



Faculteit Bio-ingenieurswetenschappen

Academiejaar 2009 – 2010

Inzicht in de vorming van 3-methoxy-3-methylazetidinen:
Rationalisering van het reactiemechanisme via
kwantummechanische berekeningen

Goossens Hannelore

Promotoren: Prof. dr. ir. V. Van Speybroeck en Prof. dr. ir. N. De Kimpe

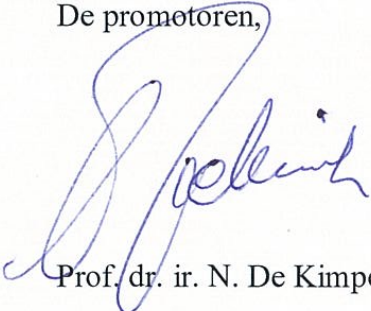
Tutoren: dr. S. Catak en dr. ir. M. D'hooghe

Masterproef voorgedragen tot het behalen van de graad van
Master in de bio-ingenieurswetenschappen: chemie en bioprocestechnologie

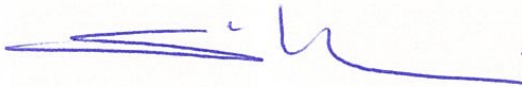
“De auteur en de promotoren geven de toelating deze scriptie voor consultatie beschikbaar te stellen en delen ervan te kopiëren voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting uitdrukkelijk de bron te vermelden bij het aanhalen van de resultaten uit deze scriptie.”

Gent, augustus 2010

De promotoren,



Prof. dr. ir. N. De Kimpe



Prof. dr. ir. V. Van Speybroeck

De auteur,



Hannelore Goossens

Woord vooraf

September 2009. Met hernieuwde moed betreed ik het “Boerekot”, thuisbasis van de Gentse Faculteit Bio-ingenieurswetenschappen. Na bijna twee jaar sabbat en omzwervingen via Australië en Zuid-Amerika voel ik me eindelijk klaar om de laatste uitdaging die me restte binnen de opleiding tot bio-ingenieur recht in de ogen te kijken. Nu, elf maanden later, kan ik niet zonder enige trots het -af en toe onverhoopte- resultaat van een jaar hard werken overschouwen. Nooit gedacht dat een bundel vers geprint papier zo zoet kon ruiken...

Gedurende de jaren die verstreken sinds ik deze studie aanvatte, heb ik veel geleerd. Niet in het minst dat je er niet komt zonder hard te werken. In het begin viel het mij, een levensgenieter die in de eerste plaats haar eigen ding wilde doen, erg moeilijk om studeren “voor later” in te passen in de dagen waar ik met volle teugen van wilde genieten. Langzamerhand vond ik een evenwicht tussen studeren, een centje bijverdienen en de nodige dosis ontspanning. Bij aanvang van de derde proef werd echter snel duidelijk dat deze combinatie niet langer evident zou zijn. Plots kreeg ik het gevoel dat ik in één jaar tijd net zoveel werk zou moeten verzetten als in de vier voorgaande jaren samen. Dit besef leidde me naar het besluit om een relatieve rustperiode in te lassen, ver weg van alle theorie. Vele lange uren werken bezorgden me een klein spaarpotje waarmee ik twee lange reizen aanvatte. Met name de tocht door Zuid-Amerika bleek naast erg mooi ook zeer confronterend, daar werden mijn ogen geopend. Ik leerde de kunst van het relativeren, belangrijke zaken naar waarde te schatten en bovenal de eenvoud van het échte genieten.

Met heel wat nieuwe levenservaring en extra motivatie hervatte ik mijn laatste jaar, een thesisjaar. Aangezien mijn interesse vooral uitging naar de organische chemie, besloot ik me tot Prof. dr. ir. N. De Kimpe te wenden. Hij bood me een zeer aantrekkelijk onderwerp aan, de theoretische studie van de ringopening van aziridiniumzouten, en verwees me door naar Prof. dr. ir. V. Van Speybroeck van het Centrum voor Moleculaire Modelling. Graag wil ik hun dan ook beiden bedanken voor het aanbieden van dit uitdagende onderwerp, de kans om deel uit te maken van hun onderzoeksgroep en de verruimende gesprekken die ik met hen voerde.

Verder wil ik mijn begeleidster, dr. S. Catak, van harte bedanken. Niet enkel haar uitgebreide kennis op het gebied van moleculaire modellering en organische chemie maar ook haar steunende en opmonterende woorden hebben me meermaals uit de nood geholpen. Hoewel de communicatie niet altijd optimaal verliep, is het mede dankzij haar dat ik tot een resultaat

gekomen ben waar ik fier op kan zijn. Ook dr. ir. M. D'hooghe verdient zeker een woord van dank voor het opvolgen en corrigeren van mijn werk. Verder wil ik ir. B. De Sterck bedanken omdat hij me de basisprincipes van moleculaire modelleringstechnieken bijbracht.

Een speciaal woord van dank gaat uit naar mijn ouders, die me door dik en dun steunden in al mijn keuzes, ook al hadden ze het soms liever anders gewild. Bedankt, moeke en vake voor jullie financiële en vooral jullie emotionele steun! Ook mijn broers Lennert en Karsten wil ik bedanken voor hun steun en begrip.

Tenslotte, maar niet in het minst, wil ik mijn vriend Geert bedanken. Het laat geen twijfel dat hij degene is die het afgelopen jaar de meeste van mijn grillen heeft moeten verduren. Tijdens de niet erg zeldzame moeilijke en stresserende dagen, slaagde hij er voor het overgrote deel van de tijd vrij snel in om me een stuk beter te doen voelen. Bedankt!

Hannelore Goossens
Zelee, augustus 2010

Inhoudsopgave

1 SITUERING EN DOEL	1
2 LITERATUURSTUDIE	3
2.1 AZIRIDINEN	3
2.1.1 <i>Theoretische methoden</i>	3
2.1.2 <i>Experimentele structurele methoden</i>	4
2.1.3 <i>Thermodynamische aspecten</i>	4
2.1.4 <i>Reactiviteit van aziridinen: nucleofiele ringopening</i>	5
2.1.5 <i>Synthese van aziridinen</i>	10
2.1.6 <i>Belangrijke verbindingen en toepassingen</i>	13
2.2 AZETIDINEN	16
2.2.1 <i>Structurele en thermodynamische aspecten</i>	16
2.2.2 <i>Reactiviteit van de azetidineringsring</i>	17
2.2.3 <i>Reactiviteit van substituenten op de azetidinekoolstofatomen</i>	19
2.2.4 <i>Reactiviteit van substituenten op de azetidinstikstof</i>	19
2.2.5 <i>Synthese van azetidinen</i>	19
2.2.6 <i>Belangrijke verbindingen en toepassingen</i>	22
3 RESULTATEN EN METHODEN	23
3.1 INLEIDING	23
3.2 MOLECULAIRE MODELLERING	24
3.2.1 <i>Moleculaire modelleringstechnieken</i>	24
3.2.2 <i>Ab initio veeldeeltjestechnieken</i>	25
3.2.3 <i>Computationale methoden</i>	26
3.3 RESULTATEN EN DISCUSSIE	27
3.3.1 <i>Gasfase</i>	27
3.3.1.1 <i>Conformationele analyse</i>	27
3.3.1.2 <i>Pyramidale inversie</i>	29
3.3.1.3 <i>Cyclisatie van N-benzyl-N-(2,3-dibroom-2-methylpropyl)amide</i>	31
3.3.1.4 <i>Vorming van 1-benzyl-3-methyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan</i>	33
3.3.1.5 <i>Ringopening van 1-benzyl-3-methyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan</i>	38
3.3.1.6 <i>Vorming van 1-benzyl-3-methoxy-3-methylazetidine</i>	39
3.3.1.7 <i>Conclusies</i>	40
3.3.2 <i>Toevoeging van expliciete solventmoleculen</i>	43
3.3.2.1 <i>Conformationele analyse</i>	44
3.3.2.2 <i>Cyclisatie van N-benzyl-N-(2,3-dibroom-2-methylpropyl)amide</i>	44
3.3.2.3 <i>Vorming van 1-benzyl-3-methyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan</i>	46
3.3.2.4 <i>Ringopening van 1-benzyl-3-methyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan</i>	50

3.3.2.5 Vorming van 1-benzyl-3-methoxy-3-methylazetidine.....	50
3.3.1.6 Conclusies	51
4 SAMENVATTING EN BESLUIT	54
REFERENTIELIJST.....	60

Hoofdstuk 1

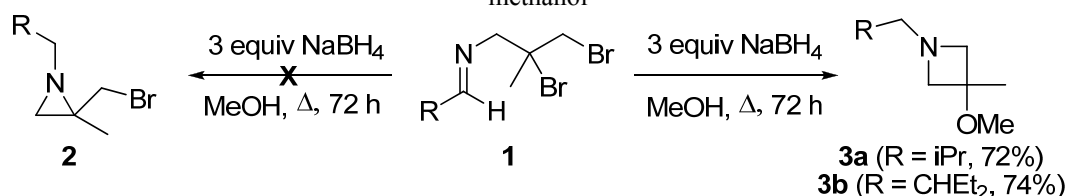
Situering en doel

Aziridinen, verzadigde stikstofbevattende drieringen, behoren dankzij hun veelzijdigheid als bouwstenen tot de meest waardevolle drieringen in de moderne synthetische chemie. De hoekspanning in de driering en de elektronegatieve stikstof zorgen immers voor de reactiviteit van aziridinen enerzijds en hun stabiliteit anderzijds en het is de gunstige balans tussen stabiliteit en reactiviteit die ervoor zorgt dat aziridinen vaak gebruikt worden als intermediaren. Bovendien bezitten aziridinen dankzij hun alkylerende eigenschappen inherente *in vivo* kracht. Hoewel deze dikwijls meer op toxiciteit dan op specifieke activiteit gebaseerd is, zijn er ook aziridinebevattende stoffen die selectief werken.

1-Alkyl-2-(broommethyl)aziridinen zijn een relatief onbekende groep van aziridinen met een zeer hoog synthetisch potentieel dankzij hun drie verschillende elektrofile koolstofatomen. Zij kunnen onder andere aangewend worden bij de productie van biologisch actieve stoffen zoals propargylaminen en morfolinen.

Bij de geplande synthese van 2-broommethyl-2-methylaziridinen **2** uit *N*-alkylideen-2,3-dibroom-2-methylpropylaminen **1**, zoals afgebeeld in schema 1.1, werden 3-methoxy-3-methylazetidinen **3** verkregen in plaats van 2-broommethyl-2-methylaziridinen **2**.

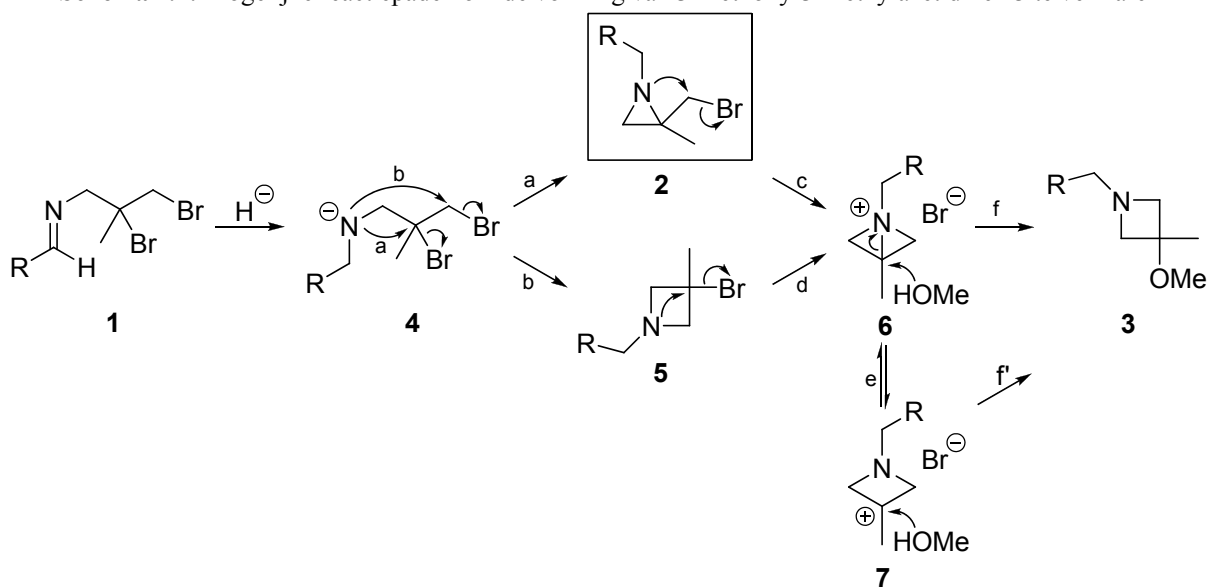
Schema 1.1: Reactie van *N*-alkylideen-2,3-dibroom-2-methylpropylaminen **1** met natriumboorhydride in methanol



In deze scriptie worden de mogelijke reactiepaden om deze reactie te verklaren (schema 1.2) onderzocht aan de hand van een grondige *ab initio* computationele analyse. Via vergelijking van reactiebarrières en relatieve stabiliteiten van de grondtoestanden van de verschillende reactiestappen wordt nagegaan of de experimenteel waargenomen vorming van 3-methoxy-

3-methylazetidinen **3** uit *N*-alkylideen-2,3-dibroom-2-methylpropylaminen **1** verloopt via 2-broommethyl-2-methylaziridinen **2** of 3-broom-3-methylazetidinen **5** en via bicyclische aziridiniumzouten **6** of de geopende ringstructuren **7**. Indien de gewenste 2-broommethyl-2-methylaziridinen **2** gevormd worden maar daarna verder reageren tot de gespannen intermediairen **6**, gaat dit in tegen de chemie van de 2-(broommethyl)aziridinen zonder extra substituent op de 2-plaats aangezien de intramoleculaire cyclisatie tot de overeenkomstige bicyclische aziridiniumzouten en verdere transformatie hierbij niet wordt waargenomen.

Schema 1.2: Mogelijke reactiepaden om de vorming van 3-methoxy-3-methylazetidinen **3** te verklaren



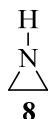
In hoofdstuk 2 wordt een overzicht gegeven van de structurele en thermodynamische eigenschappen, de reactiviteit, de synthese en de toepassingen van zowel aziridinen als azetidinen. In hoofdstuk 3 worden enkele basisaspecten van moleculaire modellering geïntroduceerd en worden de verschillende reactiestappen initieel gemodelleerd in de gasfase, waarna voor een realistischer beeld het effect van solvent in rekening gebracht wordt door toevoeging van expliciete solventmoleculen. Tenslotte worden in hoofdstuk 4 een samenvatting van de resultaten en het besluit weergegeven.

Hoofdstuk 2

Literatuurstudie

2.1 Aziridinen

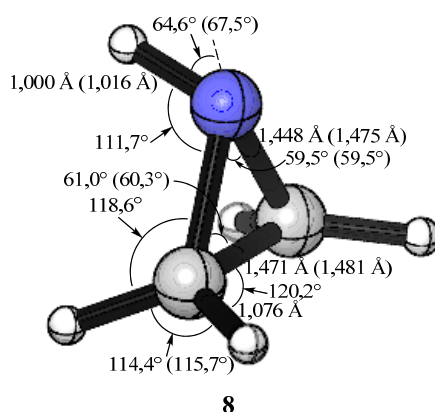
Aziridine **8**, vroeger ook aza-ethyleen of ethyleenimine genoemd, de eenvoudigste verzadigde stikstofbevattende driering, wordt afgebeeld in figuur 2.1. De veelzijdigheid van deze ring als bouwsteen maakt haar een van de meest waardevolle drieringen in de moderne synthetische chemie.



Figuur 2.1: Aziridine **8**

2.1.1 Theoretische methoden¹

De geometrie, energie en bindingsorde van aziridine **8** werden bepaald aan de hand van verschillende *ab initio* moleculaire orbitaalberekeningen zoals Hartree Fock-berekeningen (HF), de self-consistent field-methode (SCF) en de Møller–Plesset perturbatie theorie (MP2, MP3). In figuur 2.2 worden de structurele parameters van aziridine **8**, verkregen uit deze berekeningen,² vergeleken met experimentele waarden.³



Figuur 2.2: Bindingslengten (Å) en -hoeken (°) van aziridine **8** (experimentele waarden tussen haakjes)

Uit *ab initio* modellering van de pyramidale inversie van het stikstofatoom in aziridine **8** en andere eenvoudige gesubstitueerde aziridinen werden inversiebarrières, transitestructuren en snelheidsconstanten bekomen. De inversiebarrière van 50-95 kJ/mol, verkregen uit de

berekeningen,^{2c,4} is vergelijkbaar met de experimentele waarde van 80 kJ/mol die bepaald werd aan de hand van NMR.⁵

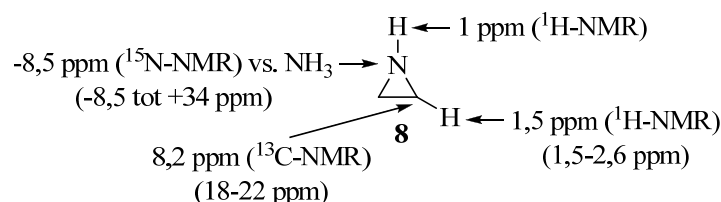
2.1.2 Experimentele structurele methoden¹

Bepaling van de geometrie

De geometrie van verschillende aziridinen werd bepaald aan de hand van X-straal kristallografie. Typische bindingslengten voor C-N- en C-C-bindingen zijn respectievelijk 1,48 Å en 1,46 Å en de endocyclische hoeken bedragen ongeveer 60°.⁶

Spectroscopie

In figuur 2.3 worden de ¹H-, ¹³C- en ¹⁵N-NMR-resonanties voor aziridinen getoond.^{6b,6c,7} De analyse van de vicinale koppelingsconstanten in ¹H-NMR-spectra van aziridinen kan gebruikt worden om de relatieve stereochemie van de substituenten op C(2) en C(3) te bepalen. Typische waarden voor deze koppelingsconstanten zijn 5-9 Hz, 2-7 Hz en 1-7 Hz (¹H-NMR, CDCl₃) voor respectievelijk J^{cis} , J^{trans} en J^{gem} . Ook voor de studie van de pyramidale inversie van het aziridinstikstofatoom wordt NMR-spectroscopie gebruikt (2.1.3).



Figuur 2.3: ¹H-, ¹³C- en ¹⁵N-NMR-resonanties (CDCl₃) voor aziridine **8** en gesubstitueerde aziridinen (tussen haakjes)

Massaspectroscopie, UV-spectroscopie en IR-spectroscopie zijn minder belangrijk bij de structuurbepaling van aziridinen.

2.1.3 Thermodynamische aspecten¹

Spanning en stabiliteit

De hoge bindingshoekspanning in aziridine **8** zorgt voor een ringspanningsenergie van 110 kJ/mol,⁸ wat vergelijkbaar is met de ringspanningsenergie van cyclopropan. Deze hoekspanning en het elektronegatieve stikstofatoom zorgen voor de reactiviteit van aziridinen enerzijds en hun stabiliteit anderzijds. En het is deze gunstige balans tussen stabiliteit en

reactiviteit die ervoor zorgt dat aziridinen vaak gebruikt worden als bouwstenen in de organische chemie.

Pyramidale inversie

De pyramidale inversiebarrière van het stikstofatoom in aziridinen is opmerkelijk hoger dan in acyclische aminen. De beste experimentele schatting van de stikstofinversiebarrière (ΔG^\ddagger) van aziridine **8** is 82 kJ/mol.^{5b} Typische stikstofinversiebarrières van aziridinen zonder *N*-substituent zijn 65-75 kJ/mol.

De verhoogde configurationele stabiliteit van het stikstofatoom bij hoge inversiebarrières zorgt ervoor dat de invertomeren in uitzonderlijke gevallen van elkaar gescheiden kunnen worden.

Zuurtegraad en basiciteit

Aziridinen zijn minder basisch dan acyclische aminen door het verhoogde *s*-karakter van het elektronenpaar op stikstof maar zijn sterkere basen dan arylaminen. Het geconjugeerde zuur van aziridine **8** heeft een pK_a van 7,98.⁹

2.1.4 Reactiviteit van aziridinen: nucleofiele ringopening¹⁰

Vele reacties van aziridinen gebeuren door regio- en stereoselectieve opening van de zeer gespannen driering.

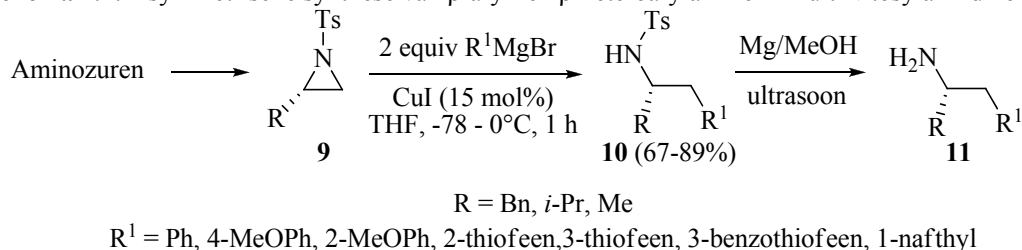
Nucleofiele additie van koolstofnucleofielen

Hoewel de nucleofiele ringopening van aziridinen door organometaalreagentia al circa vier decennia gekend is,¹¹ kwam de toepassing van carbanionadditie pas in een stroomversnelling wanneer Eis en Ganem een efficiëntere methode ontwikkelden voor de opening van niet-geactiveerde aziridinen door organokoperverbindingen met BF_3 als katalysator.¹² Sinds een verslag van Baldwin *et al.* over de ringopening van *N*-sulfonylaziridinen zonder katalysator,¹³ wordt de nucleofiele additie van carbanionen aan aziridinen veelvuldig gebruikt in organische syntheses voor de vorming van koolstof-koolstofbindingen.

Adequaat geactiveerde aziridinen kunnen nucleofiele ringopening door diverse alkyl- en arylcarbanionen ondergaan. In schema 2.1 wordt de asymmetrische synthese van β -aryl- en β -heteroarylaminen **11** uit *N*-tosylaziridinen **9** via nucleofiele ringopening door aryl- en

heteroaryl-Grignardreagentia afgebeeld.¹⁴ Diverse β -aryl- en β -heteroarylaminen bezitten farmaceutische eigenschappen.

Schema 2.1: Asymmetrische synthese van β -aryl- en β -heteroarylaminen **11** uit *N*-tosylaziridinen **9**



N-Tosylaziridinen reageren met heteroaromaten zoals indolen, pyrrolen, thiofenen en furanen in aanwezigheid van een katalytische hoeveelheid indium(III)chloride.¹⁵ Verder zijn ook enolaten goede nucleofielen voor stereoselectieve ringopening van aziridinen met vorming van γ -aminocarbonylderivaten. γ -Aminoamiden worden dan verder omgezet tot chirale γ -aminozuren en pyrrolidin-2-onen, die gebruikt worden voor andere syntheses.¹⁶ Aziridinen kunnen bovendien ook nucleofiele ringopening ondergaan met niet-anionische olefinen.¹⁷ De ringopening van geactiveerde aziridinen aan de hand van cyanide met vorming van nitrillen en daaropvolgende zure hydrolyse wordt gebruikt voor de bereiding van β -aminozuren.¹⁸

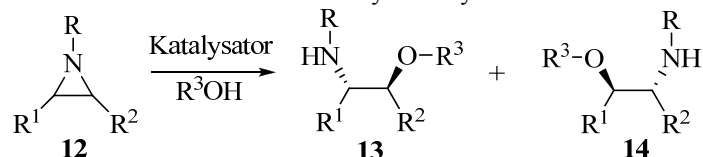
De omvorming van *meso-N*-tosylaziridinen tot optisch actieve carbocyclische aminen kan gebeuren met behulp van *s*-BuLi in de aanwezigheid van (-)-sparteïne¹⁹ terwijl aza-pinacolomlegging van gesubstitueerde *N*-tosylaziridinen met vorming van *N*-tosyliminen kan gebeuren met behulp van $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ in CH_2Cl_2 .²⁰

Nucleofiele additie van zuurstofnucleofielen

Aangezien aziridinen minder reactief zijn dan epoxiden ten opzichte van zuurstofnucleofielen, is de ringopening sterk afhankelijk van activatie door electronenzuigende groepen op stikstof of door Lewiszuren.

De nucleofiele additie van alkyl- en arylalcoholen aan aziridinen **12** met vorming van vicinale aminoëthers **13** en **14** wordt afgebeeld in schema 2.2. Deze reactie kan onder andere gekatalyseerd worden door ceriumammoniumnitraat (CAN), $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en montmorilloniet KSF.²¹

Schema 2.2: Nucleofiele additie van alkyl- en arylalcoholen aan aziridinen **12**



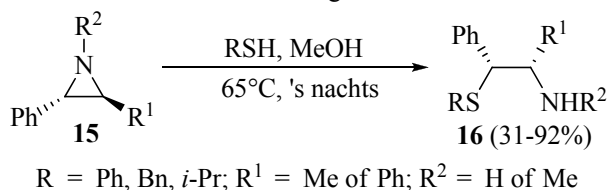
De ringopening van (al dan niet geactiveerde) aziridinen door hydroxide verloopt gelijkaardig aan deze door alcoholen en gebeurt over het algemeen onder protische of Lewiszuur-gekatalyseerde omstandigheden.

Ook in de aanwezigheid van carbonzuren verloopt de regioselectieve ringopening van aziridinen op een soortgelijke sterisch gecontroleerde manier.

Nucleofiele additie van zwavelnucleofielen

Bij niet-geactiveerde aziridinen kan het aziridinstikstofatoom als base fungeren en een proton onttrekken aan thiofenolen of alkylthiolen om zo een zeer reactief aziridiniumintermediair te vormen. Het nucleofiele alkyl- of arylsulfideanion valt dan over het algemeen aan op het minst gehinderde koolstofatoom van de aziridinerings met vorming van 2-aminosulfiden. Zo'n regio-selectieve additie van zwavelnucleofielen aan niet-geactiveerde aziridinen **15** zonder toevoeging van een extra katalysator of base wordt afgebeeld in schema 2.3.²² Geactiveerde aziridinen daarentegen hebben geen basisch stikstofatoom en hebben dikwijls een Lewiszuur nodig voor verdere activatie. Toevoeging van een Lewiszuur versnelt bovendien de ringopening van niet-geactiveerde aziridinen met thiolen opmerkelijk. Ook $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ wordt gebruikt voor de katalytische ringopening van aziridinen met thiolen.

