

**Al Cubo**

**(e i suoi inquilini)**



# Indice

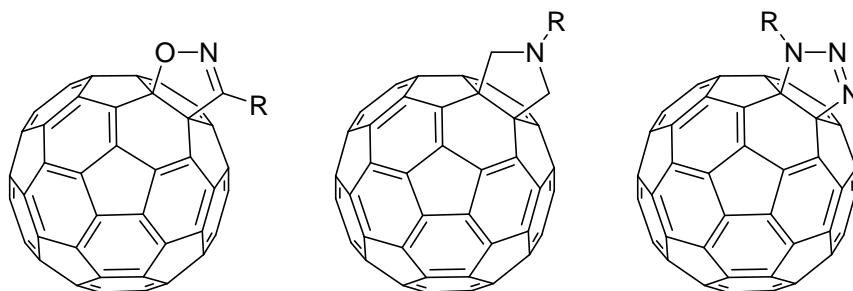
<b>Scopo del Lavoro</b>	1
<b>Introduzione</b>	4
<b>1- I Fullereni</b>	4
1.1- Passato e Presente	4
1.2- Caratteristiche di un Pallone da Calcio (e simili)	7
1.3- Reattività	9
1.3-1. Principi di Reattività e Proprietà Redox	9
1.3-2. Reattività Esterna	11
1.4- Proprietà Elettroniche	16
1.5- Applicazioni Attuali e Suo Futuro	17
1.5-1. Applicazioni Farmacologiche	17
1.5-2. Materiali	20
<b>2- Nitrocomposti</b>	25
2.1- Il Gruppo NO <sub>2</sub>	25
2.2- Perché le $\alpha$ -Nitroacetammidi?	26
<b>Descrizione del Lavoro</b>	29
<b>3- Sintesi delle <math>\alpha</math>-Nitroacetammidi</b>	29
3.1- Amminolisi	29
3.2- Metodo indiretto	31

4- Cicloaddizione 1-3 dipolare: Sintesi dei Cicloaddotti del C <sub>60</sub>	41
5- Conclusioni e sviluppi futuri	46
<b>Parte Sperimentale</b>	<b>48</b>
6- Reagenti e Strumenti	48
7- Acronimi Utilizzati	49
8- Sintesi Effettuate	50
<b>Ringraziamenti</b>	<b>105</b>

## Scopo del Lavoro

L'obiettivo di questo lavoro di tesi è stato quello di sintetizzare nuovi derivati funzionalizzati del fullerene  $C_{60}$ . In letteratura sono riportati metodi di sintesi di una grande varietà di derivati fullerenici poiché, attraverso la funzionalizzazione del fullerene si ottiene un duplice scopo: 1) aumento della solubilità nei più comuni solventi organici consentendo l'utilizzo nelle più svariate applicazioni; 2) modulare le proprietà correlate alla sua struttura ed alle sue caratteristiche elettroniche. I derivati fino ad ora sintetizzati sono stati tutti realizzati sfruttando la grande reattività dei legami  $\pi$  del fullerene stesso verso una vasta gamma di reagenti. Particolarmente studiati quei reagenti che hanno due caratteristiche comuni:

- Essere capaci di dare reazioni di cicloaddizione col  $C_{60}$  (quindi avere un gruppo funzionale ben specifico per questo "compito")
- Essere molto versatili, ovvero la possibilità di avere oltre al gruppo reattivo col  $C_{60}$ , una qualsiasi catena alchilica od aromatica su cui si possono avere più gruppi funzionali, in modo da ampliare lo spettro di impiego dei cicloaddotti.



**Figura 1.1**  $C_{60}$  funzionalizzato con un anello isossazolinico (a)<sup>1</sup>, pirrolidinico (b)<sup>2a,b</sup> e triazolico<sup>3</sup>

In questa ottica sono particolarmente interessanti quelle reazioni che rientrano nella categoria delle "Click Chemistry" (nella quale rientra, per esempio, la reazione Copper-Catalyzed Azide-Alkyne-Cycloaddition -CuAAC-<sup>3,4</sup>), in quanto offrono notevoli vantaggi in termini di semplicità di preparazione e disponibilità di reagenti e solventi, oltre a buone rese di reazione.

<sup>1</sup> H. Irngartinger, C. M. Köhler, U. Huber-Patz, W. Krätschmer, *Chem Ber.*, **1994**, 127, 581-584

<sup>2</sup> (a,lavoro) M.Prato, M. Maggini, G.Scorrano, *J.Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 9798-9799

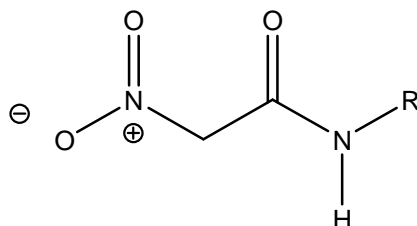
(b,sintesi) M. Prato, M. Maggini, *Accounts of Chemical Research*, **1998**, 31 (9), 519-526

<sup>3</sup> Per l'originale reazione di Huisgen: R. Huisgen, *Proc. Chem Soc.*, **1961**, 357-369

<sup>4</sup> (a) V. V. Rostovstev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41,2596-2599

(b) C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3057-3064

In questo lavoro ci si è quindi focalizzati su una determinata classe di composti da cui partire per funzionalizzare il fullerene: le  $\alpha$ -nitroacetammidi (figura sottostante).

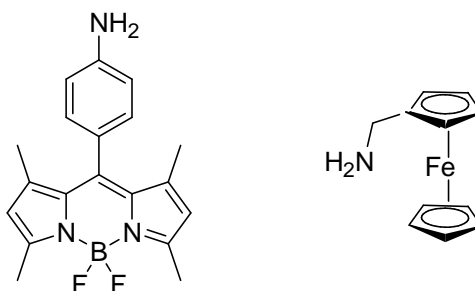


**Figura 1.2** Struttura di una  $\alpha$ -nitroacetammide

---

Queste offrono notevoli vantaggi in quanto sono di facile preparazione e presentano una buona versatilità dovuta alla possibilità di poter impiegare una grande varietà di ammine nella loro sintesi; oltre a ciò reagiscono facilmente col fullerene attraverso una ciclo addizione 1-3 dipolare sfruttando il loro gruppo  $\text{NO}_2$ , portando così a derivati isossazolici del  $\text{C}_{60}$  (Fig. 1.1a). Si è quindi proceduto a studiare la reattività di una serie di nitroacetammidi variamente sostituite sull'atomo di azoto ammidico nei confronti del  $\text{C}_{60}$  ed a caratterizzare i prodotti di cicloaddizione ottenuti, in modo da verificare sia l'aumento di solubilità degli addotti (facilmente evidenziabile dai metodi di separazione del grezzo di reazione utilizzati, anche se non sono state fatte prove specifiche).

Sono stati poi sintetizzati i derivati amminici di due molecole particolari (Fig. 1.3a e 1.3b) - un colorante ed una specie attiva dal punto di vista red/ox- nell'ottica di studiare le loro interazioni "elettroniche" col  $\text{C}_{60}$ .

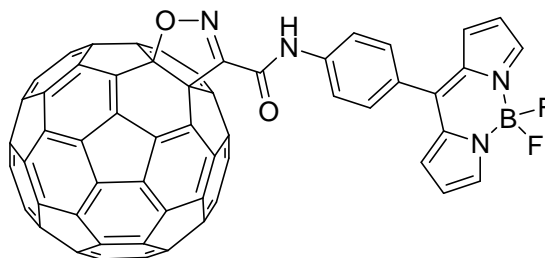


**Figura 1.3** Derivati amminici del BODIPY (**22**), il core è costituito dai due cicli pirrolici fusi con il cicloesene sostituito con  $\text{BF}_2$ (a) e del ferrocene (**14**), il core è costituito da un  $\text{Fe}^{2+}$  coordinato a due anioni ciclopentadienici (b)

---

Il derivato amminico Xa appartiene alla classe dei BODIPY, una classe di composti che assorbono nello spettro del visibile (sono quindi colorati) e, spesso sono caratterizzati da una intensa fluorescenza. Questi composti sono già stati utilizzati in letteratura per ottenere sistemi a trasferimento di energia o di elettroni in cui il fullerene agisce da accettore di energia e di elettroni. La capacità del fullerene di stabilizzare lo stato eccitato che si viene a creare ne aumenta i tempi di vita. Questi sistemi possono trovare applicazione nei sistemi fotovoltaici. Il composto finale, non

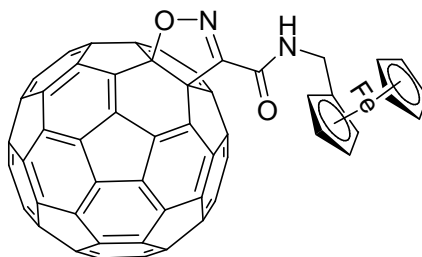
ottenuto in questo lavoro di tesi, avrà una struttura del tipo riportata nella figura seguente.



**Figura 1.4** (30): Cicloaddotto tra  $C_{60}$  e *N*-[4,4-(difluoro)-8-(4-amminofenil)-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-indacene]-2-nitroacetamide (24)

---

Per quanto riguarda il derivato contenente il ferrocene, la struttura finale sarà quella riportata qui sotto.



**Figura 1.5** (29): Cicloaddotto tra  $C_{60}$  e *N*-[ferrocenilmetil]-2-nitroacetamide (17)

---

In questo caso si otterrà un sistema in cui sarà possibile osservare il processo redox a carico del ferrocene e del fullerene. Anche sistemi di questo tipo possono trovare applicazione in sistemi fotovoltaici.

# Introduzione

## 1- I Fullereni

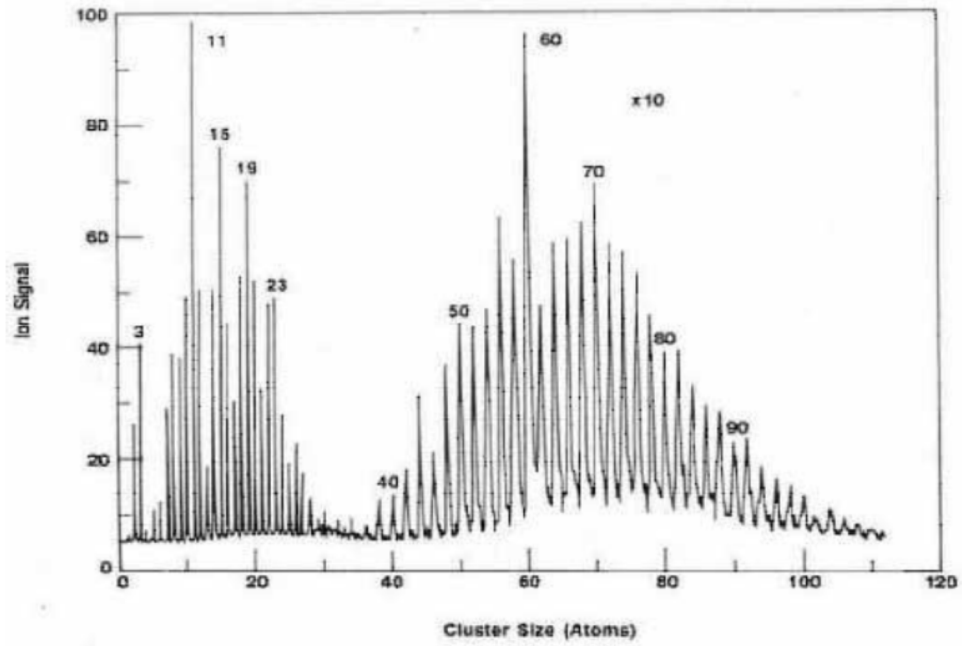
### 1.1- Passato e Presente

Il diamante e la grafite sono le forme allotropiche del carbonio più conosciute in natura. Però nel 1985 si ebbe la prima conferma dell'esistenza di una nuova forma allotropica del carbonio, con l'identificazione del fullerene più conosciuto, il  $C_{60}$ : R. F. Curl, H. W. Kroto, R. E. Smalley e loro collaboratori riuscirono ad identificarlo in fase gassosa durante uno studio volto a identificare i processi di formazione di cluster di atomi di carbonio nello spazio interstellare<sup>5</sup>. Per questo lavoro di identificazione i tre scienziati ricevettero il Premio Nobel per la Chimica nel 1996. Il  $C_{60}$  in particolare era stato ipotizzato fin dall'inizio del '900 (quando vennero predette delle strutture molecolari icosaedriche, appartenenti al più alto gruppo di simmetria  $I_h$ ) e, grazie ai primi esperimenti condotti da ricercatori russi (diretti dal professor Bochvard) nel 1973 e nel 1984, era già stato calcolato il gap energetico tra i suoi livelli HOMO e LUMO. Dopo la prima identificazione "ufficiale" i fullereni furono individuati anche in ambienti diversi dai laboratori scientifici (si possono facilmente trovare ad esempio nella fuliggine delle candele o nella cenere, dopo aver bruciato della legna; sono stati addirittura identificati Fullereni "extraterrestri in resti di meteoriti) e vennero messi a punto vari metodi di preparazione. Il metodo utilizzato da Curl, Kroto e Smalley (che volevano ricreare in laboratorio l'atmosfera carboniosa che si può trovare in una gigante rossa) consisteva nell'utilizzare l'ablazione laser (utilizzando un impulso laser molto corto, 5 ns, e quindi molto intenso) su un bersaglio di grafite ruotante in corrente di He: in questo modo l'evaporazione della superficie della grafite creava un plasma carbonioso ad alta temperatura che il flusso di He permetteva di raffreddare (per favorire la formazione di cluster di carbonio) e trasportare verso un analizzatore di massa a tempo di volo (TOF). Lo spettro di massa ottenuto fu il seguente.

---

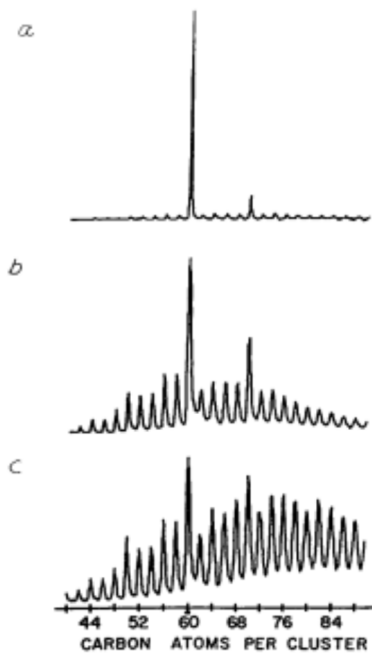
<sup>5</sup> H. W. Kroto, J. R. Heath, S. C. O'Brien, R. F. Curl, R. E. Smalley, *Nature* (London), **1985**, 318, 162-163





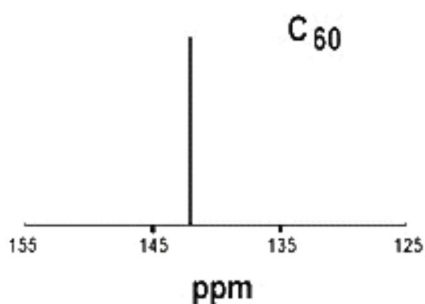
**Figura 1.6** Spettro di massa del flusso di gas in uscita dal reattore, contenente i cluster di carbonio formatesi

I tre scienziati notarono la relativa abbondanza dei cluster con massa 60 e 70 tra tutti quelli formatesi, quindi attraverso variazioni del flusso di He tentarono di massimizzare la resa in relazione al cluster più abbondante, il 60. Le varie modifiche alle condizioni di raffreddamento portarono agli spettri sottostanti:



**Figura 1.7** Variazione dello spettro di massa del flusso di gas al variare delle condizioni di raffreddamento (da (c) ad (a) si ha un aumento del flusso di He nel reattore)

Questo fu quindi il primo lavoro d'identificazione dei Fullereni in fase gassosa. Negli anni successivi si accrebbe l'interesse verso questo tipo di molecole e nel 1991, utilizzando sempre l'evaporazione di grafite in atmosfera di He, Kratschmer e Huffman<sup>6</sup> riuscirono a mettere a punto una procedura capace di far ottenere grammi di C<sub>60</sub>. Le prime ipotesi fatte sulla struttura a gabbia del C<sub>60</sub> ebbero conferma grazie soprattutto allo spettro <sup>13</sup>C-NMR (lavoro sempre di Kratschmer e Huffman): esso mostra un unico picco nella regione dei C sp<sup>2</sup> (δ=143,2 ppm), ottenibile solo con la massima simmetria possibile.



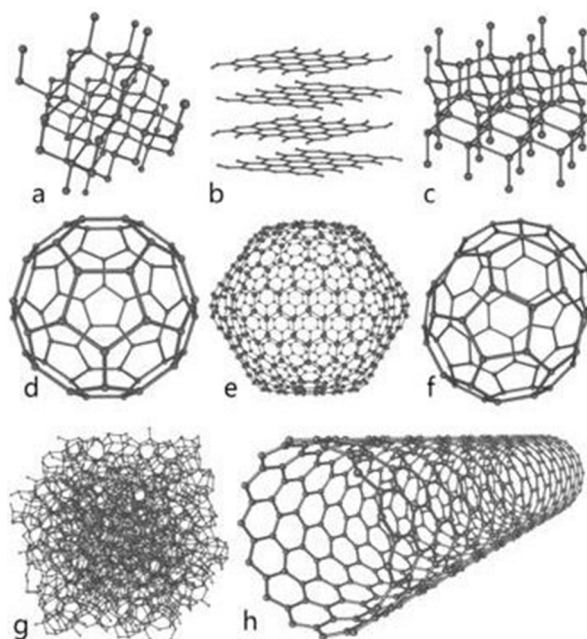
**Figura 1.8** Spettro <sup>13</sup>C-NMR del C<sub>60</sub>

---

Con "Fullerene" ci si riferisce spesso al solo "Buckminsterfullerene" (nome in onore di Buckminster Fuller, architetto che per primo utilizzò solidi dotati di numerose facce nella costruzione di cupole geodetiche), ovvero il C<sub>60</sub>. Questo è il fullerene più diffuso in natura, ma quando ci si riferisce ai "Fullereni", ci si riferisce ad una vasta gamma di composti che hanno in comune l'avere tutti una struttura a gabbia in cui si hanno solo facce esagonali e pentagonali. Per esempio rientrano nella categoria, oltre agli omologhi inferiori del C<sub>60</sub> (di cui, teoricamente, il più piccolo sarebbe il C<sub>20</sub>) anche i nanotubi in carbonio. Si nota anche nello spettro di massa registrato da Curl, Kroto e Smalley la presenza di vari cluster a massa inferiore a 60: studi strutturali hanno identificato a catena lineare i soli a numero di atomi di C<10, anche se non tutti i cluster presenti a massa superiore possono ritenersi dei Fullereni.

---

<sup>6</sup> W. Kratschmer, L. D. Lamb, K. Fostiropulos, D. R. Huffman, *Nature*, **1990**, 347, 354



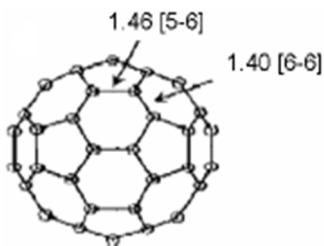
**Figura 1.9** *Forme allotropiche del carbonio: (a) diamante, (b) grafite, (c) lonsdaleite, (d) fullerene  $C_{60}$ , (e) fullerene  $C_{540}$ , (f) fullerene  $C_{70}$ , (g) carbonio amorfo, (h) nanotubo di carbonio single walled*

Ad oggi i Fullereni più utilizzati sono il  $C_{60}$  ed il  $C_{70}$ , che possono essere entrambi in quantità macroscopiche con metodologie non troppo diverse da quelle iniziali. Si utilizza una scarica ad arco su un elettrodo di grafite in atmosfera di He a 200 torr: il calore provocato dalla scarica fa sì che la grafite vaporizzi. La fuliggine che si forma si raffredda sulle pareti del reattore raffreddate ad acqua. In questo modo però si ottiene una bassa percentuale di Fullereni (specialmente  $C_{70}$ ) nei prodotti. La successiva purificazione è il passaggio più difficoltoso, in quanto i prodotti desiderati presentano una notevole insolubilità generale nei comuni solventi organici, e si realizza attraverso estrazioni parziali e successive separazioni su colonne cromatografiche od HPLC. Esistono anche metodi sintetici per la preparazione del  $C_{60}$ , anche se sono laboriosi e con basse rese.

## 1.2- Caratteristiche di un Pallone da Calcio ( e simili )

Il  $C_{60}$  con la sua struttura ad icosaedro troncato, formato da 60 vertici e 32 facce (di cui 20 esagonali e 12 pentagonali) è perfettamente identico ad un pallone da calcio! Le facce sono orientate in modo che ogni pentagono sia circondato da 5 esagoni, in accordo al teorema di Eulero. Tutti gli atomi di carbonio, come già detto, sono ibridati  $sp^2$ , mentre la distanza media del legame C-C è di 1,44 Å. Si parla di "distanza media" in quanto non tutti i legami sono perfettamente uguali: si hanno legami singoli C-C più lunghi (1,46 Å), condivisi tra una faccia esagonale ed una pentagonale (chiamati legami [5-6]), e legami doppi C=C più corti (1,40 Å), condivisi

invece tra due facce esagonali (legami [6-6]). Questa struttura corrisponde alla struttura di Kekulé a più bassa energia per la molecola.



**Figura 1.10** Struttura del  $C_{60}$

La non uniformità dei legami porterebbe ad una deformazione della struttura, che però si può considerare trascurabile. Oltretutto, poiché la struttura è chiusa, la configurazione  $sp^2$  non è esattamente planare com'è atteso, ma presenta un parziale carattere  $sp^3$  (cosa che in parte spiega la singolare reattività della molecola). Il diametro della molecola risulta quindi essere di 7.09 Å se si considera il carbonio come un punto, mentre considerando la nuvola elettronica il diametro sale a 10.3 Å.

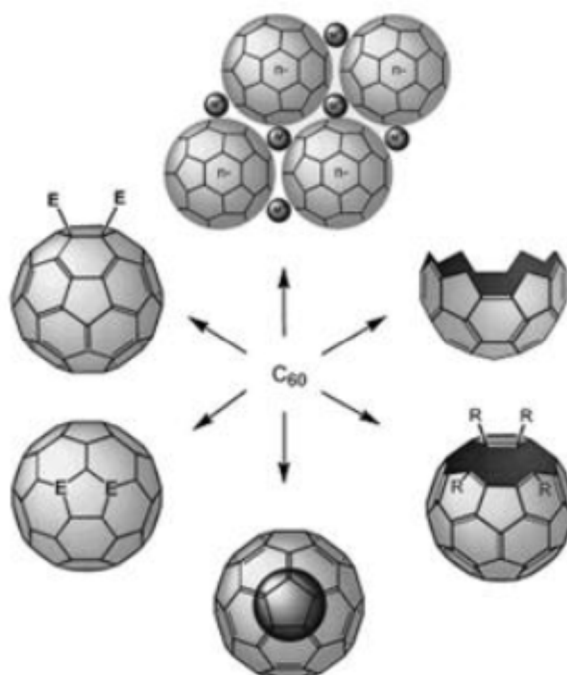
Per finire questo accenno di caratterizzazione si riporta la solubilità del  $C_{60}$  in diversi solventi: si nota subito come gli unici solventi in cui se ne può sciogliere una quantità accettabile, non siano proprio i più "salutari" (oltre a non essere i più utilizzati). Da qui la ricerca dei suoi derivati funzionalizzati.

Solvente	Solubilità (mg/mL)	Solvente	Solubilità (mg/mL)
n-pentano	0,005	Etanolo	0,001
Decalina	4,6	Benzene	1,7
Cicloesano	0,036	Toluene	2,8
CCl <sub>4</sub>	0,32	Xileni	5,2
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0,254	1-2 diclorobenzene	27,0
Metanolo	0	1-cloronaftalene	51,0
THF	0	CS <sub>2</sub>	7,9

**Tabella 1.1** Solubilità  $C_{60}$  in vari solventi

### 1.3- Reattività

A differenza dei composti aromatici classici, planari, il  $C_{60}$  (ed i suoi omologhi superiori) sono un sistema sferico tridimensionale, con una estesa coniugazione  $\pi$  (anche se non si può parlare di superaromaticità per questi composti) ed una mancanza di atomi di idrogeno (ciò rende impossibile le classiche sostituzioni elettrofile tipiche dei composti aromatici comuni). Quindi anche le reazioni che possono dare sono sostanzialmente diverse da quelle date dai comuni aromatici: infatti le principali reazioni che può dare il  $C_{60}$  sono redox, addizioni e cicloaddizioni, in modo da ottenere così derivati eso-edrici, sali o eterofullereni. Oltre a ciò è possibile ottenere composti a gabbia aperta o derivati endo-edrici.



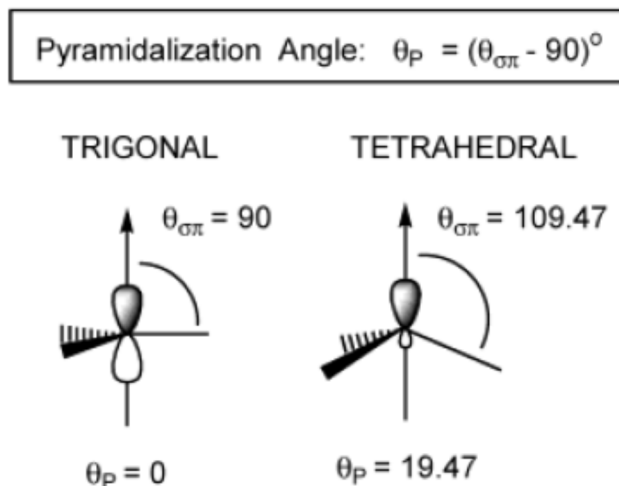
**Schema 1.1** Esempio di possibili derivati del  $C_{60}$

#### 1.5-1. Principi di Reattività e Proprietà Redox<sup>7</sup>

Come già accennato, gran parte della reattività del  $C_{60}$  è dovuta alla particolare geometria non planare che i suoi atomi di carbonio  $sp^2$  devono sopportare. Infatti si ha innanzitutto una diminuzione della stabilità termodinamica della molecola, rispetto alla grafite completamente planare (ciò è confermato dai calori di formazione dei due composti), per la sua grande quantità di tensione; per secondo, gli orbitali  $\sigma$  e  $\pi$  dei suoi atomi di carbonio devono reibridizzarsi dalla configurazione  $sp^2$ , in quanto un carattere puramente  $p$  per gli orbitali  $\pi$  è possibile solo in una

<sup>7</sup> A.Hirsch, *Topics Current Chemistry*, **1999**, 199, 1

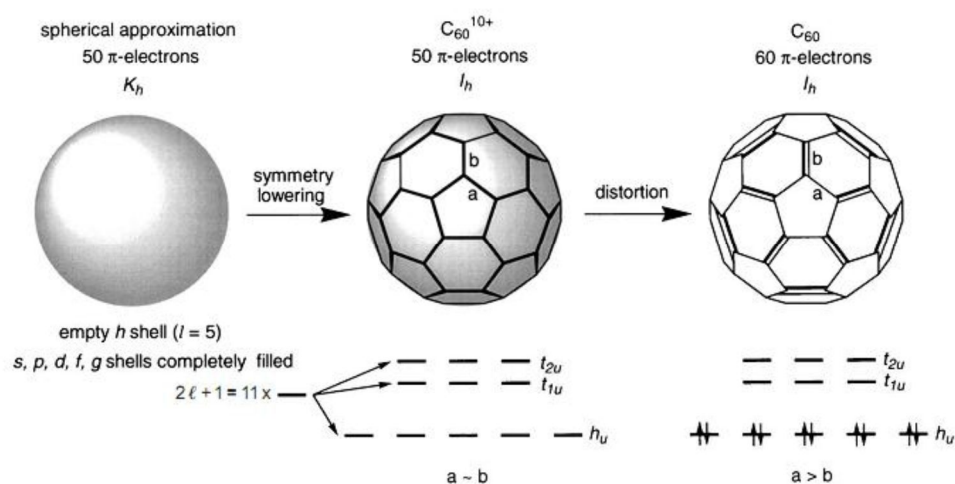
struttura planare. Per esempio, per un atomo di carbonio  $sp^2$  abbiamo come angolo di piramidalizzazione ottimale  $\theta_p = 0^\circ$ , mentre per un  $sp^3$   $\theta_p = 19,5^\circ$ .



**Figura 1.11** Angoli di piramidalizzazione ottimali per le geometrie trigonali ( $C\ sp^2$ ) e tetraedriche ( $C\ sp^3$ )

Nel  $C_{60}$  invece tutti gli atomi di carbonio hanno  $\theta_p = 11,6^\circ$ : questo rende conto dell'influente carattere  $sp^3$  che hanno gli orbitali (è stato calcolato per questi atomi un'ibridazione di tipo  $sp^{2,278}$ ). Il passaggio ad una geometria trigonale (tipica dei carboni  $sp^3$ , ottenibili attraverso addizioni e dei carboanioni) riduce quindi lo strain in particolar modo per gli atomi di carbonio interessati, ma anche per tutti i rimanenti. Questa situazione comporterà poi anche un rilascio di energia da parte della molecola che quindi si stabilizzerà: infatti tutte le sue reazioni sono esotermiche. La reazione che si vede più difficile in quest'ottica diventa quindi l'ossidazione: un carbocatione ha infatti come geometria preferenziale la planare, come per gli atomi  $sp^2$ . Sono stati sintetizzati derivati ossidati del  $C_{60}$  (ossidi ed epossidi soprattutto), ma notevolmente più importanti sono le sue caratteristiche legate alla sua buona elettronegatività (dovuta soprattutto al marcato carattere s dei suoi orbitali): si possono infatti delocalizzare fino a 6 elettroni sulla molecola mediante l'utilizzo di tecniche voltammetriche. Ciò la rende una molecola estremamente interessante per la "costruzione" di sistemi a trasferimento di carica per esempio. Si può fare un'ultima considerazione sugli effetti che comporta la minore o maggiore delocalizzazione degli elettroni sulla superficie della molecola. Attraverso studi sull'energia ed il riempimento degli orbitali di frontiera è stato notato come la diversa lunghezza dei legami [6-6] e [5-6] sia attribuibile proprio al riempimento dei primi 5 orbitali  $h_u$  della shell a  $l=5$ : con i primi 50  $e^-$   $\pi$  si riesce a completare tutte le shell inferiori; l'aggiunta degli ultimi 10 rimuove la degenerazione degli 11 orbitali  $h$  della shell successiva (la 5) e crea una distorsione nella molecola dalla geometria icosaedrica perfetta. Gli orbitali  $h_u$  hanno le

interazioni di legame localizzate sui legami [6-6], mentre quelle di antilegame sui [5-6]; i restanti 6 orbitali della shell a energia più alta ( $t_{1u} < t_{2u}$ ) invece hanno i nodi sui [6-6] e le interazioni di legame sui [5-6]. Si vede bene quindi come un'aggiunta di elettroni alla molecola tenda a uniformare le lunghezze di legame, fino a farle divenire del tutto uguali con il completamento della shell ( $C_{60}^{12-}$ ), che ripristinerebbe la degenerazione. Questa situazione sarebbe ottenibile anche con un ipotetico catione  $C_{60}^{10+}$ , poiché anche in questo caso si avrebbe una configurazione a shell chiusa. Ipotetico perché i diagrammi sulle energie degli orbitali mostrano come sia gli orbitali  $t_{1u}$  (LUMO) e gli  $h_u$  (HOMO) abbiano un'energia abbastanza bassa, cosa che rende conto del carattere elettrofilo (quindi difficilmente ossidabile) della molecola.



