40%. La diazotazione è stata effettuata tramite aggiunta graduale di una soluzione di 15.1 g (0.22 mol) in 20 mL di acqua di sodio nitrito. Dopo ogni aggiunta il pallone è stato fortemente agitato fino a dissolvimento dei fumi rossi formati. La temperatura è stata mantenuta tra i 5 e i 10°C per 2h. Terminata la diazotazione, sono stati aggiunti 0.4 g di polvere di Rame, la soluzione è stata fatta riflussare con molta cautela per via dello sviluppo vigoroso di gas e quindi mantenuta a 50°C per 30 minuti. Infine sono stati aggiunti 80 mL di acqua e il prodotto è stato estratto con Et₂O. La fase organica è stata lavata con una soluzione acquosa al 10% di KOH. Il grezzo è stato purificato per cromatografia su silice con Esano, distillato a 85°C (3 mm Hg) per fornire 6g (28.3 mmol) di 1-bromo-2-*tert*-butilbenzene. Ad una soluzione di 1-bromo-2-*tert*-butilbenzene (15 mmol in 100 mL di THF), a -78°C, sono stati aggiunti 10 mL (16 mmol) di BuLi 1.6 M in Esano. Dopo 2h il tutto è stato trasferito in una soluzione di triisopropilborato (45 mmol, 10.3 mL) in 20 mL di THF. Terminata l'aggiunta, la reazione è stata mantenuta per 1h a questa temperatura e in seguito 1h a temperatura ambiente. Infine la reazione è stata spenta con HCl acquoso ed estratta con Et₂O. Il prodotto grezzo è stato cristallizzato da Esano, ottenendo 0.89 g (5 mmol) di acido 2-*tert*-butilfenilboronico. Ad una soluzione di 1,4-dibromobenzene (1 mmol in 6 mL di Benzene) sono stati aggiunti a temperatura ambiente: K₂CO₃ (soluzione 2M, 1.25 mL), acido 2-*tert*-butilfenilboronico (2.5 mmol, in 4 mL di Etanolo) e Pd(PPh₃)₄ (0.2 mmol). La reazione è stata fatta bollire per 5h e seguita per GC-MS. Alla soluzione raffreddata sono stati aggiunti nuovamente K₂CO₃ (soluzione 2M, 1.25 mL), acido 2-*tert*-butilfenilboronico (2.5 mmol, in 4 mL di Etanolo) e Pd(PPh₃)₄ (0.2 mmol). Dopo un'ulteriore ebollizione di 5h, sono stati aggiunti CHCl₃ e H₂O e la fase organica estratta è stata anidrificata con Na₂SO₄. Il prodotto (200 mg 0.58 mmol) è stato purificato per cromatografia su silice Et.Pet./Toluene 10/1. I cristalli per i raggi X sono stati ottenuti per lenta cristallizzazione in esano. ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=1.28 (s, 18H, CH₃), 7.15-7.58 (m, 12H, CH). ¹³C-NMR (600 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=32.9 (CH₃), 36.8 (q), 125.0 (CH), 126.8 (CH), 127.3

(CH), 128.5 (CH), 129.0 (CH), 142.1 (q), 143.4 (q), 143.8 (q). Anal. Calc. per C₂₆H₃₀ C, 91.65; H, 8.35, trovata: C, 91.85; H, 8.30.

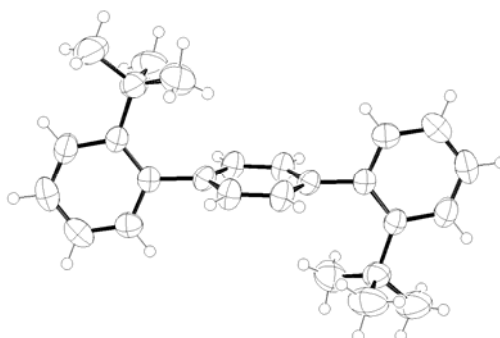
3.4 DATI CRISTALLOGRAFICI

(1)



Formula molecolare: C₂₀H₁₈, $M_r = 258.34$, ortorombico, gruppo spaziale P_{bca} (No. 61), $a = 10.7905(12)$, $b = 7.6750(8)$, $c = 17.5436(19)$ Å, $V = 1452.9(3)$ Å³, $T = 295(2)$ K, $Z = 4$, $\rho_c = 1.181$ g cm⁻³, $F(000) = 552$, i dati sono stati acquisiti usando un monocromatore a grafite MoK α e una radiazione ($\lambda = 0.71073$ Å), $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.066$ mm⁻¹, cubetto incolore ($0.40 \times 0.40 \times 0.20$ mm³), correzione empirica di assorbimento effettuata con SADABS (fattore di trasmissione: 0.9739 – 0.9868), 2400 frame, tempo di esposizione 10 s, $2.99 \leq \theta \leq 28.21$, $-14 \leq h \leq 14$, $-10 \leq k \leq 10$, $-23 \leq l \leq 23$, 14603 riflessioni raccolte, 1765 riflessioni indipendenti ($R_{int} = 0.0239$), 1353 riflessioni con $I > 2\sigma(I)$ ($R_\sigma = 0.0143$). La struttura è stata risolta con metodi diretti e affinata con il metodo dei minimi quadrati “full-matrix” su F_o^2 , usando il programma (SHELXTL^b), Gli atomi di idrogeno sono stati collocati mediante calcoli geometrici e le coordinate affinate secondo il metodo “riding” dati / parametri = 1765 / 92, $S(F^2) = 1.073$, $R(F) = 0.0492$ e $wR(F^2) = 0.1038$ su tutti i dati, $R(F) = 0.0369$ e $wR(F^2) = 0.0976$ per le riflessioni con $I > 2\sigma(I)$, schema di pesatura $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0503P)^2 + 0.1543P]$ dove $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, la variazione residua massima è stata 0.135 e -0.151 eÅ⁻³.

(4)



Formula molecolare: $C_{26}H_{30}$, $M_r = 342.50$, monoclinico, gruppo spaziale $:P2_1/c$ (No. 14), $a = 8.206(4)$, $b = 19.137(9)$, $c = 7.029(3)\text{\AA}$, $\beta = 108.955(7)$, $V = 1044.0(8)\text{\AA}^3$, $T = 295(2)$ K, $Z = 2$, $\rho_c = 1.090\text{ g cm}^{-3}$, $F(000) = 372$ i dati sono stati acquisiti usando un monocromatore a grafite $Mo_{K\alpha}$ e una radiazione ($\lambda = 0.71073\text{\AA}$), $\mu(Mo_{K\alpha}) = 0.061\text{ mm}^{-1}$, cubetto incolore ($0.20 \times 0.20 \times 0.05\text{ mm}^3$), correzione empirica di assorbimento effettuata con SADABS (fattore di trasmissione: $0.9879 - 0.9970$), 2400 frame, tempo di esposizione 20 s, $2.13 \leq \theta \leq 23.75$, $-9 \leq h \leq 9$, $-21 \leq k \leq 21$, $-7 \leq l \leq 7$, 8637 riflessioni raccolte, 1576 riflessioni indipendenti ($R_{int} = 0.0369$), 1137 riflessioni con $I > 2\sigma(I)$ ($R_\sigma = 0.0286$), La struttura è stata risolta con metodi diretti e affinata con il metodo dei minimi quadrati “full-matrix” su F_o^2 , usando il programma (SHELXTL^b), Gli atomi di idrogeno sono stati collocati mediante calcoli geometrici e le coordinate affinate secondo il metodo “riding” dati / parametri = 1576 / 122, $S(F^2) = 1.013$, $R(F) = 0.0601$ e $wR(F^2) = 0.1173$ su tutti i dati, $R(F) = 0.0423$ e $wR(F^2) = 0.1089$ per riflessioni con $I > 2\sigma(I)$, schema di pesatura $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0700P)^2 + 0.0582P]$ dove $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, la variazione residua massima è stata 0.177 e -0.165 e \AA^{-3} .

^a SHELXS Ver. 5.10, Bruker Analytical X-ray Systems, 1997

^b SHELXTL Ver. 5.10, Bruker Analytical X-ray Systems, 1997

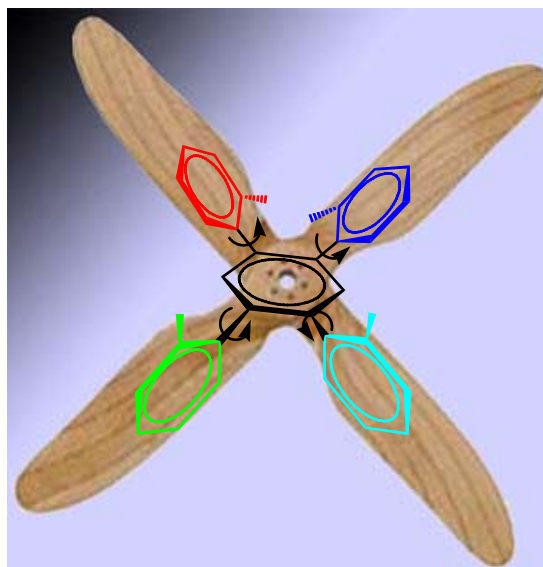
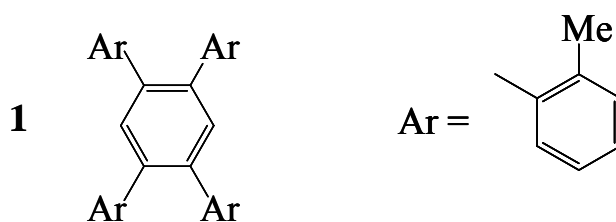
CAPITOLO IV

STUDIO CONFORMAZIONALE DEL TETRA *ORTO*-TOLIL BENZENE

4.1- INTRODUZIONE

Dopo aver intrapreso lo studio di molecole con due e tre anelli aromatici variamente sostituiti, la nostra attenzione si è spostata verso lo studio di una molecola piuttosto particolare, se non altro per la forma che ricorda l'elica di un aeroplano. Incuriositi dalle possibili combinazioni strutturali che un tale sistema, in linea teorica, poteva formare. E' stato sintetizzato un benzene sostituito da quattro gruppi tolici nelle posizioni 1,2,4 e 5 (figura 4.1). Naturalmente anche in questo caso sono stati effettuati dei calcoli preliminari (sia *ab-initio* che di meccanica molecolare) per avere una stima ragionevole delle barriere coinvolte nei vari processi dinamici della molecola.

FIGURA 4.1



In linea di principio questa molecola dovrebbe generare a bassa temperatura cinque possibili atropisomeri (schema 4.1).

SCHEMA 4.1 Sono indicati i cinque possibili atropoisomeri di **1**, il sostituito *orto*-tolile è rappresentato dal rettangolo, dove il punto indica che il metile è rivolto verso l'osservatore. Nelle parentesi quadre è riportata la proporzione relativa e in rosso il chemical shift in ppm del metile di C_1 riferito allo spettro di figura 4.2 in CD_2Cl_2 a $-65^\circ C$. In parentesi tonda viene indicata l'energia calcolata in $kcal\ mol^{-1}$.

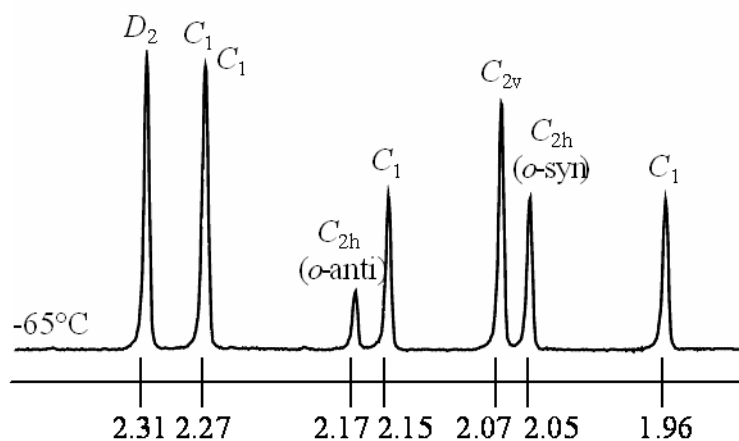
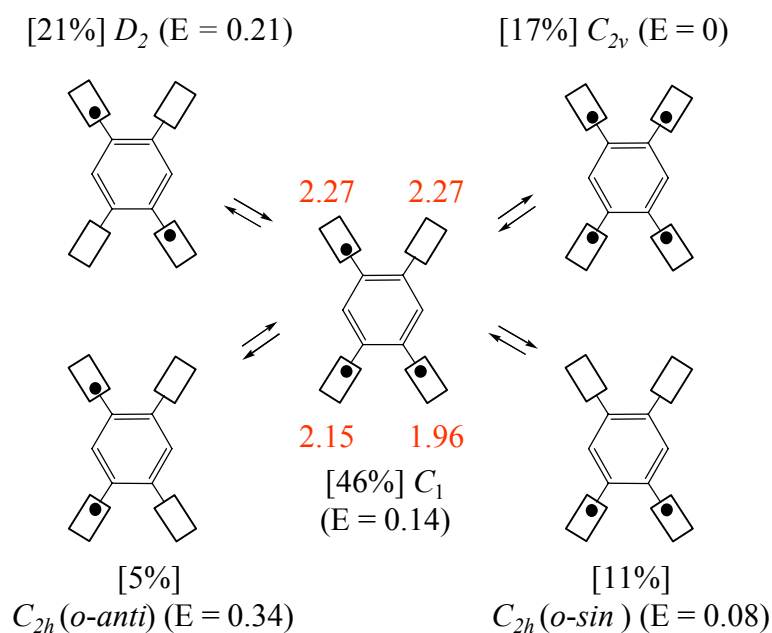
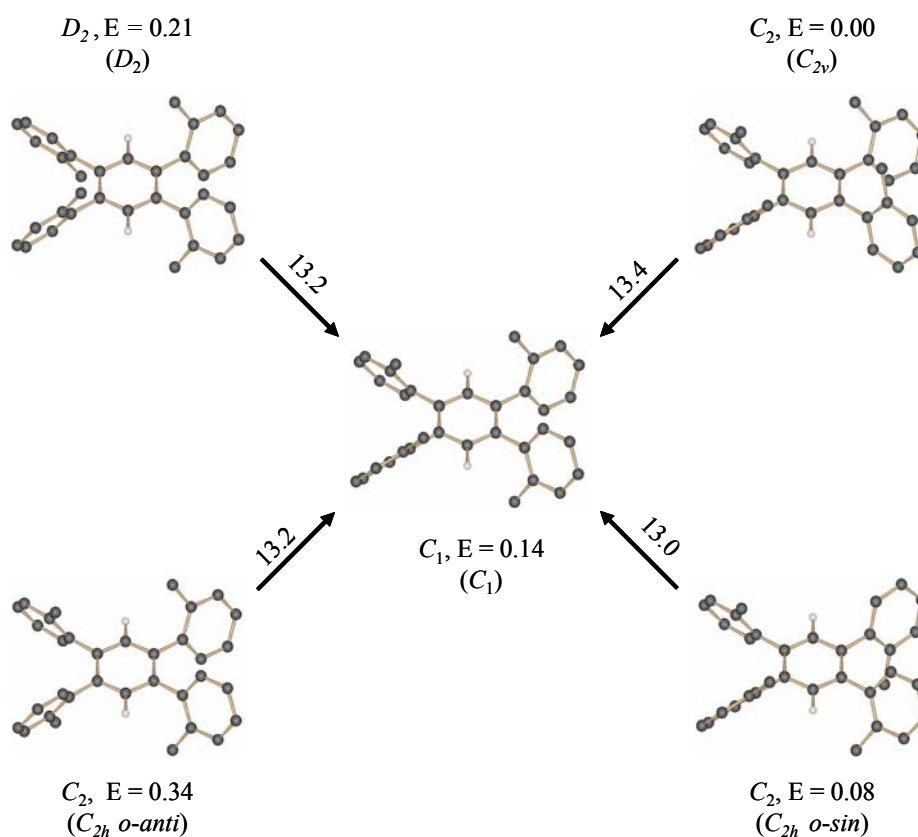


FIGURA 4.2 Spettro 1H NMR (600 MHz) della regione dei metili di **1** in CD_2Cl_2 a $-65^\circ C$.

Gli atropoisomeri con simmetria C_1 sono quattro volte degeneri, dato che comprendono quattro paia di enantiomeri, l'atropoisomero D_2 invece, è due volte degenero dato che ne comprende solo due. Gli altri tre atropoisomeri sono due volte degeneri in quanto possiedono ciascuno due forme omomeriche. I due che appartengono al gruppo puntuale C_{2h} sono differenti in quanto i sostituenti *orto*-tolilici in posizione 1,2 e 4,5 possono stare in relazione *sin* o *anti*: pertanto verranno chiamati rispettivamente $C_{2h(o-sin)}$ e $C_{2h(o-anti)}$. Questi cinque atropoisomeri corrispondono ai cinque minimi di energia ricavati con il calcolo *ab-initio* a livello B3LYP/6-31G(d)⁵⁷ riportati nello schema 4.2. Queste strutture hanno energie abbastanza simili che differiscono al massimo per 0.34 kcal mol⁻¹(schema 4.1). Dai calcoli si ricava anche che i sostituenti *o*-tolilici non assumono una posizione ortogonale con l'anello centrale, ma risultano inclinati con un'angolazione variabile tra i 58-71° in soluzione tuttavia questa funzionalità è libera di muoversi vicino all'ortogonalità con una barriera molto bassa (dal calcolo effettuato con la meccanica molecolare risulta minore di 0.4 kcal mol⁻¹), rendendo pertanto ragionevole riferirsi ad una simmetria "dinamica" dello schema 4.1.

SCHEMA 4.2 Stati fondamentali e relative barriere di interconversione (in kcal mol⁻¹) derivati dal calcolo *ab-initio* per il composto **1** a livello B3LYP/6-31G(d). Nelle strutture degli stati fondamentali i gruppi *orto* tolici non sono perpendicolari all'anello benzenico centrale, quindi le simmetrie statiche sono diverse da quelle dinamiche che avvengono in soluzione dove sono presenti movimenti molecolari rapidi intorno alla posizione ortogonale. Per questo motivo in parentesi sono indicate le simmetrie riportate nello schema 4.1.



Lo spettro ¹H NMR di **1** (figura 4.3) mostra a temperatura ambiente che i segnali sono abbastanza larghi per effetto dello scambio reciproco; al di sotto dei -20°C i segnali si separano e divengono stretti in quanto la velocità di questo processo diviene sufficientemente bassa rispetto alla scala dei tempi NMR. L'atropoisomero C_1 , avendo i quattro metili diastereotopici, presenta quattro segnali anisocroni d'intensità identica, mentre gli altri atropoisomeri ne presentano solamente uno, in quanto i loro metili sono enantiotopici oppure omotopici.

Le intensità relative di ciascun segnale rispetto agli altri singoli e ai quattro della forma C_1 dipendono dalla distribuzione relativa delle loro popolazioni. Lo spettro mostrato in

figura 4.2 (in CD_2Cl_2 a -65°C) mostra sette righe, la seconda dalla sinistra a 2.27 ppm in realtà è il risultato della sovrapposizione accidentale di due segnali di uguale intensità. E' stato possibile dividerle⁵⁸ registrando lo spettro in un diverso solvente (figura 4.3 spettro a -25°C), dove la quarta e la quinta riga si sono scambiate la posizione.

Le linee chiamate C_1 nella figura 4.2 hanno un preciso rapporto di intensità di 2:1:1, che rimane costante con qualsiasi solvente o temperatura si utilizzi, mentre gli altri segnali subiscono variazioni. Pertanto le quattro righe in rapporto 2:1:1 devono essere attribuite ai metili diastereotopici dell'atropoisomero asimmetrico C_1 , che inoltre risulta quello maggiormente popolato (46%). La spiegazione di questo fatto potrebbe essere attribuita al fatto che è otto volte degenere e quindi fornisce un contributo vantaggioso in termini di componente entropica ΔS° al ΔG° . Infatti il conformero C_1 è maggiormente stabilizzato dall'entropia rispetto agli altri quattro, avendo numero di simmetria minore ($\sigma = 1$), ed essendo inoltre stabilizzato dall'entropia di mixing $(R\ln 2)^{59}$.

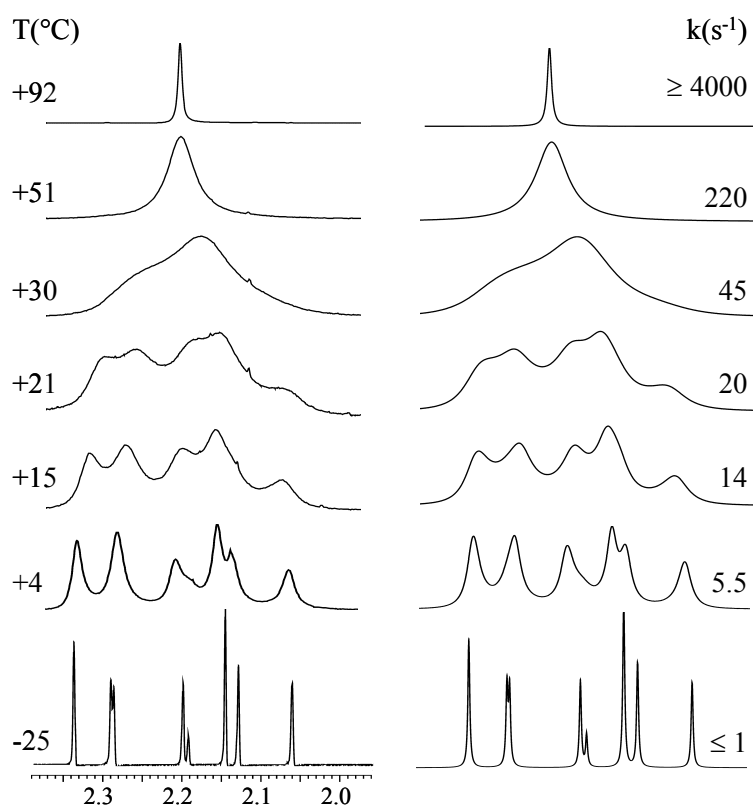


FIGURA 4.3 Sinistra: Spettro sperimentale ^1H NMR dei segnali dei metili dei 5 atropoisomeri di **1** in $\text{CDCl}_2/\text{CDCl}_2$ a 600 MHz in funzione della temperatura. Destra: simulazione dello spettro ottenuto utilizzando le costanti di velocità indicate.