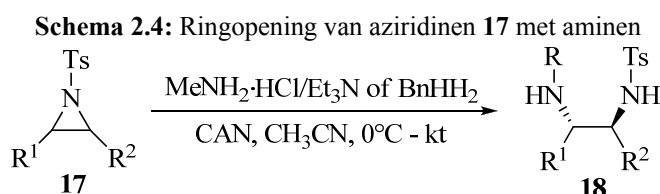
Schema 2.3: Additie van zwavelnucleofielen aan niet-geactiveerde aziridinen **15** afgeleid van norefedrine



Nucleofiele additie van stikstofnucleofielen

Hoewel sommige aminen sterke nucleofielen zijn die zowel op geactiveerde als niet-geactiveerde aziridinen kunnen aanvallen zonder hulp van een katalysator, werden een aantal zeer efficiënte methoden ontwikkeld onder katalytische omstandigheden. In schema 2.4 wordt een voorbeeld getoond waarbij geactiveerde aziridinen **17** met alkylaminen worden

omgezet tot 1,2-diaminoderivaten **18**.²³ 1,2-Diaminen, en in het bijzonder chirale 1,2-diaminen, hebben een hoge synthetische en farmaceutische waarde. Er werden een aantal efficiënte methoden ontwikkeld met katalysatoren die hoge opbrengsten en regioselectiviteiten opleveren. Lewiszuurgekatalyseerde additie van aminen aan aziridinen komt minder voor door de incompatibiliteit van vele Lewiszuren met basische aminen. Voorbeelden van katalysatoren zijn β -cyclodextrine, tributylfosfine, indium(III)bromide, lithiumperchloraat, bismuth(III)chloride, tris(pentafluorofenyl)boraan en lithium-bistrifluormethaansulfonimide.²⁴ Singh *et al.* ontwikkelden een totaal andere methode waarbij de opening van niet-geactiveerde aziridinen met arylaminen plaatsvond op silicagel.²⁵



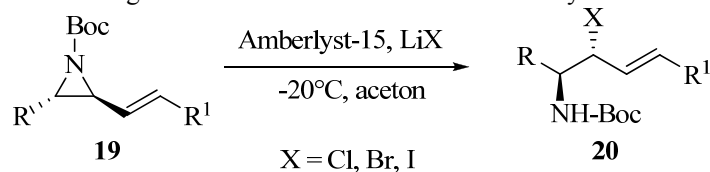
Chandrasekhar *et al.* synthetiseerden vicinale azidoaminen door ringopening van niet-geactiveerde aziridinen met trimethylsilylazide.²⁶ Geactiveerde aziridinen worden vaker gebruikt voor ringopening met aziden maar hebben toch een katalysator, zoals tetrabutylammoniumfluoride, nodig voor nucleofiele additie met trimethylsilylazide. De ringopening van deze geactiveerde aziridinen gebeurt voornamelijk met azidezouten, zoals natriumazide, in de aanwezigheid van een katalysator zoals ceriumammoniumnitraat, cerium(III)chloride, lithiumperchloraat, oxone (2KHSO₅, KHSO₄, K₂SO₄) of β -cyclodextrine.^{21a,24a,27}

Nucleofiele additie van amiden aan aziridinen komt minder voor.

Nucleofiele additie van halogenen

Amberlyst-15 kan gebruikt worden als katalysator bij de alcoholyse van aziridinen en ook bij de additie van halogenen zoals chloride, bromide en iodide zoals wordt afgebeeld in schema 2.5.²⁸ Waterstofhalogeniden bieden een proton voor activatie en een halogenideanion voor de ringopening van aziridinen. Ook cerium(III)-, indium(III)- en trimethylsilylhalogeniden kunnen aangewend worden voor de omzetting van aziridinen tot β -haloaminen.

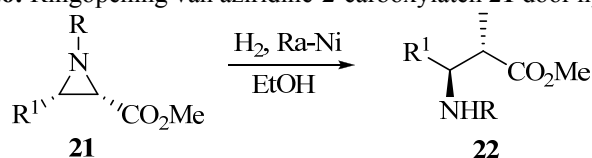
Schema 2.5: Halogeenadditie aan aziridinen **19** met amberlyst-15 als katalysator



Nucleofiele additie van waterstof

Katalytische hydrogenatie van zowel geactiveerde als niet-geactiveerde aziridinen levert aminen die voor de synthese van al dan niet biologisch actieve verbindingen kunnen dienen. In schema 2.6 wordt een voorbeeld getoond.²⁹

Schema 2.6: Ringopening van aziridine-2-carboxylaten **21** door hydrogenatie

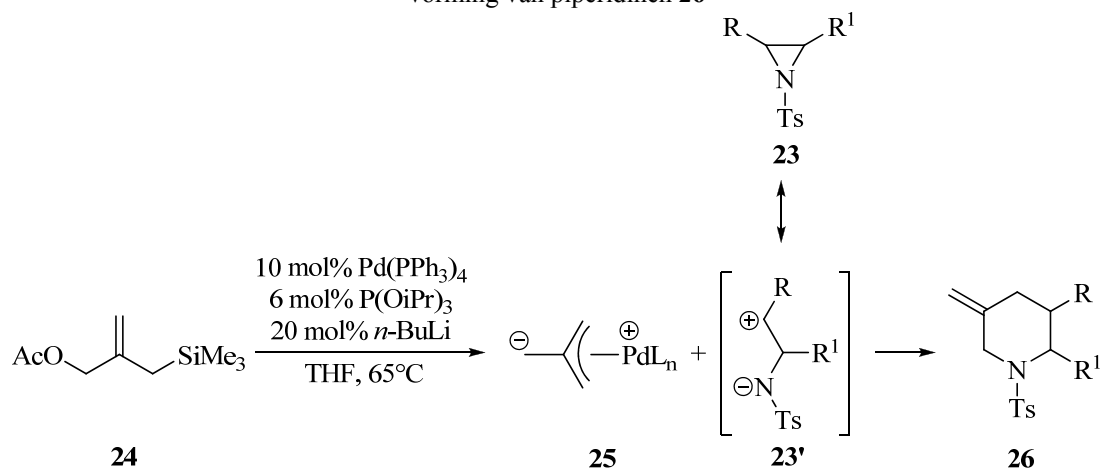


Ook ringopening van aziridinen door hydriden komt voor.³⁰

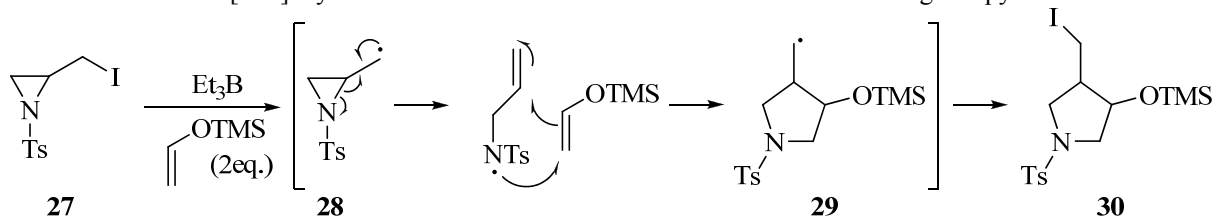
Cycloadditie

Bij cycloadditiereacties van aziridinen wordt steeds een 1,3-dipool of een azahomoallylradicaal als intermediair gevormd om met een dubbele binding te reageren en een vijf- of zesring te vormen. In schema 2.7 worden piperidinen **26** gevormd door [3+3]-cycloadditie van aziridinen **23** met een paladium-trimethyleenmethaancomplex **25** via 1,3-dipolaire intermediairen **23'**,³¹ en in schema 2.8 worden pyrrolidinen **30** gevormd door [3+2]-cycloadditie van aziridinen **27** met alkenen zoals enolethers via azahomoallylradicaire intermediairen.³²

Schema 2.7: [3+3]-Cycloadditie van aziridinen **23** met een paladium-trimethyleenmethaancomplex **25** met vorming van piperidinen **26**



Schema 2.8: : [3+2]-Cycloadditie van aziridinen **27** met enolethers met vorming van pyrrolidinen **30**



Nucleofiele additie van andere heteroatomen

Net zoals alcoholen en thiolen, kunnen ook selenolen de aziridinering openen.³³

Fosfinen en organosilaanionen kunnen ook als nucleofielen dienen voor de ringopening van aziridinen,³⁴ maar worden zelden gebruikt.

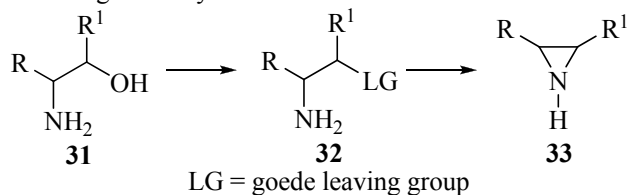
Omzetting van aziridinen tot β -lactamen in één enkele stap via CO-insertie kan gebeuren met kobalt als katalysator.³⁵

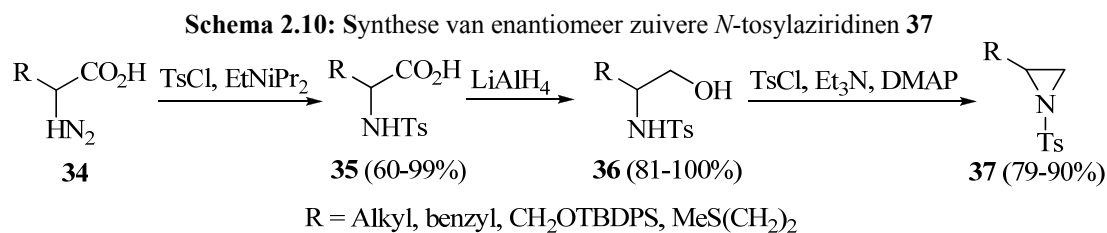
2.1.5 Synthese van aziridinen³⁶

Synthese van aziridinen uit 1,2-aminoalcoholen

Na omzetting van de hydroxylgroep in aminoalcoholen **31** tot een goede leaving group, wordt via intramoleculaire cyclisatie een aziridinering **33** gevormd, zoals afgebeeld in schema 2.9. Aminoalcoholen kunnen daartoe behandeld worden met Ph_3P in combinatie met Br_2 , CCl_4 of diethylazodicarbonzuur (DEAD).³⁷ Ook Ph_2PCl en $\text{Ph}_3\text{P}(\text{OEt})_2$ (DTPP) kunnen als fosforreagentia gebruikt worden.³⁸ Door het gebruik van enantiomeer zuivere aminoalcoholen, is de asymmetrische synthese van aziridinen mogelijk. Deze enantiomeer zuivere 1,2-aminoalcoholen zijn dikwijls commercieel beschikbaar en kunnen ook bekomen worden via reductie van commercieel beschikbare chirale β -aminozuren. Aangezien het niet eenvoudig is om aminoalcoholen te isoleren, werd de synthese van enantiomeer zuivere *N*-tosylaziridinen **37** via reductie van *N*-tosylaminozuren **35**, zoals afgebeeld in schema 2.10, ontwikkeld.³⁹ Jammer genoeg kan deze methode niet uitgebreid worden naar de synthese van *N*-acyl- of *N*-carbamoylaziridinen, zodat een tijdelijke aminebescherming nodig is met bijvoorbeeld een tritylgroep bij synthese van onder andere *N*-Boc-aziridinen.

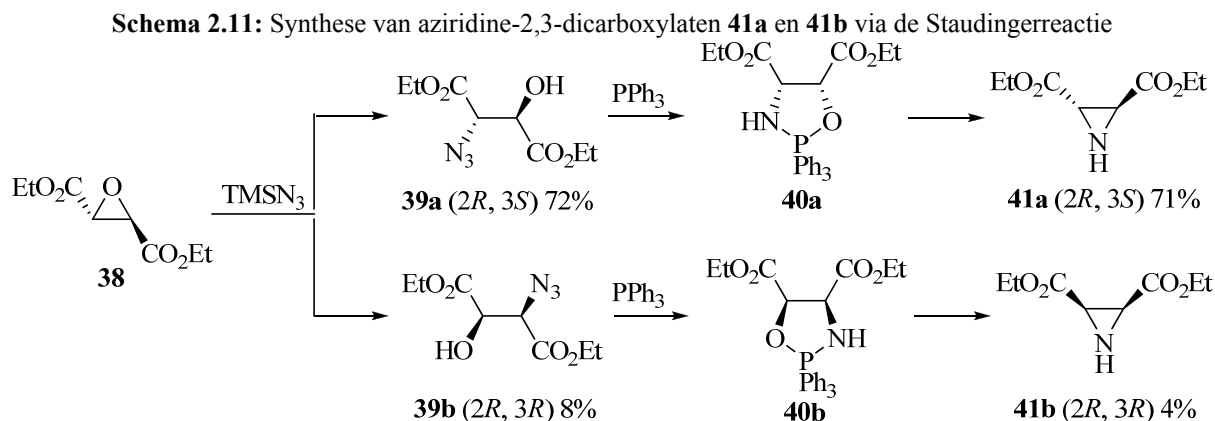
Schema 2.9: Algemene synthese van aziridinen **33** uit aminoalcoholen **31**





Synthese van aziridinen uit epoxiden

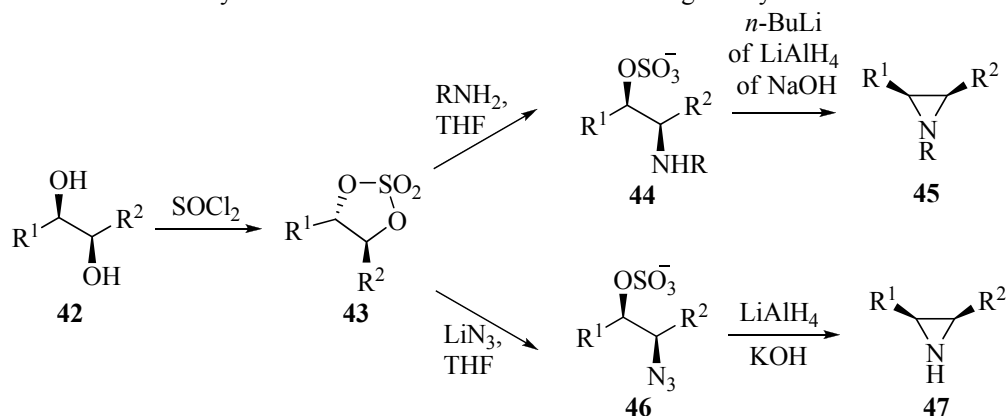
De regiospecifieke ringopening van epoxiden door azide wordt vaak gebruikt voor de synthese van aziridinen. Het gevormde azidoalcohol wordt dan met bijvoorbeeld PPh₃ behandeld om tot aziridine omgezet te worden. Deze reactie, die de Staudingerreactie genoemd wordt, wordt afgebeeld in schema 2.11.⁴⁰ Opnieuw kunnen door gebruik van enantiomeer zuivere epoxiden enantiomeer zuivere aziridinen gevormd worden.



Synthese van aziridinen uit alkenen

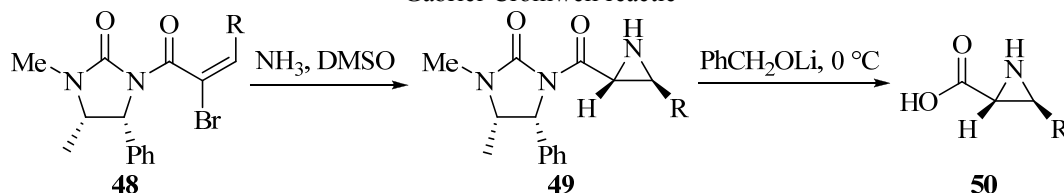
In schema 2.12 worden vicinale diolen **42**, verkregen via asymmetrische dihydroxylering van alkenen, omgezet tot cyclische sulfaten **43** die op hun beurt via twee opeenvolgende nucleofiele substituties worden omgezet tot aziridinen **45** en **47**.⁴¹ Op deze manier kunnen, via respectievelijk amine- en azidenucleofielen, enantiomeer zuivere *N*-gesubstitueerde en *N*-ongesubstitueerde aziridinen gevormd worden.

Schema 2.12: Synthese van aziridinen **45** en **47** via vorming van cyclische sulfaten **43**



Via additie van Br₂ aan alkenen worden 1,2-dibroomalkanen gevormd, die aan de hand van een eliminatiereactie omgezet kunnen worden tot monobroomalkanen. Deze broomalkanen kunnen door behandeling met aminen op hun beurt omgezet worden tot aziridinen aan de hand van de Gabriel-Cromwell reactie, waarvan een voorbeeld wordt gegeven in schema 2.13.⁴²

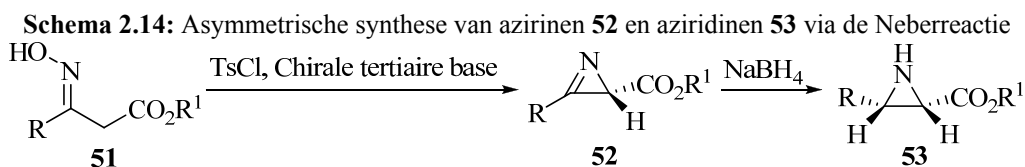
Schema 2.13: Synthese van aziridinen **50** uit chirale *N*-(2-broomalkenyl)imidazolidin-2-onen **48** met de Gabriel-Cromwell reactie



De synthese van aziridinen is ook mogelijk door directe additie van nitrenen aan alkenen. Bij het gebruik van vrije nitrenen is er over het algemeen geen goede stereoselectiviteit. 2,4-Dinitrobenzeensulfonylnitreen wordt gebruikt voor de synthese van *N*-(2,4-dinitrobenzeensulfonyl)aziridinen, die onder milde omstandigheden van de *N*-substituent ontdaan kunnen worden.

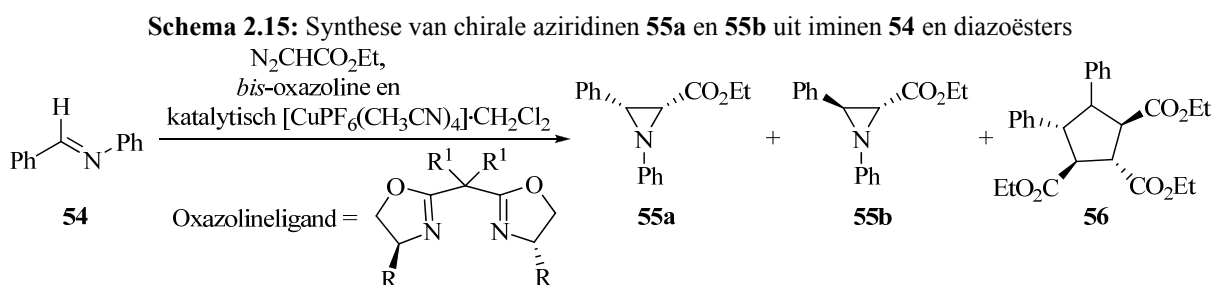
Synthese van aziridinen uit azirinen

In schema 2.14 worden oximen **51** via de Neberreactie omgezet in optisch actieve azirinen **52**, die op hun beurt zonder verlies van chiraliteit gereduceerd worden aan de hand van natriumboorhydride.⁴³



Synthese van aziridinen uit iminen

Traditionele methoden voor de racemische synthese van aziridinen uit iminen kunnen gebruikt worden voor de asymmetrische synthese van aziridinen door gebruik van chirale iminen, chirale nucleofielen of chirale katalysatoren. Schema 2.15 toont het gebruik van een bis-oxazolinekoper(I)complex als chirale katalysator voor de synthese van aziridinen **55a** en **55b** uit iminen **54** en diazoësters.⁴⁴



Resolutie

Indien het niet mogelijk is een enantiomeer zuiver aziridine te synthetiseren, kan er een chemische of enzymatische resolutie uitgevoerd worden van het racemisch mengsel. Zo is het mogelijk een resolutie uit te voeren van aziridinen met behulp van optisch actieve stoffen afgeleid van tartaarzuur.⁴⁵ Optisch actieve aziridinecarbonsuren kunnen verkregen worden door lipasegekatalyseerde alcoholyse van aziridinecarbonsuren.⁴⁶

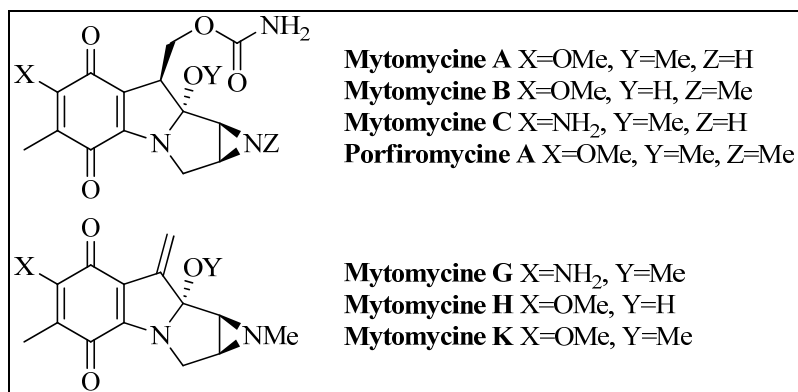
2.1.6 Belangrijke verbindingen en toepassingen⁴⁷

Biologisch actieve aziridinen

Dankzij hun alkylerende eigenschappen bezitten aziridinen inherente *in vivo* kracht, die dikwijls meer op toxiciteit dan op specifieke activiteit gebaseerd is. Toch zijn er ook natuurlijke en synthetische aziridinebevattende stoffen die selectief werken.

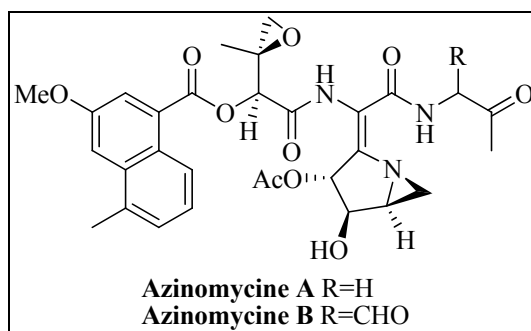
De groep der Mitosanen, die wordt afgebeeld in figuur 2.4, is hier een voorbeeld van. Deze natuurlijke producten werden voor het eerst geïsoleerd uit bodemextracten van *Streptomyces verticillatus* en bezitten anti-tumor en antibiotische activiteit. De aziridinerings speelt hierin een essentiële rol via DNA-alkylering. Het mechanisme wordt in gang gezet door

bioreductieve activatie waarbij het natuurlijk chinon wordt omgezet in een hydrochinon, waarna een indoolaziridine gevormd wordt. Hieropvolgend wordt de aziridinerings geopend, waarna het DNA gealkyleerd en vervolgens gecrosslinkt wordt.⁴⁸



Figuur 2.4: De groep der mitosanen

De groep der azinomycinen is een andere klasse van in de natuur voorkomende aziridinederivaten met sterke biologische activiteit en wordt afgebeeld in figuur 2.5. Deze verbindingen bezitten activiteit tegenover verschillende kankers dankzij hun vermogen om DNA te crosslinken via nucleofiele ringopening van het aziridine en epoxide.⁴⁹



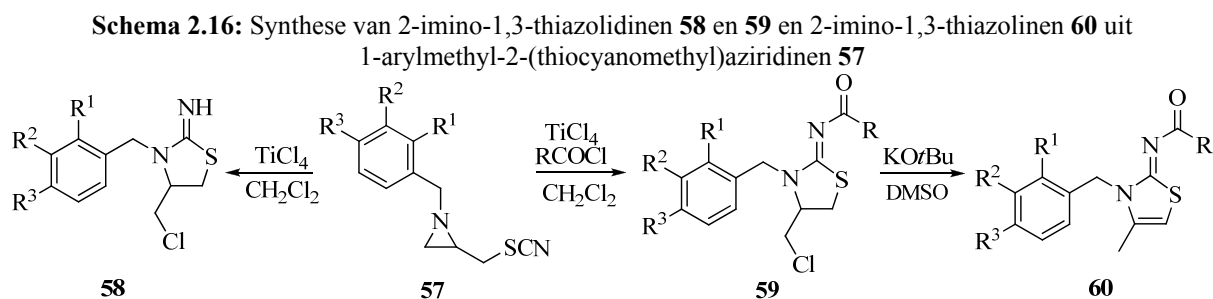
Figuur 2.5: De azinomycinen

Stikstofmosterds, zoals di(2-chloorethyl)methylamine, zijn synthetische aziridinen met alkylerende eigenschappen dankzij hun vermogen om aziridiniumionen te vormen welke snel aangevallen worden door DNA. Er wordt veel onderzoek gedaan naar op stikstofmosterd gebaseerde analogen (ADEPT of antibody-directed enzyme pro-drug therapy) als potentiële kankerchemotherapie.

1-Alkyl-2-(broommethyl)aziridinen

1-Alkyl-2-(broommethyl)aziridinen zijn niet-geactiveerde aziridinederivaten met een hoog synthetisch potentieel dankzij drie verschillende elektrofiële koolstofatomen.

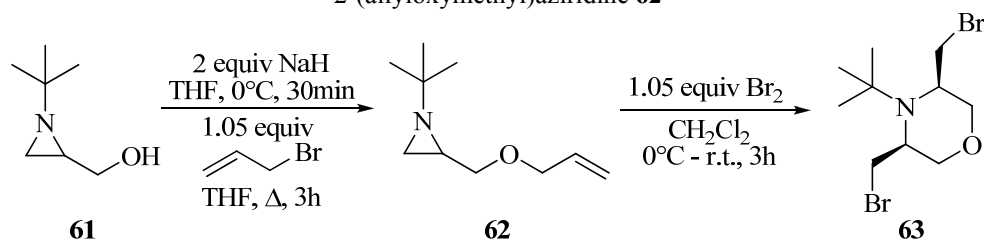
Thiazolidinen en thiazolinen bezitten een waaier aan biologische activiteiten. Zo bezitten 2-imino-1,3-thiazolidinen ontstekingswerende, pijnstillende en anti-Alzheimeractiviteit. De onverzadigde 2-imino-1,3-thiazolinen bezitten op hun beurt antimicrobiële, ontstekingswerende, anti-allergische, anti-hypertensieve, slaapverwekkende en anti-epileptische activiteit. 2-Imino-1,3-thiazolidinen **58** en **59** en 2-imino-1,3-thiazolinen **60** kunnen uit 1-arylmethyl-2-(thiocyanomethyl)aziridinen **57** gesynthetiseerd worden via schema 2.16. 2-(Thiocyanomethyl)aziridinen kunnen met behulp van kaliumthiocyanaat in dimethyl-formamide (DMF) uit 2-(broommethyl)aziridinen gesynthetiseerd worden.⁵⁰



Propargylaminen en hun derivaten bezitten ook heel wat biologische activiteiten. Via inhibitie van het enzym monoamineoxidase (MAO), dat zorgt voor de oxidatie van verschillende monoaminen waaronder belangrijke neurotransmitteraminen, kunnen ze fungeren als geneesmiddel tegen onder andere depressie, angststoornissen, de ziekte van Parkinson en de ziekte van Alzheimer. Verder bezitten ze activiteit die gebruikt kan worden bij de behandeling van diabetici, het verminderen van bloedvet en de inhibitie van fibrine-stabiliserende factoren. *N,N*-Di(arylmethyl)propargylaminen werden onder andere bereid uit 1-arylmethyl-2-(broommethyl)aziridinen.⁵¹

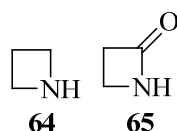
Koolstofgesubstitueerde morfolinen kunnen als chirale reagentia gebruikt worden in asymmetrische synthese en bezitten bovendien variërende biologische activiteiten. Reboxetine bijvoorbeeld is een anti-depressief geneesmiddel en fenpropimorf is een fungicide. De synthese van *cis*-3,5-di(broommethyl)-4-*tert*-butylmorfoline **63** uit 1-*tert*-butyl-2-(allyloxymethyl)aziridine **62** wordt weergegeven in schema 2.17.⁵²

Schema 2.17: Synthese van cis-3,5-di(bromomethyl)-4-*tert*-butylmorfoline **63** uit 1-*tert*-butyl-2-(allyloxymethyl)aziridine **62**



2.2 Azetidinen

De azetidinen, verzadigde vierringen die een stikstofatoom bevatten, zijn veel minder onderzocht dan de aziridinen. De azetidin-2-onen, of β -lactamen, kregen de grootste aandacht omwille van hun sleutelrol in antibacteriële activiteit. Azetidine **64** en β -lactam **65** worden afgebeeld in figuur 2.6.