**Schema 1.2** Orbitali molecolari  $C_{60}$

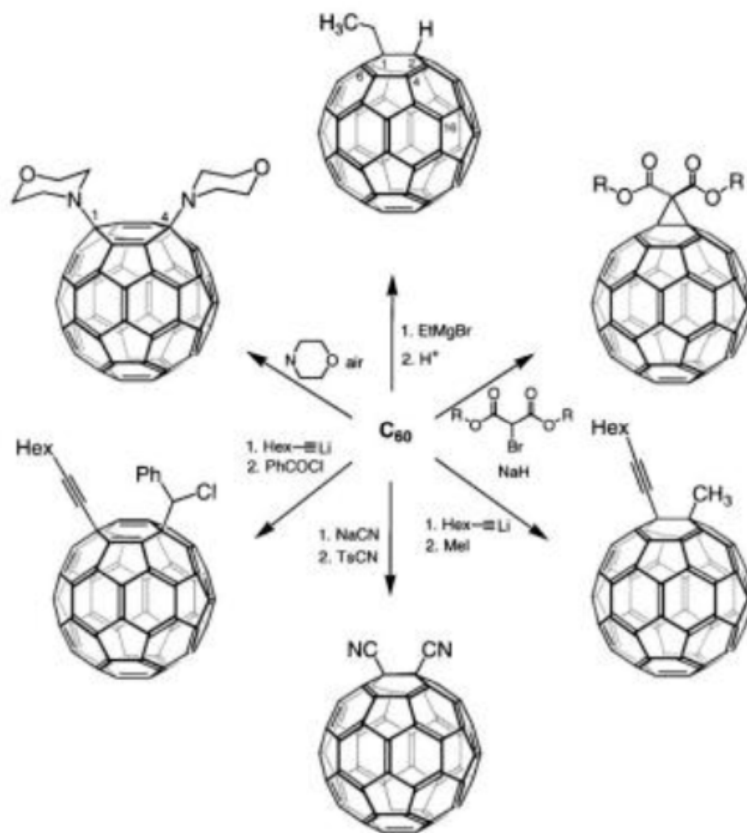
### 1.5-1. Reattività Esterna

Le proprietà chimiche specifiche del  $C_{60}$  sono una diretta conseguenza della sua struttura sferica con la sua alternanza di legami e la sua risultante elettrofilicità. Inoltre molti suoi derivati fullerenici mantengono le proprietà tipiche del composto di partenza. Le reazioni studiate sulla molecola sono varie e disparate, quindi è utile riportare solo uno schema generale della sua reattività e quindi delle sue reazioni più tipiche, cioè le Addizioni (nucleofila e radicalica) e le Cicloaddizioni).

#### Addizione di Nucleofili e Radicali

I prodotti di queste reazioni (addotti idrogenati, alchilati, arilati, alchinilati, siliati, amminati e fosforilati) sono i primi derivati del  $C_{60}$  sintetizzati. In questo tipo di reazioni il  $C_{60}$  si comporta come un'olefina elettronepovera tensionata ed

ingombrata (ci sono studi sulle energia degli orbitali che supportano questa teoria<sup>8</sup>), i cui siti di attacco sono doppi legami [6-6].



**Schema 1.3** Possibili addizioni nucleofile sul  $C_{60}$

Nel caso di addizioni con nucleofili (oltre ai più comuni, è possibile impiegare anche composti zwitterionici, data la reattività della molecola e gli organometalli, che consentono di inserire direttamente catene alchiliche di varia natura<sup>9</sup>), gli intermedi formati inizialmente,  $Nu_nC_{60}^{n-}$ , possono essere stabilizzati per addizioni di elettrofilo  $E^+$  (ad esempio  $H^+$ ) o carbocationi per dare  $C_{60}(ENu)_n$ . Oppure possono reagire con elettrofilo neutri  $E-X$ , come gli alogenuri alchilici, per dare sempre  $C_{60}(ENu)_n$ . Altrimenti possono dare  $S_{Ni}$  oppure reazioni di addizione interna per dare metano fullereni o cicloesenofullereni. Infine questi intermedi possono essere ossidati all'aria per dare ad esempio  $C_{60}Nu_2$ . Nel caso che l'elettrofilo entrante sia un  $H^+$ , per quel protone si riscontra una certa acidità, in quanto ha una  $pK_a=5,7$ , che è stata ampiamente sfruttata in vari progetti sintetici.

L'addizione di radicali liberi come  $R_3C\cdot$ ,  $R_3Si\cdot$ ,  $RS\cdot$  generati chimicamente, fotochimicamente o termicamente portano a diidro o poliidro fullereni con gli stessi

<sup>8</sup> A. Hirsch, *Synthesis*, **1995**, 895

<sup>9</sup> E. Champeil, C. Crean, C. Larraya, T. G. Pescitelli, G. Proni, Ghosez, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 10319



metodi di addizione che si utilizzano con nucleofili zwitterionici<sup>10</sup>. Per quanto concerne i modi di addizione ed i meccanismi coinvolti, le addizioni nucleofile e quelle radicali che sono strettamente correlate ed in alcuni casi è difficile decidere quale meccanismo realmente operi.

Tutte queste reazioni seguono, però, una regioisomeria ben precisa, poiché in caso contrario, un gran numero di isomeri potrebbero formarsi durante ogni reazione: infatti spesso sono presenti al massimo 2 o 3 isomeri regiostrutturali. I principali prodotti di addizione possibili sono gli 1,2 (il più comune), gli 1,4, gli 1,6 (mai isolati puri) e gli 1,16: il prodotto 1,2, che riesce a conservare parzialmente la simmetria della molecola, è il più favorito se non ci sono sostituenti ingombrati poiché i sostituenti sono legati in posizioni eclissate tra loro, ma non introduce doppi legami [5-6]; con reagenti ingombrati l'isomero preferito diventa l'1,4, che permette una conformazione sfalzata dei sostituenti, anche se introduce un doppio legame [5-6], mentre gli 1,6 e gli 1,16 inseriscono due di questi legami. La regioisomeria del prodotto diventa quindi un bilanciamento tra queste due necessità.

Per la reattività descritta, non ci si aspetta che elettrofili reagiscano facilmente con il C<sub>60</sub>. È comunque possibile pensare di utilizzare questi reagenti se il fullerene viene trasformato nel corrispondente C<sub>60</sub><sup>2-</sup> (per riduzione chimica con sodio metaltiolato) che potrà reagire da nucleofilo<sup>11</sup>. Questo prodotto può facilmente dare reazioni di doppia alchilazione a regioisomeria elevata (secondo le stesse regole enunciate prima) e portare a prodotti ciclici se si utilizza  $\alpha$ - $\omega$ -diiodoalcani.

### Cicloaddizioni

Questo tipo di reazioni sono uno strumento potente per la funzionalizzazione del C<sub>60</sub> in quanto consentono di inserire quasi ogni gruppo sulla molecola utilizzando i reagenti adatti. Molti di questi cicloaddotti poi sono stabili, requisito necessario in un'ottica applicativa di questi prodotti.

In questi casi il C<sub>60</sub> si comporta da dipolarofilo o dienofilo, utilizzando i suoi doppi legami [6-6]. In questo modo può dare una vasta gamma di reazioni, tra cui:

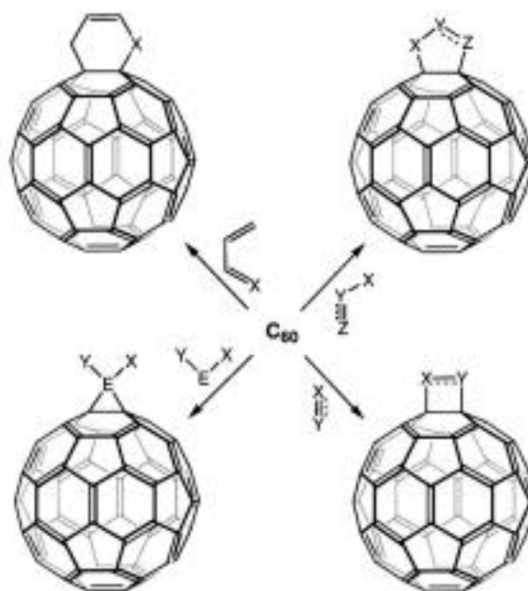
- Cicloaddizioni di Dies-Alder ed Etero Dies-Alder [4+2]: alcune di queste hanno la particolarità di essere reversibili (per esempio quelle con antracene e ciclopentadiene), anche a temperature basse (quella con 9,10-dimetilantracene lo è a temperatura ambiente).

---

<sup>10</sup> W. Zhang, J. K. Sprafke, M. Ma, E. Y. Tsui, S. A. Sydlik, G. C. Rutledge, T. M. Swager, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 8446.

<sup>11</sup> Cousseau, J.; Allard, E.; Chopin, S. C. R. *Chimie*, **2006**, 9, 1051

- Cicloaddizioni 1-3 dipolari [3+2]: sono svariate, le più importanti utilizzano o azometinilidi o nitrilossidi o nitroacetammidi e portano tutte ad anelli eterociclici fusi direttamente sulla gabbia.
- Cicloaddizioni termiche o fotochimiche [2+2]: un esempio è la reazione col benzino, ottimo dienofilo, in cui il C<sub>60</sub> non si comporta da diene, ma piuttosto forma addotti [2+2] (nell'altro caso si formerebbe un doppio legame [5-6]). Un esempio di cicloaddizioni termiche è la formazione di fulleropirazoline o fullerotriazoline, utilizzando diazocomposti o azidi. Una loro decomposizione termica, dopo estrusione di N<sub>2</sub>, porta alla formazione di metano ed imminofullereni a cluster aperto.
- Cicloaddizioni [2+1]

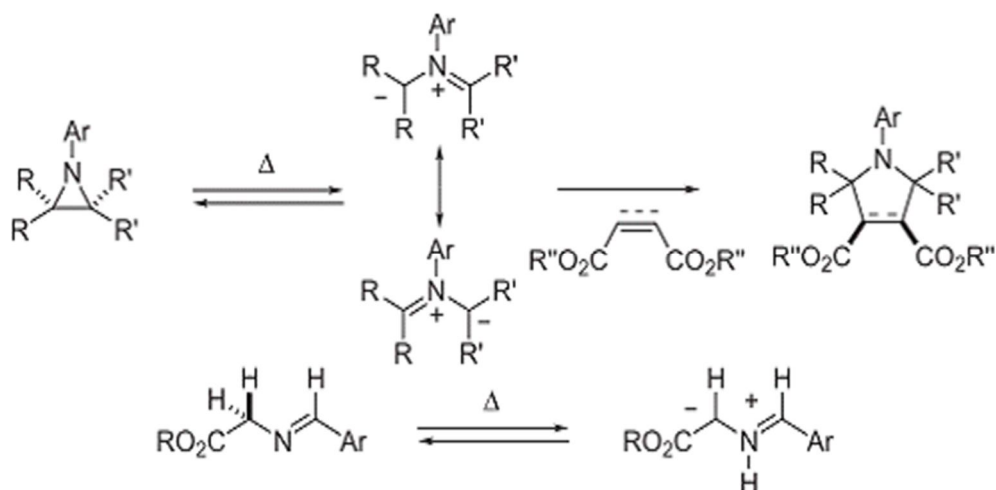


**Schema 1.4** Esempio di cicloaddizioni possibili sul C<sub>60</sub>

Di tutte quelle sopra riportate, la categoria più versatile è senza dubbio quella delle [3+2], in quanto i reagenti di partenza si prestano ad una facile funzionalizzazione. L'utilizzo di nitrilossidi e di nitroacetammidi per questo tipo di reazioni verrà trattato in seguito, quindi si descriverà brevemente solo il comportamento delle azometinilidi.

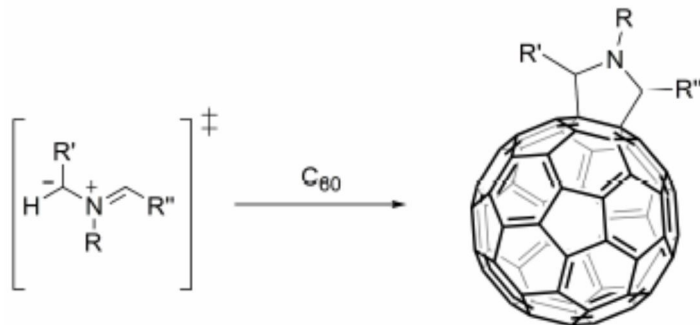
#### Reazione di Prato

La prima reazione di questo genere fu messa a punto e realizzata da Maurizio Prato e permette di ottenere una classe di composti chiamata "fulleropirrolidine"<sup>2a,b</sup>. Le azometinilidi sono intermedi reattivi che possono essere generati *in situ* con uno dei seguenti metodi principalmente: decarbossilazione di sali di immonio derivati dalla condensazione di  $\alpha$ -amminoacidi ed aldeidi (oppure chetoni), oppure per apertura termica di aziridine.



**Schema 1.5** Sintesi generale delle azometinilidi

Derivati polifunionalizzati possono essere facilmente ottenuti utilizzando o amminoacidi N-sostituiti (gruppo R) e/o sostituiti in posizione  $\alpha$  (R'), o anche aldeidi (o chetoni) con il gruppo R'' voluto (sostituzione al C2). L'unico problema che si può avere in questa sintesi è la possibile formazione di un centro stereogenico al C2, in quanto dopo la reazione esso diventa un carbonio sp<sup>3</sup>. Chiaramente il problema riguarda l'utilizzo che si vuol fare dell'addotto, ma può essere particolarmente rilevante se si cerca di sintetizzare un derivato amminoacilico del C<sub>60</sub><sup>12</sup>.



**Schema 1.6** Formazione di cicloaddotti pirrolidinici per cicloaddizione del C<sub>60</sub> con azometinilidi

Le fulleropirrolidine N-sostituite possono essere facilmente N-alchilate per dare i sali di fulleropirrolinio: l'introduzione di cariche positive aumenta sostanzialmente la solubilità di questi composti in acqua proprietà che è stata sfruttata per la costruzione di strutture supramolecolari. Oltre alle interazioni idrofiliche si hanno sempre le interazioni fullerene-fullerene, idrofobiche. La combinazione di queste proprietà porta alla formazione di sfere, funi, nanotubuli in acqua.

<sup>12</sup> B. Illescas, J. Rife', R. M. Ortuno', N. Marti'n, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 6246-6248

Molto recentemente ci si è resi conto che anche questa cicloadizione, in opportune condizioni è reversibile. Questa retrocicloadizione avviene indipendentemente dai sostituenti al C2 della pirrolidina in presenza di un largo eccesso di ottimi dipolarofili, come l'anidride maleica o la N-fenilmaleimide, e di catalizzatori metallici. Le rese sono in genere quantitative.

La cicloadizione spesso non porta alla sola formazione del monoaddotto ma, specialmente se si usa un eccesso di reagente iniziale, porta alla formazione di poliaddotti. Chiaramente i più abbondanti nella miscela di reazione sono i bisaddotti: queste molecole sono tutti regioisomeri che differiscono tra loro sulla posizione di attacco della seconda molecola (che può attaccarsi in una qualsiasi altra parte del C<sub>60</sub>). La separazione e il riconoscimento di queste molecole è molto difficile e spesso non si ritiene conveniente (come esempio della complessità del lavoro, consultare<sup>13</sup>).

### **1.4- Proprietà Elettroniche**

Nel 1991 Haddon<sup>14</sup> e collaboratori scoprirono che introducendo atomi di metalli alcalini nel C<sub>60</sub> solido si poteva osservare un comportamento metallico dello stesso<sup>15</sup>. In particolare il drogaggio con potassio permetteva di ottenere superconduzione (un materiale superconduttore ha resistenza elettrica nulla e non può essere penetrato dai campi magnetici) alla temperatura di 18 K<sup>16</sup>: da allora sono stati sintetizzati numerosi derivati dopati del C<sub>60</sub> allo scopo di cercare di alzare il più possibile la temperatura alla quale si può osservare questo comportamento (è stato infatti osservato come la temperatura aumenti all'aumentare del volume di cella unitaria del solido<sup>17</sup>). Il risultato migliore è stato ottenuto col Cs<sub>2</sub>RbC<sub>60</sub> che presenta come temperatura di superconduzione 33 K.

---

<sup>13</sup> H. Irgartinger, P. W. Fettel, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 10735-10752

<sup>14</sup> Haddon, R. C.; Hebard, A. F.; Rosseinsky, M. J.; Murphy, D. W.; Duclos, S. J.; Lyons, K. B.; Miller, B.; Rosamilia, J. M. et al., *Nature*, **1991**, 350, (6316): 320

<sup>15</sup> Gunnarsson, O., *Reviews of Modern Physics*, **1997**, 69, 2, 575

<sup>16</sup> Hebard, A. F.; Rosseinsky, M. J.; C. Algerini, Haddon, R. C.; Murphy, D. W.; Glarum, S. H.; Palstra, T. T. M.; Ramirez, A. P.; Kortan, A. R., *Nature*, **1991**, 350, (6319): 600.

<sup>17</sup> Zhou, O.; Zhu, Q.; Fischer, J. E.; Coustel, N.; Vaughan, G. B. M.; Heiney, P. A.; McCauley, J. P.; Smith, A. B., *Science*, **1992**, 255, (5046): 833-5.



**Figura 1.12** Cella cristallina del  $Cs_3C_{60}$

---

Il perché di questo passaggio da isolante a superconduttore è riconducibile (senza entrare nei dettagli) soprattutto all'introduzione di un elettrone spaiato sul LUMO del  $C_{60}$  da parte del metallo alcalino introdotto<sup>18</sup> nella molecola. Altri studi hanno verificato che la diminuzione di simmetria della molecola introduce un forte effetto Jahn-Teller, che ha un ruolo fondamentale nel "meccanismo" che si ha alla base del passaggio isolante-metallo superconduttore, poiché introduce un'ulteriore degenerazione dei livelli energetici<sup>19</sup>.

## 1.5- Applicazioni Attuali e suo Futuro

Oltre alle proprietà di superconduzione e semiconduzione che la molecola allo stato solido può "ottenere" (proprietà a oggi molto studiate soprattutto nell'ottica di sostituzione del silicio nei componenti informatici), il  $C_{60}$  ha altre proprietà che lo rendono adatto ad un impiego in molti campi, dalla ricerca farmacologica alle applicazioni industriali.

### 1.5-1. Applicazioni Farmacologiche

L'interesse di un utilizzo del  $C_{60}$  come farmaco è dovuto ad una sua particolare proprietà: i suoi derivati idrosolubili sono capaci di passare la barriera cellulare<sup>20</sup>. Ciò li rende virtualmente degli ottimi trasportatori di molecole biologicamente attive: la ricerca si è quindi orientata sulla sintesi di derivati che mantengano inalterate le proprietà dei due componenti, in modo che una volta all'interno delle cellule da colpire, si possa avere ancora l'attività biologica voluta. Un esempio di questo tipo di applicazioni è l'utilizzo di fulleropeptidi come antimicrobici (dove è stato riscontrato che il singolo peptide non possiede questa attività).

---

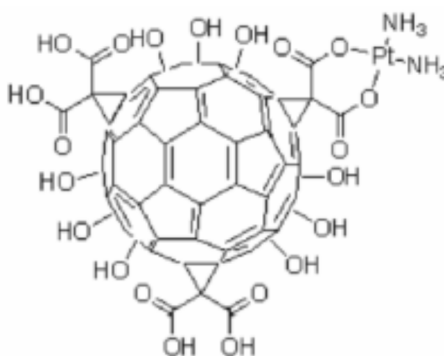
<sup>18</sup> *Physical Review Letters*, **1991**, 67, 1610

<sup>19</sup> Iwasa, Y; Takenobu, T, *Journal of Physics: Condensed Matter*, **2003**, 15 (13): R495

<sup>20</sup> P. Chauduri, A. Paraskar, S. Soni, R.A. Mashelkar, S. Sengupta, *ACSnano*, **2009**, 2505-2514.

### Antitumorali

Alcuni derivati endoedrici, come il  $\text{Ga}@C_{82}(\text{OH})_{22}$  tra il gallio e un fullerenolo, hanno dimostrato possedere ottime proprietà antitumorali, anche se diverse dalla classica capacità di uccidere la cellula bersaglio: questi derivati infatti sono capaci di attivare risposte immunitarie dell'organismo attraverso la stimolazione di produzione di leucociti e macrofagi (l'efficacia di questo composto è stata dimostrata su vari tipi di tessuti tumorali evitando la presenza di effetti collaterali). Inoltre è stata verificata anche l'azione antiangiogenetica di questi derivati, cioè l'inibizione della formazione di nuovi vasi sanguigni all'interno dei tessuti tumorali (attività riscontrata anche col semplice  $C_{60}(\text{OH})_{20}$ <sup>21</sup>). Un altro antitumorale a base "fullerenica" utilizzato è il derivato col cis-platino: grazie all'addizione al  $C_{60}$  funzionalizzato si riesce a rendere solubile in acqua anche questa molecola.



**Figura 1.13** Derivato fullerenico del cis-platino

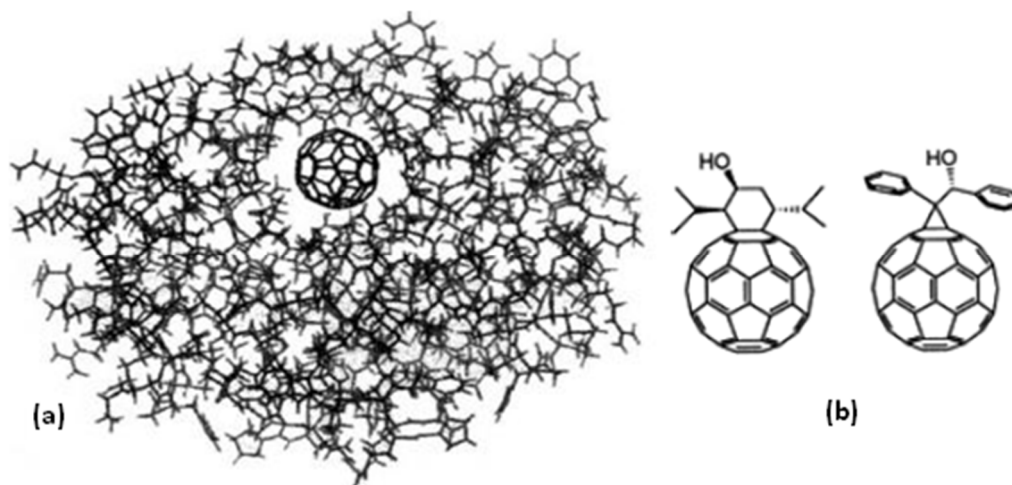
### Attività Anti-HIV

Uno dei bersagli più promettenti della terapia anti-HIV è ritenuta essere la HIV proteasi, un enzima fondamentale per la sopravvivenza del virus, in quanto il suo sito attivo è un ellipsoide idrofobico semi-aperto, in cui potrebbe essere possibile inserire molecole con le dimensioni adatte. Due residui amminoacidici, aspartato 25 e 125, si spingono dalla superficie della cavità e catalizzano l'idratazione del legame peptidico idrolizzabile, la loro distanza è di circa 5.5 Å; ma il diametro della cavità è di circa 10 Å, vicino al diametro della sfera  $C_{60}$ <sup>22</sup>. Simulazioni eseguite confermano come la cavità potrebbe complessare una molecola di  $C_{60}$  (possibilità che porterebbe all'inibizione dell'enzima): infatti fosse posto esattamente al centro della cavità, si avrebbe una distanza ottimale tra le due molecole per l'instaurarsi di interazioni di Van der Waals. Risultati migliori si possono ottenere aggiungendo

<sup>21</sup> H. Ma, X.-J. Liang, *Science China*, **2010**, 53, 2233

<sup>22</sup> S. H. Friedman, P. S. Ganapathi, Y. Rubin, G. L. Kenyon, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41(13), 2424-2429.

catene idrofobiche alla molecola, in modo da consentire una più grande interazione tra le due molecole.



**Figura 1.14** Posizione del  $C_{60}$  nella cavità idrofobica dell'HIV proteasi (a) e addotti fullerenici utilizzati come inibitori (b)

#### Attività di fotodissociazione del DNA

Un'altra possibile applicazione biologica del  $C_{60}$  è legata alla sua facile fotoeccitazione. Infatti, dal suo stato fondamentale, il  $C_{60}$  può essere eccitato a  $^1C_{60}$  per irraggiamento, che può essere a sua volta convertita nella specie a vita più lunga  $^3C_{60}$ . Questa specie può seguire due strade: o decadere allo stato fondamentale cedendo energia all'ossigeno molecolare formando la specie  $^1O_2$  (citotossica), o accettare un elettrone da un donatore e formare  $C_{60}^-$ , che a sua volta può dare trasferimento elettronico con l'ossigeno molecolare per formare  $O_2^-$ . Queste sono entrambe specie molto reattive che possono attaccare le molecole di DNA.

In un altro esempio di applicazione, il fullerene eccitato viene ridotto in presenza di un residuo di guanosina presente nel DNA. In conseguenza di questo si ha l'idrolisi della guanosina ossidata e successivamente il cleavage del DNA. In questa ottica risulta utile la sintesi di coniugati tra il fullerene ed unità che posseggono affinità verso acidi nucleici o proteine.

#### Attività Antiossidante e Neuroprotettiva

Molte malattie neurodegenerative come il Parkinson's e l'Alzheimer sono legate ad una superproduzione di ossigeno e radicali nitrossido. Questo stress ossidativo induce una instabilità cellulare che porta alla morte della cellula per apoptosi. Il  $C_{60}$  si è dimostrato invece essere un ottimo accettore di specie radicaliche: esso reagisce bene con specie ossigenate come  $O_2^-$  e  $OH^-$  al posto di proteine, lipidi o

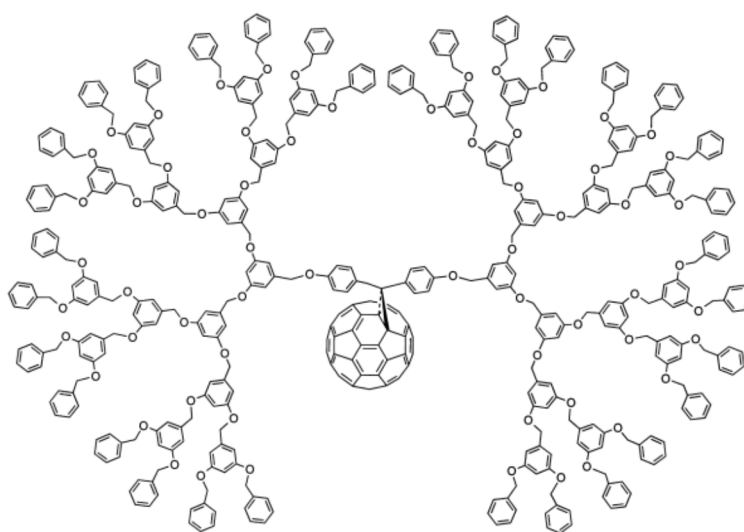
DNA per dare fullerlenoli. I derivati sintetizzati (fullerenoli e addotti policarbossilati) sono rimasti capaci di attraversare la barriera ematoencefalica (oltre ad aver acquistato solubilità in acqua) e sono risultati essere degli ottimi intercettatori di radicali, riducendo l'apoptosi delle cellule.

### 1.5-2. Materiali

Abbiamo già constatato come le proprietà generali della molecola non cambino sostanzialmente con la funzionalizzazione. Questa caratteristica è ovviamente utilizzata anche nella ricerca di nuove tecnologie e nella produzione di nuovi dispositivi.

#### Derivati polimerici

Uno dei metodi più utilizzati per sfruttare al meglio le proprietà di questa molecola, è quello di incorporarlo in polimeri: ciò porterebbe al trasferimento sul polimero delle sue proprietà, in modo da ottenere così polimeri elettroattivi o con capacità di limitatore ottico. In questo modo infatti il  $C_{60}$  diventerebbe più processabile e diventerebbe utilizzabile per ricopertura di superfici, dispositivi fotoconduttori ed altro. L'aggancio covalente al polimero non particolarmente complicato, il metodo più semplice infatti prevede la semplice creazione di una miscela omogenea tra il  $C_{60}$  ed un monomero da polimerizzare che presenti funzioni radicaliche od anioniche. In questo caso (come nell'impiego di un polimero con gruppi nucleofili già formato in precedenza) però si ha uno scarso controllo della reazione: si ha una reazione casuale con i doppi legami del  $C_{60}$ . Un controllo migliore si può ottenere utilizzando come monomero da polimerizzare una molecola in cui è già attaccato il  $C_{60}$ , se le condizioni di reazione non sono tali da non influenzare il fullerene.



**Figura 1.15** Esempio di derivato polimerico del  $C_{60}$

---

#### Sistemi NLO



NLO= Non Linear Optical material

Molecole organiche con questa proprietà sono in genere costituite dalla presenza di gruppi elettron-attrattori ed elettron-accettori coniugati tra loro. Recentemente si è pensato di utilizzare derivati del C<sub>60</sub> come gruppi elettron-attrattori in questi tipo di materiali. Il problema che si è avuto nella sintesi dei derivati adatti riguarda la formazione di un carbonio sp<sup>3</sup> sulla gabbia o nella molecola che si attacca dopo la funzionalizzazione: esso interromperebbe così la coniugazione della molecola finale. La soluzione messa a punto dopo vari esperimenti utilizza sistemi fluorenilici spiranici, capaci di mantenere la coniugazione tra i due frammenti della molecola (come evidenziano esperimenti di voltammetria ciclica condotti su questi composti).

### Sistemi Accettore-Donatore

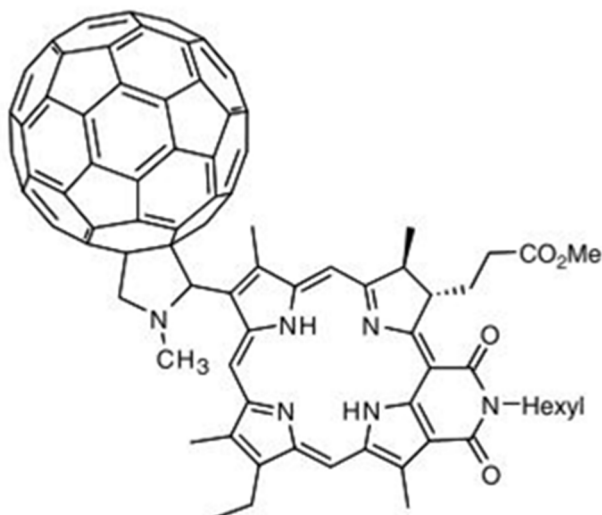
I sistemi più semplici di questo tipo, noti come diadi, possono essere descritti come il risultato dell'unione di due unità, una elettron-donatrice ed una elettron-accettrice, attraverso interazioni covalenti o non covalenti. Questi sistemi possono essere usati in processi fotosintetici artificiali per trasformare la luce in energia chimica: attraverso la foto stimolazione si induce un trasferimento di carica tra le due unità che porta ad uno stato (con un tempo di vita ben definito) a cariche separate in cui si immagazzina l'energia. Questo stato eccitato infatti dovrebbe avere una vita sufficientemente lunga per poter avere la conversione in energia chimica. Proprio per aumentare i tempi di vita il C<sub>60</sub> è stato ampiamente utilizzato come unità elettron-accettrice, non solo per la sua elevata affinità elettronica ma anche per l'elevata delocalizzazione dell'elettrone in un sistema tridimensionale e la piccola energia di riorganizzazione. Oltre a ciò influiscono anche altri fattori, ma tutti possono essere controllati attraverso la scelta di un opportuno spaziatore: a seconda della natura del linker, covalente o non covalente, sia il trasferimento dell'elettrone che la ricombinazione della carica possono avvenire attraverso legame od attraverso lo spazio. Il trasferimento elettronico ha luogo facilmente tra C<sub>60</sub> ed eterocicli che assorbono la luce nello spettro del visibile come le porfirine, le ftalocianine e subftalocianine<sup>23a,b</sup>.

---

<sup>23</sup>

(a) A. de la Escosura, M. V. Martinez-Diaz, J. Barberá, T. Torres, *J. Org. Chem*, **2008**, *73*, 1475-1480

(b) M. A. Fazio, O. P. Lu, D. I. Schuster, *Org. Letter*, **2008**, *10*(21), 4979-4982.



