



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE

Scuola di  
Scienze Matematiche,  
Fisiche e Naturali

Corso di Laurea in Chimica  
Curriculum Scienze Chimiche

# Reazione Brandi: un'indagine computazionale

## Brandi reaction: a computational study

**Relatore:**

Gianni Cardini

**Correlatore:**

Riccardo Chelli

**Candidato:**

Lorenzo Briccolani Bandini

Anno Accademico 2015-16



# Indice

<b>Introduzione</b>	<b>1</b>
<b>1 Cenni di teoria</b>	<b>4</b>
1.1 Teoria del funzionale densità . . . . .	4
1.2 Coordinata intrinseca di reazione IRC . . . . .	7
1.3 Teoria statistica della velocità di reazione . . . . .	7
<b>2 Risultati e discussione</b>	<b>10</b>
2.1 Le molecole studiate: struttura e nomenclatura . . . . .	10
2.2 Isossazolidina . . . . .	13
2.2.1 Caratterizzazione dei punti stazionari . . . . .	13
2.2.2 Descrizione del profilo di minima energia . . . . .	14
2.3 Isossazolidina sostituita con gruppi elettron donatori . . . . .	15
2.3.1 Me-biciclo . . . . .	17
2.3.2 Me-Me-biciclo . . . . .	18
2.4 Isossazolidine sostituite . . . . .	21
2.4.1 Me-Cooet-Biciclo . . . . .	22
2.4.2 Me-CooH-Biciclo . . . . .	25
2.5 Costanti cinetiche dei sistemi basati sull'isossazolidina spirofusa . . . . .	25
2.6 Isossazolo-[2,3-a]piridina . . . . .	26
2.7 Pirrolo[1,2-b]isossazolo . . . . .	27
2.8 Sistemi Pirrolo[1,2-b]isossazolo sostituiti . . . . .	32
2.8.1 Me-55 . . . . .	34
2.8.2 Coome-55 . . . . .	36
2.9 Costanti cinetiche dei sistemi basati sul pirrolo[1,2-b]isossazolo . . . . .	39
<b>3 Conclusioni</b>	<b>43</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>45</b>

# Elenco delle figure

1	<i>Spiro-ciclopropano-1,5'-isossazolidina</i> . . . . .	1
2	<i>Tetra-idropiridone</i> . . . . .	1
3	Possibili cammini di reazione (la figura è stata presa dall'articolo di Fabian [5]) . . . . .	2
4	Confronto tra metodo <b>B3LYP</b> e <b>UB3LYP</b> del sistema isossazolo-[2,3-a]piridina con base 6-31G(d,p), in ascissa è riportata la distanza N-O . . . . .	3
1.1	Profilo di energia di una reazione chimica in funzione della coordinata di reazione. . . . .	8
2.1	<i>Biciclo UB3LYP/6-31G(d,p) GS</i> . . . . .	13
2.2	<i>Biciclo 6-31G(d,p) TS</i> . . . . .	14
2.3	<i>Biciclo 6-31G(d,p) Int<sub>1</sub></i> . . . . .	14
2.4	<i>Biciclo UB3LYP/6-31G(d,p)</i> . . . . .	15
2.5	<i>Me-Biciclo 6-31G(d,p) GS</i> . . . . .	16
2.6	<i>Me-Me-Biciclo 6-31G(d,p) GS</i> . . . . .	16
2.7	<i>Me-Biciclo scansione vincolata UB3LYP/6-31G(d,p)</i> . . . . .	17
2.8	<i>Me-Me-Biciclo pofili di reazione UB3LYP/6-31G(d,p)</i> . . . . .	19
2.9	<i>Profilo 57 UB3LYP/6-31G(d,p)</i> . . . . .	20
2.10	<i>Prodotto profilo 57 UB3LYP/6-31G(d,p)</i> . . . . .	20
2.11	<i>Profilo 5-8 6-31G(d,p) GS</i> . . . . .	20
2.12	<i>Int 5-8 6-31G(d,p) GS</i> . . . . .	20
2.13	<i>Me-CooH-Biciclo 6-31G(d,p) GS</i> . . . . .	22
2.14	<i>Me-Cooet-Biciclo 6-31G(d,p) GS</i> . . . . .	22
2.15	<i>Me-Cooet-Biciclo pofilo di reazione UB3LYP/6-31G(d,p)</i> . . . . .	23
2.16	<i>Prodotto UB3LYP/6-31G(d,p)</i> . . . . .	23
2.17	<i>Me-CooH-Biciclo 6-31G(d,p) GS</i> . . . . .	24
2.18	<i>Prodotto 6-31G(d,p) GS</i> . . . . .	24
2.19	<i>Me-CooH-Biciclo profilo di reazione UB3LYP/6-31G(d,p)</i> . . . . .	25
2.20	$300K \leq T(K) \leq 800K$ . . . . .	26
2.21	$600K \leq T(K) \leq 800K$ . . . . .	27
2.22	<i>Cis-6-5 6-31G(d,p) GS</i> . . . . .	28
2.23	<i>Trans-6-5 6-31G(d,p) GS</i> . . . . .	28
2.24	<i>Profili di reazione del sistema 6-5</i> . . . . .	29
2.25	<i>Prodotto UB3LYP/6-31G(d,p) GS</i> . . . . .	29
2.26	<i>Molecola 55 6-31G(d,p) "cis"</i> . . . . .	30
2.27	<i>Molecola 55 6-31G(d,p) "trans"</i> . . . . .	30
2.28	<i>Profilo di reazione sistema 55</i> . . . . .	31
2.29	<i>Profilo 57</i> . . . . .	31

2.30	Prodotto UB3LYP/6-31G(d,p)	32
2.31	Centroidi degli orbitali di Boys dello stato di transizione $TS_{57}$ UB3LYP/6-31G(d,p)	33
2.32	Profilo 56	33
2.33	Molecola Me-55, 6-31G(d,p)	35
2.34	Molecola Coome-55, 6-31G(d,p)	35
2.35	Profilo di reazione molecola Me-55	35
2.36	Profilo 56	36
2.37	Profilo 57	37
2.38	Prodotto 56, 6-31G(d,p)	37
2.39	Prodotto 57, 6-31G(d,p)	37
2.40	Molecola Coome-55 conf. A	39
2.41	Molecola Coome-55 conf. B	39
2.42	Profilo Coome-55 UB3LYP/6-311++G(d,p)	39
2.43	Prodotto UB3LYP/6311++G(d,p)	40
2.44	Grafico delle costanti cinetiche	41
2.45	Grafico delle costanti cinetiche $600K \leq T(K) \leq 800K$	42
2.46	Contributo della $Q_{vib}$ a $\mathbf{k}$	42
2.47	Contributo della $Q_{el}$ a $\mathbf{k}$	42

# Elenco delle tabelle

2.1	Nomenclatura molecole . . . . .	11
2.2	Nomenclatura molecole . . . . .	12
2.3	Valori dei punti stazionari per il sistema Biciclo (UB3LYP/6-31G(d,p) , $E_0=-$ 325.836298403 [A.U.] . . . . .	16
2.4	Valori dei punti stazionari per il sistema Me-biciclo (UB3LYP) . . . . .	18
2.5	Valori dei punti stazionari de sistema Me-Me-biciclo (UB3LYP/6-31G(d,p)), $E_0= -404.465756580$ [A.U.] . . . . .	21
2.6	Valori punti stazionari per il sistema Me-Cooet-biciclo (UB3LYP/6-31G(d,p)), $E_0= -632.344952771$ [A.U.] . . . . .	24
2.7	Valori dei punti stazionari per il sistema 65 (UB3LYP/6-31G(d,p)), $E_0=-$ 481.894941105 [A.U.] . . . . .	28
2.8	Valori dei punti stazionari per il sistema 55 (UB3LYP/6-31G(d,p)), $E_0=-$ 442.572144547 [A.U.] . . . . .	34
2.9	Valori dei punti stazionari per il sistema Me-55 (UB3LYP/6-31G(d,p), $E_0=-$ 481.889571138 [A.U.] . . . . .	38
2.10	Valori dei punti stazionari per il sistema Coome-55 (UB3LYP/6-311++G(d,p)), $E_0=-670.614795202$ [A.U.] . . . . .	40

# Introduzione

Metodi di chimica computazionale che si basano su principi primi, come ad esempio Hartree-Fock o la teoria del funzionale densità, consentono non solo la determinazione di proprietà strutturali, dinamiche e spettroscopiche di molecole ma anche di ottenere utili informazioni sui processi che avvengono nel corso di reazioni chimiche. Lo studio ab initio [1, 2, 3] del profilo di minima energia di una reazione chimica permette di descrivere il meccanismo di reazione, cioè l'insieme di processi elementari che portano alla formazione di un certo prodotto, mediante la formazione e rottura di legami chimici. Il profilo di reazione permette di caratterizzare la geometria, la struttura elettronica e le energie di ogni punto stazionario (stati di transizione e intermedi chimici). Dalle proprietà degli stati stazionari è possibile, mediante la meccanica statistica, calcolare le funzioni di partizione e da questi stimare, oltre alle proprietà termodinamiche, le costanti cinetiche.

Esaminando in particolare la reazione Brandi [4] sono necessarie due considerazioni: la prima è che il profilo di reazione risulta estremamente complesso (ad oggi non esiste una descrizione dettagliata di tutti i punti singolari) la seconda considerazione è che le rese di reazione anche in condizioni spinte sono relativamente basse (dal 22% al 60%). In questo ambito uno studio del profilo di minima energia può risultare particolarmente utile per definire le condizioni ottimali di reazione.

In questo studio siamo partiti da quanto riportato negli articoli relativi al ciclopropano-1-5'-isossazolidina [4] per quanto concerne la parte sperimentale e il lavoro di Jürgen Fabian [5] per quanto riguarda l'approccio computazionale. La reazione Brandi, facendo riferimento agli articoli sopra citati, consiste nel riarrangiamento per via termica di uno spiro (Fig. 1) prodotto da una reazione di cicloaddizione 1-3 dipolare, in un tetra-idropiridone (Fig. 2). La peculiarità delle iso-ossazolidine [1,2-N-O-eterocicli saturi a cinque termini] generalmente è quella di presentare una discreta stabilità termica. Tuttavia la presenza del ciclopropano in posizione 5', per effetto termico, determina un'espansione dell'eterociclo a tetra-idropiridone

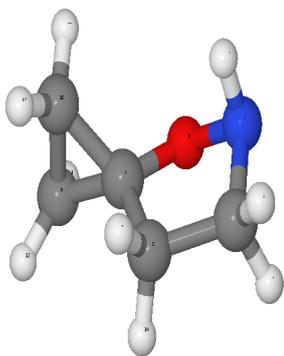


Figura 1: *Spiro-ciclopropano-1,5'-isossazolidina*

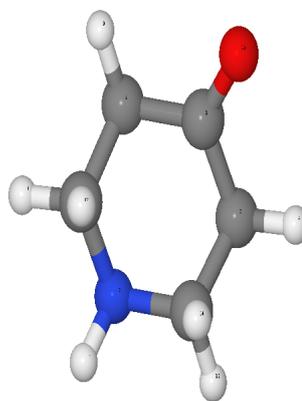


Figura 2: *Tetra-idropiridone*

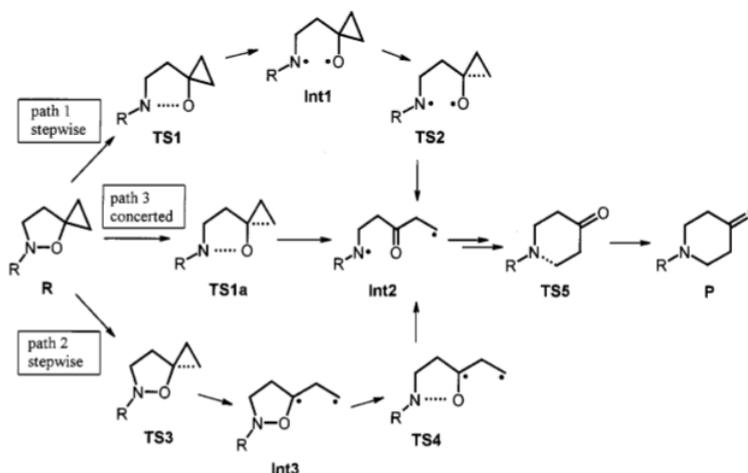


Figura 3: Possibili cammini di reazione (la figura è stata presa dall'articolo di Fabian [5])

(Fig. 2). Per quanto riguarda le condizioni termodinamiche, in soluzione l'intervallo di temperatura è compreso tra circa 80 e 180 °C, mentre sottovuoto (FVT) l'intervallo è compreso tra circa 400 e 600 °C per una frazione temporale di qualche secondo. J.Fabian ipotizza che la reazione possa avvenire, come riportato in Fig. 3, attraverso tre differenti meccanismi: il primo prevede la scissione omolitica del legame N-O con formazione dell'*intermedio 1* seguita dalla scissione di un legame C-C del ciclopropano con formazione dell'*intermedio 2*; il secondo meccanismo consiste in un processo di tipo concertato che porta all'*intermedio 2*; il terzo meccanismo consiste nella scissione del legame C-C seguita dal legame N-O che porta comunque alla formazione dell'*intermedio 2*.

Dai dati raccolti, in accordo con quelli sperimentali, risulta che l'energia necessaria per la scissione omolitica del legame N-O sia minore rispetto all'energia necessaria per la rottura del legame C-C del ciclopropano. Ciò comporta che lo stato cinematicamente determinante della reazione sia costituito proprio dalla rottura del legame N-O. Inoltre sono stati ben caratterizzati dal punto di vista computazionale entrambi gli intermedi di reazione e i relativi stati di transizione, rendendo meno probabile l'ipotesi di un meccanismo di tipo concertato. Tali considerazioni giustificano lo studio del profilo di minima energia secondo un meccanismo del primo tipo. In sintesi, la formazione del tetra-idropiridone, eterociclo a sei termini che presenta un'insaturazione (C=O), è veicolata dalla formazione, riarrangiamento e accoppiamento intramolecolare di radicali.

Le assunzioni che sono state fatte basandosi sui precedenti studi sono:

1. sistema isolato a 0 K;
2. la reazione procede per via termica, con formazione di intermedi radicalici;
3. la prima scissione omolitica è quella del legame N-O, seguita dal legame C-C del ciclopropano;
4. lo stadio cinematicamente determinante è costituito dal primo massimo.

Le dimensioni delle molecole e la presenza di due centri radicalici rendono il cammino di minima energia estremamente complesso, motivo per cui il presente studio si articola su nove molecole differenti con l'intento di definire un andamento generale della reazione al quale poter far riferimento anche in presenza di specie più complesse. Sono state quindi

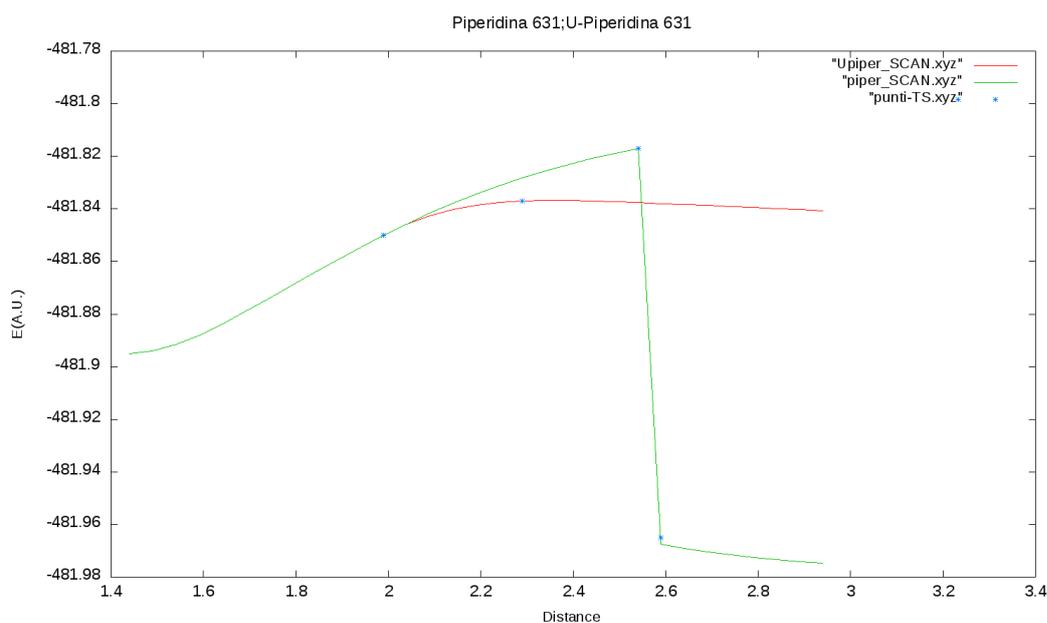


Figura 4: Confronto tra metodo **B3LYP** e **UB3LYP** del sistema isossazolo-[2,3-a]piridina con base 6-31G(d,p), in ascissa è riportata la distanza N-O

definite due tipologie di sistemi: semplici e condensati e, per ogni tipologia, sono stati adottati sostituenti elettron attrattori e donatori in base ai dati sperimentali raccolti nei lavori precedenti [4, 5, 6].

La caratterizzazione dei punti stazionari del profilo di reazione è strettamente legata alla tipologia del funzionale e alla scelta della base. Una scelta non idonea di uno di questi due elementi implicherebbe un'errata definizione del punto stazionario compromettendo la validità di tutto ciò che ne consegue. Fabian *et al.* nel loro articolo hanno utilizzato il funzionale di scambio e correlazione B3LYP [7, 8], motivo per il quale abbiamo scelto di utilizzare il medesimo funzionale: si tratta di un funzionale di scambio e correlazione che tiene conto dello scambio esatto di Hartree-Fock, ed è spesso adottato in ambito chimico in quando permette di descrivere in modo sufficientemente accurato le proprietà chimiche e spettroscopiche del sistema.