Figuur 2.6: Azetidine **64** en β -lactam **65**

De beperkte interesse in azetidinen, die ontegensprekelijk van belang zijn als bioactieve stoffen en farmaceutische hulpmiddelen, is te verklaren door hun gespannen aard en de daaruitvolgende moeilijke vorming van de vierring. De neiging tot cyclisatie is het kleinst voor de stikstofbevattende vierring.

2.2.1 Structurele en thermodynamische aspecten⁵³

De niet-planaire structuur van azetidine **64** werd bepaald via elektronendiffractie⁵⁴ en de niet-planaire structuur van verschillende azetidinen werd bevestigd door middel van X-straal kristallografie en NMR. Interactie tussen grote substituenten op de ring kan echter wel planariteit in de hand werken.⁵⁵ De stikstofsubstituent op azetidinen kan zowel axiaal als equatoriaal staan en de pyramidale stikstofinversie gebeurt snel. De stikstofinversiebarrière (ΔG^\ddagger) bedraagt slechts enkele kJ/mol.⁵⁶ De vicinale koppelingsconstanten in NMR-spectra worden gebruikt voor bepaling van de stereochemie en bedragen ongeveer 7,5 Hz en 3,0 Hz (¹H-NMR, CDCl₃) voor respectievelijk $J_{3,4}^{\text{cis}}$ en $J_{3,4}^{\text{trans}}$.

Azetidine **64** is een kleurloze vloeistof met kookpunt 62,5°C. De pK_a van azetidine **64** bedraagt 11,29 en azetidine **64** blijkt dus iets meer basisch dan pyrrolidine (pK_a 11,27) en

piperidine (pK_a 11,22). De meeste azetidinen zijn stabiel en kunnen onderzocht worden aan de hand van chromatografie. 3-Azetinonen zijn echter labiel en ontbinden over het algemeen bij kamertemperatuur.

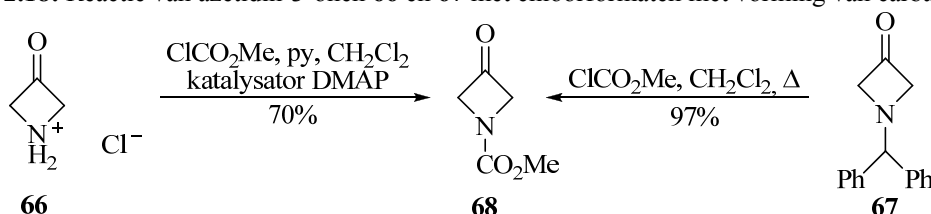
2.2.2 Reactiviteit van de azetidinerings^{53b}

Azetidinen zijn vrij typische cyclische aminen. De spanning in de vierring is ongeveer 5 kJ/mol lager dan in de aziridinedriering⁵⁷ waardoor ringopening moeilijker plaatsvindt. Hierdoor kunnen veel omzettingen ingrijpen op functionele groepen, aanwezig op de azetidinerings, zonder effect op de azetidinerings zelf.

Elektrofiële aanval op het stikstofatoom

Azetidinen worden gemakkelijk gealkyleerd op stikstof door alkylhalogeniden en *N*-chlorering kan gebeuren met *N*-chloorsuccinimide of *t*-butylhypochloriet. *N*-Ongesubstitueerde azetidinen kunnen met standaardmethoden voor secundaire aminen omgezet worden in amiden, carbamaten en sulfonamiden. De reactie met chloorformaten met vorming van carbamaten (zoals **68**) bijvoorbeeld, zoals afgebeeld in schema 2.18, wordt gebruikt voor *N*-bescherming.⁵⁸ Ook *N*-gealkyleerde azetidinen kunnen met chloorformaten gedealkyleerd worden en omgezet tot carbamaten.

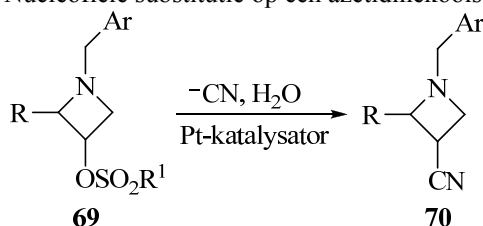
Schema 2.18: Reactie van azetidin-3-onen **66** en **67** met chloorformaten met vorming van carbamaten **68**



Nucleofiele aanval op een koolstofatoom

Nucleofiele substitutiereacties op azetidinekoolstofatomen die drager zijn van een sulfonyl-oxygroep kunnen gebeuren met vele nucleofielen, waaronder fenolen, aminen, kaliumftaalimide, cyanide, natriumboorhydride, natriumnitriet en natriumfosfiet. In schema 2.19 wordt hiervan een voorbeeld gegeven.⁵⁹ Ook het chlooratoom in 3-chloorazetidinen, die verkregen kunnen worden uit azetidin-3-olen met Ph_3P in CCl_4 , kan door vele nucleofielen vervangen worden.

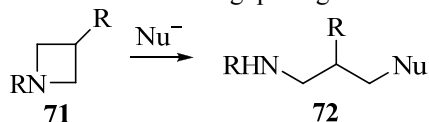
Schema 2.19: Nucleofiele substitutie op een azetidinekoolstof met cyanide



Ringopeningsreacties

Nucleofiele ringopeningsreacties, zoals afgebeeld in schema 2.20, kunnen doorgaan met goede opbrengsten afhankelijk van het nucleofiel en de katalysator. Zuren kunnen als katalysator fungeren, waarbij het geprotoneerde azetidine door een nucleofiel wordt aangevallen.^{53a}

Schema 2.20: Nucleofiele ringopening van azetidinen **71**



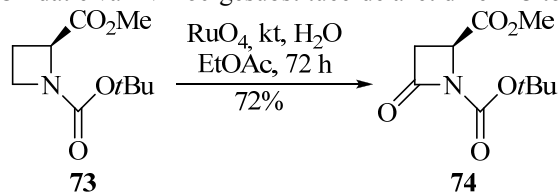
3-Amino-, 3-hydroxy- en 3-alkoxyazetidinen worden door katalytische hydrogenatie met palladium of Raneynikkel als katalysator omgezet tot 2-amino- of 2-alkoxyalkylaminen.⁶⁰ Verder worden 2-methoxy- en 2-methyleenazetidinen door methanolise omgezet tot β -aminoacetalen en door zure of basische hydrolyse tot β -aminoketonen.⁶¹

Oxidatie

3-Hydroxyazetidinen kunnen geoxideerd worden tot 3-azetidinonen aan de hand van CrO_3 in azijnzuur⁶² of $(\text{COCl})_2$ in DMSO.⁶³

In schema 2.21 wordt de oxidatie van *N*-Boc-gesubstitueerde azetidinen tot β -lactamen afgebeeld.⁶⁴

Schema 2.21: Oxidatie van *N*-Boc-gesubstitueerde azetidinen **73** tot β -lactamen **74**

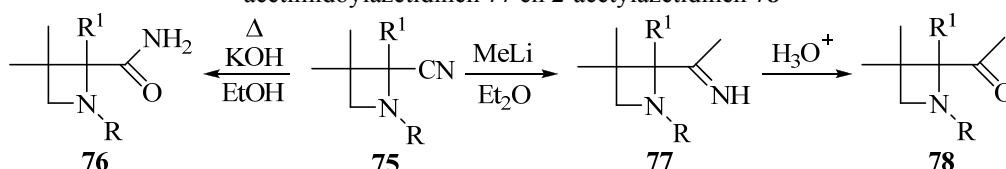


2.2.3 Reactiviteit van substituenten op de azetidinekoolstofatomen^{53b}

Nucleofiele substitutie van 2-(mesyloxymethyl)- en 3-(chloromethyl)azetidinen met cyanide wordt gebruikt voor de synthese van de corresponderende carboxzuren. Verestering met trimethylsilyldiazomethaan kan de carboxzuren omzetten tot de overeenkomstige methylesters, die op hun beurt omgezet kunnen worden tot azetidine-2-carbaldehyden met diisobutylaluminiumhydride. De aldehyden ondergaan over het algemeen een Wittigreactie met alkylideenfosforanen met vorming van onverzadigde azetidinen.

In schema 2.22 worden azetidine-2-carbonitrillen **75** omgezet tot azetidine-2-carboxamiden **76**, 2-acetimidoylazetidinen **77** en 2-acetylazetidinen **78**.⁶⁵

Schema 2.22: Omzetting van azetidine-2-carbonitrillen **75** tot azetidine-2-carboxamiden **76**, 2-acetimidoylazetidinen **77** en 2-acetylazetidinen **78**



2.2.4 Reactiviteit van substituenten op de azetidinestikstof⁵³

Aangezien de stikstofsubstituent van azetidinen dikwijls gebruikt wordt als hulpmiddel om reacties in de gewenste richting te sturen of ter protectie van het stikstofatoom, wordt deze substituent achteraf dikwijls verwijderd of vervangen. In tabel 2.1 worden enkele voorbeelden gegeven.

Tabel 2.1: Transformaties van *N*-substituenten op azetidinen

Initiële <i>N</i> -substituent	Reactieomstandigheden	Finale <i>N</i> -substituent
CH ₂ Ph	H ₂ , Pd/C	H
Ts	Na, alcohol	H
CO ₂ CH ₂ Ph	H ₂ , Pd/C	H
NO	LiAlH ₄	NH ₂
NO	MeCO ₃ H	NO ₂
NH ₂	RCHO	N=CHR
COR	LiAlH ₄	CH ₂ R
CHRCH ₂ CH ₂ NH ₂	NaNO ₂ , aq. MeOH	CHRCH ₂ CH ₂ OH

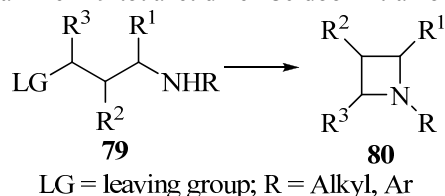
2.2.5 Synthese van azetidinen⁶⁶

Zoals reeds vermeld, wordt de azetidinering zeer moeilijk gevormd. Dit zorgt ervoor dat eenvoudige azetidinen dikwijls gesynthetiseerd worden via reductie van β -lactamen.

Cyclisatie door nucleofiele substitutie

De cyclisatie van een voorgevormde keten door nucleofiele substitutie van een leaving group door een stikstofnucleofiel, zoals afgebeeld in schema 2.23, is de meest gebruikte methode voor de synthese van azetidinen. De leaving group kan bijvoorbeeld een halogeenatoom, zoals chloride of bromide, of een sulfonester, voornamelijk mesylaat, tosylaat en triflaaat, zijn.⁶⁶

Schema 2.23: Cyclisatie van aminen **79** tot azetidinen **80** door intramoleculaire nucleofiele substitutie



De intramoleculaire cyclisatie van *N*-alkylaminoëpoxiden is een andere belangrijke route voor de synthese van de azetidinen, voornamelijk azetidin-3-olen en azetidin-3-onen.⁶⁷

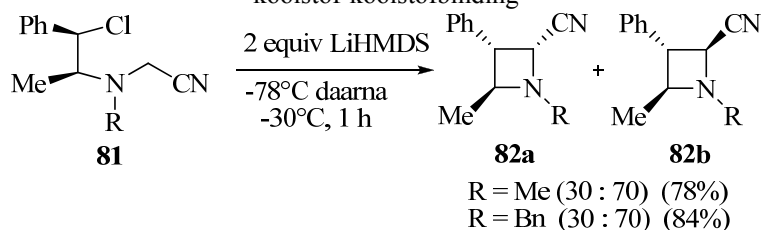
Nadir *et al.* ontwikkelden een proces voor de stereospecifieke synthese van azetidinen uit aziridinen. De ringopening van de aziridinen gebeurt met dimethylsulfoxoniummethylide waarna ringsluiting plaatsvindt met behulp van DMSO.⁶⁸

Azetidinen kunnen verder ook gevormd worden via nucleofiele opening van bromonium-, jodonium en seleniraniumintermediären, via elektrofile aanval op een dubbele binding, via NH-insertie in diazoverbindingen en via palladiumgekatalyseerde cyclisatie.

Cyclisatie door vorming van een koolstof-koolstofbinding

Cyclisatie van aminen tot azetidinen door vorming van een koolstof-koolstofbinding kan gebeuren door nucleofiele vervanging van een halogenide. In schema 2.24 wordt hiervan een voorbeeld gegeven.⁶⁹

Schema 2.24: Cyclisatie van aminen **81** tot azetidinen **82a** en **82b** door vorming van een koolstof-koolstofbinding



De elektroreductieve intramoleculaire cross-koppeling van iminen met alkoxy-carbonyl-verbindingen is een andere methode voor de synthese van azetidinen. Op deze manier werden

bijvoorbeeld enantiomeer zuivere azetidin-2-onen gemaakt uit α -iminoësters, verkregen uit α -aminozuren. TMSCl is onmisbaar bij de elektroreductieve intramoleculaire cross-koppeling.⁷⁰

De fotochemische activering door bestraling van aminoketonen leidt tot intramoleculaire cyclisatie met vorming van azetidinolen. De diastereoselectiviteit van deze Yangcyclisatie is afhankelijk van de stikstofsubstituenten.⁷¹

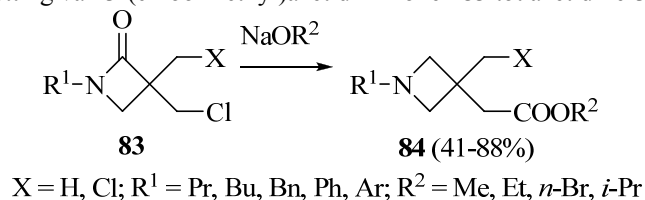
Cycloadditie

Er zijn relatief weinig voorbeelden van cycloadditiereacties van iminen en alkenen die rechtstreeks tot de azetidinering leiden. β -Lactamen worden vaker via cycloadditie gesynthetiseerd.

Ringhervorming

3-Methyl- of 3-chloormethyl-gesubstitueerde 3-(chloormethyl)azetidin-2-onen **83** worden door behandeling met alkoxiden omgevormd tot azetidine-3-carbonzuuresters **84**, zoals voorgesteld in schema 2.25.⁷²

Schema 2.25: Omzetting van 3-(chloormethyl)azetidin-2-onen **83** tot azetidine-3-carbonzuuresters **84**

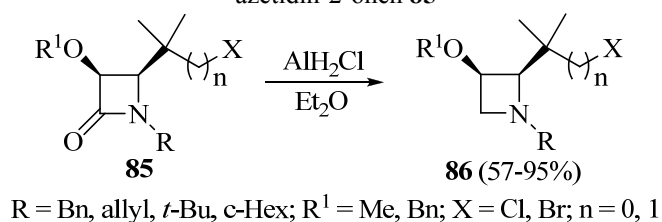


Ringcontracties van grotere ringen kunnen ook tot de vorming van azetidinen leiden. Een voorbeeld hiervan is de synthese van 2-vinylazetidinen via palladiumgekatalyseerde decarboxylatieve ringcontractie van vinyloxazinonen.⁷³

Reductie van azetidin-2-onen

Aangezien azetidin-2-onen gemakkelijk beschikbaar zijn en het reductieproces eenvoudig is, wordt deze methode veelvuldig gebruikt bij de synthese van azetidinen. De reductie gebeurt met diboraan in tetrahydrofuran, LiAlH₄ en Raneynikkel of met alanen in ether en met behoud van de stereochemie. In schema 2.26 wordt een voorbeeld gegeven.⁷⁴

Schema 2.26: Synthese van 2-(1-halogeenalkyl)- en 2-(2-broomalkyl)azetidinen **86** uit de overeenkomstige azetidin-2-onen **85**



2.2.6 Belangrijke verbindingen en toepassingen⁶⁶

Natuurlijke producten die een azetidinerig, verschillend van β -lactam, bezitten, komen zelden voor. Muginezuur en analogen zijn fyto-sideroforen die in hogere planten als ijzerchelaterende stoffen fungeren en penaresidinen en penazetidinen werden uit mariene sponzen van het geslacht *Penares* geïsoleerd en bezitten potentiële bioactiviteit.

Verder worden azetidinecarbonzuren gebruikt voor de productie van farmaceutische producten en optisch zuivere azetidinen worden als liganden gebruikt voor metaalgekatalyseerde reacties of als chirale hulpstoffen.

Hoofdstuk 3

Resultaten en methoden

3.1 Inleiding

Zoals reeds werd vermeld in hoofdstuk 1, werden bij de geplande synthese van 2-broommethyl-2-methylaziridinen **2** via behandeling van *N*-alkylideen-2,3-dibroom-2-methylpropylaminen **1** met natriumboorhydride in methanol, zoals afgebeeld in schema 1.1, 3-methoxy-3-methylazetidinen **3** verkregen in plaats van 2-broommethyl-2-methylaziridinen **2**.⁷⁵

In schema 1.2 worden de mogelijke reactiepaden om deze reactie te verklaren afgebeeld. Nucleofiele aanval van een hydride op de iminebinding van *N*-alkylideen-2,3-dibroom-2-methylpropylaminen **1**, resulteert in reductie van deze dubbele binding met vorming van amiden **4**.^a Door intramoleculaire nucleofiele substitutiereacties kunnen deze intermediaren **4** via een 3-*exo-tet*-cyclisatie omgezet worden tot 2-broommethyl-2-methylaziridinen **2** (reactiepad a) en via een 4-*exo-tet*-cyclisatie tot 3-broom-3-methylazetidinen **5** (reactiepad b). Vervolgens kunnen beide types β -broomaminen **2** en **5** door intramoleculaire nucleofiele substitutie omgezet worden tot bicyclische aziridiniumzouten **6**. Ringopening van deze gespannen intermediaren **6** door methanol levert op zijn beurt 3-methoxy-3-methylazetidinen **3**. Anderzijds kunnen aziridiniumzouten **6** ook initieel ringopening ondergaan tot tertiaire carbeniumionen **7**, die op hun beurt solvolyse ondergaan met vorming van azetidinen **3**.

Bij 2-(broommethyl)aziridinen zonder extra substituent op de 2-plaats werd geen intramoleculaire cyclisatie tot de overeenkomstige bicyclische aziridiniumzouten waargenomen.⁷⁶ De spontane omzetting van 2-broommethyl-2-methylaziridinen **2** tot bicyclische aziridiniumzouten **6** zou niettemin verklaard kunnen worden door het Thorpe Ingold-effect. Dit effect, ook het *gem*-dimethyleffect of de hoekcompressie genoemd, stelt dat toenemende grootte van de 2-substituenten op een tetrahedraal centrum aanleiding geeft tot verhoogde reactiviteit tussen delen van de andere 2-substituenten. In dit geval zou de

^a De term amide wordt meestal gebruikt om een organische verbinding die de functionele groep bestaande uit een carbonylgroep (C=O) gekoppeld aan een stikstofatoom bevat. De term verwijst echter ook naar een gedeprotoneerde vorm van een amine (R₂N⁻).

vervanging van een waterstofatoom door een methylgroep ervoor zorgen dat het nucleofiele stikstofatoom en het gehalogeneerde koolstofatoom dichterbij elkaar komen te staan.

In deze theoretische studie wordt onderzocht of de experimenteel waargenomen vorming van 3-methoxy-3-methylazetidinen **3** uit *N*-alkylideen-2,3-dibroom-2-methylpropylaminen **1** verloopt via 2-broommethyl-2-methylaziridinen **2** of 3-broom-3-methylazetidinen **5** en via bicyclische aziridiniumzouten **6** of de geopende ringstructuren **7**.

3.2 Moleculaire modellering⁷⁷

Tegenwoordig wordt voor het bepalen van eigenschappen van moleculaire systemen niet meer enkel gebruik gemaakt van experimenteel onderzoek maar kunnen deze voorspeld worden aan de hand van gesofisticeerde computersimulaties. Met moleculaire modellering kunnen uitgaande van microscopische karakteristieken van een moleculair systeem macroscopische eigenschappen voorspeld worden. Het is mogelijk om moleculen te bouwen, te visualiseren en vervolgens door middel van theoretische berekeningen fysische en chemische eigenschappen te voorspellen.

3.2.1 Moleculaire modelleringstechnieken

De moleculaire modelleringstechnieken kunnen onderverdeeld worden in *ab initio* berekeningen, semi-empirische methoden en moleculaire mechanicatechnieken. *Ab initio* methoden berekenen de elektronische structuur van moleculaire systemen volledig kwantummechanisch. Dit levert een zeer accurate en consistente beschrijving van het chemisch systeem maar vergt veel computercapaciteit. De rekensnelheid wordt bij semi-empirische methoden opgedreven door sommige rekenintensieve berekeningen te schatten op basis van experimentele gegevens. Moleculaire mechanicatechnieken zijn gebaseerd op de klassieke fysica en vergen dus zeer weinig rekenkracht. Aangezien deze de expliciete behandeling van de elektronische structuur volledig verwaarlozen, zijn ze niet geschikt voor het beschrijven van chemische reacties. Om structuren van heel grote systemen te bepalen, kunnen ze evenwel zeer nuttig zijn.

Aangezien in deze scriptie chemische reacties bestudeerd worden, wordt gebruik gemaakt van *ab initio* methoden.

3.2.2 *Ab initio* veeldeeltjestechnieken

De Hartree Fock-methode (HF)

Bij deze methode is de basisgrootheid de veeldeeltjesgolffunctie en worden daaruit alle fysische observabelen afgeleid. De basisveronderstelling bij HF is dat de golffunctie kan geschreven worden als een Slaterdeterminant, die bij een moleculair systeem het product is van moleculaire orbitalen (MO). De moleculaire orbitalen worden zodanig geconstrueerd dat ze de grondtoestandsenergie van het systeem minimaliseren en worden uitgedrukt als lineaire combinaties van atomaire orbitalen (LCAO), die op hun beurt een lineaire combinatie zijn van één of meer Slater-type orbitalen (STO). Deze STO's vertonen het exact asymptotisch gedrag en de exacte atomaire orbitalen (AO) van het waterstofatoom lijken bovendien heel sterk op de STO's maar de computertijd voor de berekening van alle integralen loopt zeer hoog op. Het invoeren van Gaussische type-functies (GTF) maakt de integratie veel eenvoudiger maar ze wijken nogal sterk af van het werkelijke gedrag van AO. Dit kan verholpen worden door vaste lineaire combinaties van verschillende primitieve Gaussische type-functies te beschouwen, gecontracteerde Gaussische basisfuncties (CGF) genoemd, en bij geschikte keuze van de parameters kan een basisfunctie bekomen komen die opnieuw meer aansluit bij een STO.⁷⁸

Om de beperkingen van de HF-methode, zoals het niet in rekening brengen van elektroncorrelaties, te verbeteren, werden de post-Hartree Fock methoden ontwikkeld. De Møller-Plesset pertubatietheorie is hiervan een voorbeeld. Hierbij fungeert de HF-grondtoestand als ongestoorde golffunctie en wordt de totale Hamiltoniaan van het moleculair systeem geschreven als de som van de HF-operator en een storingsterm. De eigenfuncties en eigenwaarden kunnen dan geschreven worden als een machtsreeks in ongestoorde HF-golffuncties en -energieën. Deze expansies moeten afgebroken worden tot op een zekere orde en zo ontstaan de MP2-methode, de MP3-methode,... De MP_n-methoden garanderen de correcte kwalitatieve beschrijving van het dissociatiegedrag van moleculaire systemen en zijn bijgevolg zeer aantrekkelijk voor het bestuderen van potentiële energieoppervlakken.

De dichtheidsfunctionaaltheorie (DFT)

De hierboven beschreven methoden zijn bijna niet toepasbaar op grotere systemen door de enorme computationele vereisten. Terwijl post-HF-methoden systematisch verbeteringen aanbrengen aan de HF-oplossing, levert DFT in principe een exacte oplossing van het elektronisch systeem. Bij DFT worden de fysische grootheden afgeleid uitgaande van een ééndeltjese dichtheid in plaats van een golffunctie. Deze één-elektrondichtheid is een

driedimensionele functie terwijl de veeldeeltjesgolffunctie afhangt van $3N$ variabelen voor een systeem met N elektronen. De basisconcepten van DFT berusten op de twee theorema's van Hohenberg en Kohn.⁷⁹ Indien er een exacte vorm voor de energiefunctieaal voorhanden zou zijn, leiden deze theorema's via een geschikte variationele procedure tot een exacte oplossing van het veeldeeltjessysteem. Jammer genoeg zijn goede benaderingen voor de energiefunctionalen niet zo gemakkelijk te vinden.