**Figura 1.16** Cicloaddotto pirrolidinico contenente un nucleo porfirinico

---

Esistono anche sistemi donatori-accettori in cui si utilizzano donatori non fotoattivabili come i tetratiafulvaleni o ferrocene. In questo caso è l'unità fullerenica (l'acceptore) che viene eccitata dalla radiazione luminosa a dare il corrispondente stato di singoletto mentre il donatore non assorbe la luce e rimane allo stato fondamentale. Il trasferimento elettronico avviene quindi tra il donatore ed il fullerene allo stato eccitato.

L'obiettivo di tutti questi sistemi è comunque quello di ottenere una distanza ottimale per il sistema a separazione di carica per massimizzarne i tempi di vita.

### Celle Solari

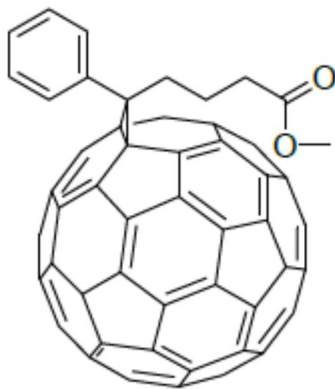
La principale applicazione in cui il  $C_{60}$  ha trovato uso è stata la produzione di celle solari organiche, in particolare le cosiddette celle bulk-heterojunction: è ben noto che molecole organiche contenenti doppi legami coniugati sono in grado di assorbire fotoni e che quanto più è esteso il sistema coniugato e quanto più è estesa la delocalizzazione elettronica, tanto più il gap HOMO-LUMO diminuisce fino ad essere compatibile con l'assorbimento di fotoni nel visibile. Per questo, esse possono essere utilizzate nelle celle solari: queste sono dispositivi in grado di trasformare la radiazione elettromagnetica in corrente elettrica. In linea di principio è possibile costruire dispositivi in grado di funzionare come celle solari utilizzando diversi tipi di materiale e diverse architetture strutturali, anche se sono sempre presenti degli elementi costitutivi indispensabili: almeno un materiale semiconduttore caratterizzato da un gap che garantisca l'assorbimento di fotoni nel visibile e una coppia di elettrodi, dei quali uno semitrasparente, ai quali convogliare i portatori di carica.

Nei materiali organici in cui è presente una grande coniugazione, l'assorbimento di fotoni genera stati eccitati (eccitoni) attraverso il trasferimento di elettroni dall'HOMO al LUMO, ma questo fenomeno non porta necessariamente alla formazione di portatori di carica come nel caso dei materiali semiconduttori inorganici. Perché un eccitone si dissocia, esso deve giungere in prossimità di una giunzione con un altro materiale con caratteristiche elettroniche diverse, in grado di estrarre l'elettrone dalla molecola eccitata creando una coppia buca/elettrone che può così migrare verso gli elettrodi (che forniscono la differenza di potenziale necessaria per generare la coppia), generando corrente. Uno dei tipi di cella realizzati è la cella bistrato: è formata da due strati costituiti da un materiale donatore di elettroni e da un materiale accettore di elettroni posti tra un anodo semitrasparente e un catodo metallico. Uno dei fattori limitanti di questo tipo di cella, però, è rappresentato dalla modesta estensione della superficie di giunzione D/A dove si creano le coppie buca/elettrone.

Sono stati realizzati molte altre varianti della cella descritta, allo scopo di aumentare la superficie di giunzione D/A, una delle più efficienti è la bulk-heterojunction: in questa cella si incrementa la superficie di giunzione D/A rendendola una superficie frattale ad elevata estensione e le migliori efficienze sono state ottenute proprio usando come accettore derivati fullerenici e come donatori polimeri. Il C<sub>60</sub> possiede importanti proprietà elettroniche (quali una bassa energia di riorganizzazione, una elevata affinità elettronica e la capacità di trasportare e stabilizzare la carica) che lo rendono un ottimo candidato per agire come accettore<sup>24</sup> (il più utilizzato tra i derivati è il [6,6+metil estere dell'acido fenil-C61-butirrico] o PCBM), mentre i polimeri donatori sono studiati in modo da trovare il giusto gap energetico tra HOMO e LUMO per ottimizzare la capacità di assorbire la luce e di poter interagire con la parte accettrice.

---

<sup>24</sup> Delgado, J.L.; Bouit, P.-A.; Filippone, S.; Herranz, M.A.; Martín, N., *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 4853.



**Figura 1.17** [6,6+metil estere dell'acido fenil-C61-butyrico] -PCBM-

---

Come se non bastasse sono stati utilizzati anche fullereni endoedrici metallici del tipo  $M_3N@C_{80}$  dove M può essere Sc, Y, Gd, Tb, Dy..., che consentono una regolazione fine degli orbitali LUMO del fullerene.

## 2- Nitrocomposti

### 2.3- Il Gruppo NO<sub>2</sub>

I nitrocomposti sono una classe di composti organici contenenti il gruppo funzionale NO<sub>2</sub>, ampiamente diffusi e molto reattivi. La letteratura su questo tipo di composti è vastissima, in quanto, a causa della loro reattività, possono facilmente rappresentare intermedi sintetici per l'inserimento di molti gruppi funzionali (per esempio il loro impiego per la sintesi di sali di diazonio sui composti aromatici, dai quali si può partire per inserire sulla molecola molti gruppi funzionali). Un altro esempio della loro grande reattività è il loro impiego nella sintesi esplosivi per uso civile (il più famoso dei quali è la TNT, ovvero il trinitrotoluene).

Il gruppo è una forma zwitterionica: infatti, sebbene formalmente non presenti alcuna carica netta, in verità è un dipolo, la cui rappresentazione è riportata nella figura sottostante.

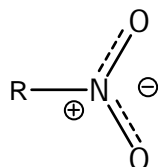
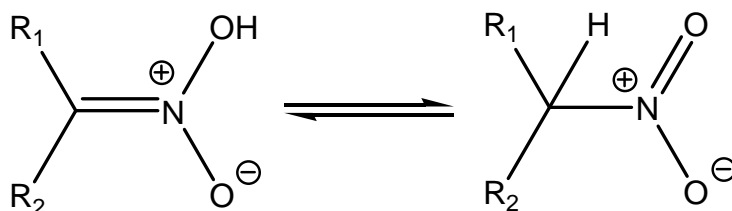


Figura 2.1

Oltre alle sue proprietà redox, il gruppo viene impiegato anche perché presenta una tautomeria simile alla tautomeria cheto-enolica tipica dei composti carbonilici: la tautomeria aci-nitro. I protoni in α al nitro, infatti, sono acidi, in quanto presentano una pKa~16,7 (molto più acidi anche di quelli di un composto carbonilico, che generalmente hanno pKa~26,5) e possono essere quindi strappati da una base forte.



Schema 2.1 Tautomeria aci-nitro

Questa particolare reattività viene utilizzata anche nel campo delle cicloaddizioni, in quanto il dipolo netto (<sup>+</sup>N-O<sup>-</sup>) che si viene a creare, è perfetto per reagire con dipolarofili, quali i legami multipli.

Questo tipo di reazioni (che interessa nello specifico il lavoro di tesi) sono state molto studiate e rappresentano uno dei metodi migliori per la sintesi di anello isossazolinici. Generalmente, per ottenere il prodotto desiderato, e ridurre al

minimo la formazione di prodotti di degradazione, di polimerizzazione o di reazioni parassite (nelle stesse condizioni di reazione, si possono ottenere anche i prodotti di una reazione di Micheal per esempio), queste reazioni vengono fatte avvenire in presenza di un catalizzatore (sali di Cu(II), che riescono a facilitare la cicloaddizione<sup>25</sup>) e di una base forte (i risultati migliori<sup>26</sup> sono stati ottenuti con l'1,4-diazobiciclo(2.2.2)-ottano -DABCO-, che deprotona la posizione  $\alpha$  e favorisce quindi la formazione della specie reattiva, anche se il solvente utilizzato ha una grande influenza sull'andamento di reazione).

Il successivo passo da compiere risulta quindi quello dell'identificazione di una classe di nitrocomposti capace di dare queste reazioni, di facile sintesi e funzionalizzazione (per poter essere capaci di ottenere il maggior numero di gruppi funzionali diversi sull'anello isossazolinico). Con questo scopo sono state studiate diversi tipi di nitrocomposti, ma il maggiore utilizzo in questo campo lo hanno trovato  $\alpha$ -nitroacetammidi e nitroalcani (la cui "forma attivata" in queste reazioni sono i nitril-ossidi).

## 2.4- Perché le $\alpha$ -Nitroacetammidi?

In generale, le ammidi sono una classe di composti molto versatile, in quanto già il numero di sostituzioni presenti sull'azoto ammidico differenzia notevolmente le proprietà delle diverse classi di ammidi. Derivati ammidici vengono utilizzati in moltissimi campi in campo biologico, primo fra tutti in ambito farmaceutico<sup>27</sup>. Il perché del loro largo utilizzo è da ricercarsi nella semplicità con cui possono essere preparate, in quanto tutti i metodi utilizzati permettono l'uso di ammine anche molto diverse nella sintesi senza che si debbano trovare altre strade sintetiche. Come esempio, si può citare il lavoro<sup>28</sup>, in cui si vede come la stessa procedura (che utilizza una molecola come catalizzatore di reazione, in quanto l'amminolisi diretta prevede tempi lunghi di reazione e condizioni nettamente più drastiche) possa portare alla sintesi di ammidi anche a partire da ammine di natura completamente diversa (senza alcuna distinzione tra primarie, secondarie, terziarie, alifatiche o aromatiche).

L'utilizzo di  $\alpha$ -nitroacetammidi come dipoli nelle reazioni di cicloaddizione 1-3 dipolare sul  $C_{60}$  è quindi giustificato dal fatto che sono uno strumento estremamente efficace per poter inserire un qualsiasi tipo di gruppo funzionale sulla molecola. Per esempio, i metodi che sono stati utilizzati nel lavoro di tesi<sup>29,30</sup>, infatti,

---

<sup>25</sup> E. Trogu, F. De Sarlo, F. Machetti, *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, 7940-7948

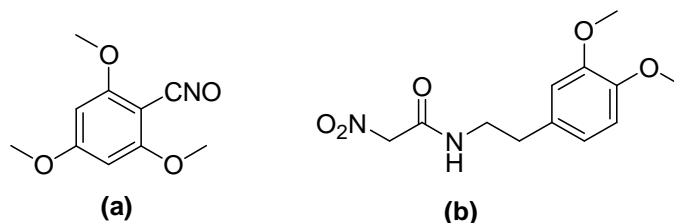
<sup>26</sup> L. Cecchi, F. De Sarlo, F. Machetti, *Chem. Eur. J.*, **2006**, 4852-4860

<sup>27</sup> Negwer, M.; Scharnow, H.-G. In *Organic Chemical Drugs and their Synonyms*, 8th ed, **2001**, 4254

<sup>28</sup> F. Machetti, I. Bucelli, G. Indiani, C. O. Kappe, A. Guarna, *J. Comb. Chem.* **2007**, 9, 454-461

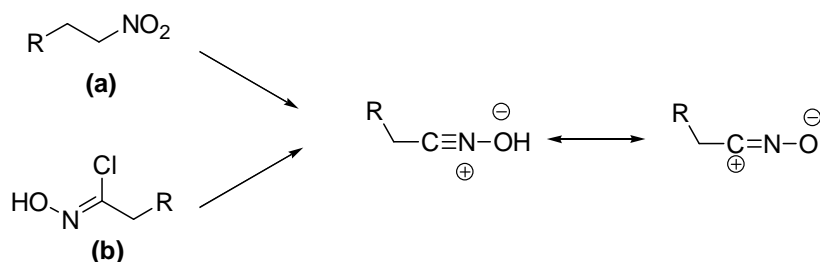
<sup>29</sup> (a) D. P. Sangi, A. G. Correa, *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **2010**, vol. 21, 5, 795 - 799

prevedono condizioni di lavoro standard, con solventi comuni (EtOH, KOH), temperature di reazione accettabili (cioè le temperature di ebollizione dei solventi citati) e reagenti disponibili commercialmente (nitroacetato di metile ed 1,1-bis(metilsulfanil)-2-nitroetene).



**Figura 2.2** 2,4,6-trimetossi-benzonitril ossido(a) e N-(2-(3,4 dimetossi-fenil)-etil)-2-nitroacetammide (5) (b)

L'altra classe di nitrocomposti che viene comunemente utilizzate nelle reazioni di cicloaddizione 1-3- dipolare, sono i nitril-ossidi. Quest'ultimi sono generalmente instabili, che non possono essere conservati in quanto tendono a degradarsi, e che quindi vengono generate in situ per deidrogenazione di nitroalcani<sup>31</sup> o deidroclorinazione di clorossime<sup>1,31,32,33</sup> e fatti reagire subito (in questo caso col C<sub>60</sub>).



**Schema 2.2** Sintesi di nitril-ossidi a partire (a) da un nitroalcano, (b) da una clorossima

Come tempi di reazione i nitril-ossidi sembrano estremamente convenienti rispetto alle  $\alpha$ -nitroacetammidi, in quanto possono dare reazioni di cicloaddizione anche di pochi minuti<sup>31</sup> o comunque di ore negli altri lavori già citati, contro i 5-6 giorni impiegati con la nostra procedura<sup>1</sup>. Però la convenienza si ferma qui. A seconda del metodo di generazione utilizzato, chiaramente, la cicloaddizione avviene in condizioni diverse, però le rese di reazione si attestano sempre sul 20-40% e non vanno oltre al 60% considerando il solo C<sub>60</sub> convertito (i risultati peggiori vengono ottenuti generando il nitril-ossido da un nitro alcano, in quanto a resa). Oltre a ciò,

(b) B. Masereel, R. Ouedraogo, J. M. Dogne, M. H. Antoine, P. Tullio et al., *European Journal of Medicinal Chemistry*, **1997**, vol. 32, 5, 453 - 456

<sup>30</sup> Beckwith, A. L. J. In *The Chemistry of Amides*, Zabicky, J., Ed., Wiley-Interscience: New York, **1970**; 96-109

<sup>31</sup> M. S. Meier, M. Poplawska, *Tetrahedron*, **1996**, Vol. 52, No. 14, 5043-5052

<sup>32</sup> H. Irngartinger, A. Weber, T. Escher, *Liebigs Ann.*, **1996**, 1845-1850

<sup>33</sup> H. E. Ungnade, L. W. Kissinger, *Tetrahedron*, **1963**, 19, Suppl. 1, 143-154

c'è da tener conto della procedura necessaria ad ottenere le specie reagenti. Infatti, se il nitroalcano può non presentare problemi di reperibilità, la sintesi della clorossima non è per niente banale, in quanto richiede di lavorare a basse temperature<sup>32,34,35</sup> e non fornisce rese di reazione molto alte (32%). Quindi, in sostanza, l'alternativa dell'uso di nitril-ossidi può essere valida solo dal punto di vista di tempi di reazione, in quanto entrambe le procedure di sintesi della specie (e quindi dell'addotto finale) presentano problemi in fatto di rese o disponibilità dei reagenti (che quindi riduce la versatilità di tutto il metodo).

Come altra alternativa, sono stati effettuati studi che utilizzano nitroni come dipoli per la cicloaddizione, sintetizzati in situ sempre a partire da nitroalcani<sup>36</sup>: in questo caso la reazione procede a temperatura ambiente, in atmosfera di N<sub>2</sub>, per un tempo che va dalle decine di minuti, alle ore a secondo del nitroalcano di partenza. L'unica pecca della reazione consiste nel dover utilizzare necessariamente un agente sililante per stabilizzare l'anello isossazolidinico (che si forma inizialmente e che viene successivamente ossidato con un trattamento acido), che altrimenti si aprirebbe (formando un'ossima da un lato e lasciando un OH sull'altro)<sup>37</sup>. Ciò fa sì che sia necessaria poi una colonna cromatografica per recuperare il prodotto, metodo che probabilmente contribuisce a dare rese di circa il 50% sul convertito.

---

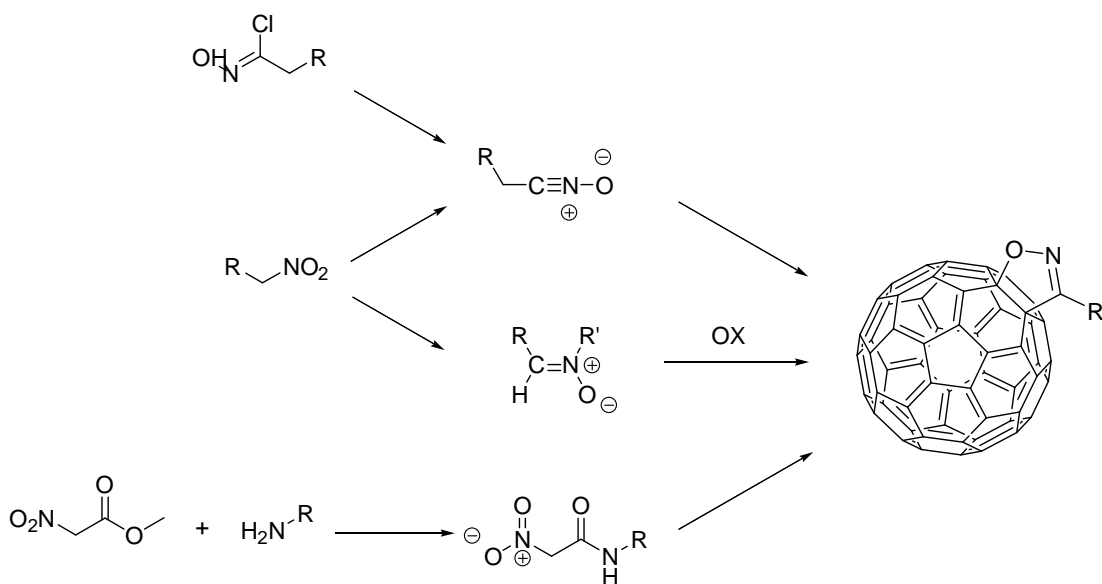
<sup>34</sup> R. Huisgen, M. Christl, *Chem. Ber.*, **1973**, 106, 3291-3311

<sup>35</sup> M. G. Leslie-Smith, R. M. Palton, N. Webb, *Tetrahedron Letters*, **1994**, 9251-9254

<sup>36</sup> M. Ohno, A. Yashiro, S. Eguchi, *Synlett*, **1996**, 815-816

<sup>37</sup> M. Ohno, A. Yashiro, Y. Tsunenishi, S. Eguchi, *Chem. Commun.*, **1999**, 827-828





**Schema 2.3** Possibili preparazioni del cicloaddotto isosazolinico

Quello che infine si può ribadire sul perché dell'utilizzo delle α-nitroacetammidi è che esse rappresentano l'alternativa più semplice e funzionale (anche se non la più veloce) disponibile, in materia di nitrocomposti, per le reazioni di cicloaddizione 1-3 dipolare sul C<sub>60</sub>.

## Descrizione del lavoro

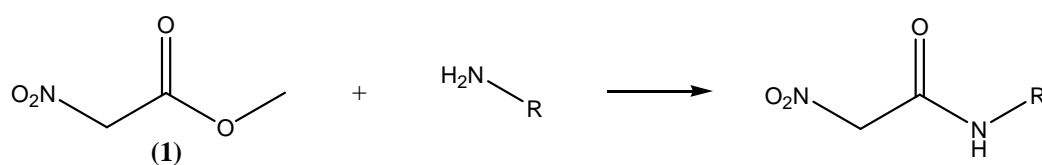
### 3- Sintesi delle $\alpha$ -Nitroacetammidi

Si è già descritto come le  $\alpha$ -nitroacetammidi siano un ottimo dipolo per reazioni di cicloaddizione 1-3 dipolare sul  $C_{60}$ . La prima parte del lavoro di tesi ha, quindi, riguardato la sintesi di  $\alpha$ -nitroacetammide da poter utilizzare in reazioni con il  $C_{60}$ , partendo, chiaramente, da un'ammina. Nel gruppo di ricerca in cui si è svolto il lavoro di tesi, sono stati messi a punto in passato diversi metodi di sintesi di  $\alpha$ -nitroacetammidi funzionalizzate. In questo lavoro in particolare sono stati utilizzati due metodi diversi in base alla nucleofilicità dell'ammina di partenza: **1)** un semplice processo di amminolisi del metil  $\alpha$ -nitroacetato ad opera di ammine alchiliche primarie e secondarie commercialmente disponibili a basso prezzo; **2)** un processo a due stadi da utilizzare con aniline oppure con ammine non commerciali che prevede l'uso di 1,1-bis-metilsulfanil-2-nitro-etene.

Si può quindi notare come utilizzando questi due metodi si possa creare una grande varietà di nitroacetammidi, poiché si può partire da ammine anche molto diverse tra loro (come dimostrano le ammine preparate che contengono al loro interno gruppi come il ferrocene ed il BODIPY). Queste funzionalizzazioni particolari ovviamente rimangono presenti anche sugli addotti col  $C_{60}$  dopo la cicloaddizione.

#### 3.1- Amminolisi

Il metodo diretto, come già detto, tratta di un semplice attacco nucleofilo da parte dell'azoto amminico a un carbossile estereo, con conseguente eliminazione del residuo alcolico<sup>30,38</sup>. Lo schema di reazione generale è il seguente:



**Schema 3.1**

In una provetta sovirel si mescolano a temperatura ambiente il nitroacetato di metile e l'ammina che viene utilizzata come solvente. Successivamente la miscela ottenuta viene lasciata sotto agitazione e riscaldamento. Questa procedura è stata utilizzata molto spesso per ottenere le ammide in oggetto ma le condizioni di reazione variano però da ammina ad ammina e a secondo dei lavori a cui si fa riferimento di possono trovare scelte diverse in fatto di tempi di reazioni,

<sup>38</sup>

(a) E. T. Roe, J. T. Scanlan, D. Swern, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 2215-2218

(b) R. Crossley, A. C. W. Curran, D. G. Hill, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1976**, 977-982

temperature utilizzate e rapporti stechiometrici tra i due reagenti. È, quindi, necessario ottimizzare i tempi e la temperatura di reazione. Un esempio è la reazione di aminolisi tra l'estere nitroacetico e la butilammina. Infatti una procedura<sup>39</sup> prevede un tempo di reazione di 2 giorni, ma lo spettro 1H-NMR riportava ancora la presenza dell'estere: la reazione è stata quindi ripetuta portando il tempo di reazione a 5 giorni. Al termine non era più presente l'estere **1**. Queste reazioni sono generalmente abbastanza pulite (la purificazione, nelle reazioni eseguite, non ha mai richiesto colonne cromatografiche), ma con rese non sempre alte. Nella tabella sottostante si riporta un riassunto delle diverse condizioni di reazione, a secondo dell'ammina utilizzata.

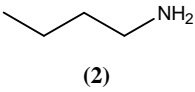
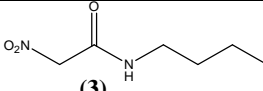
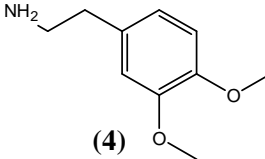
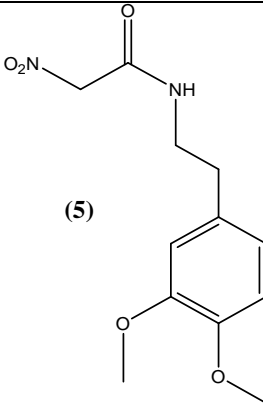
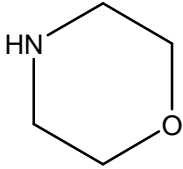
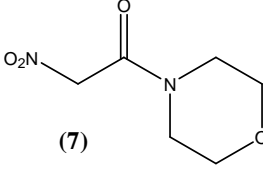
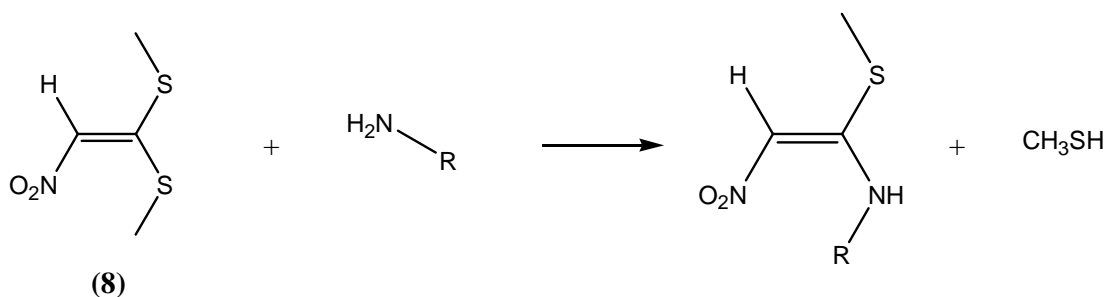
Ammina	Rapp.stech. con 1	Tempo di reazione	Temperatura (K)	Ammidee Rese di reazione
 (2)	26:1	5 giorni	Temp. Amb.	 (3) <b>79%</b>
 (4)	10:1	24 h	333	 (5) <b>68%</b>
 (6)	10:1	2 h sotto N <sub>2</sub>	373	 (7) <b>32%</b>

Tabella 3.1

<sup>39</sup> Luca Cecchi, Tesi di Dottorato, Università di Firenze 2008

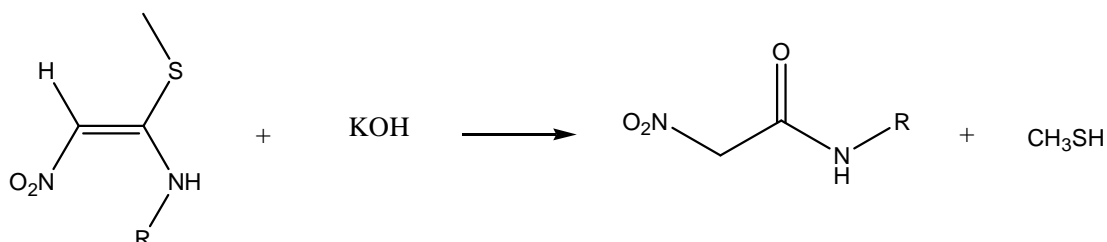
### 3.2- Metodo Indiretto

Utilizzando ammine poco nucleofile non si può ricorrere al metodo già descritto, le rese sarebbero troppo basse, mentre con ammine non commerciali il problema è legato alla disponibilità: non sempre è possibile ottenerne una grande quantità. Quindi per la sintesi di queste ammidi è stata sfruttata una reazione di sostituzione su un nitroetene bisostituito: l'1,1-bis(metilsulfanil)-2-nitroetene **(8)**<sup>29a,b,40</sup>. Lo schema generale di reazione di questo primo step sintetico è riportato di seguito:



**Schema 3.2**

Questo "intermedio" può essere facilmente idrolizzato utilizzando una base forte (in questo caso KOH) per dare la nitroacetammide corrispondente.



**Schema 3.3** Schema generale dell'idrolisi

Le condizioni di reazione di entrambi gli step sono piuttosto blande.

Nel primo step la reazione avviene a refluxo in EtOH sotto N<sub>2</sub> (per evitare eventuali processi ossidativi ad opera dell'ossigeno atmosferico) per circa 45 h. Si è notato come anche in questi casi molto spesso i tempi di reazione siano molto indicativi e come convenga seguire l'andamento via TLC (seguendo la scomparsa del reagente in difetto) o <sup>1</sup>H-NMR (diagnostici per l'identificazione del prodotto sono la comparsa di due singoletti, uno con δ~6,70 ppm, attribuibile all'idrogeno sul doppio legame, e l'altro con δ~2,45 ppm, segnale del tiometile, presenti in tutte le nitroetenammine preparate<sup>41</sup>)

L'idrolisi invece utilizza la stessa soluzione acquosa di KOH come solvente: la reazione avviene a refluxo per un tempo che varia dalle 5 alle 10 h, a secondo

<sup>40</sup> B. Masereel, J. Wouters, L. Pochet, D. Lambert, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1998**, vol. 41, 17, 3239 - 3244

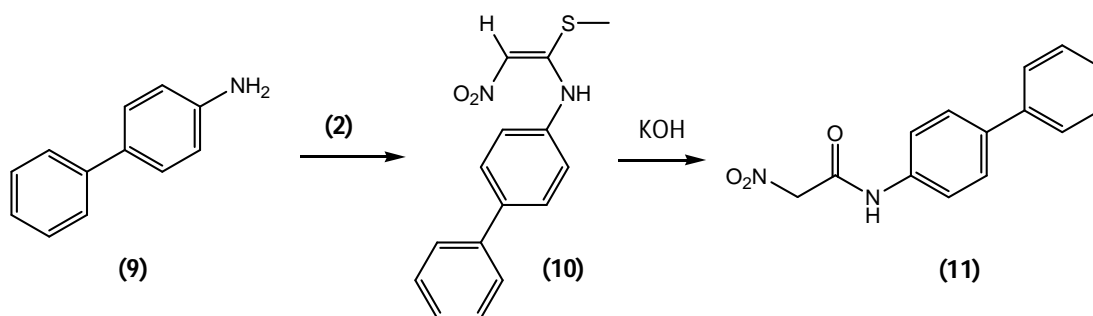
<sup>41</sup> Per un confronto tra ammine e nitroetenammine si può consultare la parte sperimentale.

dell'ammina utilizzata nello step precedente. Anche in questo caso è conveniente seguire l'andamento di reazione via TLC o NMR piuttosto che affidandosi ai tempi: conviene fare un controllo dopo circa 5 h dall'inizio e verificare se è ancora presente il prodotto dello step precedente. Via  $^1\text{H-NMR}$  sono diagnostici la scomparsa del segnale a  $\delta \sim 6,70$  ppm (idrogeno sul doppio legame) e la comparsa di quello a  $\delta \sim 5,30$  ppm (segnale degli idrogeni in  $\alpha$  al gruppo nitro), oltre alla scomparsa del segnale a  $\delta \sim 2,45$  ppm relativo al tiometile.

La prima ammidina preparata con questo metodo è stata la N-[4-(bifenil-il)]-2-nitroacetammide (**11**), a partire dalla bifenil-4-ammina (**9**).

Il primo step della reazione con l'ammina **9** avviene facilmente: la reazione è pulita ed ha buone rese, che aumentano, aumentando il tempo di reazione (17 h = 88%; 48 h = 100%). Il composto **10** è caratterizzato e si identifica facilmente per i suoi singoletti a  $\delta \sim 6,72$  ppm e  $\delta \sim 2,40$  ppm.

Lo step successivo invece ha presentato difficoltà in più: la reazione è stata ripetuta più volte senza successo (con variazioni sulla durata di reazione e quantità di base da utilizzare) in quanto l'ammidina **11** ha problemi di stabilità. Non sono stati eseguiti esami o verifiche approfonditi, però il dato sperimentale che abbiamo ricavato evidenzia come tutte le volte, il grezzo di reazione sia rimasto inutilizzato per diverso tempo (giorni o settimane), anche se allo stato solido. Probabilmente l'ammidina **11** tende a degradarsi col tempo, il calore o l'acidità (in quanto la permanenza di una notte su silice del grezzo ha fatto sì che il giorno dopo il prodotto fosse assente dalla colonna). Infatti quando il grezzo (circa 20 h di reazione) è stato trattato dopo circa 10 giorni (durante i quali è stato conservato in frigo), è stato possibile isolare il prodotto tramite colonna cromatografica in modesta quantità (28 su 714 mg di grezzo, gran parte dei quali, erano del composto **10**); invece quando il prodotto è stato seccato e filtrato subito dopo il termine della reazione (durata circa 6 h), si è ottenuta una resa quantitativa, senza bisogno di utilizzare una colonna. Un'ulteriore modifica rispetto alle condizioni di reazione utilizzate nei precedenti tentativi, riguarda la concentrazione della base: è stata sempre utilizzato KOH 0,1 N (al massimo variando il volume impiegato), mentre nell'ultima reazione ne è stato utilizzato uno a concentrazione superiore (0,3 N). Probabilmente l'attacco necessita di una quantità maggiore di base, per questo utilizzando lo stesso volume con una concentrazione maggiore, si ottengono risultati migliori. Per l'identificazione ci siamo basati sui criteri generali già descritti (a secondo del solvente utilizzato per il tubo NMR il chimica shift degli idrogeni in  $\alpha$  al gruppo nitro varia leggermente, in prima approssimazione il singoletto cade a circa 5,35 ppm).