Lo studio di molecole isolate e del profilo di reazione a zero Kelvin viene generalmente effettuato ricorrendo a funzioni di base di tipo gaussiano. Il problema, per quanto riguarda la scelta della base gaussiana, è stato quello di definirne una associata al funzionale B3LYP che allo stesso si prestasse bene alla caratterizzazione del sistema in esame, senza avere un costo eccessivo in termini di tempo di calcolo. Nella fase iniziale dello studio sono state utilizzate differenti basi sullo stesso sistema al fine di individuarne una ottimale. La base che ha meglio descritto il sistema in accordo con il tipo di funzionale, senza avere un costo elevato è la 6-31G (d,p) [9]. La presenza di specie radicaliche ha reso necessaria la scelta di un funzionale di tipo *unrestricted*, in quanto un funzionale di tipo *restricted*, per come è definito, determina l'impossibilità di definire strutture radicaliche. Infatti, utilizzando il secondo approccio, alla rottura del legame si formano strutture prevalentemente ioniche che comportano una sovrastima complessiva dell'energia del sistema. Il confronto tra metodo *restricted* e *unrestricted* a parità di base e funzionale di scambio e correlazione è riportato nel grafico (Fig. 4).

# Capitolo 1

## Cenni di teoria

In questo capitolo sono riportati i fondamenti teorici relativi: alla teoria del funzionale densità, ai metodi adottati nell'indagine dello spazio delle fasi, alla teoria di Eyring del complesso attivato.

### 1.1 Teoria del funzionale densità

La risoluzione analitica dell'equazione di Schrödinger non è possibile per un sistema ad  $N$ -elettroni. Per lo studio di sistemi molecolari o di atomi polielettronici, risulta quindi necessario ricorrere ad approssimazioni fra cui quella di Born-Oppenheimer. Il metodo di Hartree-Fock (HF) [3, 10] permette di definire attraverso un processo iterativo una forma approssimata della funzione d'onda  $\Psi$  e ne rappresenta la miglior approssimazione mono-determinantale. In un sistema polielettronico è necessario tener conto dell'indistinguibilità degli elettroni e dell'antisimmetria della funzione d'onda rispetto allo scambio di 2 elettroni (da cui deriva il principio di esclusione di Pauli). Per soddisfare queste condizioni, la funzione d'onda si scrive come determinante di Slater:

$$\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(\mathbf{x}_1) & \phi_2(\mathbf{x}_1) & \cdots & \phi_N(\mathbf{x}_1) \\ \phi_1(\mathbf{x}_2) & \phi_2(\mathbf{x}_2) & \cdots & \phi_N(\mathbf{x}_2) \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \phi_1(\mathbf{x}_N) & \phi_2(\mathbf{x}_N) & \cdots & \phi_N(\mathbf{x}_N) \end{vmatrix} = \frac{1}{\sqrt{N!}} \det[\phi_1(\mathbf{x}_1), \dots, \phi_N(\mathbf{x}_N)] \quad (1.1)$$

L'approssimazione di Hartree-Fock per un sistema ad  $N$ -elettroni consiste nel trovare, mediante il metodo variazionale, l'insieme delle  $\phi_i$  ortonormali che minimizzino il valore di aspettazione dell'hamiltoniano per questa forma funzionale della  $\Psi$ . Il metodo di HF per come è strutturato non è in grado di descrivere l'interazione elettrone-elettrone se non come un'interazione media, cioè ogni elettrone vede tutti gli altri  $N - 1$  elettroni come un campo medio, riducendo il grado di accuratezza con cui viene determinata la funzione d'onda. Nel limite di una base infinita l'equazione di HF fornisce un risultato formalmente corretto. Al contributo energetico perso nel metodo di HF viene dato il nome di energia di correlazione elettronica  $E_{corr}$  che può quindi essere definita come:

$$E_{corr} = E - E_{HF} \quad (1.2)$$

dove  $E$  è il valore dell'energia vera del sistema e  $E_{HF}$  è l'energia del sistema nel limite di HF.

Al fine di includere il contributo dell'energia di correlazione sono stati sviluppati metodi post HF basati sulla funzione d'onda  $\Psi$ , un'alternativa computazionalmente più efficiente è rappresentata dall'uso della teoria del funzionale della densità (DFT). Quest'ultimo rappresenta un metodo estremamente potente dal punto di vista computazionale poiché permette di operare con la funzione di densità elettronica  $\rho(\mathbf{r})$  piuttosto che con le funzioni d'onda  $\Psi(\mathbf{r}_i)$ . L'implementazione del metodo è basata sulle equazioni di Kohn-Shan che includono in linea di principio sia gli effetti di scambio che di correlazione. I primi a sviluppare la teoria del funzionale della densità furono Thomas e Fermi [11] negli anni '20, ma solo dopo gli anni '60 grazie al lavoro di Kohn e Sham è diventata una teoria accurata e completa. Il metodo di Thomas e Fermi per sistemi ad N-elettroni permette di sostituire alla funzione d'onda polielettronica e all'equazione di Schrödinger ad essa associata uno schema di calcolo più semplice basato sulla densità elettronica. L'energia degli elettroni viene espressa, in unità atomiche, usando il funzionale di energia cinetica di Thomas e Fermi:

$$T_{TF} = C_F \int \rho^{5/3}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (1.3)$$

con  $C_F=2.871$  costante di Fermi. Tale approccio rappresenta un esempio di *local density approximation* (LDA), in cui le proprietà elettroniche sono determinate come funzionale della densità elettronica applicando localmente delle relazioni che sono appropriate per sistemi omogenei dal punto di vista elettronico. Nel modello di Thomas Fermi viene quindi trascurato il contributo dell'energia di correlazione e scambio per arrivare ad una formulazione semplificata del funzionale di energia:

$$E_{TF[\rho(\mathbf{r})]} = T_{TF} - Z \int \frac{\rho(\mathbf{r})}{r} d\mathbf{r} + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (1.4)$$

Tuttavia il metodo risulta sovrasemplificato e non applicabile né a molecole né ad atomi, in quanto i risultati sono peggiori a quelli ottenibili con il metodo *self consistent field* (SCF).

Negli anni '60 i fisici Walter Kohn e Lu Jeu Sham [12] proposero un'elegante soluzione al problema dei multicorpi dimostrando due fondamentali teoremi:

### I teorema di Hohenberg-Kohn

Il potenziale esterno  $v(\mathbf{r})$  è determinato, a meno di una costante addittiva, dalla densità elettronica  $\rho(\mathbf{r})$ .

### II teorema di Hohenberg-Kohn

Dati N elettroni e una densità di prova  $\tilde{\rho}(\mathbf{r})$ , definita positiva in ogni punto, tale che:

$$\int \tilde{\rho}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = N \quad (1.5)$$

si ha che:

$$E_0 \leq E_{v(\mathbf{r})}[\tilde{\rho}(\mathbf{r})] \quad (1.6)$$

Dal secondo teorema risulta evidente che l'energia del sistema sia un funzionale della densità elettronica ed è quindi possibile applicare il Teorema Variazionale:

$$\tilde{\rho} = |\varphi\rangle \langle \varphi| \implies \rho(\mathbf{r}) = \langle \mathbf{r} | \varphi \rangle \langle \varphi | \mathbf{r} \rangle = \varphi^*(\mathbf{r})\varphi(\mathbf{r}) \quad (1.7)$$

$$E = \langle \phi | \hat{H} | \phi \rangle = E[\rho(\mathbf{r})] = T_e[\rho(\mathbf{r})] + V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] + V_{ne}[\rho(\mathbf{r})] = F^{HK}[\rho(\mathbf{r})] + \int \rho(\mathbf{r}) V_{ne} d\mathbf{r} \quad (1.8)$$

in cui  $F^{HK}[\rho(\mathbf{r})]$  è il funzionale di Hohenberg-Kohn,  $T_e[\rho(\mathbf{r})]$  è il funzionale energia cinetica,  $V_{ee}[\rho(\mathbf{r})]$  è il funzionale che descrive il contributo coulombiano di repulsione elettrone-elettrone e  $V_{ne}(\mathbf{r})$  costituisce il potenziale di interazione elettrone nuclei. Il funzionale di HF per come è definito risulta quindi dipendente dalle coordinate elettroniche  $\mathbf{r}$  indipendentemente dalla geometria molecolare data dalle coordinate nucleari. Le equazioni di Kohn-Sham costituiscono una diretta conseguenza dei teoremi di Hohenberg-Kohn: il minimo del funzionale energia della densità elettronica  $E[\rho(\mathbf{r})]$  descrive l'energia dello stato fondamentale di un sistema a molti elettroni:

$$\delta \left\{ E[\rho(\mathbf{r})] - \mu \left[ \int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} - N \right] \right\} = 0 \quad (1.9)$$

tenendo presente che la densità elettronica è soggetta al vincolo:

$$\int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = N \quad (1.10)$$

Lo scalare  $\mu$  è il moltiplicatore indeterminato di Lagrange che dal punto di vista fisico rappresenta il potenziale chimico del sistema.

$$\mu = \frac{\delta E[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} = V_{ne}(\mathbf{r}) + \frac{\delta F^{HK}[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} \quad (1.11)$$

La minimizzazione di questo funzionale non è semplice poiché la forma di  $F^{HK}$  non è nota analiticamente. Kohn e Sham ovviarono al problema del calcolo esplicito adottando un hamiltoniano di riferimento  $H_s$  con elettroni non interagenti per il quale la densità elettronica dello stato fondamentale è esattamente  $\rho(\mathbf{r})$ . La funzione d'onda che descrive lo stato fondamentale è espressa come determinante di Slater:

$$\Psi_s = \frac{1}{\sqrt{N!}} \det[\psi_1, \psi_2, \dots, \psi_N] \quad (1.12)$$

in cui le  $\psi_i$  sono gli  $N$  autostati dell'hamiltoniano monoelettronico  $\hat{h}_s$ :

$$\hat{h}_s^{eff} \psi_i = \hat{h}_s^{KS} \psi_i = \left[ -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + V^{eff} \right] \psi_i = \varepsilon_i \psi_i \quad (1.13)$$

La densità elettronica  $\rho(\mathbf{r})$  risulta quindi:

$$\rho(\mathbf{r}) = |\Psi(\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_N)|^2 = \sum_i |\psi(\mathbf{x})|^2 \quad (1.14)$$

L'energia espressa come funzionale della densità elettronica risulta:

$$E[\rho(\mathbf{r})] = T_s[\rho(\mathbf{r})] + \int V(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + \frac{1}{2} \int \frac{\rho(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r} d\mathbf{r}' + E_{xc}[\rho(\mathbf{r})] \quad (1.15)$$

dove  $E_{xc}$  è l'energia di scambio e correlazione, riscrivendo il funzionale  $F^{HK}[\rho(\mathbf{r})]$  come:

$$F^{HK}[\rho(\mathbf{r})] = T_s[\rho(\mathbf{r})] + J[\rho(\mathbf{r})] + E_{xc}[\rho(\mathbf{r})] \quad (1.16)$$

in cui  $T_s$  definisce l'energia cinetica del sistema non interagente e  $J[\rho(\mathbf{r})]$  il potenziale di Hartree, che equivale all'integrale bieletronico coulombiano del metodo di Hartree-Fock:

$$J[\rho(\mathbf{r})] = \int \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}d\mathbf{r}' \quad (1.17)$$

Esplicitando  $E_{xc}$  da  $F^{HK}$  si ottiene:

$$E_{xc}[\rho(\mathbf{r})] = (\hat{T}[\rho(\mathbf{r})] - \hat{T}_s[\rho(\mathbf{r})]) + (\hat{V}_{ee}[\rho(\mathbf{r})] - J[\rho(\mathbf{r})]) \quad (1.18)$$

La quantità  $E_{xc}$  è l'energia di scambio e correlazione ed è interessante osservare come sia definita dalla somma di due termini: il primo dato dalla differenza delle energie cinetiche ( $\hat{T}[\rho(\mathbf{r})] - \hat{T}_s[\rho(\mathbf{r})]$ ) ed è auspicabile dal punto di vista risolutivo che sia piccola, il secondo ( $\hat{V}_{ee}[\rho(\mathbf{r})] - J[\rho(\mathbf{r})]$ ) dato dalla differenza di potenziali.

Attraverso un'ottimizzazione vincolata del funzionale energia con il metodo dei moltiplicatori indeterminati di Lagrange si ottiene  $\mu$  nella forma:

$$\mu = \frac{\delta E[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} = V(\mathbf{r}) + \frac{\delta J[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} + \frac{\delta E_{xc}}{\delta \rho(\mathbf{r})} \quad (1.19)$$

che nella fisica del sistema rappresenta il potenziale chimico.

## 1.2 Coordinata intrinseca di reazione IRC

La coordinata intrinseca di reazione è la coordinata generalizzata che descrive la traiettoria limite, in cui per ogni istante le velocità atomiche tendono a zero, ottenuta risolvendo le equazioni del moto classiche per un sistema di  $N$  punti di massa  $m$  soggetti al potenziale  $U$ . In altre parole, la traiettoria limite è il cammino di minima energia, cioè quello ottenuto mantenendo l'energia cinetica nulla in ogni istante, ossia il moto delle particelle è determinato solo dalle forze che agiscono sugli atomi. Ogni punto del profilo di minima energia descritto dall'IRC viene calcolato tramite uno sviluppo in serie di Taylor dell'hamiltoniano troncato al secondo ordine. Le modalità di calcolo dipendono dalla tipologia di algoritmo numerico usato. Nel nostro caso è stato impiegato principalmente l'algoritmo LQA [13]. L'IRC descrive l'andamento della coordinata di reazione, che varia al variare del modo normale corrispondente alla frequenza immaginaria dello stato di transizione da cui parte. Quindi, ogni stato di transizione è associato ad una coordinata di reazione differente. Dato che, nelle reazioni qui esaminate, il meccanismo di reazione prevede più stati di transizione e quindi la reazione è descritta da coordinate di reazione diverse, ognuna descrive un diverso intervallo del profilo complessivo. Per dare continuità agli andamenti delle energie, nei grafici in ascissa non è stato riportato il valore delle diverse coordinate di reazione ma il numero di punti in cui l'IRC è andato a convergenza.

## 1.3 Teoria statistica della velocità di reazione

La teoria delle velocità assolute di reazione suppone che la superficie di potenziale corrispondente ad una reazione chimica di cui si vuole calcolare la costante di velocità sia rappresentabile come mostrato in Fig. 1.1. L'ipotesi su cui si basa la teoria di Eyring [14] è che nel corso della reazione le configurazioni corrispondenti alle molecole reagenti siano

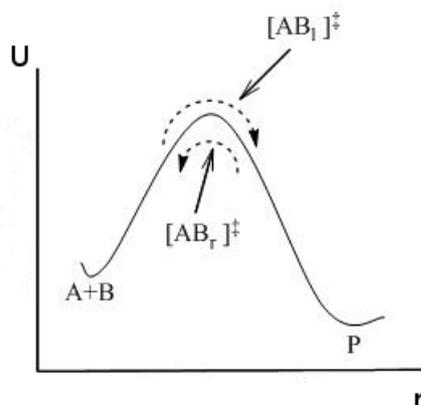


Figura 1.1: Profilo di energia di una reazione chimica in funzione della coordinata di reazione.

in equilibrio termodinamico con le configurazioni molecolari corrispondenti all'intorno dello stato attivato ( $[AB]^\ddagger$ ), ossia dei complessi attivati. Per mezzo della termodinamica statistica è possibile dedurre la concentrazione dei complessi attivati. Conoscendone la concentrazione è possibile determinare il numero di reagenti che passano "sopra" e "sotto" la barriera per unità di tempo e per unità di volume del sistema, quindi la velocità di reazione del sistema (per "sopra e sotto" si intendono i due versi di percorrenza descritti dalle frecce tratteggiate). La trattazione esprime la costante di velocità in funzione del rapporto delle funzioni di partizioni molecolari dello stato di transizione e dello stato fondamentale. La funzione di partizione molecolare viene assunta fattorizzabile nel prodotto di funzioni di partizione associabili ai vari gradi di libertà assunti indipendenti (elettronico  $Q_e$ , vibrazionale  $Q_v$ , rotazionale  $Q_r$  e traslazionale  $Q_t$ ):

$$Q = Q_t Q_r Q_v Q_e \quad (1.20)$$

Tutte le grandezze necessarie per definire le funzioni di partizione molecolari sono estraibili da calcoli ab-initio effettuati sui reagenti e sullo stato di transizione. L'espressione della costante cinetica  $\mathbf{k}(T)$  nell'approssimazione proposta da Eyring nel nostro caso si semplifica, essendo il reagente costituito da una sola molecola, e risulta:

$$\mathbf{k}(T) = \frac{k_B T}{h} \frac{Q_{TS}^\ddagger}{Q_{GS}} e^{-\frac{\Delta E}{k_B T}} \quad (1.21)$$

dove  $k_B$  è la costante di Boltzman,  $T$  la temperatura assoluta,  $h$  la costante di Planck,  $Q_{TS}^\ddagger$  e  $Q_{GS}$  sono, rispettivamente, la funzione di partizione vibrazionale e rotazionale dello stato di transizione e dello stato di partenza e  $\Delta E$  la differenza di energia (compreso l'energia di punto zero) delle due molecole. Nel caso della funzione di partizione completa del complesso attivato, la funzione di partizione vibrazionale viene indicata con  $Q_v^*$ , omettendo il fattore associato alla coordinata di reazione  $\xi$  che viene trattato come un modo traslazionale del sistema. Infatti lo stato attivato si trova in un punto di sella della superficie di energia potenziale. Ciò equivale a dire che nonostante lo stato attivato costituisca un massimo lungo la coordinata di reazione esso è un minimo lungo tutte le altre direzioni. Questo aspetto risulta evidente quando l'energia potenziale  $U_e$  viene espressa in termini delle coordinate normali  $\xi_i$ . Il potenziale  $U_e$  è definito come la somma dei termini quadratici delle  $\xi_i$ . I

coefficienti saranno tutti positivi eccetto per una coordinata, indicata con  $\xi$ , che presenta un coefficiente negativo. La coordinata normale  $\xi$  è la coordinata di reazione, il suo coefficiente ( $\xi^2$ ) nell'espressione di  $U_e$  perché la superficie di potenziale decade da ambo le parti lungo la direzione descritta dalla sola coordinata di reazione ( $\xi$ ). Dall'analisi in coordinate normali si ottengono  $3n - 7$  (caso non lineare) frequenze di vibrazione  $\nu_i$ . La frequenza associata a  $\xi$  è immaginaria poiché la sua costante di forza è negativa. Si può pertanto costruire dalle frequenze  $\nu_i$  una funzione di partizione vibrazionale del complesso attivato, omettendo la frequenza associata a  $\xi$ . Pertanto dei  $3n$  gradi di libertà di un complesso attivato  $3n - 1$  possono essere tratti come molecole stabili mentre solo la coordinata normale di reazione  $\xi$  richiede una trattazione a parte.