4.2 ASSEGNAZIONE DEI SEGNALI (ESPERIMENTI NOE).

I segnali corrispondenti ai metili diastereotopici di C_1 , sono stati assegnati attraverso esperimenti NOE ad una temperatura di -65°C per rendere trascurabili gli effetti di trasferimento di saturazione del segnale. L'irradiazione selettiva del segnale a 1.96 ppm produce un incremento (1.2%) dell'intensità del segnale a 2.15 ppm (figura 4.4, traccia b).

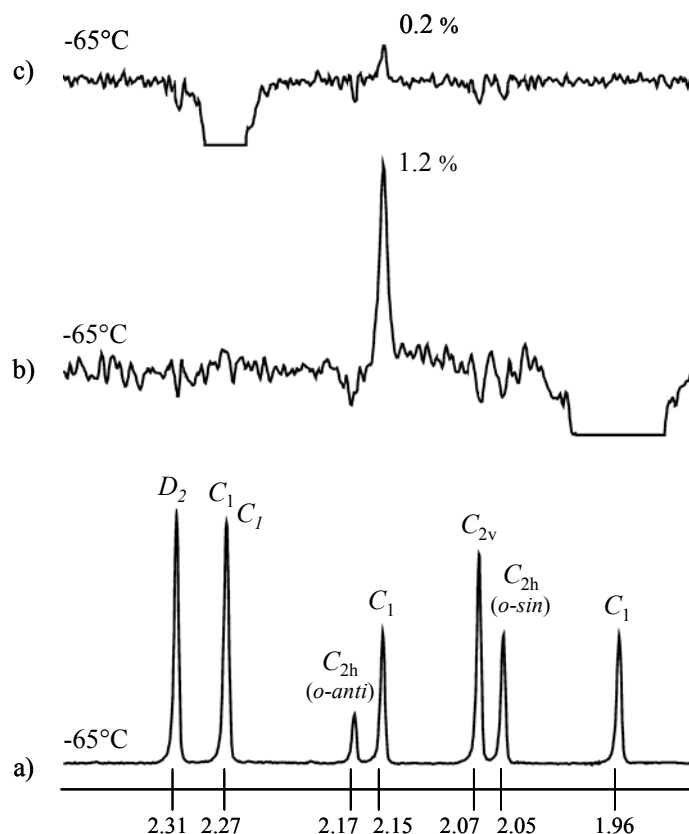


FIGURA 4.4 Traccia a) spettro al protone della zona dei metili. Tracce b) e c) sono esempi di esperimenti NOE.

In aggiunta l'irradiazione selettiva di questo segnale innalza l'intensità di una delle due righe singole dell'anello benzenico centrale (7.19 ppm) e del doppietto dell'idrogeno in posizione 3 di alcuni anelli tolilici (7.01 ppm). L'eccitazione della linea a 2.15 ppm innalza anch'essa l'intensità di una delle due righe dell'anello centrale benzenico (7.15 ppm) e del doppietto dell'idrogeno in 3 di qualche anello tolilico (7.10 ppm). Questo indica che i segnali a 1.96 e 2.15 ppm, corrispondono a metili vicini, e che fanno parte quindi di gruppi tolilici in posizione *orto* tra loro ed in relazione *sin*. Di conseguenza le due linee accidentalmente coincidenti a 2.27 ppm corrispondono all'altro paio di sostituenti tolilici, ovvero quelli che sono in *orto* l'uno all'altro ma in relazione spaziale *anti*.

L'irradiazione selettiva del segnale a 2.27 ppm, produce un effetto NOE molto debole (0.2%) su quello a 2.15 ppm (figura 4.4 traccia c): questo segnale deve appartenere pertanto ad un gruppo tolilico che è in posizione *meta* ed in relazione *sin* ad uno dei gruppi tolilici eccitati. Bisogna inoltre considerare che questo irradiazione produce l'innalzamento di sei gruppi di segnali aromatici: i due segnali singoli dell'anello

centrale (7.15 e 7.19 ppm), le due righe coincidenti degli idrogeni in posizione 3 del sostituente toililico, (entrambi a 7.13 ppm) e i doppietti dell'idrogeno in posizione 6 degli stessi due anelli toililici (6.80 e 6.83 ppm). Quest'ultimo risultato conferma che gli anelli che mostrano le linee dei metili coincidenti sono in *orto* l'uno all'altro ed in relazione *anti* poiché il gruppo metilico di ciascuno di essi è vicino all'idrogeno in posizione 6 dell'altro. La distanza media tra gli idrogeni dei metili dei due sostituenti toililici *sin* è stata calcolata pari a 4.00 Å, mentre la distanza corrispondente per i sostituenti toililici *meta* è 5.28 Å. Il rapporto di questi due valori, elevati alla sesta potenza (0.19), coincide con il rapporto reciproco tra i valori NOE (0.2/0.12 = 0.17). I chemical shifts dei metili di C_1 sono indicati in rosso nella schema 4.1.

La diffrazione ai raggi X mostra che, nel solido, il composto **1** adotta la struttura mostrata in figura 4.5, che ha una simmetria di tipo C_i dato che i piani dei sostituenti toililici in posizione 1 e 4 sono inclinati rispetto all'anello benzenico centrale di 66.2° e quelli in posizione 2 e 5 di 61.7°. Nello stato solido i due metili sono differenti (diastereotopici) rispetto agli altri due, mentre in soluzione il movimento veloce del sostituente toililico lungo l'asse che lo lega all'anello centrale crea un piano dinamico di simmetria $C_{2h(o-anti)}$ che rende equivalenti (enantiotopici) i quattro gruppi metilici. Come osservato sperimentalmente, con l'irradiazione selettiva della forma asimmetrica C_1 , tutti gli altri quattro atropoisomeri mostrano un singolo segnale NMR per i quattro metili.

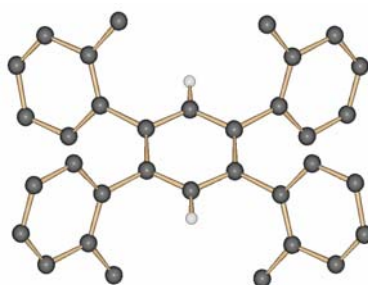


FIGURA 4.5 Struttura ai raggi X di un singolo cristallo del composto **1**. Gli atomi d'idrogeno sono stati omessi tranne i due dell'anello benzenico centrale.

Mentre l'identificazione dell'atropoisomero C_1 risulta semplice, l'assegnazione per gli altri quattro è più complessa. Le linee dovute al paio di atropoisomeri $C_{2h(o-anti)}$ e D_2

possono essere distinte senza ambiguità dalla coppia di linee del $C_{2h}(o-sin)$ e del C_{2v} attraverso esperimenti NOE. Nel primo caso, infatti, eccitando selettivamente una delle due linee dei metili si osserva un incremento di intensità di tre gruppi di segnali aromatici: la linea singola del benzene centrale, il doppietto dovuto all'idrogeno 3 dello stesso anello tolico, e il doppietto dovuto all'idrogeno in 6 dell'anello in posizione *orto* ed in relazione antiparallela con il tolice irradiato. Un risultato simile è stato ottenuto irradiando selettivamente le linee dei metili a 2.17 e 2.31 ppm di figura 4.2. Nel primo caso si ha l'innalzamento del segnale a 7.16 ppm, del doppietto a 7.09 ppm (idrogeno in posizione 3) e del doppietto a 6.86 ppm (H in 6). Analogamente l'irradiazione selettiva del segnale a 7.15 ppm provoca l'incremento della riga singola a 7.16 ppm, del doppietto a 7.15 ppm (H in 3) e del doppietto a 6.78 ppm (H in 6). Le linee a 2.17 e 2.31 ppm corrispondono pertanto agli atropoisomeri $C_{2h}(o-anti)$ e D_2 , anche se questo esperimento non può identificare chi sia l'uno e chi è l'altro. A -25°C in $\text{CDCl}_2\text{CDCl}_2$ (figura 4.3), così come in CD_2Cl_2 alla stessa temperatura (con costanti dielettriche rispettivamente di $\epsilon = 12$ e 11)⁶⁰, il rapporto degli integrali di queste due linee è 3.8 ± 0.2 mentre in un solvente più polare come il CD_3OD ($\epsilon = 40$), il rapporto alla stessa temperatura diviene 2.7 ± 0.1 . Questa evidente variazione della proporzione relativa, potrebbe trovare spiegazione nel fatto che l'atropoisomero D_2 , come previsto dal calcolo *ab-initio*, ha un momento di dipolo nullo, mentre il conformero $C_{2h}(o-anti)$ ne ha uno piccolo di 0.20D. Dato che le intensità relative aumentano e diminuiscono rispettivamente con la polarità del solvente, si potrebbe pertanto pensare, che il conformero a simmetria apolare D_2 , corrisponde al segnale maggioritario dei due (2.31 ppm figura 4.2) e l'atropoisomero leggermente polare $C_{2h}(o-anti)$ a quello minoritario (2.17 ppm figura 4.2). Assumendo questi principi, l'atropoisomero $C_{2h}(o-anti)$ dovrebbe corrispondere a quello presente nel cristallo. Quest'assegnazione è in accordo con l'andamento delle energie, in cui D_2 è risultato più stabile di $0.13 \text{ kcal mol}^{-1}$ rispetto a $C_{2h}(o-anti)$ (schema 4.1). Un altro dato fornito dal calcolo è che l'atropoisomero $C_{2h}(o-anti)$ è il meno stabile dei cinque, risultato compatibile con l'assegnazione fatta in precedenza e osservabile in figura 4.2 e 4.3 in cui risulta visibilmente il segnale meno intenso.

L'irradiazione selettiva delle altre due righe singole dei metili di figura 4.2 a 2.05 e 2.07 ppm, provoca un aumento di soli due gruppi di segnali aromatici: la riga singola del benzene centrale e il doppietto dell'idrogeno in 3 dello stesso gruppo tolico irradiato. Questo prova senza dubbio che queste due linee appartengono agli atropoisomeri C_{2v} e

$C_{2h}(o-sin)$, dato che nelle loro strutture (vedi schema 4.2) l'idrogeno 6 del gruppo *orto* tolico è troppo lontano per esibire un effetto NOE. [E' stato anche osservato che l'irradiamento del segnale a 2.05 ppm innalza il segnale a 7.18 ppm e il doppietto a 7.06 ppm (H in 3), l'irradiamento selettivo a 2.27 ppm innalza la riga singola a 7.17 e il doppietto a 7.07 ppm (H in 3)]. Nuovamente non è possibile determinare a quale struttura corrisponda ciascuna delle due righe. A differenza del caso precedente il rapporto di queste due linee non muta utilizzando un solvente differente come il CD_3OD , probabilmente perché entrambi gli atropoisomeri hanno simili momenti dipolari, 0.61D per C_{2v} e 0.42D per $C_{2h}(o-sin)$.

Affidandoci al calcolo *ab-initio* l'atropoisomero C_{2v} risulta più stabile di $0.08 \text{ kcal mol}^{-1}$ rispetto al $C_{2h}(o-sin)$ (schema 4.2). Si può presumibilmente assegnare al segnale a 2.07 ppm di figura 4.2 il conformero C_{2v} e a quello a 2.05 ppm il $C_{2h}(o-sin)$.

4.3 ASSEGNAZIONE DEI SEGNALI (ESPERIMENTO EXSY).

E' stato effettuato un esperimento EXSY per chiarire il meccanismo di scambio responsabile della dipendenza degli spettri dalla temperatura. In figura 4.6 si nota come le linee singole dei quattro atropoisomeri simmetrici non scambino mai tra loro, ma solo con i quattro segnali anisocroni dell'atropoisomero C_1 . Questo risultato è stato considerato nella simulazione dello spettro di figura 4.3 (destra), dove sono riportati i valori delle costanti di velocità (k in s^{-1}).

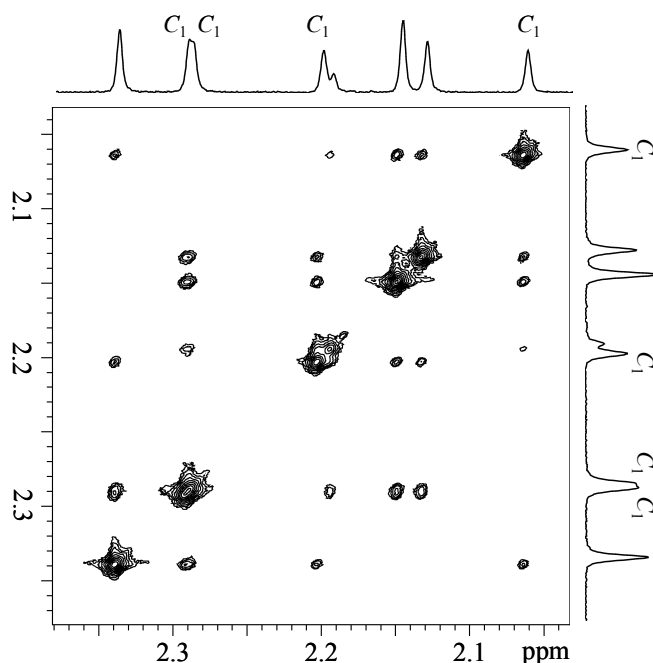


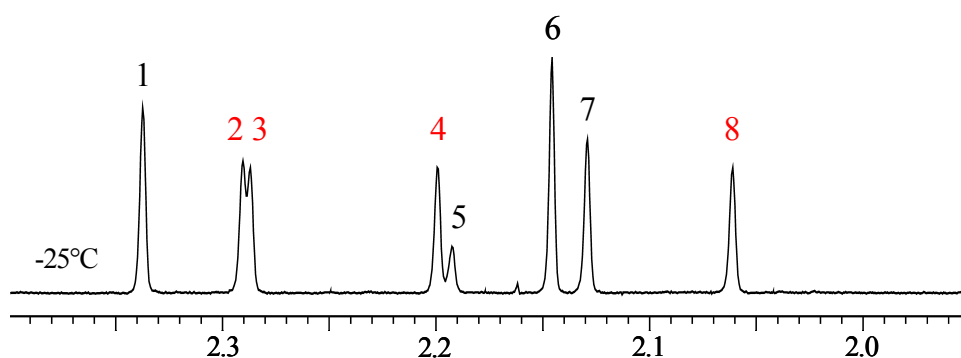
FIGURA 4.3. Esperimento EXSY (600 MHz in $CDCl_2CDCl_2$) della regione dei metili di **1** fatta a $-25^\circ C$ con un tempo di mixing di 100 ms.

Il risultato corretto ottenuto nella simulazione con questo tipo di procedura, dimostra che l'interconversione tra gli atropoisomeri simmetrici, deve necessariamente avvenire attraverso il passaggio per la forma C_1 (schema 4.1). Se si assumesse uno scambio diretto tra le forme simmetriche non sarebbe possibile ottenere una simulazione accettabile dello spettro. Da principio, bisognerebbe utilizzare quattro valori differenti della costante k , dato che ci sono quattro stati di transizione che connettono i conformeri simmetrici con l'asimmetrico C_1 . Tuttavia questi stati di transizione hanno energie molto simili, tanto da rendere le costanti k di

velocità indistinguibili con un esperimento NMR. In verità, i calcoli *ab-initio* prevedono, che le quattro barriere calcolate coprono un intervallo molto ristretto di valori 13.0-13.4 kcal mol⁻¹. Pertanto è stato utilizzato un singolo valore di k (schema 4.2) per ogni temperatura ed è stato ricavato un unico valore di energia libera di attivazione ($\Delta G^\ddagger = 15.3 \pm 0.2$ kcal mol⁻¹) per l'intero processo.

SCHEMA 4.2

Matrice di scambio utilizzata per effettuare la simulazione dello spettro di figura 4.5. Il valore di ciascuna costante di velocità, ad ogni temperatura, è riportata in figura 4.3. I numeri da 1-8 sono riferiti agli otto segnali della figura: le linee 2,3,4,8 sono quelle dell'atropoisomero C₁, mentre le linee 1,5,6,7 sono quelle degli atropoisomeri asimmetrici.



	2	3	4	8
5	2k	k	k	k
6	k	2k	k	k
7	k	k	2k	k
1	k	k	k	2k

4.4 CONCLUSIONI.

Come spesso si osserva negli studi di tipo NMR¹⁰, il valore di ΔG^\ddagger , nel piccolo intervallo in cui viene esaminato, è quasi indipendente dalla temperatura e pertanto il termine entropico è quasi nullo entro gli errori sperimentali ($\Delta S^\ddagger = -6 \pm 6$ e.u., da cui $\Delta H^\ddagger = 13.4$

$\pm 1.9 \text{ kcal mol}^{-1}$). La differenza trovata tra la barriera calcolata e quella sperimentale, data la complessità del sistema, è da considerarsi accettabile.

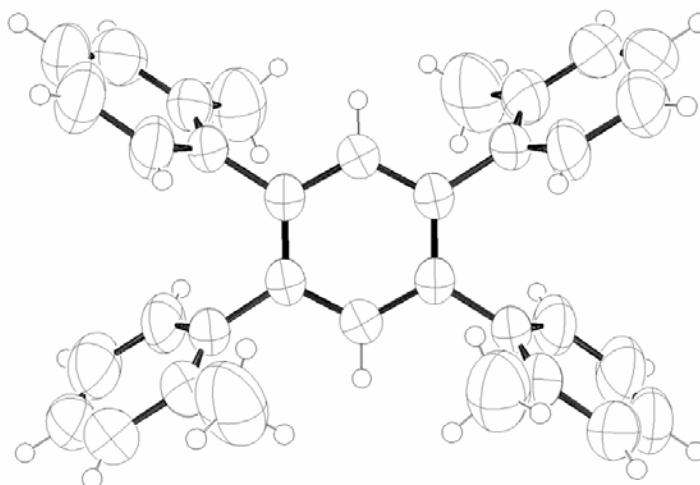
I calcoli suggeriscono inoltre che la rotazione di ciascun *orto*-tolile è essenzialmente indipendente dal movimento degli altri tre anelli. Quando nello stato di transizione un anello toлилico diviene praticamente coplanare con l'anello centrale benzenico, gli altri tre sostituenti non variano significativamente la loro posizione originale⁶¹.

4.5 PARTE SPERIMENTALE

Preparazione del 1,2,4,5-tetra(*o*-tolil)benzene (1). Piuttosto che il metodo proposto da Mitchell per la preparazione di un composto simile⁶², il prodotto **1** è stato ottenuto come riportato più recentemente in letteratura⁵⁸, e purificato con HPLC (colonna di silice 250x10 mm, in miscela di Esano/2-Propanolo 99/1), m.p. = 206 °C. I cristalli utilizzati per i raggi X sono stati ottenuti per lenta evaporazione da Esano.

4.6 DATI CRISTALLOGRAFICI

1,2,4,5 Tetra-(*o*-tolil)benzene (1)



Formula molecolare: $C_{34}H_{30}$, $M_r = 438.58$, monoclinico, gruppo spaziale $P2_1/c$ (No. 14), $a = 11.3626(16)$, $b = 8.8591(13)$, $c = 13.0108(19)\text{\AA}$, $\beta = 99.290(2)$ $V = 1292.5(3) \text{\AA}^3$, $T = 295(2) \text{ K}$, $Z = 2$, $\rho_c = 1.127 \text{ g cm}^{-3}$, $F(000) = 468$, i dati sono stati acquisiti usando un monocromatore a grafite $Mo_{K\alpha}$ e una radiazione ($\lambda = 0.71073 \text{\AA}$), $\mu(Mo_{K\alpha}) = 0.063 \text{ mm}^{-1}$, cubetto incolore ($0.10 \times 0.10 \times 0.10 \text{ mm}^3$), correzione empirica di assorbimento effettuata con SADABS (fattore di trasmissione: 0.9879 – 0.9970), 2400 frame, tempo di esposizione 20 s, $1.82 \leq \theta \leq 24.83$, $-13 \leq h \leq 13$, $-10 \leq k \leq 10$, $-15 \leq l \leq 15$, 11805

riflessioni raccolte, 2237 riflessioni indipendenti ($R_{int} = 0.0852$), 1412 riflessioni con $I > 2\sigma(I)$ ($R_\sigma = 0.0476$). La struttura è stata risolta con metodi diretti e affinata con il metodo dei minimi quadrati “full-matrix” su F_o^2 , usando il programma (SHELXTL^b), gli atomi di idrogeno sono stati collocati mediante calcoli geometrici e le coordinate affinate secondo il metodo “riding” dati / parametri = 2237 / 157, $S(F^2) = 1.053$, $R(F) = 0.1196$ e $wR(F^2) = 0.3074$ su tutti i dati, $R(F) = 0.0901$ e $wR(F^2) = 0.2833$ per le riflessioni con $I > 2\sigma(I)$, schema di pesatura: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1557P)^2 + 0.8126P]$ dove $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, la variazione residua massima è stata 0.051 e $-0.277 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$.

4.7 MISURAZIONI NMR.

Gli spettri NMR al $^1\text{H-NMR}$ sono stati registrati a 600 MHz. Gli esperimenti NOE a bassa temperatura sono stati ottenuti con la sequenza⁶³ DPGSE-NOE utilizzando un impulso selettivo “rsnob” (tipicamente di 92.5 ms, per ottenere un’ampiezza di impulso di 20Hz), ed un tempo di mixing di 1.0 s. L’esperimento EXSY a bassa temperatura è stato ottenuto attraverso la sequenza standard NOESY con un tempo di mixing di 0.1 s. Le temperature sono state calibrate sostituendo al campione una termocoppia di Cu/Ni prima delle misurazioni. La simulazione della forma di riga dei segnali NMR è stata effettuata usando il programma per PC DNMR-6.