**Schema 3.4** Procedura sintetica dell'ammina **11**

In seguito a questa prima ammidina abbiamo cercato di realizzarne altre due che però presentassero gruppi funzionali particolari, nello specifico un gruppo donatore di elettroni (un ferrocene) e una sonda fluorescente (un colorante, il BODIPY), in modo poi da studiare le loro interazioni specifiche col  $C_{60}$ . In questi due casi abbiamo utilizzato questo metodo di preparazione in quanto la ammine di partenza non sono commerciali, ma si ottengono per sintesi attraverso vari step di reazione, le cui rese non sempre sono esaltanti.

Per la sintesi della ferrocenilmetilammina (**14**), in questo lavoro, siamo partiti dalla ferrocenecarbossialdeide (**12**), una molecola prodotta commercialmente e quindi facilmente disponibile. L'aldeide **12** è stata, quindi, per prima cosa trasformata nell'ossima corrispondente **13** secondo una procedura nota e riportata in più lavori da altri gruppi<sup>42</sup> (le differenze nei lavori riportati si basano solo sul tipo di base utilizzata nella sintesi ed in parte sul work up eseguito sul grezzo di reazione). La procedura che abbiamo seguito per questo primo passaggio è stata la 3 (b). La reazione non presenta grossi problemi (in EtOH, a refluxo, con idrossilammina cloridrato, anch'essa facilmente disponibile ed NaOH), è pulita e presenta una buona resa (93%). Come alternativa alle reazioni eseguite per la sintesi dell'ammina **17**, è possibile sintetizzare la metil-azide corrispondente, da ridurre poi ad ammina, a partire dal ferrocenilmetil ioduro<sup>43</sup>

La reazione successiva, quindi la riduzione da ossima **13** ad ammina **14**, può essere fatta in diversi modi<sup>42</sup>, che differiscono per il tipo di riducente usato. Noi abbiamo utilizzato la procedura 3(c), che consiste in una riduzione con sodio in alcol 1-butilico sotto atmosfera di  $N_2$ , in quanto la reazione sarebbe dovuta essere molto pulita e con buone rese, nonostante la difficoltà che può esserci a lavorare col sodio metallico. Le condizioni di lavoro, infatti, sono un po' più particolari: bisogna lavorare con vetreria anidra e solvente distillato su sodio per ridurre al minimo la

<sup>42</sup> (a) K. Schlögl, H. Mechtler, *Monatsh. Chem.*, **1996**, 97, 150.

(b) A. Baramee et al., *Bioorg. Med. Chem.* **14**, **2006**, 1294-1302

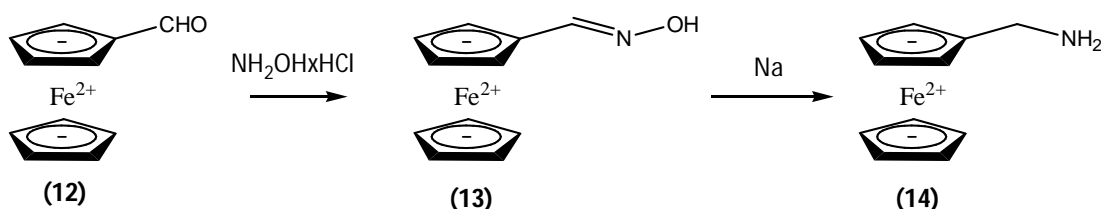
(c) S. Huikai et al., *J. Organometallic Chem.* **655**, **2002**, 182-185

<sup>43</sup>

(a) Boev, V. I., *Zhurnal Obshchei Khimii*, **1978**, vol. 48, p. 1459 - 1465; p. 1594 - 1601

(b) Bublitz, D. E., *Journal of Organometallic Chemistry*, **1970**, vol. 23, p. 225 - 228

presenza di acqua nell'ambiente di reazione. Oltre a ciò la reazione deve essere condotta sotto atmosfera inerte (sia per l'acqua, che per l'ossigeno, che passiva il sodio) e il sodio (da conservare sotto ligroina) va aggiunto ad intervalli regolari nella miscela di reazione, sotto flusso di  $N_2$ , e comunque quando il precedente pezzetto ha finito di reagire. La reazione comunque è pulita, il work up, infatti, non richiede una colonna cromatografica. Rispetto a quanto trovato nella procedura, però, noi abbiamo eseguito un'operazione in più: abbiamo raffreddato, acidificato la miscela di reazione (in modo da poter protonare l'ammina e renderla solubile in acqua) e fatto la prima estrazione con  $Et_2O$ ; a questo punto abbiamo utilizzato la fase acquosa come previsto<sup>44</sup>, ma abbiamo controllato anche la fase organica attraverso un  $^1H$ -NMR. Il nostro prodotto era in parte stato estratto dall'etere, insieme con altre impurezze, ed era quindi necessario recuperarlo. Abbiamo allora aggiunto una base per deprotonare l'ammina, che è stata successivamente estratta con  $CH_2Cl_2$  (non essendo più presente il butanolo, che precedentemente era rimasto in acqua, è possibile ora utilizzare un solvente più estraente per recuperare tutto il prodotto). Il risultato che abbiamo ottenuto, entrambe le volte che è stata ripetuta la reazione, è che la maggior parte del prodotto era rimasta nella fase organica nella prima estrazione fatta. Le rese di reazione sono buone (si è ottenuto un 56% la prima volta ed un 74% la seconda, aumentando la quantità di sodio utilizzato), ma non ottime, quindi non è stato provato un metodo alternativo di riduzione.



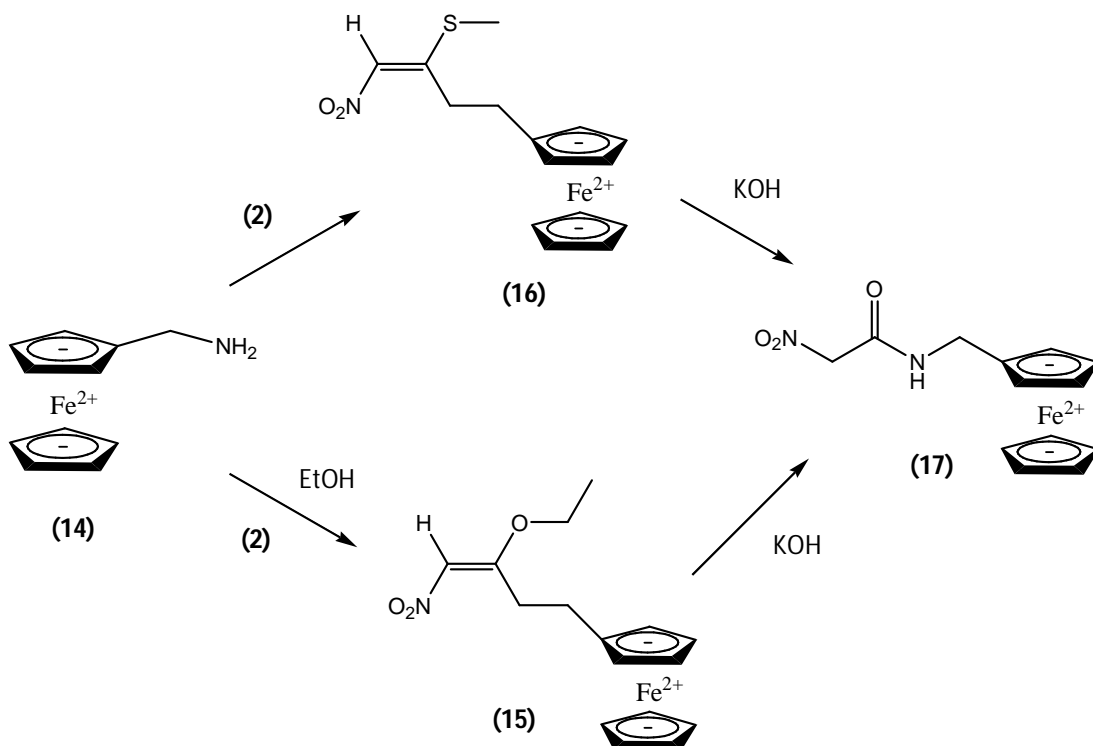
**Schema 3.5** Procedura sintetica dell'ammina **14**

La resa in ammina **14** che abbiamo ottenuto, riferendoci alle moli iniziali di aldeide **12** impiegate, è del 68% nelle condizioni migliori che abbiamo trovato (sono riportate nella parte sperimentale). La caratterizzazione dei composti non è stata eseguita, in quanto noti in letteratura. Abbiamo solo registrato gli spettri  $^1H$ -NMR e  $^{13}C$ -NMR per l'identificazione dei prodotti, riferendoci ai precedenti lavori per i valori di chemical shift<sup>42b</sup>. In particolare per il composto **13** è diagnostico il segnale a  $\delta \sim 8,01$  ppm, singoletto, relativo all'idrogeno sul  $C=N$ , in quanto nel reagente di partenza era presente solo un idrogeno aldeidico oltre a quelli sul ferrocene (che cadono tra 4,50 e 4,10 ppm solitamente). Per l'ammina **14**, invece, si nota come il

<sup>44</sup> Riferirsi alla procedura utilizzata o alla parte sperimentale per il work up completo

singoletto sopracitato non sia più presente, lasciando il posto ad un singoletto a  $\delta \sim 3,55$  ppm del  $\text{CH}_2$  vicino al gruppo  $\text{NH}_2$ .

A questo punto l'ammina **14** può essere utilizzata nella reazione col nitroetene **2** per cercare di produrre l' $\alpha$ -nitroacetammide corrispondente. Per realizzare la reazione con l'ammina **9** si è aggiunta anche  $\text{NEt}_3$  (per mantenere un ambiente basico ed evitarne la protonazione) e il tutto è stato mantenuto a riflusso per 43 h. Abbiamo verificato come la reazione abbia portato a un risultato inatteso, in quanto si è ottenuto come prodotto principale **15** (un prodotto simile non era stato identificato nella reazione fatta in precedenza con l'ammina **9**) invece che **16**: in prima ipotesi si pensava che l'ulteriore sostituzione fosse avvenuta in quanto si era spinto molto la reazione (sempre la reazione precedente con la molecola **9** in prima battuta era stata tenuta per sole 17 h), anche se ulteriori esperimenti hanno lasciato dubbi su l'effettiva veridicità dell'ipotesi (nel ripreparare la reazione con il composto **14**, si è ottenuta sempre la molecola **15** in preponderanza, ma la corrispondente molecola nella reazione del composto **9** non è stato trovato, si è sempre formato solo il composto **10**, anche se con rese migliori). L'unica altra differenza tra le due reazioni oltre al rapporto stechiometrico (con l'ammina **9** si ha un eccesso dell'ammina stessa, in quanto meno costosa, mentre con la **14** si ha un eccesso di **8** per cercare di ottenere la massima quantità di composto **15/16**), è la presenza della  $\text{NEt}_3$ : abbiamo pensato che essa probabilmente, nelle condizioni di reazioni, riesca a deprotonare l'EtOH, in modo da renderlo così un nucleofilo abbastanza forte da poter dare sul doppio legame, una reazione analoga a quella data dalle ammine.



Schema 3.6 Procedura sintetica dell'ammide 17



I picchi diagnostici per l'identificazione sono quelli già descritti, con la sola differenza per il composto **15** in cui al posto del segnale del tiometile a  $\delta \sim 2,40$  ppm, sono presenti un tripletto a  $\delta \sim 1,44$  ppm ed un quadrupletto a  $\delta \sim 4,05$  ppm (che viene parzialmente coperto dai segnali degli idrogeni del ferrocene), relativi al gruppo etossi. La resa della reazione è bassa (è stata provata due volte, ottenendo di resa prima un 22% e poi un 15%), ma ciò può essere imputabile sia alla maggiore complessità del composto **14**, sia alla necessità di purificare le molecole **15** ed **16** tramite colonna cromatografica; comunque entrambe possono essere utilizzate nell'ultimo step di reazione.

L'idrolisi, invece, procede bene (5 h di reazione una prima volta, e circa 10 la seconda, dopo un controllo via TLC alla fine delle prime 5 h), si ottiene subito il prodotto **17** pulito (senza bisogno di ricorrere ad un colonna cromatografica) e con buone rese (fino al 96%). L'identificazione del prodotto si è eseguita con i metodi già descritti.

	Sintesi di <b>13</b>	Sintesi di <b>14</b>	Parziale (in riferimento alle moli iniziali di <b>12</b> )	Sintesi di <b>15/16</b>	Sintesi di <b>17</b>	Totale (in riferimento alle moli iniziali di <b>12</b> )
<b>Resa</b>	93%	74%	68%	22%	96%	14%

**Tabella 3.2** Rese del processo di sintesi dell'ammide **17**

---

L'ultima  $\alpha$ -nitroacetammide che sarebbe dovuta essere prodotta con questo metodo, sarebbe stata quella corrispondente all'1-(difluoroboril)-2-[(Z)-(3,5)-dimetil-2H-pirrol-2-ilidene-(4-amminofenil)metil]-3,5-dimetil-1H-pirrolo (**22**), la N-[4,4-(difluoro)-8-(4-amminofenil)-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-indacene]-2-nitroacetammide (**24**).

La sintesi dell'ammide **24** si realizza a partire da due molecole semplici, il 2,4-dimetilpirrolo (**18**) e la p-nitrobenzaldeide (**19**), e prevede 3 step di reazione per produrre l'ammina **22** e i soliti ultimi 2 step per arrivare all'ammide **24**.

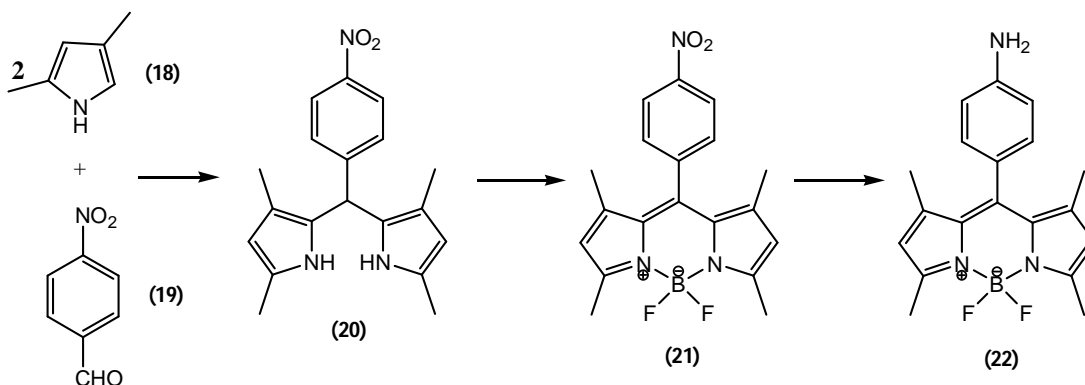
L'ammina **22** (in cui è ben presente il core del BODIPY) può essere realizzata con vari metodi. I più comuni utilizzano le due molecole citate come reagenti e, come ossidante p-cloranile<sup>45a</sup> o DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzochinone)<sup>45b</sup>, per

<sup>45</sup>

(a) E. Maligapse, T. Kumpulainen, N. K. Subbaiyan, M. E. Zandler, H. Lemmetyinen, N. V. Tkachenko, F. D'Souza, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2010**, 12, 7434-7444

(b) Y. Chen, L. Wan, D. Zhang, Y. Bian, J. Jiang, *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2011**, 10, 1030-1038

ottenere il nitrocomposto **21**; la riduzione viene realizzata in un gran numero di modi, anche molto diversi tra loro<sup>45a,46</sup>. Metodi alternativi invece utilizzano fin dall'inizio derivati già ridotti al posto dell'aldeide **19** da far reagire con la molecola **18**, anche se poi le successive reazioni non si discostano molto dalle precedenti<sup>47</sup>.



**Schema 3.7** Procedura sintetica dell'ammina **22**

In base ai reagenti in nostro possesso abbiamo deciso di seguire la procedura 6 (a), almeno per la prima parte, cioè la sintesi del nitrocomposto **21** utilizzando p-cloranile come agente ossidante. Questa procedura non è costituita da una singola reazione ma da un più step sintetici di cui non si isola il prodotto (il grezzo viene utilizzato direttamente nella reazione successiva). Per questo alla fine della sequenza di reazioni si ottiene un prodotto molto sporco, che deve essere purificato su colonna cromatografica, e con bassa resa (20%). La bassa resa di reazione però è giustificata dal fatto che le condizioni di completa assenza di acqua e O<sub>2</sub> dall'ambiente di reazione sono difficili da ottenere (anche il meccanismo di reazione non è dei più banali comunque). Tutti gli step di reazione infatti si devono svolgere a temperatura ambiente (sotto agitazione), in ambiente anidro ed atmosfera inerte (in quanto, comunque, si lavora con un'aldeide) e quindi sia il solvente che la vetreria devono essere preparati in quest'ottica, inoltre tutte le aggiunte dei vari reagenti, devono essere fatte contro un flusso di N<sub>2</sub>, in modo da evitare l'entrata dell'aria nel reattore.

Il primo step di reazione prevede la sintesi del composto **20**, composto che non è caratterizzato in letteratura. Infatti come già detto, il grezzo proveniente dalla reazione (un attacco al carbonile aldeidico sotto catalisi acida) viene solamente neutralizzato ed estratto con NaOH prima di essere utilizzato nello step successivo di reazione. Abbiamo comunque registrato uno spettro <sup>1</sup>H-NMR del composto:

<sup>46</sup> (a) Lu, Hua, Zhang, ShuShu, Liu, HanZhuang, Wang, YanWei, Shen, Zhen et al., *J. Phys. Chem. A.*, **2009**, Vol. 113, No. 51, 14081-14086

(b) A. Cui, X. Peng, J. Fan, X. Chen, Y. Wu, B. Guo, *J. Photochemistry and Photobiology A*, **2007**, 186, 85-92

<sup>47</sup> H. Koutaka, J. Kosuge, N. Fukasaku, T. Hirano, K. Kikuchi, Y. Urano, H. Kojima, T. Nagano, *Chem. Pharm. Bull.*, **2004**, 52(6), 700-703

degno di nota è il singoletto a  $\delta \sim 5,52$  ppm (attribuibile all'idrogeno legato sul carbonio in para al gruppo nitro dell'anello), in quanto, dopo l'ossidazione, questo singoletto non è presente.

Lo step successivo si svolge come il precedente: ambiente anidro ed atmosfera inerte, temperatura ambiente ed agitazione magnetica. Vengono aggiunti al pallone di reazione, nell'ordine p-cloranile (agente ossidante, che ossida il carbonio citato precedentemente),  $\text{NEt}_3$  (per deprotonare l'NH pirrolico) e  $\text{BF}_3 \cdot \text{xOEt}_2$ . Il grezzo di reazione che si ottiene è un solido scuro, che viene ripreso con acqua ed estratto in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; si nota come non tutto il solido si scioglie in acqua o  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : il residuo insolubile può essere allontanato per filtrazione o decantazione, in quanto formato solo da impurezze di reazione. Il grezzo seccato deve essere quindi purificato su silice, in quanto notevolmente sporco (su 4,419 g di grezzo sono stati recuperati solo 383,5 mg di nitrocomposto **21**), ma considerata la quantità da scolonnare conviene utilizzare un imbuto Gooch piuttosto che una colonna per la separazione (in quanto anche una colonna da 5 cm di diametro viene saturata dal troppo carico iniziale), considerando anche che si può eluire con eluente a concentrazione costante (il prodotto voluto, arancio, è l'unico che corre bene nella miscela eluente utilizzata<sup>48</sup>).

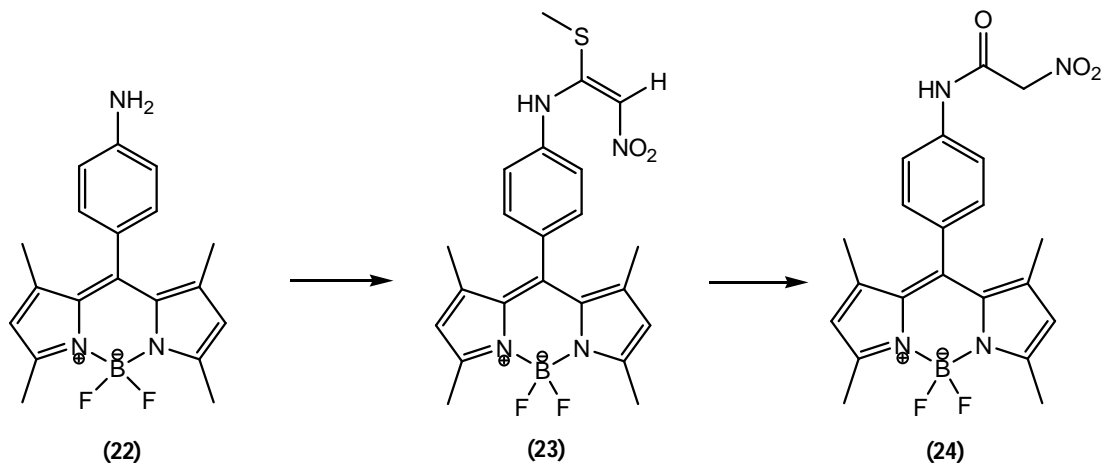
Diagnostici per l'identificazione sono l'assenza del singoletto a  $\delta \sim 5,52$  ppm (presente nel composto **20**) e lo shift verso valori più alti dei segnali relativi agli idrogeni aromatici e ai due idrogeni presenti sui due pirroli.

La successiva reazione, la riduzione del nitro composto **21**, è stata affrontata in più modi diversi<sup>45a,46a,b</sup>, l'importante è il cercare il più possibile di mantenere un'atmosfera inerte all'interno del pallone sia durante che dopo la reazione, in quanto l'ammina **22** si ossida facilmente all'aria. Il primo metodo utilizzato<sup>46b</sup> prevedeva l'utilizzo di idrazina come agente riducente e Pd/C (10%) come catalizzatore di reazione, a caldo (riflusso di EtOH). La reazione prometteva di avere una resa molto alta e di essere molto pulita: dopo 4 h di reazione (il doppio del tempo previsto) i segnali del prodotto che si potevano vedere all'NMR erano molto dubbi, mentre erano ancora netti quelli del reagente di partenza. È stato, quindi, provato un metodo alternativo<sup>45a</sup>, una riduzione classica: Pd/C (5%) come catalizzatore ed atmosfera di  $\text{H}_2$  per una notte. Una TLC il giorno successivo indica la scomparsa del reagente di partenza: viene quindi fatta una filtrazione su celite per eliminare il residuo del catalizzatore ed una colonna cromatografica per isolare il prodotto. Quest'ultimo viene isolato, anche se in modesta quantità (48 mg, pari al 14% di resa). A questo punto si è provato il terzo metodo di riduzione<sup>46a</sup>, impiegando Fe in polvere con HCl, a caldo (riflusso di MeOH), per circa 2 h. Al termine non è più presente prodotto di partenza e quindi il grezzo viene separato su

---

<sup>48</sup> Riferirsi sempre alla parte sperimentale

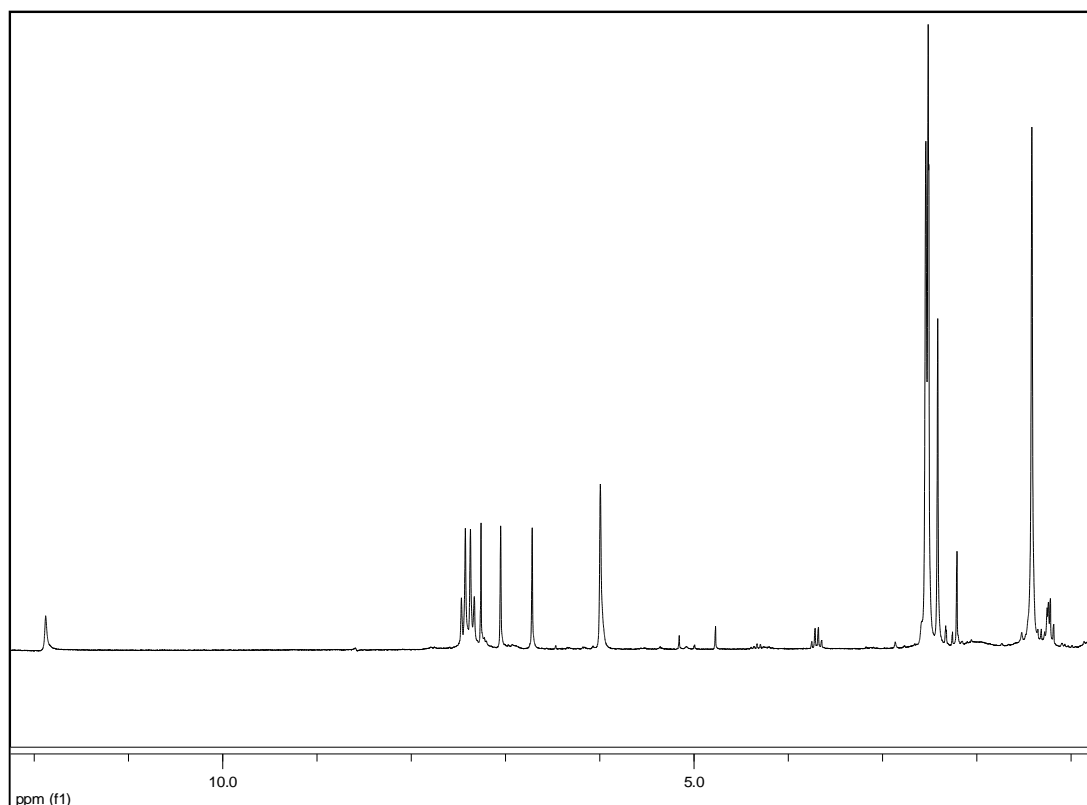
colonna cromatografica, necessaria soprattutto per eliminare i residui della polvere di Fe ed eventuale ferro complessato, in quanto lo spettro  $^1\text{H-NMR}$  evidenzia come il prodotto sia sostanzialmente pulito. Il risultato è una resa del 45%, nettamente migliore delle altre, nonostante un errore operativo.



**Schema 3.8** Procedura sintetica dell'ammide **24**

Diagnostici per l'identificazione del prodotto **22** dal reagente **21** sono i chemical shift dei carboni dell'anello aromatico (riconoscibili perché tipici di un sistema con due sostituenti in para tra loro): nel composto **21** abbiamo come valori  $\delta = 8,15$  e  $7,31$  ppm, mentre nel **22** troviamo  $\delta$  (ppm) =  $7,00$  e  $6,77$  ppm.

Il passo successivo sarebbe stato quello di ottenere "l'addotto" tra l'ammina **22** e il composto **8**. Per problemi di tempo non è stato possibile terminare il progetto sintetico (che prevederebbe anche la sintesi dell'ammide **24**) e ci si è limitati all'ottenimento del grezzo della reazione citata. La reazione è stata svolta con una procedura analoga alle altre (rapporto tra i reagenti **22/8** = 1:1,5, durata complessiva 30 h, bagno termico a  $95^\circ\text{C}$ , agitazione magnetica), con l'unica accortezza di flussare  $\text{N}_2$  nell'ambiente di reazione allo scopo di eliminare ogni traccia di aria. Il grezzo ottenuto, un solido arancio, di cui riportiamo lo spettro  $^1\text{H-NMR}$ , sembra avere un buon grado di purezza, anche le TLC indicano la presenza di 4 o 5 macchie, tra cui il prodotto voluto e il composto **8**.



**Figura 3.1**  $^1\text{H-NMR}$  Molecola **23**

Secondo la nostra interpretazione, diagnostici nell'identificazione del prodotto sono due segnali: il singoletto a  $\delta=7,05$  ppm dell'idrogeno legato direttamente al nitroetene; il segnale a  $\delta=7,40$  ppm, tipico degli idrogeni del sistema aromatico già citato (sistema AA'BB' di ordine superiore), collassato in un unico segnale per la delocalizzazione del doppietto di non legame dell'azoto amminico, sul nitroetene. Lo spettro complessivo è stato interpretato come segue:

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):**  $\delta$  (ppm)= 11,88 (s,1H,NH); 7,40 (m,4H,H Aromatici); 7,05 (s,1H, $\text{NO}_2\text{CH=}$ ); 5,99 (s,2H,H Pirrolici); 2,54-2,51 (m,9H, $\text{SCH}_3$  +  $\text{CH}_3$  Pirrolici adiacenti all'azoto); 1,41 (s,6H, $\text{CH}_3$  Pirrolici restanti).

#### 4- Cicloaddizioni 1-3 dipolari: sintesi dei cicloaddotti del C<sub>60</sub>

A questo punto, sintetizzati i dipoli adatti, bisognava riuscire a legarli sul C<sub>60</sub>. In letteratura sono riportate, come già detto, numerose procedure sintetiche per la formazione di cicloaddotti diversi col C<sub>60</sub>, in quanto dopo che si sono capite le potenzialità della molecola c'è stata una sorta di "corsa alla funzionalizzazione". Tra i più importanti cicloaddotti realizzati ci sono le fulleroisossazoline, in quanto sono facilmente sintetizzabili e permettono di ottenere un'ampia gamma di funzionalizzazioni sul C<sub>60</sub>. La letteratura riguardante anche solo le fulleroisossazoline è molto variegata e sono descritti molti metodi diversi di sintesi<sup>49</sup>. Nel gruppo dove si è svolto il lavoro di tesi, però, si utilizza un altro metodo di cicloaddizione, che si basa sull'utilizzo delle  $\alpha$ -nitroacetammidi, secondo una procedura che è stata sviluppata sulla base dei lavori fatti sull'impiego di  $\alpha$ -nitroacetatoesteri come reagente per la cicloaddizione<sup>1</sup>. Gli studi che ne sono seguiti sono stati volti allo sviluppo di un metodo ottimale per l'impiego delle  $\alpha$ -nitroacetammidi e alla ricerca di aumentare le rese di reazione (come per esempio impiegare come solvente di reazione l'1-Cl-naftalene, in cui il C<sub>60</sub> presenta la massima solubilità, in modo che si abbia quanto più substrato disponibile per l'attacco che voglia realizzare). La reazione è una cicloaddizione 1-3 dipolare su doppio legame (dipolarofilo), infatti possono dare prodotti di cicloaddizione anche molte olefine elettrone-povere, in cui il legame coinvolto nel caso del C<sub>60</sub>, come già detto, è il [6-6].

In questo lavoro si è cercato di confermare i risultati ottenuti su cicloaddotti già caratterizzati più volte e di verificare il comportamento del C<sub>60</sub> in relazione all'addizione con nuovi tipi di  $\alpha$ -nitroacetammidi (una terziaria, una contenente un gruppo elettrondonatore ed una contenente un gruppo fluorescente).

