

Andrea Mazzanti^a, Franco Cozzi^b

^aDipartimento di Chimica Organica "A. Mangini"

Università di Bologna

andrea.mazzanti@unibo.it

^bDipartimento di Chimica

Università di Milano

franco.cozzi@unimi.it

L'INTERAZIONE NON COVALENTE TRA SISTEMI AROMATICI ED ETEROAROMATICI NEI METAPARACICLOFANI*

La sintesi di alcuni ciclofani costituiti da un benzene para-sostituito ed un anello eteroaromatico meta-sostituito ha consentito di studiare l'interazione di non legame attraverso lo spazio tra areni normali e perfluorurati ed eteroareni classici come piridina, tiofene, e furano.

Le interazioni di non legame tra sistemi aromatici [1] giocano un ruolo fondamentale nel determinare la struttura di molti addotti supramolecolari [2], di alcuni composti organici allo stato solido [3], di macromolecole come le proteine e gli acidi nucleici [4], nonché nel contribuire a regolare diversi fenomeni di riconoscimento molecolare nei sistemi biologici [5]. Mentre la stragrande maggioranza degli studi sia teorici che sperimentali su questo argomento ha riguardato le interazioni tra sistemi semplici come il benzene e i benzeni sostituiti [6], il numero degli studi dedicati alla comprensione dell'interazione tra areni e sistemi eterociclici aromatici paradigmatici come la piridina, il tiofene ed il furano è decisamente più ridotto [7]. Tutto ciò è tanto più sorprendente quando si considera la presenza ubiquitaria di frammenti eterociclici nei composti bioattivi (ad esempio nei farmaci) e la loro potenziale interazione con i residui aromatici presenti nelle biomolecole. Altrettanto rilevante è il fatto che tale studio può permetterci di comprendere non solo come la presenza dell'eteroatomo influenzi l'interazione tra i sistemi π , ma anche come l'eteroatomo stesso possa interagire con gli elettroni π dell'arene. Quest'ultimo aspetto della ricerca è particolarmente rilevante perché in anni recenti si è anda-

to affermando il concetto che le interazioni di sistemi π sia con doppietti elettronici non condivisi che con specie anioniche vere e proprie possono essere coinvolte con un ruolo molto importante in molti fenomeni di riconoscimento molecolare in chimica e biochimica [8].

Secondo un approccio ormai consolidato [9], abbiamo pertanto deciso di sviluppare semplici sistemi modello che ci consentissero di studiare sperimentalmente l'interazione arene/eteroerene per cercare di stabilirne l'origine e la forza. A tale scopo abbiamo scelto i 2,11-ditia-[3.3]-(metaeterociclo)paraciclofani riportati schematicamente in Fig. 1.

Questi sistemi sono facilmente accessibili sinteticamente per reazione di sostituzione nucleofila tra l'1,4-bisbromometil-benzene o -tetrafluorobenzene ed i sali sodici dei bismercapto-metil derivati eterociclici condotta in condizioni di alta diluizione (5×10^{-3} M in THF/etanolo) [10]. La distanza tra i due anelli negli addotti **1-6** si aggira intorno ai 3,4 Å ed è quindi adatta per studiare un'interazione tra sistemi aromatici. Va inoltre considerato che studi precedenti [10] avevano dimostrato che questi ciclofani godono di una notevole libertà conformazionale a temperatura ambiente, con l'anello eterociclico in grado di oscillare liberamente sopra il piano della "piattaforma" benzenica compiendo il cammino

Questo contributo è stato presentato alla VII edizione della manifestazione "Incontro con l'Università, il CNR e l'Industria", svoltasi lo scorso febbraio a Milano e avente per tema "Sintesi e metodologie innovative in chimica organica", organizzata dal Dipartimento di Chimica Organica e Industriale dell'Università di Milano.

*Dedicato al professor Cesare Gennari in occasione del suo sessantesimo compleanno.

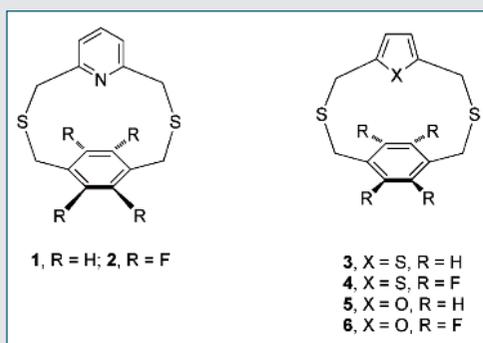


Fig. 1 - I 2,11-ditia-[3.3]-(metaeterociclo)paraciclofani oggetto di questo studio

di topomerizzazione descritto a grandi linee nello Schema 1 nel caso dei derivati piridinici **1** e **2**. Questa libertà conformazionale è importante perché consente ai due anelli aromatici di adottare una serie continua di disposizioni relative nello spazio, tra le quali quelle generalmente considerate più significative nello studio dell'interazione tra semplici derivati benzenici. Queste disposizioni sono: la *parallel-stacked* (PS) con i due anelli sovrapposti su piani paralleli, la *tilted edge-to-face* (T-EtF) con il bordo di un anello inclinato verso la faccia dell'altro, e la *orthogonal edge-to-face* (O-EtF) con il bordo di un anello ortogonale alla faccia dell'altro. Quest'ultima conformazione è particolarmente rilevante per studiare l'interazione tra il doppietto dell'eteroatomo e il sistema π della piattaforma benzenica.