4.8 CALCOLI.

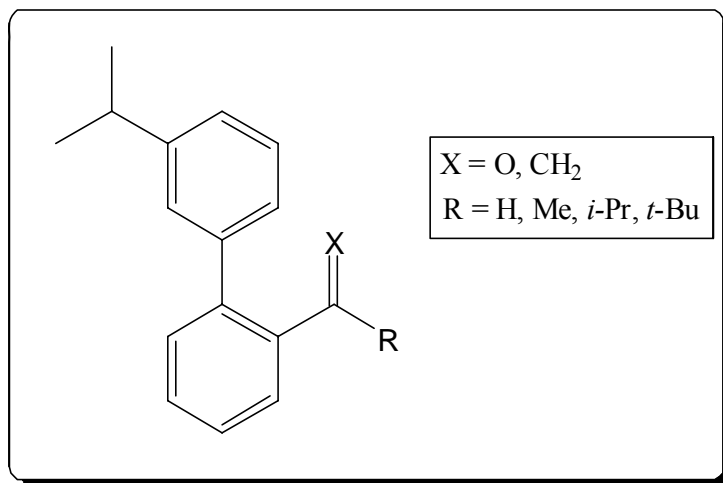
I calcoli *ab-initio* sono stati effettuati a livello B3LYP/6-31G(d) utilizzando il programma Gaussian 03. Le frequenze armoniche di vibrazione sono state calcolate per accertare la natura dei punti stazionari. Per ogni stato fondamentale ottimizzato, l’analisi delle frequenze evidenzia l’assenza di frequenze immaginarie, mentre ogni stato di transizione mostra la presenza di una sola frequenza immaginaria.

CAPITOLO V

PROCESSI DINAMICI NEGL'ORTO-ACIL E ORTO-VINIL DIFENILI

5.1-INTRODUZIONE.

Lo studio dei precedenti capitoli ha riguardato principalmente i movimenti di rotazione attorno ai legami Ar-Ar. In questo lavoro invece abbiamo deciso di usare come sostituito un elemento che generasse un nuovo asse stereogenico; pertanto al posto dei soliti gruppi alchilici, abbiamo introdotto una funzionalità RC=X (R = H, Me, *i*-Pr, *t*-Bu con X = O e CH₂). A questo punto i processi dinamici che intervengono nella molecola sono due: la rotazione attorno al legame Ar-Ar e quella del gruppo *orto* acilico o vinilico. In linea di principio quando entrambi questi movimenti molecolari sono fermi nella scala dei tempi NMR dovrebbero esistere per ciascuna molecola quattro possibili conformeri. Sono state valutate le proprietà steriche dei vari sostituenti *orto* acilici per avere una stima dell'ingombro che esercita ciascuno di essi^{31, 64} sulla rotazione del difenile. I risultati sperimentali sono stati confermati da calcoli teorici^{36,64, 65}.



5.2 RISULTATI E DISCUSSIONI.

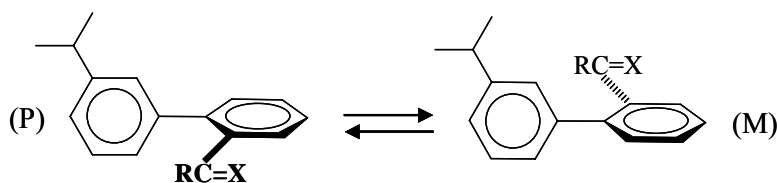
Dai calcoli preliminari effettuati per determinare le barriere rotazionali di questi difenili è risultato, sorprendentemente, che nel caso del derivato con il sostituito più “piccolo”

HC=O, la barriera risulta significativamente maggiore di quella trovata per il derivato con il gruppo più ingombrante *t*-Bu-C=O (tabella 5.1). Questi risultati, apparentemente contraddittori, ci hanno indotto ad effettuare una verifica sperimentalmente.

TABELLA 5.1 Barriere calcolate e sperimentali (± 0.2 kcal mol⁻¹) per i processi di enantiomerizzazione dovuti alla rotazione attorno al legame Ar-Ar per i composti **1-6**.

Comp.	1 (R=H)	2 (R=Me)	3 (R= <i>i</i> -Pr)	4 (R= <i>t</i> -Bu)	5 (R=H)	6 (R= <i>t</i> -Bu)
Sperim.	10.0	8.0	7.9	6.7	8.3	6.9
Calc.	10.9	8.3	8.9	7.2	8.4	6.6

Per poter misurare la barriera di rotazione del legame Ar-Ar, è stato necessario introdurre un gruppo isopropilico; attraverso la diatereotopicità dei suoi metili geminali^{64, 66}, l'isopropile permette di evidenziare l'esistenza di due forme chirali *M* e *P* (atropoisomeri stereolabili) figura 5.1 quando la rotazione è sufficientemente lenta a bassa temperatura.



X = O; R = H (**1**); R = Me (**2**); R = *i*-Pr (**3**), R = *t*-Bu (**4**).

X = CH₂; R = H (**5**); R = *t*-Bu (**6**).

FIGURA 5.1. Enantiomeri stereolabili *M* e *P* per i composti **1-6**.

Essendo il gruppo isopropile presente nella posizione *meta* non interferisce significativamente sulla rotazione del difenile. Lo spettro NMR C¹³ (150.8 MHz figura 5.2) del composto **1** mostra un segnale singolo che si allarga e che si separa in due righe ugualmente intense ad una temperatura di -104°C.

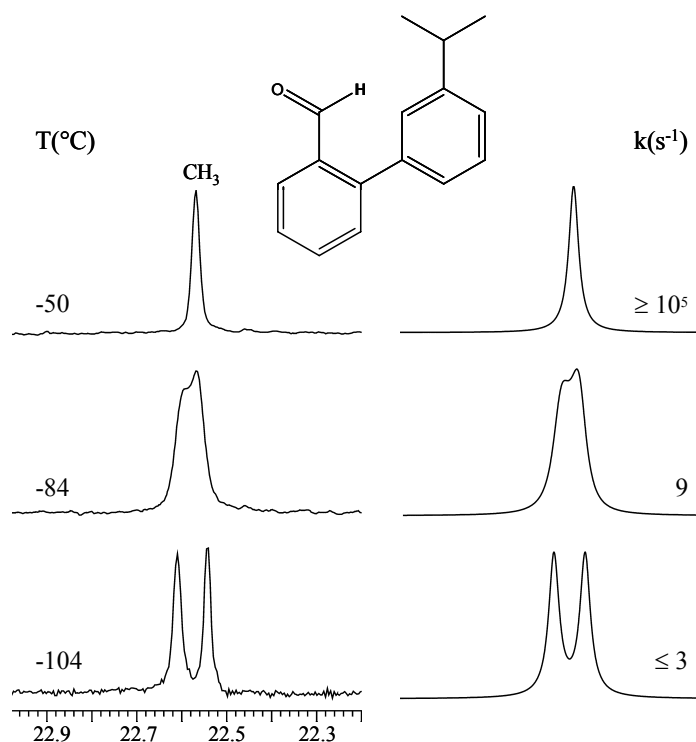


FIGURA 5.2: Sinistra: segnale dei metili isopropilici al ^{13}C (150.8 MHz) in funzione della temperatura in $\text{CHF}_2\text{Cl}/\text{CHFCl}_2$. Destra: simulazione ottenuta con le costanti di velocità indicate.

Dalla costante di velocità determinata con la simulazione dello spettro, è stata ricavata l'energia libera di attivazione ($\Delta G^\ddagger = 10.0 \text{ kcal mol}^{-1}$) per la rotazione Ar-Ar. Come mostrato in tabella 5.1, aumentando la dimensione di R il valore della barriera diminuisce fino ad arrivare a $6.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ per il derivato con il terbutile (composto **4**). Nelle figure da 5.3-5.5 sono mostrati, nella parte sinistra di ciascuna figura gli spettri reali e nella parte destra gli spettri simulati con le costanti di velocità indicate per i composti **2-4**.

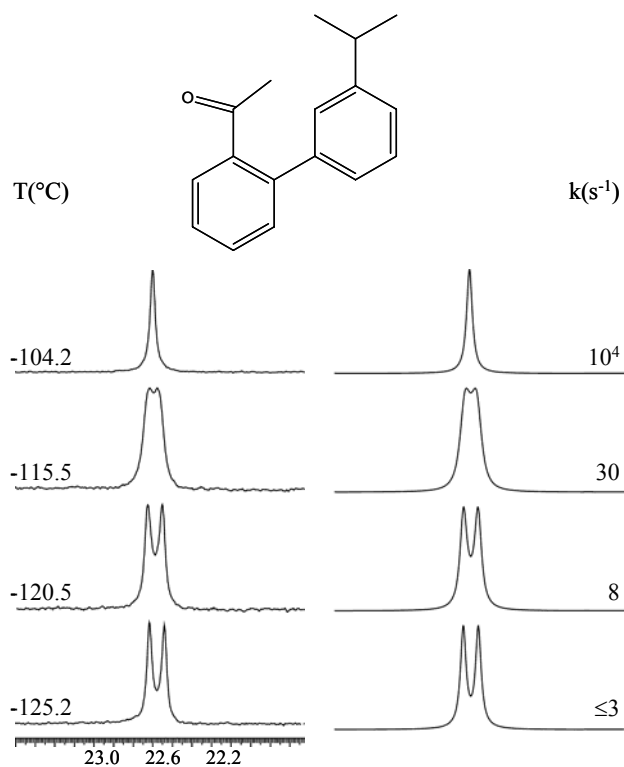


FIGURA 5.3. Composto 2 (R = Me, $\Delta G^{\ddagger} = 8.0 \pm 0.1 \text{ Kcal mol}^{-1}$).

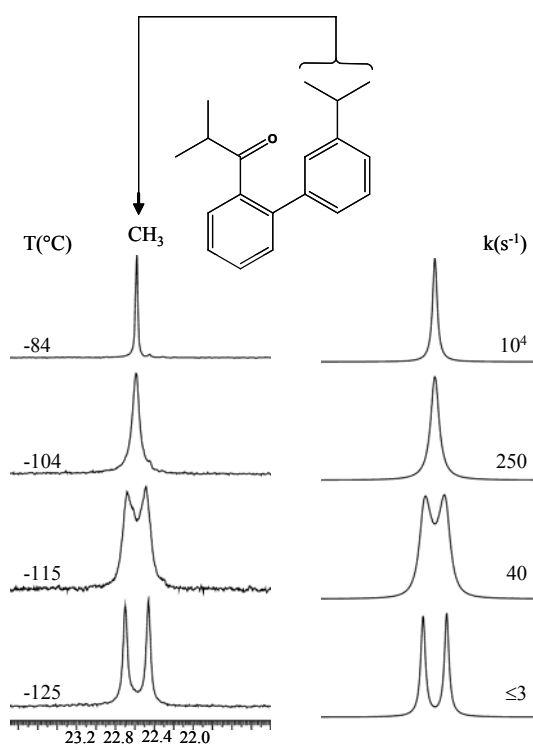


FIGURA 5.4 Composto 3 (R = *i*-Pr, $\Delta G^{\ddagger} = 7.9 \pm 0.1 \text{ Kcal mol}^{-1}$).

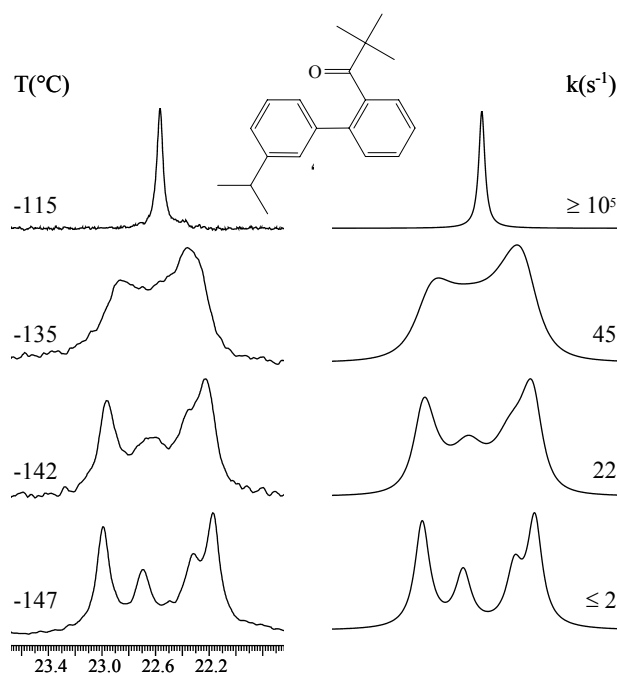


FIGURA 5.5 Composto **4** ($R = t\text{-Bu}$, $\Delta G^\ddagger = 6.7 \pm 0.1 \text{ Kcal mol}^{-1}$).

Come si può notare anche dalle simulazioni, i risultati previsti dal calcolo (tabella 5.1) sono stati confermati sperimentalmente: effettivamente il valore della barriera per il composto **4** risulta molto minore di quella del composto **1**. Questo risultato inaspettato può essere spiegato considerando che la funzionalità $\text{HC}=\text{O}$ nel composto **1** assume una posizione essenzialmente coplanare con il proprio anello fenilico, come già dimostrato in altri lavori su benzaldeidi *orto* sostituite^{67, 68} e non⁶⁹ sostituite, e verificato dai nostri calcoli *ab-initio*. Bisogna inoltre considerare che la planarità della funzionalità $\text{Ar-CH}=\text{O}$ dovrebbe rendere visibili due conformeri rotazionali (*E* e *Z*) come riportato per altre benzaldeidi *orto* sostituite⁶⁷. Persino a -170°C , comunque, lo spettro NMR di **1**, non mostra l'esistenza di questi rotameri. I calcoli *ab-initio* indicano che il rotamero *Z* di **1** avente l'ossigeno rivolto all'anello che porta il sostituito isopropilico in *meta*, è $2.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ meno stabile di quello *E*. Questo è probabilmente dovuto alla repulsione tra il doppietto dell'ossigeno e il sistema elettronico- π dell'anello fenilico. Anche nei composti **2** e **3**, risulta dal calcolo, che il rotamero più stabile è quello *E*, in cui l'ossigeno punta lontano dall'anello fenilico. Evidentemente la necessità di evitare questa repulsione supera quello che può essere l'effetto sterico maggiore presente sul rotamero *E* rispetto a *Z* sia per **2** che per **3** (le differenze di energia sono rispettivamente

1.5 e 2.1 kcal mol⁻¹). Una tale differenza giustifica il fatto che solamente la forma *E* risulta popolata per i composti **1-3**, spiegando il perché non sia visibile l'effetto della rotazione del gruppo Ar-C=O. Effettivamente quando i due anelli fenilici sono in posizione essenzialmente coplanare, come avviene nello stato di transizione che interconverte gli atropoisomeri *M* e *P*, l'ingombro sterico che esercita la funzionalità aldeidica è rilevante. Al contrario nel caso del composto **4**, la funzionalità *t*-BuC=O è quasi ortogonale all'anello fenilico (l'angolo calcolato risulta 78°) e pertanto l'ingombro esercitato sulla rotazione Ar-Ar è sicuramente inferiore sia a quello presente in **1** che a quello di **2** e di **3**: in questi ultimi casi gli angoli deviano infatti dalla coplanarità, rispettivamente, di 24° e 36°. Il composto **4**, avendo il gruppo terbutilico praticamente in posizione ortogonale, genera un secondo asse stereogenico, oltre a quello Ar-Ar che origina due diastereoisomeri stereolabili di energia simile (figura 5.6).

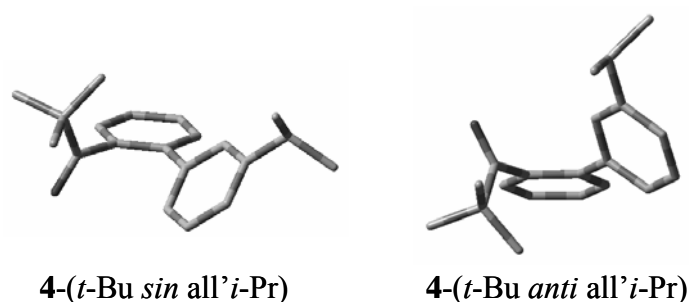


FIGURA 5.6. Strutture calcolate dei due diastereoisomeri stereolabili *sin* e *anti* di **4** (è mostrato solo uno dei due possibili enantiomeri di ciascun diastereoisomero).

Lo spettro C¹³ del composto **4** mostra che a -147°C la maggior parte dei segnali si dividono in due, con un rapporto di intensità di 65:35. I quattro segnali visibili in figura 5.5 derivano dai due metili diastereotopici di ciascun diastereoisomero. Il calcolo *ab-initio* ha mostrato che le due forme diastereoisomeriche hanno essenzialmente la medesima energia, la differenza tra le due è solamente 0.07 kcal mol⁻¹, pertanto la differenza che si osserva nell'intensità delle due forme è attribuibile all'effetto della fase condensata. Abbiamo pensato che quella meno ingombra (con i due sostituenti in relazione *anti*), sia quella maggiormente popolata in soluzione.

La simulazione della coppia di linee in rapporto 65:35 del carbonio quaternario ha fornito per la barriera relativa all'interconversione del diastereoisomero maggioritario in quello minoritario un valore di 6.6 kcal mol⁻¹ (figura 5.7).

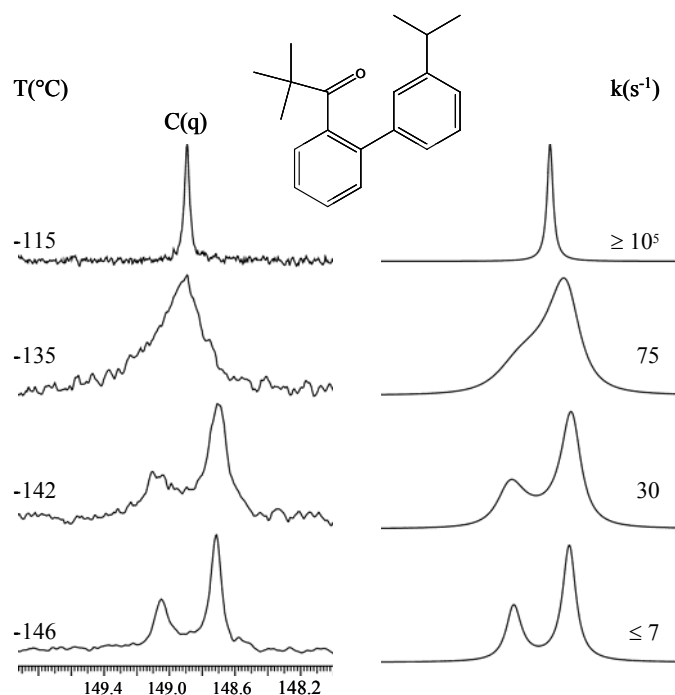


FIGURA 5.7 Simulazione del carbonio quaternario del composto **4** ($R = t\text{-Bu}$, $\Delta G^\ddagger = 6.6 \pm 0.2 \text{ kcal mol}^{-1}$).

Dato che entrambe le rotazioni attorno ai legami Ar-C=O e Ar-Ar portano a questo processo di interconversione, non si può determinare quale dei due movimenti ne sia il responsabile. In figura 5.5, si nota come la coalescenza delle righe dei due metili isopropilici 1:1 si verifica in concomitanza con la coalescenza della coppia di linee in rapporto 65:35. Per ottenere quindi una soddisfacente simulazione dello spettro NMR è sufficiente utilizzare un'unica costante di velocità, da cui si ricava un valore ragionevole per l'energia di attivazione di $6.7 \pm 0.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ che è praticamente il medesimo trovato simulando le righe del carbonio quaternario ($\Delta G^\ddagger = 6.6 \pm 0.2 \text{ kcal mol}^{-1}$).

Nei limiti dell'errore sperimentale le due barriere misurate hanno un valore praticamente uguale e pertanto non possono essere distinte.

Con i calcoli di meccanica molecolare²³ è stata fatta una mappa di energia potenziale in funzione degli angoli di torsione di Ar-C=O (ϑ) e Ar-Ar (φ) (figura 5.8).

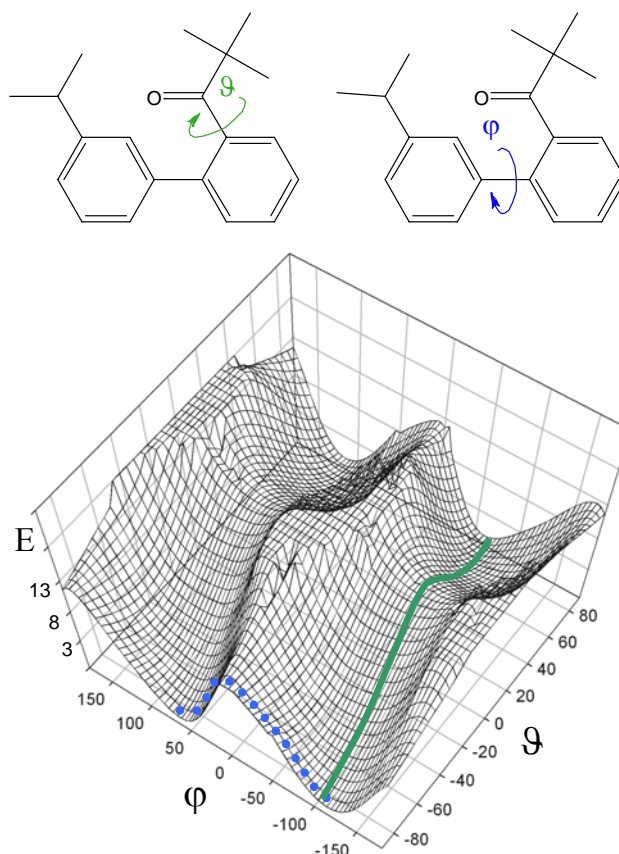


FIGURA 5.8 Superficie di energia calcolata con la Meccanica Molecolare (campo di forze MMFF-94) per il composto **4** (E in kcal mol^{-1}) in funzione dell'angolo di torsione ϑ di Ar-C=O (linea verde piena) e dell'angolo di torsione φ di Ar-Ar (linea blu tratteggiata).