La procedura utilizzata prevede di utilizzare rapporti stechiometrici molto precisi tra reagenti (C<sub>60</sub> e  $\alpha$ -nitroacetammide) e catalizzatori (N-metilpiperidina, rame acetato), in 1 mL di solvente (1-Cl-naftalene) per 5-6 giorni ad una temperatura di 60°C (con temperature più alte è stato notato come si abbassa notevolmente il tempo di reazione, ma si induce anche una facile degradazione termica dei prodotti voluti). Lo schema generale di reazione è il seguente:

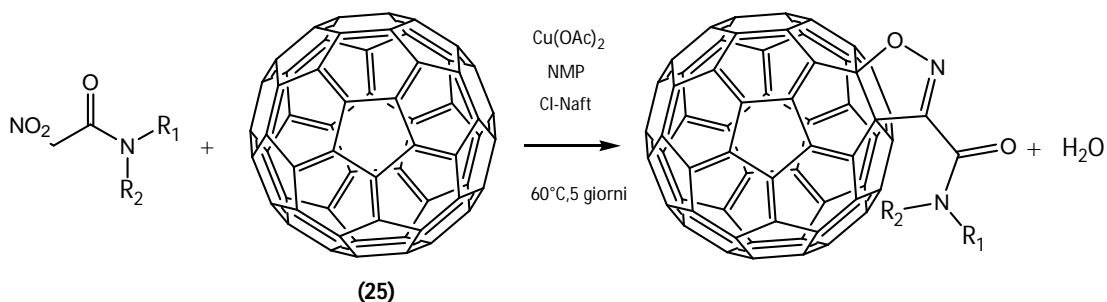
---

<sup>49</sup>

(a) -nitroalcani- M. Ohno, A. Yashiro, S. Egushi, *Synlett*, **1996**, 815-816 (bibl. 36)

(b) -nitrilossidi- T. Da Ros, M. Prato, F. Novello, M. Maggini, M. De Amici, C. De Micheli, *Chem. Commun.*, **1997**, 59-60

(c) -ossime aromatiche- H. Irngartinger, T. Escher, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 10753-10760



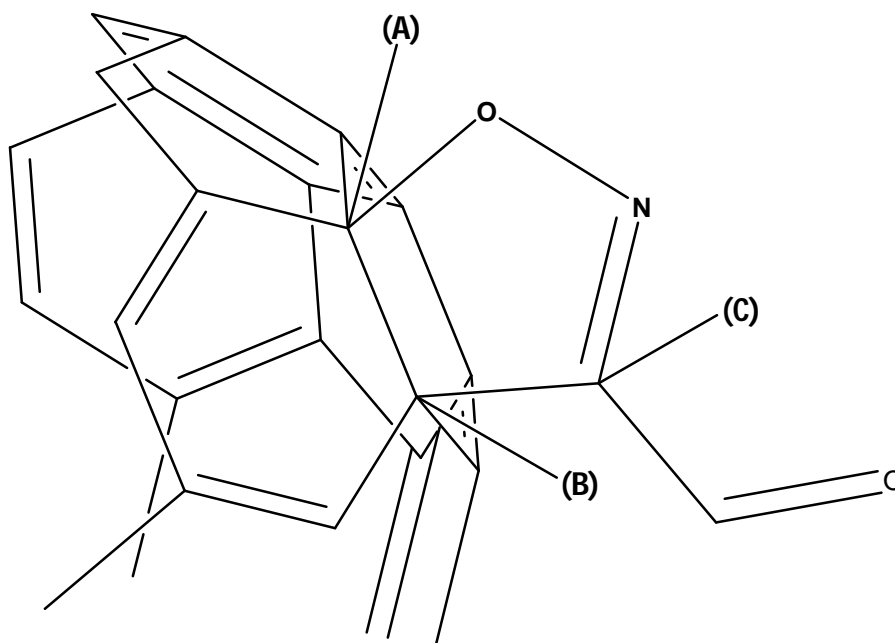
**Schema 4.1**

La reazione ha rese variabili, comunque non basse, nonostante sia necessario purificare il prodotto su colonna cromatografica per allontanare il solvente in eccesso ed il C<sub>60</sub> non reagito (oltre ad eventuali impurezze). In particolare il "setup" ottimale trovato per eseguirla è stato un inizio con solo Et.Pe., in modo da allontanare tutto l'1-Cl-naftalene, per poi passare ad un Et.Pe./Tol. 3:1 per eliminare tutto il C<sub>60</sub> non reagito (che deve però essere recuperato e quantificato); inoltre per la colonna è importante utilizzare Et.Pe., ma soprattutto Tol. distillati, in quanto l'eventuale presenza di impurezze (come per esempio gli ftalati). È stata notata la tendenza che ha il C<sub>60</sub> di dare cicloaddizioni multiple: in più reazioni è stato infatti possibile isolare i poliaddotti dalla colonna cromatografica. La loro identificazione è stata eseguita tramite spettroscopia di massa ESI.

La caratterizzazione degli addotti è stata eseguita principalmente tramite NMR (<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C) e spettroscopia di massa, anche se sono stati acquisiti anche spettri IR ed analisi elementari come conferme definitive.

Negli spettri <sup>1</sup>H-NMR dei prodotti c'è solo un segno che è possibile identificare per sapere se è avvenuta la cicloaddizione: la scomparsa del segnale a δ~5,30 ppm relativo ai 2 idrogeni in α al gruppo nitro, che vengono eliminati come acqua durante la reazione. Sono possibili comunque anche variazioni notevoli dei chemicalshift degli altri protoni della molecola, specialmente con ammidi ingombrate, ma ciò è legato alla natura della molecola stessa.

Attraverso i <sup>13</sup>C-NMR otteniamo notevoli informazioni in più, sia per identificare la molecola, sia per la sua caratterizzazione. Infatti abbiamo notato come i segnali relativi all'anello isossazolinico, ai restanti 58 carboni del fullerene e al C=O abbiano un chemicalshift abbastanza caratteristico, anche cambiando notevolmente le ammidi legate. In particolare possiamo trovare il C=O a δ~158,8 ppm, il C A dell'anello isossazolinico a δ~105,6 ppm e il B a δ~76,5 ppm (riferirsi alla figura sottostante), mentre il C non possiamo identificarlo in questo modo in quanto cade nella "regione" dei restanti carboni fullerenici, cioè tra δ~148,5 ppm e δ~136,3 ppm (per identificarlo dovremmo fare confronti tra un addotto di questi tipo ed uno simile ma con un eteroatomo legato direttamente sul carbonio C).



**Figura 4.1** Assegnazione dei carboni sull'anello isossazolinico dell'addotto

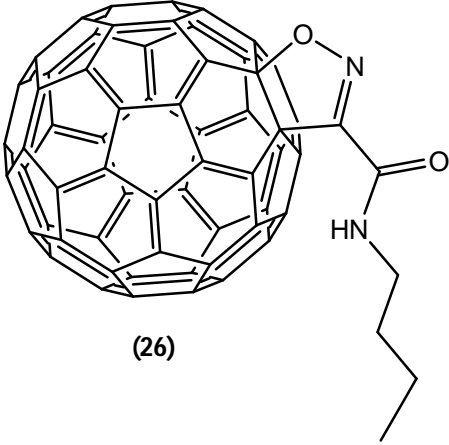
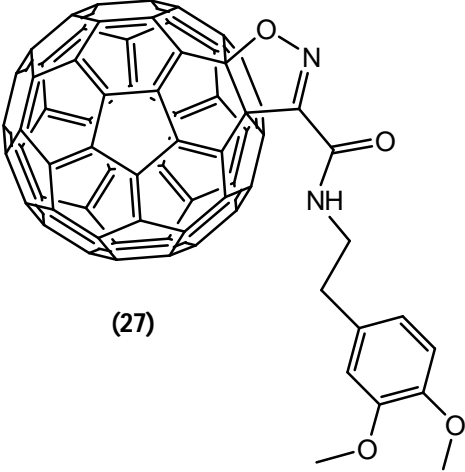
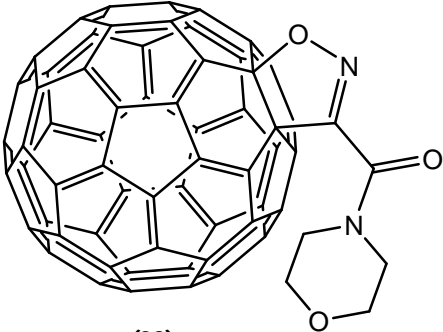
---

Negli spettri ESI, i picchi molecolari dei vari addotti (che generalmente si vedono in negativo) sono facilmente riconoscibili in quanto la loro frammentazione generalmente porta o al poliaddotto inferiore o alla formazione di un picco con  $m/z= 720$ , cioè quello del solo  $C_{60}$ .

Un riassunto generale delle sintesi effettuate sul  $C_{60}$  è riportato nella tabella seguente (per le reazioni delle ammidi **3**, **5** e **7** sono sempre stati impiegati circa 50 mg di  $C_{60}$ , mentre per la sintesi dell'addotto **29**, ne sono stati impiegati 72,2).



Descrizione del lavoro

Ammide di partenza	mg ottenuti	Resa %	mg di C <sub>60</sub> recuperati	Resa sul convertito
3	27,6	46,4%	17,8	 <p>(26)</p> <p>71,2%</p>
5	38,0	56,7%	13,0	 <p>(27)</p> <p>76,0%</p>
7	10,2	16,4%	42,7	 <p>(28)</p> <p>100%</p>

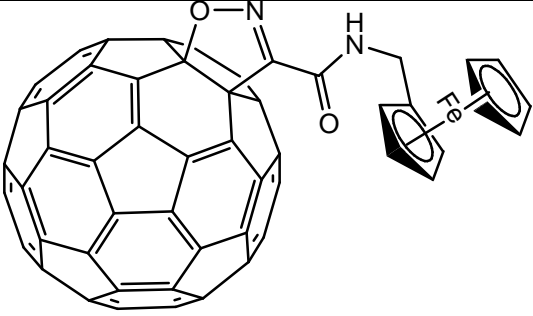
17	0	0%	47,0	 <p>(29)</p> <p>0%</p>
----	---	----	------	--

Tabella 4.1

La sintesi dei cicloaddotti **26** e **27** procede bene, quasi tutto il  $C_{60}$  impiegato reagisce e si ottengono rese di reazione abbastanza buone anche senza considerare il reagente recuperato.

Per quanto riguarda gli addotti **28** e **29**, invece, sembra che ci sia qualche problema in più, infatti, nel caso dell'ammide **7**, nonostante la resa considerando solo il  $C_{60}$  convertito sia il massimo possibile, si vede come solo il 17% del fullerene impiegato reagisca, mentre con l'ammide **17**, ne reagisce solo il 35% ed oltretutto non si forma nemmeno l'addotto (o meglio, non è stato possibile isolarlo): sono stati fatti spettri  $^1H$ -NMR,  $^{13}C$ -NMR ed ESI su tutte le frazioni contenenti macchie diverse, isolate, ma nonostante la verifica che il core del ferrocene fosse presente in molte di esse, non è stato possibile trovare un gruppo di frazioni in cui tutti e tre i metodi di riconoscimento concordassero sul fatto che fossero presenti sia fullerene che ferrocene; è stato successivamente controllato anche il gruppo di frazioni che avrebbe dovuto contenere solo il  $C_{60}$  recuperato (pensando che l'addotto fosse abbastanza apolare da uscire di colonna insieme al fullerene), ma in questo caso l' $^1H$ -NMR non ha mostrato la presenza dei segnali tipici del ferrocene ( $\delta$ ~ tra 4,50 e 4,10 ppm). Probabilmente in entrambi i casi, un ruolo essenziale nella difficoltà di reazione è imputabile all'ingombro del residuo amminico presente: sia con l'ammina **2** che con la **4** è presente una catena di atomi di carbonio abbastanza lunga da garantire una certa flessibilità al residuo, che quindi non ostacola l'addizione; nel caso della morfolina (**6**), il sistema ciclico presente è abbastanza rigido (infatti anche i segnali dei suoi protoni all' $^1H$ -NMR, come già detto, presentano dei valori di chemicalshift particolari, che fanno pensare che il sistema non sia molto libero di ruotare), mentre nella ferrocenilmetilammina (**17**) probabilmente il solo metile a ponte tra il CONH e il ferrocene, non basta a renderlo abbastanza mobile. Dovranno essere fatti ulteriori esperimenti con composti simili per capire quale possa essere stato il problema in queste reazioni.

## 5- Conclusioni e Sviluppi Futuri

La chimica che ha per protagonista il  $C_{60}$  è ormai ampia e variegata. Il lavoro di tesi svolto può essere uno spunto per realizzare nuovi cicloaddotti con funzionalizzazioni particolari. In letteratura esistono lavori che riportano la sintesi di cicloaddotti con gruppi funzionali simili a quelli realizzati in questo lavoro; stessa cosa dicasi per le bifunionalizzazioni dell'anello (quindi l'introduzione di più gruppi funzionali specifici sul  $C_{60}$ ).

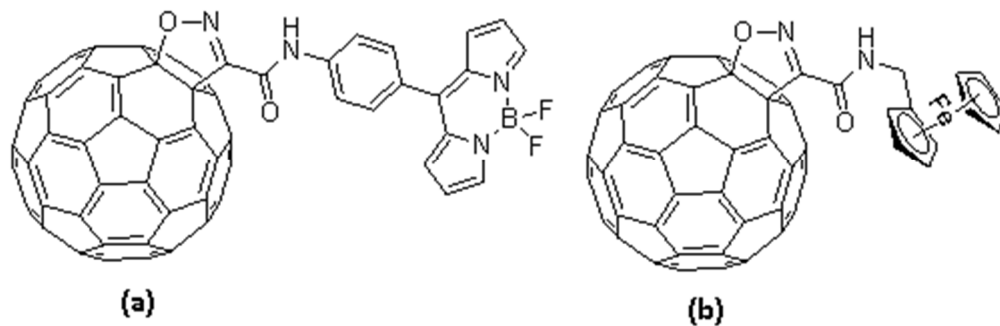
Quello che abbiamo fatto è stato, in prima battuta, confermare la validità della procedura utilizzata per la reazione di cicloaddizione sul  $C_{60}$ , come metodo funzionale per la preparazione di cicloaddotti del  $C_{60}$  (attraverso i risultati raccolti con le reazioni delle ammidi **3** e **5**).

Successivamente abbiamo cercato di realizzare  $\alpha$ -nitroacetammidi contenenti anche gruppi complessi con i metodi di sintesi che già erano stati messi a punto: i risultati (sia i finali, per l'ammina **14** che i parziali per la **22**) evidenziano come sia possibile ottenere facilmente i prodotti voluti, anche se le rese di reazione in queste sintesi non sono state esaltanti. Da questo punto di vista quello che si può fare è provare: cercare di ottenere risultati migliori cambiando le ammine di partenza (mantenendo ovviamente il core che interessa, in questo caso il ferrocene o il BODIPY), o cercare condizioni di reazione ottimali per questo tipo di ammine (per esempio capire come la  $NEt_3$  influisca sulla reazione e se possa essere conveniente aggiungerla *di routine* in questo tipo di reazioni). Come obiettivo a breve termine, oltretutto, bisogna portare a termine la sequenza di reazioni che porterebbero all'ottenimento dell'ammide **24**, anche se il grezzo del primo step (del metodo indiretto) sembra di ottimo auspicio.

Sulla sintesi dei nuovi addotti è stato notato come la procedura possa ancora ritenersi valida, in quanto i problemi riscontrati sembrano essere legati più ad interazioni molecolari, che a solubilità, catalisi o condizioni di reazione. Quello che si può fare in questo senso può essere, allora, cercare di sintetizzare nuove ammine (su cui poter utilizzare uno dei due metodi) che contengano lo stesso core che interessa e utilizzarle nella procedura già sperimentata, in modo da poter fare un confronto tra i risultati ottenuti e selezionare il miglior tipo di ammine per questa reazione. In particolare può essere interessante sviluppare l'impiego di  $\alpha$ -nitroacetammidi secondarie, in quanto potrebbe essere possibile ottenere con una sola reazione, una bifunionalizzazione del  $C_{60}$  (ciò potrebbe portare soprattutto a sistemi a trasferimento di carica, od energia, interessanti, in quanto si potrebbero ottenere derivati con più gruppi di questo tipo).

Come ultima cosa è necessario studiare le caratteristiche elettroniche di questi sistemi con gruppi elettrondonatori o sonde fluorescenti, confrontandole con quelle

dei reagenti di partenza, in modo da poter ricavare uno schema delle interazioni intramolecolari che si creano. Per questo è ovviamente necessario concludere questo lavoro di tesi, riuscendo a sintetizzare gli addotti delle ammidi **17** e **24**.



**Figura 5.1**      *Cicloaddotti delle ammine **24** (a) e **17** (b)*

---

## Parte Sperimentale

### 6- Reagenti e Strumenti

I reagenti utilizzati, di cui non è riportata la sintesi, sono commercialmente disponibili (Aldrich, Fluka) e, se non specificato, sono stati impiegati senza ulteriore purificazione.

I valori di R<sub>f</sub> intendono riferiti a TLC su lastre di alluminio di gel di silice di spessore 0,25 mm (Merck F254).

Gli spettri NMR sono stati acquisiti con una strumentazione Varian Gemini 200 MHz, 300 MHz, 400MHz, utilizzando CDCl<sub>3</sub> come solvente (ove non indicato). I valori di chemicalshift sono espressi in  $\delta$  (ppm), utilizzando come riferimento tetrametilsilano (TMS). Le notazioni s, d, t, dd, pt, pq, pqu, psest, m, bs sono riferite alla molteplicità del segnale e indicano rispettivamente: singoletto, doppietto, tripletto, doppietto di doppietti, pseudotripletto, pseudoquartetto, pseudoquintetto, pseudosestetto, multipletto e segnale allargato (broadsignal).

Gli spettri IR sono stati registrati con uno spettrofotometro Pekin-Elmer FT-IR 881. Le frequenze di assorbimento sono espresse in numero d'onda  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>). Le notazioni w, m, s, sono riferite all'intensità della banda e indicano rispettivamente debole (weak), media (medium) e forte (strong).

Le spettrometrie di massa sono state eseguite con uno strumento Shimadzu GC-MS-QP5050A mediante iniezione diretta (EI 70 EV) per i composti a peso molecolare inferiore a 800 g/mol, mentre per composti a peso molecolare superiore le analisi sono state eseguite utilizzando la tecnologia ESI con uno strumento ThermoScientific LCQ-FLEET mediante infusioni con metanolo. In entrambi i casi, le intensità dei picchi sono riportate in percentuale relativa al valore di m/z (massa/carica) che presenta il picco più intenso.

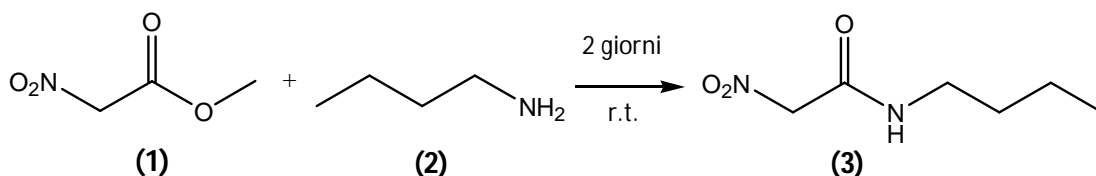
Le analisi elementari sono state eseguite con un analizzatore Perkin-Elmer 240.

## **7- Acronimi Utilizzati**

AcOEt:	Acetato di etile
BF <sub>3</sub> xOEt <sub>2</sub> :	Trifloruro di boro eterato
C <sub>60</sub> :	Fullerene
Cl-Naft:	1-Cloro-naftalene
CS <sub>2</sub> :	Disolfuro di carbonio
Cu(OAc) <sub>2</sub> :	Rame acetato
Es:	Esano
Et <sub>2</sub> O:	Dietil etere
EtOH:	Etanolo
Et.Pe.:	Etere di petrolio
f.acq.:	fase acquosa
f.org.:	fase organica
MeOH:	Metanolo
N <sub>2</sub> :	Azoto
NMP:	N-Metilpiperidina
p-cloranile:	Tetracloro-1,4-benzochinone
Pd/C(5%):	Polvere di palladio e carbonio al 5% in peso di palladio
ref:	Riflusso
r.t.:	Temperatura ambiente (Room temperature)
THF:	Tetraidrofurano
TFA:	Acido trifluoroacetico
Tol:	Toluene

## 8- Sintesi Effettuate

### - Sintesi della N-butil-2-nitroacetammide (3)<sup>39</sup>



**Schema 8.1**

In un tubo pirex al nitroacetato di metile (0,547 g, 4,24 mmol, 0,39 mL) viene aggiunta la butilammina (7,970 g, 108,97 mmol, 10,80 mL). La miscela viene tenuta sotto agitazione magnetica a r.t. per 5 giorni.

Al termine dei 5 giorni la soluzione (gialla) viene posta sotto vuoto al rotavapor per eliminare l'eccesso di ammina per 10 minuti. Raffreddando si nota la presenza di un precipitato giallo-bianco. La miscela viene acidificata con HCl (4M) fino a circa pH=2. Le due fasi che si formano vengono trasferite in un imbuto separatore e la f.org. viene estratta con AcOEt (4x10mL). Le f.org. riunite vengono anidificate con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrate su cotone (eseguendo dei lavaggi con AcOEt) e concentrate sotto vuoto al rotavapor. Si ottiene un olio giallo la cui l'analisi spettroscopica conferma essere il prodotto desiderato (con una piccola impurezza di acqua).

**Quantità Ottenuta:** 540,7 mg

**Resa:** 79,6%

**IR (cm<sup>-1</sup>, CDCl<sub>3</sub>):** 3482 (N-H stretching); 2987, 2956, 2939 (-C-H stretching); 1685 (C=O stretching); 1578 (NO<sub>2</sub> stretching).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ (ppm)= 6,47(s,NH); 5,09(s,2H,CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>); 3,34(pq,2H,NHCH<sub>2</sub>); 1,60-1,30(m,4H,CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 0,94(t,3H,CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ (ppm)= 160,8 (CO); 77,9 (CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>); 40,1 (CH<sub>2</sub>NH); 31,1 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 20,1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 13,7 (CH<sub>3</sub>).

**Massa (EI):**  $m/z$  (%) (+) = 160 (1) [ $M^+$ ], 100 (21) [ $CONHCH_2CH_2CH_2CH_3$ ], 88 (6) [ $NO_2CH_2CO$ ], 72 (55) [ $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$ ], 30 (100).

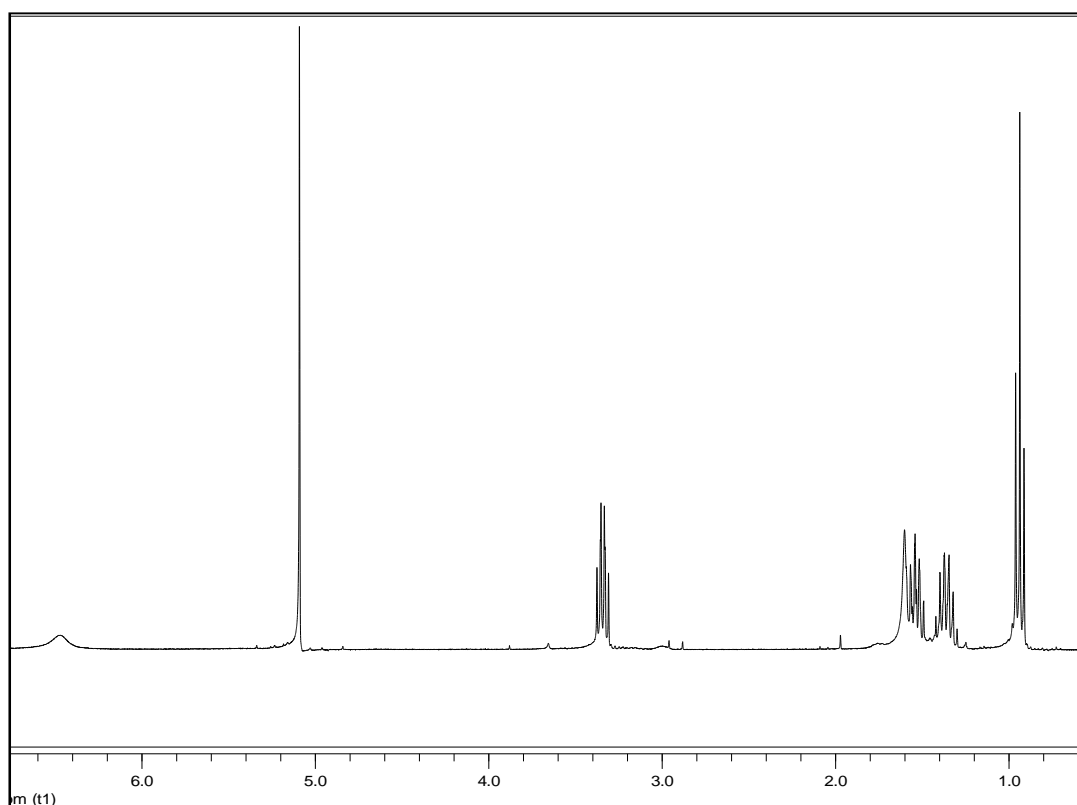
**Analisi Elementare:**

Calcolato      **C**=44,99% **H**=7,55% **N**=17,49%

Trovato        **C**=48,57% **H**=8,52% **N**=17,50%

**Peso Molecolare:** 160,19 g/mol

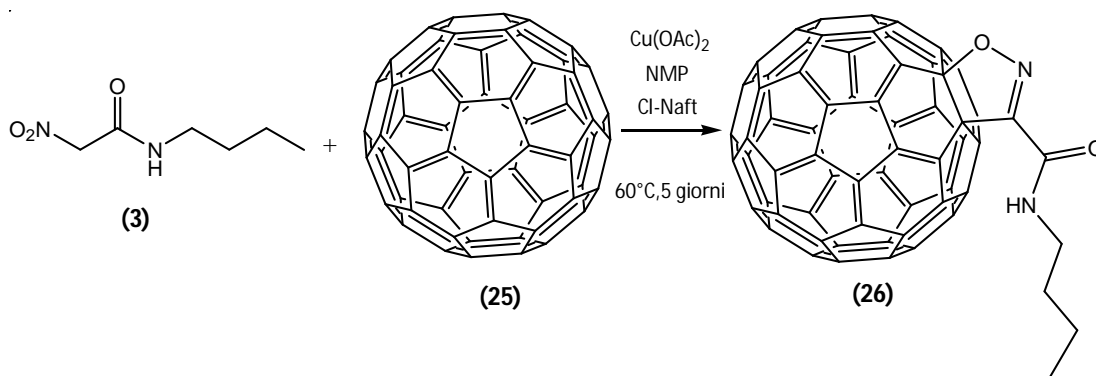
**Formula Bruta:**  $C_6H_{12}N_2O_3$



**Figura 8.1**  $^1H$ -NMR N-butil-2-nitroacetamide



- Sintesi del cicloaddotto tra C<sub>60</sub> e N-butil-2-nitroacetamide (26)1



Schema 8.2

In un tubo pirex, al C<sub>60</sub> (50,2 mg, 0,070 mmol), vengono aggiunti N-butil-2-nitroacetamide (27,6 mg, 0,1725 mmol), NMP (0,9 mg, 9,07x10<sup>-3</sup> mmol, 0,9 μL), Cu(OAc)<sub>2</sub> (0,7 mg, 3,85x10<sup>-3</sup> mmol) ed 1 mL di Cl-Naft come solvente. La miscela viene tenuta sotto agitazione magnetica a 60°C per 5 giorni.

La sospensione nera che si forma si separa per via cromatografica con una colonna cromatografica di tipo Flash con eluente in gradiente di polarità, utilizzando Tol ed Et.Pe. distillati (Et.Pe. 100% -per eliminare il solvente- ->Tol./Et.Pe. 1:3 -per eliminare il C<sub>60</sub>- -> 1:1 -> 2:1 ->Tol. 100% ->AcOEt/Tol. 1:3 -> 1:1). Si ottiene così il prodotto puro, un solido marrone e il bisaddotto della cicloaddizione (21,9 mg, m/z=1004), un solido marrone scuro.

**Quantità Ottenuta(monoaddotto):** 27,6 mg

**Resa:** 46,4%

**C<sub>60</sub> recuperato:** 17,8 mg

**Resa sul convertito:** 71,2%

**Rf in Et.Pe./AcOEt 1:1=** 0,45 (macchia scura)

**IR (cm<sup>-1</sup>, CDCl<sub>3</sub>):** 3400 (N-H stretching); 2961-2932 (-C-H stretching); 1718 (C=O stretching); 1534 (C=N stretching).

**<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>+ CS<sub>2</sub>, 200 MHz):** δ (ppm)=3,54 (pq,2H,CH<sub>2</sub>NH); 1,74 (pqu,2H,CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1,53 (psest,2H,CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH); 1,06 (pt,3H,CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>+ CS<sub>2</sub>, 100 MHz):** δ (ppm)= 158,7 (s,C=O); 148,5; 147,3; 147,2; 146,2; 146,3; 146,0; 145,98; 145,7; 145,4; 145,2; 145,19; 144,6; 144,3; 144,2; 144,1; 143,1; 142,9; 142,8; 142,7; 142,6; 142,5; 142,4; 142,2; 141,8; 140,4; 140,2; 137,1; 136,3 (s,61C,C Fullerene+N=C-C=O); 105,6 (s,C-O-N=); 76,0 (s,C-N=); 39,7 (t,NHCH<sub>2</sub>); 31,7 (t,NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 30,8 (t,CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 13,9 (q,CH<sub>3</sub>).