Un'altra caratteristica importante dei derivati **1-6** è la presenza di piattaforme benzeniche a distribuzione elettronica opposta. È ben noto infatti che mentre la distribuzione di carica di un benzene non sostituito prevede un zona centrale a densità di carica negativa circondata da una periferia carica positivamente [11], la completa fluorurazione dell'anellone aromatico inverte tale distribuzione [12]. Ne consegue che mentre l'interazione tra due anelli benzenici normali disposti PS è essenzialmente repulsiva, quella tra un anello benzenico normale ed uno perfluorurato nella stessa disposizione è attrattiva per interazioni dipolari e quadrupolari favorevoli. Quindi la possibilità di valutare l'effetto esercitato sull'interazione sia da benzenici normali che perfluorurati poteva indicare facilmente se questa avesse o meno una componente dipolare significativa. Il comportamento dei ciclofani **1-6** è stato studiato per coppie contenenti lo stesso eterociclo, usando una combinazione di metodi computazionali e metodi spettroscopici (NMR a temperatura variabile), corroborando i dati, quando possibile, tramite la determinazione di strutture ai raggi-X.

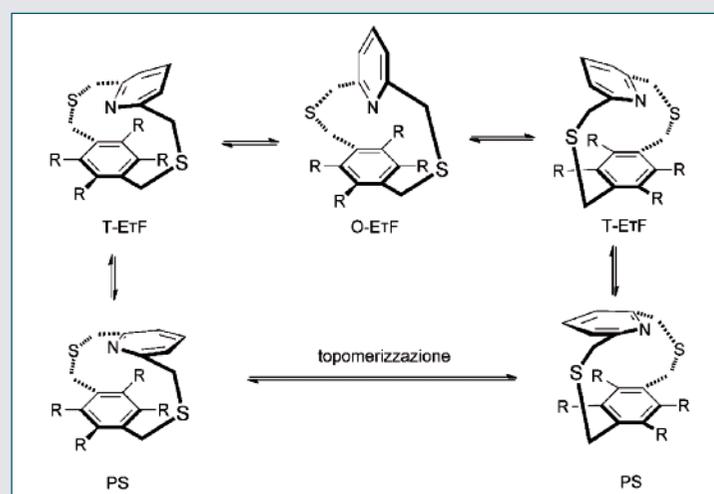
Paraciclofani contenenti l'anello della piridina

Calcoli teorici al livello di teoria B3LYP/6-31G(d) mostrano che la conformazione di minima energia (GS-1) dei derivati **1** e **2** presenta i due anelli su piani inclinati l'uno rispetto all'altro (T-EtF), con angoli interplanari rispettivamente di 22° e 43° (Fig. 2).

Entrambe le molecole presentano un piano di simmetria che passa per l'eteroatomo ed il C-4 dell'eterociclo, biseca i legami (R)-C-C-(R) opposti della piattaforma benzenica e correla i due ponti CH₂-S-CH₂ che sono eclissati tra loro (simmetria C_s). Simulando con il calcolo la topomerizzazione riportata nello Schema 1, si osserva dapprima l'inversione della disposizione dei ponti, che passa da cisoidi (come in GS-1) a transoidi (come in GS-2, simmetria C₁), e successivamente l'oscillazio-

ne dell'anello piridinico sopra la piattaforma benzenica. Nel corso di questo movimento si incontra la conformazione O-EtF a simmetria C₂ con l'atomo di azoto che giace esattamente sopra il centroide del benzene piattaforma, verso cui è diretto il suo doppietto non condiviso. Questa conformazione (GS-3) è un minimo ad alta energia sia per **1** che per **2**, ma la differenza in energia tra questo minimo ed il minimo globale (la conformazione GS-1, a geometria T-EtF e simmetria C_s di cui sopra) è di 16 kJmol⁻¹ per il derivato **1** (R=H) e di 9,4 kJmol⁻¹ per il derivato **2** (R=F). In altre parole, la conformazione O-EtF è circa 6,6 kJmol⁻¹ più stabile per il derivato fluorurato **2** che per quello non fluorurato **1**. Sulla base dei calcoli il processo di topomerizzazione ha una barriera di 24,3 kJmol⁻¹ per l'addotto **1** e di 31,6 kJmol⁻¹ per l'addotto **2**.