Come mostrato nella figura, i percorsi di rotazione Ar-C=O e Ar-Ar sono indipendenti l'uno dall'altro (infatti le linee colorate sono parallele⁷⁰ agl'assi ϑ e φ), ma gli stati di transizione hanno energia molto simile (rispettivamente $E = 12.5$ e $12.1 \text{ kcal mol}^{-1}$).

Il fatto che la barriera rotazionale di **1** sia maggiore di quella di **4**, ha reso necessario verificare che altri derivati, con requisiti sterici simili, seguano lo stesso andamento. Pertanto, se si considera un difenile sostituito in *orto* da una funzionalità di tipo R-C=CH₂ questa dovrà mostrare un valore maggiore per la barriera di rotazione Ar-Ar nel caso in cui R sia un idrogeno piuttosto che un gruppo terbutilico.

5.3 DIFENILI ORTO-VINILICI

Per verificare quanto detto sopra sono stati preparati ed investigati i composti **5** e **6** mostrati in figura 5.1. Lo stirene, a differenza della benzaldeide, non è planare; l'angolo diedro tra il fenile e il piano contenente il gruppo vinilico è compreso tra i 18° ⁷¹ e 27° (la barriera di rotazione del Ar-C=CH₂ è prevista⁷² essere molto inferiore di quella della benzaldeide e pertanto invisibile all'NMR).

La barriera di rotazione Ar-Ar di **5** dovrebbe essere simile a quella di **1**, anche se un po' più piccola, per via della deviazione dalla coplanarità della funzionalità stirenica. Lo spettro NMR del composto **5** mostra che il segnale ¹³C dei metili isopropilici si separa in due righe in rapporto 1:1 ad una temperatura di -125°C (figura 5.9).

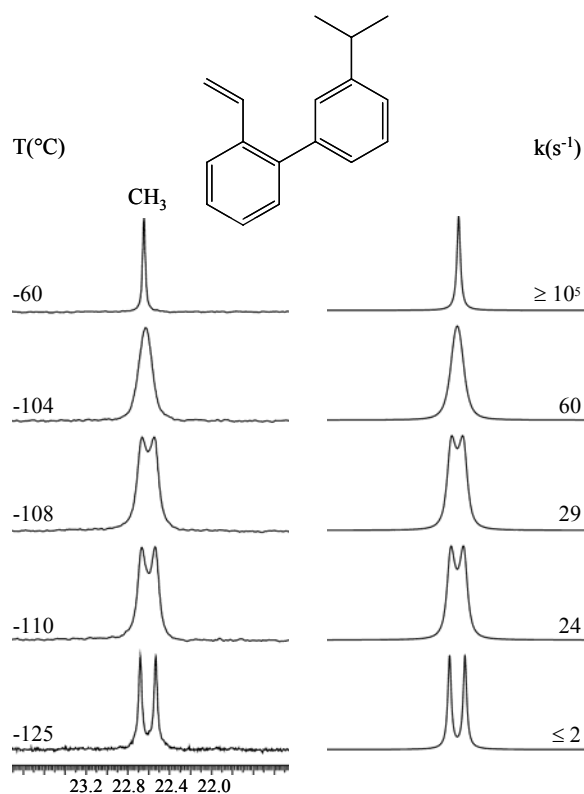


FIGURA 5.9 Sinistra: spettro NMR ¹³C (150.8 MHz) dei metili isopropilici in CHF₂Cl/CHFC₂ del composto **5**. Destra: spettro simulato con le costanti di velocità indicate sopra.

L'energia libera di attivazione per la rotazione attorno al legame Ar-Ar, ricavata dalla simulazione dello spettro tramite le costanti di velocità indicate, risulta essere $8.3 \text{ kcal mol}^{-1}$.⁷³

Nel caso del composto **6**, lo spettro NMR ^{13}C mostra che la linea singola del metile si separa in due righe equivalenti a -17°C (figura 5.10), la barriera calcolata per questo processo è risultata essere $12.5\text{ kcal mol}^{-1}$. Abbassando la temperatura fino a -147°C si osservano due coppie di segnali in rapporto 25:75 e la barriera misurata per questo secondo processo è risultata pari a 6.9 kcal mol^{-1} .

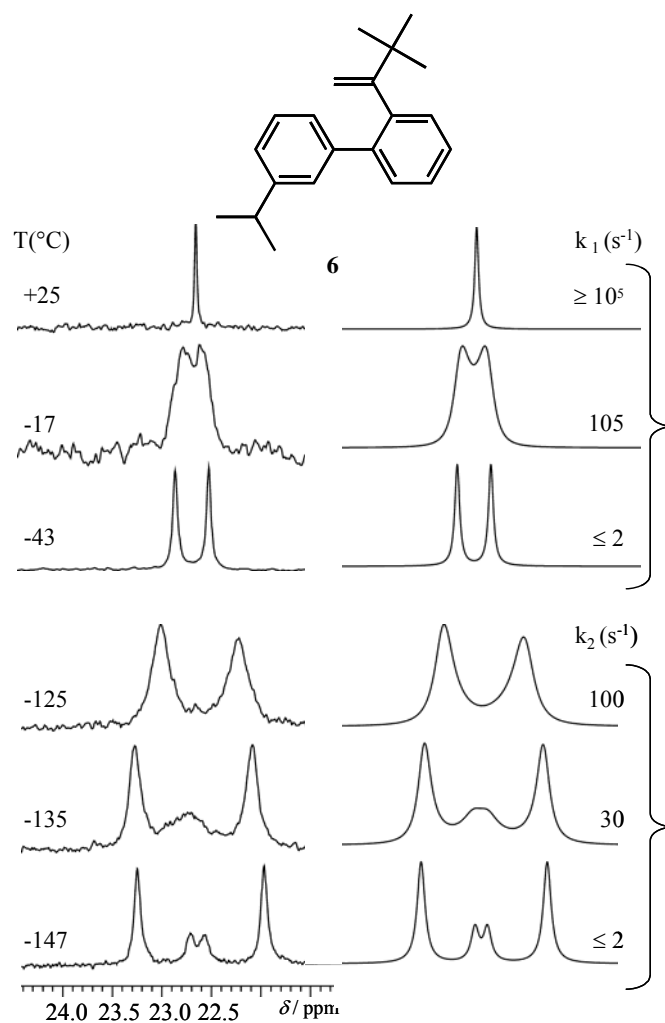


FIGURA 5.10 Sinistra: Spettro ^{13}C dei segnali dei metili isopropilici del composto **6** (150.8 MHz). Le tre tracce in alto sono in CD_2Cl_2 , le tre sottostanti in $\text{CHF}_2\text{Cl}/\text{CHFCl}_2$. Destra: simulazione dello spettro con la costante di velocità k_1 per la rotazione attorno al legame $\text{Ph-C}(\text{CH}_2)t\text{-Bu}$ e k_2 per la rotazione Ar-Ar .

Da questo si deduce che i due processi avvengono indipendentemente e in passi successivi; questo conferma pertanto che l'equivalenza delle due barriere trovate nel caso del composto **4** è puramente casuale.

5.4 PARTE SPERIMENTALE

Preparazione dell'acido 3-isopropilfenil-boronico. Ad una soluzione di 1-bromo-3-isopropilbenzene (15 mmol in 100 mL di THF) raffreddati a -78°C , sono stati addizionati 10 mL (16 mmol) di BuLi 1.6 M in Esano. Dopo 2h, il risultante litiato 3-isopropilfenilico è stato trasferito, sgocciolandolo, in una soluzione di triisopropilborato (45 mmol in 20 mL di THF) a -78°C (nota: la linea di trasferimento deve essere mantenuta fredda per evitare la decomposizione del reagente organo-metallico). Terminata l'aggiunta, la reazione è stata mantenuta per 1h a questa temperatura e successivamente riscaldata per un'altra ora a temperatura ambiente. Infine la reazione è stata spenta con HCl acquoso e la fase organica estratta con Et_2O . Il prodotto grezzo è stato cristallizzato da Esano fornendo 1.36 g (10 mmol) di acido 3-isopropilfenilboronico.

Preparazione del 1-(2-Bromo-fenil)-2-metil-propan-1-olo.

Ad una soluzione di isopropilmagnesio bromuro (0.5M, ottenuta da 3.69 g of 2-bromopropano e 0.73 g di Mg in trucioli in 60 mL di Et_2O anidro) è stata lentamente aggiunta, a 0°C , una soluzione di *o*-bromo-benzaldeide (2.77 g in 40 mL di Et_2O anidro). Dopo una agitazione di 1h, la soluzione è stata riportata a temperatura ambiente e spenta con NH_4Cl acquoso. La miscela è stata successivamente trattata con H_2O , estratta con Et_2O e anidrificata con Na_2SO_4 . Dopo aver rimosso il solvente, il grezzo di reazione è stato purificato per cromatografia su silice (etere di petrolio/etere etilico 4/1) per dare l'1-(2-bromo-fenil)-2-metil-propan-1-olo. Una soluzione dell'alcool (2.30 g in 20 mL di CH_2Cl_2) è stata quindi trattata con Piridinio Clorocromato, monitorando la reazione per TLC. La reazione è terminata dopo tre ore. Dopo l'aggiunta di 50 mL di Et_2O , la miscela è stata filtrata su silice e concentrata. Il grezzo di reazione è stato purificato per cromatografia su colonna di silice (Etere di petrolio/ Et_2O 10/1) per ottenere l'1-(2-bromo-fenil)-2-metil-propan-1-one (2.05g, resa globale 60%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 25°C) δ 1.20 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 3.33 (1H, sett., $J=6.8$ Hz), 7.26-7.29 (2H, m), 7.36 (1H, m), 7.59 (1H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz, 25°C) δ 18.1 (2 CH_3), 40.1 (CH), 118.6 (CH), 127.2 (CH), 128.1 (CH), 131.0 (CH), 133.4 (q), 142.0 (q), 208.6 (CO).

Procedura generale di sintesi per i composti 1-4. Sono stati aggiunti ad una soluzione dell'appropriato *o*-bromoacilfenone (1 mmol in 6 mL di Benzene), K₂CO₃ (soluzione 2M, 1.25 mL), acido 3-isopropilfenilboronico (2.5 mmol, sospensione in 4 mL di Etanolo), e Pd(PPh₃)₄ (0.2 mmol). La reazione è stata mantenuta sotto agitazione e fatta riflussare per 2-3h, controllandone l'avanzamento tramite GC-MS. Sono stati infine aggiunti CHCl₃ e H₂O e la fase organica estratta, è stata anidrificata con Na₂SO₄ ed evaporata. Il grezzo è stato pre-purificato per cromatografia su silice (Esano).

3'-isopropil[1,1'-difenil]-2-carbaldeide (1).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=1.28 (d, J=7.0 Hz, 6H), 2.97 (sett., J=7.0 Hz, 1H), 7.20-8.03 (m, 8H), 9.98 (s, 1H). ¹³C-NMR (150.8 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=23.9 (CH₃), 34.0 (CH), 126.2 (CH), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 130.7 (CH), 133.4 (CH), 133.7 (q), 137.6 (q), 146.3 (q), 149.6 (q), 192.5 (q).

1-(3'-isopropil[1,1'-difenil]-2-il)-1-etanone (2).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=1.26 (d, J=7.0 Hz, 6H), 1.96 (s, 3H), 2.93 (sett., J=7.0 Hz, 1H), 7.17-7.54 (m, 8H). ¹³C-NMR (150.8 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=24.0 (CH₃), 30.4 (CH₃), 34.1 (CH), 126.1 (CH), 126.3 (CH), 127.2 (CH), 127.3 (CH), 127.8 (CH), 128.7 (CH), 130.1 (CH), 130.6 (CH), 140.6 (q), 140.9 (q), 141.1 (q), 149.4 (q), 205.0 (q).

1-(3'-isopropil[1,1'-difenil]-2-il)-2-metil-1-propanone (3).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=0.8 (d, J=6.7 Hz, 6H), 1.26 (d, J=6.8 Hz, 6H), 2.41 (sett., J=6.8 Hz, 1H), 2.93 (sett., J=6.7 Hz, 1H), 7.15-7.49 (m, 8H). ¹³C-NMR (150.8 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=18.7 (CH₃), 24.1 (CH₃), 34.2 (CH), 40.3 (CH), 126.0 (CH), 126.3 (CH), 127.3 (CH), 127.4 (CH), 128.0 (CH), 128.8 (CH), 130.1 (CH), 130.2 (CH), 140.1 (q), 140.6 (q), 140.9 (q), 149.4 (q), 212.9 (q).

1-(3'-isopropil[1,1'-difenil]-2-il)-2,2-dimetil-1-propanone (4).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=0.85 (s, 9H), 1.25 (d, J=6.9 Hz, 6H), 2.91 (sett., J=6.9 Hz, 1H), 7.12-7.43 (m, 8H). ¹³C-NMR (75.45 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=24.1 (CH₃), 27.4 (CH₃), 34.2 (CH), 45.0 (q), 125.8 (CH), 125.9 (CH), 126.8 (CH), 127.1 (CH), 128.1 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 129.8 (CH), 138.5 (q), 141.0 (q), 141.3 (q), 149.2 (q), 216.8 (q).

Procedura generale di sintesi per i composti 5-6. Ad una soluzione raffreddata (0°C) di 3'-isopropil[1,1'-difenil]-2-carbaldeide (**1**) (224 mg (1mmol) in 10 mL di *n*-Esano) sono stati aggiunti 0.94 mL (1.5 mmol) di metil-litio (1.6M in Et₂O). Terminata l'aggiunta, la reazione è stata fatta bollire per 2h e al termine spenta con acqua 15-20 mL. Il prodotto è stato estratto con Et₂O, anidrificato su (Na₂SO₄) e il solvente evaporato: sono stati ottenuti 192 mg (0.8 mmol) di 1-(3'-isopropil-difenil-2-il)-etanolo. Il prodotto, tal quale, è stato trattato con P₂O₅ 0.50 g (3.52 mmol) in CHCl₃, la soluzione è stata quindi scaldata per circa 1h. Il prodotto è stato estratto con Et₂O, anidrificato (Na₂SO₄) ed il solvente rimosso per ottenere 154 mg (0.7 mmol). La stessa procedura è stata utilizzata per ottenere il prodotto **6** partendo dal **4** (resa 65%).

3-isopropil-2'-vinil-1-1'-difenile (5)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=1.28 (d, J=7.0 Hz, 6H), 2.95 (sett., J=7.0 Hz, 1H), 5.17 (dd, J=10.9, 1.3 Hz, 1H), 5.69 (dd, J=17.5, 1.3 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=17.5, 10.9 Hz, 1H) 7.15-7.67 (m, 8H). ¹³C-NMR (75.45 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=24.2 (CH₃), 34.3 (CH), 114.0 (CH), 125.3 (CH), 125.8 (CH), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (CH), 128.3 (CH), 130.2 (CH), 136.3 (CH), 140.1 (q), 140.6 (q), 140.9 (q), 148.7 (q).

2-[1-(*t*-butil)vinil]-3'-isopropil-1-1'-difenile (6)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=0.76 (s, 9H), 1.24 (d, J=6.8 Hz, 6H), 2.82 (sett., J=6.8 Hz, 1H), 5.06 (d, J=1.76 Hz, 1H), 5.36 (d, J=1.76, 1H), 7.11-7.33 (m, 8H). ¹³C-NMR (150.8 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ=24.2 (CH₃), 30.4 (CH₃), 34.3 (CH), 36.8 (q), 115.2 (CH), 125.8 (CH), 126.2 (CH), 126.8 (CH), 127.6 (CH), 128.0 (CH), 129.0 (CH), 130.1 (CH), 131.0 (CH), 140.8 (q), 142.0 (q), 142.8 (q), 148.0 (q), 158.5 (q).

CAPITOLO VI

6-STUDIO NMR DI PROCESSI DINAMICI IN ACIL-TERFENILI *META* SOSTITUITI.

6.1-INTRODUZIONE.

Come visto nei capitoli precedenti è stato dimostrato che nei derivati *para*-terfenilici, sostituiti in *orto* da due sostituenti uguali sui due anelli esterni, possono essere identificati, con la spettroscopia NMR a bassa temperatura, due diastereoisomeri stereolabili (atropoisomeri) *cis* e *trans*. Su questa base ci siamo proposti di indagare sistemi terfenilici simili, ma con un gruppo acilico nella posizione centrale, questo dovrebbe portare all'esistenza di un numero maggiore di atropoisomeri distinguibili con un esperimento NMR. Nel caso di un derivato molto ingombrato stericamente dovrebbe essere inoltre possibile effettuare una separazione fisica tra due forme enantiomeriche. I composti **1-3** (figura 6.1) sono stati opportunamente sintetizzati per questo scopo: anche in questo caso abbiamo sfruttato la proprietà del sostituyente isopropilico che rende i propri metili isopropilici diastereotopici quando la rotazione del gruppo arilico e del gruppo RC=O è sufficientemente lenta⁸ nella scala dei tempi NMR se la molecola risulta asimmetrica.

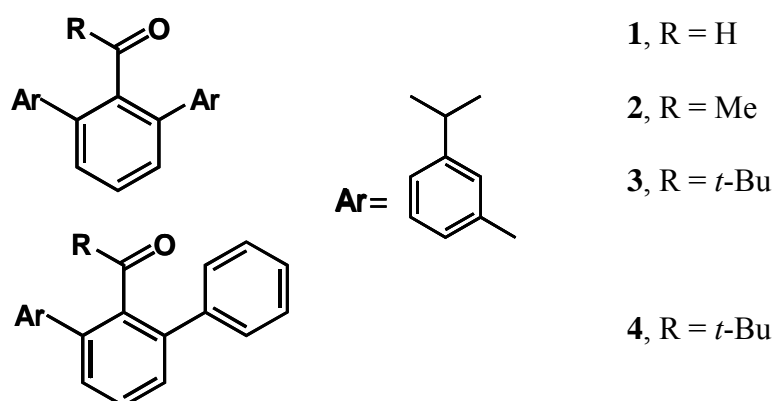
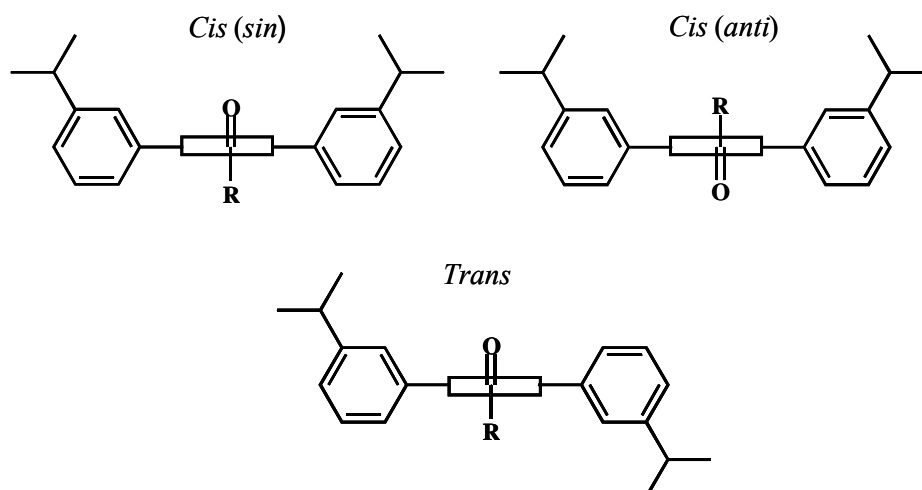


FIGURA 6.1 Serie dei prodotti acil-terfenilici sintetizzati e studiati.

6.2 RISULTATI E DISCUSSIONE.

Quando nei composti **1-3** i sostituenti Ar e RC=O non sono coplanari con l'anello fenilico centrale, ci si attende che esistano per ciascuno di essi tre conformeri (schema 6.1). I calcoli *ab-initio*⁵⁷ indicano che questi corrispondono a dei minimi di energia e che la funzionalità RC=O e i due anelli esterni fenilici, non essendo coplanari con l'anello benzenico centrale, non adottano comunque una conformazione completamente ortogonale, come indicato in modo semplificato nello schema 6.1. Tuttavia i processi di rotazione vicino alla posizione ortogonale hanno barriere piuttosto piccole, (ad esempio per il composto **1** la barriera calcolata per la torsione del gruppo HC=O è minore di 4.0 kcal mol⁻¹ e circa 1.0 kcal mol⁻¹ per quella Ar-Ar); si possono quindi attribuire a questi composti le simmetrie riportate nello schema 6.1 (C_s per i due atropoisomeri *cis* e C_1 per il *trans*).

SCHEMA 6.1 Nei due atropoisomeri *cis* la posizione del gruppo isopropilico vicino all'ossigeno identifica la struttura *sin* mentre quando è lontano rappresenta la struttura *anti*.



In figura 6.2 è riportato il segnale NMR ¹³C dei metili isopropilici del composto **1** (R = H) in funzione della temperatura. A -141°C si osservano quattro righe: la simulazione dello spettro indica che le loro intensità relative sono essenzialmente uguali. Questo significa che esistono due conformeri ugualmente popolati e ciascuno di essi mostra una coppia di gruppi metilici diastereotopici.