# Capitolo 2

## Risultati e discussione

Il presente studio si articola su un totale di nove molecole differenti, per ognuna di queste è stato descritto il profilo di minima energia caratterizzando i punti stazionari lungo il cammino di reazione. La definizione dei punti stazionari permette, mediante la meccanica statistica, di ricavare le funzioni di partizione le quali esprimono le proprietà statistiche del sistema in equilibrio termodinamico. Negli anni la reazione Brandi è stata indagata ampiamente dal punto di vista sperimentale e utilizzata per fini sintetici, uno degli scopi di questo studio è estendere l'indagine computazionale di Fabian [5] cercando di definire un andamento generale del profilo di reazione in modo che i risultati trovati possano essere applicati anche a molecole che differiscono dalle nove prese in esame. Per questo motivo sono state scelte due tipologie di sistemi: semplici, basati sull'isossazolidina spiro fusa e condensati, basati su isossazolo-piridina e pirrolo-isossazolo; inoltre per ogni sistema sono stati adottati sostituenti diversi in posizioni diverse, in modo da quantificare i vari contributi e spiegare il diverso comportamento sperimentale. Le molecole trattate sono chiaramente dei sistemi semplificati di quelle indagate sperimentalmente.

### 2.1 Le molecole studiate: struttura e nomenclatura

Data la complessità delle strutture non è stata adottata la nomenclatura e numerazione tradizionale IUPAC (secondo Chemical Abstracts), ma si è preferito introdurre una nomenclatura alternativa riportata nelle seguenti tabelle (2.1, 2.2).

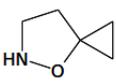
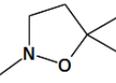
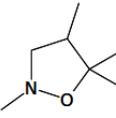
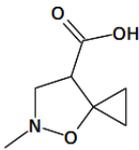
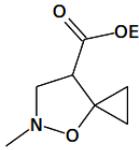
Strutture	Conversione	IUPAC
<b>Isossazolidine spirofuse</b>		
	Biciclo	4-ossa-5-azaspiro[2.4]eptano
	Me-Biciclo	5-metil-4-ossa-5-azaspiro[2.4]eptano
	Me-Me-Biciclo	5,7-dimetil-4-ossa-5-azaspiro[2.4]eptano
	Me-CooEt-Biciclo	Etil-5-metil-4-ossa-5-azaspiro[2.4]eptan-7-carbossilato
	Me-CooEt-Biciclo	Etil-5-metil-4-ossa-5-azaspiro[2.4]eptan-7-carbossilato

Tabella 2.1: Nomenclatura molecole

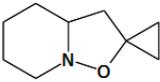
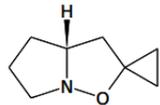
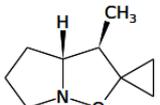
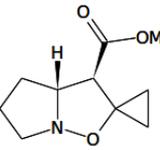
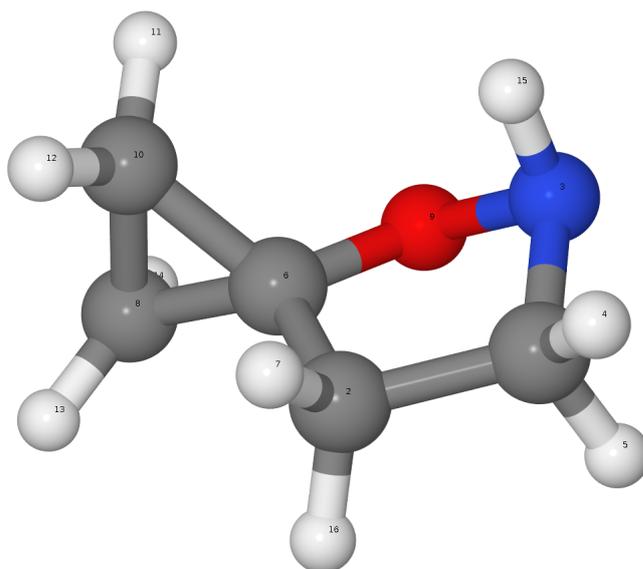
Strutture	Conversione	IUPAC
<b>Isossazolo-[2,3-a]piridina</b>		
	6-5	Esaidrospiro-[ciclopropano-1,2'-(2H)isossazolo[2,3-a]piridina]
<b>Pirrolo[1,2-b]isossazolo</b>		
	5-5	Tetraidrospiro[Ciclopropano-1,2'-(3'H)-pirrolo[1,2-b]isossazolo]
	Me-5-5	cis-3'-metil-tetraidrospiro[ciclopropano-1,2'-(3'H)-pirrolo[1,2-b]isossazolo]
	Coom-5-5	Methyl-cis-tetraidrospiro[ciclopropano-1,2'-(3'H)-pirrolo[1,2-b]isossazolo]-3'-carbossilato

Tabella 2.2: Nomenclatura molecole

Figura 2.1: *Biciclo UB3LYP/6-31G(d,p) GS*

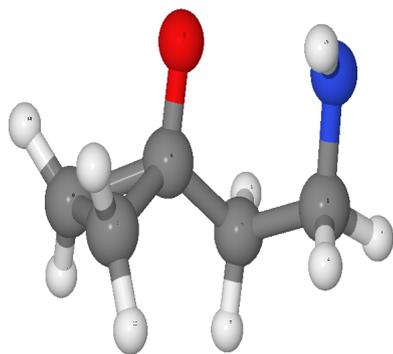
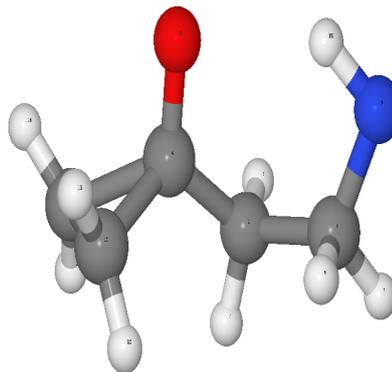
## 2.2 Isossazolidina

La prima molecola è un'isosazolidina spirofusa (Biciclo), caratterizzata dall'assenza di insaturazioni e da un ciclopropano fuso in posizione 5 (Fig. 2.1).

### 2.2.1 Caratterizzazione dei punti stazionari

Lo scopo di questo studio è quello di definire il cammino di minima energia che porta dal reagente fino al secondo minimo reattivo. La procedura per la determinazione dei punti stazionari si articola nelle seguenti fasi:

- la struttura del reagente è stata ottenuta mediante una procedura di ottimizzazione geometrica *spinta* (VeryTight)[9] in modo da avere la conformazione di minima energia (GS) con verifica del minimo mediante il calcolo dei modi normali di vibrazione.
- Il meccanismo di reazione prevede due scissioni omolitiche successive: la prima che interessa il legame N-O, la seconda che coinvolge un legame C-C del ciclopropano. Il primo passo è stato eseguito tramite una scansione vincolata sulla distanza N-O partendo dal GS;
- Una volta individuata una configurazione vicina al  $TS_1$  attraverso la scansione si effettua un'ottimizzazione del punto di massimo in modo da identificare una struttura caratterizzata da un'unico modo normale di vibrazione con frequenza immaginaria (Fig. 2.2).
- Dalla struttura ottimizzata del massimo vengono eseguiti due IRC la prima curva descrive l'intervallo di funzione dal  $TS_1$  al reagente, la seconda procede dal massimo fino all'identificazione di un secondo punto di minimo.

Figura 2.2: *Biciclo 6-31G(d,p) TS*Figura 2.3: *Biciclo 6-31G(d,p) Int<sub>1</sub>*

- Viene eseguita un'ottimizzazione del minimo identificato dall'IRC per caratterizzare l'intermedio reattivo  $Int_1$  (Fig. 2.3) con gli stessi criteri adottati per il GS.

L'utilizzo dell'IRC presenta il vantaggio che, non essendo una procedura che prevede l'applicazione di vincoli, esprime proprio l'andamento della coordinata di reazione e quindi l'intervallo di funzione descritto coincide con l'andamento del profilo di minima energia. Inoltre la procedura effettuata con IRC permette di verificare l'effettivo ottenimento dello stato di transizione in quanto l'energia del reagente definita con l'IRC a ritroso deve coincidere con quella risultante dalla prima ottimizzazione, o quantomeno deve essere molto vicina tenendo conto dei diversi parametri di convergenza nelle 2 procedure.

### 2.2.2 Descrizione del profilo di minima energia

Il profilo di reazione per il Biciclo è riportato nel grafico (Fig. 2.4). La reazione procede con l'iniziale scissione omolitica del legame N-O che comporta un aumento dell'energia all'aumentare della distanza tra le due specie radicaliche, fino alla formazione dello stato di transizione  $TS$ . Dal grafico risulta evidente come la variazione di energia nel primo tratto sia notevole:

$$\Delta E = E_{TS_1} - E_{GS} = 149.145 \text{ kJ/mol} \quad (2.1)$$

Nel tratto ascendente del profilo, oltre ad un aumento della distanza tra i due radicali, si registra un aumento della lunghezza di legame dei carboni  $C_8$  e  $C_{10}$  con il  $C_6$ , cioè quelli costituenti il ciclopropano. Questo comportamento suggerisce che la successiva scissione omolitica del legame C-C dello spiro non sia univoca, favorendo l'ipotesi della formazione di una forcilla in concomitanza dell'intermedio di reazione  $Int_1$  che, in base a quale dei due legami C-C si rompe effettivamente, determina due percorsi di reazione differenti. Il secondo tratto di funzione, compreso tra il  $TS_1$  e l'intermedio  $Int_1$ , presenta un andamento abbastanza piatto del profilo di reazione, comportamento riscontrato anche negli altri sistemi. La differenza di energia tra i due punti stazionari risulta:

$$\Delta E = E_{TS_1} - E_{Int_1} = 17.421 \text{ kJ/mol} \quad (2.2)$$

L'analisi dei dati riportati nella tabella (2.3), relativi ai tre punti stazionari porta alle seguenti considerazioni:

- per quanto riguarda la geometria della molecola si osserva come la distanza tra N ed O aumenti fino alla formazione del primo intermedio reattivo. Allo stesso modo si

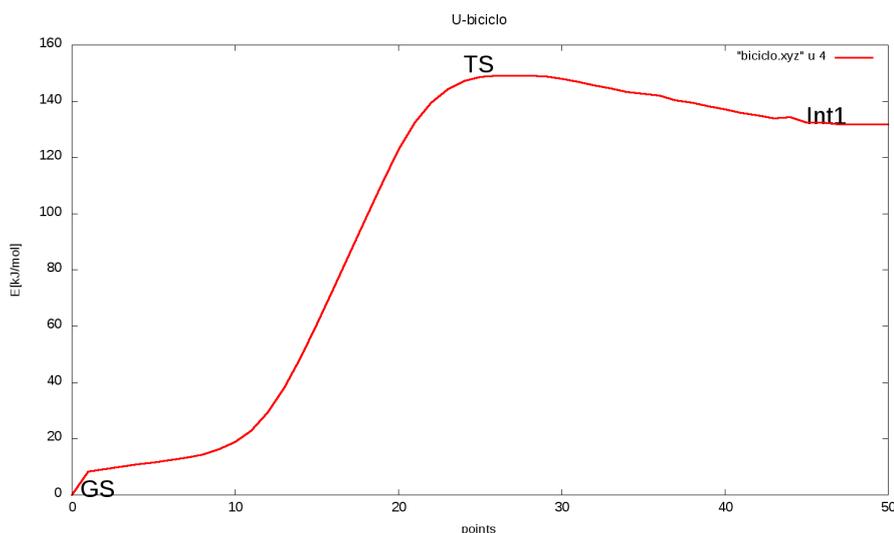


Figura 2.4: Biciclo UB3LYP/6-31G(d,p)

registra un aumento delle distanze di legame dei due carboni ( $C_8$ ,  $C_{10}$ ), facenti parte dello spiro, rispetto al carbonio in posizione 5 dell'eterociclo ( $C_6$ ) accompagnato da una diminuzione della distanza  $C_8$ - $C_{10}$ . Lo spiro-ciclopropano quindi da triangolo simil-equilatero tende ad assumere la forma di un triangolo isoscele.

- per quanto riguarda la parte elettrostatica, si osserva un aumento del momento di dipolo ( $\mu$ ) in seguito alla rottura del legame N-O. Tale andamento denota un aumento dell'instabilità dell'intero sistema; il medesimo comportamento lo si riscontra a livello locale nei termini *ESP* e potenziale elettrostatico (*El.Pot.*).

## 2.3 Isossazolidina sostituita con gruppi elettron donatori

In questo paragrafo viene discusso l'effetto di sostituenti elettron donatori, posti in due differenti posizioni, su un'isossazolidina spirofusa. La prima molecola, me-biciclo, presenta un gruppo metile direttamente legato all'azoto (Fig. 2.5); la seconda, me-me-biciclo, presenta sia un metile legato all'azoto sia uno legato in posizione 7 (Fig. 2.6). L'effetto induttivo  $I$  si manifesta attraverso l'intelaiatura  $\sigma$  della molecola, si tratta di un'interazione di tipo elettrostatico ( $\propto \frac{1}{r^2}$ ) ed è principalmente legata alla differente densità elettronica sugli atomi e dalla polarizzazione dei legami. Gli effetti induttivi sono di due tipi:

effetti induttivi elettron attrattori ( $I^-$ ): dovuti al legame di un carbonio con specie più elettronegative o dovuti alla presenza di legami polarizzati.

effetti induttivi elettron donatori ( $I^+$ ): determinati da semplici gruppi alchilici che in virtù dell'effetto di iper-coniugazione si comportano da donatori di elettroni.

Il meccanismo di reazione è il medesimo del sistema non sostituito: iniziale scissione omolitica del legame N-O seguita da un riarrangiamento spaziale della struttura. Nel caso della molecola Me-biciclo (Fig. 2.5) ci siamo limitati alla caratterizzazione del reagente (GS) e del primo massimo reattivo, mentre per la molecola disostituita (Fig. 2.6) abbiamo caratterizzato l'intero cammino di reazione fino alla formazione del prodotto.

	GS	$TS_1$	$Int_1$
level	6-31G	6-31G	6-31G
NO[Å]	1.440750	2.260000	2.442555
C <sub>6</sub> C <sub>8</sub>	1.488837	1.548000	1.596254
C <sub>6</sub> C <sub>10</sub>	1.509173	1.528437	1.607302
C <sub>8</sub> C <sub>10</sub>	1.523405	1.505331	1.460081
$\mu$ [D]	2.7609	3.8642	4.4472
ESP O	-0.237686	-0.424252	-0.454356
ESP N	-0.142199	-0.258184	-0.346347
El. Pot. O	-22.298721	-22.308228	-22.320920
El. Pot. N	-18.321840	-18.335332	-18.376414
freq.[cm <sup>-1</sup> ]		-288.2802	
SCF(A.U.)	E <sub>0</sub>	+0.0568063	0.0501709

Tabella 2.3: Valori dei punti stazionari per il sistema Biciclo (UB3LYP/6-31G(d,p) , E<sub>0</sub>=-325.836298403 [A.U.]

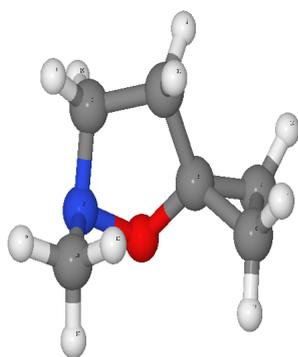


Figura 2.5: Me-Biciclo 6-31G(d,p) GS

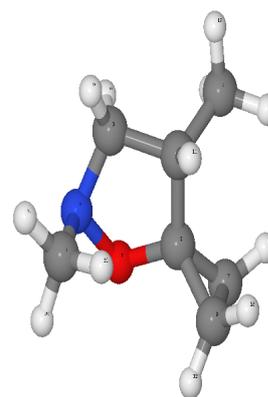


Figura 2.6: Me-Me-Biciclo 6-31G(d,p) GS

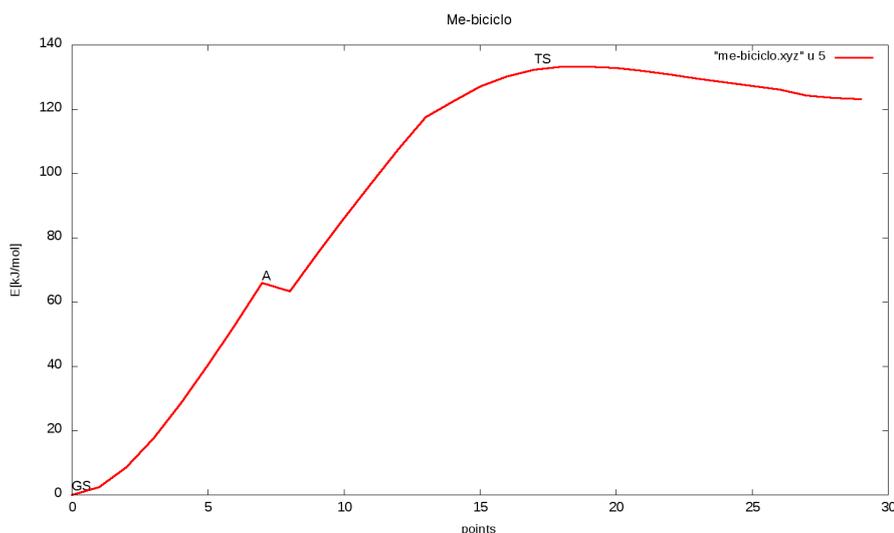


Figura 2.7: Me-Biciclo scansione vincolata UB3LYP/6-31G(d,p)

### 2.3.1 Me-biciclo

Il profilo di minima energia della molecola monosostituita (Fig. 2.7) è stato ottenuto eseguendo una scansione vincolata sul legame N-O partendo dalla struttura ottimizzata del reagente. La caratterizzazione dello stato di transizione è frutto di un'ottimizzazione della geometria dello stato individuata mediante la scansione vincolata. La differenza di energia risulta:

$$\Delta E = E_{TS} - E_{GS} = 133.363 \text{ kJ/mol} \quad (2.3)$$

Il comportamento anomalo del profilo nel punto A è dovuto alle forze di Pulay, infatti in prossimità di A si è verificato un riarrangiamento conformazionale della molecola con relativa variazione dell'energia che ha generato uno scostamento tra due punti successivi e conseguente gradino. Questo fenomeno è dovuto alla dimensione della base. Infatti adottando una base più estesa come 6-311G(d,p) tale effetto si riduce fino a scomparire.