La previsione teorica ha trovato piena conferma sperimentale quando lo stesso processo è stato studiato mediante spettroscopia ¹H-NMR a temperatura variabile (600 MHz, in CHF₂Cl/CDFCl₂). In accordo con l'i-



Schema 1 - Topomerizzazione dei 2,11-ditia-[3.3]-(metapiridino)paraciclofani **1** (R=H) e **2** (R=F)

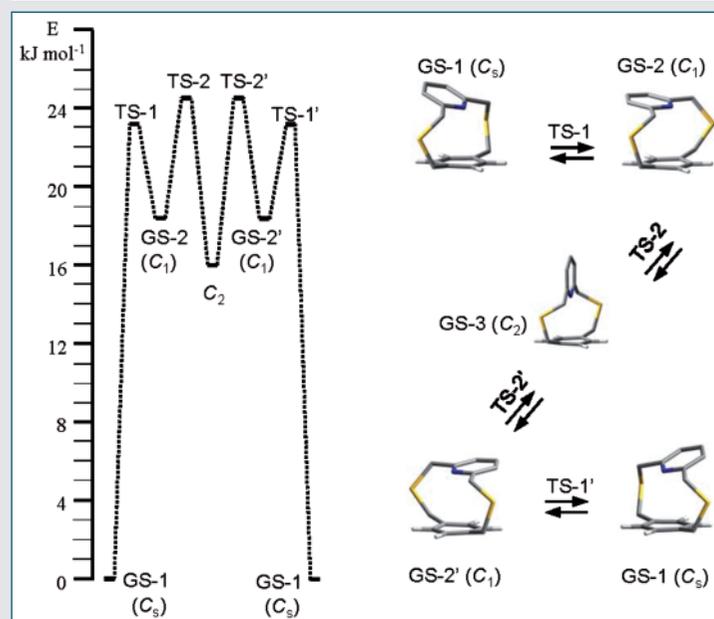


Fig. 2 - Cammino di topomerizzazione calcolato per l'addotto **1**

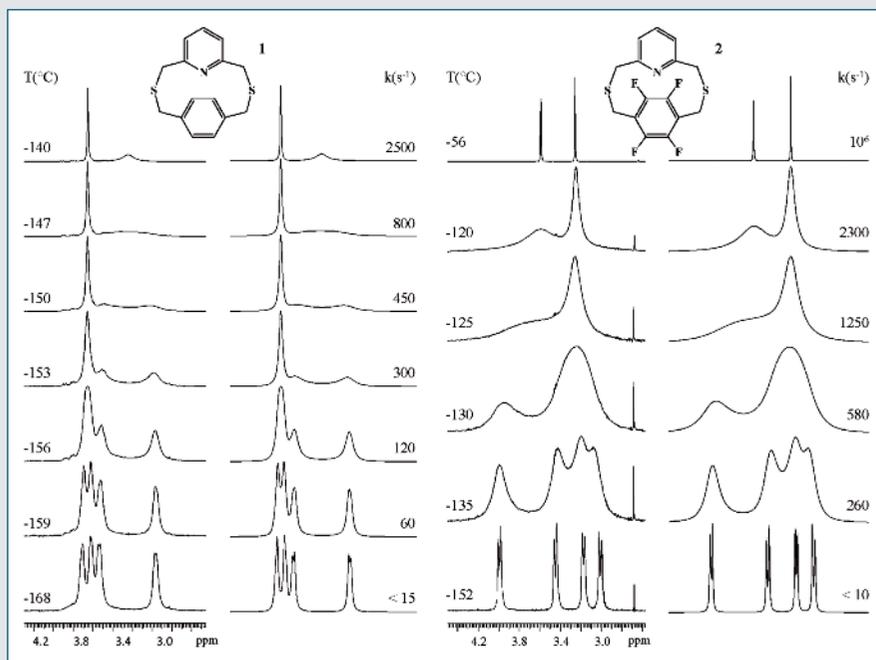


Fig. 3 - Spettri $^1\text{H-NMR}$ a bassa temperatura degli addotti **1** e **2**. Per ciascuno dei composti lo spettro a sinistra è quello sperimentale; a destra lo spettro simulato

potesi che l'anello piridinico oscilli liberamente sopra la piattaforma benzenica [10], gli spettri $^1\text{H-NMR}$ del composto **1** registrati da +25 fino a $-120\text{ }^\circ\text{C}$ (Fig. 3) mostrano due singoletti per i protoni metilenici dei ponti $\text{CH}_2\text{-S-CH}_2$. Abbassando ulteriormente la temperatura di registrazione fino a $-168\text{ }^\circ\text{C}$ questi due segnali raggiungono la coalescenza e finalmente si dividono in quattro doppietti distinti, corrispondenti a due sistemi di spin di tipo AB dovuti alla diastereotopicità degli atomi di idrogeno di ciascun metilene. L'assenza di altri segnali nello spettro conferma che a questa temperatura una sola conformazione è popolata. Esperimenti NOE condotti per stabilire in modo inequivocabile la geometria del conformero di minima energia (GS-1) ne hanno confermato la simmetria C_s prevista dal calcolo. La determinazione sperimentale della barriera alla topomerizzazione ha dato un valore di $22,6\text{ kJmol}^{-1}$, in buon accordo con il dato teorico di $24,3\text{ kJmol}^{-1}$. Un analogo esperimento condotto sull'addotto **2** raffreddando il campione a $-152\text{ }^\circ\text{C}$, ha permesso di determinare una barriera di $26,6\text{ kJmol}^{-1}$ sempre in buon accordo con il dato teorico di $31,6\text{ kJmol}^{-1}$.