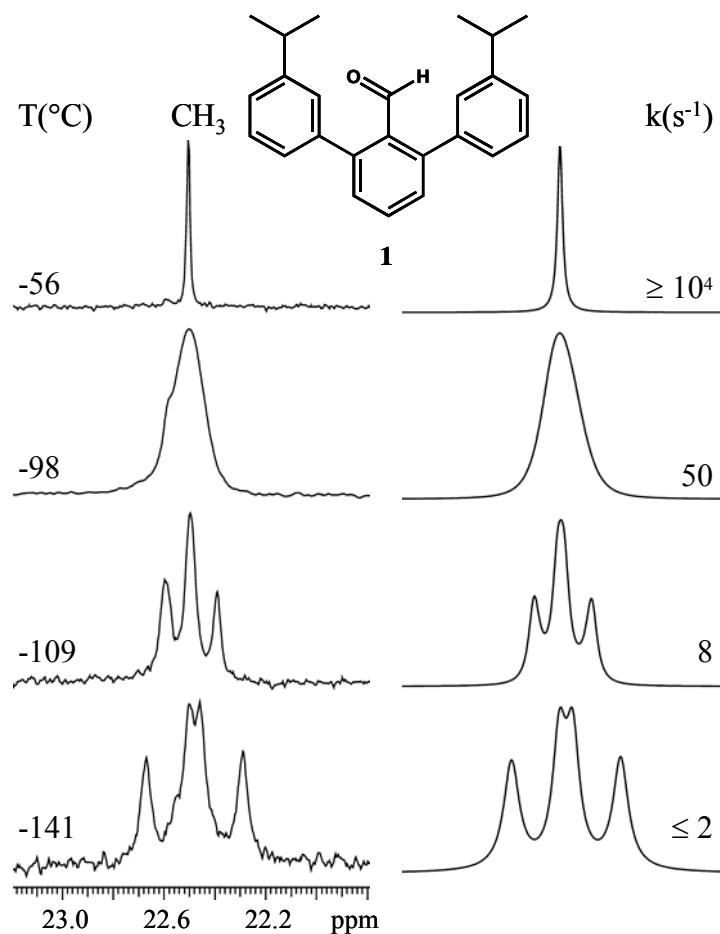


FIGURA 6.2. Sinistra: segnale ^{13}C (150.8 MHz) dei metili isopropilici in funzione della temperatura del composto **1** in $\text{CHF}_2\text{Cl}/\text{CHFCl}_2$. Destra: simulazione ottenuta con quattro linee ugualmente intense e con le costanti di velocità indicate.

Quasi tutti i segnali ^{13}C di **1** si separano in due righe di intensità simile a questa temperatura (figura 6.3), ciò indica che il gruppo $\text{HC}=\text{O}$ ruota troppo rapidamente nella scala dei tempi NMR così che i due conformeri *cis(sin)* e *cis(anti)* dello schema 6.1, interscambiano troppo velocemente per essere identificati. Conseguentemente è possibile vedere solamente un unico conformero medio con simmetria dinamica di tipo *cis*.

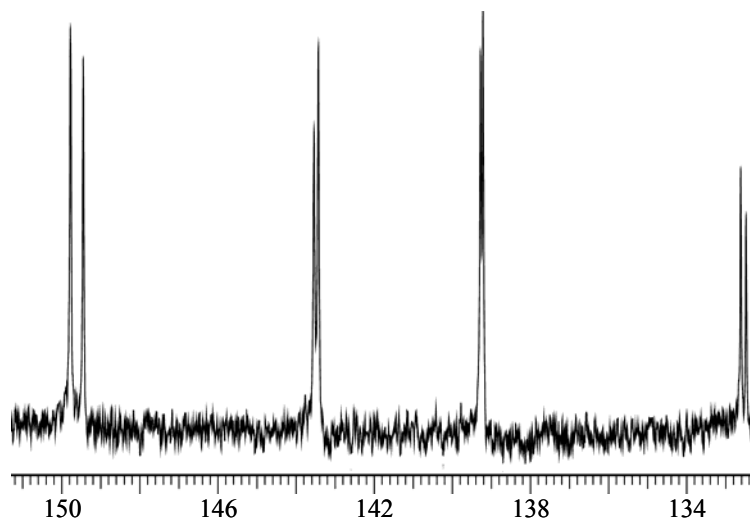
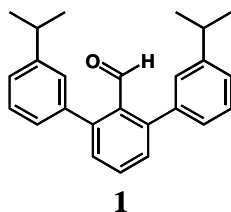


FIGURA 6.3. Spettro ^{13}C NMR (150.8 MHz in $\text{CHF}_2\text{Cl}/\text{CHFCl}_2$ a $-141\text{ }^\circ\text{C}$) nell'intervallo compreso tra 132.3 e 150 ppm. Si nota come ciascun segnale dei carboni quaternari del composto **1** si separi in due, dimostrando l'esistenza di due conformeri ugualmente popolati.

Lo stesso processo veloce avviene nel conformero *trans* C_1 , che pertanto appare avere una simmetria “dinamica” C_2 . In altre parole, non solo la rotazione della funzionalità $\text{CH}=\text{O}$ attraverso lo stato di transizione ortogonale è molto rapida, ma lo è anche il processo di rotazione passante per lo stato di transizione coplanare (questa barriera è stata calcolata in circa 1 kcal mol^{-1}). Pertanto le linee osservate a $-141\text{ }^\circ\text{C}$ sono dovute solo alla rotazione ristretta attorno al legame che connette gli anelli arilici. La rotazione del legame $\text{Ar}-\text{CH}=\text{O}$ è veloce nella scala dei tempi NMR anche a bassa temperatura, indicando che il valore corrispondente di ΔG^\ddagger dovrebbe essere minore di 5 kcal mol^{-1} (dato in accordo con il calcolo teorico che prevedeva un valore di 4.0 kcal mol^{-1} , Tabella 6.1).

TABELLA 6.1. Barriere sperimentali (kcal mol⁻¹) per i processi di rotazione di **1-4** (in parentesi sono riportati i valori del calcolo *ab-initio*).

Comp.	Rotazione Ar-Ar	Rotazione Ar-C(O)R
1	8.7 (9.4)	< 5 (4.0)
2	7.5 (7.8)	7.5 (8.0)
3	9.9 (10.1)	23.1 (22.3)
4	9.5 (10.1)	23.1 (22.3)

La simulazione dello spettro di figura 6.2, ci ha permesso di ottenere le costanti di velocità per l'interconversione tra i conformeri *cis* e *trans* dello schema 6.1 e la relativa energia libera di attivazione, che è di 8.7 kcal mol⁻¹ (Tabella 6.1). Questo risultato è stato riprodotto esattamente simulando lo spettro delle due righe, (149.4 e 149.8 ppm di figura 6.3), dei carboni quaternari legati ai sostituenti isopropilici. L'attribuzione di questi segnali è stata possibile tramite l'esperimento NMR gHMBC.⁷⁴ Il calcolo *ab-initio* per la barriera di rotazione Ar-Ar ha fornito un valore di 9.4 kcal mol⁻¹, che è in buon accordo con il valore sperimentale. Dato che l'interconversione *cis trans*, può essere affiancata dalla rotazione di ognuno dei due anelli esterni, la velocità per la rotazione di un singolo anello corrisponde alla metà di quella misurata.

Il segnale ¹³C del carbonile per il composto **2** (R = Me) a -146 °C, mostra tre linee con intensità relativa di 32:58:10 (figura 6.4).

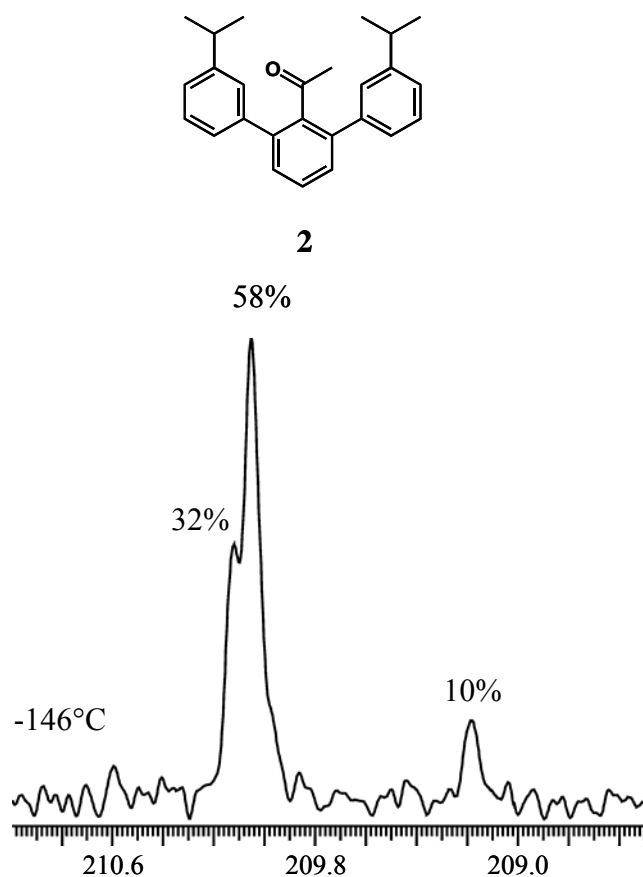


FIGURA 6.4. Segnale NMR ^{13}C (150.8 MHz in $\text{CHF}_2\text{Cl}/\text{CHFCl}_2$ a -146°C) del carbonio carbonilico del composto **2** che evidenzia l'esistenza di tre conformeri in proporzioni differenti.

Questo significa che tutti e tre i conformeri dello schema 6.1 sono popolati, situazione che richiede che sia la rotazione Ar-Ar che quella Ar-C=O, siano lente nella scala dei tempi NMR a questa temperatura. Lo spettro dei carboni quaternari legati al gruppo isopropile (identificati con la sequenza gHMBC⁷⁴) mostra quattro linee con intensità relativa di 32:29:10:29 (Figure 6.5). Le due linee di intensità simile ($29 \pm 1\%$ ciascuna) devono essere assegnate al conformero *trans* asimmetrico (gruppo puntuale C_1), mentre le altre due ($32 \pm 1\%$ e $10 \pm 1\%$) appartengono ai conformeri *cis*, perché entrambe hanno un piano di simmetria (gruppo puntuale C_s). Il dato sperimentale non ci permette di dire quale dei due conformeri *cis* sia il più stabile; ci siamo serviti, pertanto del calcolo *ab-initio* per l'assegnazione. I valori calcolati delle energie relative sono 0, 0.08 e 0.16 kcal mol⁻¹ rispettivamente per il conformero *cis* (*sin*), *trans* e *cis* (*anti*).

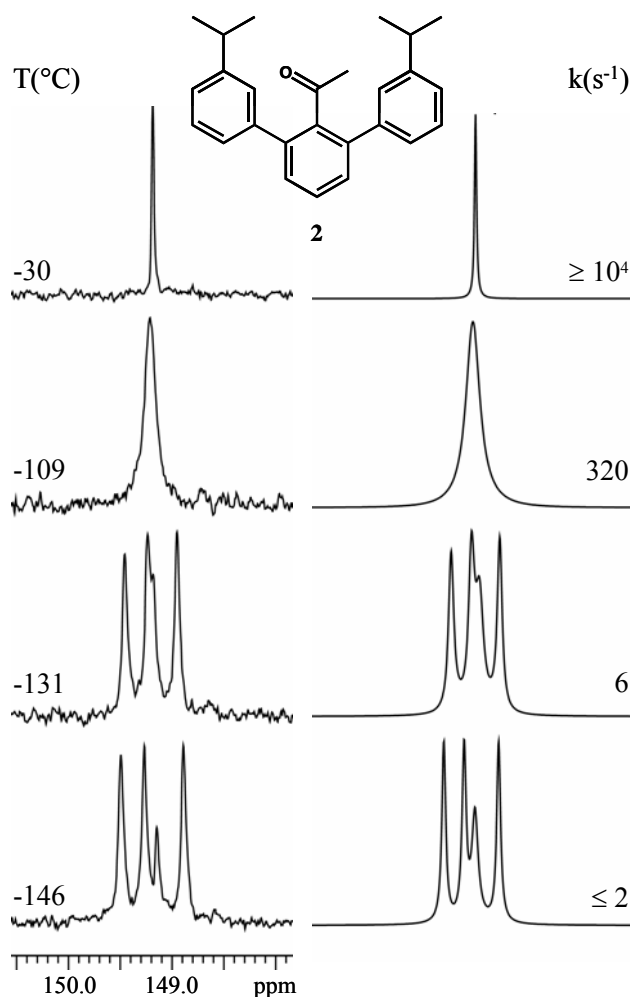


FIGURA 6.5 Sinistra: segnale ^{13}C (150.8 MHz) dei carboni quaternari legati ai gruppi isopropilici del composto **2** in $\text{CHF}_2\text{Cl}/\text{CHFCl}_2$. Destra: simulazione dello spettro ottenuta con le costanti di velocità indicate.

La struttura *cis* (*anti*) risulta essere quella meno stabile, pertanto dovrebbe essere assegnata al segnale che allo spettro NMR mostra una popolazione del 10%. Il conformero maggiormente popolato *trans* (58%) può essere ottenuto dalla rotazione di entrambi i due anelli fenilici esterni e pertanto è due volte degenero rispetto al conformero *cis*: in altre parole, questa degenerazione è una conseguenza dell'esistenza di due forme enantiomeriche, dovute alla chiralità del conformero *trans*. La stabilità termodinamica della forma *trans* corrisponde quindi a una popolazione di $\frac{1}{2}$ (58%) = 29%. Se si tiene conto di questa correzione statistica, il *trans* appare essere il secondo conformero più stabile, in accordo con il valore di energia calcolato di $0.08 \text{ kcal mol}^{-1}$. Sulla base di questi dati, la struttura *cis* (*sin*), calcolata come la più stabile, deve essere assegnata al conformero con il 32% di popolazione⁷⁵.

La simulazione di figura 6.2 è stata ottenuta utilizzando la stessa costante di velocità sia per il processo di rotazione Ar-Ar che per quello Ar-MeC=O. Questo significa che le due barriere sono indistinguibili, entro l'errore sperimentale, essendo il loro valore di $7.5 \pm 0.2 \text{ kcal mol}^{-1}$, come mostrato in tabella 6.1. Questo dato è confermato anche dai calcoli che prevedono una barriera di 7.8 e 8.0 kcal mol^{-1} rispettivamente per le rotazioni Ar-Ar e Ar-MeC=O. Il fatto che entrambi questi movimenti siano molto rapidi sopra i -110°C , come mostrato in figura 6.5, è confermato dall'osservazione che anche i metili isopropilici, che appaiono diastereotopici⁸ a -146°C , diventano equivalenti (enantiotopici) alzando la temperatura, mostrando infine un'unica linea ^{13}C : in queste condizioni, infatti, le molecole possiedono un piano "dinamico" di simmetria C_{2v} .

Sembra abbastanza strano che la barriera di rotazione Ar-Ar del composto **2** sia in qualche modo più bassa di 1.2 kcal mol^{-1} rispetto a **1** (Tabella 6.1). Si può attribuire questo risultato come una conseguenza dell'angolo diedro adottato dalla funzionalità RC=O rispetto all'anello arilico centrale. Nel caso di **1** (R = H) l'angolo diedro è stato calcolato pari a 28° mentre in **2** (R = Me) è di 88° .

La funzionalità MeC=O, disponendosi praticamente in posizione ortogonale, esercita un effetto sterico verso gli anelli fenilici esterni minore rispetto a quanto faccia il gruppo HC=O, che adotta una geometria coplanare fungendo di conseguenza da gruppo più ingombrante.

Lo spettro ^{13}C dei metili terbutilici a bassa temperatura (-115°C) del composto **3** (Figura 6.6), mostra che i tre segnali con rapporto 48:40:12 si allargano fino a diventare un'unica riga sopra i -74°C .

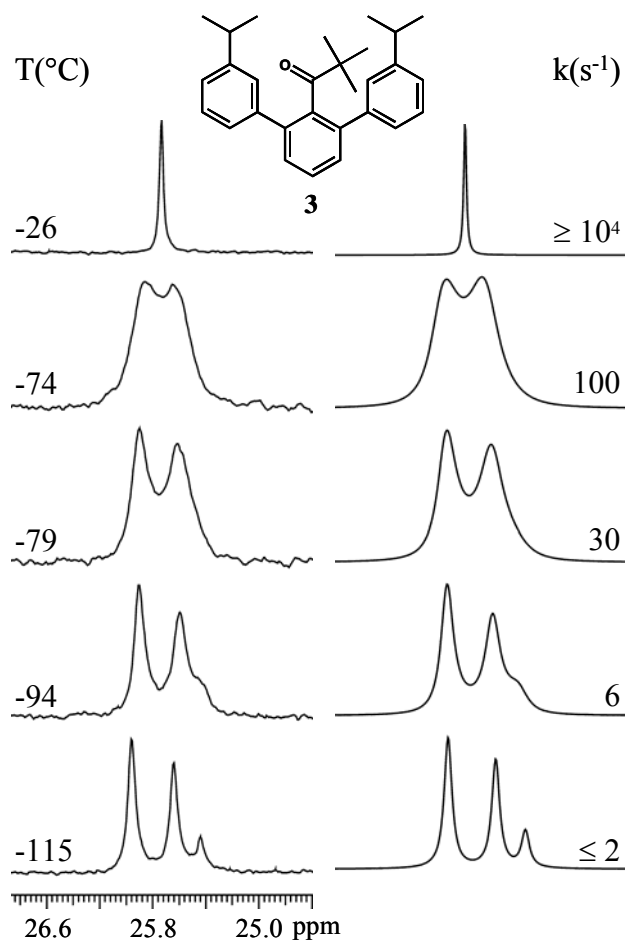


FIGURA 6.6 Sinistra: segnali ^{13}C (150.8 MHz) in $\text{CHF}_2\text{Cl}/\text{CHFCl}_2$ dei metili terbutilici del composto **3**. Destra: simulazione ottenuta con le costanti di velocità indicate.

Come nel caso del composto **2**, sono visibili all’NMR tutti e tre i conformeri, in quanto a questa temperatura le rotazioni Ar-Ar e *t*-BuC=O-Ar sono entrambe bloccate.

Le coppie di carboni quaternari legati agli isopropili mostrano quattro righe alla temperatura di -125°C con un rapporto 12:20:48:20 (figura 6.7). Le due linee ugualmente intense (20% ciascuna) devono essere pertanto assegnate al conformero *trans*, che è presente con una proporzione del 40%. Per analogia con il derivato **2**, la struttura *cis* (*sin*) dovrebbe essere attribuita al conformero più popolato (48%) e la *cis* (*anti*) a quello meno popolato (12%).

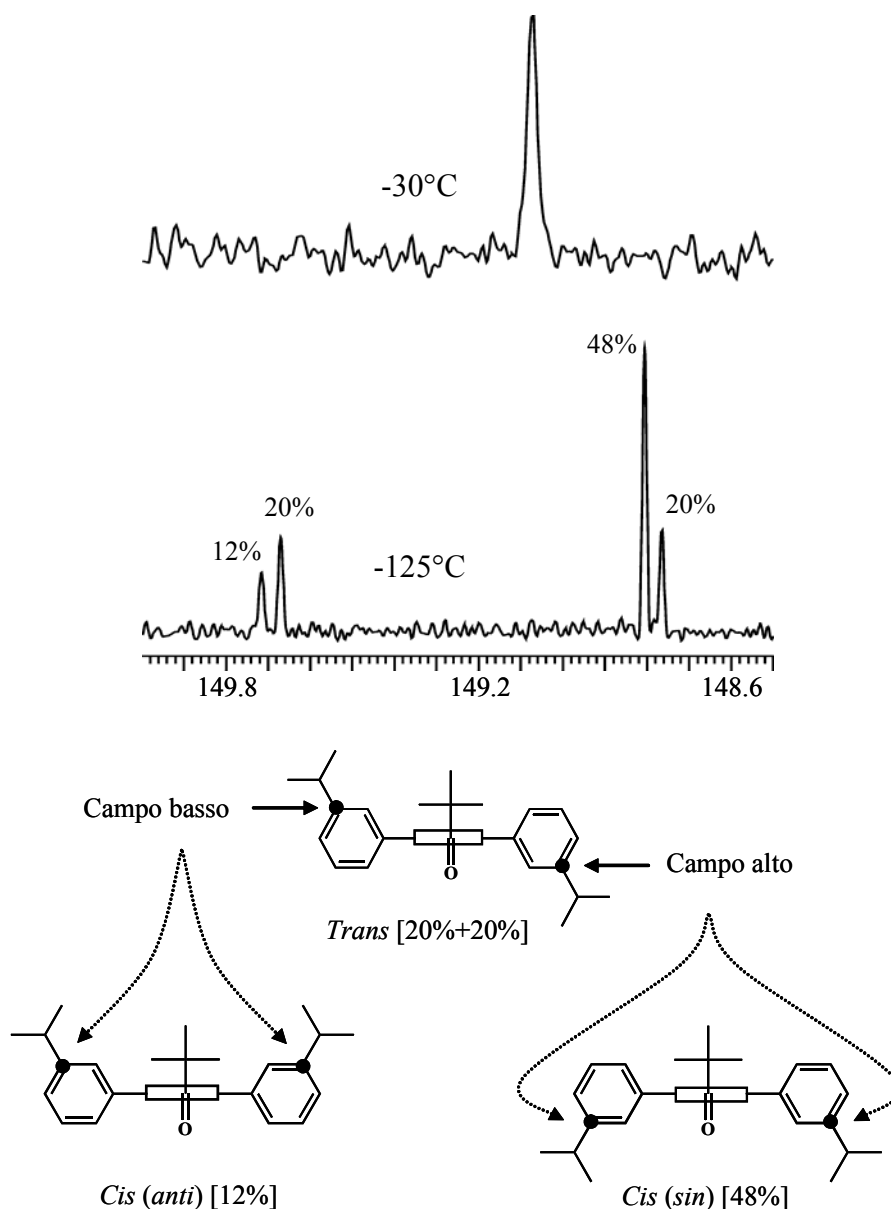


FIGURA 6.7 In alto: segnale NMR ^{13}C (150.8 MHz) dei carboni quaternari legati agli isopropili (indicati dal punto pieno nella formula sopra) del composto **3** che a -30°C mostra una singola linea per via dei processi di rotazione. In basso: lo stesso spettro registrato a -125° che mostra l'esistenza di tre conformeri con differenti popolazioni. Due di questi (*cis*) mostrano una linea singola, l'altro (*trans*) una coppia di linee di pari intensità (20% ciascuna). L'assegnazione del chemical shift (campo alto e campo basso) dei carboni, è stata fatta mediante il calcolo *ab-initio*.