Aangezien DFT-methoden accurate voorspellingen kunnen doen omtrent moleculaire energieën en activeringsbarrières en bovendien gepaard gaan met een enorme tijdsinstorting, zijn deze methoden zeer aantrekkelijk voor het bestuderen van de grondtoestandseigenschappen van grotere moleculen en van hun chemische reacties. De HF-methode werd echter niet volledig afgeschreven, vrijwel elke recent ontwikkelde DFT-functionaal bevat een hoeveelheid HF-exchange. Naast deze hybride-functionalen werden DFT-methoden ontwikkeld die rekening houden met de dichtheid van de kinetische energie, de meta-functionalen. Bovendien werden hybride-meta-functionalen ontwikkeld, die de werking van hybride- en meta-functionalen combineren.⁸⁰

Voor meer informatie met betrekking tot de verschillende computationele methoden wordt verwezen naar "Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models" door Christopher J. Cramer.⁸¹

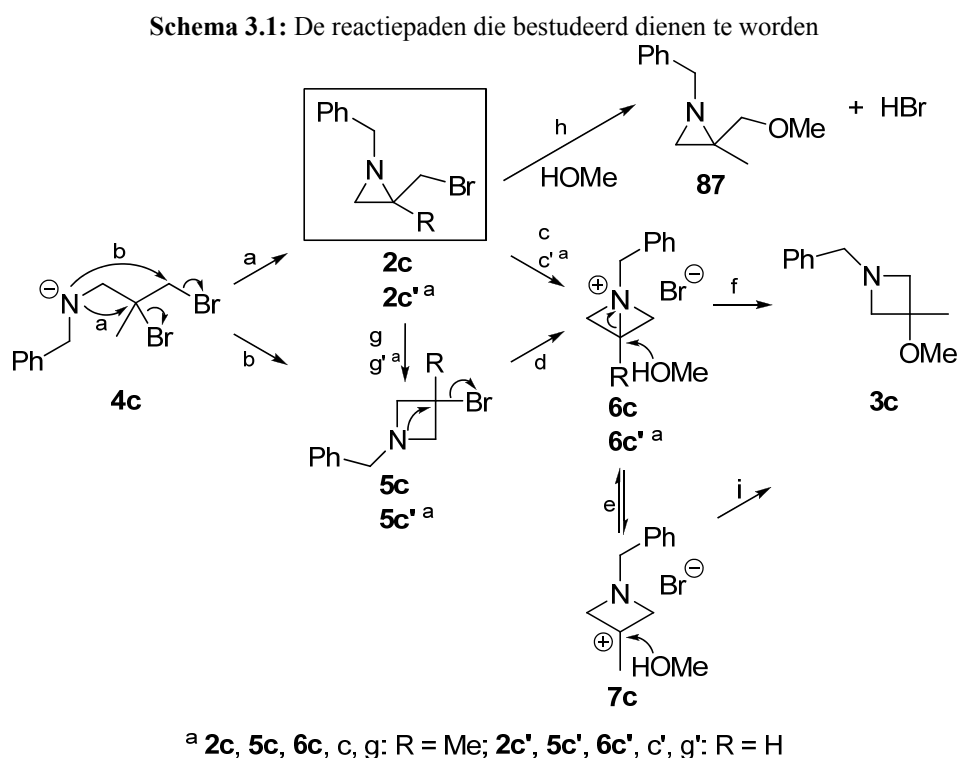
3.2.3 Computationele methoden

In deze scriptie werden de grondtoestandsconformeren geoptimaliseerd op B3LYP/6-31++G**-niveau (een DFT-methode),⁸² waarna de relatieve stabiliteit van de conformeren werd onderzocht via single-point MP2/6-31++G**-⁸³ en MPW1B95/6-31++G**-energieberekeningen⁸⁴ (respectievelijk post-HF- en hybride-meta-DFT-methoden). Ook de mogelijke reactiepaden werden gemodelleerd op B3LYP/6-31++G**-niveau. Stationaire punten werden als minima (grondtoestanden) of eerste orde-zadelpunten (transitietoestanden) getypeerd via frequentieberekeningen en er werden IRC-berekeningen (intrinsieke reactiecoördinaat-berekeningen)⁸⁵ gevolgd door geometrieoptimalisaties gebruikt om na te gaan of elke transitietoestand effectief leidde tot het reactant- en het productcomplex. Daarna werden alle energieën verfijnd via single-point MP2/6-31++G**- en MPW1B95/6-31++G**-energieberekeningen. In het tweede deel werden expliciete methanolmoleculen gebruikt om te solvateren. Alle berekeningen werden met Gaussian 03-software uitgevoerd.⁸⁶

3.3 Resultaten en discussie

In deze studie werd de benzylgroep gekozen als stikstofsubstituent. De te bestuderen reactiepaden worden afgebeeld in schema 3.1. De eerste stap, waarbij *N*-alkylideen-2,3-dibroom-2-methylpropylaminen **1** worden omgezet tot amiden **4** (schema 1.2), werd niet gemodelleerd aangezien deze niet van belang is om te bepalen langs welke weg de reactie verder zal doorgaan.

Om te onderzoeken of de reactie verloopt via aziridine **2c** of via azetidine **5c** en hoofdzakelijk via het bicyclische aziridiniumion **6c** of de geopende ringstructuur **7c**, werd een grondige computationele analyse uitgevoerd op alle mogelijke reactiepaden. Initieel werden de reactiestappen gemodelleerd in de gasfase en daarna werd het effect van een solvent in rekening gebracht via toevoeging van expliciete solventmoleculen.



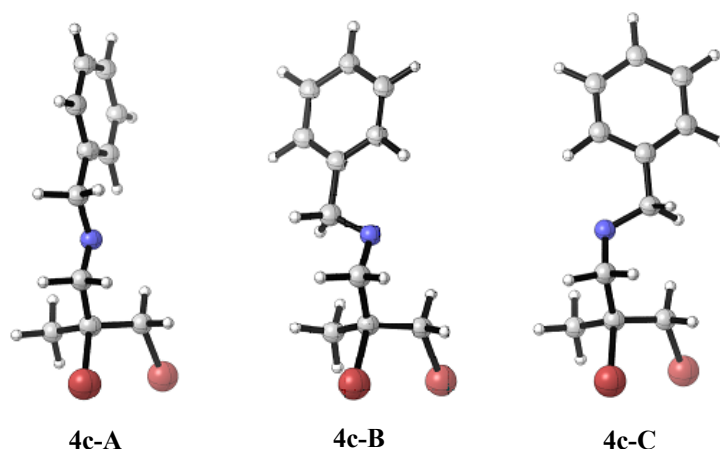
3.3.1 Gasfase

3.3.1.1 Conformationele analyse

Om te beginnen werd op alle grondtoestanden een conformationele analyse uitgevoerd om de meest waarschijnlijke conformeren te bepalen. De conformeren werden geoptimaliseerd op B3LYP/6-31++G**-niveau, waarna single-point-MP2/6-31++G**- en -MPW1B95/6-31++G**-energieberekeningen uitgevoerd werden.

In figuur 3.1 worden enkele conformeren van intermediair **4c** afgebeeld en de relatieve energieën van deze conformeren worden weergegeven in tabel 3.1.

Berekeningen op B3LYP/6-31++G**^a-niveau zijn uitstekend voor geometriebepalingen maar zijn minder geschikt voor energieberekeningen.⁸⁷ Daarom worden de relatieve energieën bekomen uit single-point-MP2/6-31++G**^a- en -MPW1B95/6-31++G**^a-energieberekeningen op met B3LYP/6-31++G**^a geoptimaliseerde geometrieën gebruikt voor de bepaling van de meest waarschijnlijke conformeren. Hieruit blijkt in het geval van intermediair **4c** dat conformeer **4c-A** de stabielste is.



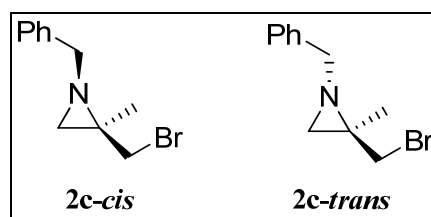
Figuur 3.1: Conformeren van intermediair **4c** geoptimaliseerd op B3LYP/6-31++G**^a-niveau

Tabel 3.1: Relatieve elektronische energieën (kJ/mol) van conformeren van intermediair **4c**^a

	4c-A	4c-B	4c-C
B3LYP/6-31++G**	0,5	3,3	0,0
MP2/6-31++G**	0,0	7,6	4,6
MPW1B95/6-31++G**	0,0	6,2	3,8

^aB3LYP/6-31++G**^a-geometrieën

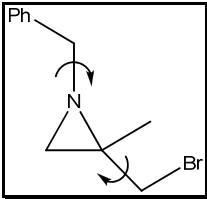
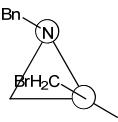
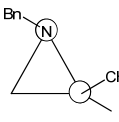
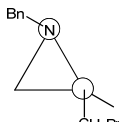
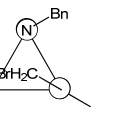
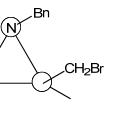
De resultaten van de conformationele analyse uitgevoerd op beide invertomeren van 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine, **2c-cis** en **2c-trans** (figuur 3.2), worden weergegeven in tabel 3.2.

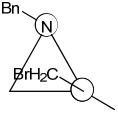
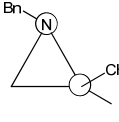
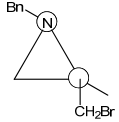
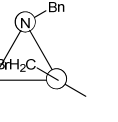
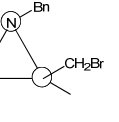
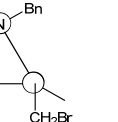


Figuur 3.2: Schematische weergave van de invertomeren van 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c-cis** en **2c-trans**

De berekeningen geven een klein verschil weer in stabiliteit tussen **2c-cis** en **2c-trans**. **2c-cis-b** blijkt de meest stabiele conformeer, al lijkt **2c-trans-e** iets stabielier aan de hand van de MP2/6-31++G**//B3LYP/6-31++G**-energieberekeningen (niveau van de single-point-energieberekeningen//niveau van de geometrieoptimalisaties). Vorige studies toonden echter de efficiëntie van MPW1B95-berekeningen voor aziridinen aan,⁸⁷ wat de voorkeur voor de resultaten op MPW1B95/6-31++G**//B3LYP/6-31++G**-niveau verklaart.

Tabel 3.2: Relatieve elektronische energieën (kJ/mol) van stabiele conformeren voor invertomeren van 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c-cis** en **2c-trans**^{a,b}

						
	2c-cis-a	2c-cis-b	2c-cis-c	2c-cis-d	2c-cis-e	2c-cis-f
B3LYP/6-31++G**	14,1	0,0	6,7	9,9	6,9	3,1
MP2/6-31++G**	16,2	0,0	12,9	4,2	4,8	-0,7
MPW1B95/6-31++G**	15,6	0,0	8,8	6,5	7,0	4,1

						
	2c-trans-b	2c-trans-b	2c-trans-c	2c-trans-d	2c-trans-e	2c-trans-f
B3LYP/6-31++G**	14,3 (16,2)	0,0 (1,9)	3,9 (5,9)	9,7 (11,6)	2,9 (4,8)	2,5 (4,4)
MP2/6-31++G**	14,2 (19,2)	0,0 (5,0)	5,2 (10,3)	4,6 (9,6)	-5,7 (-0,6)	-1,4 (3,7)
MPW1B95/6-31++G**	11,2 (15,1)	0,0 (3,9)	3,8 (7,7)	4,4 (8,3)	1,1 (4,9)	0,7 (4,6)

^a B3LYP/6-31++G**-geometrieën; ^b De energiewaarden tussen haakjes zijn relatief ten opzichte van **2c-cis-b**

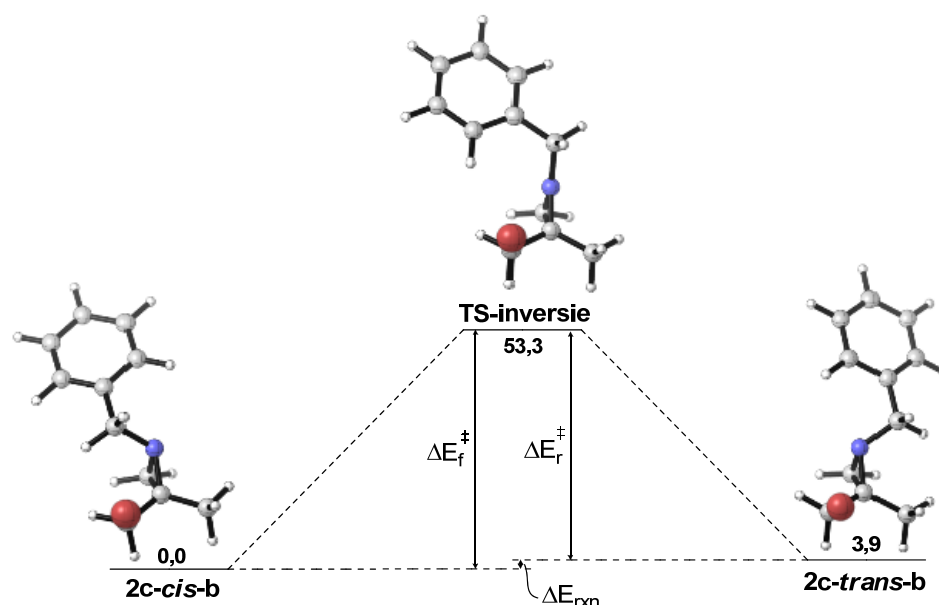
3.3.1.2 Pyramidale inversie

De pyramidale inversiebarrière van het stikstofatoom van aziridinen is opmerkelijk hoger dan in acyclische aminen, waardoor de invertomeren in uitzonderlijke gevallen van elkaar gescheiden kunnen worden. De pyramidale inversie van het stikstofatoom van 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridinen **2c** werd computationeel onderzocht om de mogelijkheid van invertomeerresolutie na te gaan. De transitietoestand voor stikstofinversie werd geoptimaliseerd op B3LYP/6-31++G**-niveau, waarna single-point-MP2/6-31++G**-en -MPW1B95/6-31++G**-energieberekeningen uitgevoerd werden.

In figuur 3.3 en tabel 3.3 worden de elektronische energiebarrières (ΔE^\ddagger) voor stikstofinversie en de elektronische energieverandering (ΔE_{rxn}) voor isomerisatie van de invertomeren **2c-cis** en **2c-trans** weergegeven. De tetragonale pyramidale geometrie van het stikstofatoom in de

grondtoestanden en trigonale planaire geometrie in de transitietoestand voor inversie (TS-inversie) zijn duidelijk zichtbaar in figuur 3.3.

Berekeningen op MPW1B95/6-31++G**//B3LYP/6-31++G**-niveau leveren een elektronische energiebarrière voor stikstofinversie in 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridinen **2c** van *cis* naar *trans* (ΔE_f^\ddagger) van 53,3 kJ/mol op en een omgekeerde inversiebarrière van *trans* naar *cis* (ΔE_r^\ddagger) van 49,5 kJ/mol. Aangezien algemeen aangenomen wordt dat resolutie van één invertomeer pas mogelijk is indien de stikstofinversiebarrière hoger is dan 100 kJ/mol,^{87b} zal bij deze relatief lage inversiebarrière snelle inversie plaatsvinden. Gezien de vrij lage elektronische energieverandering voor *cis-trans*-isomerisatie (ΔE_{rxn}^\ddagger) van 3,9 kJ/mol, zullen beide invertomeren **2c-cis** en **2c-trans** in significante hoeveelheden aanwezig zijn.



Figuur 3.3: Elektronisch energieprofiel (kJ/mol, MPW1B95/6-31++G**//B3LYP/6-31++G**) voor stikstofinversie in 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridinen **2c**

Tabel 3.3: Elektronische activatie-energieën (ΔE^\ddagger) voor stikstofinversie en elektronische energieverandering (ΔE_{rxn}) voor *cis-trans* isomerisatie in 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridinen **2c**^{a,b}

	ΔE_f^\ddagger	ΔE_r^\ddagger	ΔE_{rxn}
B3LYP/6-31++G**	53,3	51,5	1,9
MP2/6-31++G**	66,3	61,2	5,0
MPW1B95/6-31++G**	53,3	49,5	3,9

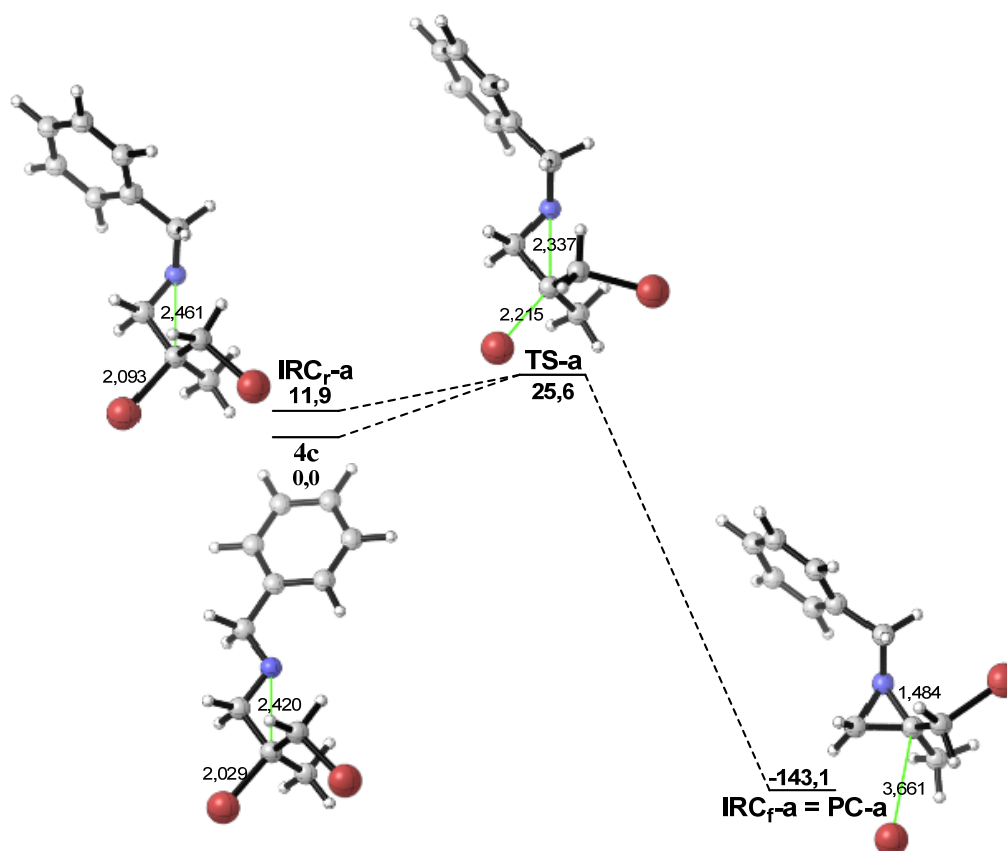
^a B3LYP/6-31++G**-geometrieën; ^b Energieën in kJ/mol

3.3.1.3 Cyclisatie van *N*-benzyl-*N*-(2,3-dibroom-2-methylpropyl)amide **4c**

Om de eerste stap van de omzetting van *N*-benzyl-*N*-(2,3-dibroom-2-methylpropyl)amide **4c** tot 1-benzyl-3-methoxy-3-methylazetidine **3c** (schema 3.1) te verklaren, zijn twee concurrerende reactiepaden mogelijk. Via reactiepad a wordt door een intramoleculaire S_N2 -reactie 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c** gevormd en via reactiepad b wordt eveneens door een intramoleculaire S_N2 -reactie 1-benzyl-3-broom-3-methylazetidine **5c** gevormd.

Beide reactiepaden werden gemodelleerd via B3LYP/6-31++G**⁻-geometrie-optimalisaties, waarna de energieën verfijnd werden aan de hand van single-point-MP2/6-31++G**⁻- en -MPW1B95/6-31++G**⁻-energieberekeningen. Bovendien werden IRC-berekeningen (intrinsieke reactiecoördinaat-berekeningen) gebruikt om na te gaan of elke transitietoestand (TS) effectief leidde tot de reactant en het productcomplex (PC). Dit productcomplex omvat het product en een broomion dat tijdens de reactie werd uitgestoten. Daaropvolgende vergelijking van reactiebarrières en relatieve stabiliteit van de producten helpt om te bepalen welk reactiepad bij voorkeur zal doorgaan.

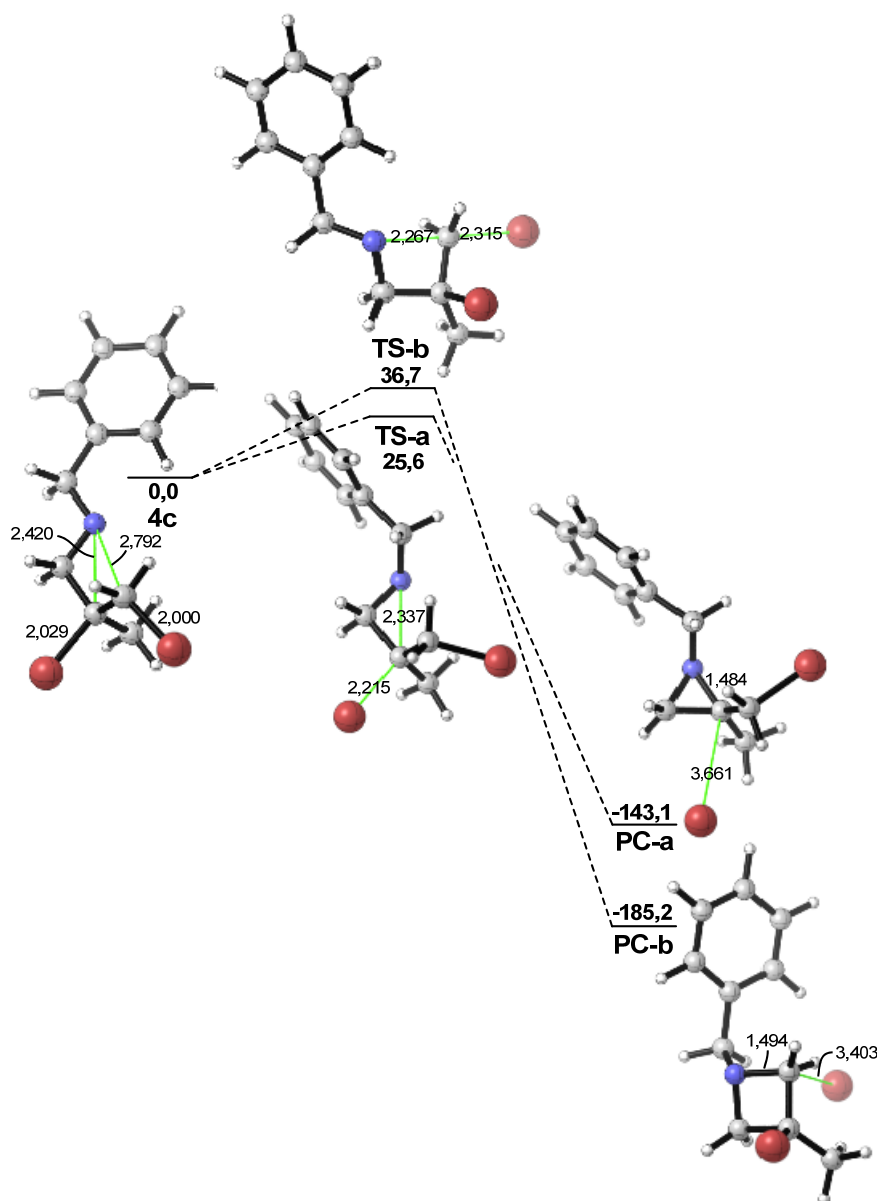
In figuur 3.4 wordt het elektronisch energieprofiel voor reactiepad a afgebeeld.



Figuur 3.4: Elektronisch energieprofiel voor de omzetting van *N*-benzyl-*N*-(2,3-dibroom-2-methylpropyl)amide **4c** tot 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c** (kJ/mol, MPW1B95/6-31++G**⁻//B3LYP/6-31++G**⁻), mits aanduiding van een aantal kritieke afstanden (Å)

Het elektronisch energieprofiel voor S_N2 -reacties bestaat normaliter uit een reactant- en een productcomplex die verbonden zijn via een transitietoestand.⁸⁸ Aangezien het in dit geval over een nucleofiele ringsluiting gaat, maakt het nucleofiel deel uit van de reactant en is er dus geen reactantcomplex.

De elektronische energieprofielen voor reactiepaden a en b worden samen afgebeeld in figuur 3.5.



Figuur 3.5: Elektronische energieprofielen voor de omzetting van *N*-benzyl-*N*-(2,3-dibroom-2-methylpropyl)amide **4c** via reactiepaden a en b (kJ/mol, MPW1B95/6-31++G**//B3LYP/6-31++G**), mits aanduiding van een aantal kritieke afstanden (Å)

Tabel 3.4: Relatieve elektronische energieën (kJ/mol) van stationaire punten langs de reactiecoördinaat voor de omzetting van *N*-benzyl-*N*-(2,3-dibroom-2-methylpropyl)amide **4c** via reactiepaden a en b ^a

	4c	TS-a	TS-b	PC-a	PC-b
B3LYP/6-31++G**	0,0	16,7	29,5	-132,9	-174,6
MP2/6-31++G**	0,0	28,9	42,3	-151,8	-196,7
MPW1B95/6-31++G**	0,0	25,6	36,7	-143,1	-185,2

^aB3LYP/6-31++G**-geometrieën

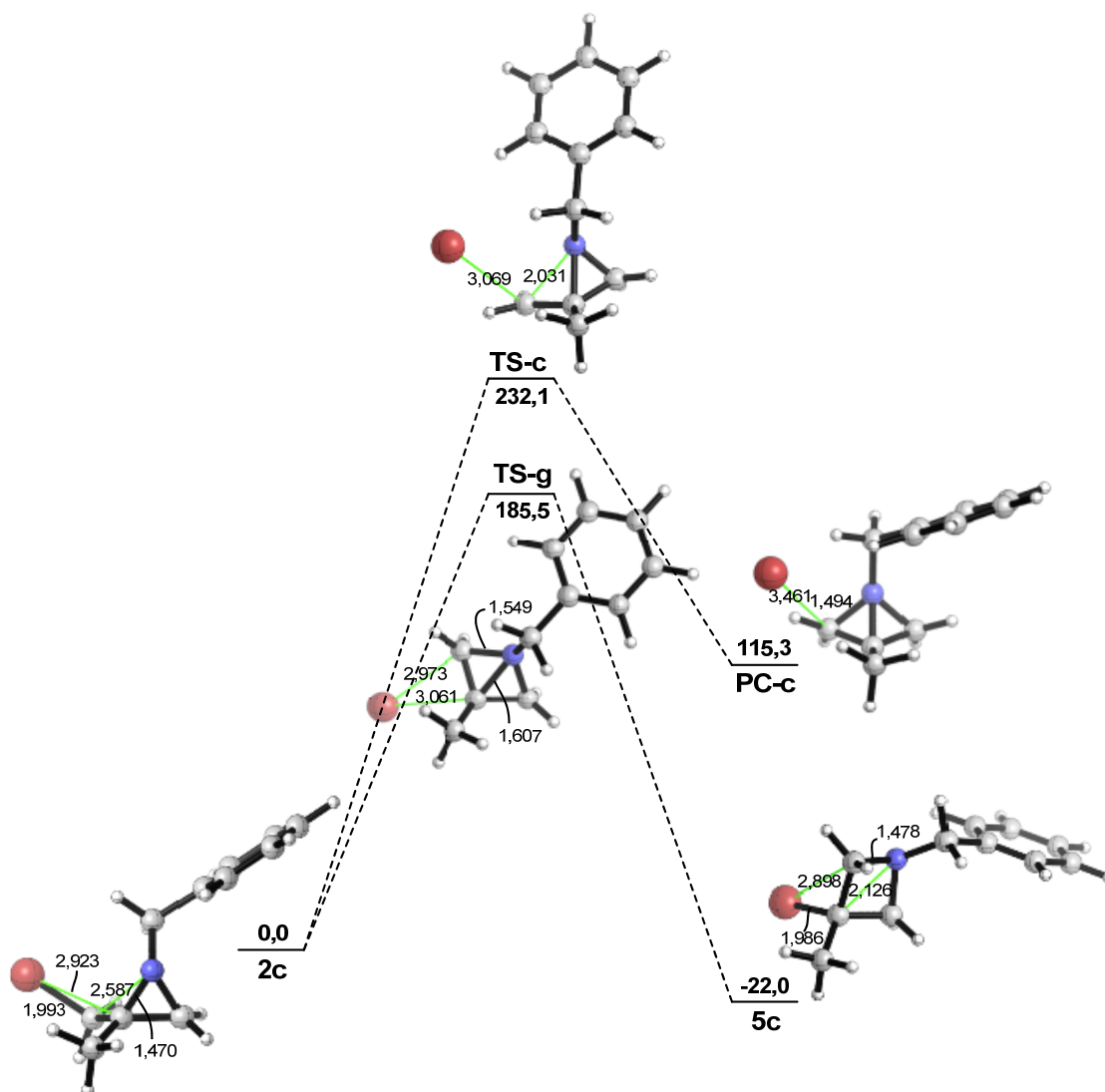
TS-a heeft een structuur die sterk gelijkt op de structuur van reactant **4c** en is bijgevolg een vroege transitietoestand. Het verschil in afstand van het stikstofatoom tot het koolstofatoom waarop dit aanvalt tussen **TS-a** (2,337 Å tegenover 2,420 Å in reactant **4c**) en **TS-b** (2,267 Å tegenover 2,792 Å in reactant **4c**) geeft ook aan dat **TS-a** een vroegere transitietoestand is dan **TS-b** en dat de barrière voor reactiepad a lager zal liggen. Dit wordt bevestigd door het verschil tussen de relatieve energieën langs de reactiecoördinaat van **TS-a** en **TS-b**, zoals weergegeven in figuur 3.5 en tabel 3.4. Kinetisch gezien is er dus een voorkeur voor reactiepad a met vorming van 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c**.