Nel loro insieme questi dati teorici e sperimentali possono essere interpretati sulla base di una forte componente esercitata sull'interazione da effetti polari ed elettrostatici nell'ottica del cosiddetto "polar/ π effect" [9,11]. Ad esempio, l'osservazione che l'addotto perfluorurato **2** presenti una barriera di 4 kJmol^{-1} più alta del suo analogo H-sostituito **1** può indicare una maggiore stabilità dello stato fondamentale di **2** rispetto a quello di **1**, che potrebbe essere dovuta alla minore repulsione tra i sistemi π dei due anelli quando la piattaforma benzenica è resa meno ricca di elettroni dalla perfluorurazione. Infatti, dal momento che il movimento di oscillazione dell'anello piridinico in **1** e **2** presenta analoghi impedimenti sterici (le geometrie delle varie conformazioni sono virtualmente identiche per i due addotti secondo i calcoli teorici),

da uno stato fondamentale a più bassa energia bisogna sormontare una barriera energetica più alta per superare lo stato di transizione del processo di topomerizzazione.

Anche la maggiore stabilità della conformazione O-EtF a simmetria C_2 osservata per l'addotto **2** rispetto al suo analogo **1** sembra suggerire maggior repulsione tra il lone pair dell'atomo di azoto ed il sistema π della piattaforma quando quest'ultima è ricca di elettroni come in **1** e minor repulsione quando questa è povera di elettroni come in **2**, confermando così la presenza di una componente dipolare nell'interazione. Il maggior angolo interplanare osservato per il ciclofano **2** rispetto a quello di **1** nei due minimi globali (il valore dell'angolo calcolato per il derivato **2** è stato confermato determinandone la struttura ai raggi X) fornisce ulteriore supporto all'importanza di questa componente [13].

Per dimostrare in modo sperimentale e definitivo che effettivamente esiste un'interazione dipolare tra il doppietto dell'azoto e la piattaforma benzenica, è stato deciso di determinare la basicità relativa degli addotti **1** e **2**. È logico infatti attendersi che il doppietto dell'azoto nel derivato H-sostituito **1** sia ben più disponibile di quello dell'addotto perfluorurato **2**, perché non coinvolto nell'interazione con l'anello piattaforma povero di elettroni di quest'ultimo. Per verificare questa ipotesi sono state condotte delle titolazioni competitive di **1** e **2** con acido triflico in dimetilsolfossido deuterato seguendole per $^1\text{H-NMR}$ a 500 MHz. Osservando gli spostamenti relativi dei segnali di quattro atomi di idrogeno, è stato possibile determinare la differenza nei valori di pK_a degli acidi coniugati di **1** e **2**, e dimostrare che l'addotto **1** è effettivamente più basico di **2**, con una differenza di ben 2,2 unità di pK [14]. In conclusione quindi i dati teorici e sperimentali raccolti per i ciclofani **1** e **2** sembrano indicare nel loro insieme che l'interazione tra un anello piridinico e sistemi aromatici a polarità opposta in questi addotti possa essere ben interpretata sulla base di effetti elettrostatici e di polarità.

Paraciclofani contenenti l'anello del tiofene e del furano

Esiste un'evidente differenza strutturale tra i ciclofani derivati dalla piridina e quelli derivati da tiofene e furano: l'anello penta-atomico di questi ultimi rende l'angolo tra legami tra i metilene dei ponti laterali e i carboni in posizione orto all'eteroatomo decisamente più ampio di quello tra gli stessi legami nella piridina esa-atomico, passando da 120° nel caso di **1** e **2** a quasi 150° nel caso di **3-6** [15]. Questo fatto comporta un avvicinamento dei due anelli in questi ultimi ciclofani e suggerisce una componente sterica più accentuata nell'interazione, anche tenuto conto delle maggiori dimensioni degli atomi di ossigeno e soprattutto di zolfo rispetto all'atomo di azoto. Altrettanto evidente è il fatto che ossigeno e zolfo posseggono due doppietti elettronici non condivisi, sebbene uno di questi sia impegnato a garantire l'aromaticità dell'eteroci-