**Massa (ESI) Monoaddotto:** *m/z* (%) (-)= 927 (10) [M+65]<sup>-</sup>, 862 (100) [M].

**Bisaddotto:** *m/z* (%) (-)= 1004 (100) [M], 284 (9).

**Analisi Elementare:**

Calcolato      **C=91,88% H=1,17% O=3,70% N=3,25%**

Trovato        **C=80,66% H=2,46% N=2,38%**

**Peso Molecolare:** 862,80 g/mol

**Formula Bruta:** C<sub>66</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>

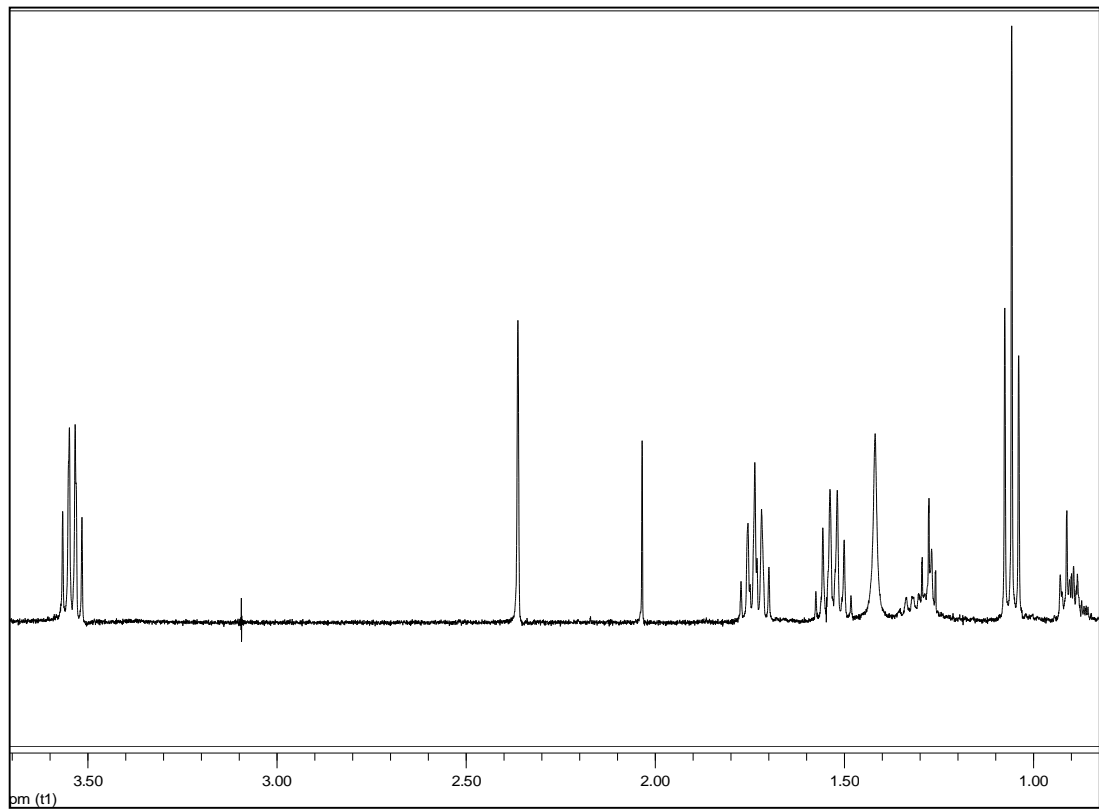


Figura 8.2  $^1\text{H-NMR}$  Monoaddotto

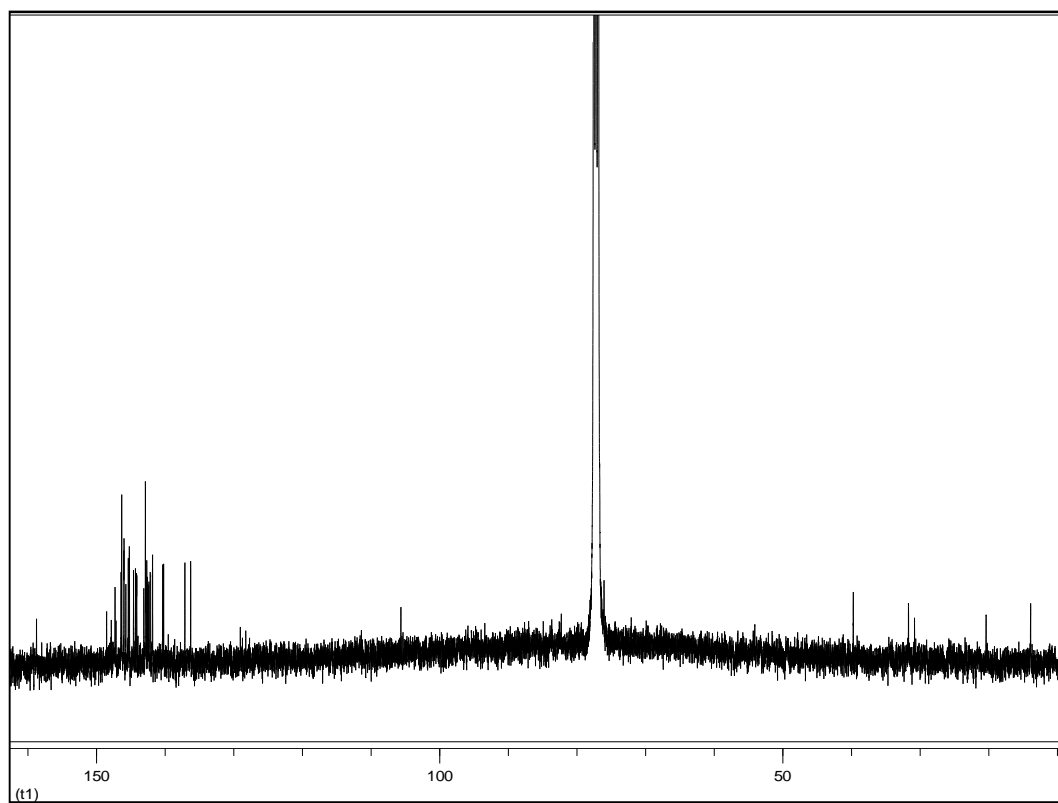


Figura 8.3  $^{13}\text{C-NMR}$  Monoaddotto

Bex4-cicloaddotto #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 4.70E2  
T: ITMS - c ESI Full ms [600.00-1200.00]

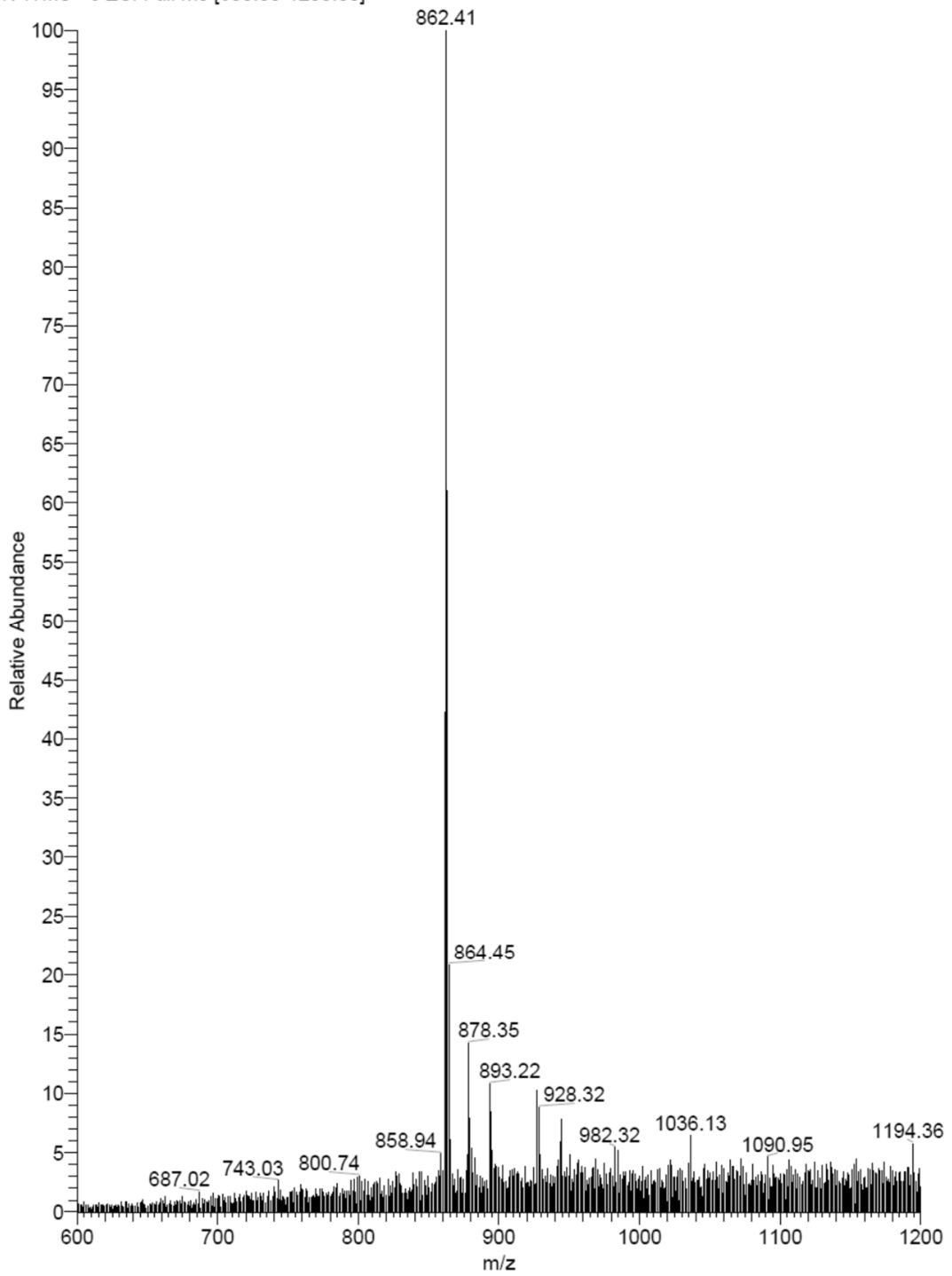


Figura 8.4 ESI (-) Monoaddotto

Bex4-biscicloaddotto #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 2.38E3  
T: ITMS - c ESI Full ms [235.00-2000.00]

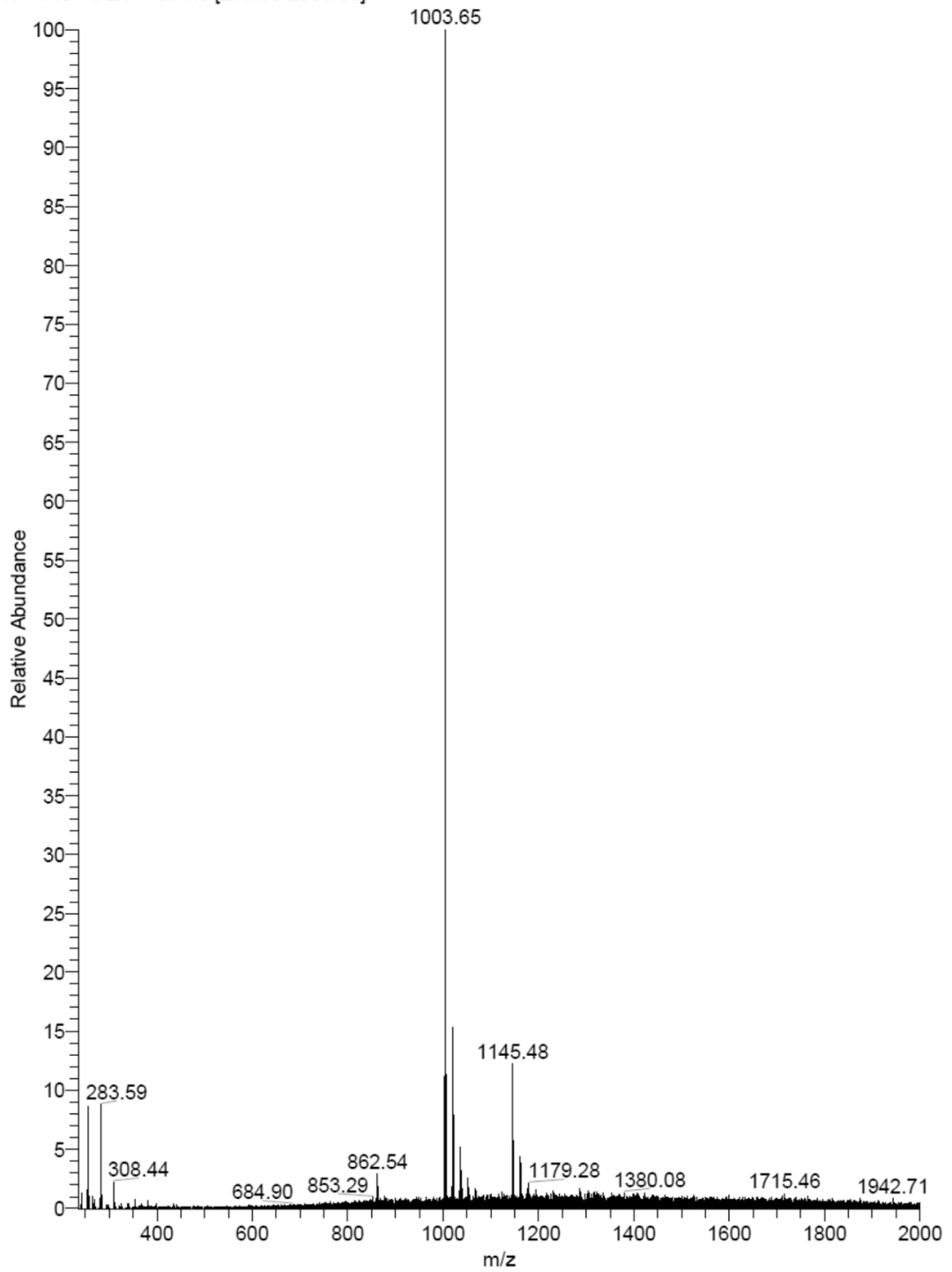
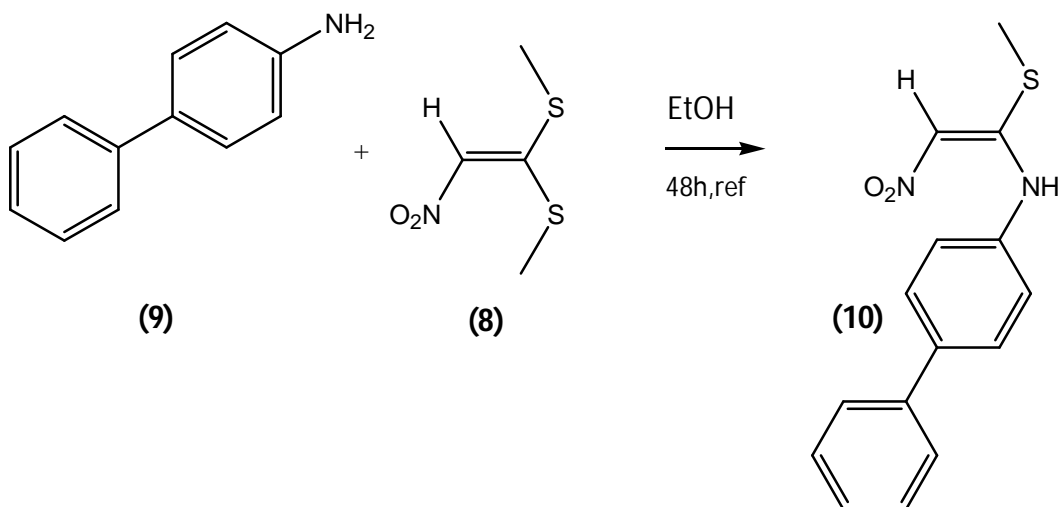


Figura 8.5 ESI (-) Bisaddotto

- Sintesi della N-[(Z)-1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]bifenil-4-ammina (10)<sup>40</sup>



Schema 8.3

In un pallone da 25 mL si pone il 1,1-bis(metilsulfanil)-2-nitroetene (0,742 g, 4,50 mmol) e la bifenil-4-ammina (1,003 g, 5,93 mmol). Si aggiunge successivamente 10 mL di EtOH (99%) e si porta la reazione a riflusso sotto agitazione magnetica, per 48 h (si controlla la fine della reazione via TLC).

Al termine si raffredda la soluzione: si ottiene così la precipitazione di un solido giallo-marrone. Il tutto viene filtrato su imbuto buchner, eseguendo dei lavaggi con pochi mL di EtOH freddo (perchè il prodotto ci si scioglie un po'): il solido giallo recuperato risulta essere il prodotto desiderato.

**Quantità Ottenuta:** 1,302 g

**Resa:** Quantitativa

**Rfin** CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100%: 0,52 (macchia gialla, visibile anche all'UV, 254nm)

**IR (cm<sup>-1</sup>, KBr):** 3435-3340 (N-H stretching); 3142 (=C-H stretching); 2995-2918 (-C-H stretching); 1545-1335 (NO<sub>2</sub> stretching).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ (ppm) = 11,87 (s, NH); 7,67-7,35 (m, 9H, H Aromatici); 6,72 (s, NO<sub>2</sub>CH=); 2,40 (s, CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (ppm)= 163,3 (S-C=); 140,9; 139,6; 135,2; 128,8; 127,9; 127,8; 127,0; 126,1 (C Aromatici); 107,9 ( $\text{NO}_2\text{C=}$ ); 14,8 (S- $\text{CH}_3$ ).

Massa (ESI):  $m/z$  (%) (+)= 309 (19) [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ , 287 (4) [ $\text{M}^+$ ].

(-)= 285 (100) [ $\text{M}-\text{H}$ ] $^-$ , 249 (24), 113 (32).

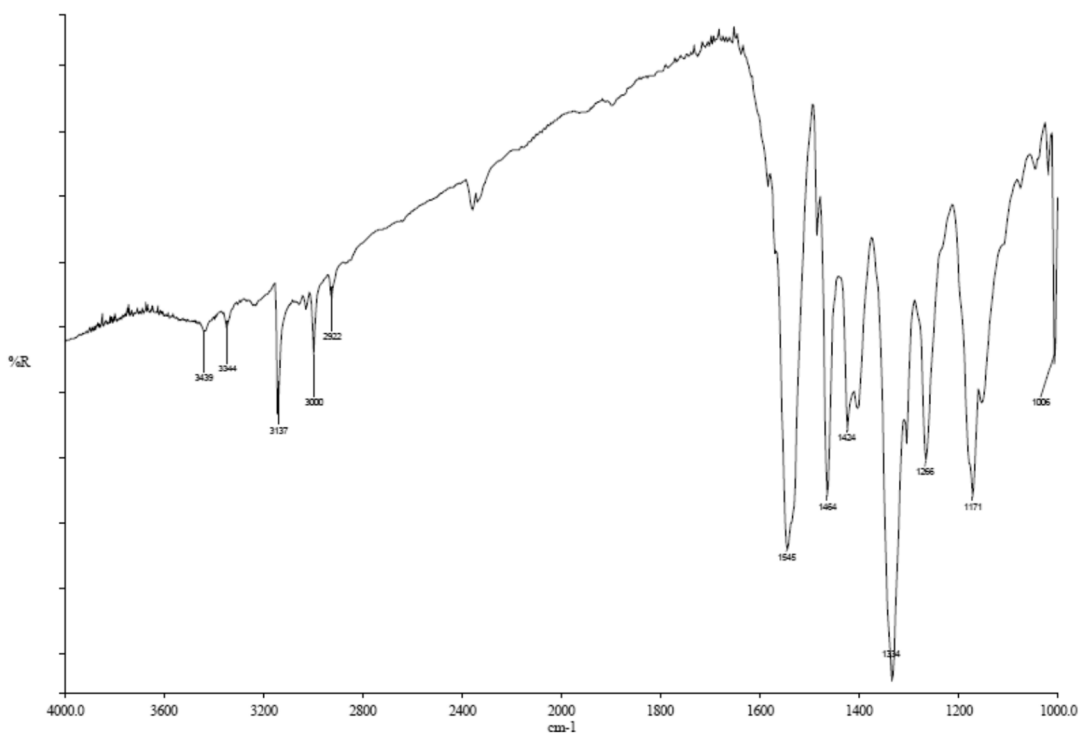
**Analisi Elementare:**

Calcolato      **C=62,92% H=4,93% O=11,17% N=9,78% S=11,20%**

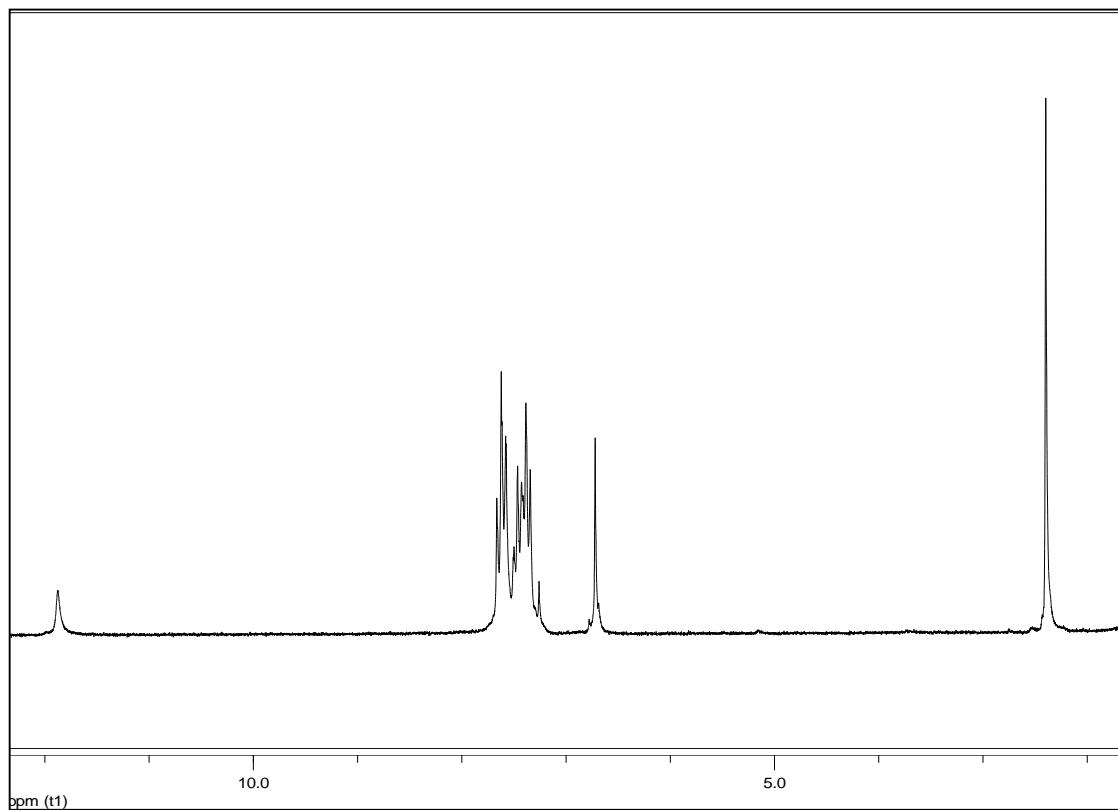
Trovato        **C=63,18% H=4,92% N=9,48%**

**Peso Molecolare:** 286,35 g/mol

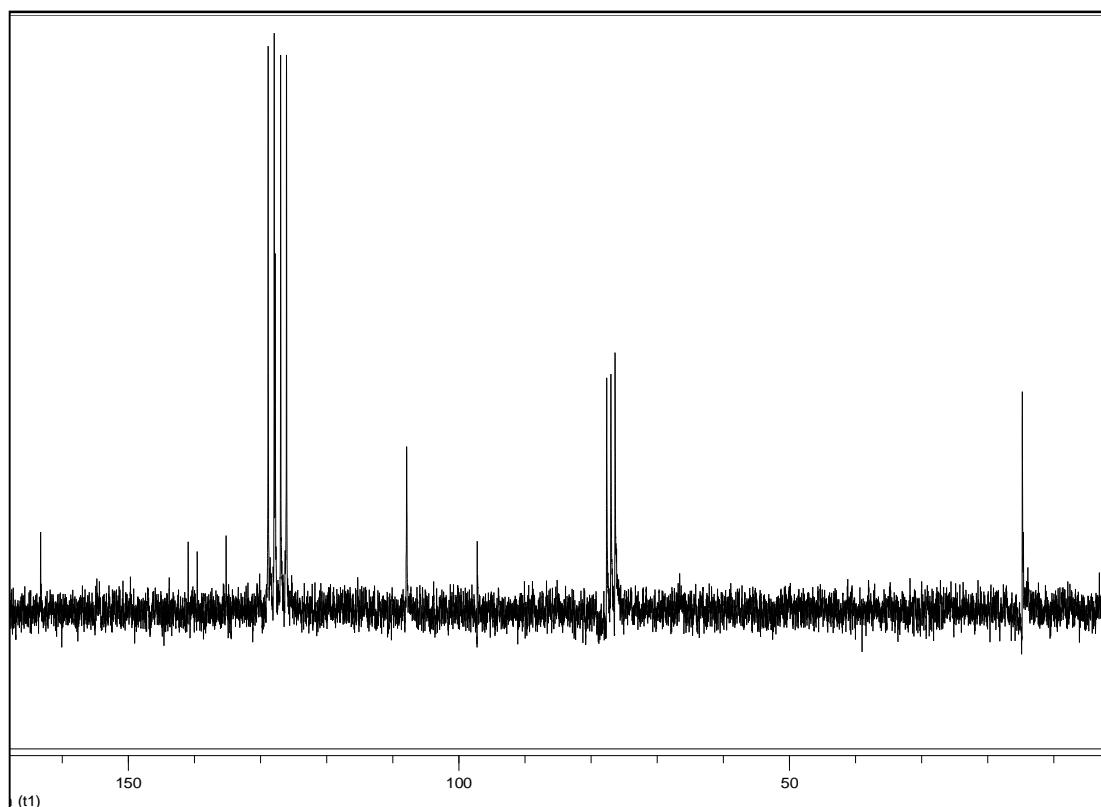
**Formula Bruta:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$



**Figura 8.6** IR N-[(Z)-1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]bifenil-4-ammina



**Figura 8.7**  $^1\text{H-NMR}$  N-[(Z)-1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]bifenil-4-ammina



**Figura 8.8**  $^{13}\text{C-NMR}$  N-[(Z)-1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]bifenil-4-ammina



Bex2\_120413154959 #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 2.90E2  
T: ITMS - c ESI Full ms [50.00-1000.00]

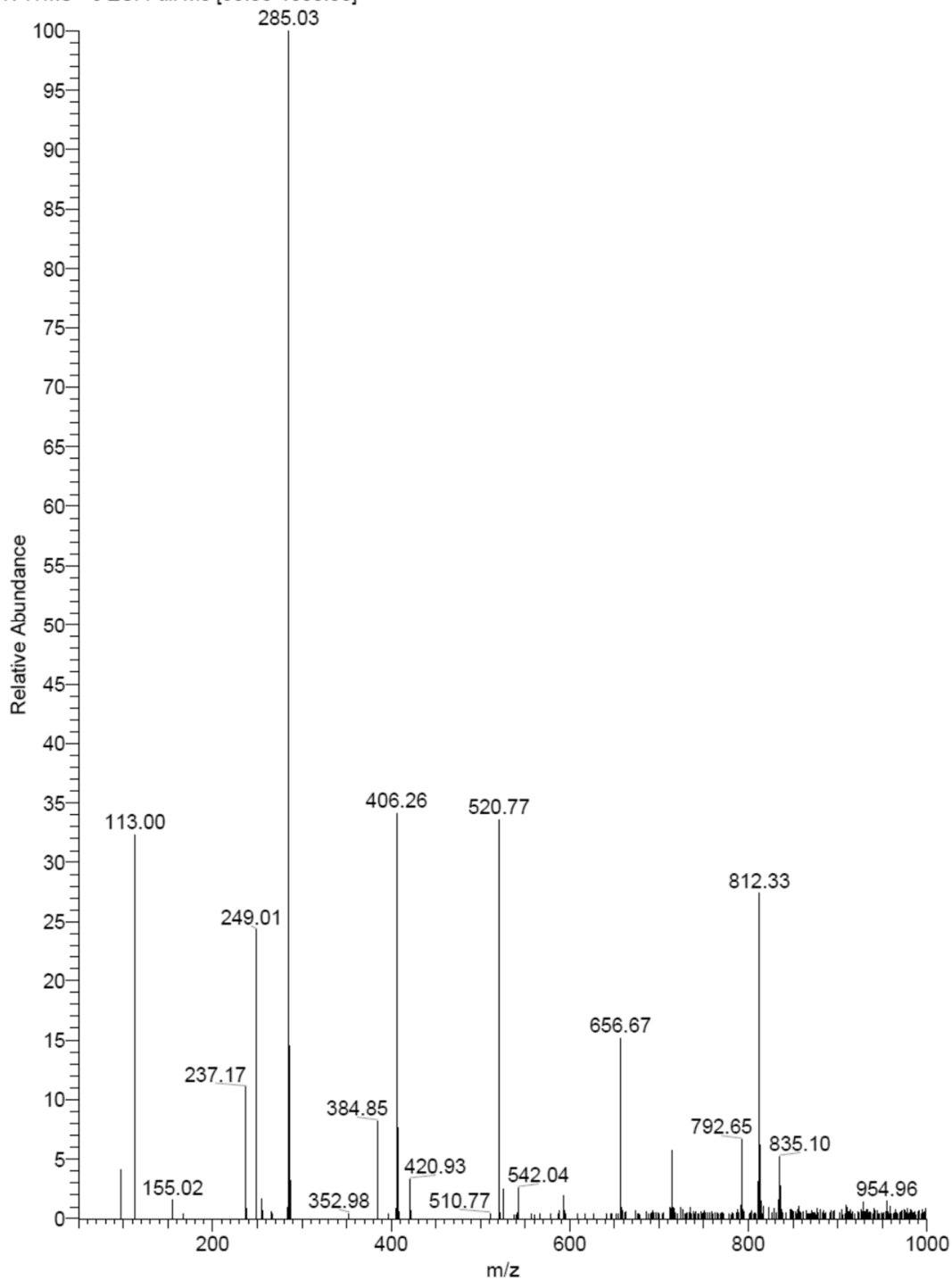
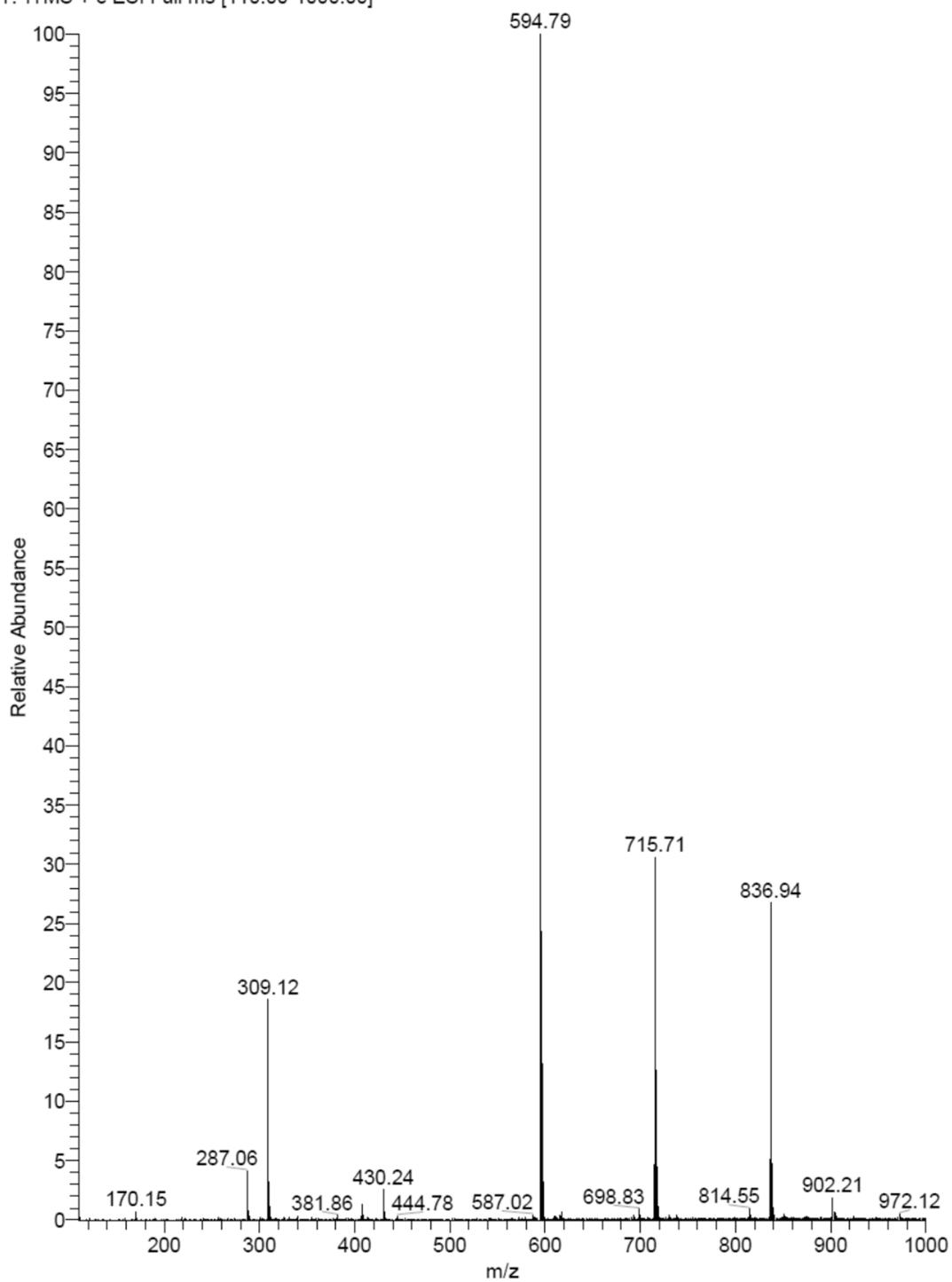


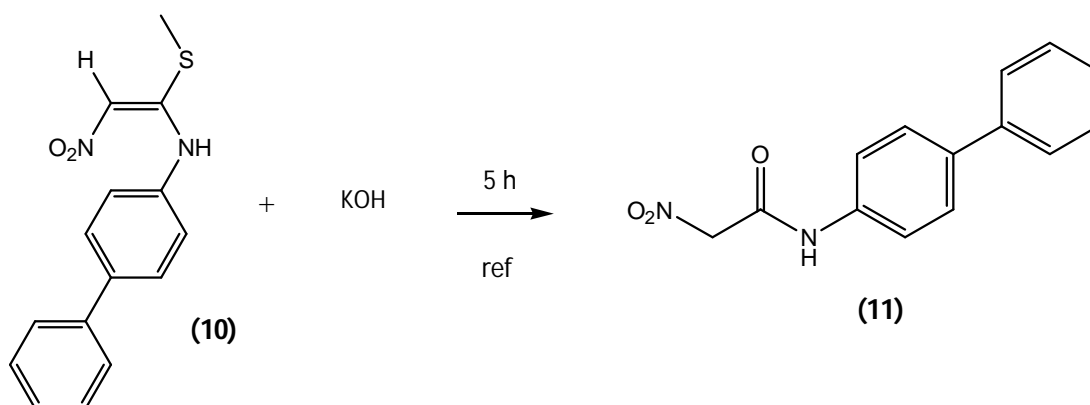
Figura 8.9 ESI(-)N-[(Z)-1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]bifenil-4-ammina

Bex2+ 120416123255 #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 3.01E4  
T: ITMS + c ESI Full ms [110.00-1000.00]



**Figura 8.10** ESI(+)*N*-[(*Z*)-1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]bifenil-4-ammina

- Sintesi della N-[4-(bifenil-il)]-2-nitroacetamide (11)



**Schema 8.4**

In un pallone da 50 mL si pone la N-[(Z)-1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]bifenil-4-ammmina (0,571g, 2,00mmol) e 14,4 mL di una soluzione di KOH 0,3 N (4,32mmol). La miscela viene portata a riflusso, sotto agitazione magnetica ed in atmosfera di N<sub>2</sub> per circa 6 h (l'andamento della reazione è controllato via TLC).