Relatieve stabiliteiten van de productcomplexen tonen echter aan dat **PC-b** thermodynamisch stabiel is dan **PC-a**. Bijgevolg gaat de voorkeur thermodynamisch gezien uit naar reactiepad b met vorming van 1-benzyl-3-broom-3-methylazetidine **5c**. Thermodynamische evenwichtinstelling is echter slechts mogelijk indien de barrière voor de terugreactie niet te hoog is.⁸⁹ Deze is in dit geval veel te hoog (168,7 kJ/mol voor de berekeningen op MPW1B95/6-31++G**//B3LYP/6-31++G**-niveau). Dit is echter deels te wijten aan de gasfase-berekeningen, het vrije broomion wordt immers onrealistisch gestabiliseerd in het productcomplex.

3.3.1.4 Vorming van 1-benzyl-3-methyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan **6c**

Zowel uit 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c** (reactiepad c) als uit 1-benzyl-3-broom-3-methylazetidine **5c** (reactiepad d) kan via een intramoleculaire S_N2-reactie het bicyclische aziridiniumion 1-benzyl-3-methyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan **6c** gevormd worden als intermediair voor de uiteindelijke vorming van 1-benzyl-3-methoxy-3-methylazetidine **3c** (schema 3.1). Bovendien blijkt dat het in de gasfase mogelijk is om 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c** via een transitietoestand met een bicyclisch aziridiniumion als structuur om te zetten tot 1-benzyl-3-broom-3-methylazetidine **5c** (reactiepad g). De reactiepaden werden op dezelfde manier gemodelleerd als reactiepaden a en b.

De elektronische energieprofielen en relatieve energieën langs de reactiecoördinaat voor reactiepaden c en g worden weergegeven in figuur 3.6 en tabel 3.5.



Figuur 3.6: Elektronische energieprofielen voor de omzetting van 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c** via reactiepaden c en g (kJ/mol, MPW1B95/6-31++G**//B3LYP/6-31++G**), mits aanduiding van een aantal kritieke afstanden (Å)

Tabel 3.5: Relatieve elektronische energieën (kJ/mol) van stationaire punten langs de reactiecoördinaat voor de omzetting van 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c** via reactiepaden c en g^a

	2c	TS-c	TS-g	PC-c	5c
B3LYP/6-31++G**	0,0	214,6	182,5	125,4	-24,5
MP2/6-31++G**	0,0	239,7	182,4	116,9	-24,3
MPW1B95/6-31++G**	0,0	232,1	185,5	115,3	-22,0

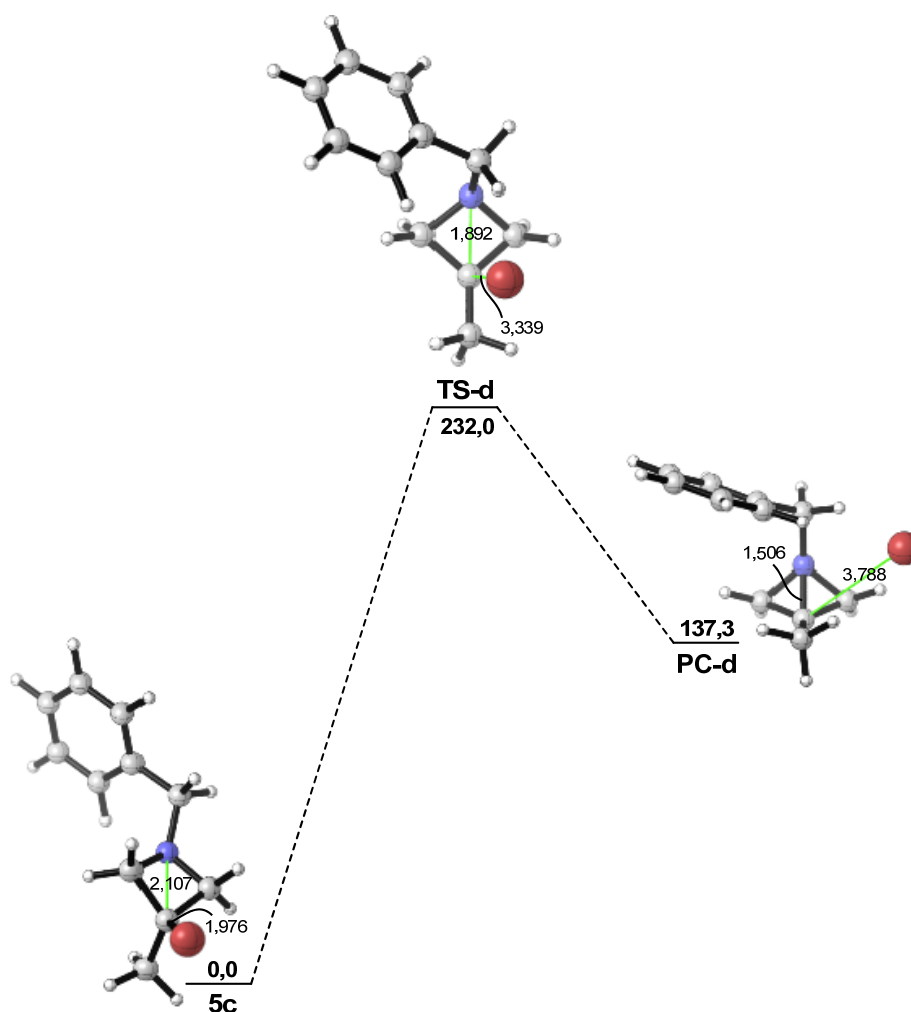
^a B3LYP/6-31++G**-geometrieën

Aangezien er in het geval van reactiepad c opnieuw sprake is van een nucleofiele ringsluiting waarbij het nucleofiel deel uitmaakt van de reactant, is er geen reactantcomplex. Reactiepad c

geeft wel aanleiding tot een productcomplex **PC-c**, dat bestaat uit het bicyclische aziridiniumion **6c** met bromide als tegenion. Bij reactiepad g is er sprake van een intramoleculaire verplaatsing van het broomion zodat in dit geval noch het reactant noch het product tot een complex behoren.

Het verschil tussen de relatieve energieën langs de reactiecoördinaat van **TS-c** en **TS-g** bedraagt 46,6 kJ/mol voor de berekeningen op MPW1B95/6-31++G**//B3LYP/6-31++G**-niveau. Hieruit kan afgeleid worden dat 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c** in de gasfase omgezet wordt tot 1-benzyl-3-broom-3-methylazetidine **5c**, waarna hieruit 1-benzyl-3-methyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan **6c** gevormd kan worden.

Het elektronisch energieprofiel en de relatieve energieën langs de reactiecoördinaat voor reactiepad d worden weergegeven in figuur 3.7 en tabel 3.6.



Figuur 3.7: Elektronische energieprofielen voor de vorming van 1-benzyl-3-methyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan **6c** via reactiepad d (kJ/mol, MPW1B95/6-31++G**//B3LYP/6-31++G**), mits aanduiding van een aantal kritieke afstanden (Å)

Tabel 3.6: Relatieve elektronische energieën (kJ/mol) van stationaire punten langs de reactiecoördinaat voor de vorming van 1-benzyl-3-methyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan **6c** via reactiepad d^a

	4	TS-d	PC-d
B3LYP/6-31++G**	0,0	219,5	149,8
MP2/6-31++G**	0,0	259,6	141,2
MPW1B95/6-31++G**	0,0	232,0	137,3

^aB3LYP/6-31++G**-geometrieën

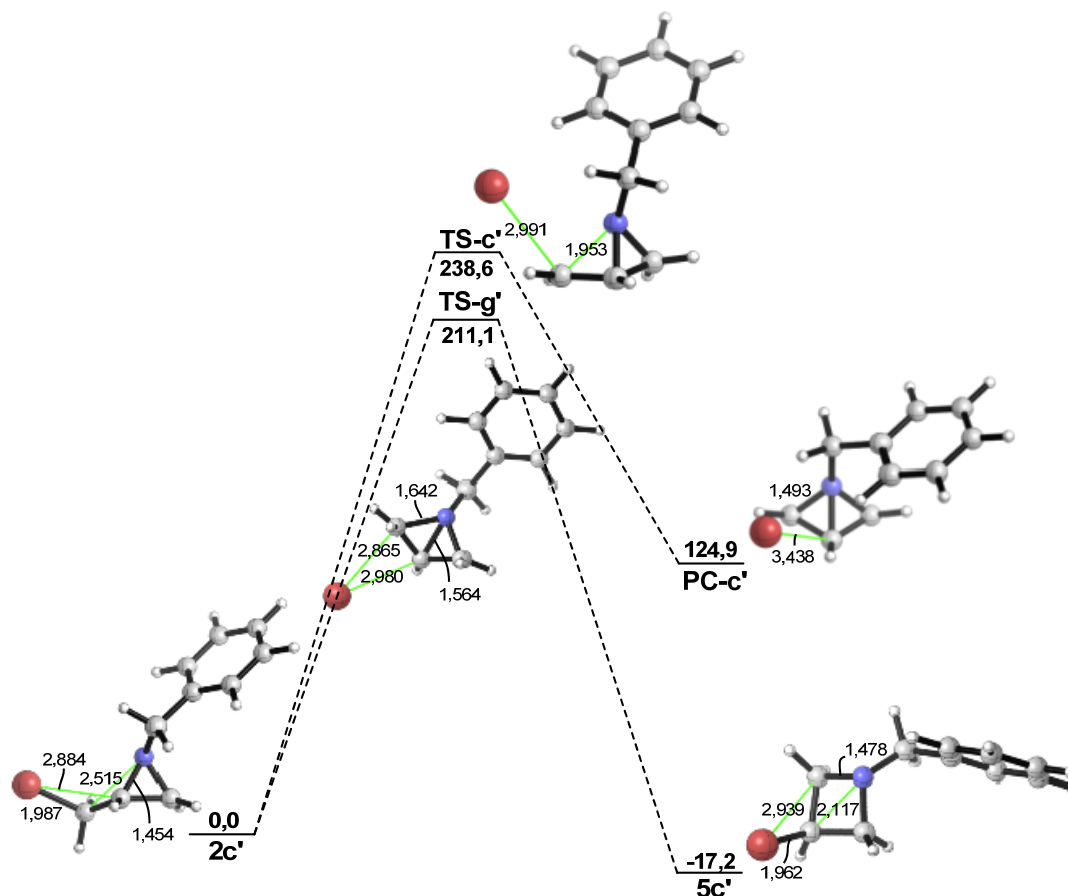
Ook in dit geval gaat het om een nucleofiele ringsluiting waarbij het nucleofiel deel uitmaakt van de reactant en er dus geen reactantcomplex is. Reactiepad d geeft aanleiding tot een productcomplex **PC-d**, dat bestaat uit het bicyclische aziridiniumion **6c** met bromide als tegenion. De activatie-energieën voor reactiepaden c en d zijn ongeveer gelijk. Ze zijn erg hoog maar zullen verlagen door toevoeging van expliciete solventmoleculen.

Vergelijking van 2-(broommethyl)aziridinen met en zonder methylgroep op de 2-plaats

Aangezien bij 2-(broommethyl)aziridinen zonder extra substituent op de 2-plaats geen intramoleculaire cyclisatie tot de overeenkomstige bicyclische aziridiniumzouten waargenomen werd, worden reactiepaden c en g vergeleken met reactiepaden c' en g', waarbij de methylgroep op de 2-plaats van het reactant 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c** in reactiepaden c en g vervangen is door een waterstofatoom (schema 3.1). De elektronische energieprofielen en relatieve energieën langs de reactiecoördinaat voor reactiepaden c' en g' worden weergegeven in figuur 3.8 en tabel 3.7.

De activatiebarrière voor reactiepad c' is iets hoger dan deze voor reactiepad c (6,5 kJ/mol voor de berekeningen op MPW1B95/6-31++G**//B3LYP/6-31++G**-niveau) en de activatiebarrière voor reactiepad g' is sterk gestegen ten opzichte van deze voor reactiepad g (25,6 kJ/mol voor de berekeningen op MPW1B95/6-31++G**//B3LYP/6-31++G**-niveau). Deze (in het geval van reactiepad g' ten opzichte van reactiepad g significante) stijgingen doen reeds vermoeden dat 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c** wel verder reageert en 1-benzyl-2-(broommethyl)aziridine **2c'** niet.

Zoals reeds vermeld werd in de inleiding kunnen deze stijgingen verklaard worden door het Thorpe Ingold-effect. Vervanging van de methylgroep op de 2-plaats van 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c** door een waterstofatoom zorgt ervoor dat het nucleofiele stikstofatoom en het gehalogeneerde koolstofatoom in 1-benzyl-2-(broommethyl)aziridine **2c'** verder van elkaar komen te staan, zoals afgebeeld in figuur 3.9, wat op zijn beurt aanleiding geeft tot een verlaagde reactiviteit tussen beide.

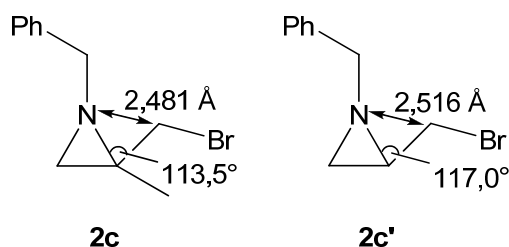


Figuur 3.8: Elektronische energieprofielen voor de omzetting van 1-benzyl-2-(broommethylaziridine) **2c'** via reactiepaden *c'* en *g'* (kJ/mol, MPW1B95/6-31++G**//B3LYP/6-31++G**), mits aanduiding van een aantal kritieke afstanden (Å)

Tabel 3.7: Relatieve elektronische energieën (kJ/mol) van stationaire punten langs de reactiecoördinaat voor de omzetting van 1-benzyl-2-(broommethyl)aziridine **2c'** via reactiepaden *c'* en *g'*^a

	2c'	TS-c'	TS-g'	PC-c'	5c'
B3LYP/6-31++G**	0,0	228,2	209,6	141,4	-15,1
MP2/6-31++G**	0,0	243,9	206,4	121,9	-16,9
MPW1B95/6-31++G**	0,0	238,6	211,1	124,9	-17,2

^a B3LYP/6-31++G**-geometrieën

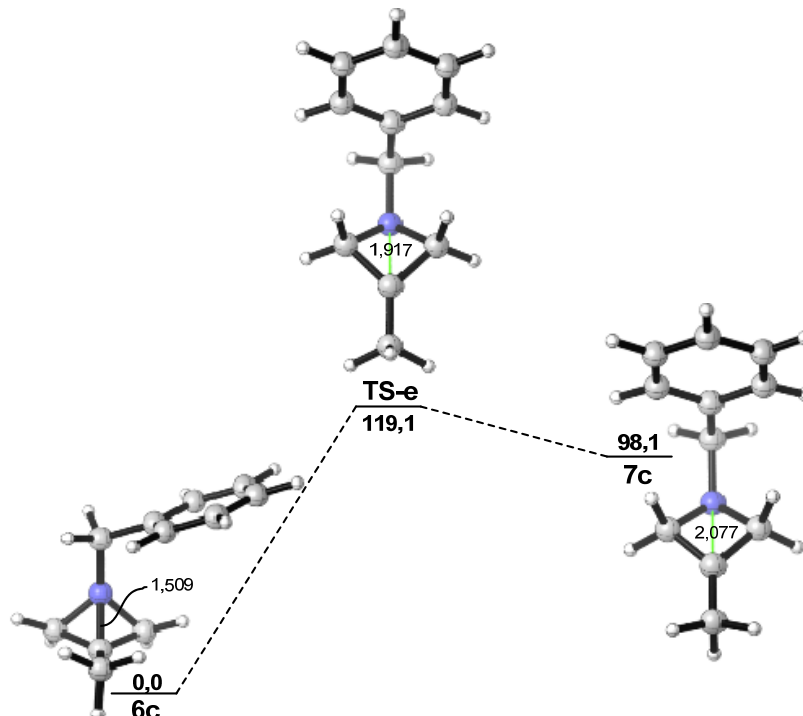


Figuur 3.9: 1-Benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c** en 1-benzyl-2-(broommethyl)aziridine **2c'**

3.3.1.5 Ringopening van 1-benzyl-3-methyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan **6c**

1-Benzyl-3-methyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan **6c** kan via spontane ringopening omgezet worden tot het tertiair carbeniumion **7c** waarna er zich een evenwicht instelt tussen beiden (evenwichtspijle in schema 3.1). Deze stap werd wederom op dezelfde manier gemodelleerd als de vorige reactiepaden.

Het elektronisch energieprofiel en de relatieve energieën langs de reactiecoördinaat voor de spontane ringopening worden weergegeven in figuur 3.10 en tabel 3.8. Significante relatieve stabiliteitsverschillen tussen **6c** en **7c** geven duidelijk aan dat het bicyclische aziridiniumion **6c** thermodynamisch stabiel is dan de geopende ringstructuur **7c**. Dit gaat hand in hand met de hoge energiebehoefte voor de omzetting van **6c** naar **7c**, weergegeven door de relatieve energieën langs de reactiecoördinaat van **TS-e** (119,1 kJ/mol voor de berekeningen op MPW1B95/6-31++G**//B3LYP/6-31++G**-niveau), en de erg lage energiebehoefte voor de omzetting van **7c** naar **6c**, zoals te zien is aan het verschil tussen de relatieve energieën langs de reactiecoördinaat van **TS-e** en **7c** (21,0 kJ/mol voor de berekeningen op MPW1B95/6-31++G**//B3LYP/6-31++G**-niveau). Er kan dus besloten worden dat de reactie bijna uitsluitend via het bicyclische aziridiniumion **6c** verloopt.



Figuur 3.10: Elektronisch energieprofiel voor de ringopening van 1-benzyl-3-methyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan **6c** tot het tertiair carbeniumion **7c** (kJ/mol, MPW1B95/6-31++G**//B3LYP/6-31++G**), mits aanduiding van een aantal kritieke afstanden (Å)

Tabel 3.8: Relatieve elektronische energieën (kJ/mol) van stationaire punten langs de reactiecoördinaat voor de ringopening van 1-benzyl-3-methyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan **6c** tot het tertiair carbeniumionen **7c** ^a

	6c	TS-e	7c
B3LYP/6-31++G**	0,0	96,6	76,8
MP2/6-31++G**	0,0	142,9	135,1
MPW1B95/6-31++G**	0,0	119,1	98,1

^aB3LYP/6-31++G**-geometrieën

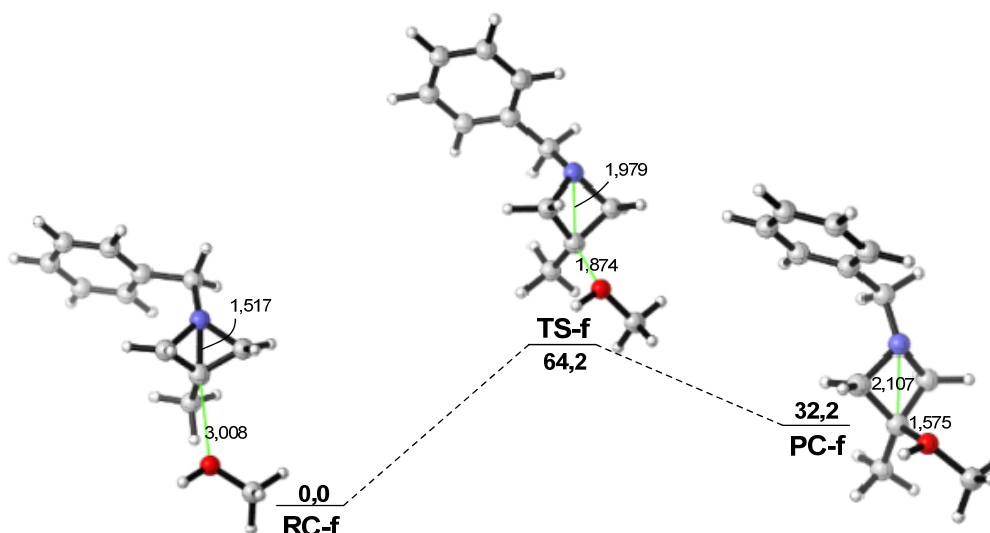
Deze resultaten zijn in overeenstemming met de berekeningen van Higgins en Kidd op 1-methyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan, 1,2-dimethyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan en 1,3-dimethyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan (dit laatste verschilt enkel van het bicyclische aziridiniumion **6c** wat betreft de *N*-substituent) op HF/3-21G-, HF/6-31G*-, HF/6-31G**-, HF/6-311G**-, en MP2/6-311G**//HF/6-31G**-niveau. Al hun *ab initio* berekeningen toonden aan dat de geopende ringstructuren aanzienlijk minder stabiel zijn dan de overeenkomstige bicyclische ionen. Verder bleken de transitietoestandsenergieën tussen de bicyclische ionen en de geopende ringstructuren voldoende hoog opdat de omzetting van de bicyclische ionen naar de geopende ringstructuren zeer onwaarschijnlijk en de omzetting van de geopende ringstructuren naar de bicyclische ionen, indien de geopende ringstructuren gevormd zouden worden, zeer waarschijnlijk zou zijn.⁹⁰

3.3.1.6 Vorming van 1-benzyl-3-methoxy-3-methylazetidine **3c**

De laatste stap bij de vorming van 1-benzyl-3-methoxy-3-methylazetidine **3c** is de omzetting van 1-benzyl-3-methyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan **6c** door aanval van methanol. Ook deze stap werd op dezelfde wijze gemodelleerd als de vorige.

In figuur 3.11 wordt het elektronisch energieprofiel voor deze finale stap afgebeeld. Bij deze nucleofiele ringopening bestaat het reactantcomplex uit reactant **6c** en methanol en het product uit product **3c** en een proton op het zuurstofatoom. De structuur van transitietoestand **TS-f** lijkt veel sterker op de structuur van het product **P-f** dan van het reactantcomplex **RC-f** en **TS-f** is dus een late transitietoestand.

Zoals te zien is in figuur 3.11 en tabel 3.9 bedraagt de relatieve energie langs de reactiecoördinaat van **TS-f** op MPW1B95/6-31++G**//B3LYP/6-31++G**-niveau 64,2 kJ/mol. Dit is een niet al te hoge en dus uitvoerbare energiebarrière, wat logisch is aangezien het bicyclische aziridiniumion **6c** een erg gespannen structuur is. Dat de relatieve stabiliteit van **PC-f** toch lager is dan deze van **RC-f** is te wijten aan het proton aanwezig op het zuurstofatoom dat niet wordt uitgestoten. Dit probleem zal opgelost worden door de toevoeging van expliciete solventmoleculen.



Figuur 3.11: Elektronisch energieprofiel voor de laatste stap bij de vorming van 1-benzyl-3-methoxy-3-methylazetidine **3c** (kJ/mol, MPW1B95/6-31++G**//B3LYP/6-31++G**), mits aanduiding van een aantal kritieke afstanden (Å)

Tabel 3.9: Relatieve elektronische energieën (kJ/mol) van stationaire punten langs de reactiecoördinaat voor de vorming van 1-benzyl-3-methoxy-3-methylazetidine **3c**^a

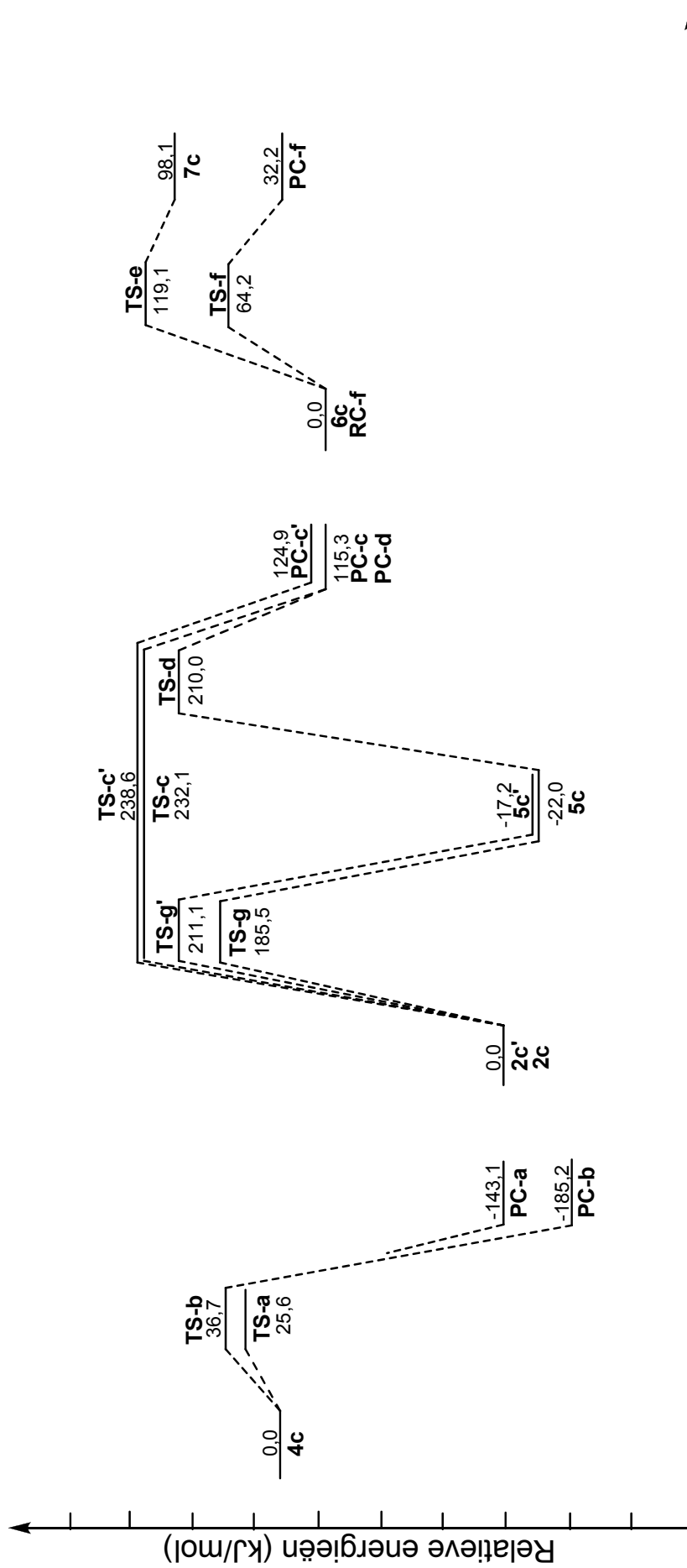
	RC-f	TS-f	PC-f
B3LYP/6-31++G**	0,0	47,2	25,4
MP2/6-31++G**	0,0	69,5	29,8
MPW1B95/6-31++G**	0,0	64,2	30,8

^aB3LYP/6-31++G**-geometrieën

3.3.1.7 Conclusies

Om een duidelijker beeld te krijgen van de volledige reactie worden in figuur 3.12 alle elektronische energieprofielen van de afzonderlijke reactiestappen samen afgebeeld.