Sul sistema Me-biciclo sono state utilizzate tre differenti tipologie di base in modo da quantificare gli effetti della scelta della base sulla caratterizzazione dei punti stazionari. Il funzionale rimane il B3LYP con tipologia unrestricted (U) per il quale sono state adottate le seguenti basi:

1. 6-31G(d,p)
2. 6-311++G(d,p)
3. 6-311G(d,p) includendo l'effetto del solvente (PCM)

I risultati sono riportati nella tabella (2.4), dai valori risulta evidente come l'utilizzo di una base più estesa che tenga conto anche dell'effetto del solvente dia un contributo pressoché minimo alla geometria del sistema, solamente per lo stato di transizione la coordinata immaginaria che descrive il legame N-O risulta definita con una migliore accuratezza. Per quanto riguarda la parte elettrostatica, l'impiego di una base estesa dà risultati sensibilmente diversi. Tale effetto risulta chiaro dai dati riportati in tabella. Tuttavia una base estesa è costosa in termini di tempo di calcolo, inoltre per poter confrontare i risultati dei vari modelli fra di loro è necessario che funzionale e base rimangano gli stessi, per questi

	Minimi		
	GS <sub>6-31G</sub>	GS <sub>6-311G</sub>	GS <sub>6-311G-PCM</sub>
NO[Å]	1.442867	1.442867	1.443504
C <sub>5</sub> C <sub>7</sub>	1.493031	1.493031	1.490559
C <sub>5</sub> C <sub>8</sub>	1.505319	1.505319	1.503533
C <sub>7</sub> C <sub>8</sub>	1.522250	1.522250	1.524346
$\mu$ [D]	2.4540	2.7058	3.1234
ESP O	-0.279096	-0.329330	-0.352809
ESP N	-0.239744	-0.251786	-0.280160
EL. Pot. O	-22.304308	-22.353203	-22.359882
El. Pot. N	-18.319435	-18.361555	-18.366-312
SCF [A.U.]	-365.14839	-365.23503	-365.23812

	Massimi		
	TS <sub>6-31G</sub>	TS <sub>6-311G</sub>	TS <sub>6-311G-PCM</sub>
NO[Å]	2.392867	2.376235	2.326516
C <sub>5</sub> C <sub>7</sub>	1.567170	1.564382	1.566191
C <sub>5</sub> C <sub>8</sub>	1.555608	1.552727	1.547804
C <sub>7</sub> C <sub>8</sub>	1.482612	1.484568	1.486436
$\mu$ [D]	3.1650	3.4675	3.9858
ESP O.	-0.393958	-0.455415	-0.494288
ESP N.	-0.386572	-0.416116	-0.432214
EL. Pot. O	-22.334597	-22.384898	-22.396612
El. Pot. N	-18.360832	-18.400330	-18.402285
freq.[cm <sup>-1</sup> ]	-264.4591	-294.6109	-309.0460
SCF [A.U.]	-365.09758	-365.18764	-365.19229

Tabella 2.4: Valori dei punti stazionari per il sistema Me-biciclo (UB3LYP)

motivi si è scelto di adottare la base 6-31G(d,p) che permette di caratterizzare gli stati stazionari in tempi "ragionevoli".

### 2.3.2 Me-Me-biciclo

Il profilo di reazione del sistema disostituito procede dal reagente a due differenti prodotti di reazione come mostrato nel grafico 2.8. Un comportamento comune a tutte le molecole trattate è quello che vede all'aumentare della distanza N-O, dovuta alla prima scissione omolitica, un corrispettivo allungamento di entrambi i legami C-C che costituiscono il ciclopropano, fino alla formazione del primo intermedio di reazione. Questo comportamento ci ha portato ad ipotizzare la presenza di un forcella in concomitanza del primo intermedio reattivo che, in base a quale dei due legami C-C si rompe effettivamente, genera due profili con andamenti diversi che portano eventualmente alla formazione di due prodotti differenti di cui uno è quello di interesse (Fig. 2.10). Il primo tratto compreso tra il reagente e il primo intermedio di reazione è comune ad entrambi i profili di reazione, la differenza di energia tra il primo stato di transizione e il reagente è:

$$\Delta E = E_{TS} - E_{GS} = 131.194 \text{ kJ/mol} \quad (2.4)$$

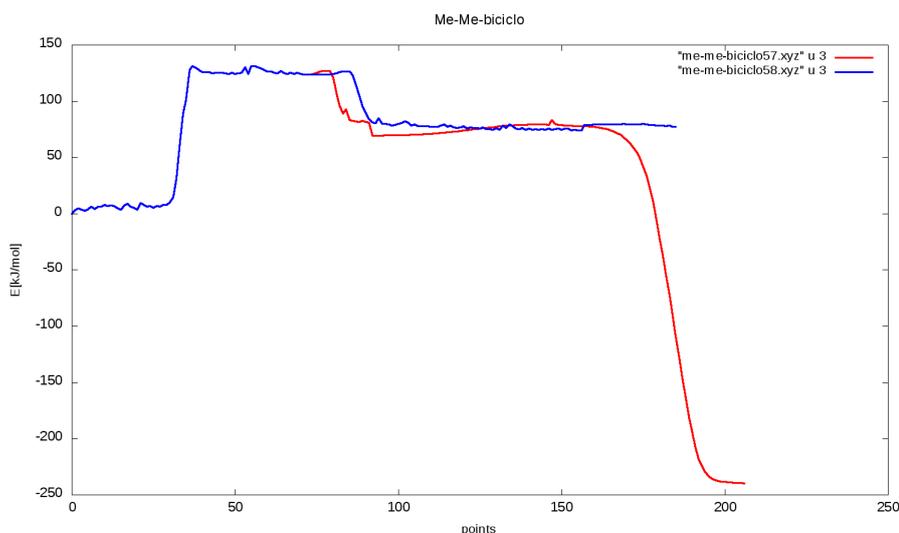


Figura 2.8: Me-Me-Biciclo pofili di reazione UB3LYP/6-31G(d,p)

Il secondo tratto è compreso tra il primo intermedio reattivo e i relativi prodotti, si distinguono due differenti profili.

### Profilo 57 (Figura 2.9)

Nella tabella (2.5) sono riportati i valori dei punti stazionari relativi al profilo 5-7, che è stato definito partendo dal primo intermedio reattivo. Tramite una scansione vincolata sul legame  $C_5 - C_7$ , seguita da un'ottimizzazione è stato possibile individuare lo stato di transizione ( $TS_{57}$ ). La differenza di energia tra i due stati è:

$$\Delta E = E_{TS_{57}} - E_{Int} = 3.57 \text{ kJ/mol} \quad (2.5)$$

Partendo dallo stato di transizione  $TS_{57}$  è stato eseguito un IRC nelle due direzioni connettendo il primo intermedio di reazione  $Int$  con il secondo  $Int_{57}$ . La struttura dell'intermedio individuata con l'IRC viene ottimizzata, motivo per cui nel grafico in corrispondenza del punto stazionario è presente uno scalino. Dall'intermedio così definito viene eseguita una scansione torsionale finalizzata all'individuazione di un nuovo stato di transizione, seguita da un'ottimizzazione del punto stazionario  $TS'_{57}$ :

$$\Delta E = E_{TS'_{57}} - E_{Int_{57}} = 9.70 \text{ kJ/mol} \quad (2.6)$$

Viene nuovamente adottato l'IRC per costruire il profilo di energia dal  $Int_{57}$  al prodotto (Fig. 2.10) passando per lo stato di transizione  $TS'_{57}$ . La differenza di energia tra il reagente e il prodotto risulta di:

$$\Delta E = E_{Prod} - E_{GS} = -239.643 \text{ kJ/mol} \quad (2.7)$$

### Profilo 58 (Figura 2.11)

L'andamento delle energie fino al primo intermedio reattivo ( $Int$ ) è comune ad entrambi i profili. Il profilo 58 (Fig. 2.11) è generato dalla rottura del legame  $C_5 - C_8$  del ciclopropano,

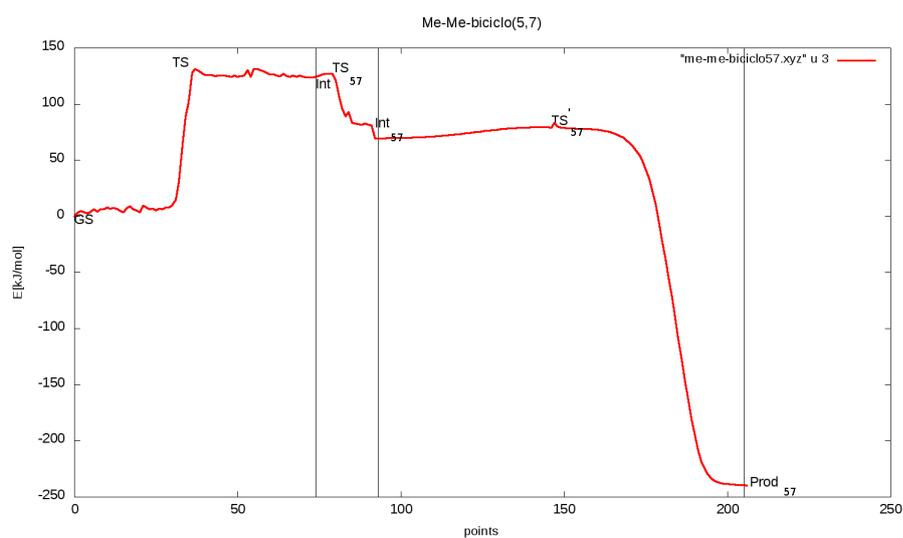


Figura 2.9: Profilo 57 UB3LYP/6-31G(d,p)

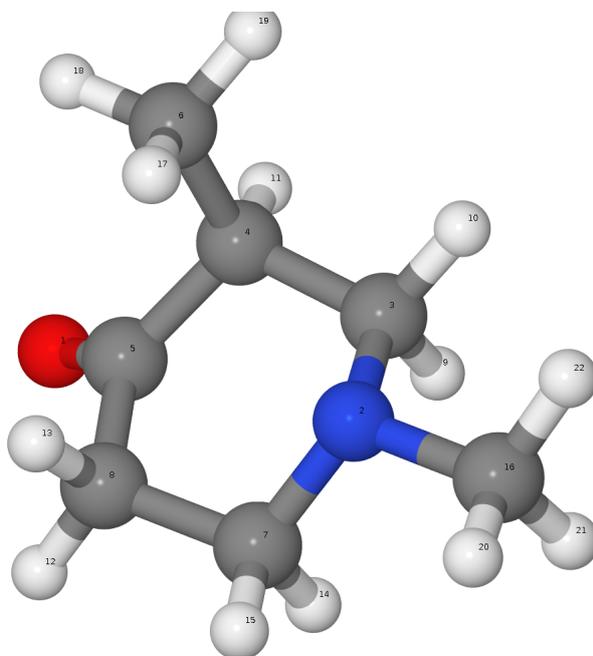


Figura 2.10: Prodotto profilo 57 UB3LYP/6-31G(d,p)

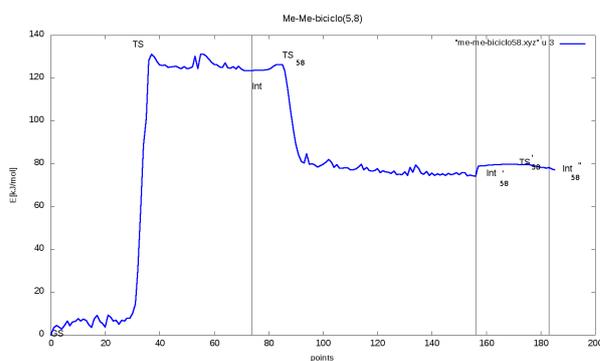


Figura 2.11: Profilo 5-8 6-31G(d,p) GS

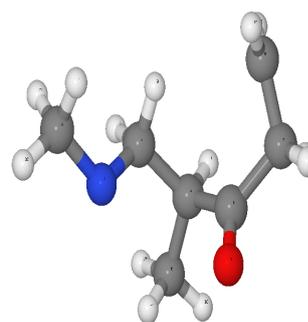


Figura 2.12: Int 5-8 6-31G(d,p) GS

	Minimi			
	GS	Int	Int <sub>57</sub>	Prod
NO[Å]	1.443359	2.997027	3.117251	4.081862
$\mu$ [D]	2.479	3.5031	3.5031	3.0089
ESP O	-0.258082	-0.399088	-0.406184	-0.496320
ESP N	-0.233222	-0.346516	-0.381365	-0.242765
EL. Pot. O	-22.305062	-22.334003	-22.334003	-22.334886
El. Pot. N	-18.320290	-18.373350	-18.373350	-18.347796
SCF [A.U.]	E <sub>0</sub>	0.0470864	0.0309308	-0.0912751

	Massimi		
	TS	TS <sub>57</sub>	TS' <sub>57</sub>
NO[Å]	2.382683	3.090228	4.338710
$\mu$ [D]	3.0764	3.6357	3.0741
ESP O	-0.381240	-0.408295	-0.473942
ESP N	-0.285916	-0.389502	-0.269559
EL. Pot. O	-22.334036	-22.341665	-22.335088
El. Pot. N	-18.359012	-18.372464	-18.350188
freq.[cm <sup>-1</sup> ]	-246.4098	-397.5186	-65.7870
SCF [A.U.]	0.0473996	0.0484461	0.0302095

Tabella 2.5: Valori dei punti stazionari de sistema Me-Me-biciclo (UB3LYP/6-31G(d,p)), E<sub>0</sub>= -404.465756580 [A.U.]

lo stato di transizione che si forma  $TS_{58}$  presenta un'energia di poco maggiore a quella del  $TS_{57}$  ( $\Delta E \simeq 0.8$  kJ/mol). Risulta interessante osservare come in questo caso, data la posizione sfavorevole del carbonio radicale ( $C_8$ ) rispetto all'azoto, non si abbia la formazione dell'eterociclo a sei termini. La struttura che si forma presenta due centri radicalici e un'insaturazione in corrispondenza del legame C=O. Dal grafico risulta evidente la notevole differenza di energia tra i prodotti dei due profili; in realtà l'ultima conformazione individuata dal profilo 5-8 non costituisce un prodotto ma un intermedio reattivo ( $Int_{58}$ ), del quale ci siamo limitati a riportare la struttura senza indagare oltre (Fig. 2.12).

## 2.4 Isossazolidine sostituite

In questo paragrafo vengono trattate due molecole: Me-CooH-Biciclo (Fig. 2.13) e Me-Cooet-Biciclo (Fig. 2.14). Entrambe presentano una stessa specie elettrone donatore, gruppo metile, legata all'azoto e una diversa specie elettrone attrattore in posizione 7. Gli effetti dovuti alla presenza dell'acido e dell'estere sono principalmente l'ingombro sterico e un effetto mesomero elettrone attrattore ( $M^-$ ) sull'isossazolidina. Il meccanismo di reazione prevede due scissioni radicaliche successive: la prima che interessa il legame N-O, mentre la seconda un legame C-C del ciclopropano. In entrambe le molecole le due posizioni che il gruppo carbonilico può assumere non sono equivalenti, in base alla conformazione adottata l'effetto del sostituente sul ciclopropano cambia, in particolar modo nel caso dell'estere. Nella trattazione delle due molecole per la definizione del GS è stata adottata la conformazione a più bassa energia ovviando così al problema dei conformeri. La seconda scissione omolitica del legame C-C del ciclopropano interessa due carboni differenti: il  $C_8$  nel caso dell'estere e il

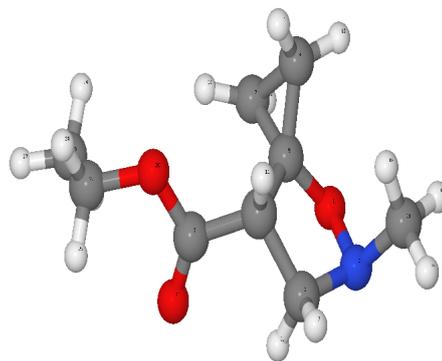
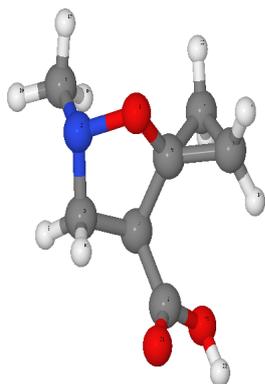


Figura 2.13: *Me-CooH-Biciclo 6-31G(d,p) GS*    Figura 2.14: *Me-Cooet-Biciclo 6-31G(d,p) GS*

$C_7$  nel caso dell'acido. Tale comportamento può essere riconducibile alla differente posizione dei due gruppi sostituenti rispetto all'isossazolidina, per praticità descrittiva il carbonio interessato è stato descritto di colore verde.