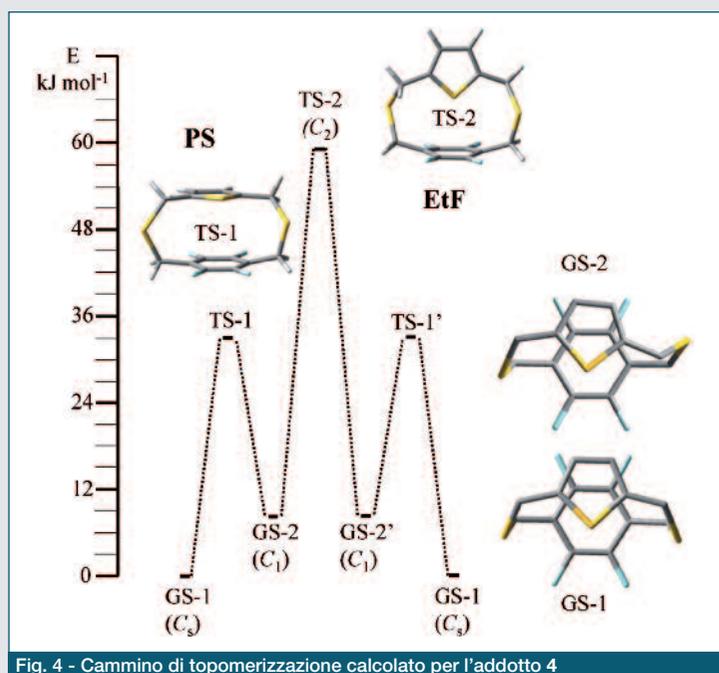


Fig. 4 - Cammino di topomerizzazione calcolato per l'addotto 4

clo. Lo studio computazionale al livello di teoria B3LYP/6-311++G(2d,p) della topomerizzazione dei derivati tiofenici **3** e **4** identifica due minimi globali (GS-1) a geometria analoga in cui i due anelli giacciono su piani virtualmente paralleli (conformazione PS) ed i tre atomi di zolfo (quello dell'eterociclo e quelli dei due ponti laterali) puntano nella stessa direzione (Fig. 4). Queste conformazioni contengono un piano di simmetria che passa per l'eteroatomo e il punto medio del legame opposto nell'anello tiofenico, biseca i legami (R)-C-C-(R) opposti della piattaforma benzenica, e correla i due ponti $\text{CH}_2\text{-S-CH}_2$ che sono eclissati tra loro (simmetria C_2). Queste conformazioni quindi non sono dissimili da quelle degli stati fondamentali dei derivati piridinici, sebbene nel caso dei derivati tiofenici la disposizione PS abbia angoli interplanari molto più ridotti (circa 7°). Il cammino di topomerizzazione prevede due stati di transizione: uno a bassa energia che porta alla disposizione transoide dei ponti laterali circa 32 kJmol^{-1} più alto in energia dello stato fondamentale, ed uno ad energia molto più elevata ($+49,4 \text{ kJmol}^{-1}$ nel caso di **3**; $+58,6 \text{ kJmol}^{-1}$ nel caso di **4**) in cui l'anello tiofenico è disposto perpendicolarmente alla piattaforma benzenica con l'atomo di zolfo che punta al centroide dell'anello aromatico (conformazione O-EtF a simmetria C_2). Dal calcolo emergono pertanto sia analogie che differenze rispetto al caso degli addotti piridinici. Tra le prime, la geometria simile degli stati fondamentali ed il fatto che il derivato fluorurato abbia una barriera più alta rispetto a quello H-sostituito; tra le seconde, il fatto che la conformazione O-EtF sia lo stato di transizione di soglia per i derivati tiofenici ed un minimo ad alta energia per quelli piridinici, e che le barriere siano quasi tre volte più elevate per i composti tiofenici rispetto a quelli piridinici. L'analisi VT-NMR (Fig. 5) ha

confermato quanto emerso dai calcoli sia per quanto riguarda le geometrie previste per gli stati fondamentali sia per i valori delle barriere, ancora una volta con buon accordo tra calcolo ed esperimento ($49,4$ vs $46,9 \text{ kJmol}^{-1}$ nel caso di **3**; $58,6$ vs $56,9 \text{ kJmol}^{-1}$ nel caso di **4**). Dato l'elevato valore energetico degli stati di transizione a minore energia è stato possibile anche misurare sperimentalmente le barriere relative al loro superamento, confermando la validità della previsione teorica ($32,6$ vs $35,1 \text{ kJmol}^{-1}$ nel caso di **3**; $31,4$ vs $36,0 \text{ kJmol}^{-1}$ nel caso di **4**). È interessante notare che nel caso del composto **4** i valori sperimentali sono stati determinati sia usando la spettroscopia ^1H - che ^{19}F -NMR (a $564,6 \text{ MHz}$) ottenendo un perfetto accordo tra le due misure.

Questi dati teorici e sperimentali possono essere interpretati solo in parte sulla base di un'influenza esercitata sull'interazione da effetti polari ed elettrostatici. Ad esempio, come nel caso dei derivati piridinici, l'osservazione che l'addotto tiofenico perfluorurato **4** presenti una barriera di circa 10 kJmol^{-1} più alta del suo analogo H-sostituito **3** può indicare una maggiore stabilità dello stato fondamentale di **4** rispetto a quello di **3**, ancora ascrivibile alla minore repulsione tra i sistemi π dei due anelli quando la piattaforma benzenica è resa meno ricca di elettroni dalla perfluorurazione. Peraltro, l'effetto polar/ π non giustifica perché la conformazione O-EtF, che per i derivati piridinici è un minimo ad alta energia, nel caso dei composti tiofenici sia lo stato di transizione di soglia. Questo potrebbe indicare la presenza di un effetto sterico considerevole nel cammino di topomerizzazione degli addotti **3** e **4**, possibilmente dovuto alle maggiori dimensioni dell'atomo di zolfo rispetto all'atomo di azoto: in altre parole, dal momento che la conformazione O-EtF deve necessariamente essere visitata nel processo, questa è stericamente molto più destabilizzata nel caso in cui l'eterociclo è un tiofene di quanto non lo sia quando è una piridina [16]. Incidentalmente, la presenza di una componente polare nell'interazione O-EtF renderebbe lo stato di transizione di **4** più stabile di quello di **3**: il fatto che così non sia, sembra supportare l'ipotesi che l'interazione tra i due anelli sia effettivamente dipendente dalla loro disposizione relativa nello