De relatieve energieën langs de reactiecoördinaat van **TS-a** en **TS-b** tonen een kinetische voorkeur voor reactiepad a en dus de vorming van 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c** in de eerste stap. Hoewel de voorkeur thermodynamisch gezien uitgaat naar reactiepad b (aangezien de relatieve elektronische energie van **PC-b** lager is dan deze van **PC-a**) en dus de vorming van 1-benzyl-3-broom-3-methylazetidine **5c**, is thermodynamische evenwichtinstelling niet mogelijk omdat de barrière voor de terugreactie te hoog is. Het initieel gewenste product van de bestudeerde reactie wordt dus gevormd maar reageert daarna verder. Het blijkt in de gasfase mogelijk om 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c** via een transitietoestand met een bicyclisch aziridiniumion als structuur, namelijk **TS-g**, om te zetten tot 1-benzyl-3-broom-3-methylazetidine **5c**. Uit het verschil tussen de relatieve energieën langs de reactiecoördinaat van **TS-c** en **TS-g** kan afgeleid worden dat 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c** in de gasfase omgezet wordt tot



Reactiecoördinaat

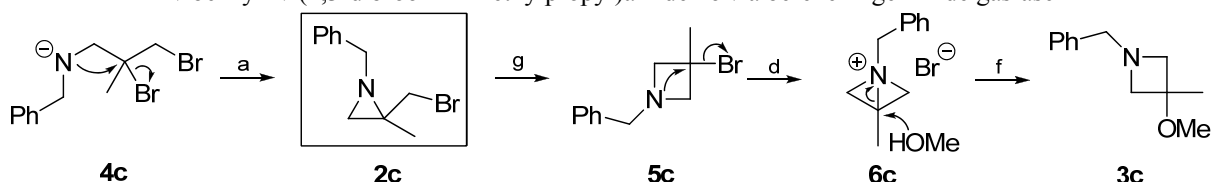
Figuur 3.12: Overzicht van de elektronische energieprofielen voor de mogelijke reactiepaden om de vorming van 3-methoxy-3-methylazetidinen 3c te verklaren via berekeningen in de gasfase (kJ/mol, MPW1B95/6-31++G**, //B3LYP/6-31++G**)

1-benzyl-3-broom-3-methylazetidine **5c**, waarna hieruit via **TS-d** 1-benzyl-3-methyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan **6c** gevormd kan worden.

Het bicyclische aziridiniumion **6c** is thermodynamisch stabielere dan de geopende ringstructuur **7c** en er is veel energie nodig voor de omzetting van **6c** naar **7c**. Er kan dus besloten worden dat de reactie bijna uitsluitend via het bicyclische aziridiniumion **6c** verloopt. De energiebehoefte voor de laatste stap is perfect haalbaar. Dat de relatieve stabiliteit van **PC-f** toch lager is dan deze van **RC-f** is te wijten aan het zure proton dat niet wordt uitgestoten. Dit probleem zal door de toevoeging van expliciete solventmoleculen opgelost worden.

Samengevat zal in de gasfase, zoals wordt afgebeeld in schema 3.2, *N*-benzyl-*N*-(2,3-dibroom-2-methylpropyl)amide **4c** eerst via een intramoleculaire nucleofiele substitutie omgezet worden tot het initieel gewenste product van de bestudeerde reactie, 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c**, waarna dit door intramoleculaire reorganisatie omgezet wordt tot 1-benzyl-3-broom-3-methylazetidine **5c**. Via de daaropvolgende intramoleculaire nucleofiele substitutie kan een gespannen intermediair 1-benzyl-3-methyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan **6c** gevormd worden dat vlot omgezet wordt tot het eindproduct dat bij de reactie verkregen werd, namelijk 1-benzyl-3-methoxy-3-methylazetidine **3c**.

Schema 3.2: Vermoedelijke reactiestappen voor de vorming van 1-benzyl-3-methoxy-3-methylazetidine **3c** uit *N*-benzyl-*N*-(2,3-dibroom-2-methylpropyl)amide **4c** via berekeningen in de gasfase



Ten slotte kunnen de verhoogde activatiebarrières voor reactiepaden c' en g' ten opzichte van reactiepaden c en g verklaren waarom 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c** wel verder reageert en 1-benzyl-2-(broommethyl)aziridine **2c'** niet.

3.3.2 Toevoeging van expliciete solventmoleculen

Aangezien nucleofiele substitutiereacties niet alleen beïnvloed worden door sterische effecten maar ook door de reactieomstandigheden,⁹¹ werden de reacties na de gasfase ook in solventmilieu gemodelleerd. Simulatie van reacties in organische solventen kan gebeuren aan de hand van een diëlektrisch model,⁹² waarbij het solvent gemodelleerd wordt als een continu

medium dat enkel gekarakteriseerd wordt door een diëlektrische constante. Indien er geen essentiële expliciete solventinteracties plaatsvinden met de opgeloste verbinding, kunnen simulaties aan de hand dit model het reactiegedrag correct weergeven. Als er echter wel expliciete solventinteracties in rekening gebracht moeten worden, kunnen discrete solventmoleculen rond de chemisch actieve component geplaatst worden.⁹³ In deze studie werd dan ook gebruik gemaakt van expliciete methanolmoleculen om de nucleofiele substitutiereacties in solventmilieu te modelleren.

Analoog als in de gasfase werden de reactiepaden gemodelleerd via B3LYP/6-31++G**-geometrie-optimalisaties, waarna de energieën verfijnd werden aan de hand van single-point-MP2/6-31++G**- en -MPW1B95/6-31++G**-energieberekeningen. Verder werden IRC-berekeningen gebruikt om na te gaan of elke transitietoestand effectief leidde tot het reactantcomplex en het productcomplex.

3.3.2.1 Conformationele analyse

Het effect van het solventmilieu op de stabiliteit van de conformeren werd in rekening gebracht door middel van een diëlektrisch continuüm. Via het “conductor-like polarizable continuum model” (C-PCM)⁹⁴ werden solvatatievrije energieën in methanol ($\epsilon = 33$) verkregen. De CPCM-energieën komen sterk overeen met de gasfase-resultaten.

Als voorbeeld worden de relatieve elektronische CPCM ($\epsilon = 33$) MPW1B95/6-31++G**-energieën (kJ/mol) van de stabiele conformeren van 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine-invertomeren **2c-cis** en **2c-trans** (figuur 3.2) weergegeven in tabel 3.10. De resultaten zijn vergelijkbaar met deze uit de gasfaseberekeningen (tabel 3.2). Opnieuw blijkt **2c-cis-b** het meest stabiele conformeer.

Tabel 3.10: Relatieve elektronische CPCM ($\epsilon = 33$) MPW1B95/6-31++G**-energieën (kJ/mol) van stabiele conformeren voor 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine invertomeren **2c-cis** en **2c-trans**^{a,b}

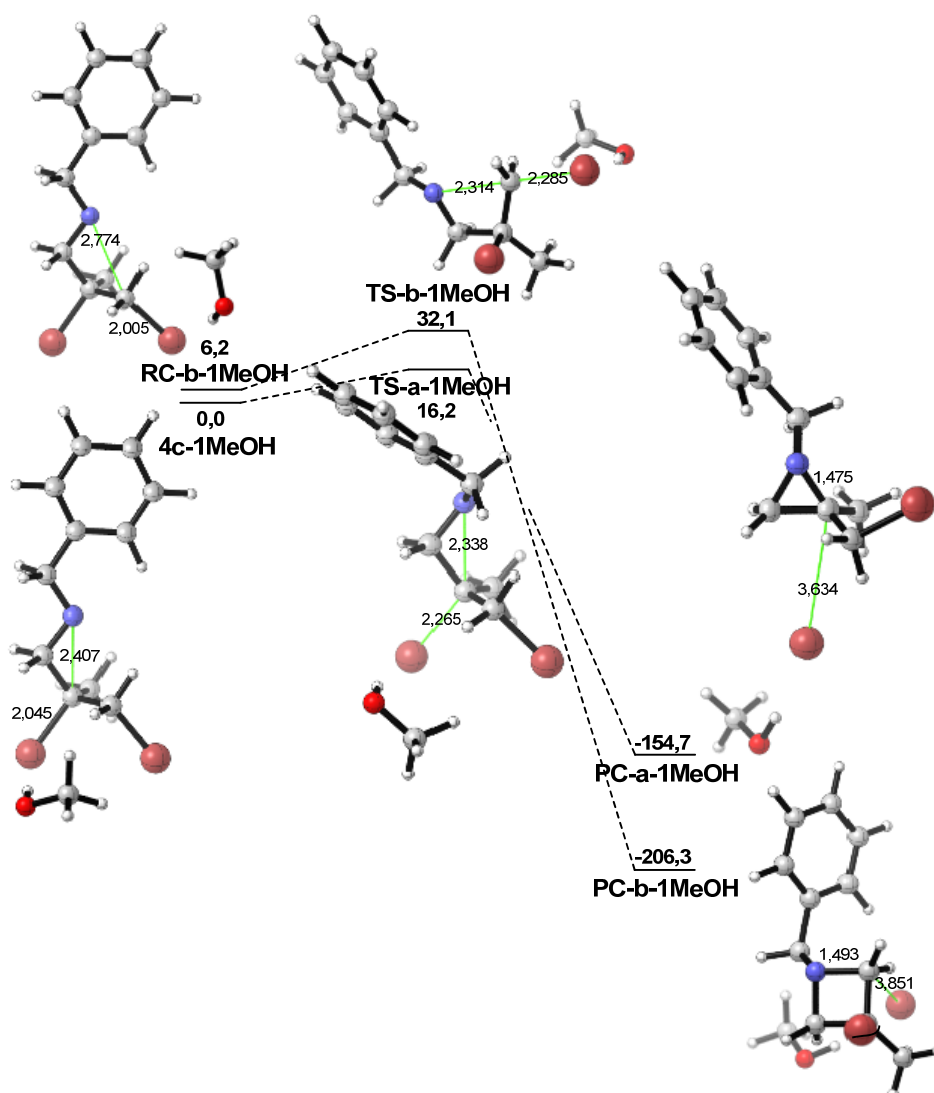
2c-cis-a	2c-cis-b	2c-cis-c	2c-cis-d	2c-cis-e	2c-cis-f
16,5	0,0	10,8	12,4	6,4	4,6
2c-trans-b	2c-trans-b	2c-trans-c	2c-trans-d	2c-trans-e	2c-trans-f
11,9 (15,9)	0,0 (4,1)	6,1 (10,2)	5,0 (9,0)	-1,1 (3,0)	2,5 (6,6)

^aB3LYP/6-31++G**-geometrieën; ^bDe energiewaarden tussen haakjes zijn relatief ten opzichte van **2c-cis-b**

3.3.2.2 Cyclisatie van *N*-benzyl-*N*-(2,3-dibroom-2-methylpropyl)amide **4c**

De elektronische energieprofielen voor de twee concurrerende reactiepaden om de eerste stap van de omzetting van *N*-benzyl-*N*-(2,3-dibroom-2-methylpropyl)amide **4c** tot 1-benzyl-3-methoxy-3-methylazetidine **3c** te verklaren, namelijk reactiepaden a en b in schema 3.1,

worden samen afgebeeld in figuur 3.13. Er werden expliciete methanolmoleculen gebruikt om de bromide-ionen die tijdens de reactie worden uitgestoten te solvateren. De methanolmoleculen stabiliseren de broommionen via lading-dipoolinteracties. Typische $\text{Br}^{\cdots}\text{HOCH}_3$ -afstanden bedragen 2,4 Å.



Figuur 3.13: Elektronische energieprofielen voor de omzetting van *N*-benzyl-*N*-(2,3-dibroom-2-methylpropyl)amide **4c** via reactiepaden a en b met expliciete methanolmoleculen (kJ/mol, MPW1B95/6-31++G**// B3LYP/6-31++G**), mits aanduiding van een aantal kritieke afstanden (Å)

Tabel 3.11: Relatieve elektronische energieën (kJ/mol) van stationaire punten langs de reactiecoördinaat voor de omzetting van *N*-benzyl-*N*-(2,3-dibroom-2-methylpropyl)amide **4c** via reactiepaden a en b met expliciete methanolmoleculen ^a

	4c- 1MeOH	RC-b- 1MeOH	TS-a- 1MeOH	TS-b- 1MeOH	PC-a- 1MeOH	PC-b- 1MeOH
B3LYP/6-31++G**	0,0	5,2	9,8	25,0	-147,3	-196,0
MP2/6-31++G**	0,0	4,7	20,8	39,3	-154,6	-217,2
MPW1B95/6-31++G**	0,0	6,2	16,2	32,1	-154,7	-206,3

^a B3LYP/6-31++G**-geometrieën

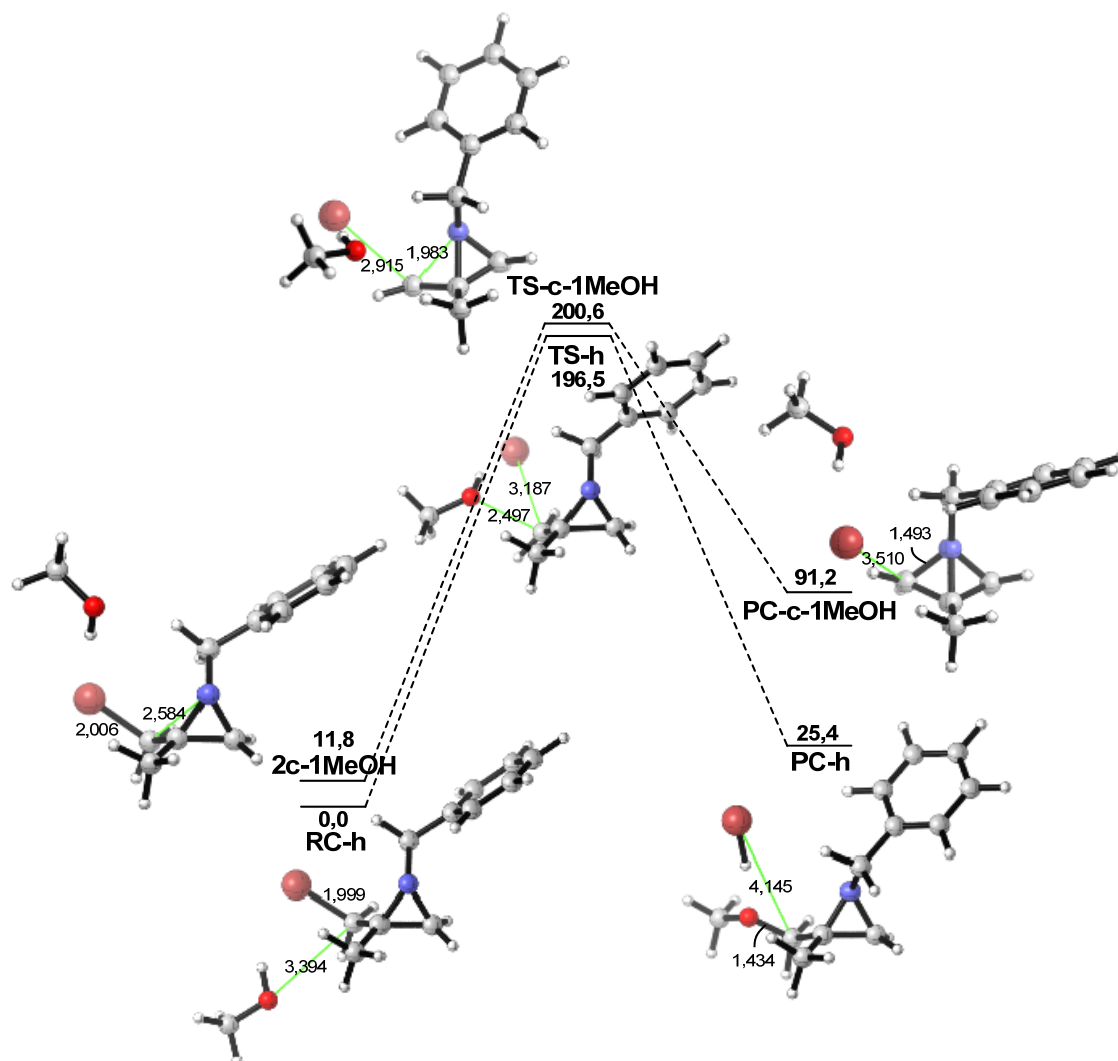
Net zoals in de gasfase lijken zowel de structuur van **TS-a-1MeOH** als deze van **TS-b-1MeOH** sterk op de structuur van reactant **4c-1MeOH** en zijn het dus vroege transitietoestanden. Opnieuw geeft het verschil in afstand van het stikstofatoom tot het koolstofatoom waarop dit aanvalt tussen **TS-a-1MeOH** (2,338 Å tegenover 2,407 Å in reactant **4c-1MeOH**) en **TS-b-1MeOH** (2,314 Å tegenover 2,770 Å in reactant **RC-b-1MeOH**) reeds aan dat **TS-a-1MeOH** een vroegere transitietoestand is dan **TS-b-1MeOH** en dat de barrière voor reactiepad a lager zal liggen. Dit wordt bevestigd door het verschil tussen de relatieve energieën langs de reactiecoördinaat van **TS-a-1MeOH** en **TS-b-1MeOH** (15,9 kJ/mol voor de berekeningen op MPW1B95/6-31++G**//B3LYP/6-31++G**-niveau), zoals weergegeven in figuur 3.13 en tabel 3.11. Bovendien is dit barrièreverschil tussen de twee reactiepaden vergroot door toevoeging van de expliciete methanolmoleculen, daar de activatiebarrière voor reactiepad a sterker is gedaald (9,4 kJ/mol voor de berekeningen op MPW1B95/6-31++G**//B3LYP/6-31++G**-niveau) dan deze voor reactiepad b (4,6 kJ/mol voor de berekeningen op MPW1B95/6-31++G**//B3LYP/6-31++G**-niveau) ten opzichte van de gasfase. Kinetisch gezien is er dus een voorkeur voor reactiepad a met vorming van 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c**. Het initieel gewenste product van de bestudeerde reactie, namelijk 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c**, wordt dus gevormd maar reageert daarna verder.

3.3.2.3 Vorming van 1-benzyl-3-methyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan **6c**

In de gasfase bleek dat 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c** omgezet werd tot 1-benzyl-3-broom-3-methylazetidine **5c**. Dit is echter moeilijker in solventmilieu aangezien solvatatie van het broomion door expliciete methanolmoleculen ervoor zorgt dat het broomion gemakkelijker in oplossing blijft in plaats van aan te vallen op het bicyclische aziridiniumion. Door toevoeging van methanolmoleculen zou uit 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c** echter niet enkel het bicyclische aziridiniumion 1-benzyl-3-methyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan **6c** gevormd kunnen worden (reactiepad c) maar ook 1-benzyl-2-methoxymethyl-2-methylaziridine **87** (reactiepad h in schema 3.1).

De elektronische energieprofielen en relatieve energieën langs de reactiecoördinaat voor reactiepad c met een expliciete methanolmolecule, die het broomion dat tijdens de reactie wordt uitgestoten solvateert, en reactiepad h, waarbij de methanolmolecule niet als solventmolecule optreedt maar reageert met 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c**, worden weergegeven in figuur 3.14 en tabel 3.12. Het reactantcomplex dat behoort bij reactiepad h, **RC-h**, bestaat uit 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c** en methanol en

het bijhorende productcomplex, **PC-h**, bestaat uit 1-benzyl-2-methoxymethyl-2-methylaziridine **87** en waterstofbromide.



Figuur 3.14: Elektronische energieprofielen voor de omzetting van 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c** via reactiepad c met een expliciete methanolmoleculen en reactiepad h (kJ/mol, MPW1B95/6-31++G**// B3LYP/6-31++G**), mits aanduiding van een aantal kritieke afstanden (Å)

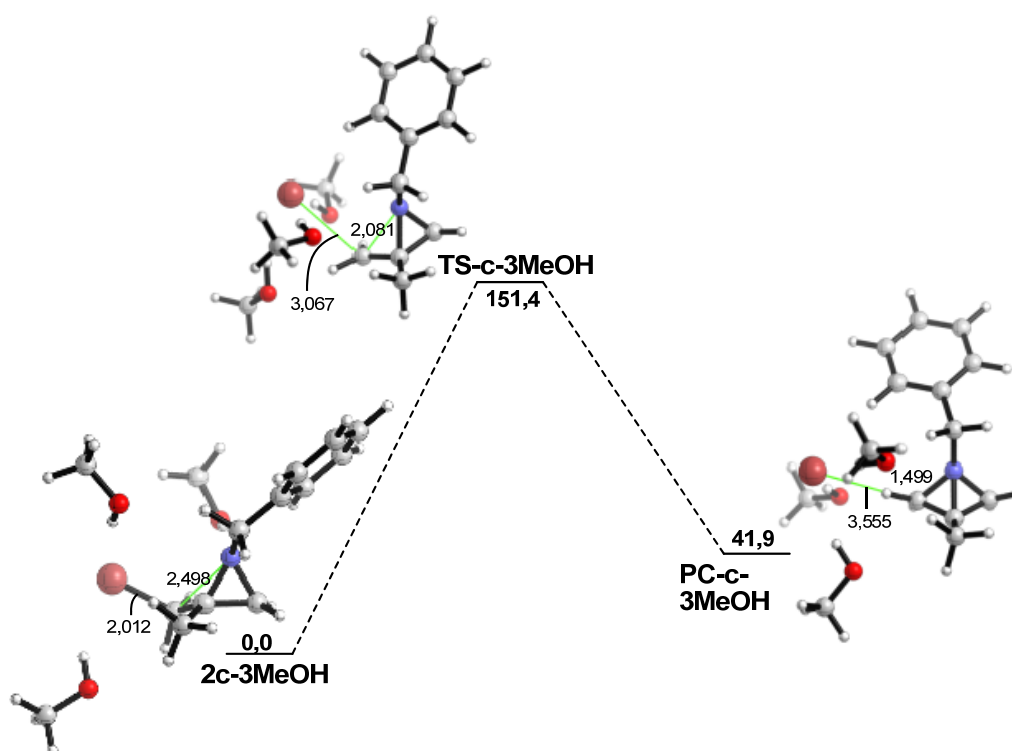
Tabel 3.12: Relatieve elektronische energieën (kJ/mol) van stationaire punten langs de reactiecoördinaat voor de omzetting van 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c** via reactiepad c met een expliciete solventmoleculen en reactiepad h^a

	2c-1MeOH	RC-h	TS-c-1MeOH	TS-h	5c-1MeOH	PC-h
B3LYP/6-31++G**	9,9	0,0	186,1	172,8	100,3	25,0
MP2/6-31++G**	8,1	0,0	202,7	207,4	88,6	16,2
MPW1B95/6-31++G**	11,8	0,0	200,6	196,5	91,2	25,4

^a B3LYP/6-31++G**-geometrieën

Het verschil tussen de relatieve energieën langs de reactiecoördinaat van **TS-c-1MeOH** en **TS-h** is verwaarloosbaar. Toevoeging van extra solventmoleculen zal echter vermoedelijk in het voordeel zijn van reactiepad c.

Door toevoeging van een methanolmolecule is de activatiebarrière voor reactiepad c sterk gedaald (circa 40 kJ/mol voor de berekeningen op MPW1B95/6-31++G**//B3LYP/6-31++G**-niveau) en, zoals te zien is door vergelijking van figuur 3.15 en tabel 3.13 met figuur 3.14 en tabel 3.12, daalt deze verder bij toevoeging van twee extra methanolmoleculen (nog eens ongeveer 40 kJ/mol voor de berekeningen op MPW1B95/6-31++G**//B3LYP/6-31++G**-niveau). Voor reactiepad h werd de invloed van bijkomende solventmoleculen nog niet bestudeerd gezien dit pad van minder belang is in het reactieschema. Er kan evenwel geanticipeerd worden dat het reactiepad ook zal gestabiliseerd worden maar minder dan reactiepad c, waarbij geladen species een actieve rol spelen.



Figuur 3.15: Elektronisch energieprofiel voor de omzetting van 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c** via reactiepad c met drie expliciete methanolmoleculen (kJ/mol, MPW1B95/6-31++G**//B3LYP/6-31++G**), mits aanduiding van een aantal kritieke afstanden (Å)

Tabel 3.13: Relatieve elektronische energieën (kJ/mol) van stationaire punten langs de reactiecoördinaat voor de omzetting van 1-benzyl-2-broommethylaziridine **2c** via reactiepad c met drie expliciete methanolmoleculen ^a

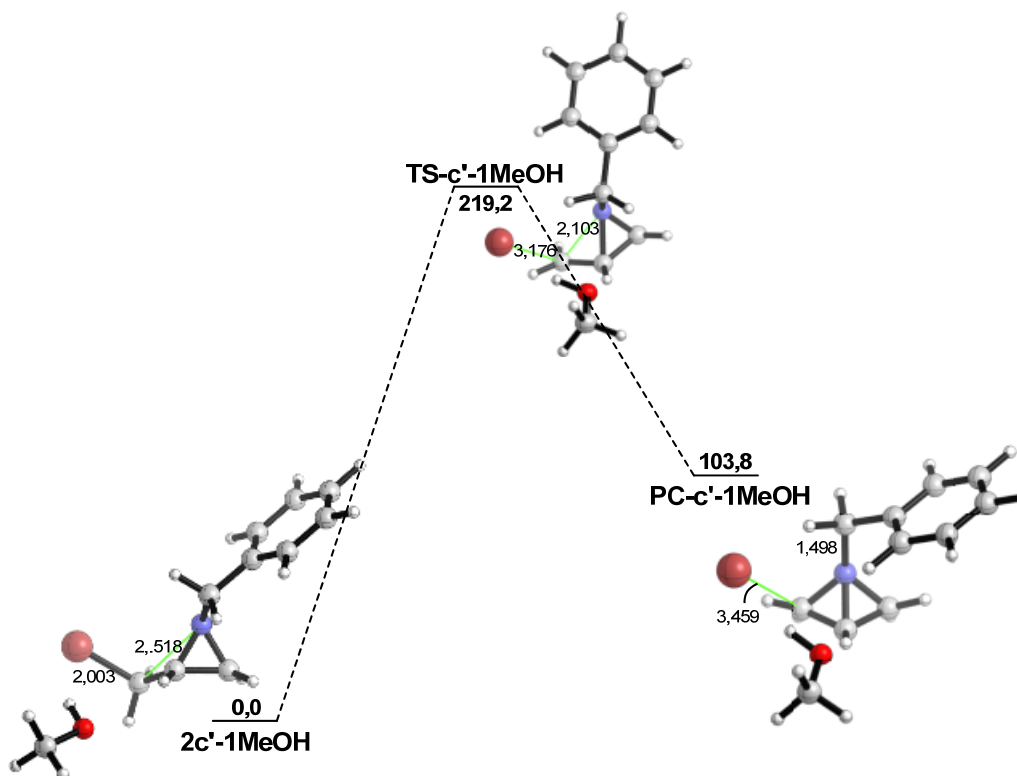
	2c-3MeOH	TS-c-3MeOH	PC-c-3MeOH
B3LYP/6-31++G**	0,0	155,3	63,9
MP2/6-31++G**	0,0	150,3	34,6
MPW1B95/6-31++G**	0,0	151,4	41,9

^a B3LYP/6-31++G**-geometrieën

1-Benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c** wordt dus via reactiepad c omgezet tot 1-benzyl-3-methyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan **6c**.