### 2.4.1 Me-Cooet-Biciclo

Il profilo di reazione (Fig. 2.15) è stato definito mediante la caratterizzazione dei punti stazionari, dal reagente fino al prodotto di interesse. La differenza di energia tra il primo stato di transizione e lo stato fondamentale di equilibrio risulta di:

$$\Delta E = E_{TS} - E_{GS} = 152.446 \text{ kJ/mol} \quad (2.8)$$

In confronto al sistema Me-Me-Biciclo, la differenza di energia è notevole, dell'ordine di  $20 \text{ kJ/mol}$ . L'andamento dell'energia nell'intervallo individuato dal segmento *b* (Fig. 2.15) è un chiaro effetto dovuto alla presenza di un sostituente ingombrante. Le variazioni di energia dovute ai riarrangiamenti conformazionali risultano piuttosto nette e quindi facilmente identificabili. L'andamento del profilo non risulta tuttavia compromesso. Il primo intermedio di reazione (*Int*) viene definito mediante un'ottimizzazione del minimo individuato dall'IRC. L'atomo di carbonio di colore verde nell'immagine 2.14 è il  $C_8$ . Lungo la coordinata del legame  $C_5 - C_8$  viene eseguita una scansione vincolata che porta al secondo stato di transizione  $TS_{58}$ , quindi si prosegue caratterizzando il secondo intermedio  $Int_{58}$ . Lo stato di transizione  $TS'_{58}$  è ottenuto mediante una scansione torsionale  $C_{(3,4,5,8)}$  e connette il secondo intermedio con il prodotto finale (Fig. 2.16). La differenza di energia tra prodotti e reagenti è:

$$\Delta E = E_{Prod} - E_{GS} = -239.598 \text{ kJ/mol} \quad (2.9)$$

assimilabile a quella del prodotto definito dal profilo 57 del sistema Me-Me-Biciclo ( $\Delta E = -239.643 \text{ kJ/mol}$ ). I dati rilevanti per i prodotti, reagenti, stati di transizione ed intermedi descritti sopra sono riportati nella tabella 2.6, risulta evidente come il campo locale e il potenziale elettrostatico non subiscano particolari variazioni. Il momento di dipolo invece cambia sensibilmente passando da reagente a primo intermedio reattivo a causa della presenza dell'estere.

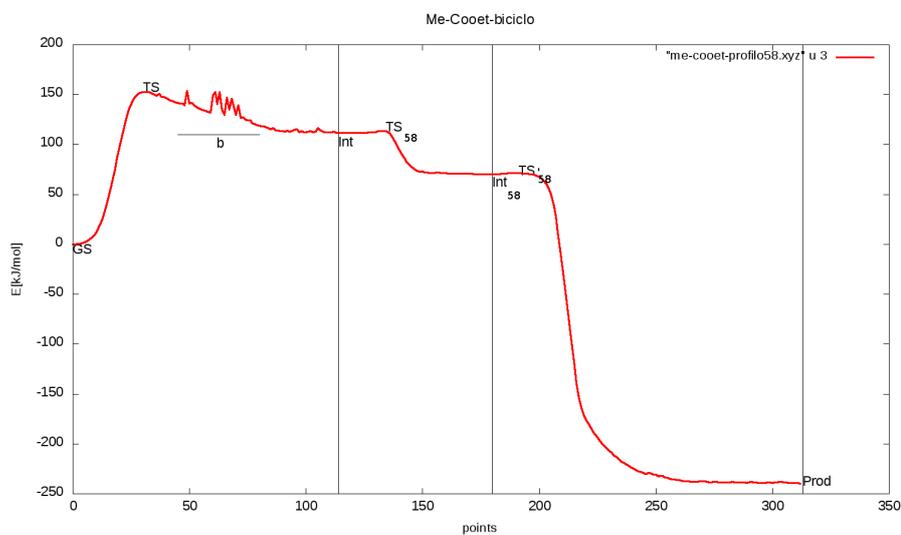


Figura 2.15: Me-Cooet-Biciclo profilo di reazione UB3LYP/6-31G(d,p)

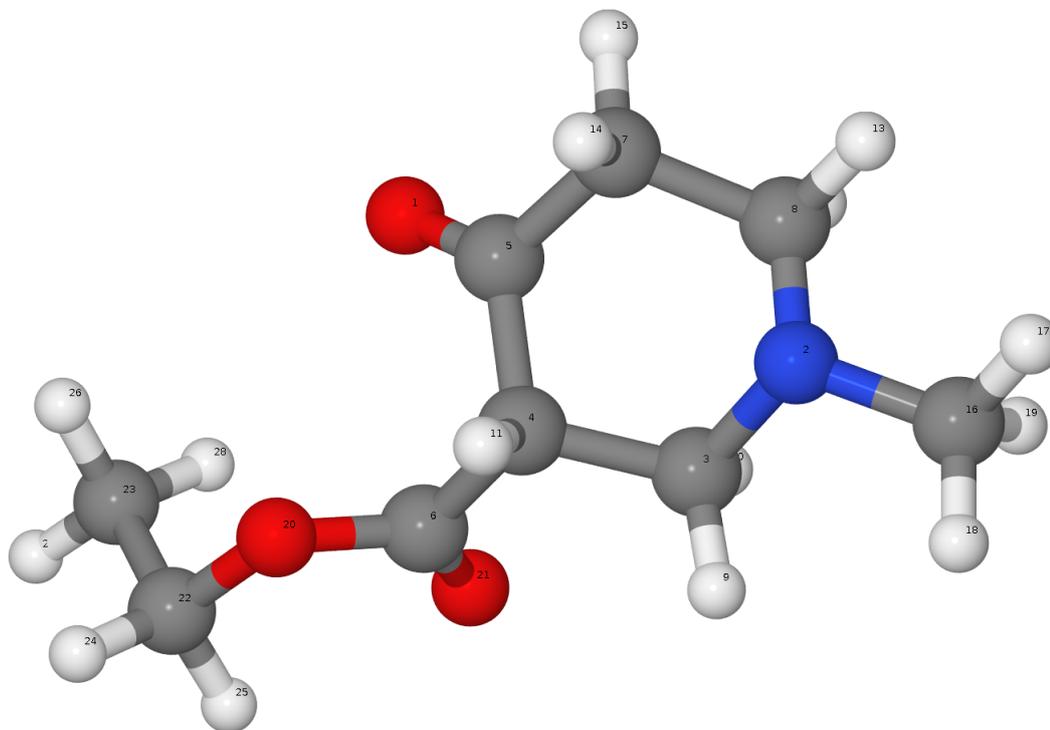


Figura 2.16: Prodotto UB3LYP/6-31G(d,p)

	Minimi			
	GS	Int	Int <sub>58</sub>	Prod
NO[Å]	1.442057	3.752961	3.491155	4.059278
$\mu$ [D]	3.6183	2.1969	1.8905	2.4652
ESP O	-0.268262	-0.466643	-0.418525	-0.479349
ESP N	-0.202663	-0.343880	-0.450326	-0.307151
EL. Pot. O	-22.297015	-22.331996	-22.322937	-22.321072
EL. Pot. N	-18.315054	-18.357459	-18.359110	-18.344161
SCF [A.U.]	$E_0$	0.0426001	0.0267359	-0.0912582

	Massimi		
	TS	TS <sub>58</sub>	$TS'_{58}$
NO[Å]	2.361172	3.710622	3.728349
$\mu$ [D]	5.0640	2.2657	1.5756
ESP O	-0.391417	-0.485265	-0.467910
ESP N	-0.397491	-0.319126	-0.339839
EL. Pot. O	-22.322724	-22.339867	-22.323482
EL. Pot. N	-18.355869	-18.357381	-18.356303
freq.[cm <sup>-1</sup> ]	-207.9108	-355.9564	-47.6085
SCF [A.U.]	0.0580638	0.0432988	0.0271258

Tabella 2.6: Valori punti stazionari per il sistema Me-Cooet-biciclo (UB3LYP/6-31G(d,p)),  $E_0 = -632.344952771$  [A.U.]

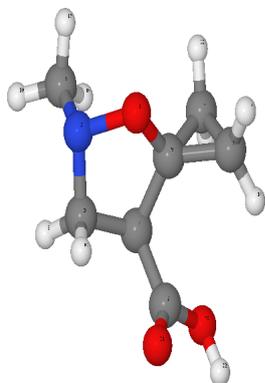


Figura 2.17: *Me-Cooet-Biciclo* 6-31G(d,p) GS

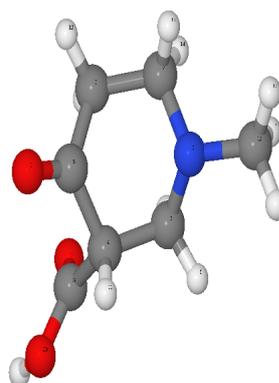


Figura 2.18: *Prodotto* 6-31G(d,p) GS

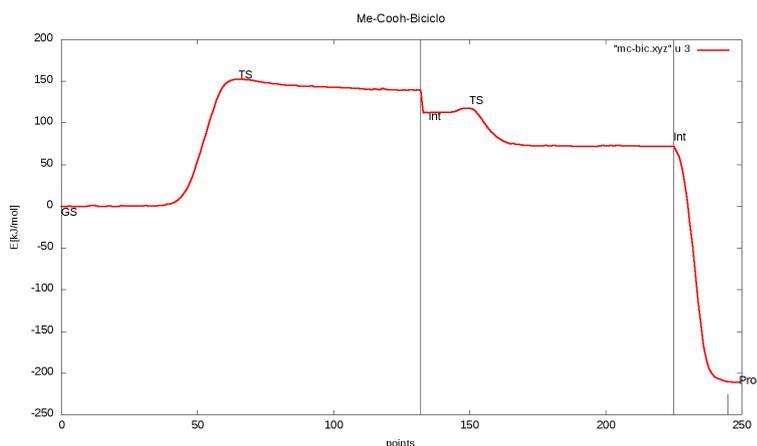


Figura 2.19: Me-CooH-Biciclo profilo di reazione UB3LYP/6-31G(d,p)

### 2.4.2 Me-CooH-Biciclo

La trattazione del profilo di energia (Fig. 2.19) dell'acido è analoga al sistema Me-Cooet-Biciclo. La differenza di energia tra il primo stato di transizione generato dalla scissione omolitica del legame N-O e la struttura del reagente risulta pressoché uguale a quella del sistema precedentemente trattato:

$$\Delta E = E_{TS} - E_{GS} = 152.620 \quad kJ/mol \quad (2.10)$$

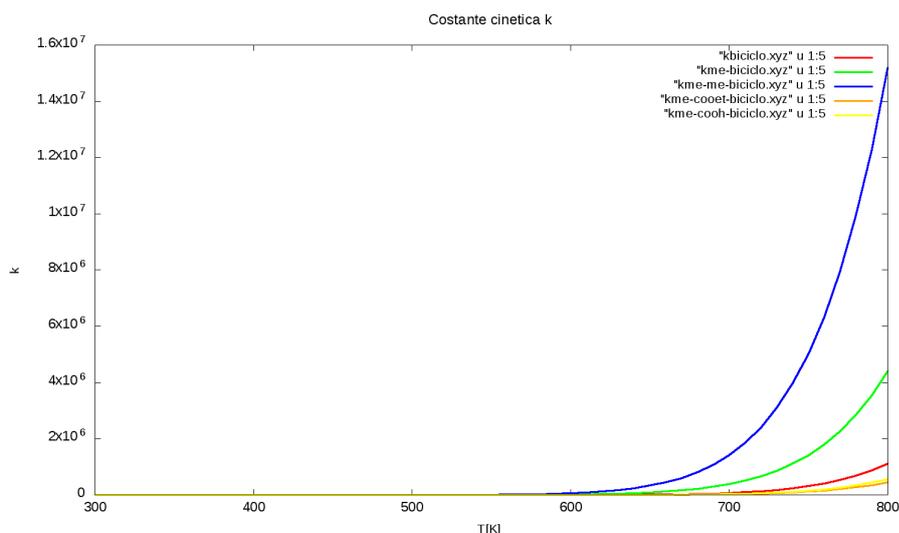
L'assenza di "spike" dovuti ai riarrangiamenti conformazionali del sistema può essere giustificata con l'assenza dei moti conformazionali dovuti al gruppo etile dell'estere. La scansione vincolata sul legame  $C_5 - C_7$  porta alla definizione dello stato di transizione  $TS_{57}$ . Il profilo che descrive questa scissione radicalica porta alla formazione del prodotto (Fig. 2.18). La differenza di energia tra il prodotto finale e il reagente (Fig. 2.17) è:

$$\Delta E = E_{Prod} - E_{GS} = -210.799 \quad kJ/mol \quad (2.11)$$

## 2.5 Costanti cinetiche dei sistemi basati sull'isossazolidina spirofusa

Nel grafico 2.20 è riportato l'andamento della costante cinetica  $k$  al variare della temperatura, le varie molecole sono riportate con colori differenti, si riassume di seguito i valori delle differenze di energie ( $\Delta E$ ) tra i reagenti e il primo stato di transizione:

1. Biciclo (rosso):  $\Delta E = 149.145 \quad kJ/mol$
2. Me-Biciclo (verde):  $\Delta E = 133.363 \quad kJ/mol$
3. Me-Me-Biciclo (blu):  $\Delta E = 131.194 \quad kJ/mol$
4. Me-CooH-Biciclo (giallo):  $\Delta E = 152.620 \quad kJ/mol$

Figura 2.20:  $300K \leq T(K) \leq 800K$ 5. Me-Cooet-Biciclo (arancione):  $\Delta E = 152.446 \text{ kJ/mol}$ 

Le specie sostituite con gruppi metile presentano un andamento sensibilmente diverso rispetto alla molecola non sostituita. Tale effetto si rispecchia nelle differenti energie di attivazione riportate in legenda; la costante cinetica è definita secondo Eyring [14] come:

$$k(T) = \frac{k_B T}{h} \frac{Q_{TS}^*}{Q_{GS}} e^{-\frac{\Delta E}{k_B T}} \quad (2.12)$$

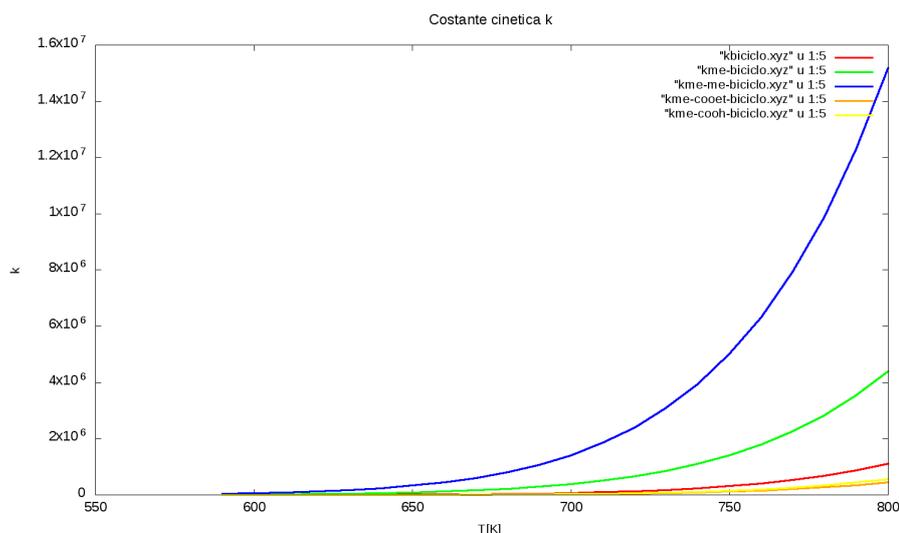
trascurando il termine preesponenziale risulta evidente come differenze di energia anche piccole incidano sull'andamento della funzione. La reazione risulta sfavorita in presenza di gruppi sostituenti ingombranti ed elettroni attrattori; la differenza tra i due andamenti, come le energie, è minima come si può vedere nel grafico 2.21. Tale comportamento è in accordo con gli esperimenti in cui sono state infatti riscontrate diverse difficoltà nella formazione del prodotto finale partendo da reagenti sostituiti con gruppi estere.

## 2.6 Isossazolo-[2,3-a]piridina

La molecola 6-5 è il primo sistema condensato analizzato; la struttura presenta due eterocicli uno a sei e uno a cinque termini con a comune il legame C-N, non sono presenti né insaturazioni né gruppi sostituenti. Esistono due conformeri diversi della molecola 6-5: il primo presenta l'idrogeno del carbonio legato all'azoto orientato nella medesima direzione del doppietto elettronico dell'azoto (Fig. 2.22); nel secondo invece le orientazioni risultano opposte (Fig. 2.23). Il conformero ad energia minore è il "trans", anche se la differenza di energia tra i due risulta:

$$\Delta E = E_t - E_c = -5.174 \text{ kJ/mol} \quad (2.13)$$

Il profilo di energia è stato definito partendo dal conformero "cis", il meccanismo di reazione prevede un'iniziale scissione radicalica del legame N-O seguita dalla rottura di un legame C-C del ciclopropano. La scansione vincolata sulla coordinata N-O porta all'individuazione

Figura 2.21:  $600K \leq T(K) \leq 800K$ 

del primo stato di transizione ( $TS$ ), che è stato ottimizzato. La differenza di energia tra il reagente e lo stato di transizione risulta:

$$\Delta E = E_{TS} - E_{GS} = 153.056 \text{ kJ/mol} \quad (2.14)$$

Partendo dal  $TS$ , effettuando un IRC, dall'ultima configurazione viene individuato il primo intermedio reattivo ( $Int$ ). Non essendo presenti sostituenti che rendano privilegiata la rottura di uno dei due legami C-C del ciclopropano sono state indagate entrambe le scissioni omolitiche che hanno portato alla caratterizzazione di due differenti stati di transizione: il  $TS_{56}$  e il  $TS_{57}$  ognuno dei quali caratterizza un differente profilo. Lo stato di transizione a più alta energia è il  $TS_{56}$  ma differenza di energia tra i due stati è minima:

$$\Delta E \simeq 0.5 \text{ kJ/mol} \quad (2.15)$$

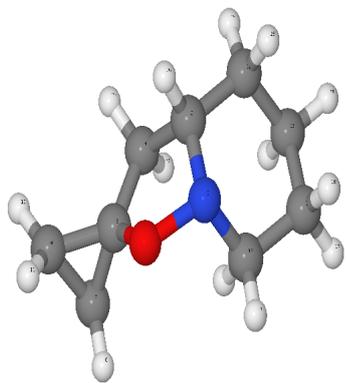
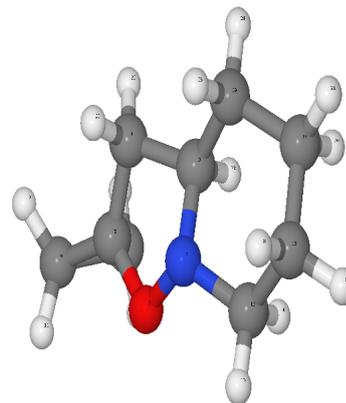
tanto piccola da determinare il medesimo prodotto (Fig. 2.25) che viene definito mediante un'ottimizzazione del minimo individuato dall'IRC passante per il  $TS_{56}$  e il  $TS_{57}$ , come mostrato nel grafico 2.24. La differenza di energia tra il prodotto formatosi e il reagente risulta:

$$\Delta E = E_{Prod} - E_{GS} = -234.569 \text{ kJ/mol} \quad (2.16)$$

Questo risultato, a causa della complessità della superficie di potenziale, non esclude l'esistenza di cammini differenti che portino alla formazione di altri prodotti. Il grafico si limita a mostrare l'esistenza di due profili energetici che portano alla formazione della medesima molecola. Inoltre è necessario precisare che l'assenza di ulteriori intermedi di reazione e relativi stati di transizione è probabilmente dovuta ad una sottostima delle barriere energetiche, eventualità possibile nel caso in cui queste siano inferiori al  $kJ/mol$ .