N.B. Si è verificato come l'ammide tenda facilmente a decomporsi nei reagenti di partenza se non purificata subito: si consiglia quindi di non far passare più giorni tra reazione e work up.

La miscela (soluzione rossa più precipitato giallo) vienepoi raffreddata fino a temperatura ambiente, per poi essere acidificata con HCl (1 M) fino a pH=2. La f.acq. viene estratta quindi con CHCl<sub>3</sub> (4x15 mL). Le fasi organiche ottenute (arancio scuro) vengonoriuinite,anidrificateconNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrate al rotavapor; la f.acq. (giallina) viene invece smaltita. Dall'essiccazione della f.org. si ottiene un solido giallo che deve essere purificato con colonna cromatografica di tipo Flash con eluente in gradiente di polarità (AcOEt/Et.Pe. 1:5 -> 1:3 -> 1:2 -> 1:1 -> 2:1 ->AcOEt 100%). Si ottiene un solido bianco-giallo, puro.

Se la miscela si presenta di colore giallo (quindi se dopo il raffreddamento precipita copiosamente un solido giallo, con una soluzione tendenzialmente di colore bianco e una quasi totale assenza di solido rosso) in alternativa all'estrazione ed alla colonna conviene eseguire una filtrazione su buchner: dopo che si è fatto precipitare tutto il solido raffreddando bene, si acidifica la miscela con HCl (1M) fino a pH=2 e si filtra il tutto sotto vuoto su imbuto buchner, eseguendo lavaggi con H<sub>2</sub>O fino a che il pH delle acque madri non è circa 5-6. Il solido giallo ottenuto va essiccato e risulta essere il prodotto atteso.

**Quantità Ottenuta:** 515 mg

**Resa:** Quantitativa

**Rf in** AcOEt/Et.Pe. 1:2 : 0,10 (visibile solo a 254 nm)

**IR (cm<sup>-1</sup>, KBr):** 3681-3629-3383 (N-H stretching); 3146-3060-3034 (=C-H stretching); 2965 (-C-H stretching); 1710-1597 (C=O stretching); 1539-1372 (NO<sub>2</sub> stretching).

**<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz):** δ (ppm)= 7,76-7,27 (m, 9H, H Aromatici); 5,41 (s, 1H, CH<sub>2</sub>).

**(CD<sub>3</sub>CN, 200 MHz):** δ (ppm)= 8,84 (s, 1H, NH); 7,68-7,34 (m, 9H, H Aromatici); 5,38 (s, 1H, CH<sub>2</sub>).

**(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):** δ (ppm)= 7,60-7,31 (m, 9H, H Aromatici); 5,28 (s, 1H, CH<sub>2</sub>).

La migliore solubilità si è avuta in CD<sub>3</sub>CN, mentre la peggiore in CDCl<sub>3</sub>.

**<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>CN, 50 MHz):** δ (ppm)=160,4(C=O); 140,9; 138,1; 137,8; 129,7; 128,3; 128,1; 127,5; 121,0(C Aromatici); 79,9 (C-NO<sub>2</sub>).

**Massa (ESI):** m/z (%) (-)=255 (100) [M-H]<sup>-</sup>.

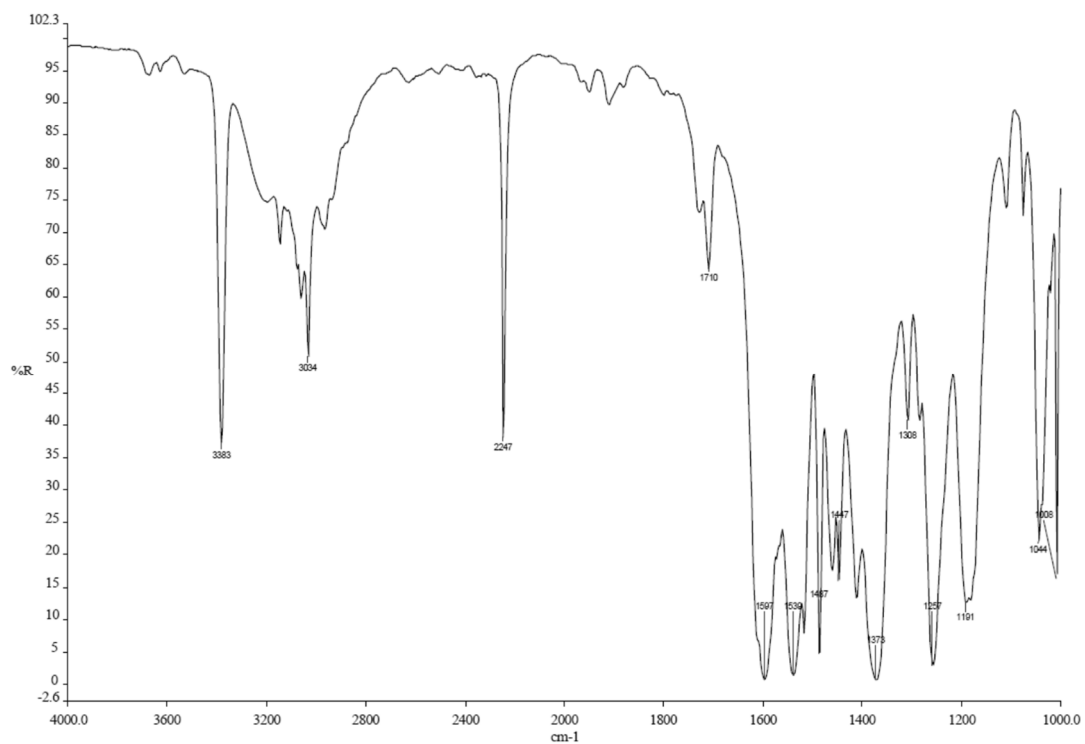
**Analisi Elementare:**

Calcolato      **C=65,72% H=4,72% O=18,73% N=10,93%**

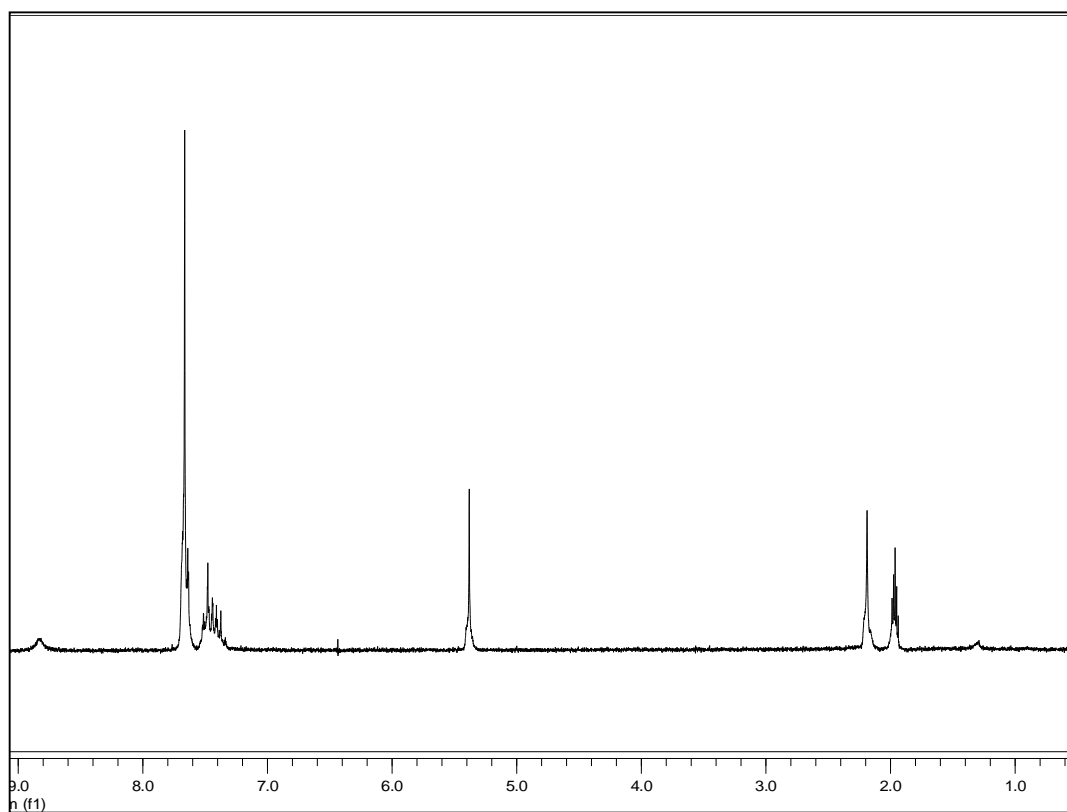
Trovato        **C=65,28% H=4,34% O=20,56% N=9,82%**

**Peso Molecolare:** 256,26 g/mol

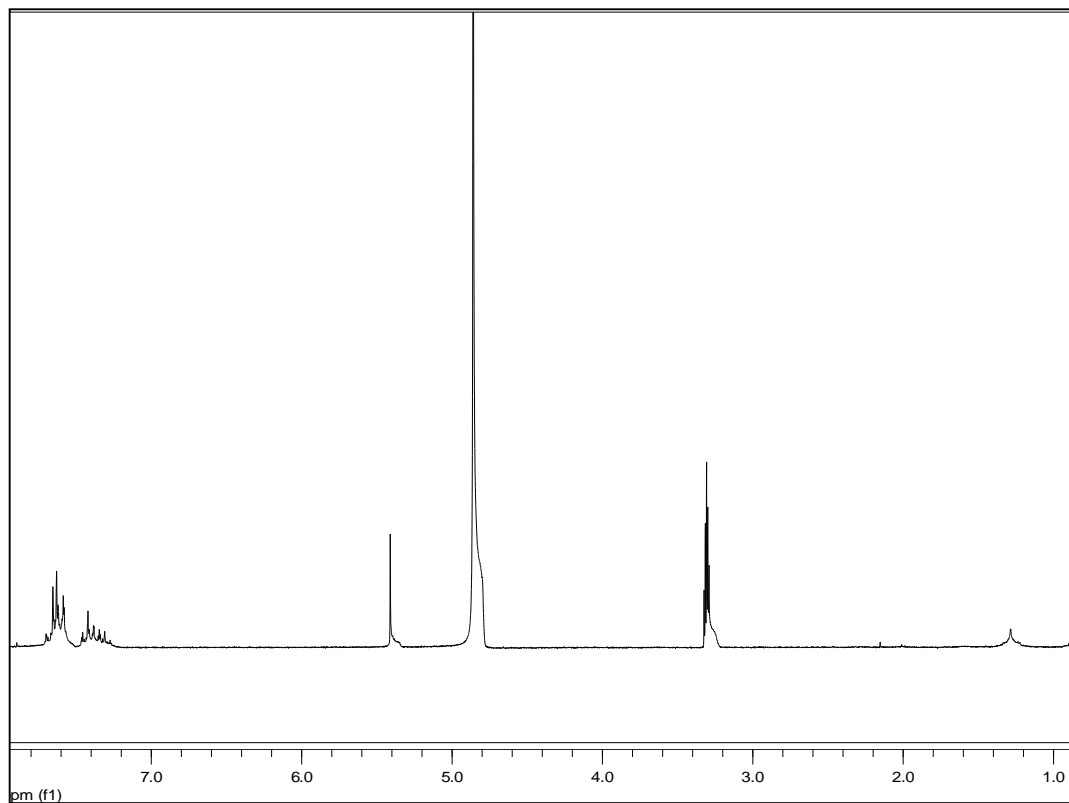
**Formula Bruta:** C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>



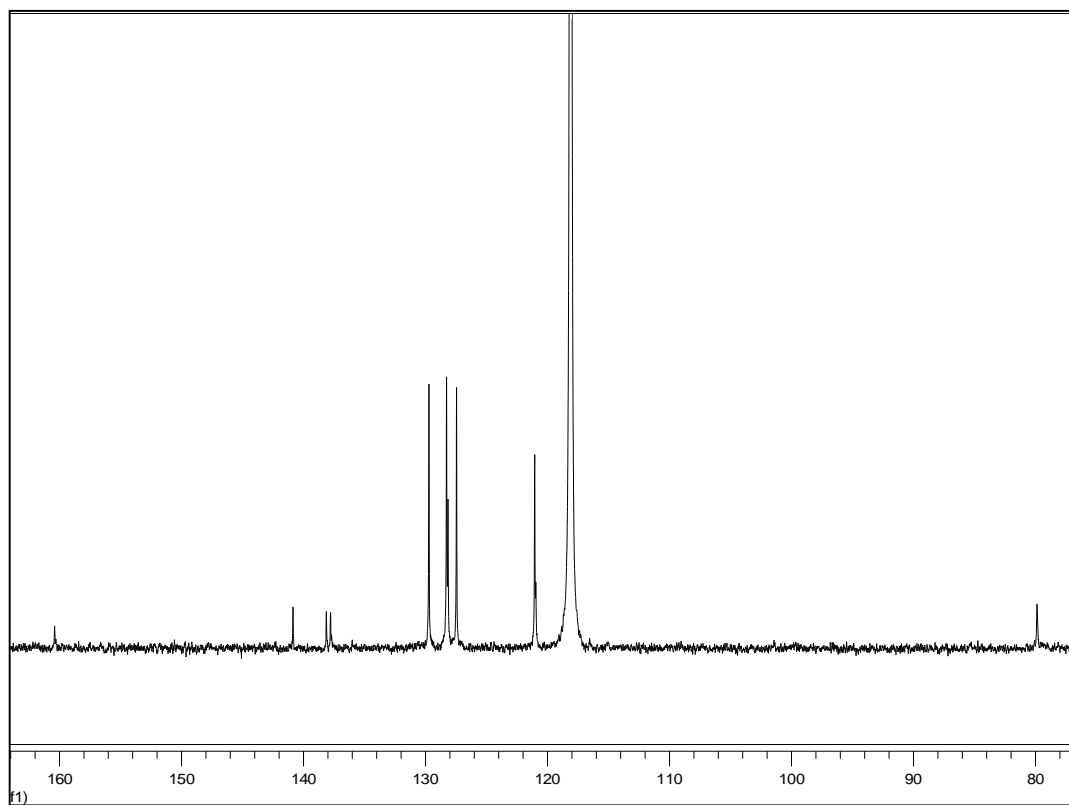
**Fig 8.11** IR N-[4-(bifenil-il)]-2-nitroacetamide



**Figura 8.12** <sup>1</sup>H-NMR in CD<sub>3</sub>CNN-[4-(bifenil-il)]-2-nitroacetamide



**Figura 8.13**  $^1\text{H-NMR}$  in  $\text{CD}_3\text{ODN}$ -[4-(bifenil-il)]-2-nitroacetamide



**Figura 8.14**  $^{13}\text{C-NMR}$  in  $\text{CD}_3\text{CNN}$ -[4-(bifenil-il)]-2-nitroacetamide

BEX3\_315-400-#1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 2.39E4  
T: ITMS - c ESI Full ms [150.00-400.00]

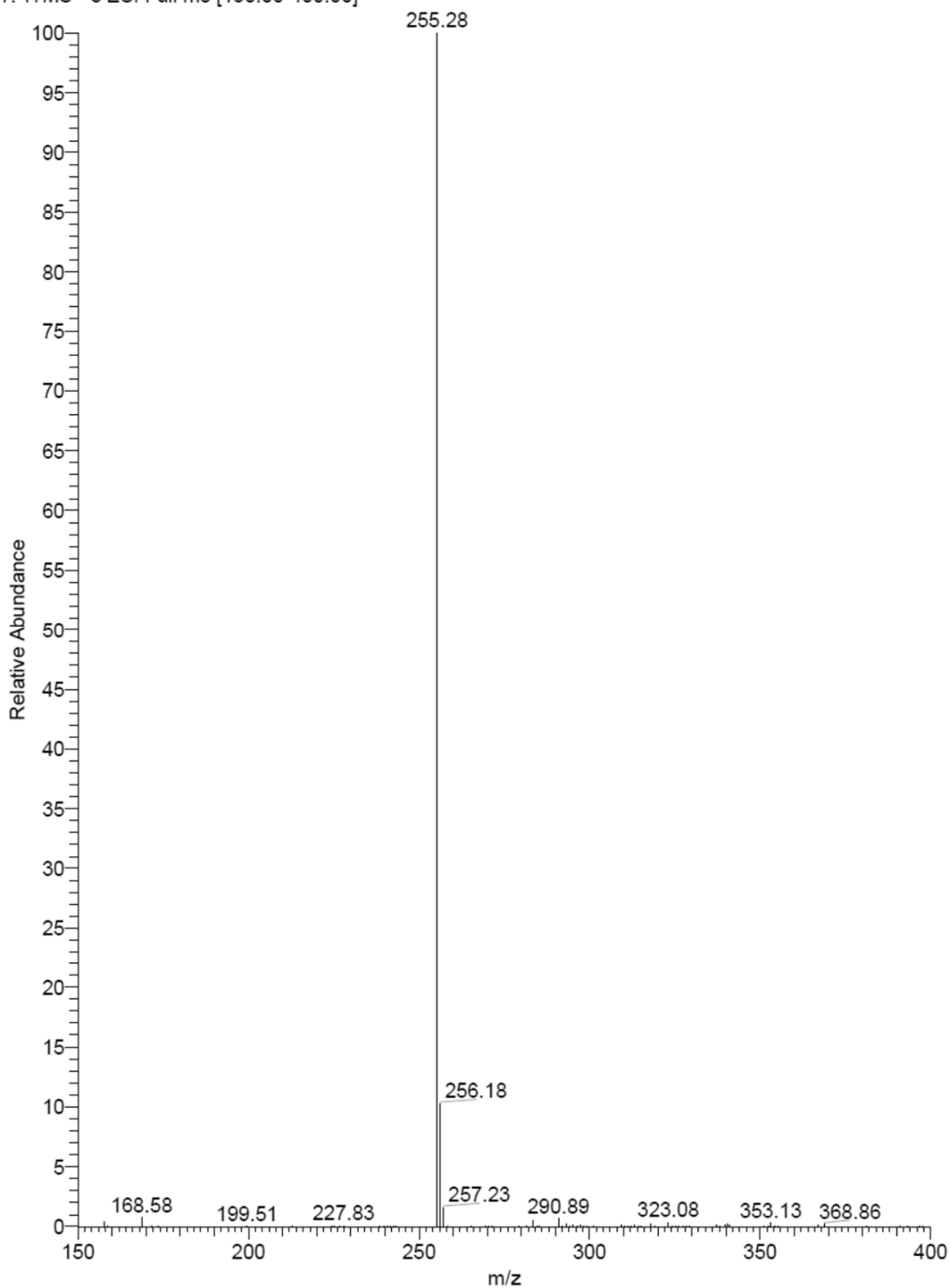
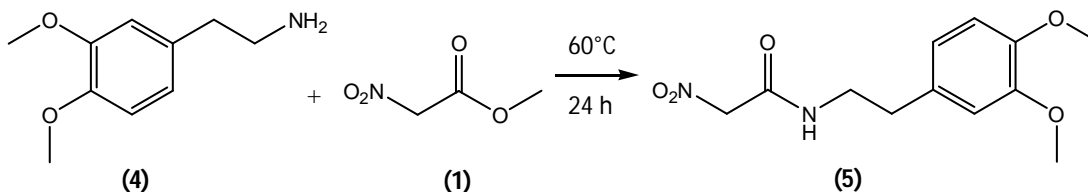


Figura 8.15 ESI (-)N-[4-(bifenil-il)]-2-nitroacetammide

- Sintesi della N-(2-(3,4 dimetossi-fenil)-etil)-2-nitroacetamide (5)<sup>50</sup>



**Schema 8.5**

In un tubo pirex al nitroacetato di metile (0,200 g, 1,68mmol, 0,15mL) viene aggiunta la 2-(3,4 dimetossi-fenil)-etilammina (3,050 g, 16,80 mmol). La miscela viene tenuta sotto agitazione magnetica a 60°C per 24h.

Al termine del tempo previsto si raffredda la soluzione e si trasferisce in un imbuto separatore con 3 mL di HCl (1M). Si controlla il valore di pH, che deve essere inferiore a 3, e si aggiunge nell'imbuto 50 mL di HCl (1M). La f.acq. viene estratta con AcOEt (4x30mL): le f.org. ottenute vengono riunite e lavate con Brine (3x40mL). La f.org. lavata viene anidrificata con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrata su cotone (eseguendo dei lavaggi con AcOEt) e concentrata sotto vuoto al rotavapor. Si ottiene un solido bianco la cui l'analisi spettroscopica rivela la presenza di impurezze.

Il prodotto viene quindi purificato attraverso colonna cromatografica di tipo Flash con eluente in gradiente di polarità (Et.Pe./AcOEt 2:1 ->AcOEt 100%). Il solido bianco ottenuto risulta esente da impurezze.

**Quantità Ottenuta:** 304 mg

**Resa:** 68,0%

**Rf in** AcOEt 100%: 0,46

**IR (cm<sup>-1</sup>, CDCl<sub>3</sub>):** 3487 (N-H stretching); 3102 (=C-H stretching); 2993-2957 (-C-H stretching); 1721 (C=O stretching); 1503 (C=N stretching); 1250 (C-O stretching); 1000 (C-H Aromatici bending).

<sup>50</sup>Eur. J.Chem. **2007**, 4352-4359



**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ (ppm)= 6,82 (m,2H,H Aromatici); 6,70 (m,2H,H Aromatici); 6,20 (br s,1H,NH); 5,04 (s,2H,CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>); 3,88 (s,3H,OCH<sub>3</sub>); 3,85 (s,3H,OCH<sub>3</sub>); 3,53 (q,J=6,77 Hz,2H,CH<sub>2</sub>NHCO); 2,80 (t,J=6,77 Hz,2H,CH<sub>2</sub>Ar).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ (ppm)= 159,9 (C=O); 149,2; 147,9; 130,5; 120,6; 111,5 (C Aromatici);77,8 (CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>); 55,9 (2C, OCH<sub>3</sub>); 41,3 (CH<sub>2</sub>NH); 34,8 (CH<sub>2</sub>Ar).

**Massa (EI):** m/z (%) (+)= 268 (19) [M<sup>+</sup>], 164 (100) [M-NH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 151 (93) [M-CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 107 (11), 91 (7) [PhCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 77 (9).

**Analisi Elementare:**

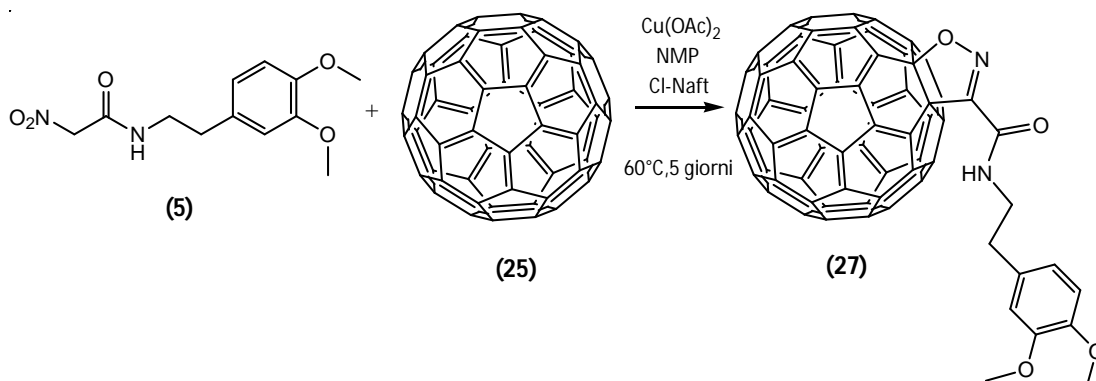
Calcolato      **C=53,73% H=6,01% N=10,44%O=29,82%**

Trovato        **C=56,76% H=6,21% N=8,35%**

**Peso Molecolare:** 268,27 g/mol

**Formula Bruta:** C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

- Sintesi del cicloaddotto C<sub>60</sub> -N-(2-(3,4 dimetossi-fenil)-etil)-2-nitroacetammide (27)



Schema 8.6

In un tubo pirex, al C<sub>60</sub> (50,0 mg, 0,069 mmol), vengono aggiunti N-(2-(3,4 dimetossi-fenil)-etil)-2-nitroacetammide (46,4 mg, 0,1730 mmol), NMP (0,7 mg, 7,06x10<sup>-3</sup>mmol, 0,8 µL), Cu(OAc)<sub>2</sub> (0,7 mg, 3,85x10<sup>-3</sup>mmol) ed 1 mL di Cl-Naft come solvente. La miscela viene tenuta sotto agitazione magnetica a 60°C per 5 giorni.

La sospensione nera che si forma si separa per via cromatografica con una colonna cromatografica di tipo Flash con eluente in gradiente di polarità, utilizzando Tol ed Et.Pe. distillati (Et.Pe. 100% -per eliminare il solvente- ->Tol./Et.Pe. 1:3 -per eliminare il C<sub>60</sub>- -> 1:2 -> 1:1 -> 2:1 ->Tol. 100% ->AcOEt/Tol. 1:8 -> 1:5 -> 1:3 ->AcOEt 100%). Si ottiene così il prodotto puro, un solido marrone, il bisaddotto della cicloaddizione ( $m/z= 1220$ ) misto al monoaddotto (26,0 mg), un solido arancio scuro e in piccola quantità anche i tris (12,6 mg,  $m/z= 1470$ ) e tetraddotti (3,2 mg,  $m/z= 1720$ ), solidi marroni scuri. L'identificazione è stata permessa dalla spettroscopia di massa ESI.

**Quantità Ottenuta (monoaddotto):** 38,0 mg

**Resa:** 56,7%

**C<sub>60</sub> recuperato:** 13,0 mg

**Resa sul convertito:** 76,0%

**Rf (monoaddotto)in** Et.Pe./Tol 3:1= 0,41 (macchia marrone)

AcOEt/Tol 1:10= 0,61

AcOEt/Tol 1:5= 0,72

<b>(bisaddotto) in</b>	AcOEt/Tol 1:10= 0,27 (macchia marrone) AcOEt/Tol 1:5= 0,41
<b>(trisaddotto) in</b>	AcOEt/Tol 1:5= 0,12 (macchia arancio)
<b>(tetraddotto) in</b>	AcOEt/Tol 1:5= 0 (macchia arancio)

**IR (cm<sup>-1</sup>, CDCl<sub>3</sub>):** 3400 (N-H stretching); 2977-2871 (-C-H stretching); 1729 (C=O stretching); 1503 (C=N stretching); 1300 (C-O stretching); 1000 (C-H Aromatici bending).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ (ppm)= 7,02 (s,1H,NH); 6,90-6,83 (m,3H,H Aromatici); 3,93 (s,3H,OCH<sub>3</sub>); 3,90 (s,3H,OCH<sub>3</sub>); 3,78 (q,2H,CH<sub>2</sub>NH); 2,98 (t,2H,CH<sub>2</sub>Ph).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ (ppm)=158,9 (s,C=O); 149,2 (s,C-OMe); 148,5 (s,C-OMe); 147,9; 147,8; 147,2; 147,1; 146,4; 146,3; 146,0; 145,98; 145,7; 145,3; 145,2; 145,19; 144,6; 144,3; 144,1; 144,0; 142,9; 142,8; 142,6; 142,5; 142,4; 142,3; 142,1; 141,8; 140,4; 140,2; 137,1; 136,3 (s,61C,C Fullerene+N=C-C=O); 130,6 (s,C<sub>ipso</sub>-alk); 120,8; 111,9; 111,5 (d,3C,C Anellobenzenico); 105,7 (s,C-O-N=); 77,2 (s,C-N=); 55,9 (q,2C,OCH<sub>3</sub>); 41,1; 35,3 (t,2C,NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

**Massa (ESI) Monoaddotto:** *m/z* (%) (-)= 970 (100) [M<sup>+</sup>], 219 (31).

**Bisaddotto:** *m/z* (%) (-)= 1253 (29) [M+33]<sup>-</sup>, 1220 (100) [M<sup>-</sup>], 970 (44), 219 (69).

**Trisaddotto:** *m/z* (%) (-)= 1503 (26) [M+33]<sup>-</sup>, 1470 (100) [M<sup>-</sup>], 970 (7), 219 (85).

**Tetraddotto:** *m/z* (%) (-)= 1753 (24) [M+33]<sup>-</sup>, 1720 (67) [M<sup>-</sup>], 1503 (37), 1470 (29), 1253 (9), 499 (37), 292 (100).