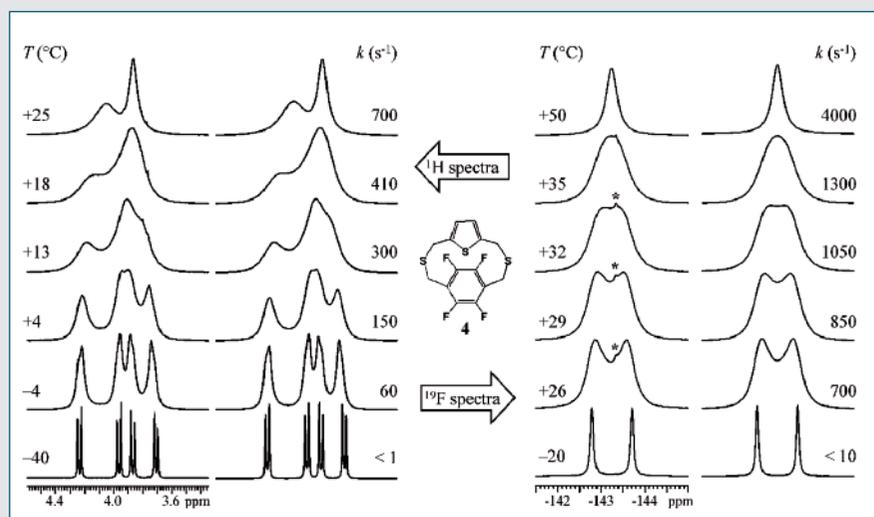


Fig. 5 - Spettri ^1H -NMR a bassa temperatura dell'addotto 4.

In ciascuna coppia lo spettro a sinistra è quello sperimentale; a destra lo spettro simulato

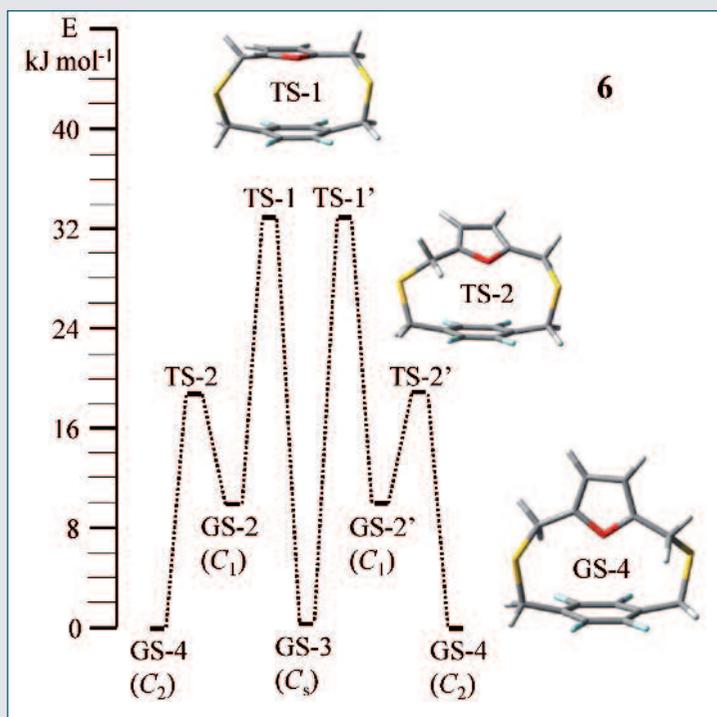


Fig. 6 - Cammino di topomerizzazione calcolato per l'addotto 6

stato fondamentale, quando le superfici di contatto tra i sistemi π sono massime e le conformazioni sono significativamente popolate.

Vista questa parziale dicotomia di comportamento tra i derivati piridinici **1** e **2** e quelli tiofenici **3** e **4**, l'analisi stereodinamica dei derivati furanici **5** e **6** diventava particolarmente interessante. In linea di principio era logico attendersi per questi ultimi un comportamento simile a quello dei

composti tiofenici, per ovvie analogie strutturali. Tuttavia lo studio computazionale del processo di topomerizzazione al livello di teoria B3LYP/6-311++G(2d,p) suggeriva notevoli differenze nel comportamento dei derivati furanici (Fig. 6). Per entrambi i composti **5** e **6** il calcolo identifica un minimo globale (GS-4) in cui i due anelli sono disposti O-EtF con l'ossigeno del furano dislocato esattamente sopra il centroide della piattaforma benzenica (simmetria C_2). Inoltre negli stati di transizione di soglia (TS-1) i due anelli sono in conformazione PS, con barriere energetiche molto simili tra loro e relativamente basse (31,8 e 33,0 kJmol⁻¹ per i composti **5** e **6** rispettivamente). Nel suo insieme quindi, la situazione sembra essere esattamente l'opposto di quanto osservato per i derivati tiofenici. Questa netta differenza di comportamento prevista dal calcolo tra gli addotti **3** e **4** da una parte e **5** e **6** dall'altra richiedeva delle conferme sperimentali. La validità della previsione sulla conformazione del minimo globale veniva dimostrata nel modo migliore determinando la struttura a raggi X del composto **6**, che risultava identica a quella calcolata. L'osservazione sperimentale di questo tipo di struttura è molto importante perché da