## 2.7 Pirrolo[1,2-b]isossazolo

La molecola 55 non presenta né insaturazioni né gruppi sostituenti; si tratta di un sistema condensato costituito da due eterocicli, entrambi a 5 termini, con a comune il legame C-N. Esistono due conformeri che differiscono per la posizione dell'idrogeno rispetto al doppietto

Figura 2.22: *Cis-6-5 6-31G(d,p) GS*Figura 2.23: *Trans-6-5 6-31G(d,p) GS*

	Minimi		
	GS	Int	Prod
NO[Å]	1.440162	3.796439	3.569089
$\mu$ [D]	2.5341	3.5197	3.0869
ESP O	-0.169330	-0.424870	-0.485933
ESP N	-0.377867	-0.692923	-0.534098
EL. Pot. O	-22.298629	-22.336671	-22.338081
El. Pot. N	-18.324777	-18.370711	-18.352396
SCF [A.U.]	$E_0$	0.0501571	-0.0893544

	Massimi		
	TS	TS <sub>56</sub>	TS <sub>57</sub>
NO[Å]	2.290162	3.747695	3.744282
$\mu$ [D]	2.0027	3.8519	1.4876
ESP O.	-0.382836	-0.511211	-0.443925
ESP N.	-0.552318	-0.508415	-0.689564
EL. Pot. O	-22.333676	-22.345909	-22.346537
El. Pot. N	-18.368242	-18.369933	-18.369550
freq.[cm <sup>-1</sup> ]	-200.5	-364.2	-400.7
SCF [A.U.]	+0.0582961	+0.0516916	+0.051467

Tabella 2.7: Valori dei punti stazionari per il sistema 65 (UB3LYP/6-31G(d,p)),  $E_0 = -481.894941105$  [A.U.]

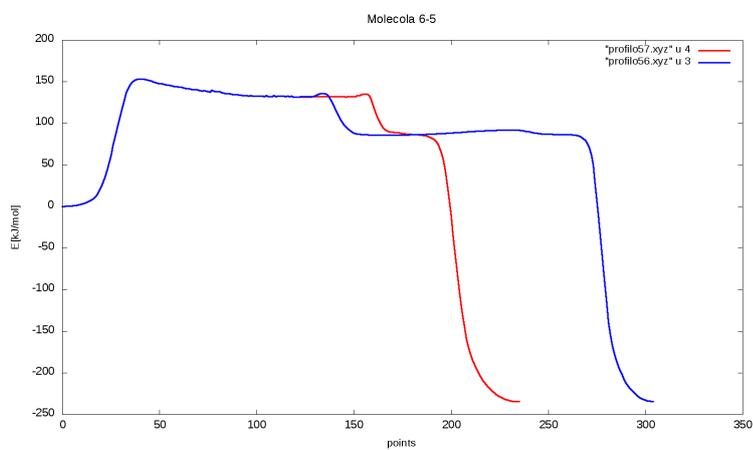


Figura 2.24: Profili di reazione del sistema 6-5

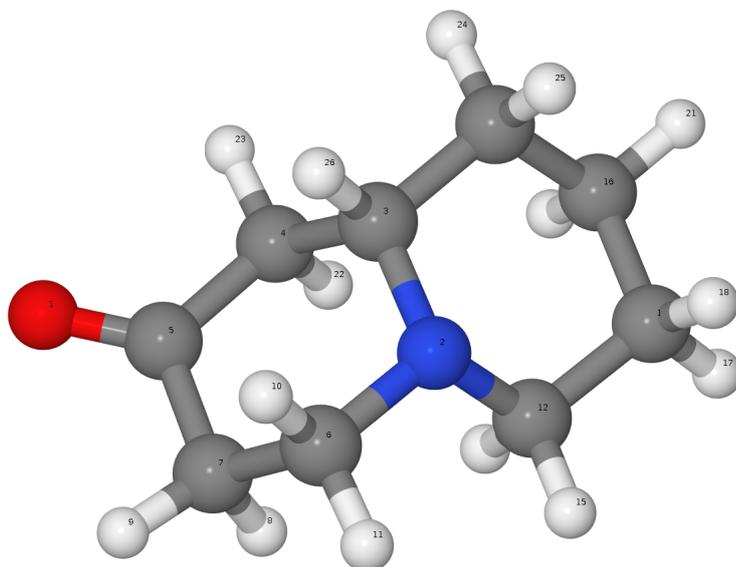


Figura 2.25: Prodotto UB3LYP/6-31G(d,p) GS

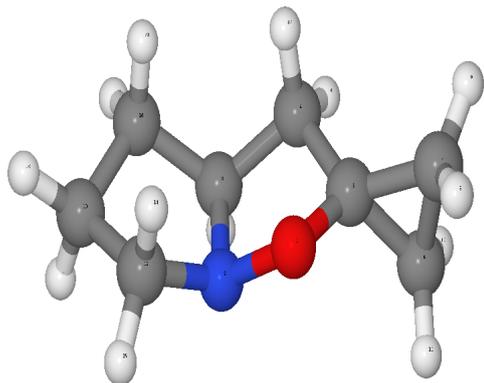


Figura 2.26: Molecola 55 6-31G(d,p) "cis"

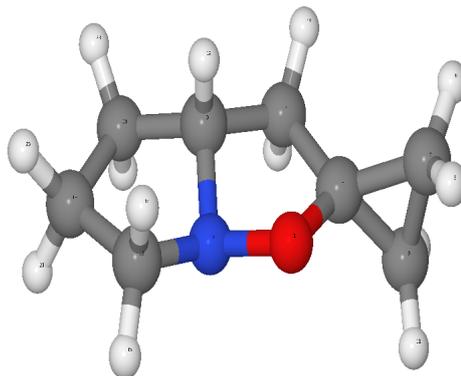


Figura 2.27: Molecola 55 6-31G(d,p) "trans"

elettronico dell'azoto. Di entrambi è stata indagata la struttura di minima energia trovando che il conformero "cis" (Fig. 2.26) è quello a più bassa energia, motivo per il quale è stato scelto come reagente. La differenza di energia tra le due forme risulta apprezzabile:

$$\Delta E = E_t - E_c = 27.969 \text{ kJ/mol} \quad (2.17)$$

### Profili di reazione

Il meccanismo di reazione (Fig. 2.28) prevede una iniziale scissione radicalica del legame N-O che porta al primo stato di transizione  $TS$ , la differenza di energia tra i due stati è di:

$$\Delta E = E_{TS} - E_{GS} = 120.625 \text{ kJ/mol} \quad (2.18)$$

Nel tratto compreso tra lo stato di transizione e il primo intermedio di reazione ( $Int$ ) l'energia diminuisce lentamente. La successiva scissione omolitica interessa i legami C-C del ciclopropano e porta alla formazione di due differenti stati di transizione la cui differenza di energia è minima:

$$\Delta E = E_{TS_{57}} - E_{TS_{56}} = 1.226 \text{ kJ/mol} \quad (2.19)$$

I due carboni  $C_7$  e  $C_6$ , presentando intorni differenti e quindi non equivalenti; nonostante ciò entrambi i profili individuati portano alla formazione del medesimo prodotto, analogamente a quanto riscontrato nel sistema 6-5. Tale comportamento ci ha portato a ipotizzare che, a questo livello di teoria, si verifica una scissione omolitica preferenziale tra i due legami C-C solo in presenza di gruppi sostituenti. I due profili, sebbene convergano alla medesima struttura, presentano andamenti differenti come risulta dal grafico 2.28.

### Profilo 57 (Figura 2.29)

La geometria dello stato di transizione, individuato mediante una scansione vincolata sulla coordinata  $C_5 - C_7$ , viene ottimizzata in modo da definire il punto stazionario  $TS_{57}$ . Partendo dallo stato di transizione così definito è stato eseguito un IRC nelle due direzioni connettendo il primo intermedio di reazione  $Int$  con il secondo  $Int_{57}$ . Lo stato di transizione  $TS'_{57}$  è stato individuato mediante una scansione sull'angolo diedro (7,6,5,4). Il prodotto (Fig. 2.30) è stato definito attraverso un'ottimizzazione del minimo individuato dall'IRC generato dal  $TS'_{57}$ . La differenza di energia tra il prodotto e il reagente risulta:

$$\Delta E = E_{Prod} - E_{GS} = -227.281 \text{ kJ/mol} \quad (2.20)$$

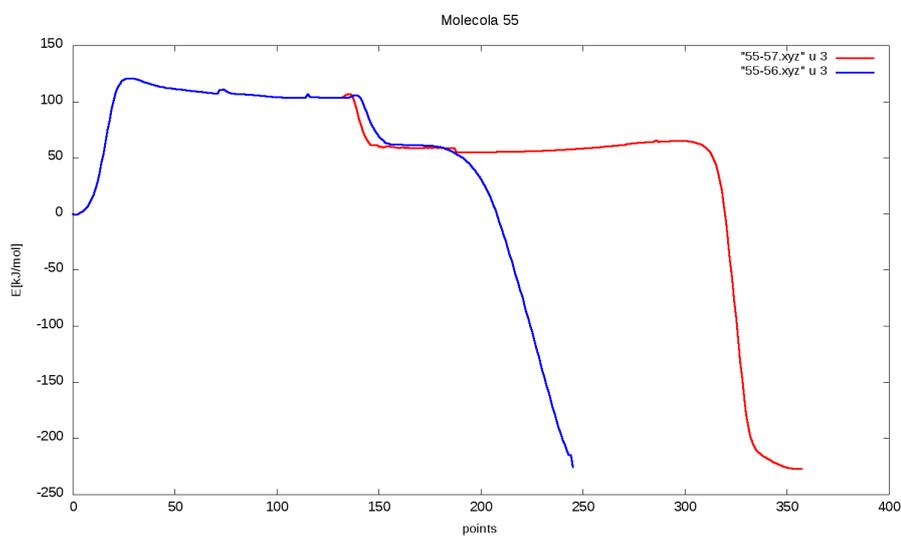


Figura 2.28: Profilo di reazione sistema 55

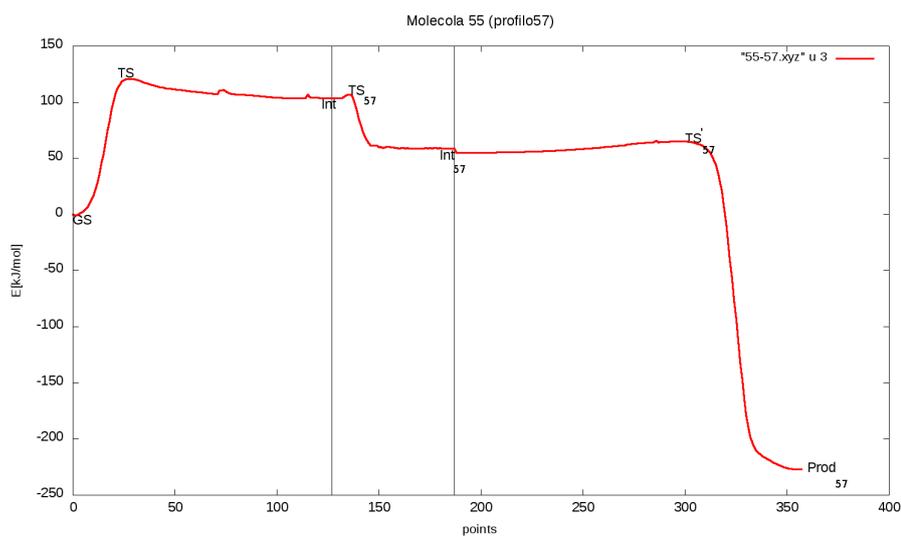


Figura 2.29: Profilo 57

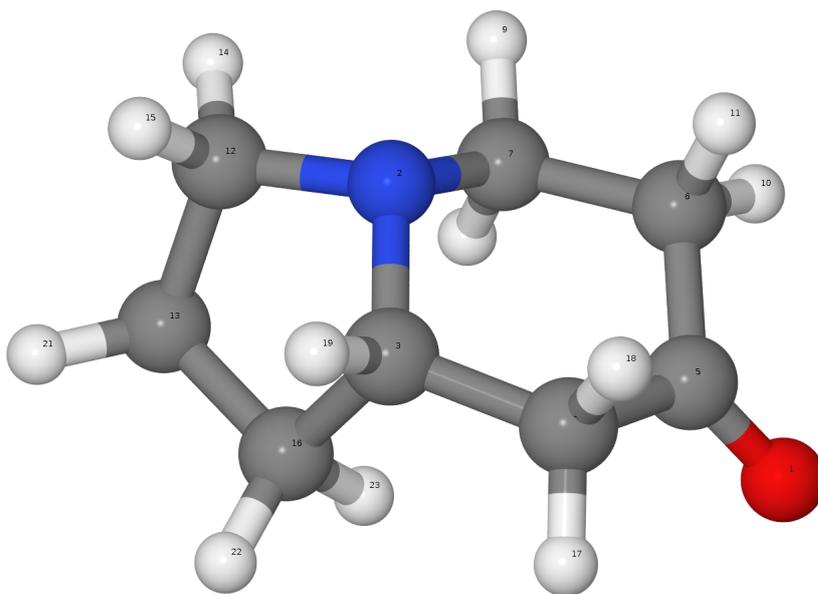


Figura 2.30: Prodotto UB3LYP/6-31G(d,p)

### Centroidi degli orbitali di Boys

Per lo stato di transizione  $TS_{57}$  sono state definite le densità elettroniche localizzate sulla molecola sfruttando il metodo di Boys (Fig. 2.31). Un set di LMO può essere definito minimizzando il valore di aspettazione di un operatore a due elettroni  $\Omega$ ; lo schema di localizzazione di Boys sfrutta come operatore il quadrato della distanza tra due elettroni:

$$\langle \Omega \rangle_{Boys} = \sum_{i=1}^{N_{orb}} \left\langle \phi'_i \phi'_i \left| (\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2)^2 \right| \phi'_i \phi'_i \right\rangle \quad (2.21)$$

Il risultato, riportato nell'immagine 2.31, è molto interessante in quanto mostra come lo stato di transizione sia un sistema a due centri radicalici, di cui uno localizzato tra i due carboni del ciclopropano.

### Profilo 56 (Figura 2.32)

Il profilo 56 dovuto alla scissione del legame  $C_5 - C_6$  (Fig. 2.32) presenta un andamento differente. Una volta ottimizzata la struttura dello stato di transizione  $TS_{56}$  è stato eseguito un IRC in modo da connettere il primo intermedio di reazione ( $Int$ ) con un secondo intermedio, analogamente a quanto fatto nel profilo 57. Il minimo individuato dall'IRC è stato ottimizzato ma invece di definire un ipotetico  $Int_{56}$  ha direttamente caratterizzato il  $Prod_{56}$  che, come si può vedere dai valori riportati in tabella (2.8), non presenta differenze rispetto al  $Prod_{57}$ ; le minime differenze di valori sono da attribuire al diverso tipo di ottimizzazione.

## 2.8 Sistemi Pirrolo[1,2-b]isossazolo sostituiti

La presenza di sostituenti incide molto sull'andamento del profilo di reazione, come visto nei sistemi precedentemente trattati. Gli effetti principali sono: la non equivalenza delle



Figura 2.31: Centroidi degli orbitali di Boys dello stato di transizione  $TS_{57}$  UB3LYP/6-31G(d,p)

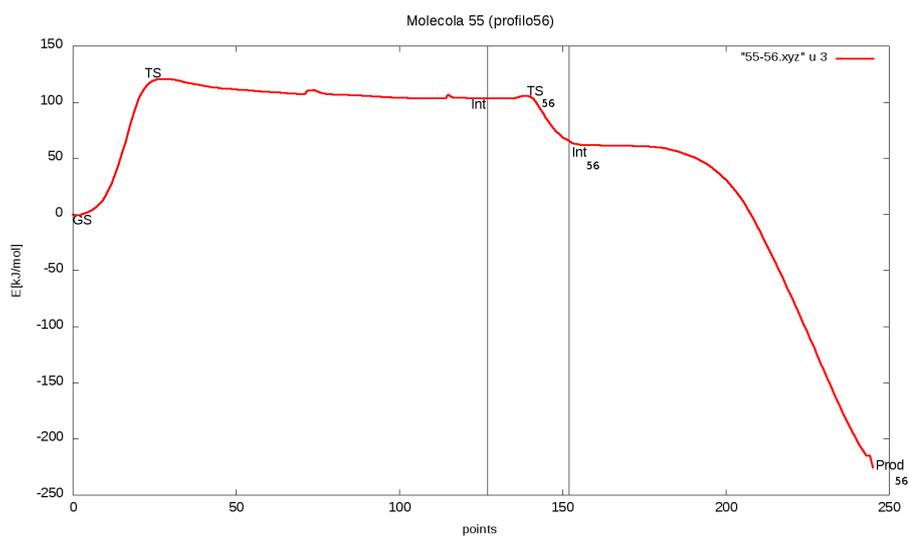


Figura 2.32: Profilo 56

	Minimi				
	GS	Int	Int <sub>57</sub>	Prod <sub>56</sub>	Prod <sub>57</sub>
NO[Å]	1.475979	3.817008	3.733724	4.020640	4.083884
$\mu$ [D]	2.1184	1.3073	1.9958	2.2007	2.7555
ESP O	-0.169330	-0.494506	-0.516062	-0.508089	-0.504689
ESP N	-0.377867	-0.510212	-0.485254	-0.539586	-0.560715
EL. Pot. O	-22.296939	-22.337330	-22.329937	-22.334573	-22.332818
El. Pot. N	-18.333043	-18.372224	-18.364777	-18.360845	-18.357818
SCF [A.U.]	E <sub>0</sub>	0.0393506	0.022318	-0.0857633	-0.086567

	Massimi			
	TS <sub>1</sub>	TS <sub>56</sub>	TS <sub>57</sub>	TS' <sub>57</sub>
NO[Å]	2.348714	3.740211	3.829241	4.000582
$\mu$ [D]	2.0027	1.4723	1.4876	2.1335
ESP O.	-0.322256	-0.511211	-0.521647	-0.490360
ESP N.	-0.454268	-0.508415	-0.528374	-0.481512
EL. Pot. O	-22.333261	-22.345301	-22.345573	-22.331690
El. Pot. N	-18.369855	-18.371439	-18.371450	-18.365887
freq.[cm <sup>-1</sup> ]	-223.5	-364.2	-400.7	-82.3422
SCF [A.U.]	+0.0459437	0.0402546	0.0407216	0.024773

Tabella 2.8: Valori dei punti stazionari per il sistema 55 (UB3LYP/6-31G(d,p)), E<sub>0</sub>=-442.572144547 [A.U.]

scissioni omolitiche dei carboni del ciclopropano e una sensibile variazione dei valori della costante cinetica  $k$ . Lo scopo è quello di indagare questi effetti anche per la molecola 55; sono stati caratterizzati due sistemi entrambi monosostituiti: il primo presenta un gruppo metile in posizione 7 e costituisce la molecola Me-55 (Fig. 2.33), il secondo presenta un estere nella medesima posizione e definisce la molecola Coome-55 (Fig. 2.34). Lo studio computazionale di questi due sistemi ha una particolare importanza in quanto questi riproducono le strutture delle molecole studiate in ambito sperimentale.