Quest'assegnazione è confermata dai calcoli, che indicano, come l'andamento relativo delle energie previste per i tre conformeri, sia rispettivamente, per il *cis (sin)*, *trans* e *cis*

(*anti*) di 0.0, 0.03 e 0.09 kcal mol⁻¹. Un ulteriore supporto a questa assegnazione è fornita dal calcolo dei chemical shifts ¹³C del conformero *trans* di **3**. Questi calcoli indicano che il chemical shift a campo alto del carbonio quaternario, legato alla funzionalità isopropilica, corrisponde a quello presente sull'anello in relazione *sin* con il gruppo C=O, mentre quello a campo basso, dovrebbe essere in relazione *anti*. Il segnale sperimentale dello stesso carbonio del conformero maggioritario *cis* (48%) è molto prossimo al segnale a campo alto del *trans*, mentre quello sperimentale del minoritario (12%) *cis*, è più vicino allo shift a campo basso del *trans* (figura 6.7). Su questa base, in accordo con l'andamento delle energie ricavate dal calcolo, si può assegnare al conformero *cis* (*sin*) il segnale maggioritario e al *cis* (*anti*) quello minoritario.

Lo spettro dei metili isopropilici di **3** a -115°C (Figura 6.8, in basso) mostra sette delle otto linee attese, a causa dell'accidentale sovrapposizione di due segnali.

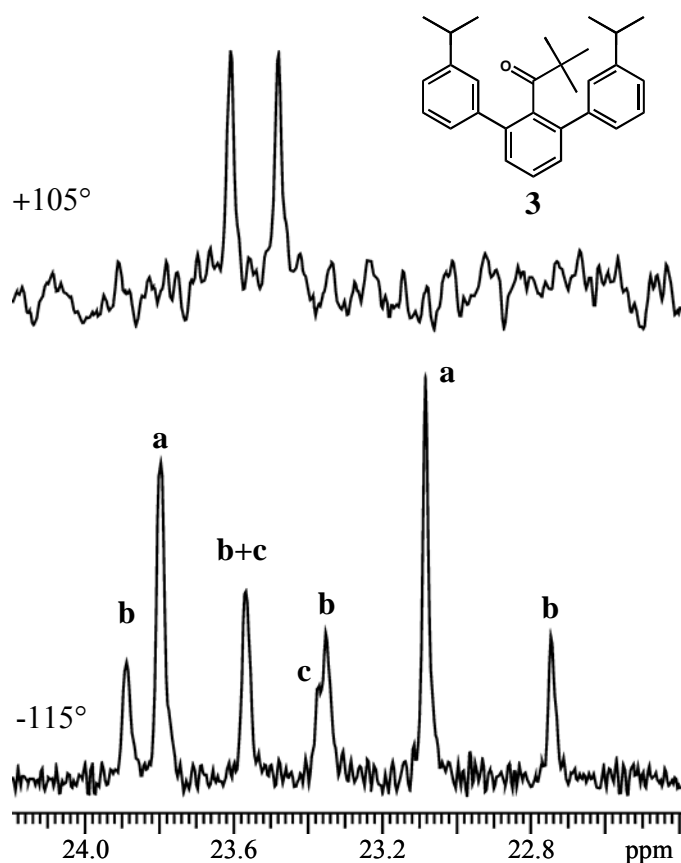


FIGURA 6.8 In basso: Segnale NMR ¹³C (150.8 MHz) dei metili isopropilici del composto **3** a -115° C in CHF₂Cl/CHFCl₂. Le due linee chiamate **a** appartengono al conformero *cis* (*sin*), le quattro chiamate **b** al *trans* mentre le due linee chiamate **c** sono del conformero *cis* (*anti*). In alto: stesso spettro registrato a +105° C in toluene *d*-8.

Aumentando la temperatura queste linee coalescono formando un doppietto; tuttavia anche a +105 °C (Figura 6.8, in alto), contrariamente al caso di **2**, non danno mai luogo ad una linea singola. Il piano della funzionalità $t\text{-BuC=O}$ è ruotato rispetto all'anello arilico centrale ed il processo di rotazione corrispondente possiede una barriera così elevata che le molecole non riescono mai a raggiungere la simmetria "dinamica" C_{2v} . Pertanto i metili isopropilici sono diastereotopici⁸ anche ad elevate temperature. Ragionevolmente, la barriera determinata con le costanti di velocità di figura 6.6 ($\Delta G^\ddagger = 9.9 \text{ kcal mol}^{-1}$) è dovuta solamente alla rotazione del legame Ar-Ar. Il valore determinato dal calcolo ($10.1 \text{ kcal mol}^{-1}$) è in buon accordo con questo valore (tabella 6.1).

L'assenza di un allargamento considerevole delle linee dei metili isopropilici di **3** (come mostrato in alto nella traccia di figura 6.8) non ha reso possibile la determinazione della barriera di rotazione attorno al legame $t\text{-BuC=O-Ar}$ con il metodo della coalescenza.⁷⁶ Come tecnica alternativa è stato impiegato l'esperimento EXSY mono-dimensionale.

6.3 ESPERIMENTO EXSY.

L'esperimento è stato effettuato a +107°C sui segnali al ^1H dei metili isopropilici (figura 6.9). Questa tecnica porta ad ottenere stime di barriere maggiori di quelle ottenibili con altri metodi. La costante di velocità di 0.4 s^{-1} , trovata per la rotazione del legame $t\text{-BuC=O-Ar}$, corrisponde ad un valore di $\Delta G^\ddagger = 23.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ (Tabella 6.1), molto simile a quella ricavata dal calcolo di $22.3 \text{ kcal mol}^{-1}$.

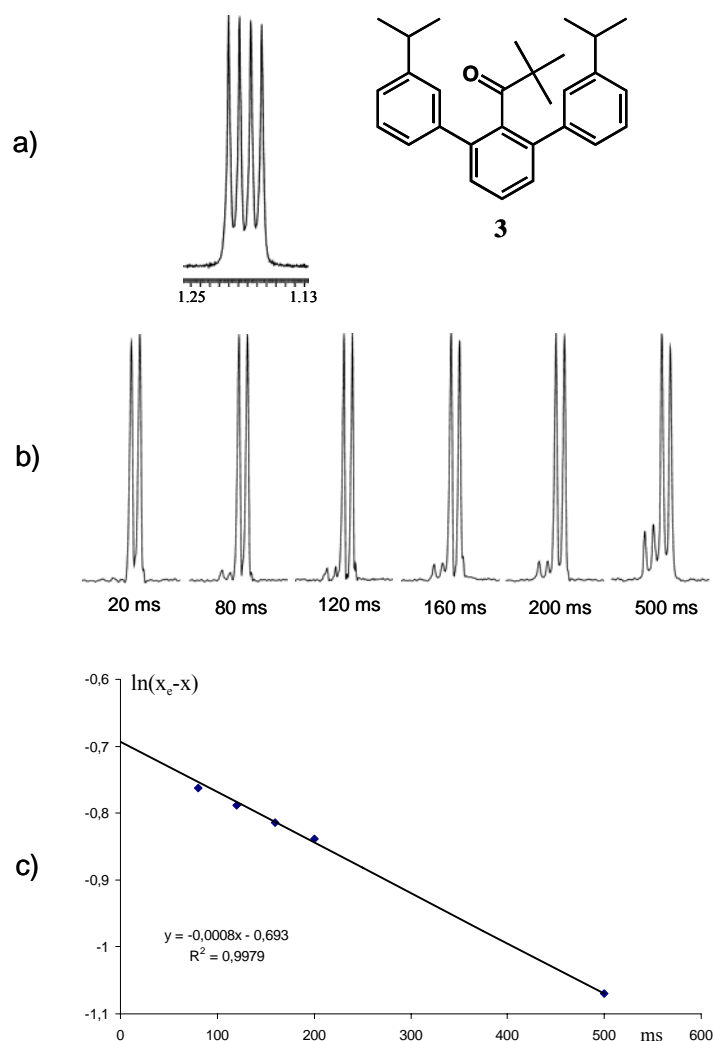
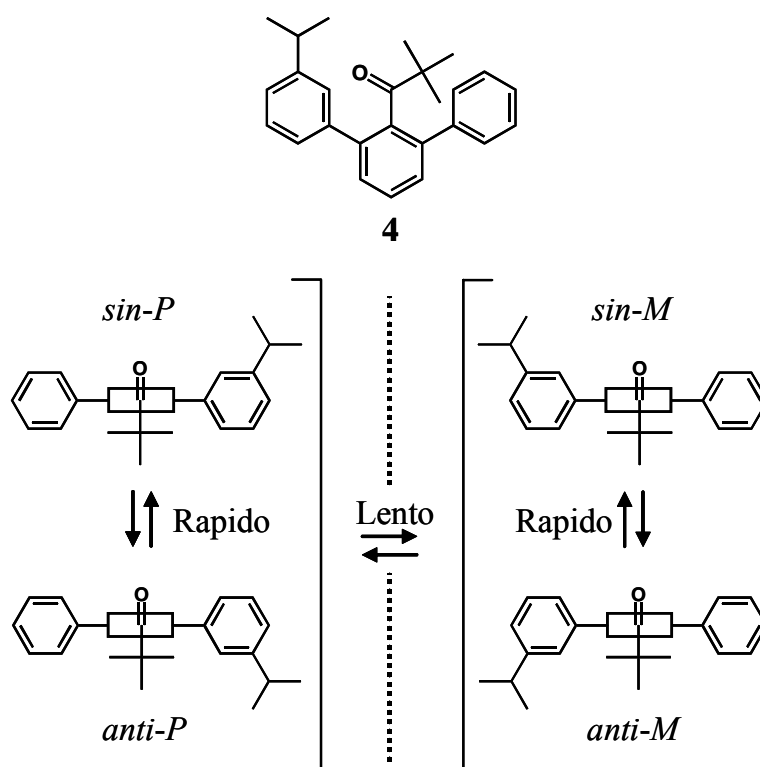


FIGURA 6.9 Traccia a): Segnale ^1H (600 MHz) dei due metili isopropilici del composto **3** a $+107^\circ\text{C}$. Traccia b): Spettro mono-dimensionale EXSY (a $+107^\circ\text{C}$) ottenuto irradiando selettivamente il doppietto a campo alto con tempi di mixing differenti (in ms.). Traccia c): la dipendenza lineare contro il tempo di mixing fornisce un valore della costante di velocità di 0.4 s^{-1} .

La rotazione ristretta attorno al legame $t\text{-BuC=O-Ar}$ di **3**, suggerisce che nell'analogo derivato **4**, dove solo uno dei due anelli fenilici possiede un isopropile come sostituente (schema 6.2), dovrebbe essere possibile effettuare una separazione fisica dei due enantiomeri: un valore di ΔG^\ddagger di $23.1\text{ kcal mol}^{-1}$ implica, infatti, un tempo di mezza vita di circa due ore e trenta minuti alla temperatura di $+21^\circ\text{C}$.

SCHEMA 6.2



Come mostrato nello schema 6.2, nel composto **4** dovrebbero essere popolati tutte e due i conformeri (*sin* e *anti*), ognuno come coppia di enantiomeri *M* e *P*. E' stato possibile osservare tramite NMR a temperatura ambiente in ambiente chirale⁷⁷ i due enantiomeri, che presentano una configurazione "media *sin anti*" per via del processo veloce⁷⁸ di scambio da *sin* ad *anti* e lento da *M* a *P* (figura 6.10).

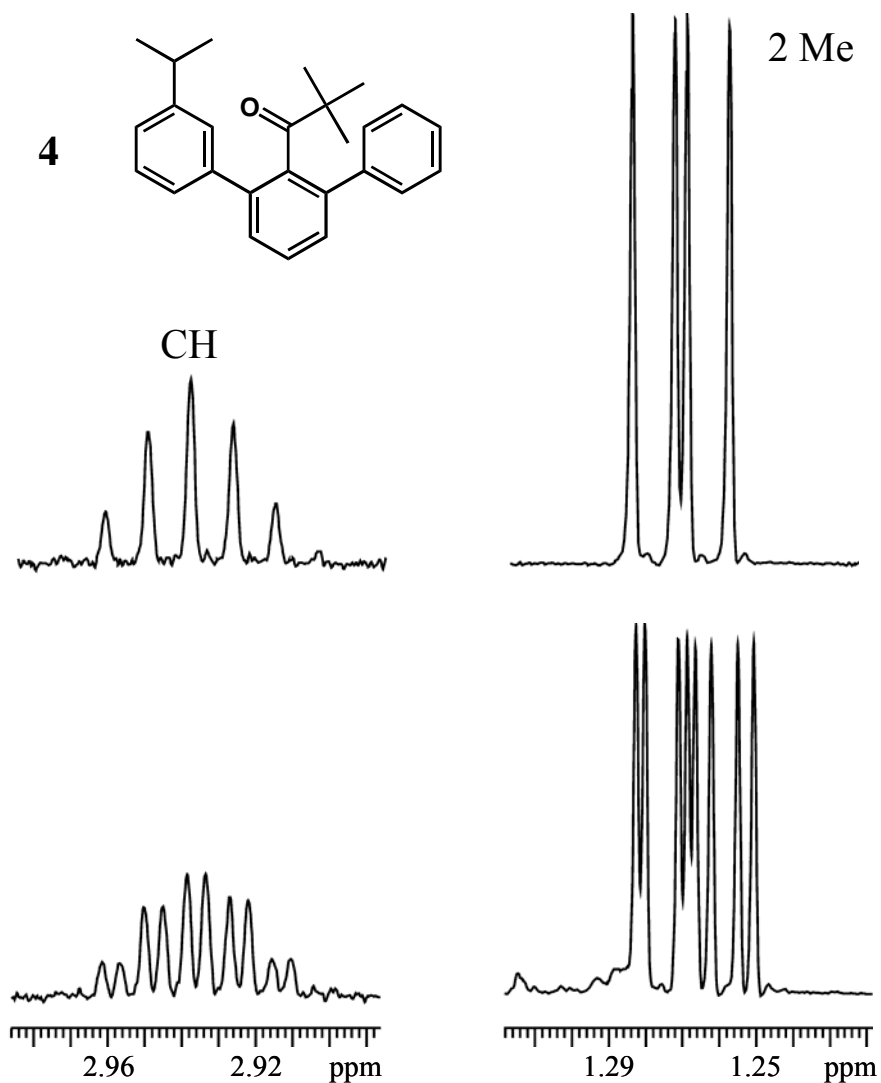


FIGURA 6.10 In alto: segnale ^1H NMR (600 MHz in CDCl_3) a temperatura ambiente del CH e dei metili diastereotopici isopropilici di **4**. In basso: stesso spettro registrato in ambiente chirale. Ogni segnale è separato in due, evidenziando l'esistenza dei due enantiomeri *M* e *P*.

6.4 HPLC ENANTIOSELETTIVO.

Gli enantiomeri sono stati separati tramite HPLC a 21°C utilizzando una colonna enantioselettiva, successivamente è stato registrato lo spettro CD a 10°C per evitare la racemizzazione degli enantiomeri (figura 6.11).

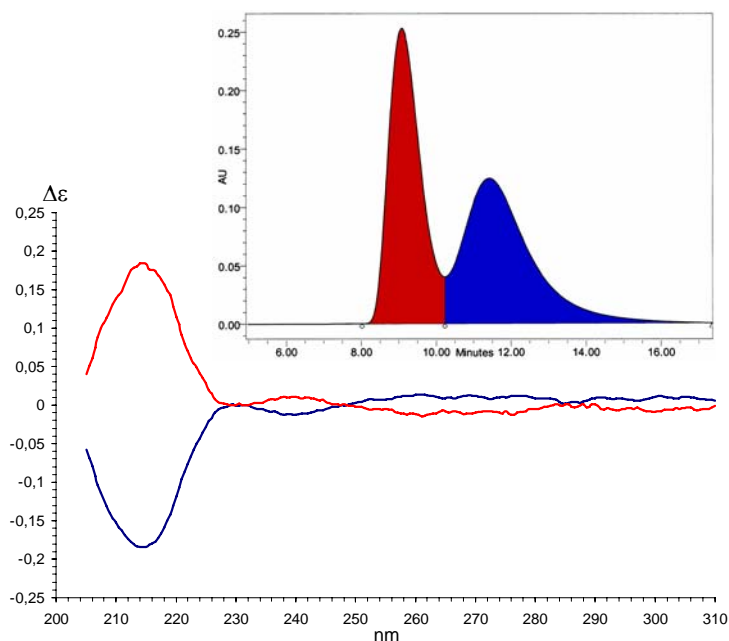


FIGURA 6.11 In alto: risoluzione HPLC dei due enantiomeri del composto **4** a +21°C. In basso: spettro CD (a +10°C) del primo enantiomero eluito (rosso) e del secondo enantiomero (blu) eluito.

Le cinetiche di racemizzazione sono state seguite monitorando la diminuzione dell'altezza del picco HPLC del secondo enantiomero eluito isolato, accompagnato dal simultaneo incremento in altezza del picco del primo enantiomero eluito, fino al raggiungimento della medesima intensità: in questo modo si è ottenuto a 21°C (figura 6.12) un valore per la costante di velocità di $4 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$.

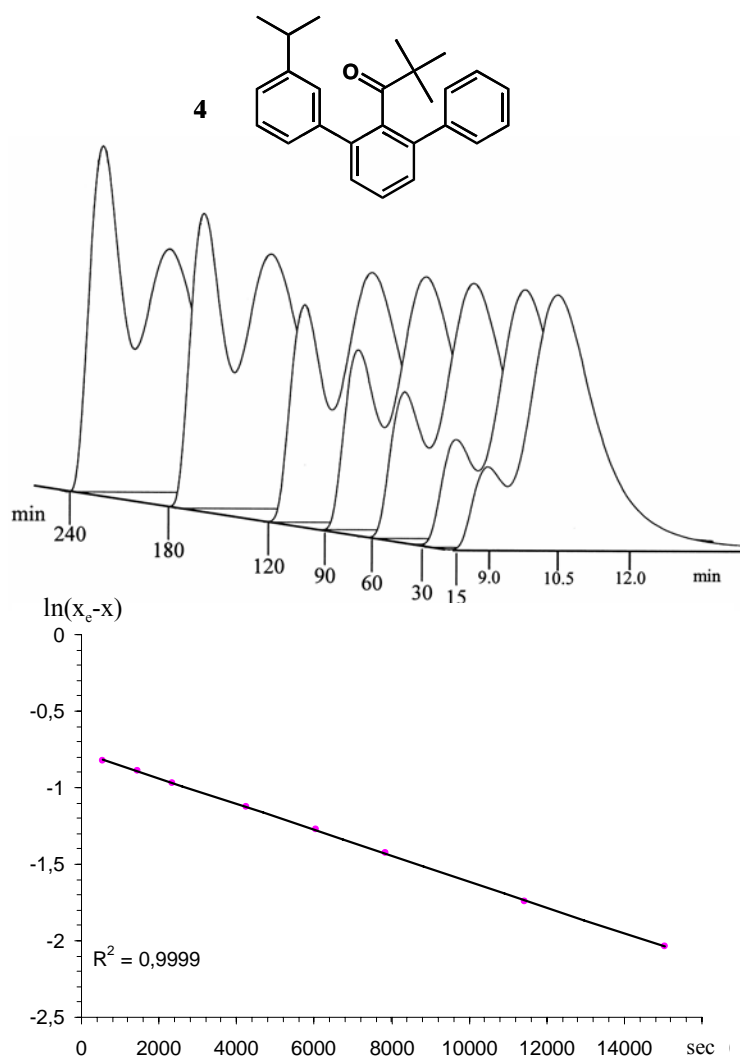


FIGURA 6.12. In alto: traccia HPLC enantioselectiva in funzione del tempo del secondo enantiomero eluito di **4**, registrato a +21 °C. In basso: relazione lineare che fornisce la costante di velocità di $4 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ per il processo di racemizzazione dovuto alla rotazione del legame $t\text{-BuC=O-Ar}$.

Questa costante di velocità permette di ricavare un valore di energia libera di attivazione di $23.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ (Tabella 6.1), che risulta uguale a quella ottenuta *via* NMR per l'analogo derivato **3**.⁷⁹

6.5 PARTE SPERIMENTALE

La **2,6-Dibromobenzaldeide**⁸⁰ e l'**acido 3-isopropil-fenilboronico**⁸¹ sono stati preparati secondo la letteratura. L'**acido fenil-borbonico** impiegato è commerciale.

Preparazione del 1-(2,6-Dibromo-fenil)-2,2-dimetil-propan-1-one. Una soluzione di litio-diisopropilammide è stata preparata in 1h aggiungendo 6.3 mL di *n*-butil-litio (10 mmol, 1.6 M in esano) ad una soluzione di 1.08 g of diisopropilammina (10 mmol in 40 mL di THF anidro) mantenendo il tutto a -5°C . La miscela è stata successivamente trasferita lentamente in una soluzione a -78°C di 1,3-dibromobenzene (1.87 g, 8 mmol in 30 mL di THF anidro). Dopo 1h la sospensione formata è stata trattata con trimetil-acetaldeide (1.72 g, 20 mmol in 10 mL di THF). Trascorsa un'altra ora a -78°C , la miscela è stata riscaldata a temperatura ambiente e spenta con NH_4Cl acquoso. La fase organica estratta con Et_2O e anidrificata su Na_2SO_4 è stata evaporata. Il prodotto tal quale è stato trattato con Piridinio Clorocromato (3.45 g, 16 mmol in 20 mL di CH_2Cl_2) a temperatura ambiente per circa 1h, seguendo la reazione per GC-MS. La sospensione è stata filtrata e purificata per cromatografia su silice (Esano/ Et_2O 10:1). Sono stati ottenuti 2.27 g (7.1 mmol, 88% di resa) di un solido bianco. m.p. $79-80^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS): δ 1.38 (9H, s) 7.08 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.1$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS): δ 28.7 (CH_3), 44.2 (q), 118.1 (q), 130.4 (CH), 131.9 (2CH), 144.0 (q), 211.5 (CO).