un lato conferma l'affidabilità dell'approccio teorico utilizzato in questo studio, e dall'altro perché si tratta di uno dei primissimi esempi di struttura in cui è possibile osservare un'interazione tra un doppietto elettronico non condiviso di un eteroatomo ed un sistema aromatico, con una distanza tra le due specie interagenti di meno di 3 Å. Anche l'analisi NMR a bassa temperatura (-140 °C) di **5** e **6** (Fig. 7) confermava i risultati teorici, stabilendo sia il valore delle barriere in 29,7 e 30,1 kJmol⁻¹ per i composti **5** e **6** rispettivamente, sia confermando la simmetria C_2 degli stati fondamentali anche in soluzione. In aggiunta gli spettri NMR confermano l'esistenza, peraltro prevista dal calcolo, di un secondo minimo conformazionale a simmetria C_s ad energia leggermente più alta del minimo globale per entrambi gli addotti. Nel loro insieme quindi i dati teorici e sperimentali concordavano nel confermare un'assoluta differenza di comportamento tra gli addotti tiofenici e furanici, fatto che rendeva ancora più difficile il tentativo di razionalizzare i dati ottenuti sulla base del solo modello polar/ π [16].

Completato quindi lo studio delle tre coppie di sistemi modello si è cercato di identificare un'interpretazione comune del loro comportamento stereodinamico. La Tab. 1 raccoglie i dati più significativi ottenuti in questo studio.

Come si vede dai dati riportati, esiste analogia di comportamento all'interno di ogni singola coppia (**1/2**; **3/4**; **5/6**) quanto a geometria e simmetria delle conformazioni di minima e di massima energia, ma non si può osservare alcuna tendenza comune passando da un sistema eterociclico all'altro. Questo è particolarmente sorprendente nel caso delle due coppie dei derivati tiofenici e furanici, che nei fatti hanno un comportamento molto diverso tra loro, pur apparendo strutturalmente omogenei.

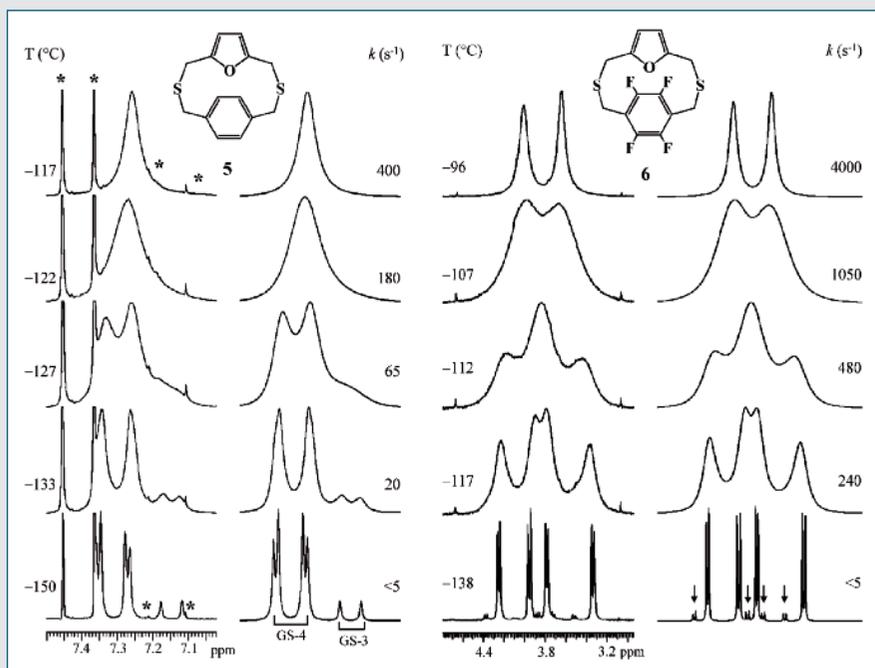


Fig. 7 - Spettri ¹H-NMR a bassa temperatura degli addotti **5** e **6**. Per ciascuno dei composti lo spettro a sinistra è quello sperimentale; a destra lo spettro simulato. Le frecce nello spettro a -138 °C indicano i segnali della conformazione GS-3

Tab. 1 - Conformazioni di minima (stato fondamentale) e massima (stato di transizione) energia, loro simmetria, e barriere (sperimentali e calcolate) alla topomerizzazione per gli addotti 1-6

Addotto	Eterociclo	R	Stato fondamentale (simmetria)	Stato di transizione (simmetria)	Barriera sperimentale (kJmol ⁻¹)	Barriera calcolata (kJmol ⁻¹)
1	piridina	H	T-EtF (C _s)	T-EtF (C _s)	22,6	24,3
2	piridina	F	T-EtF (C _s)	T-EtF (C _s)	26,6	31,6
3	tiofene	H	PS (C _s)	O-EtF (C ₂)	46,9	49,4
4	tiofene	F	PS (C _s)	O-EtF (C ₂)	56,9	58,6
5	furano	H	O-EtF (C ₂)	PS (C _s)	29,6	31,8
6	furano	F	O-EtF (C ₂)	PS (C _s)	30,1	33,0

L'unica tendenza comune a tutte e tre le coppie di composti si riscontra nel fatto che le barriere dei derivati idrogenati (**1**, **3**, e **5**) sono sempre più basse di quelle dei corrispondenti derivati fluorurati (**2**, **4**, e **6**). Tuttavia non si può ignorare che le barriere sono ben diverse passando da coppia a coppia, e che all'interno di ciascuna coppia le differenze sono molto ampie andando da circa 10 kJmol⁻¹ per **3** e **4**, a meno di 0,5 kJmol⁻¹ per **5** e **6**.