### 2.8.1 Me-55

Il meccanismo di reazione prevede l'iniziale scissione radicalica del legame N-O che porta alla formazione dello stato di transizione ( $TS$ ), la differenza di energia tra di due stati risulta:

$$\Delta E = E_{TS} - E_{GS} = 131.167 \text{ kJ/mol} \quad (2.22)$$

La presenza di un sostituente piccolo come il gruppo metile determina un aumento dell'energia di attivazione di circa 10  $\text{kJ/mol}$  rispetto al sistema non sostituito, questo è un comportamento diametralmente opposto a quanto visto nelle isossazolidine sostituite in cui, grazie alla presenza di gruppi metile, l'energia di attivazione diminuisce. Il primo intermedio di reazione ( $Int$ ) viene determinato attraverso un'ottimizzazione del minimo individuato dall'IRC discendente dal  $TS$ . La reazione procede con la scissione radicalica di un legame C-C del ciclopropano. La scissione non è univoca infatti si hanno due andamenti differenti del profilo di reazione (Fig. 2.35) che dipendono da quale dei due legami C-C viene spezzato:

**profilo 57** :generato dalla scissione del legame  $C_5 - C_7$

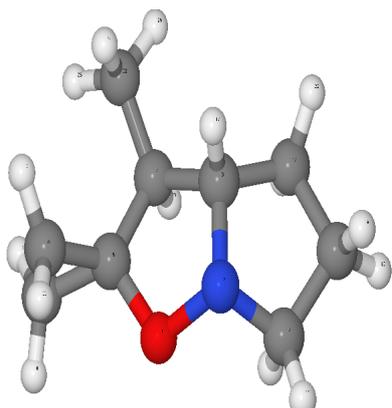


Figura 2.33: Molecola Me-55, 6-31G(d,p)

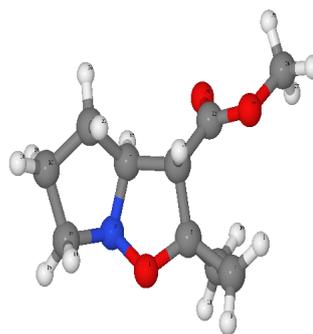


Figura 2.34: Molecola Coome-55, 6-31G(d,p)

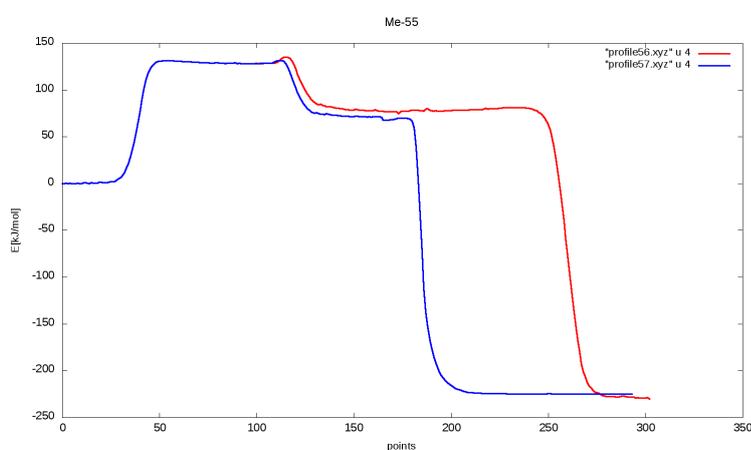


Figura 2.35: Profilo di reazione molecola Me-55

**profilo 56** :generato dalla scissione del legame  $C_5 - C_6$

Lo stato di transizione ad energia minore è il  $TS_{57}$ ; la differenza di energia tra i due stati di transizione risulta:

$$\Delta E = E_{TS_{56}} - E_{TS_{57}} = 3.558 \text{ kJ/mol} \quad (2.23)$$

Ciascun profilo porta alla formazione di un prodotto, come mostrato nel grafico 2.35. Entrambi i prodotti presentano energia simile, ma strutture profondamente diverse: il profilo 56 porta alla formazione del prodotto di interesse, cioè quello generato dall'espansione dell'eterociclo da cinque a sei termini (Fig. 2.38). Il profilo 57 porta invece alla formazione di un eterociclo a cinque termini contenente il solo azoto sostituito con un chetone (Fig. 2.39). Tale risultato è in accordo con il dato sperimentale secondo il quale la reazione porta alla formazione di due prodotti corrispondenti a quelli individuati con lo studio computazionale.

### Profilo 56 (Figura 2.36)

Lo stato di transizione  $TS_{57}$  presenta un'energia di poco maggiore rispetto al  $TS_{56}$ ; dallo stato di transizione viene eseguito un'IRC che connette il primo intermedio di reazione

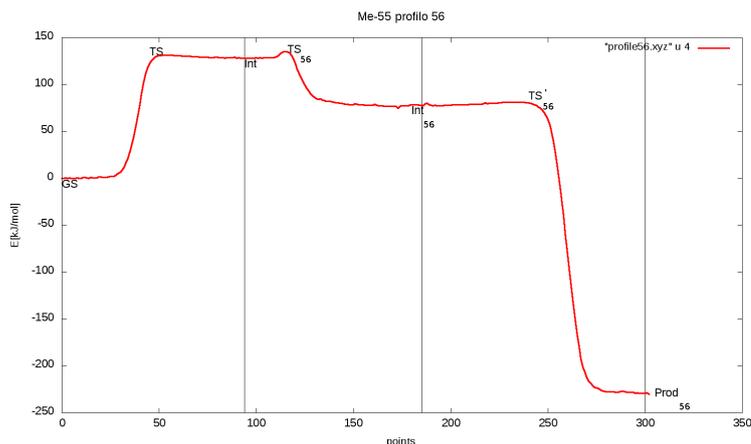


Figura 2.36: Profilo 56

con l' $Int_{56}$ . Dall'intermedio così definito si arriva alla definizione del prodotto (Fig. 2.38) attraverso un ulteriore IRC passante per il  $TS'_{56}$ . La formazione di un legame  $\sigma$  tra il  $C_7$  radicale e l'atomo di azoto determina un'espansione dell'eterociclo da cinque a sei termini. Il prodotto formatosi risulta stabile, la differenza di energia rispetto al reagente risulta:

$$\Delta E = E_{Prod_{56}} - E_{GS} = -230.091 \text{ kJ/mol} \quad (2.24)$$

### Profilo 57 (Figura 2.37)

Lo stato di transizione  $TS_{57}$  viene individuato mediante un'ottimizzazione del massimo risultante dalla scansione vincolata. L'IRC fatto partire dallo stato di transizione porta all'intermedio di reazione  $Int_{57}$ . Dall'intermedio così definito si arriva al prodotto (Fig. 2.38) passando per lo stato di transizione  $TS'_{57}$ . Il prodotto si forma in seguito alla trasposizione sigmatropica dell'idrogeno legato al carbonio del legame C-N, che porta alla formazione sia di un legame  $C_7 - H$  sia alla formazione di un  $\alpha, \beta$ -insaturo. La molecola presenta una struttura planare estremamente stabile; la differenza di energia tra prodotto e reagente risulta:

$$\Delta E = E_{Prod_{57}} - E_{GS} = -224.974 \text{ kJ/mol} \quad (2.25)$$

Il prodotto più stabile, come si può vedere dalla tabella 2.8, è quello determinato da profilo 56 (Fig. 2.38). La differenza di energia tra i due prodotti, sebbene le strutture siano profondamente differenti, risulta molto piccola:

$$\Delta E = E_{Prod_{56}} - E_{Prod_{57}} = 5.117 \text{ kJ/mol} \quad (2.26)$$

Dal punto di vista sperimentale infatti la resa del prodotto 56 è di poco superiore a quella del prodotto 57.

## 2.8.2 Coome-55

Lo studio del sistema Coome-55 (Fig. 2.34) è stato fatto usando due differenti basi: la 6-31G(d,p) e la 6-311++G(d,p). Il motivo di questa scelta è che con la base ordinaria (6-31G(d,p)) è stato possibile definire il profilo di reazione solo fino al primo intermedio di

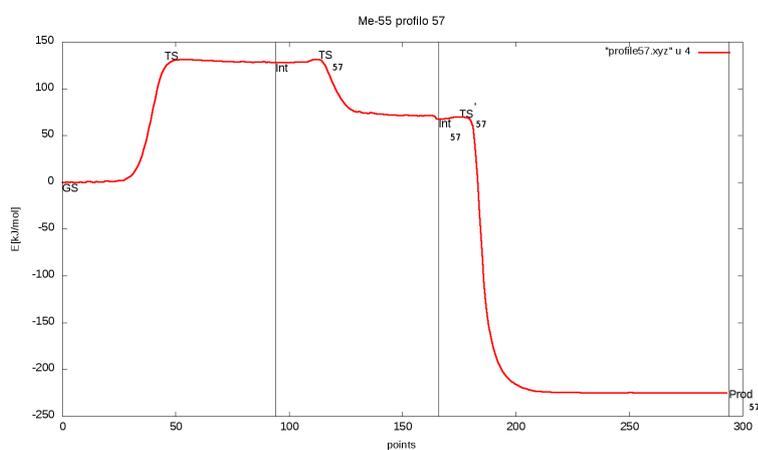


Figura 2.37: Profilo 57

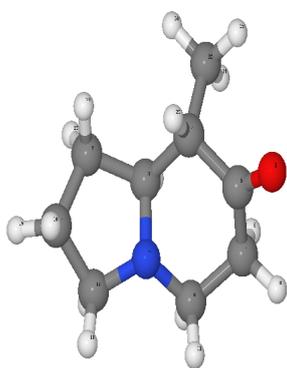


Figura 2.38: Prodotto 56, 6-31G(d,p)

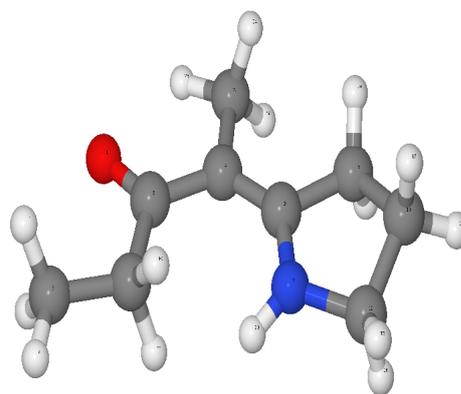


Figura 2.39: Prodotto 57, 6-31G(d,p)

	Minimi					
	GS	Int	Int <sub>56</sub>	Int <sub>57</sub>	Prod <sub>56</sub>	Prod <sub>57</sub>
NO[Å]	1.475304	3.007423	3.434975	3.968120	3.814731	3.960083
$\mu$ [D]	2.2156	3.3893	3.8683	3.9659	3.3177	3.9947
ESP O	-0.203101	-0.395051	-0.4510009	-0.418176	-0.474735	-0.439907
ESP N	-0.398881	-0.539469	-0.572171	-0.534380	-0.440522	-0.485054
El. Pot. O	-22.308798	-22.344684	-22.338722	-22.337166	-22.338254	-22.339773
El. Pot. N	-18.334330	-18.37783	-18.368892	-18.365168	-18.358098	-18.372105
SCF [A.U.]	E <sub>0</sub>	0.0488252	0.0285436	0.0257162	-0.087637	-0.085688

	Massimi				
	TS	TS <sub>56</sub>	TS' <sub>56</sub>	TS <sub>57</sub>	TS' <sub>57</sub>
NO[Å]	2.479252	3.071443	3.569424	3.170140	4.035072
$\mu$ [D]	2.8233	3.6278	4.1560	3.6880	3.8589
ESP O.	-0.334853	-0.428192	-0.426210	-0.415203	-0.425610
ESP N.	-0.480014	-0.558658	-0.462198	-0.415203	-0.560074
El. Pot. O	-22.338390	-22.355547	-22.338987	-22.353734	-22.335914
El. Pot. N	-18.374890	-18.377573	-18.365435	-18.375376	-18.371214
freq.[cm <sup>-1</sup> ]	-76.3787	-443.4126	-58.7992	-406.1211	-163.1610
SCF [A.U.]	+0.0499588	+0.0514054	0.0309574	+0.0500502	0.0266235

Tabella 2.9: Valori dei punti stazionari per il sistema Me-55 (UB3LYP/6-31G(d,p), E<sub>0</sub>=-481.889571138 [A.U.]

razione. Infatti, proseguendo l'indagine del cammino di reazione il sistema o tornava al reagente o si degradava. La differenza di energia tra lo stato di transizione generato dalla scissione omolitica del legame N-O e il reagente, entrambi definiti con la base 6-31G(d,p), risulta:

$$\Delta E = E_{TS_{6-31G(d,p)}} - E_{GS_{6-31G(d,p)}} = 125.446 \text{ kJ/mol} \quad (2.27)$$

Inizialmente si è ipotizzato un errore sulla scelta del conformero a minore energia, essendo le due posizioni del metile nell'estere non equivalenti. Entrambe le strutture sono state caratterizzate identificando come conformero a più bassa energia quello da noi adottato come reagente. La differenza tra le due strutture risulta essere:

$$\Delta E = E_{GS_A} - E_{GS_B} = 45.421 \text{ kJ/mol} \quad (2.28)$$

Il grafico del profilo di reazione (Fig. 2.42), in particolare nel secondo tratto, risulta piuttosto "rumoroso", tali fluttuazioni dell'energia sono dovute alla dimensione del sistema e alla tipologia di gruppo sostituito. Il contributo delle forze di Pulay [15], date le dimensioni della molecola, incide sulla minimizzazione delle strutture. Per ridurne l'effetto è stata adottata una base 6-311++G(d,p), in modo da tenere conto sia della dimensione della molecola, utilizzando una base triplo  $\zeta$  (6-311), sia della diffusione degli orbitali introducendo il termine (++). Un chiaro esempio dell'effetto della base risulta evidente nella differenza di energia tra il primo stato di transizione e il reagente:

$$\Delta E = E_{TS_{6-311++G(d,p)}} - E_{GS_{6-311++G(d,p)}} = 119.124 \text{ kJ/mol} \quad (2.29)$$

L'impiego della base 6-311++G(d,p) ha reso possibile la caratterizzazione del prodotto finale (Fig. 2.43). La differenza di energia tra reagenti e prodotti risulta:

$$\Delta E = E_{Prod} - E_{GS} = -226.365 \text{ kJ/mol} \quad (2.30)$$

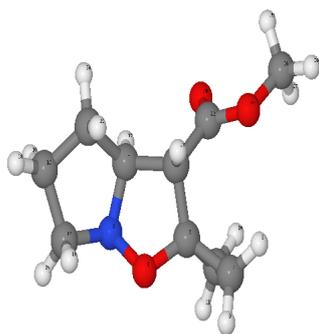


Figura 2.40: Molecola Coome-55 conf. A

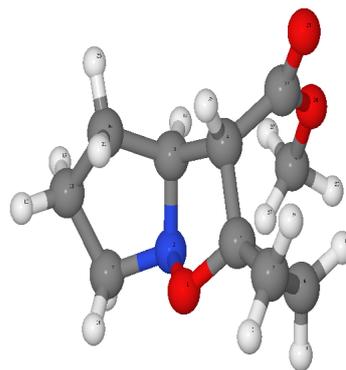


Figura 2.41: Molecola Coome-55 conf. B

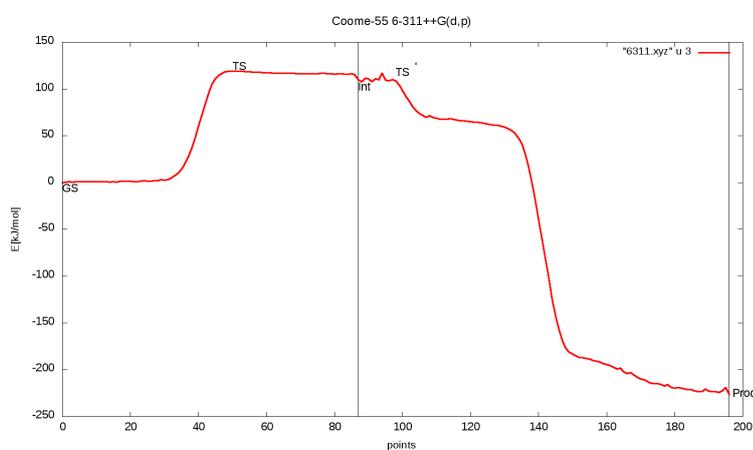


Figura 2.42: Profilo Coome-55 UB3LYP/6-311++G(d,p)

In tabella 2.10 sono riportati i valori dei punti stazionari individuati lungo il profilo di reazione. Non è stato possibile caratterizzare il secondo intermedio di reazione, poiché l'ottimizzazione del minimo individuato dall'IRC portava direttamente alla formazione del prodotto (Fig. 2.43).