Preparazione della 2,6-di-(3-isopropil-fenil)-benzaldeide (1): Sono stati aggiunti, a temperatura ambiente, ad una soluzione di 2,6-dibromobenzaldide (0.264 g, 1 mmol in 6 mL di Benzene), K_2CO_3 (soluzione 2M, 1.25 mL), acido 3-isopropilfenil boronico (0.410 g, 2.5 mmol, sospensione in 6 mL di Etanolo), e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.231 g, 0.2 mmol). La soluzione mantenuta sotto agitazione e a riflusso per 2-3 ore è stata seguita *via* GC-MS. Terminata la reazione sono stati aggiunti CHCl_3 e H_2O , quindi la fase organica è stata estratta e anidrificata (Na_2SO_4). Il grezzo di reazione è stato purificato per cromatografia su silice (Esano/ Et_2O 20:1) per ottenere 0.270 g (0.79 mmol, 79% di resa). I campioni analiticamente puri, sono stati ottenuti tramite HPLC semi-preparativo su una colonna Luna C18(2) ($5\mu\text{m}$, 250×10 mm, 5 mL/min, ACN/ H_2O 95:5 v:v). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS): δ 1.28 (12H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.95 (2H, sett., $J = 6.8$ Hz), 7.17-7.58 (11H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (150.8 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS): δ 24.0 (CH_3),

34.0 (CH), 125.7 (CH), 127.0 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 130.2 (CH), 131.3 (CH), 133.4 (q), 139.6 (q), 144.5 (q), 148.7 (q), 193.8 (CO). HRMS(EI): m/z calc. per C₂₅H₂₆O: 342.19836; trovato 342.19761.

Preparazione del 2,6-di-(3-isopropil-fenil)-acetofenone (2): Ad una soluzione di 2,6-di-(3-isopropil-fenil)-benzaldeide (0.342 g, 1 mmol in 10 mL di THF) mantenuta a -78°C, è stata aggiunta una soluzione di MeLi (1.6 mL, 2.4 mmol in Et₂O). Dopo 1h a -78°C, la miscela è stata riportata a temperatura ambiente, spenta con NH₄Cl acquoso, estratta con Et₂O e anidrificata (Na₂SO₄). Il prodotto è stato successivamente trattato con Piridinio Clorocromato (0.77 g, 3.0 mmol in 10 mL di CH₂Cl₂) a temperatura ambiente per circa 1h monitorando la reazione per GC-MS. La sospensione è stata filtrata su silice e purificata per cromatografia su gel di silice (Esano/Et₂O 10:1) ottenendo 0.310 g (0.87 mmol, 87% di resa) del prodotto. I campioni analiticamente puri sono stati ottenuti tramite HPLC semi-preparativo su una colonna Luna C18(2) (5µm, 250x10 mm, 5 mL/min, ACN/H₂O 95:5 v:v). ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ 1.26 (12H, d, J = 6.9 Hz), 1.86 (3H, s), 2.93 (2H, sett., J = 6.9 Hz), 7.18-7.47 (11H, m). ¹³C-NMR (150.8 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ 23.9 (CH₃), 32.8 (CH₃), 34.0 (CH), 125.7 (CH), 126.4 (CH), 127.4 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 129.0 (CH), 139.4 (q), 140.3 (q), 141.4 (q), 148.9 (q), 206.4 (CO). HRMS(EI): m/z calc. per C₂₆H₂₈O: 356.21402; trovato 356.21358.

Preparazione del 1-[2',6'-di-(3-isopropil-fenil)-fenil]-2,2-dimetil-propan-1-one (3). E' stata aggiunta ad una soluzione di 2,6-di-(3-isopropil-fenil)-benzaldeide (0.342 g, 1 mmol in 10 mL di THF) a -78°C, una soluzione di *t*-Bu-Li (1.7 mL, 2.5 mmol in Pentano). Dopo 1h a -78°C, la soluzione posta sotto agitazione è stata riportata a temperatura ambiente e in seguito spenta con NH₄Cl acquoso. Il prodotto estratto è stato anidrificato (Na₂SO₄) e successivamente trattato con Piridinio Clorocromato (0.77 g, 3.0 mmol in 10 mL di CH₂Cl₂) a temperatura ambiente per circa 1h seguendo la reazione per GC-MS. La sospensione è stata filtrata su silice e purificata per cromatografia su gel di silice (Esano/Et₂O 10:1) per ottenere 0.340 g (0.85 mmol, 85% di resa) del prodotto. I campioni analiticamente puri sono stati ottenuti tramite HPLC semi-preparativo su una colonna Luna C18(2) (5µm, 250x10 mm, 5 mL/min, ACN/H₂O 95:5 v:v). ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ 0.30 (9H, s), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.92 (2H, sett., J = 6.9 Hz), 7.16-7.22 (4H, m), 7.27-7.31

(4H, m), 7.33 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 8.1, 7.3$ Hz). ^{13}C -NMR (150.8 MHz, CDCl_3 , 25°C, TMS): δ 23.9 (CH_3), 24.0 (CH_3), 27.0 (CH_3), 34.1 (CH), 44.2 (q), 125.6 (CH), 127.8 (CH), 127.99 (CH), 128.01 (CH), 128.6 (CH), 129.2 (CH), 138.2 (q), 140.5 (q), 141.0 (q), 148.6 (q), 216.4 (CO). HRMS(EI): m/z calc. per $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}$: 398.26097; trovato 398.26031.

Preparazione del 1-[2'-(3''-isopropil-fenil),6'-fenil]-fenil-2,2-dimetil-propan-1-one

(4). Ad una soluzione di 1-(2,6-Dibromo-fenil)-2,2-dimetil-propan-1-one (0.320 g, 1 mmol, in 6 mL di Benzene) a temperatura ambiente, sono stati aggiunti: K_2CO_3 (soluzione 2M, 1.25 mL), acido-3-isopropilfenilboronico (0.164 g, 1.0 mmol, sospensione in 3 mL di Etanolo), e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.231 g, 0.2 mmol). La reazione è stata agitata e riflussata per 2-3 h monitorandola *via* GC-MS. Dopo successivo raffreddamento a temperatura ambiente, sono stati aggiunti: acido fenilboronico (0.244 g, 2.0 mmol, sospensione in 6 mL di Etanolo), e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.231 g, 0.2 mmol), e la soluzione è stata fatta riflussare per altre 2h. Dopo sono stati aggiunti CHCl_3 e H_2O , la fase organica è stata estratta, anidrificata ed il solvente eliminato a pressione ridotta. Il prodotto è stato pre-purificato su gel di silice (Esano/ Et_2O 20:1) per dare un prodotto contenente il composto voluto assieme al composto **3** e a 1-[2-bromo, 6-(3-isopropil-fenil)]-2,2-dimetil-propan-1-one. Il prodotto **4** analiticamente puro è stato ottenuto con HPLC semi-preparativo su una colonna Luna C18(2) (5 μm , 250x10 mm, 5 mL/min, ACN/ H_2O 95:5 v:v). ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3 , 25°C, TMS): δ 0.31 (9H, s), 1.254 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.270 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.92 (2H, sett., $J = 6.9$ Hz), 7.16-7.22 (4H, m), 7.28-7.38 (7H, m), 7.40-7.42 (2H, m), 7.46 (1H, t, $J = 7.7$ Hz). ^{13}C -NMR (150.8 MHz, CDCl_3 , 25°C, TMS): δ 23.8 (CH_3), 24.0 (CH_3), 27.1 (CH_3), 34.1 (CH), 44.2 (q), 125.7 (CH), 127.5 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.02 (CH), 128.06 (CH), 128.7 (CH), 129.3 (CH), 130.7 (CH), 137.9 (q), 138.3 (q), 140.4 (q), 140.6 (q), 140.9 (q), 148.6 (q), 216.4 (CO). HRMS(EI): m/z calc. per $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}$: 356.21402; trovata 356.21321.

6.6 SPETTROSCOPIA NMR.

Gli spettri sono stati registrati allo spettrometro a 400 e 600 MHz per il ^1H and 100.6 e 150.8 MHz per il ^{13}C . L'assegnazione dei segnali al ^{13}C è stata ottenuta con esperimenti mono e bi-dimensionali (gHSQC⁸² e gHMBC⁷⁴). I campioni utilizzati per registrare gli

spettri NMR a temperature inferiori a -100°C , sono stati preparati collegando i tubi NMR, contenenti il prodotto e un piccolo quantitativo di C_6D_6 , ad una linea in vuoto e condensandoci dentro i gas CHF_2Cl e CHFCl_2 (4:1 v/v) per raffreddamento con azoto liquido. I tubi sono stati successivamente saldati in vuoto ed introdotti nel probe dello spettrometro già pre-raffreddato. Le temperature sono state calibrate sostituendo al campione una precisa termocoppia di Cu/Ni prima delle misurazioni. Gli spettri a bassa temperatura sono stati acquisiti con un dual probe da 5 mm, senza utilizzare lo spinning, con una finestra spettrale di 38000 Hz, un impulso di 4.9 μs e un tempo di delay di 2.0 s. Il disaccoppiamento al protone è stato effettuato con una sequenza standard Waltz-16. Prima della trasformata di Fourier è stata applicata una funzione di allargamento lineare di 1-5 Hz alle FIDs. Sono stati acquisiti da 512 a 1024 scans. L'integrazione dei picchi e la deconvoluzione degli spettri sono stati usati per determinare il rapporto delle intensità. La simulazione degli spettri è stata effettuata con il programma QCPE (DNMR) 6 n° 633, Università dell'Indiana, Bloomington, IN. Gli esperimenti mono-dimensionali EXSY sono stati ottenuti in toluene- d_8 a $+107^{\circ}\text{C}$ con la sequenza DPGSE-NOE⁶³, aumentando il tempo di mixing da 20 ms a 500 ms. Per irradiare selettivamente il doppietto a campo alto dei metili isopropilici è stato impiegato un impulso di 10 Hz di larghezza calcolato mediante refocusing-SNOB shape⁸³ e un impulso di 185 ms.

6.7 CALCOLI.

I calcoli *ab-initio* sono stati effettuati ad un livello B3LYP/6-31G(d) utilizzando il programma Gaussian 03 (è stato impiegato l'algoritmo standard di Berny nella ridondanza interna e nel criterio di convergenza). Le frequenze armoniche di vibrazione sono state calcolate per accertare la natura dei punti stazionari. Per ogni stato fondamentale ottimizzato, l'analisi delle frequenze evidenzia l'assenza di frequenze immaginarie, mentre per ogni stato di transizione mostra la presenza di una sola frequenza immaginaria.

I chemical shifts NMR sono stati ottenuti con il metodo GIAO ad un livello B3LYP/6-311+G(2d,p)//B3LYP/6-31G(d). Il TMS, calcolato allo stesso livello della teoria⁸⁴, è stato usato come valore assoluto di riferimento.

6.8 CARATTERISTICHE HPLC ENANTIOSELETTIVO.

La separazione dei due enantiomeri di **4** è stata ottenuta con una colonna enantio selettiva (Chiralcel OJ-H 250 x 4.6 mm) a 21°C, con un flusso di 0.5 mL/min, utilizzando come eluente Esano/*i*-Pr-OH 98:2 v:v. Il rilevamento UV è stato fissato a 225 nm. Per evitare la racemizzazione, le due frazioni sono state raccolte direttamente in raccoglitori a -20°C.

6.9 SPETTRI CD.

Lo spettro di assorbimento UV/Vis del composto **4** è stato registrato in Esano/*i*-Pr-OH 98:2 a 25°C sulla miscela racemica nella regione spettrale compresa tra i 350-190 nm. E' stata usata una lunghezza di cella di 0.1 cm con una concentrazione del campione **4** di $2.6 \cdot 10^{-3}$ mol L⁻¹. Gli spettri CD sono stati registrati a 10°C con la medesima lunghezza del cammino ottico di 0.1 cm, nell'intervallo 205-310 nm (l'assorbanza dei solventi HPLC ha oscurato la regione spettrale sotto ai 205 nm). I valori riportati di $\Delta\epsilon$ sono espressi in L mol⁻¹cm⁻¹.

APPENDICE A

A1-NOTE GENERALI PER LE REAZIONI.

I solventi commerciali sono stati anidrificati in atmosfera inerte subito prima dell'uso:

- il dietiletere è stato distillato prima su P_2O_5 e poi su Na/benzofenone subito prima dell'uso;
- il tetraidrofurano (THF) è stato distillato per 2 volte su Na/benzofenone, la seconda subito prima dell'uso;
- l'etere di petrolio 40-60 °C è stato distillato su CaH_2 ;
- il cloroformio e il diclorometano sono stati anidrificati su $CaCl_2$ per almeno 2 giorni.

Per la cromatografia sono state utilizzate le seguenti fasi stazionarie:

- TLC: Silica gel 60 F₂₅₄ (Merck);
- cromatografia su silice a pressione atmosferica: silica gel ICN (63-200 mesh);
- cromatografia su TLC preparative: Silica gel 60 Pf₂₅₄ (Merck).

I punti di fusione sono stati misurati con un apparecchio Buchi SMP-20.

Il complesso Gas-Massa utilizzato per seguire le reazioni è composto da un gas cromatografo Hewlett Packard 5980 interfacciato con uno spettrometro di massa Hewlett Packard 5970 operante in impatto elettronico. La colonna utilizzata è una colonna capillare da 15 m e $\varnothing = 0.25$ mm; la fase stazionaria è composta da metil silicone e 5% fenil silicone.

Tutte le reazioni che richiedono condizioni anidre sono state condotte in pressione di gas inerte (N_2) seccato per passaggio successivo attraverso NaOH in pastiglie, $CaCl_2$ e gel di silice con indicatore.

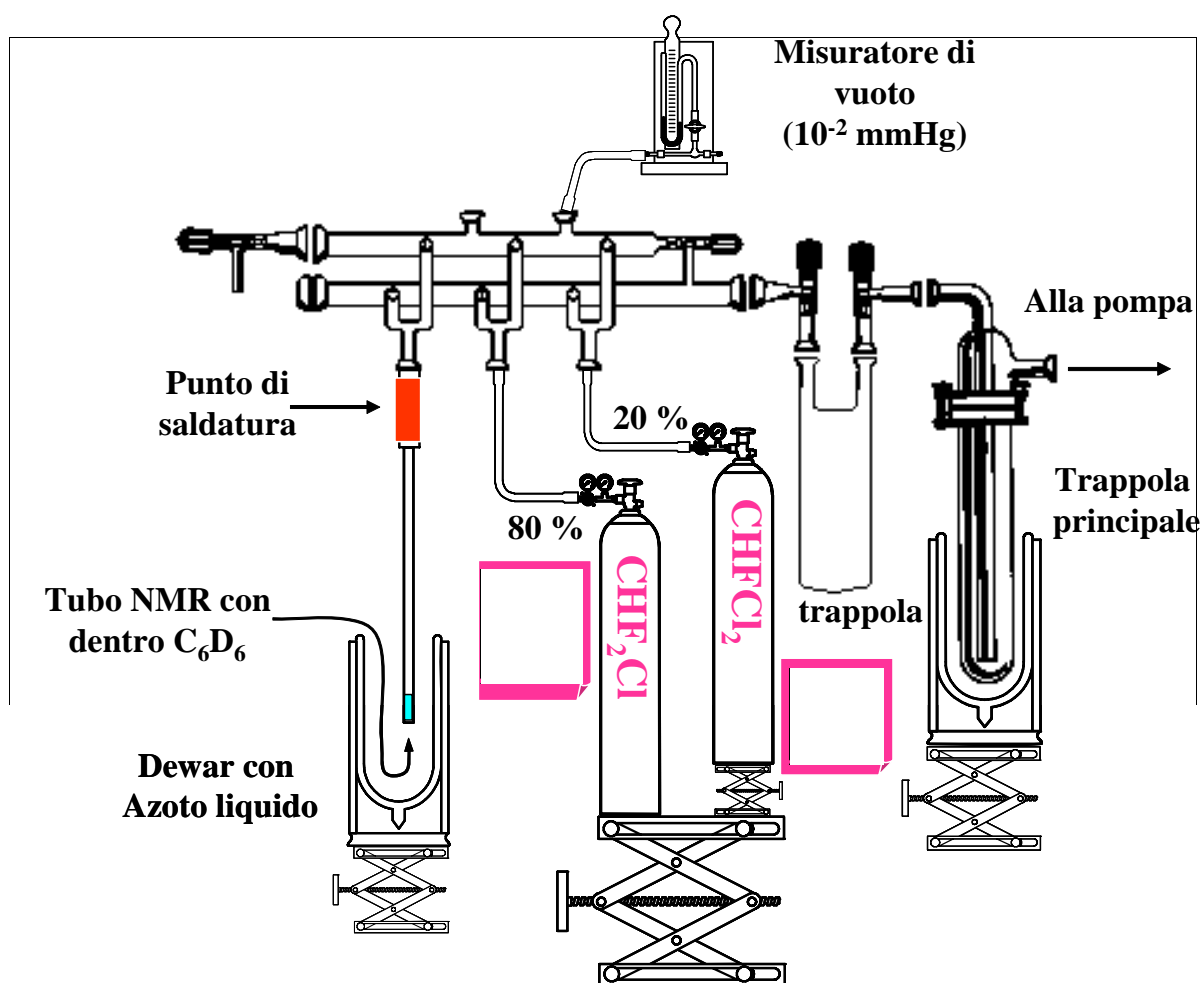
La vetreria impiegata in queste reazioni è stata anidrificata in stufa a 70 °C per almeno 3 ore subito prima dell'uso.

APPENDICE B

B1-MISURAZIONI NMR.

I campioni per le misure a bassa temperatura sono stati preparati collegando ad una linea da vuoto il tubo NMR contenente il composto desiderato disciolto in un po' di solvente deuterato (CDCl_3 , C_6D_6 , CD_2Cl_2 o toluene- d_8), necessario per il 'Lock', e condensandovi dentro i solventi gassosi per mezzo di un bagno ad azoto liquido. Il tubo è stato poi sigillato sotto vuoto e introdotto nel probe pre-raffreddato (con un flusso di azoto raffreddato in uno scambiatore di calore ad azoto liquido) dello spettrometro NMR operante a 400 MHz per ^1H e 100.6 MHz per ^{13}C o 600 MHz per ^1H e 150.8 MHz per ^{13}C . La temperatura interna al probe è stata calibrata sostituendo il campione con una termocoppia Cu/Ni prima delle misurazioni. Le simulazioni delle righe spettrali è stata effettuata utilizzando una versione per PC del programma DNMR-6²³. Il raffreddamento è stato ottenuto per mezzo di un flusso di azoto pre-raffreddato in uno scambiatore di calore immerso in azoto liquido. Quando è stata necessaria, l'assegnazione dei segnali è stata ottenuta mediante sequenze ad impulsi monodimensionali, quali DEPT ed EXSY e bidimensionali, come gCOSY, gHSQC, gHMBC. Gli esperimenti NOE sono stati acquisiti in campioni deossigenati mediante flusso di azoto, presaturando il segnale desiderato per circa 10 secondi, e acquisendo lo spettro a disaccoppiatore spento. Lo spettro differenza è stato ottenuto mediante una sequenza automatica di sottrazione della FID. Per una corretta integrazione dei segnali ^{13}C è stata utilizzata una sequenza con un tempo di 'delay' tra un transiente e l'altro molto lungo, in modo da eliminare il più possibile l'effetto NOE.

B2-Impianto per la preparazione dei campioni NMR sotto pressione.



APPENDICE C

C1-CALIBRAZIONE DELLA TEMPERATURA.

Nella determinazione delle barriere energetiche dei fenomeni NMR dinamici, la misura accurata della temperatura è di fondamentale importanza. Infatti un errore sulla temperatura di ± 2 °C provoca una variazione del ΔG^\ddagger di circa $0.2 \text{ kcal mol}^{-1}$, decisamente più elevata della variazione del ΔG^\ddagger che comporta un errore del 30% sulla costante cinetica, che risulta di appena $0.05 \text{ kcal mol}^{-1}$. In letteratura sono noti alcuni metodi per la calibrazione della temperatura basati sulla variazione dei chemical shifts del metanolo (per le basse temperature) e del glicole etilenico (per le alte temperature). Questi metodi tuttavia non permettono di ottenere dati affidabili al di sotto dei -80 °C. Pertanto per la calibrazione è stata utilizzata una termocoppia Cu/Zn (Modello Comark KX2384T) introdotta in un tubo NMR all'interno del probe e collegata ad un termometro digitale distante dal campo magnetico. Si sono misurati diversi valori di temperatura utilizzando vari solventi all'interno del tubo NMR. Prima di effettuare la misura si lascia stabilizzare la temperatura nel probe per circa 10 minuti. E' stata quindi riportata in un grafico la temperatura reale (T_{reale}) contro quella indicata dal display dello strumento (T_{dial}). Mediante regressione quadratica è stata ottenuta una curva di calibrazione.

Per lo strumento operante alla frequenza di 400 MHz è stata trovata l'equazione di secondo ordine:

$$T_{\text{reale}} = - 0.0001 T_{\text{dial}}^2 + 1.1354 T_{\text{dial}} - 3.5251 \quad \text{da } -150 \text{ a } +25 \text{ °C}$$

Per lo strumento operante alla frequenza di 600 MHz con criostato di pre-raffreddamento è stata trovata l'equazione di secondo ordine:

$$T_{\text{reale}} = - 0.0001 T_{\text{dial}}^2 + 1.1375 T_{\text{dial}} + 7.0194 \quad \text{da } -180 \text{ a } +25 \text{ °C}$$

Per lo strumento operante alla frequenza di 600 MHz è stata trovata l'equazione di secondo ordine:

$$T_{\text{reale}} = -0.0007 T_{\text{dial}}^2 + 0.9188 T_{\text{dial}} + 2.4719 \text{ da } -180 \text{ a } +25 \text{ } ^\circ\text{C}$$

Per temperature superiori i valori di quella reale rispetto a quella impostata nello strumento sono paragonabili. Per valori superiori ai +110 °C la temperatura reale risulta leggermente inferiore, ma la differenza è sempre contenuta all'interno di 1°C.