Vergelijking van 2-(broommethyl)aziridinen met en zonder methylgroep op de 2-plaats

Om te verklaren waarom bij 2-broommethyl-2-methylaziridinen intramoleculaire cyclisatie plaatsvindt en bij 2-(broommethyl)aziridinen niet, worden het elektronisch energieprofiel en de relatieve energieën langs de reactiecoördinaat voor reactiepad c' (reactiepad c waarbij de methylgroep op de 2-plaats van het reactant 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c** vervangen is door een waterstofatoom (schema 3.1)) met een expliciete methanolmolecule, weergegeven in figuur 3.16 en tabel 3.14, vergeleken met het elektronische energieprofiel en de relatieve energieën langs de reactiecoördinaat voor reactiepad c met een expliciete methanolmolecule, weergegeven in figuur 3.14 en tabel 3.12.



Figuur 3.16: Elektronisch energieprofiel voor de omzetting van 1-benzyl-2-broommethylaziridine **2c'** via reactiepad c' met een expliciete methanolmolecule (kJ/mol, MPW1B95/6-31++G**//B3LYP/6-31++G**), mits aanduiding van een aantal kritieke afstanden (Å)

Tabel 3.14: Relatieve elektronische energieën (kJ/mol) van stationaire punten langs de reactiecoördinaat voor de omzetting van 1-benzyl-2-broommethylaziridine **2c'** via reactiepad c' met een expliciete methanolmolecule ^a

	2c'-1MeOH	TS-c'-1MeOH	PC-c'-1MeOH
B3LYP/6-31++G**	0,0	201,1	115,4
MP2/6-31++G**	0,0	215,8	94,9
MPW1B95/6-31++G**	0,0	219,2	103,8

^aB3LYP/6-31++G**-geometrieën

De activatiebarrière voor reactiepad c' met een expliciete methanolmolecule is duidelijk hoger dan deze voor reactiepad c met een expliciete methanolmolecule (circa 30 kJ/mol voor de berekeningen op MPW1B95/6-31++G**//B3LYP/6-31++G**-niveau) Deze stijgingen verklaren waarom 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c** wel verder reageert en 1-benzyl-2-(broommethyl)aziridine **2c'** niet.

3.3.2.4 Ringopening van 1-benzyl-3-methyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan **6c**

In de gasfase werd aangetoond dat het bicyclische aziridiniumion 1-benzyl-3-methyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan **6c** thermodynamisch stabiel is dan de geopende ringstructuur **7c** en dat de reactie bijna uitsluitend via het bicyclische aziridiniumion **6c** verloopt. Het toevoegen van expliciete solventmoleculen is bij deze evenwichtsinstelling vermoedelijk van minder belang en bovendien blijkt uit vergelijking van tabel 3.8 en tabel 3.15 duidelijk dat de CPCM-energieën sterk overeenkomen met de gasfase-resultaten.

Tabel 3.15: Relatieve elektronische CPCM ($\epsilon = 33$) MPW1B95/6-31++G**-energieën (kJ/mol) van stationaire punten langs de reactiecoördinaat voor de ringopening van 1-benzyl-3-methyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan **6c** tot de geopende ringstructuur **7c**^a

6c	TS-e	7c
0,0	116,9	91,9

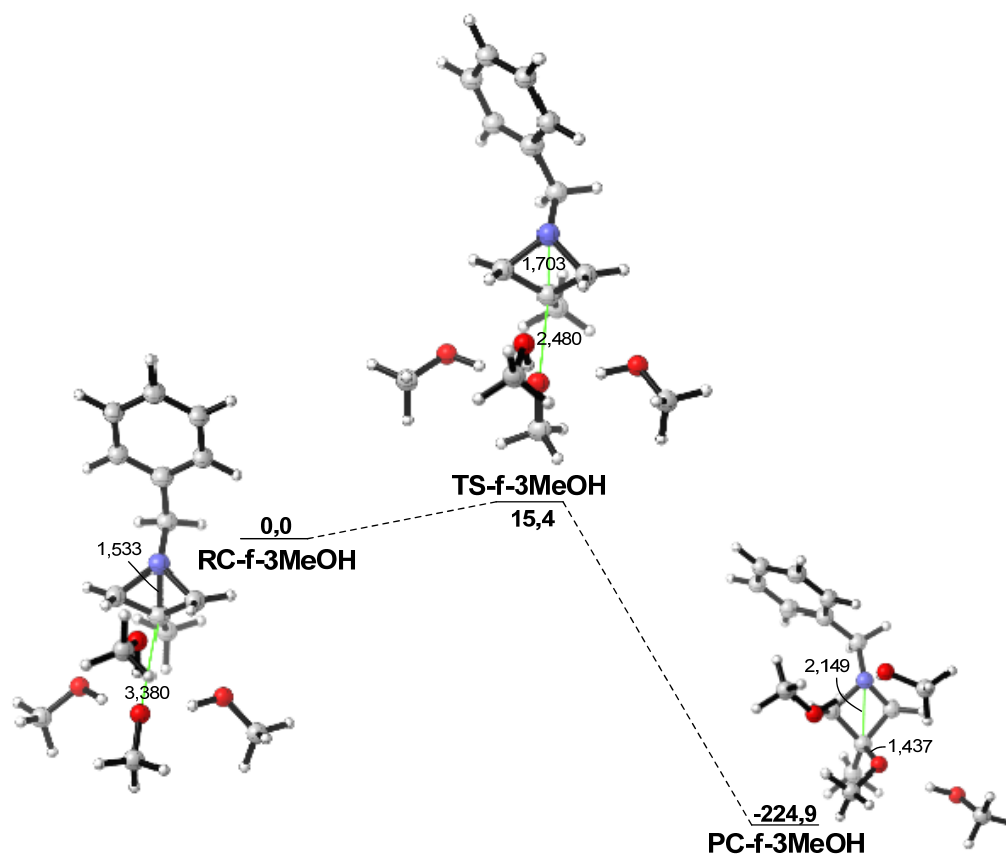
^aB3LYP/6-31++G**-geometrieën

3.3.2.5 Vorming van 1-benzyl-3-methoxy-3-methylazetidine **3c**

In de gasfase werd bij de laatste stap van de reactie, de omzetting van 1-benzyl-3-methyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan **6c** door aanval van methanol, het waterstofatoom niet uitgestoten uit het productcomplex **PC-f**. Bij de aanval wordt de O-H-binding van de zeer polaire methanolmolecule echter verlengd, waardoor de methanolmolecule lijkt op methoxide. Bovendien kunnen protonen zich zeer snel van de ene solventmolecule naar de andere verplaatsen ("hopping").⁹⁵ Het probleem werd bijgevolg opgelost door methoxide omringd door drie expliciete methanolmoleculen te laten aanvallen.

Het elektronisch energieprofiel en de relatieve energieën langs de reactiecoördinaat voor de vorming van 1-benzyl-3-methoxy-3-methylazetidine **3c** uit 1-benzyl-3-methyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan **6c** door methoxide omringd door drie expliciete methanolmoleculen worden weergegeven in figuur 3.17 en tabel 3.16. De structuur van transitietoestand **TS-f-3MeOH** lijkt veel sterker op de structuur van het reactantcomplex **RC-f-3MeOH** en is dus, in tegenstelling tot **TS-f** in de gasfase, een vroege transitietoestand. De relatieve energie langs de reactiecoördinaat van **TS-f-3MeOH** bedraagt slechts

15,4 kJ/mol op MPW1B95/6-31++G**//B3LYP/6-31++G**-niveau. Dit is een zeer lage energiebarrière, wat logisch is aangezien het bicyclische aziridiniumion **6c** een erg gespannen structuur is. 1-Benzyl-3-methyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan **6c** wordt dus vlot omgezet tot 1-benzyl-3-methoxy-3-methylazetidine **3c**.



Figuur 3.17: Elektronisch energieprofiel voor de laatste stap bij de vorming van 1-benzyl-3-methoxy-3-methylazetidine **3c** met drie expliciete methanolmoleculen (kJ/mol, MPW1B95/6-31++G**//B3LYP/6-31++G**), mits aanduiding van een aantal kritieke afstanden (Å)

Tabel 3.16: Relatieve elektronische energieën (kJ/mol) van stationaire punten langs de reactiecoördinaat voor de vorming van 1-benzyl-3-methoxy-3-methylazetidine **3c** met drie expliciete methanolmoleculen ^a

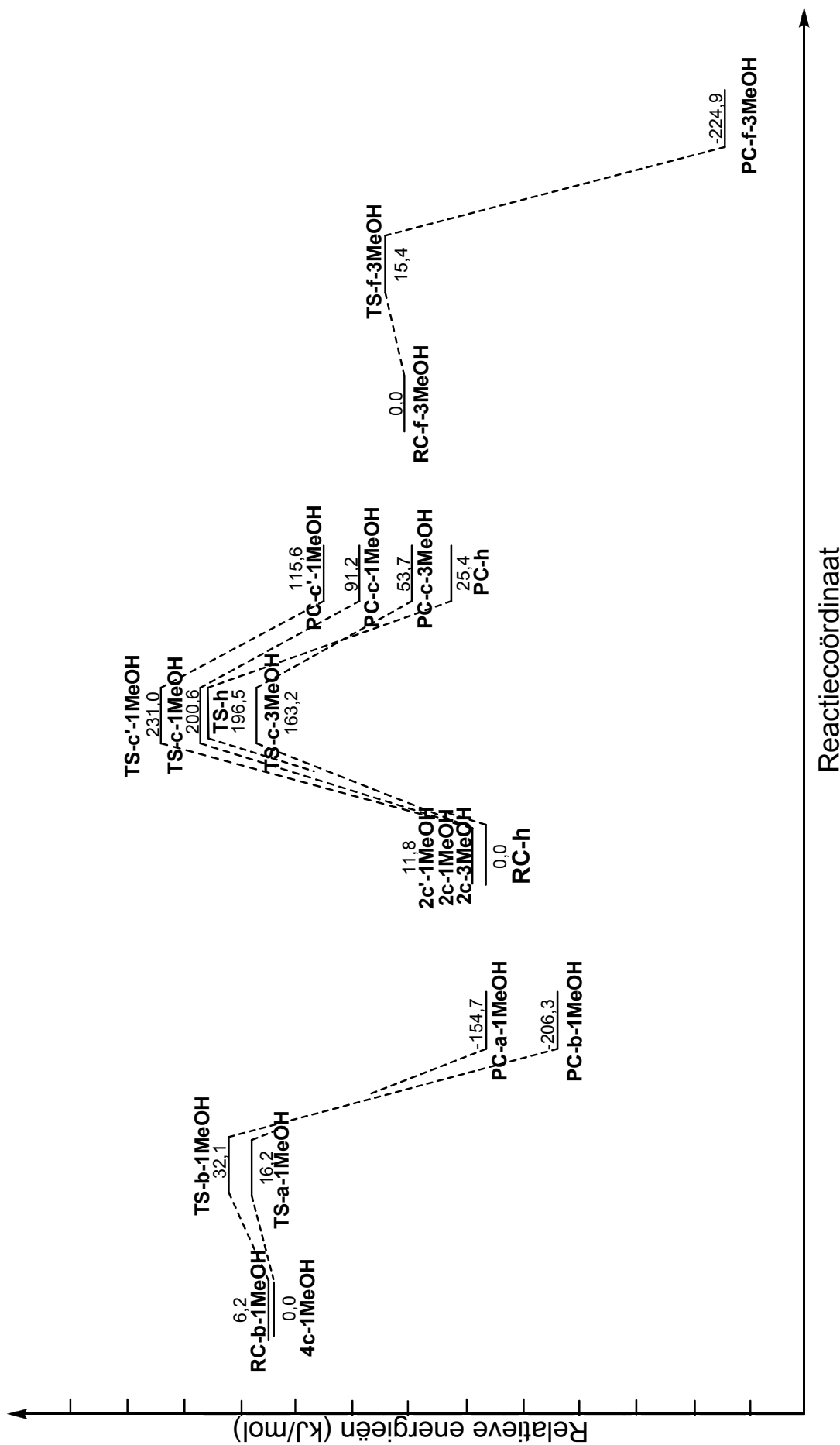
	RC-f-3MeOH	TS-f-3MeOH	PC-f-3MeOH
B3LYP/6-31++G**	0,0	17,4	-222,7
MP2/6-31++G**	0,0	11,8	-232,7
MPW1B95/6-31++G**	0,0	15,4	-224,9

^a B3LYP/6-31++G**-geometrieën

3.3.1.6 Conclusies

Om een duidelijker beeld te krijgen van de volledige reactie worden in figuur 3.18 de elektronische energieprofielen van de afzonderlijke reactiestappen samen afgebeeld.

Vergelijking van de elektronische energieprofielen van reactiepaden a en b toont aan dat *N*-benzyl-*N*-(2,3-dibroom-2-methylpropyl)amide **4c** in een eerste reactiestap wordt omgezet



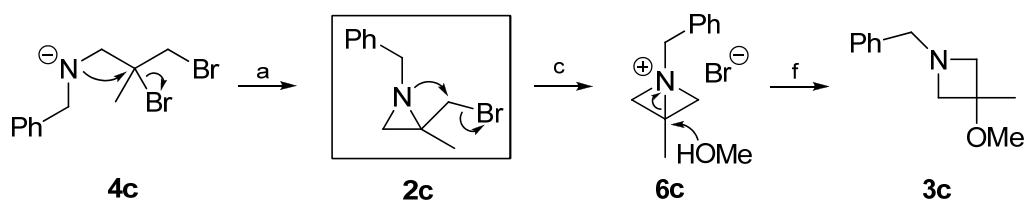
Figuur 3.18: Overzicht van de elektronische energieprofielen voor de mogelijke reactiepaden om de vorming van 3-methoxy-3-methylazetidinen **3c** te verklaren via berekeningen met expliciete methanolmoleculen (kJ/mol, MPW1B95/6-31++G**//B3LYP/6-31++G**)

tot 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c**. Kinetisch gezien gaat de voorkeur immers uit naar reactiepad a. De barrière voor de terugreactie is te hoog om thermodynamische evenwichtsinstelling, in het voordeel van reactiepad b met vorming van 1-benzyl-3-broom-3-methylazetidine **5c**, mogelijk te maken.

Nadat het initieel gewenste product van de bestudeerde reactie, 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c**, gevormd wordt, reageert het verder. Aanval van methanol op 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c** met vorming van 1-benzyl-2-methoxymethyl-2-methylaziridine **87** (reactiepad h) bleek niet realistisch. Het verschil tussen de relatieve energieën langs de reactiecoördinaat van **TS-c-1MeOH** en **TS-h** is verwaarloosbaar en de activatiebarrière voor reactiepad c daalt verder bij toevoeging van twee extra methanolmoleculen. 1-Benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c** wordt dus via reactiepad c omgezet tot 1-benzyl-3-methyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan **6c**. Dit zeer gespannen bicyclische aziridiniumion wordt in methanol vlot omgezet tot 1-benzyl-3-methoxy-3-methylazetidine **3c**.

Samengevat wordt *N*-benzyl-*N*-(2,3-dibroom-2-methylpropyl)amide **4c** via twee opeenvolgende intramoleculaire substituties eerst omgezet tot het initieel gewenste reactieproduct 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c** en vervolgens tot een gespannen intermediair 1-benzyl-3-methyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan **6c** dat op zijn beurt reageert met methanol met vorming van het experimenteel verkregen reactieproduct 1-benzyl-3-methoxy-3-methylazetidine **3c** (schema 3.4).

Schema 3.4: Reactiepaden voor de vorming van 1-benzyl-3-methoxy-3-methylazetidine **3c** uit *N*-benzyl-*N*-(2,3-dibroom-2-methylpropyl)amide **4c**



De activatiebarrière voor reactiepad c met een expliciete solventmolecule wordt ten slotte verhoogd door vervanging van de methylgroep op de 2-plaats van de reactant 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **2c** door een waterstofatoom, wat kan verklaren waarom bij 2-broommethyl-2-methylaziridinen intramoleculaire cyclisatie plaatsvindt en bij 2-(broommethyl)aziridinen zonder extra substituent op de 2-plaats niet.

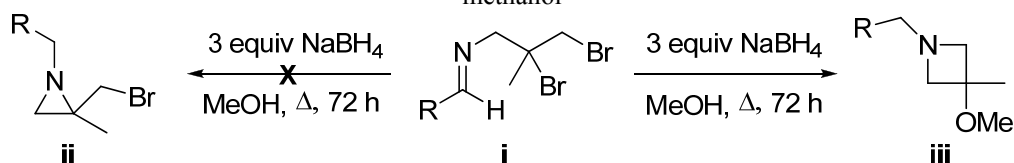
Hoofdstuk 4

Samenvatting en besluit

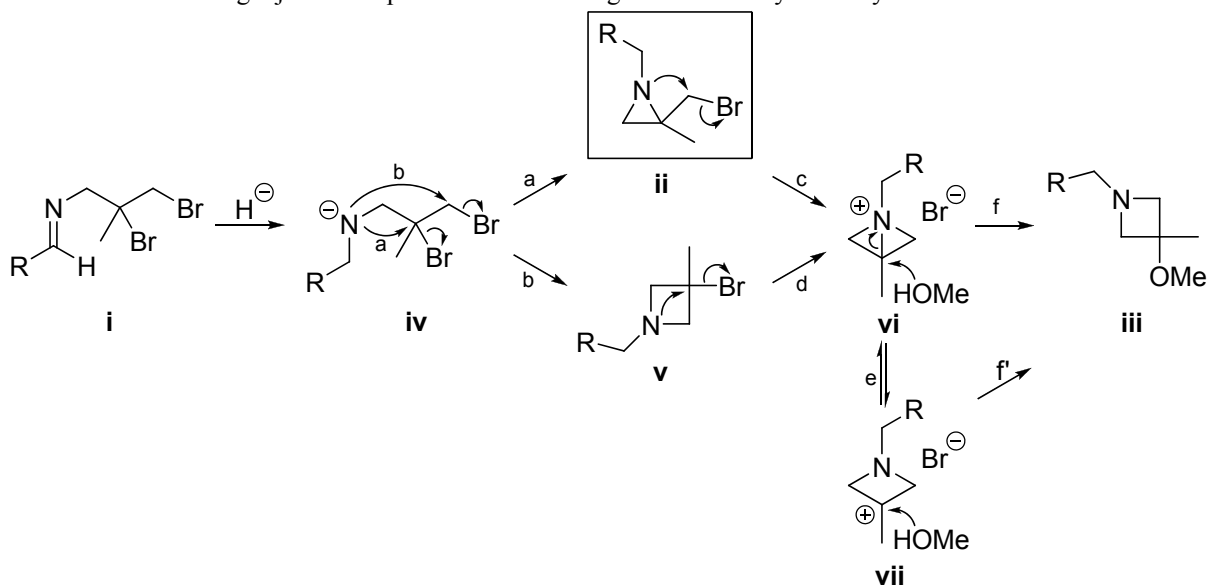
Aziridinen behoren dankzij hun veelzijdigheid als bouwstenen tot de meest waardevolle drieringen in de moderne synthetische chemie. De 2-(broommethyl)aziridinen zijn een relatief onbekende groep van aziridinen met een zeer hoog synthetisch potentieel dankzij hun verschillende elektrofile koolstofatomen.

In deze scriptie werd aan de hand van een grondige *ab initio* computationele analyse onderzocht waarom 3-methoxy-3-methylazetidinen **iii** verkregen werden bij de vooropgestelde synthese van 2-broommethyl-2-methylaziridinen **ii** uit *N*-alkylideen-2,3-dibroom-2-methylpropylaminen **i**, zoals afgebeeld in schema 4.1.

Schema 4.1: Reactie van *N*-(Alkylideen)-2,3-dibroom-2-methylpropylaminen **i** met natriumboorhydride in methanol



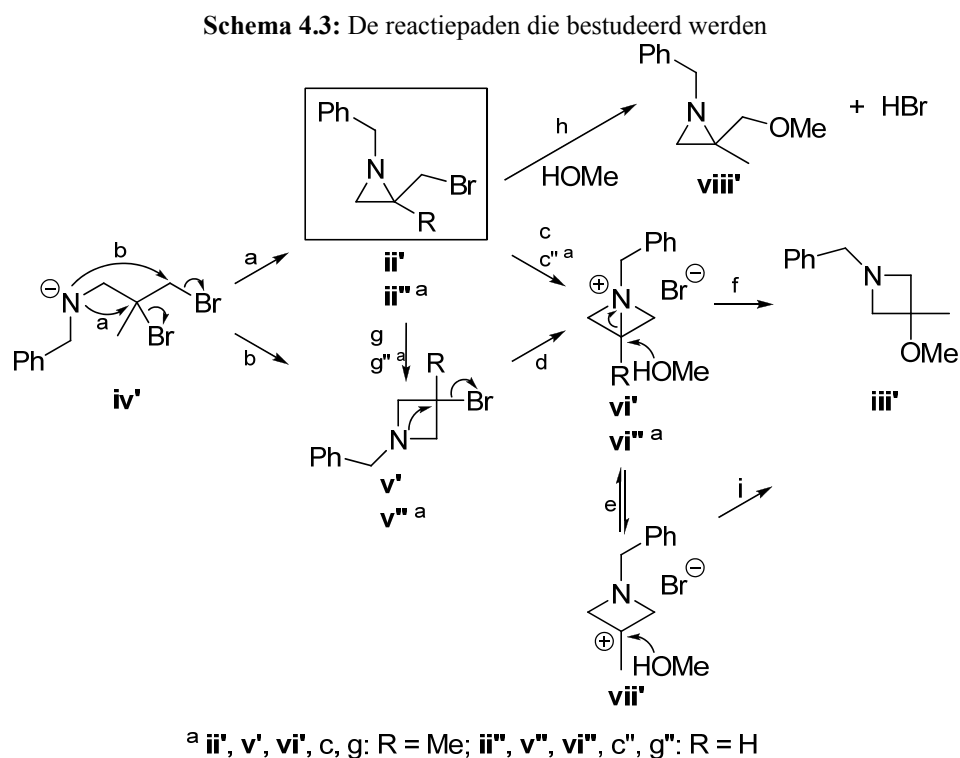
Schema 4.2: Mogelijke reactiepaden om de vorming van 3-methoxy-3-methylazetidinen **iii** te verklaren



In schema 4.2 worden de mogelijke reactiepaden om de vorming van 3-methoxy-3-methylazetidinen te verklaren afgebeeld. Er werd onderzocht of de reactie verloopt via 2-broommethyl-2-methylaziridinen **ii** of 3-broom-3-methylazetidinen **v** en via bicyclische aziridiniumzouten **vi** of de geopende ringstructuren **vii**.

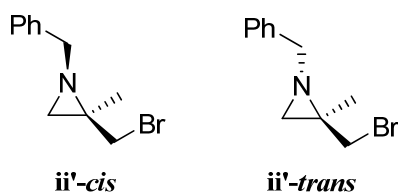
Aangezien 2-(broommethyl)aziridinen zonder extra substituent op de 2-plaats geen intramoleculaire cyclisatie tot de overeenkomstige bicyclische aziridiniumzouten en verdere transformatie ondergaan, werd bovendien het verschil tussen 2-(broommethyl)-2-methylaziridinen **ii** en 2-(broommethyl)aziridinen zonder extra substituent op de 2-plaats onderzocht.

In deze studie werd de benzylgroep gekozen als stikstofsubstituent en de eerste stap, waarin *N*-alkylideen-2,3-dibroom-2-methylpropylaminen **i** worden omgezet tot amiden **iv**, werd niet gemodelleerd aangezien deze niet van belang is om te bepalen langs welke weg de reactie verder doorgaat. De verschillende reactiestappen, zoals afgebeeld in schema 4.3, werden initieel gemodelleerd in de gasfase, waarna, aangezien nucleofiele substitutiereacties niet alleen beïnvloed worden door sterische effecten maar ook door de reactieomstandigheden, voor een realistischer beeld naar solventmilieu werd overgegaan door toevoeging van expliciete solventmoleculen.



Er werd eerst een conformationele analyse uitgevoerd op alle grondtoestanden om de meest waarschijnlijke conformeren te bepalen en daarna werd via vergelijking van transitie- en grondtoestandsenergieën van de mogelijke reactiepaden bepaald hoe de reactie verloopt. Optimalisatie van de geometrieën gebeurde op B3LYP/6-31++G**-niveau, waarna single-point-MP2/6-31++G**- en -MPW1B95/6-31++G**-energieberekeningen uitgevoerd werden.

De pyramidale inversie van het stikstofatoom van 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **ii'** werd onderzocht om de mogelijkheid van invertomeerresolutie na te gaan. Berekeningen op MPW1B95/6-31++G**//B3LYP/6-31++G**-niveau leverden een elektronische energiebarrière voor stikstofinversie *cis* naar *trans* van 53,3 kJ/mol op en een omgekeerde inversiebarrière van *trans* naar *cis* van 49,5 kJ/mol. Bij deze relatief lage inversiebarrières vindt snelle inversie plaats en gezien de vrij lage elektronische energieverandering voor *cis-trans*-isomerisatie van 3,9 kJ/mol, zullen beide invertomeren **ii'-cis** en **ii'-trans** (figuur 4.1) in significante hoeveelheden aanwezig zijn.



Figuur 4.1: Schematische weergave van de invertomeren van 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **ii'-cis** en **ii'-trans**

Deze studie toonde de noodzaak van het gebruik van expliciete solventmoleculen om nucleofiele substitutiereacties te modelleren duidelijk aan.