## 2.9 Costanti cinetiche dei sistemi basati sul pirrolo[1,2-b]isossazolo

Il grafico 2.44 mostra gli andamenti delle costanti cinetiche  $k$  relative ai sistemi condensati, di seguito sono riportate le varie molecole e le differenze di energia ( $\Delta E$ ) tra reagente e primo stato di transizione:

1. 65(rosso):  $\Delta E = 153.056 \text{ kJ/mol}$
2. 55(verde):  $\Delta E = 120.625 \text{ kJ/mol}$
3. Me-55(blù):  $\Delta E = 131.167 \text{ kJ/mol}$
4. Coome-55[6-31G(d,p)](arancione):  $\Delta E = 125.446 \text{ kJ/mol}$

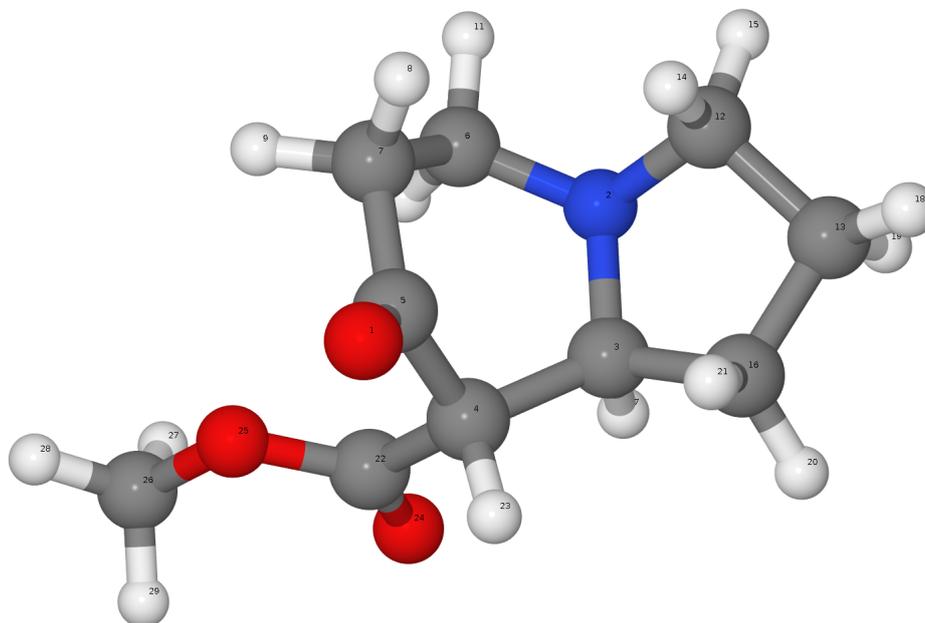


Figura 2.43: Prodotto UB3LYP/6311++G(d,p)

	Punti stazionari			
	GS	TS	$TS'$	Prod
NO[Å]	1.473739	2.411985	3.736059	3.915974
$\mu$ [D]	2.5405	2.8376	2.3547	1.8369
ESP O	-0.250350	-0.415961	-0.623237	-0.549525
ESP N	-0.504768	-0.544463	-0.529722	-0.638318
EL. Pot. O	-22.348851	-22.380408	-22.395070	-22.378250
El. Pot. N	-18.369828	-18.411088	-18.408328	-18.402153
SCF [A.U.]	$E_0$	0.045372	0.041920	-0.086218
freq. <i>imm.</i> [ $cm^{-1}$ ]		-128.4418	-365.0782	

Tabella 2.10: Valori dei punti stazionari per il sistema Coome-55 (UB3LYP/6-311++G(d,p)),  $E_0 = -670.614795202$  [A.U.]

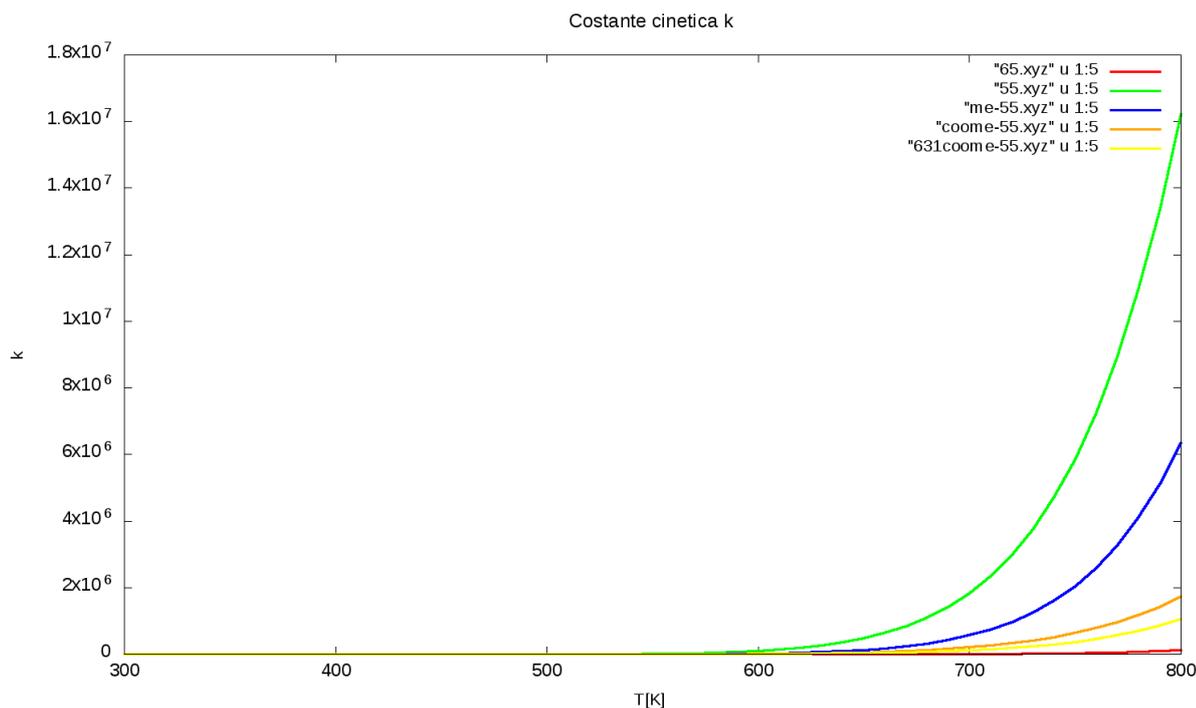


Figura 2.44: Grafico delle costanti cinetiche

5. Comme-55[6-311++G(d,p)](giallo):  $\Delta E = 119.124 \text{ kJ/mol}$

L'andamento della  $k_{55}$  (verde) mostra come l'assenza di sostituenti favorisca la reazione, contrariamente a quanto osservato per i sistemi basati sull'isossazolidina. La presenza di sostituenti ingombranti come l'estere non favorisce la reazione; risulta evidente tuttavia come l'impiego di una base più estesa dia una migliore stima dell'andamento della costante cinetica (Fig. 2.45). Le problematiche legate alla presenza di gruppi estere sono state riscontrate anche in ambito sperimentale.

In alcuni casi la presenza di gruppi estere ha reso la reazione sperimentalmente sfavorita al punto che la temperatura necessaria, per far avvenire la reazione, ha determinato una vera e propria degradazione del campione. La costante cinetica del sistema Me-55 ( $k_{Me-55}$ , blu) presenta un andamento intermedio, tuttavia, osservando l'intervallo di temperature per le quali si registra una variazione significativa della pendenza, la reazione non risulta molto favorita. Per quanto riguarda il sistema 65 la reazione risulta sfavorita anche a temperature elevate. Il grafico (Fig. 2.44) mostra come la reazione più favorita (Me-55) non è quella che presenta un'energia di attivazione minore (Coomme-55[6-311++G(d,p)]). Tale comportamento è dovuto al differente contributo del rapporto delle funzioni di partizione nella determinazione della costante cinetica  $k$ .

Nei grafici (Fig. 2.46, Fig. 2.47) sono riportati rispettivamente i contributi del rapporto delle funzioni di partizione vibrazionale ( $Q_{vib}$ ) ed elettronica ( $Q_{el}$ ). In corrispondenza di diversi intervalli di temperatura, risulta evidente il differente peso delle due funzioni di partizione.

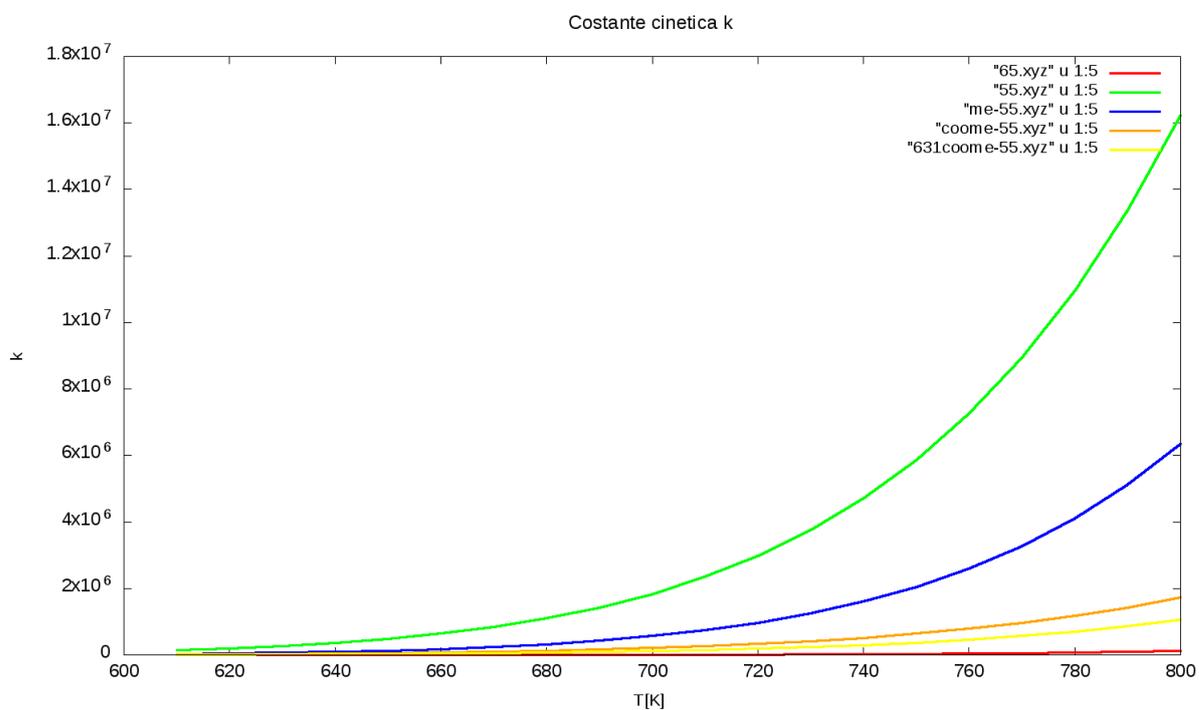


Figura 2.45: Grafico delle costanti cinetiche  $600K \leq T(K) \leq 800K$

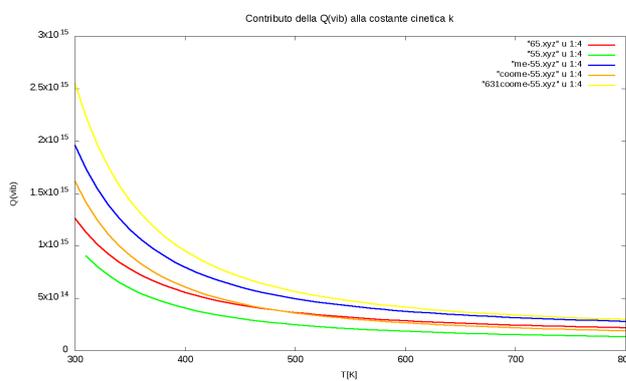


Figura 2.46: Contributo della  $Q_{vib}$  a k

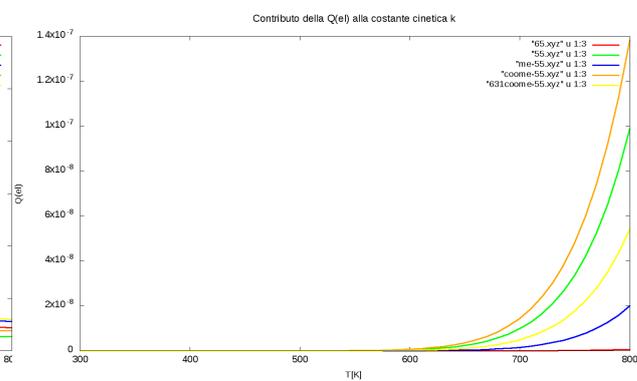


Figura 2.47: Contributo della  $Q_{el}$  a k

# Capitolo 3

## Conclusioni

Nel presente studio è stata proposta un'indagine computazionale con metodi ab initio del profilo energetico della reazione Brandi. Lo studio, applicato a 5 isossazoline spirofuse diversamente sostituite ad una molecola di isossazolo-[2,3-a]piridina e 3 molecole diversamente sostituite basate su pirrolo[1,2-b]isossazolo, ha confermato la natura multistadica del meccanismo di reazione. Il primo stato di transizione, dovuto alla scissione omolitica del legame N-O dell'isossazolidina, costituisce lo stadio cineticamente determinante. Il sistema, in seguito alla scissione radicalica del legame C-C del ciclopropano, evolve fino alla formazione del prodotto caratterizzato sia da un'espansione dell'eterociclo da cinque a sei termini sia dalla presenza di un'insaturazione C=O in posizione quattro rispetto all'azoto. La superficie di energia di potenziale risulta estremamente complessa motivo per il quale non è stato possibile indagare tutti i possibili cammini di reazione. Nonostante questo l'utilizzo del funzionale UB3LYP associato ad una base 6-31G(d,p) ha reso possibile la caratterizzazione dei punti stazionari dei vari sistemi. Solamente nel caso della molecola Coome-55 si è reso necessario l'impiego di una base estesa 6-311++G(d,p) a causa delle dimensioni della molecola e della tipologia del gruppo sostituito. L'uso di una base estesa come la 6-311++G(d,p) permette di ovviare in parte alle problematiche legate alle forze di Pulay, il cui contributo diventa sempre più rilevante all'aumentare della complessità della molecola. I risultati ottenuti da questo studio sono in accordo con i dati sperimentali, soprattutto in relazione al grado di reattività dei vari composti. Infatti, le costanti cinetiche calcolate sono consistenti con le condizioni di temperatura necessarie per far avvenire la reazione ( in soluzione l'intervallo di temperatura è compreso tra circa 80 e 180 °C, mentre sottovuoto (FVT) l'intervallo è compreso tra circa 400 e 600 °C per una frazione temporale di qualche secondo). L'approccio computazionale, corroborato dal buon accordo con i dati sperimentali, ha permesso di raccogliere informazioni quantitative difficilmente ottenibili sperimentalmente. In particolare, si sono ottenute informazioni importanti sulle possibili dinamiche di reazione, sulle strutture ed energie dei reagenti e dei prodotti di reazione, nonché su quelle degli intermedi di reazione e stati di transizione.

# Bibliografia

- [1] Estael Ochoa, Matthias Mann, Dirk Sperling, and Jürgen Fabian. A Combined Density Functional and ab initio Quantum Chemical Study of the Brandi Reaction. *European Journal of Organic Chemistry*, 2001(22):4223–4231, 2001.
- [2] Warren J. Hehre. *Ab initio molecular orbital theory*. Wiley-Interscience, 1986.
- [3] F. Jensen. *Introduction to Computational Chemistry*. John Wiley & Sons Inc., 2006.
- [4] C. J. Cramer. *Essentials Of Computational Chemistry: Theories And Models*. John Wiley & Sons Inc., 2004.
- [5] Franca M Cordero, Francesco De Sarlo, and Alberto Brandi. 5-Spirocyclopropane isoxazolidines as versatile intermediates in organic synthesis. *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly*, 135(6):649–669, 2004.
- [6] FM Cordero, C Vurchio, C Faggi, and A Brandi. Configuration-guided reactions: the case of highly decorated spiro [cyclopropane-1, 2(3 h)-pyrrolo [1, 2-b] isoxazole] derivatives en route to polyhydroxyindolizidines. *Organic Chemistry Frontiers*, 3(12):1651–1660, 2016.
- [7] C Lee, W Yang, and RG Parr. Lyp gradient-corrected functional. *Physical Review B*, 37(2):785–789, 1988.
- [8] A.D. Becke. Density functional thermochemistry. iii: The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.*, 97:9173–77, 1992.
- [9] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox. Gaussian'09 Revision C.01. Gaussian Inc. Wallingford CT 2010.
- [10] John C Slater. A simplification of the Hartree-Fock method. *Physical Review*, 81(3):385, 1951.
- [11] Elliott H Lieb and Barry Simon. The Thomas-Fermi theory of atoms, molecules and solids. *Advances in Mathematics*, 23(1):22–116, 1977.

- [12] John P Perdew and Mel Levy. Physical content of the exact Kohn-Sham orbital energies: band gaps and derivative discontinuities. *Physical Review Letters*, 51(20):1884, 1983.
- [13] Michael Page, Charles Doubleday, and James W Mclver Jr. Following steepest descent reaction paths. the use of higher energy derivatives with abinitio electronic structure methods. *The Journal of Chemical Physics*, 93(8):5634–5642, 1990.
- [14] Jacopo Tomasi, Benedetta Mennucci, and Roberto Cammi. Quantum mechanical continuum solvation models. *Chem. Rev.*, 105(8):2999–3094, 2005.
- [15] Terrell L Hill. *An introduction to statistical thermodynamics*. Courier Corporation, 2012.