BIBLIOGRAFIA

-
- ¹ Grilli, S.; Lunazzi, L.; Mazzanti, A.; Casarini, D.; Femoni, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 488.
- ² Grilli, S.; Lunazzi, L.; Mazzanti, A.; Mazzanti, G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 748.
- ³ Casarini, D.; Grilli, S.; Lunazzi, L.; Mazzanti, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2757.
- ⁴ Grilli, S.; Lunazzi, L.; Mazzanti, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5853.
- ⁵ Grilli, S.; Lunazzi, L.; Mazzanti, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4444.
- ⁶ (a) Mislow, K. *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 26. (b) Mislow, K. *Chemtracts: Org. Chem.* **1989**, *2*, 151. (c) Iwamura, H.; Mislow, K. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 175. (d) Glaser, R. in *Acyclic Organonitrogen Stereodynamics* (Eds.: Lambert, J.B.; Takeuchi, J.), VCH, New York, **1992**, Capitolo 4, p. 123. (e) Rappoport, Z.; Biali, S.E. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 307.
- ⁷ (a) Gust, D.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1535. (b) Finocchiaro, P.; Gust, D.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3198. (c) Finocchiaro, P.; Gust, D.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3205. (d) Biali, S.E.; Rappoport, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 477. (e) Biali, S.E.; Rappoport, Z.; Mannschreck, A.; Pustet, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1989**, *28*, 199. (f) Rochlin, E.; Rappoport, Z.; Kastner, F.; Pustet, N.; Mannschreck, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8840. (g) Rochlin, E.; Rappoport, Z. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 216.
- ⁸ (a) Mislow, K.; Raban, M. *Top. Stereochem.* **1967**, *1*, 1. (b) Jennings, W.B. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 307. (c) Eliel, E.L. *J. Chem. Ed.* **1980**, *57*, 52.
- ⁹ Gaussian 03, Revision C.02, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A.; Vreven, Jr. T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Knox, X. Li, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.;

Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, L.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; and Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

¹⁰ Eentro gli errori sperimentali (± 0.15 kcal mol⁻¹) i valori del ΔG^\ddagger sono risultati indipendenti dalla temperatura, come spesso è stato osservato nei processi conformazionali, vedi: Hoogosian, S.; Bushweller, C.H.; Anderson, W.G.; Kigsley, G. *J. Phys. Chem.* **1976**, *80*, 643; Lunazzi, L.; Cerioni, G.; Ingold, K.U. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7484; Bernardi, F.; Lunazzi, L.; Zanirato, P.; Cerioni, G. *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 1337; Lunazzi, L.; Magagnoli, C.; Guerra, M.; Macciantelli, D. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3031; Cremonini, M.A.; Lunazzi, L.; Placucci, G.; Okazaki, R.; Yamamoto, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2915; Anderson, J. E.; Tocher, D. A.; Casarini, D.; Lunazzi, L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1731; Borghi, R.; Lunazzi, L.; Placucci, G.; Cerioni, G.; Foresti, E.; Plumitallo, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4924.

¹¹ Un caso analogo è stato osservato nel tetrabenzilmetano, C(CH₂Ph)₄ (vedi: Grilli, S.; Lunazzi, L.; Mazzanti, A.; Pinamonti, M.; Anderson, J. E.; Ramana, C.V.; Koranne, P. S.; Gurjar, M. K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6387).

¹² (a) Mislow, K. *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 26. (b) Mislow, K. *Chemtracts: Org. Chem.* **1989**, *2*, 151. (c) Iwamura, H.; Mislow, K. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 175. (d) Gust, D.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1535. (e) Finocchiaro, P.; Gust, D.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3198. (f) Finocchiaro, P.; Gust, D.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3205.

¹³ (a) Glaser, R. in *Acyclic Organonitrogen Stereodynamics* (Eds.: Lambert, J. B.; Takeuchi, J.), VCH, New York, **1992**, capitolo 4, p. 123. (b) Rappoport, Z.; Biali, S. E. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 307. (c) Nugiel, D. A.; Biali, S. E.; Rappoport, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3357 (d) Nugiel, D. A.; Biali, S. E.; Rappoport, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8181. (e) Biali, S. E.; Nugiel, D. A.; Rappoport, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 846 (f) Biali, S.E.; Rappoport, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 477. (g) Biali, S. E.; Rappoport, Z.; Mannschreck, A.; Pustet, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1989**, *28*, 199. (h) Lam, W.Y.; Martin, J .C. *J.Org.Chem.* **1981**, *46*, 4458. (i) Clayden, J.; Pink, J. H. *Angew. Chem. Int. Ed* **1998**, *37*, 1937. (k) Bragg, A. A.; Clayden, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3351. (l) Sedo, J.; Ventosa, N.; Molins, M.A.; Pons, M.; Rovira, C.; Veciana, J. *J. Org.Chem.* **2001**, *66*, 1579.

¹⁴ Campo di forze MMFF, PC Model v 7.5, Serena Software, Bloomington, IN.

¹⁵ Questi conformeri possono essere anche classificati sulla base dei valori del segno dell'angolo diedro, C2-C1-S-C1' (θ) e C2'-C1'-S-C1 (φ) indicati nello schema 1.6. Nel caso del solfuro **3** i valori di questi angoli (calcolati con la MM) sono: $\theta = +70^\circ$, $\varphi = -130^\circ$ per il conformero C_1 e $\theta = -130^\circ$, $\varphi = +70^\circ$ per la propria forma identica (omomera): in figura 1.6 sono identificati dai diamanti vuoti. Gli angoli $\theta = +130^\circ$, $\varphi = -70^\circ$ corrispondono all'enantiomero \underline{C}_1 e $\theta = -70^\circ$, $\varphi = +130^\circ$ alla sua forma omomera: in figura 1.6 sono identificati dai diamanti pieni. Gli angoli per il C_2 -*sin*, rappresentati da un cerchio vuoto in figura 1.6 sono $\theta = \varphi = +115^\circ$ (l'enantiomero \underline{C}_2 -*sin* ha $\theta = \varphi = -115^\circ$ ed è identificato dal cerchio pieno). Gli angoli per C_2 -*anti*, identificati da un triangolo vuoto di figura 1.6 sono $\theta = \varphi = +65^\circ$ (l'enantiomero \underline{C}_2 -*anti* ha $\theta = \varphi = -65^\circ$ ed è identificato da un triangolo pieno).

¹⁶ Questo movimento non può derivare dalla rotazione lenta Ar-Prⁱ, dato che la barriera corrispondente è troppa bassa per produrre segnali separati all'NMR a qualsiasi temperatura in fase liquida. L'anisocronicità dei segnali metilici deve essere pertanto una conseguenza della dissimetria molecolare (vedi: Kessler, H.; Rieker, A.; Rundel, W. *Chem.Comm.* **1968**, 475).

¹⁷ Lo stesso tipo di interconversione dovrebbe avvenire per lo stato di transizione TS-B dello schema 1.7, ma i calcoli mostrano che l'energia corrispondente (tabella 1.2) è maggiore di quella dello stato di transizione TS-A, tanto da considerare il processo di rotazione non permesso. Per questo motivo questo cammino di stereomutazione non è indicato in figura 1.6 mentre sono mostrate solo le posizioni corrispondenti agli stati di transizione TS-B/TS-B' (croci marroni).

¹⁸ Sopra i -174°C la situazione di **1** diviene analoga, per esempio, a quella del $(\text{Me}_2\text{CH})_2\text{CO}$, dove i gruppi metilici sono enantiotopici e mostrano, pertanto, nello spettro NMR al ^{13}C , una linea singola perché il piano di simmetria molecolare è coincidente con il piano locale di simmetria dei sostituenti isopropilici.

¹⁹ Jog, P.V.; Brown, R.E.; Bates, D.K. *J.Org.Chem.* **2003**, *68*, 8240.

²⁰ Casarini, D.; Lunazzi, L.; Mazzanti, A.; Mercandelli, P.; Sironi, A. *J.Org.Chem.* **2004**, *69*, 3574.

²¹ Campo di forze MM3, PC Model v 7.5, Serena Software, Bloomington, IN.

²² Gaussian 03, Revision C.02, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A.; Vreven, Jr. T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Knox, X.; Li, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, L.; Martin, R.

L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

²³ QCPE program n° 633, Indiana University, Bloomington, IN, USA.

²⁴ Christie, G. H.; Kenner, J. *J. Chem. Soc.*, **1922**, 121, 964.

²⁵ Kuhn, R. in *Stereochemie*, Freudenberg, H., Ed.; Franz Deutike: Leipzig-Wien, 1933, pp 803-824.

²⁶ Adams, R.; Yuan, H. C. *Chem. Rev.*, **1933**, 12, 261.

²⁷ Oki, M. *Top. Stereochem.* **1983**, 14, 1.

²⁸ Nei lavori recenti, i risultati sono stati discussi in termini di tempo di mezza vita per la racemizzazione, piuttosto che di barriere di rotazione attorno al legame centrale del difenile.

²⁹ (a) Shriner, R. L.; Adams, R. *Optical Isomerism* in Gilman, H. *Organic Chemistry*, 2nd Edn.; Wiley: New York, 1943; pp. 343. (b) Westheimer, F. H. *Calculation of the Magnitude of Steric Effects* in *Steric Effects in Organic Chemistry*; Newman, M. S. Ed.; Wiley: New York, 1956; capitolo 12. (c) Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: New York, 1994; sezione 14.5.

³⁰ (a) Meyer, W. L.; Meyer, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2170. b) Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1970**, 9, 219 c) Oki, M.; Akashi, K.; Yamamoto, G.; Iwamura H. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1971**, 44, 1683 (d) House, H. O.; Campbell, W. J.; Gall, M. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1815. (e) Colebrook, L. D.; Jahnke, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4687. (f) Oki, M.; Yamamoto, G. *Bull. Chem. Soc. Japan.* **1971**, 44, 266.

³¹ Bott, G.; Field, L. D.; Sternhell, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5618.

³² Katon, J. E.; Lippincott, E. R. *Spectrochim. Acta* **1959**, 19, 627, con una correzione sulla temperatura come descritto.

³³ Le mutarotazioni di un sale solfato di canfora di un difenile con un singolo sostituito in *orto* sono state riportate molto tempo fa in un lavoro di Lesslie, M. S.; Turner, E. E. *J. Chem. Soc.* **1933**, 1588, ma non sono state quantificate.

³⁴ (a) Una stima preliminare di questo lavoro (composti **2a-2d**) è stata fatta in un lavoro di Lunazzi, L.; Mazzanti, A.; Minzoni, M.; Anderson, J. E. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1291. (b) I valori di ΔG^\ddagger riportati nella referenza 34(a) sono stati ottenuti dalle velocità di interscambio tra gli atropoisomeri *cis* e *trans*, tale interconversione può avvenire dalla rotazione di uno dei due arili terminali. Il confronto con i composti di tipo **1** necessita invece l'utilizzo della costante di velocità di rotazione di uno solo dei gruppi arilici. Pertanto i valori che devono essere usati nel caso del confronto tra i composti **2a-2d** con **1a-1d** sono $4.575T\text{Log}2 = 0.2-0.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ più alti di quelli riportati nella ref. 34(a) (rispettivamente: 7.0, 8.1, 10.2, 15.0 kcal mol⁻¹ per i composti da **2a** a **2d**).

³⁵ Quando in ogni anello è presente un sostituito in *orto*, la conformazione dello stato fondamentale è attesa essere prossima all'ortogonalità ($\tau = 90^\circ$) tranne per il caso in cui i due sostituenti sono fluori.

³⁶ Grein, F. *J. Phys. Chem. A* **2002**, 106, 3823.

³⁷ Schaefer, T.; Sebastian, R.; Penner, G. H. *Canad. J. Chem.* **1988**, 66, 1495.

³⁸ (a) Allinger, N.L.; Yuh, Y.H.; Lii, J.-H. *J. Am. Chem.Soc.*, **1989**, 111, 8551, 8566, 8576. (b) Allinger, N. L.; Li, F.; Yan, L.; Tai, J.C. *J. Comput.Chem.* **1990**, 11, 868.

³⁹ Qiao, X.; Padula, M. A.; Ho, D. M.; Vogelaar, N. J.; Schutt, C. E.; Pascal, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 741. Questo lavoro riporta due esempi di strutture per difenili distorti: octafenilnaftalene e decafenilantracene.

⁴⁰ Anderson, J. E.; Doecke, C. W.; Pearson, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1976**, 336.

⁴¹ Nilsson, B.; Martinson, P.; Olsson, K.; Carter, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 3190.

⁴² Wolf, C.; Hochmuth, D. H.; Konig, W. A.; Roussel, C. *Liebig's Ann.* **1996**, 357

-
- ⁴³ Allerhand, A; Gutowsky, H. S.; Jonas, J.; Meinzer, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3185.
- ⁴⁴ Hall, D. M; Harris, M. M.; *J. Chem. Soc.* **1960**, 490.
- ⁴⁵ (a) Lesslie, M. S.; Mayer, U. J. H. *J. Chem. Soc.* **1961**, 611. (b) Cheung King Ling, C; Harris, M. M. *J. Chem. Soc.* **1964**, 1825.
- ⁴⁶ Stoughton, R. W.; Adams, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 4426
- ⁴⁷ Gallo, R.; Roussel, C.; Berg, U. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1988**, *43*, 173.
- ⁴⁸ Hou, Y; Meyers, C. Y. *J. Org. Chem* **2004**, *69*, 1186.
- ⁴⁹ Strubell, W. *Chem. Techn.* **1957**, *9*, 597.
- ⁵⁰ Wilker, W.; Leibfritz, D.; Kerssebaum, R.; Bermel, W. *Magn. Reson. Chem.* **1993**, *31*, 287.
- ⁵¹ Whitaker, C. M.; McMahon, R. J. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 1081.
- ⁵² (a) Grilli, S.; Lunazzi, L.; Mazzanti, A.; Pinamonti, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5733. (b) Grilli, S.; Lunazzi, L.; Mazzanti, A.; Pinamonti, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4451.
- ⁵³ Anche nel caso del composto **2** (R = Et) e **3** (R = *i*-Pr) i quattro rotameri hanno la stessa energia calcolata, con una differenza compresa tra 0.03 e 0.04 kcal mol⁻¹. Gli angoli diedri tra gli anelli aromatici sono risultati di 64° per i quattro rotameri di **2** e 60° per quelli di **3**.
- ⁵⁴ (a) Baas, J.M.A.; van der Toorn, J.M.; Wepster, B.M. *Recl. Trav.Chim. Pays-Bas* **1974**, *32*, 133. (b) Lyttle, M. H.; Streitwieser Jr., A.; Kluttz, R. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3232. (c) Nishio, M., Hirota, M. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7201.
- ⁵⁵ (a) Anderson, J. E.; Pearson, H.; Rawson, D. J. *Chem. Commun.* **1973**, 95. (b) Anderson, J. E.; Pearson, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1977**, 699. (c) Anderson, J. E.; Bru-Capdeville, V.; Kirsch, P. A.; Lomas, J. S. *Chem. Commun.* **1994**, 1077. (d) Marzabadi, C.H.; Anderson, J. E.; Gonzalez-Outeirino, J.; Gaffney, P. R. J.; White, C. G. H.; Tocher, D. A.; Todaro, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15163.

⁵⁶ (a) Carter, R. E.; Nilsson, B.; Olsson, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6155. (b) Carter, E. R.; Stilbs, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7515.

⁵⁷ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

⁵⁸ Harada, K.; Hart, H.; Du, C.-J. F. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5524-5528.

⁵⁹ Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: New York, NY, 1994; p 97 and 601).

⁶⁰ *Landolt-Bornstein*, Band II, Teil 6; Springer-Verlag: Berlin, Germany, 1959.

⁶¹ In particolare, gli angoli di torsione dei sostituenti nelle posizioni *meta* e *para* all'anello che ruota, cambiano per meno di 5° e quello in posizione *orto* per meno di 20°. Per un articolo più recente sui meccanismi dei rotori molecolari vedi: Kottas, G.S.; Clarke, L.I.; Horinek, D.; Michl, J. *Chem. Rev.* 2005, *105*, 1281-1376.

⁶² Mitchell, R.H.; Yan, J.S.H. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 2584

-
- ⁶³ (a) Stott, K.; Stonehouse, J.; Keeler, J.; Hwand, T.-L.; Shaka, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4199. (b) Stott, K.; Keeler, J.; Van, Q. N.; Shaka, A. J. *J. Magn. Resonance* **1997**, *125*, 302. (c) Van, Q. N.; Smith, E. M.; Shaka, A. J. *J. Magn. Resonance* **1999**, *141*, 191. (d) See also: Claridge, T.D.W. *High Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*; Pergamon: Amsterdam, 1999.
- ⁶⁴ (a) Lunazzi, L.; Mazzanti, A.; Minzoni, M.; Anderson, J. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1291-1294. (b) Mazzanti, A.; Lunazzi, L.; Minzoni, M.; Anderson, J. E. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5474-5481.
- ⁶⁵ Leroux, F. *ChemBioChem.* **2004**, *5*, 644-649.
- ⁶⁶ (a) Mislow, K.; Raban, M. *Top. Stereochem.* **1967**, *1*, 1-38. (b) Jennings, W. B. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 307-322. (c) Eliel, E. L. *J. Chem. Ed.* **1980**, *57*, 52-55.
- ⁶⁷ Drakenberg, T.; Jost, R.; Sommer, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1975**, 1682-1684. Drakenberg, T.; Sommer, J.; Jost, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1980**, 363-369.
- ⁶⁸ Lunazzi, L.; Ticca, A.; Macciantelli, D.; Spunta, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1976**, 1121-1126.
- ⁶⁹ (a) Anet, F.A.L.; Ahmad, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 119-120. (b) Drakenberg, T.; Jost, R.; Sommer, J. *Chem. Comm.* **1974**, 1011-1012. (c) Lunazzi, L.; Macciantelli, D.; Boicelli, A.C. *Tetrahedron Letters* **1975**, 1205-1206.
- ⁷⁰ Grilli, S.; Lunazzi, L.; Mazzanti, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5853-5858. Jog, P.V.; Brown, R.E.; Bates, D.K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8240-8243. Casarini, D.; Grilli, S.; Lunazzi, L.; Mazzanti, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 345-351. Casarini, D.; Lunazzi, L.; Mazzanti, A.; Mercandelli, P.; Sironi, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3574-3577.
- ⁷¹ Celebre, G.; De Luca, G.; Longeri, M.; Pileio, G.; Emsley, J.W. *J. Chem. Phys.* **2004**, *120*, 7075-7084.
- ⁷² Cochran, J.C.; Hagen, K.; Paulen, G.; Shen, Q.; Tom, S.; Traetteberg, M.; Wells, C. *J. Mol. Struct.* **1997**, *413-414*, 313-326.

⁷³ Questa barriera è simile a quella misurata per **2** dato che MeC=O devia dalla coplanarità con l'anello fenilico (24° secondo i nostri calcoli ab-initio per il composto **2**) essenzialmente come la funzionalità C=CH₂. I due gruppi esercitano sulla rotazione Ar-Ar lo stesso effetto sterico

⁷⁴ Hurd, R. E.; John, B. K. *J. Magn. Reson.* **1991**, *91*, 648

⁷⁵ L'analisi della distribuzione della popolazione dovrebbe essere fatta tenendo presente l'entropia di mixing, vedi Eliel, L. E.; Wilen, S. H.; *Stereochemistry of Organic Compounds*; John Wiley and Sons: New York, 1994; p. 97 e 601, e Collet, A. in *Problems and Wonders of Chiral Molecules*, Simonyi, M., Ed.; Akadémiai Kiadó: Budapest, 1990, p 93). L'energia calcolata (0.08 kcal mol⁻¹) del conformero chirale *trans* è diminuita di RTln2 (0.175 kcal mol⁻¹ a -146°C), diventando, quindi, 0.08-0.175 = -0.095 kcal mol⁻¹. Sulla base di queste correzioni, i valori calcolati delle energie relative dei tre conformeri (0, 0.16 e 0.08 kcal mol⁻¹) diventano rispettivamente per il *cis (sin)*, il *cis (anti)* e il *trans* 0.095, 0.255 e 0 kcal mol⁻¹. Questi valori corrispondono a popolazioni teoriche di 33%, 18% e 49%, un andamento parallelo a quello sperimentale di 32%, 10%, e 58%.

⁷⁶ Neanche a +130°C (in tetracloroetano-*d*₂ come solvente) si è potuto determinare un'apprezzabile allargamento al ¹H dei segnali dei metili isopropilici di **3**, questo ci ha suggerito che la barriera di rotazione di *t*-BuC(O)-Ar doveva essere maggiore di 22.5 kcal mol⁻¹. Visto che in questo caso la costante di velocità è sicuramente minore di 5 s⁻¹, il ΔG[‡] dovrebbe essere maggiore di 22.5 kcal mol⁻¹.

⁷⁷ È stato utilizzato un eccesso molare (60:1) di *R*-(-)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanolo enantiopuro (Pirkle, W. H.; Sikkenga, D. L.; Pavlin, M. S. *J. Org. Chem* **1977**, *42*, 384).

⁷⁸ Lo spettro NMR a bassa temperatura di **4** mostra che l'interconversione tra il conformero *sin* (65%) e l'*anti* (35%) ha una barriera di (9.5 ± 0.2 kcal mol⁻¹) simile, entro l'errore sperimentale, a quella del composto **3**. Nuovamente i calcoli prevedono che il conformero con la struttura meno ingombrata *sin* sia più stabile di 0.1 kcal mol⁻¹ rispetto all'*anti*.

⁷⁹ La similitudine tra i due valori di ΔG^\ddagger misurati a temperature diverse come +21°C e +107 °C (per i due composti simili **4** e **3**) supporta la considerazione che il termine ΔS^\ddagger è trascurabile nella maggioranza dei processi conformazionali.

⁸⁰ Lulinski, S.; Serwatowski, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5384.

⁸¹ Mazzanti, A; Lunazzi, L.; Minzoni, M.; Anderson, J. E. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5474.

⁸² Bradley, S. A.; Krishnamurthy, K. *Magn. Res. Chem.* **2005**, *43*, 117. Willker, W.; Leibfritz, D.; Kerssebaum, R.; Bermel, W. *Magn. Res. Chem.* **1993**, *31*, 287.

⁸³ Kupče, E.; Boyd, J.; Campbell, I. D. *J. Magn. Reson. Series B*, **1995**, *106*, 300.

⁸⁴ Foresman, J.B.; Frisch A.E. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, 2nd edition, (errata corrige); Gaussian Inc.: Wallingford, CT, 1996.