Tutte queste osservazioni sfuggono ad una razionalizzazione generale e sembrano sottolineare il fatto che, anche nel caso di sistemi di struttura apparentemente analoga come i ciclofani oggetto di questo studio, inevitabili differenze steriche (come ad esempio le maggiori dimensioni dell'atomo di zolfo rispetto a quello di ossigeno, o la strut-

tura esa-atomica o penta-atomica dell'eterociclo) possono giocare ruoli decisivi.

In conclusione sembra logico domandarsi quanto sia scientificamente valido e significativo studiare sistemi modello per sviluppare razionalizzazioni capaci di spiegare specifici dati sperimentali, ma che abbiano nel contempo valore generale.

Una risposta realistica ci dice che la ricerca di una razionalizzazione generale è inevitabilmente destinata a non avere successo perché anche la più onnicomprensiva delle razionalizzazioni può essere pesantemente influenzata dalle caratteristiche strutturali e steriche di un dato sistema modello.

Al contrario, una risposta meno indulgente ci suggerisce che probabilmente le nostre conoscenze non sono ancora sufficienti per affrontare e risolvere un problema complesso e dagli aspetti multiformi come le interazioni non covalenti tra sistemi aromatici, e che lo sviluppo del sistema modello ideale necessita di un ulteriore sforzo di fantasia. Una terza e più stimolante possibilità potrebbe essere quella che, nell'impossibilità riconosciuta di sviluppare un sistema modello perfetto, il costante miglioramento e perfezionamento delle tecniche di calcolo quantomeccanico possano permettere in un futuro prossimo la completa simulazione di queste interazioni e quindi la comprensione profonda della loro natura.

Bibliografia

- [1] L.M. Salonen *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 4808.
 [2] D.B. Amabilino, J.F. Stoddart, *Chem. Rev.*, 1995, **95**, 2725.
 [3] J.D. Dunitz, A. Gavezzotti, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 1766.
 [4] M.L. Waters, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2002, **6**, 736.
 [5] Per alcuni esempi recenti: a) S. Vandebussche *et al.*, *Chem. Eur. J.*, 2008, **14**, 7570; b) Z.R. Laughrey *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 14625; c) P.L. Zhao *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 1185.
 [6] Un recente fascicolo della rivista *Phys. Chem. Chem. Phys.* (2008, **10**(19), 2581) è stato interamente dedicato a questo tipo di studi; per una raccolta delle razionalizzazioni più rilevanti dell'interazione aromatico-aromatico si veda: S.E. Wheeler *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 3304.
 [7] Per gli studi usciti dal 2000 in poi si veda: a) S. Tsuzuki *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 12200; b) G.E. Tumambac, C. Wolf, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 2048; c) A. Fürstner *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 12676; d) I. Richter *et al.*, *Chem. Commun.*, 2008, 1082.
 [8] a) M. Egli, S. Sarkel, *Acc. Chem. Res.*, 2007, **40**, 197; b) B.L. Schottel *et al.*, *Chem. Soc. Rev.*, 2008, **37**, 68; c) O.B. Berryman, D.W. Johnson, *Chem. Commun.*, 2009, 3143.
 [9] Per una review si veda: a) F. Cozzi, J.S. Siegel, *Pure Appl. Chem.*, 1995, **67**, 683; per lavori più recenti si veda: b) F. Cozzi *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, 2003, **1**, 157; c) F. Cozzi *et al.*, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2008, **10**, 2686.
 [10] V. Boekelheide *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, **96**, 1558.
 [11] C.A. Hunter, J.K.M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 5525.
 [12] J.H. Williams, *Acc. Chem. Res.*, 1993, **26**, 593.
 [13] R. Annunziata *et al.*, *Chem. Eur. J.*, 2009, **15**, 4373.
 [14] K.K. Baldrige *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 2903.
 [15] F. Vögtle, R. Lichtentäler, *Chem.-Ztg.*, 1970, **94**, 727.
 [16] M. Benaglia *et al.*, *Chem. Eur. J.*, 2010, **16**, 7456.

ABSTRACT

The Non-Bonding Interaction between Aromatic and Heteroaromatic Systems in Metaparacyclophanes

A series of metaparacyclophanes featuring a meta-substituted heterocyclic ring (pyridine, thiophene, furan) and a standard or pefluorinated para-substituted benzene ring have been studied as model compounds of the non-bonding interaction between aromatic and heteroaromatic systems.