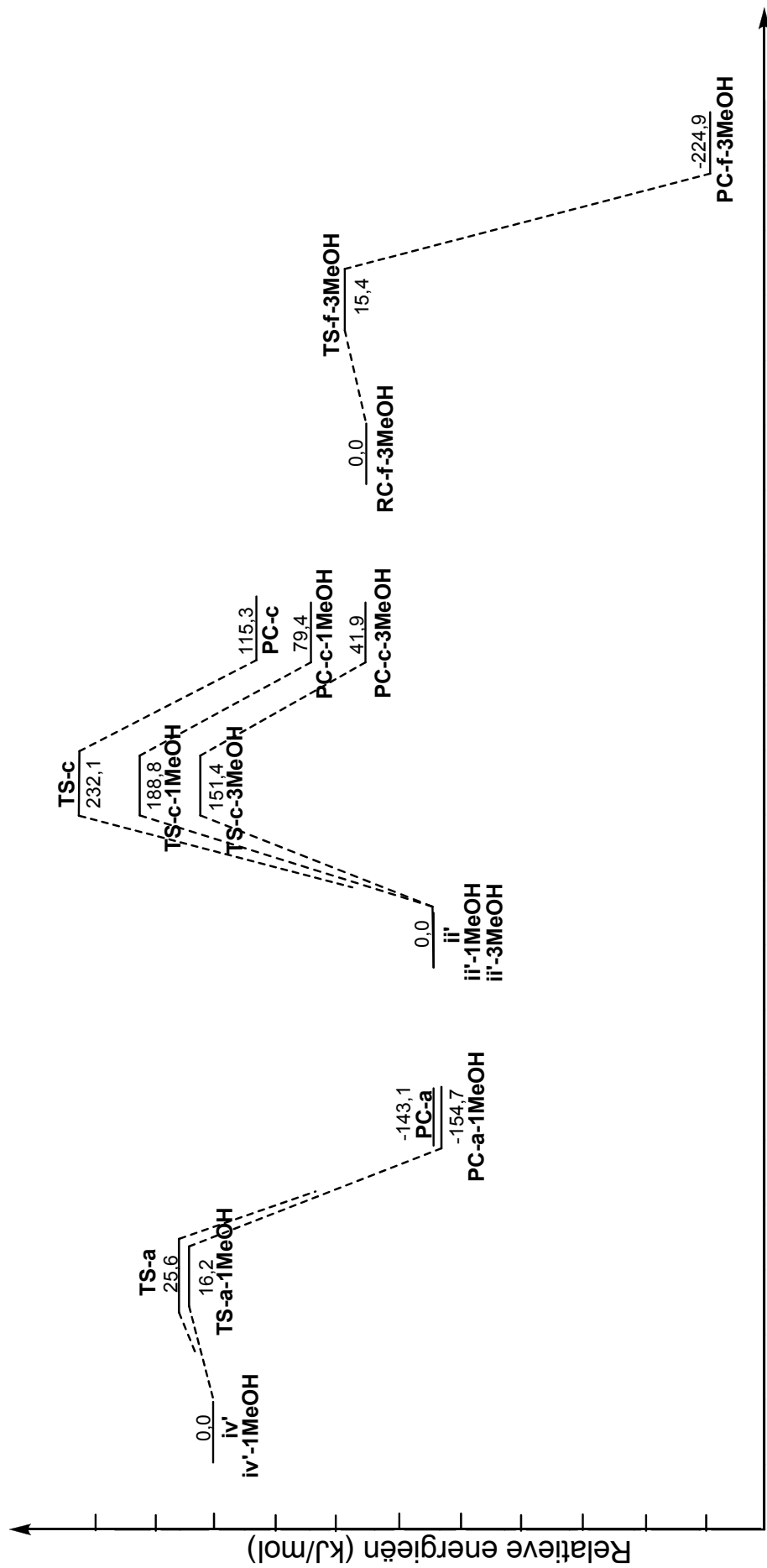
Zowel de berekeningen in de gasfase als deze met toevoeging van een expliciete solventmolecule, om de bromide-ionen die tijdens de reactie worden uitgestoten te solvateren, tonen aan dat de eerste stap van de omzetting van *N*-benzyl-*N*-(2,3-dibroom-2-methylpropyl)amide **iv'** via reactiepad a verloopt met vorming van 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **ii'**. De activatiebarrière voor reactiepad a ligt immers lager dan deze voor reactiepad b en hoewel het productcomplex dat wordt gevormd via reactiepad b thermodynamisch stabiel is dan het productcomplex dat wordt gevormd via reactiepad a is thermodynamische evenwichtinstelling niet mogelijk aangezien de barrière voor de terugreactie te hoog is, namelijk ongeveer 170 kJ/mol voor de berekeningen op MPW1B95/ 6-31++G**//B3LYP/6-31++G**-niveau. Toevoeging van een expliciete

solventmolecule verlaagt de activatiebarrière voor reactiepad a, zoals te zien is op figuur 4.2, en maakte het verschil met reactiepad b groter.

Het initieel gewenste eindproduct, 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **ii'**, wordt dus gevormd maar reageert daarna verder. In de gasfase is de barrière voor de vorming van 1-benzyl-3-methyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan **vi'** via een intramoleculaire substitutiereactie (reactiepad c) te hoog maar kan 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **ii'** wel via een transitietoestand met een bicyclisch aziridiniumion als structuur omgezet worden tot 1-benzyl-3-broom-3-methylazetidine **v'** (reactiepad g). De activatieënergie voor de vorming van 1-benzyl-3-methyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan **vi'** uit 1-benzyl-3-broom-3-methylazetidine **v'** (reactiepad d) is ongeveer even hoog als deze voor reactiepad c maar beiden zullen verlagen door toevoeging van expliciete solventmoleculen. Solvatatie van het broomion door toevoeging van expliciete solventmoleculen zorgt er niet alleen voor dat de activatiebarrière voor reactiepad c sterk omlaag gaat, zoals duidelijk te zien is in figuur 4.2 maar ook dat het broomion gemakkelijker in oplossing blijft dan aan te vallen op het bicyclische aziridiniumion waardoor 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **ii'** moeilijker omgezet wordt tot 1-benzyl-3-broom-3-methylazetidine **v'**. 1-Benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **ii'** wordt dus via een intramoleculaire substitutiereactie omgezet tot het gespannen intermediair 1-benzyl-3-methyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan **vi'**. Het bicyclische aziridiniumion **vi'** kan via spontane ringopening omgezet worden naar het tertiaire carbeniumion **vii'** waarna er zich een evenwicht instelt tussen beiden. Aangezien het bicyclische aziridiniumion **vi'** echter thermodynamisch stabiel is dan de geopende ringstructuur **vii'** en de energiebarrière voor de omzetting erg hoog is, kan besloten worden dat de reactie bijna uitsluitend via het bicyclische aziridiniumion **vi'** verloopt.

In de laatste reactiestap wordt 1-benzyl-3-methyl-1-azoniabicyclo[1.1.0]butaan **vi'** in methanol vlot omgezet tot het veel stabielere 1-benzyl-3-methoxy-3-methylazetidine **iii'**.

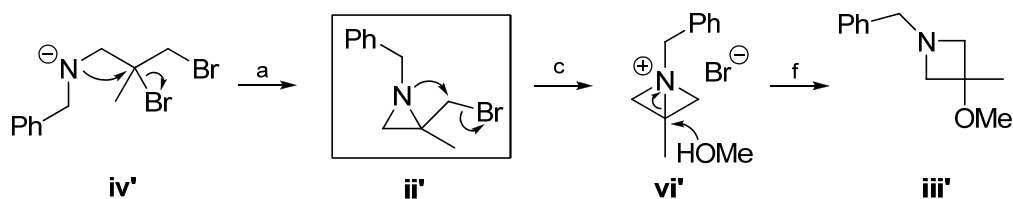
In schema 4.4 wordt een overzicht gegeven van de gevolgde reactiepaden bij de vorming van 1-benzyl-3-methoxy-3-methylazetidine **iii'** uit *N*-benzyl-*N*-(2,3-dibroom-2-methylpropyl)-amide **iv'** in methanol.



Reactiecoördinaat

Figuur 4.2: Vergelijking van de elektronische energieprofielen van de reactiepaden voor de vorming van 3-methoxy-3-methylazetidinen **iii'** met en zonder expliciete methanolmoleculen (kJ/mol, MPW1B95/6-31++G**//B3LYP/6-31++G**)

Schema 4.4: Reactiepaden voor de vorming van 1-benzyl-3-methoxy-3-methylazetidine **iii'** uit *N*-benzyl-*N*-(2,3-dibroom-2-methylpropyl)amide **iv'**



Aangezien bij 2-(broommethyl)aziridinen zonder extra substituent op de 2-plaats geen intramoleculaire cyclisatie tot de overeenkomstige bicyclische aziridiniumionen waargenomen werd, werd reactiepad c vergeleken met reactiepad c'', waarbij de methylgroep op de 2-plaats van het reactant 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **ii'** van reactiepad c vervangen is door een waterstofatoom. De verhoging van de activatiebarrière van reactiepad c'' ten opzichte van reactiepad c kan verklaren waarom 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **ii'** wel verder reageert en 1-benzyl-2-(broommethyl)aziridine zonder extra substituent op de 2-plaats niet.

Deze stijgingen kunnen verklaard worden door het Thorpe Ingold-effect. Vervanging van de methylgroep op de 2-plaats van 1-benzyl-2-broommethyl-2-methylaziridine **ii'** door een waterstofatoom zorgt ervoor dat het nucleofiele stikstofatoom en het gehalogeneerde koolstofatoom in 1-benzyl-2-(broommethyl)aziridine **ii''** verder van elkaar komen te staan, wat op zijn beurt aanleiding geeft tot een verlaagde reactiviteit tussen beide.

Referentielijst

- ¹ Pearson, W. H.; Lian, B. W.; Bergmeier, S. C. "Aziridines and Azirines: Monocyclic" in: Padwa, A. (Ed.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*. Pergamon Press, New York, 1996, Vol. 1A, p. 1.
- ² (a) Dutler, R.; Rauk, A.; Sorensen, T. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3224. (b) Mo, O.; de Paz, J. L. G.; Yanez, M.; *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 6484. (c) Alcamí, M.; de Paz, J. L. G.; Yanez, M. *J. Coord. Chem.* **1989**, *10*, 468.
- ³ Bak, B.; Skaarup, S. *J. Mol. Struct.* **1971**, *10*, 385.
- ⁴ (a) Sapse, A. M.; Bunce, J. D.; Jain, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6579. (b) Budzelaar, P. H. M.; Cremer, D.; Wallasch, M.; Würthwein, E.-U.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6290. (c) Jennings, W. B.; Boyd, D. R. in: Lambert, J. B.; Takeuchi, Y. (Eds.), *Cyclic Organonitrogen Stereodynamics*. VCH Publishers, New York, 1992, p. 105. (d) Rom, N.; Ryaboy, V.; Moiseyev, N. *Chem. Phys. Lett.* **1993**, *204*, 175.
- ⁵ (a) Nakanishi, H.; Yamamoto U. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2115. (b) Carter, R. E.; Drakenberg, T.; Bergman, N.-A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6990. (c) Borchardt, D. B.; Bauer, S. H. *J. Chem. Phys.* **1986**, *85*, 4980.
- ⁶ (a) Wheatley, P. J. *Phys. Methods Heterocycl. Chem.* **1972**, *5*, 1. (b) Deyrup, J. A. in: Hassner, A. (Ed.), *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*. Wiley, New York, 1983, Vol. 42, Part 1, p. 1. (c) Padwa, J. A.; Woolhouse, A. D. *Comp. Heterocycl. Chem.* **1984**, *7*, 47. (d) Korn, A., Rudolph-Bohner, S.; Moroder, L.; Hiller, W. *Z. Naturforsch., Teil B* **1993**, *48*, 1146.
- ⁷ (a) Booth, H. in: Emsley, J. W.; Feeney, J.; Sutcliffe, L. H. (Eds.), *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. Pergamon Press, Oxford, 1969, Vol. 5, p. 186. (b) White, R. F. M.; Williams, H. *Phys. Methods Heterocycl. Chem.*, **1971**, *4*, 121. (c) Livingstone, R. in: Coffey, S. (Ed.), *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*. Elsevier, Amsterdam, 1973, Vol. 4, Part A, p. 1. (d) Nair, V. in: Hassner, A. (Ed.), *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*. Wiley, New York, 1983, Vol. 42, Part 1, p. 215.
- ⁸ Pihlaja, K.; Taskinen, E. *Phys. Methods Heterocycl. Chem.* **1974**, *6*, 199.
- ⁹ (a) Searles, S.; Tamres, M.; Block F.; Quarterman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4917. (b) Dermer, O. C.; Ham, G. E. in: *Ethyleneimine and Other Aziridines*. Academic Press, New York, 1969.
- ¹⁰ Hu, X. E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701.

- ¹¹ Hassner, A.; Kascheres, A. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 4623.
- ¹² Eis, M. J.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1153.
- ¹³ Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; O'Neill, I. A.; Schofield, C.; Spivey, A. C.; Sweeney, J. B. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1852.
- ¹⁴ Nenajdenko, V. G.; Karpov, A. S.; Balenkova, E. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2517.
- ¹⁵ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Abraham, S.; Sabitha, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1565–1567.
- ¹⁶ Vicario, J. L.; Badia, D.; Carrillo, L. J. *Org. Chem.* **2001**, 66, 5801.
- ¹⁷ Ungureanu, I.; Klotz, P.; Mann, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4615.
- ¹⁸ Farras, J.; Ginesta, X.; Sutton, P. W.; Taltavull, J.; Egelar, F.; Romea, P.; Urpi, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron* **2001**, 7665.
- ¹⁹ Muller, P.; Nury, P. *Helv. Chem. Acta* **2001**, 84, 662.
- ²⁰ Sugihara, Y.; Limura, S.; Nakayama, J. *Chem. Commun.* **2002**, 134.
- ²¹ (a) Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, C.; Sultana, S. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7361. (b) Prasad, B. A. B.; Sekar, G.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4677. (c) Hu, X. E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5315. (d) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Balanarsaiah, E.; Raghavendra, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5105.
- ²² Petra, D. G. I.; Kamer, P. C. J.; Spek, A. L.; Schoemaker, H. E.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3010.
- ²³ Chakraborty, T. K.; Ghosh, A.; Raju, T. V. *Chem. Lett.* **2003**, 32, 82.
- ²⁴ (a) Reddy, M. A.; Reddy, L. R.; Bhanumathi, N.; Rao, K. R. *Chem. Lett.* **2001**, 246. (b) Yavad, J. S.; Reddy, B. V. S.; Rao, K. V.; Raj, K. S.; Prasad, A. R. *Synthesis* **2002**, 1061. (c) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Jyothirmai, B.; Murty, M. S. R. *Synlett* **2002**, 53. (d) Parrodi, C. A. D.; Vazquez, V.; Quintero, L.; Juaristi, E. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 3295. (e) Swamy, N. R.; Venkateswarlu, Y. *Synth. Commun.* **2003**, 33, 547. (f) Watson, I. D. G.; Yudin, A. K. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5160. (g) Cossy, J.; Bellosta, V.; Alauze, V.; Desmurs, J.-R. **2002**, 2211–2214.
- ²⁵ Anand, R. V.; Pandey, G.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3975.
- ²⁶ Chandrasekhar, M.; Sekar, G.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 10079.
- ²⁷ (a) Sabitha, G.; Babu, R. S.; Rajkumar, M.; Yadav, J. S. *Org. Lett.* **2002**, 4, 343. (b) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Parimala, G.; Reddy, P. V., *Synthesis*, 2383. (c) Sabitha, G.; Babu, R. S.; Reddy, S. K.; Yavad, J. S. *Synthesis* **2002**, 2254.
- ²⁸ Righi, G.; Potini, C.; Bovicelli, P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5867.

- ²⁹ (a) Davis, F. A.; Deng, J.; Zhang, Y.; Haltiwanger, R. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7135. (b) Davis, F. A.; Zhang, Y.; Rao, A.; Zhang, Z. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6345.
- ³⁰ (a) Crousse, B.; Narizuka, S.; Bonnet-Delpon, D.; Begue, J.-P. *Synlett* **2001**, 679. (b) Gnecco, D.; Laura, O. F.; Galindo, A.; Enriquez, R. G.; Toscano, R. A.; Reynolds, W. F. *Molecules* **2000**, *5*, 998. (c) Ray, C. A.; Risberg, E.; Somfai, P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9289. (d) Hanessian, S.; Cantin, L.-D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 787.
- ³¹ Hedley, S. J.; Moran, W. J.; Prenzel, H. G. P.; Price, D. A.; Harrity, J. P. A. *Synlett* **2001**, 1596.
- ³² Kitagawa, O.; Miyahi, S.; Yamada, Y.; Fujiwara, H.; Taguchi, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3184.
- ³³ Besev, M.; Engman, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3023.
- ³⁴ (a) Caiazzo, A.; Dalili, S.; Yudin, A. K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2597. (b) Fleming, I.; Frackenpohl, J.; Ila, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 1229.
- ³⁵ Aggarwal, V.; Alonso, E.; Rerrara, M.; Spey, S. E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2335.
- ³⁶ Osborn, H. M. I.; Sweeney, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1693.
- ³⁷ (a) Okada, I.; Ichimura, K.; Sudo, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1970**, *43*, 1185. (b) Appel, R.; Kleinstück, R.; *Chem. Ber* **1974**, *107*, 5. (c) Fukase H.; Mizokami, N.; Horii, S. *Carbohydr. Res.* **1978**, *60*, 289. (d) Kametani, T.; Kigawa, Y.; Ihara, M. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 313. (e) Pfister, J. R. *Synthesis* **1984**, 969.
- ³⁸ (a) Osborn, H. M. I.; Cantrill, A. A.; Sweeney, J. B.; Howson, W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3159. (b) Baldwin, J. E.; Farthing, C. N.; Russell, A. T.; Schofield, C. J.; Spivey, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3761.
- ³⁹ Berry, M. B.; Craig, D. *Syn. Lett.* **1992**, 41.
- ⁴⁰ (a) Zamboni, R.; Rokach, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 331. (b) Duréault, A.; Greck, C.; Depezay, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4157. (c) Tanner, D.; Somfai, P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1211. (d) Tanner, D.; Somfai, P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 619. (e) Tanner, D.; Birgesson, C.; Dhaliwal, H. K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1903. (f) Legters, J.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5287.
- ⁴¹ (a) Lohray, B.; Gao, Y.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2623. (b) Gao, Y.; Sharpless, K. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7538.
- ⁴² (a) Cardillo, G.; Casolari, S.; Gentiluca, L.; Tomasini, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1848. (b) Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Tomasini, C.; Castejan-Bordas, M. P. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 755.

- ⁴³ Verstappen, M. M. H.; Ariaans, G. J. A.; Zwanenburg, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8491.
- ⁴⁴ Hansen, K. B.; Finney, N. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 676.
- ⁴⁵ Mori, K.; Toda, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 281.
- ⁴⁶ Martress, M.; Gil, G.; Méou, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8787.
- ⁴⁷ Sweeney, J. B. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 247.
- ⁴⁸ (a) Kasai, M.; Kono, M. *Synlett*, **1992**, 778. (b) Remers, W. A. in: *The Chemistry of Antitumour Antibiotics*. Wiley-Interscience, 1979, Vol. 1, p. 242. (c) Remers, W. A.; Dorr R. T. in: Pelletier S. W. (Ed.), *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*. Wiley, New York, 1988, Vol. 6, p. 1.
- ⁴⁹ (a) Hodgkinson T. J.; Shipman, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4467. (b) Coleman, R. S.; Kong, J. S.; Richardson, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9088.
- ⁵⁰ D'hooghe, M.; Waterinckx, A.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 227.
- ⁵¹ D'hooghe, M.; Van Brabandt, W.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2703.
- ⁵² D'hooghe, M.; Vanlangendonck, T.; Törnroos, K. W.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4678.
- ⁵³ (a) Davies, D. E.; Storr, R. C. "Azetidines, Azetines and Azetes" in: Katritzky, A. P.; Rees, C. W. (Eds.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. Pergamon Press, New York, 1984, Vol. 7, p. 237. (b) De Kimpe, N. "Azetidines, Azetines and Azetes: Monocyclic" in: Padwa, A. (Ed.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*. Pergamon Press, New York, 1996, Vol. 1B, p. 507.
- ⁵⁴ Dorofeeva, O. V.; Mastryukov, V. S.; Vilkov, L. V.; I. Hargittai, I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 772.
- ⁵⁵ In: Armarego, W. L. F., *Stereochemistry of Heterocyclic Compounds*. Wiley, New York, 1977, part 1, p. 54.
- ⁵⁶ Anet, F. A. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4335.
- ⁵⁷ Cauletti, C.; Cerichelli, G.; Grandinetti, F.; Luchetti, L.; Speranza, M. *J. Phys. Chem.* **1988**, *92*, 2751.
- ⁵⁸ (a) Baumann, H.; Duthaler, R. O. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1035. (b) Matsuura, F.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7919. (c) Matsuura, F.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8211.
- ⁵⁹ Mason R.; Briner P. *Chem. Abstr.* **1986**, *105*, 60508.

- ⁶⁰ (a) Yamashita M.; Ojima I. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6339. (b) Yamashita M.; Ojima I. *Chem. Abstr.* **1985**, *102*, 14886. (c) Ojima, I.; Shimizu, N.; Qiu, X.; Chen, H. C.; Nakahashi, K. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, 649.
- ⁶¹ (a) Sulmon, P.; De Kimpe, N.; Schamp, N. *J. Org. Chem.* **1988**, *5*, 4462. (b) Sulmon, P.; De Kimpe, N.; Schamp, N. *Tetrahedron* **1989**, *4*, 2937.
- ⁶² Axenrod, T.; Watnick, C.; Yazdekhashti, H.; Dave, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6677.
- ⁶³ (a) Kozikowski, P.; Fauq, A. H.; *Synlett* **1991**, 783. (b) Duréault, A.; Portal, M.; Carreaux, F.; Depezay, J. C. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4201.
- ⁶⁴ (a) Yoshifuji, S.; Tanaka, K.; Kawai, T.; Nitta, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 5515. (b) Tanaka, K.; Yoshifuji, S.; Nitta, Y. *Heterocycles* **1986**, *24*, 2539.
- ⁶⁵ (a) Sulmon, P.; De Kimpe, N.; Schamp, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 715. (b) Sulmon, P.; De Kimpe, N.; Schamp, N.; Tinant, B.; Declercq, J.-P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3653.
- ⁶⁶ Brandi, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3988.
- ⁶⁷ (a) Ngoc Tam, T. N.; Magueur, G.; Ourévitch, M.; Crousse, B.; Bégué, J.-P.; Bonnet Delpon, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 699. (b) Oh, C. H.; Rhim, C. Y.; You, C. H.; Cho, J. R. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 4297. (c) Morimoto, H.; Wiedemann, S. H.; Yamaguchi, A.; Harada, S.; Chen, Z.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem.* **2006**, *45*, 3146.
- ⁶⁸ (a) Nadir, U. K.; Arora, A. *Indian J. Chem., Sect. B* **1998**, *37B*, 163. (b) Nadir, U. K.; Arora, A. *Indian J. Chem., Sect. B* **1993**, *32B*, 297. (c) Nadir, U. K.; Sharma, R. L.; Koul, V. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1991**, *1*, 2015. (d) Nadir, U. K.; Sharma, R. L.; Koul, V. K. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1851. (e) Nadir, U. K.; Koul, V. K. *Synthesis* **1983**, 554. (f) Malik, S.; Nadir, U. K. *Synlett* **2008**, 108.
- ⁶⁹ (a) Agami, C.; Couty, F.; Evano, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 297. (b) Couty, F.; Prim, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2619. (c) Couty, F.; Evano, G.; Rabasso, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2407.
- ⁷⁰ (a) Kise, N.; Hirano, Y.; Tanaka, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1323. (b) Kise, N.; Ozaki, H.; Moriyama, N.; Kitagishi, Y.; Ueda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11591. (c) Shono, T.; Kise, N.; Kunimi, N.; Nomura, R. *Chem. Lett.* **1991**, 2191.
- ⁷¹ Yang, N. C.; Yang, D.-D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2913.
- ⁷² Bartholomew, D.; Stocks, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4795.
- ⁷³ (a) Bando, T.; Harayama, H.; Fukazawa, Y.; Shiro, M.; Fugami, K.; Tanaka, S.; Tamaru, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1465. (b) Tamaru, Y.; Bando, T.; Kawamura, Y.; Okamura, K.;

Yoshida, Z.; Shiro, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1498. (c) Tamaru, Y.; Hojo, M.; Yoshida, Z. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5731.

⁷⁴ (a) Van Driessche, B.; Van Brabandt, W.; D'Hooghe, M.; Dejaegher, Y.; De Kimpe, N. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6882. (b) Dejaegher, Y.; Mangelinckx, S.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2075. (c) Van Brabandt, W.; Van Landeghem, R.; De Kimpe, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1105.

⁷⁵ De Kimpe, N. et al., ongepubliceerde resultaten.

⁷⁶ (a) D'hooghe, M. in: 2-(Bromomethyl)aziridines as versatile building blocks in organic chemistry, PhD thesis, UGent, 2001-2006. (b) De Kimpe, N.; De Smaele, D.; Bogaert, P. *Synlett* **1994**, 287. (c) De Kimpe, N.; Jolie, R.; De Smaele, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1221. (d) De Kimpe, N.; De Smaele, D.; Szakonyi, Z. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2448. (e) Stevens, C.; Verbeke, A.; De Kimpe, N. *Synlett* **1998**, 180.

⁷⁷ Van Cauter, K. in: Microscopische studie van de kinetiek van vrije radicalaire propagatiereacties, scriptie ingediend tot het behalen van de graad van Burgerlijk Natuurkundig Ingenieur, UGent, 2001-2002.

⁷⁸ Van Speybroeck, V.; Waroquier, M. in: Moleculaire modellering, cursus gegeven in de eerste Master in de Ingenieurswetenschappen: Chemische technologie, UGent, 2009-2010.

⁷⁹ Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev. B* **1964**, *136*, 864.

⁸⁰ Van Durme, F. De invloed van de ontbindingsproducten van additieven op de initiële waterstofabstracties in de cokesvorming bij thermisch kraken, scriptie ingediend tot het behalen van de graad van Burgerlijk Scheikundig Ingenieur, UGent, 2007-2008.

⁸¹ Cramer C. J. in: *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*, 2nd ed. Wiley, New York, 2004.

⁸² (a) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785. (b) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.

⁸³ Møller, C.; Plesset, M. S. *Phys. Rev.* **1934**, *46*, 618.

⁸⁴ Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 6908.

⁸⁵ Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *14*, 363.

⁸⁶ Frisch, M. J. et al. in: *Gaussian 03 (Revision C.02)*. Gaussian Inc., Wallingford CT, 2004.

⁸⁷ (a) Catak, S.; D'hooghe, M.; De Kimpe, N.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 885. (b) Catak, S.; D'hooghe, M.; Verstraelen, T.; Hemelsoet, K.; Van Nieuwenhove, A.; Ha, H.-J.; Waroquier, M.; De Kimpe, N.; Van Speybroeck, V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4530.

- ⁸⁸ Mikosch, J.; Trippel, S.; Eichhorn, C.; Otto, R.; Lourderaj, U.; Zhang, J. X.; Hase, W. L.; Weidemuller, M.; Wester, R. *Science* **2008**, *319*, 183.
- ⁸⁹ Sivaprakasham, M.; Couty, F.; Evano, G.; Srinivas, B.; Sridhar, R.; Rao, K. R. *Arkivoc* **2007**, 71.
- ⁹⁰ Higgins, R. H.; Kidd, B. *J. Phys. Chem.* **1998**, *11*, 763.
- ⁹¹ Vayner, G.; Houk, K. N.; Jorgensen, W. L.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9054.
- ⁹² (a) Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. in Tapia, O.; Bertran, J., (Eds.), *Solvent Effects and Chemical Reactivity*. Kluwer: Dordrecht, 1996, p. 1. (b) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999. (c) Takano, Y.; Houk, K. N. *J. Chem. Th. Comp.* **2004**, *1*, 70.
- ⁹³ (a) Catak, S.; Monard, G.; Aviyente, V.; Ruiz-Lopez, M. F. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 8354. (b) Van Speybroeck, V.; Moonen, K.; Hemelsoet, K.; Stevens, C. V.; Waroquier, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8468. (c) Catak, S.; Monard, G.; Aviyente, V.; Ruiz-Lopez, M. F. *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 8752. (d) Catak, S.; Monard, G.; Aviyente, V.; Ruiz-Lopez, M. F. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 1111. (e) De Sterck, B.; Vaneerdeweg, R.; Du Prez, F.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V. *Macromolecules* **2009**, *43*, 827.
- ⁹⁴ (a) Barone, V.; Cossi, M. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 1995. (b) Cossi, M.; Rega, N.; Scalmani, G.; Barone, V. *J. Comp. Chem.* **2003**, *24*, 669.
- ⁹⁵ Agmon, N. *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *244*, 456.