**Analisi Elementare:**

Calcolato      **C=89,07% H=1,45% O=6,59% N=2,89%**

Trovato        **C=76,94% H=1,87% N=2,98%**

**Peso Molecolare:** 970,89 g/mol

**Formula Bruta:** C<sub>72</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>

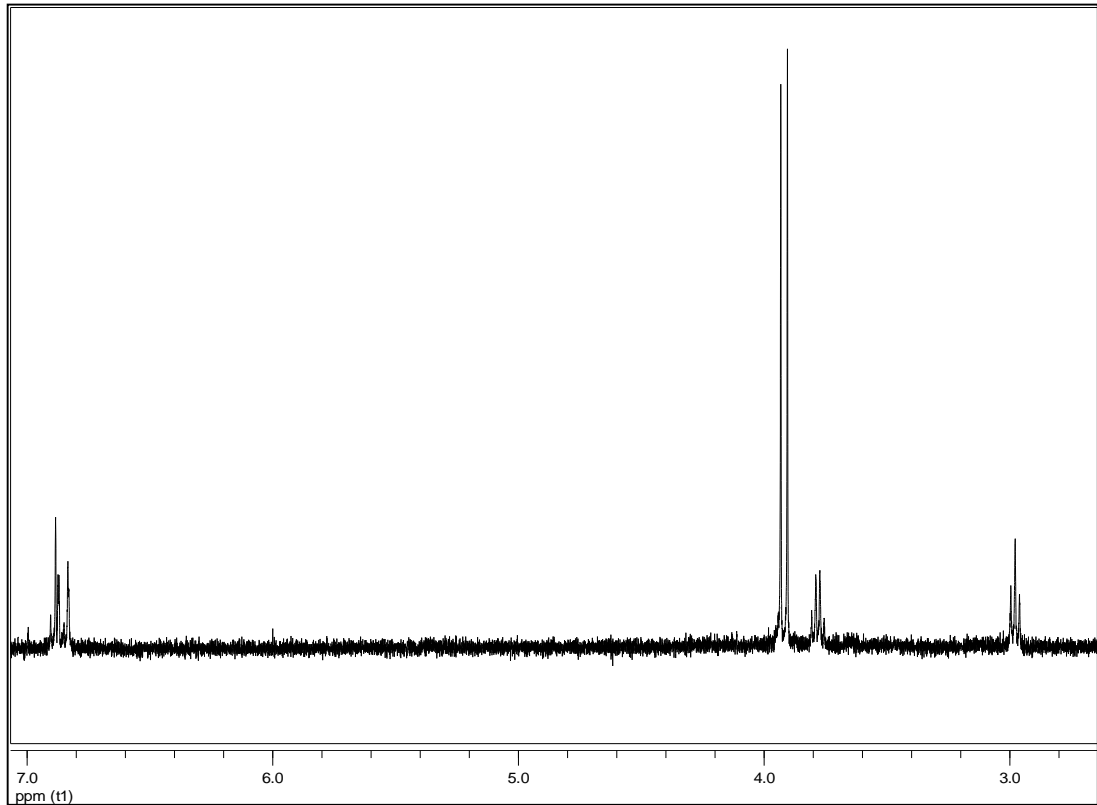


Figura 8.16  $^1\text{H-NMR}$  in  $\text{CDCl}_3$  Monoaddotto

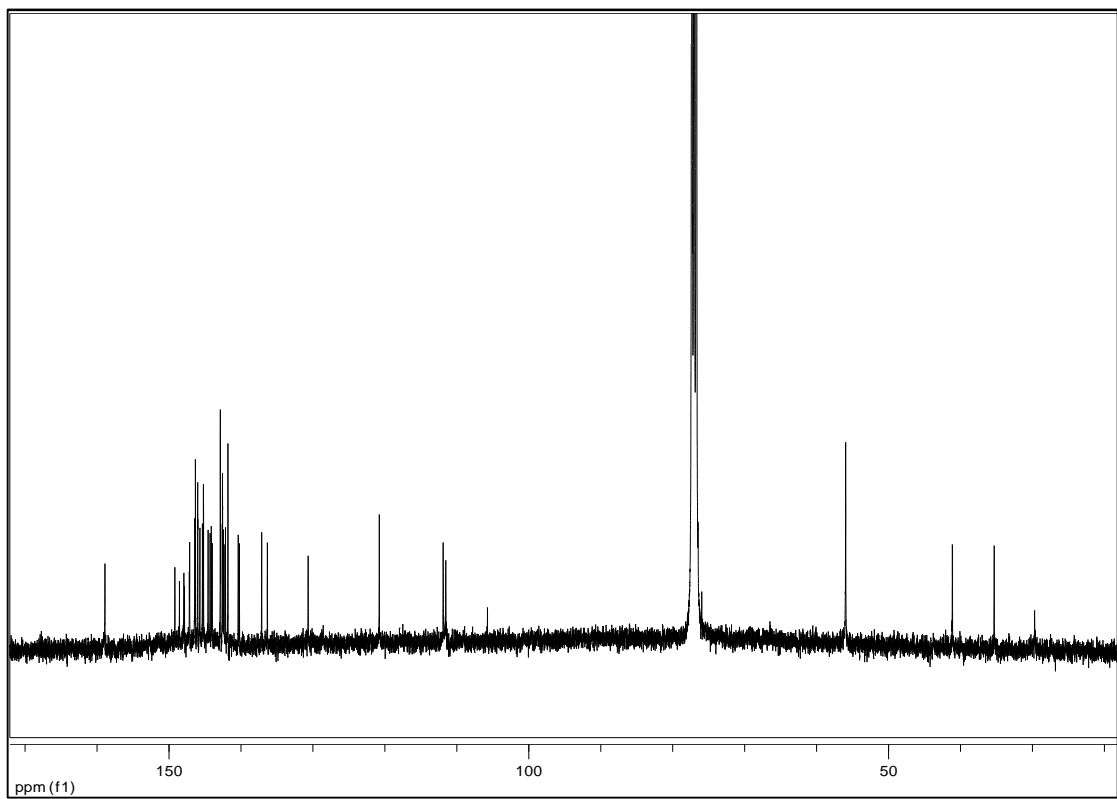


Figura 8.17  $^{13}\text{C-NMR}$  in  $\text{CDCl}_3$  Monoaddotto

Bex5\_52-69bis-120523120641 #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 2.23E3  
T: ITMS - c ESI Full ms [150.00-2000.00]

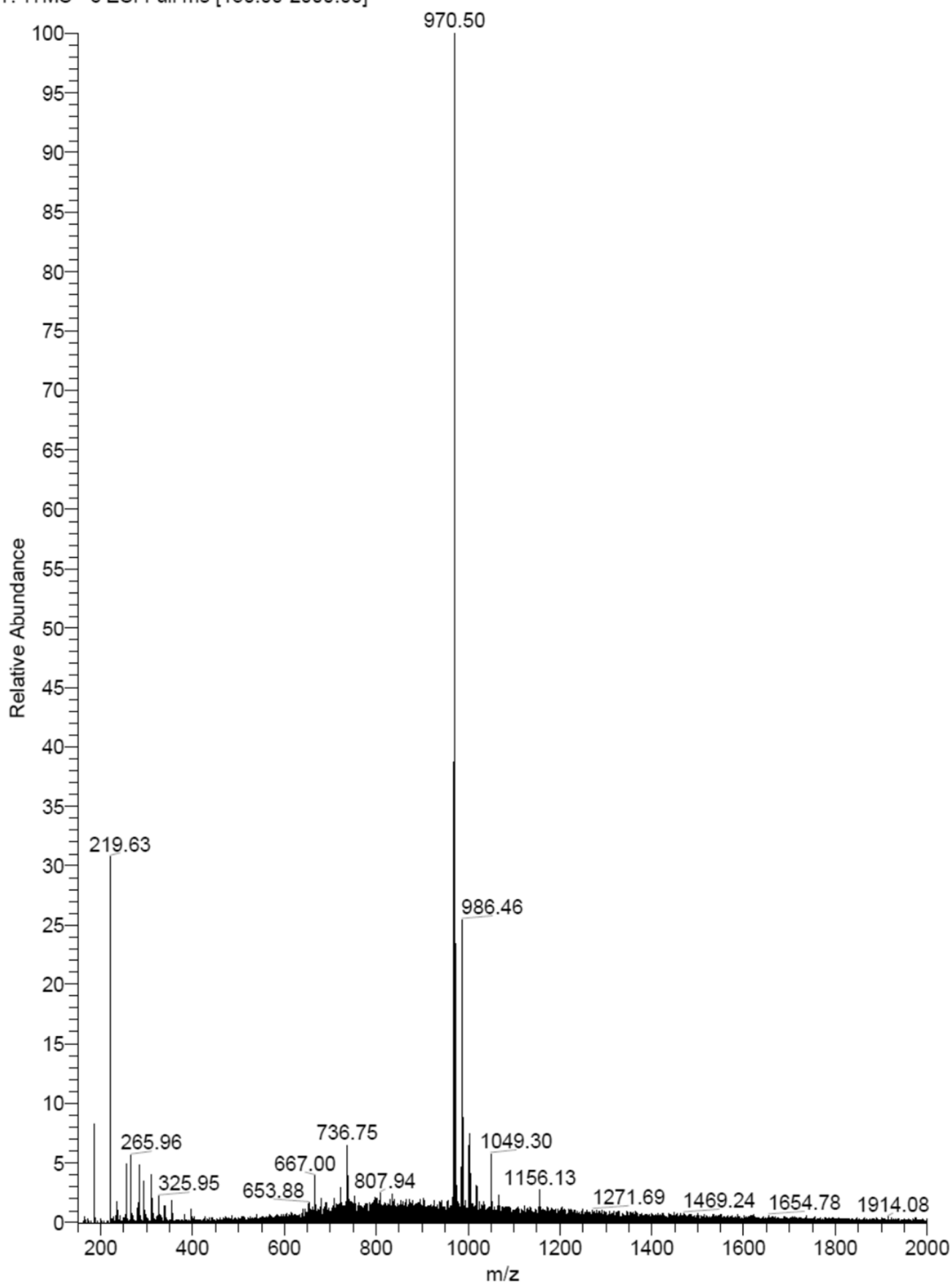


Figura 8.17 ESI (-) Monoaddotto

Bex5\_70-95-\_120523120641 #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 6.92E2  
T: ITMS - c ESI Full ms [165.00-2000.00]

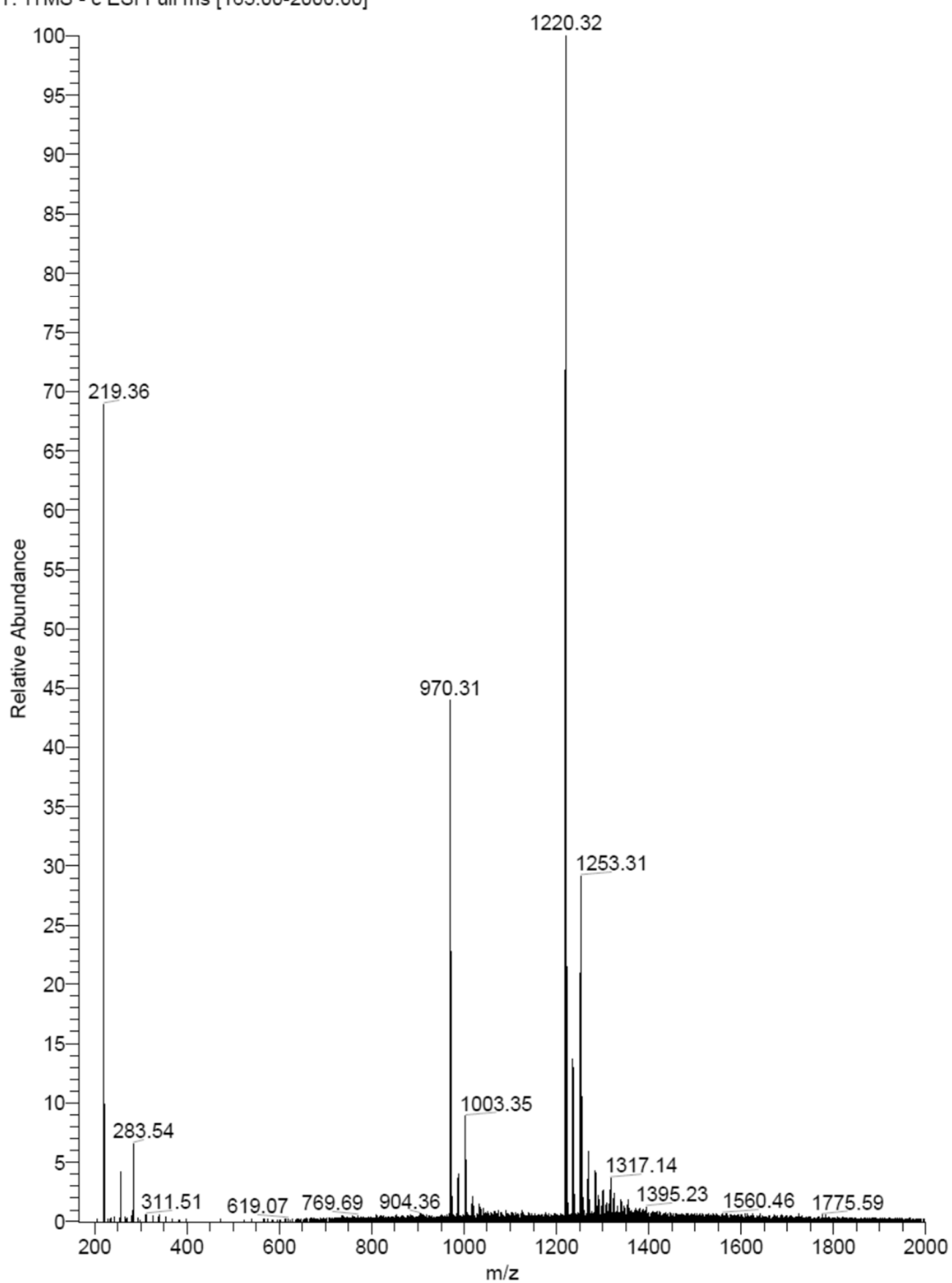


Figura 8.18 ESI(-)Bisaddotto

Bex5\_98-104-\_120523120641 #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 1.79E2  
T: ITMS - c ESI Full ms [165.00-2000.00]

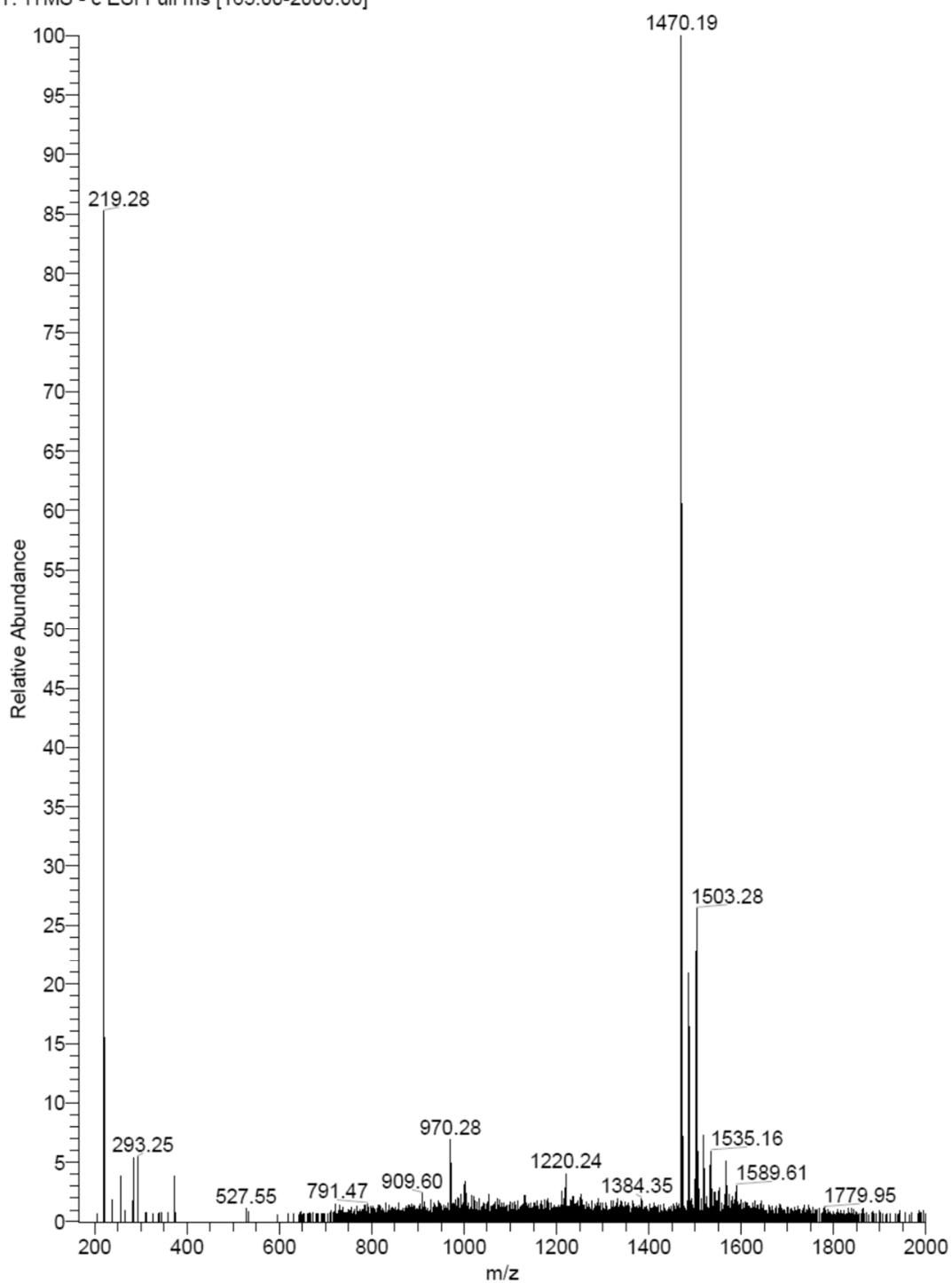


Figura 8.19 ESI (-)Trisaddotto

Bex5\_107-108-120523141125 #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 6.91E1  
T: ITMS - c ESI Full ms [135.00-2000.00]

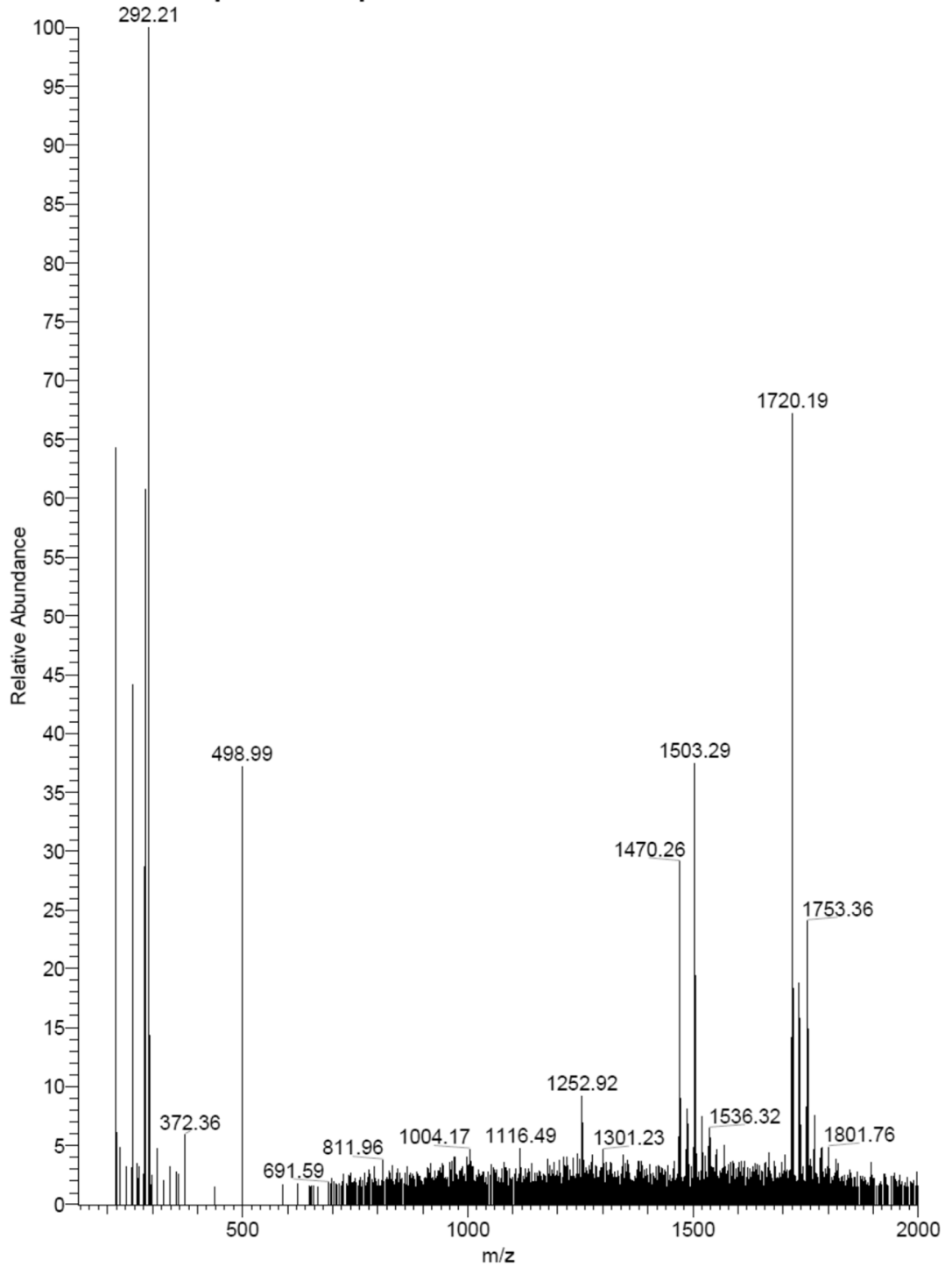
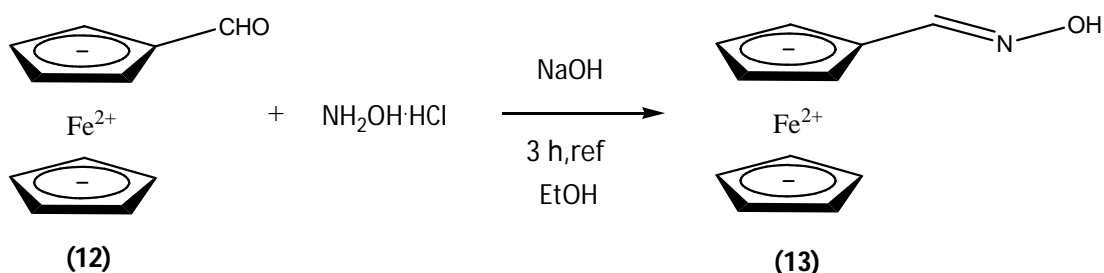


Figura 8.20 ESI (-) Tetraddotto



- Sintesi della ferrocenecarbaldeideossima (13)<sup>42b</sup>



Schema 8.7

In un pallone da 100 mL si pone la ferrocenecarbossialdeide (1,001 g, 4,67 mmol), l'idrossilammina cloridrato (0,652 g, 9,33 mmol), NaOH (1,110 g, 27,75 mmol) e si solubilizza tutto in 50 mL di EtOH. La miscela viene poi portata a riflusso sotto agitazione magnetica per 3 h, controllando l'andamento via TLC.

Si lascia raffreddare la miscela all'aria, per poi trasferirla in un imbuto separatore con 100 mL di  $\text{H}_2\text{O}$ . La f.acq. viene estratta con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x100 mL). Le f.org.vengono riunite, anidificate con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrate su cotone e concentrate al rotavapor. Si ottiene un solido arancio che l'analisi spettroscopica conferma essere il prodotto desiderato con buona purezza.

**Quantità Ottenuta:** 996 mg

**Resa:** 93,1%

**Rf in**  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  100% = 0,68 (macchia giallo-arancio)

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et.Pe.}$  1:1 = 0,09 (rossa in p-anisaldeide)

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):**  $\delta$  (ppm) = 9,19 (s, 1H, OH); 8,01 (s, 1H, CH=N); 4,55-4,22 (m, 9H, H Aromatici).

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):**  $\delta$  (ppm) = 149,9 (d, 1C, CH=N); 76,1 (s, 1C, C Aromatico); 70,1; 69,3; 67,6 (d, 9C, C Aromatici).

La completa caratterizzazione della molecola non è stata eseguita in quanto è nota in letteratura. Ci si può riferire alla bibliografia per la caratterizzazione completa.

**Peso Molecolare:** 229,06 g/mol

**Formula Bruta:**  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NOFe}$

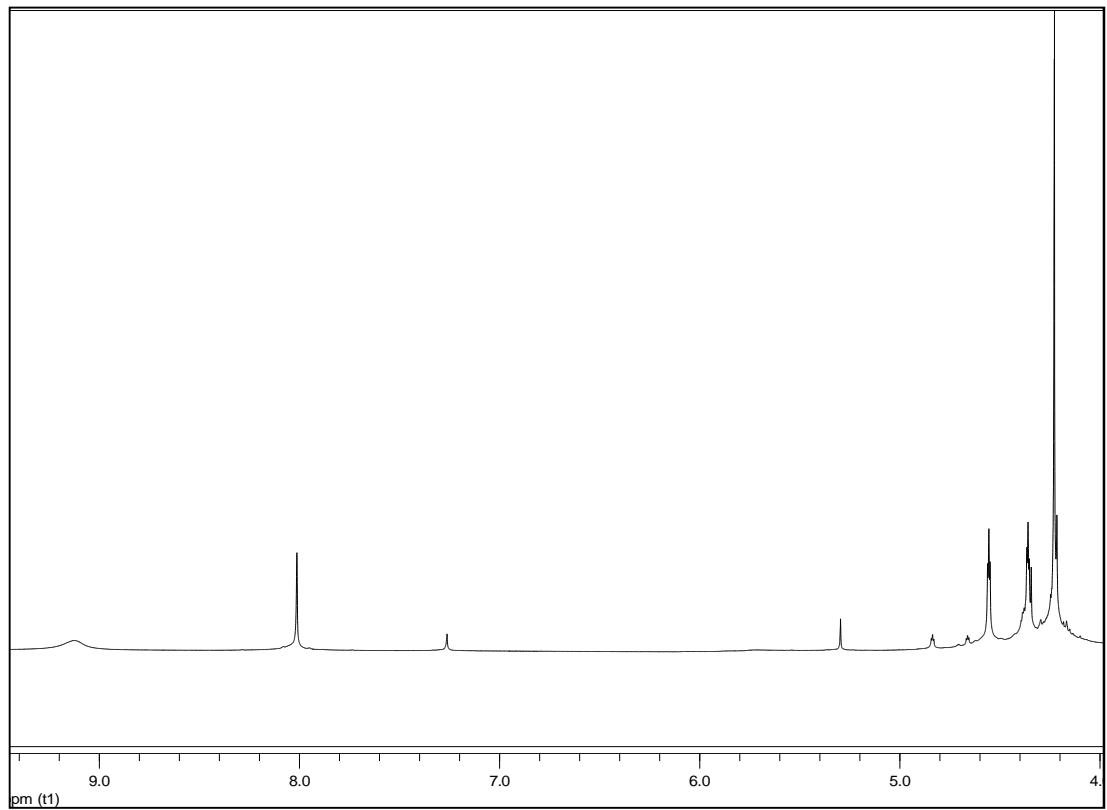


Figura 8.21  $^1\text{H-NMR}$  ferrocenecarbaldeideossima

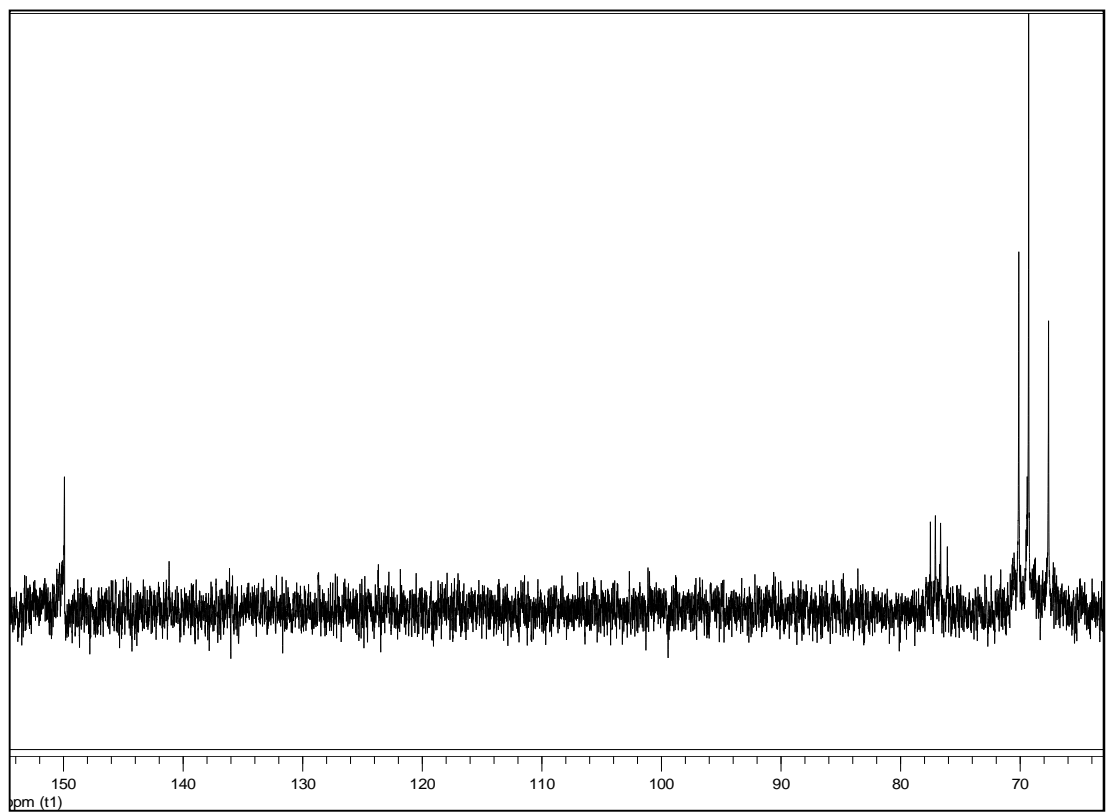
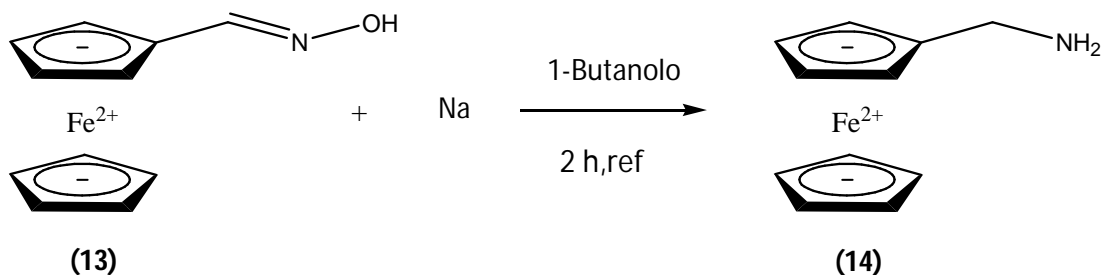


Figura 8.22  $^{13}\text{C-NMR}$  ferrocenecarbaldeideossima

- Sintesi della ferrocenilmetilammina (14)<sup>42c</sup>



Schema 8.8

Tutto il necessario (solvente, vetreria) per la reazione deve essere anidro: la vetreria deve essere messa prima in stufa e poi in essiccatore, mentre il solvente deve essere distillato in presenza di Na.

In un pallone a due colli da 25 mL, si pone la ferrocenecarbaldeideossima (0,450 g, 1,96mmol) e l'alcol 1-butilico (9,60mL, temp. ebollizione=116–118°C) in atmosfera di  $N_2$ . La miscela viene poi portata a riflusso sotto agitazione magnetica. Appena la miscela arriva a riflusso si inizia ad aggiungere Na (0,780g, 33,73mmol, da conservare sotto ligroina) in piccole porzioni, regolarmente nell'arco di circa 40 min (appena finisce di reagire il pezzo precedente) in controcorrente di  $N_2$ . Finite le aggiunte, il riflusso viene continuato per un'altra ora.

Successivamente la miscela viene raffreddata ed acidificata in un bagno di ghiaccio con 8,4 mL di  $H_2SO_4$  al 20% (la soluzione si scurisce). La soluzione ottenuta viene estratta con  $Et_2O$  (3x25mL): si ottengono una f.org. rosso scuro ed una f.acq. verde con precipitato.

Alla f.acq. viene aggiunta NaOH (2M) fino a pH nettamente basico (11-12): la soluzione prima diventa verde smeraldo e successivamente gialla, mentre il precipitato si scioglie. Si estrae nuovamente con  $Et_2O$  (2x25mL). Le f.org. raccolte vengono riunite, anidificate con  $K_2CO_3$  anidro, filtrate su cotone e concentrate al rotavapor. Si ottiene un olio arancio di buona purezza.

Nella f.org. viene trovato del prodotto, come conferma l'analisi spettroscopica. Si aggiunge quindi 23 mL di  $Na_2CO_3$  (per liberare l'ammina primaria) e si esegue l'estrazione con  $CH_2Cl_2$  (3x20mL). Le f.org. (rosse scuro) vengono riunite, anidificate con  $Na_2SO_4$  anidro, filtrate su cotone e concentrate al rotavapor. Il prodotto ottenuto (un solido arancio scuro) risulta essere la stessa molecola ricavata dalla f.acq.

**Quantità Ottenuta:** 310,8 mg

**Resa:** 73,5%

**Rf in** CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100% = 0 (macchia arancio scura, verde in p-anisaldeide)

Et<sub>2</sub>O 100% = 0 (rossa in ninibrina)

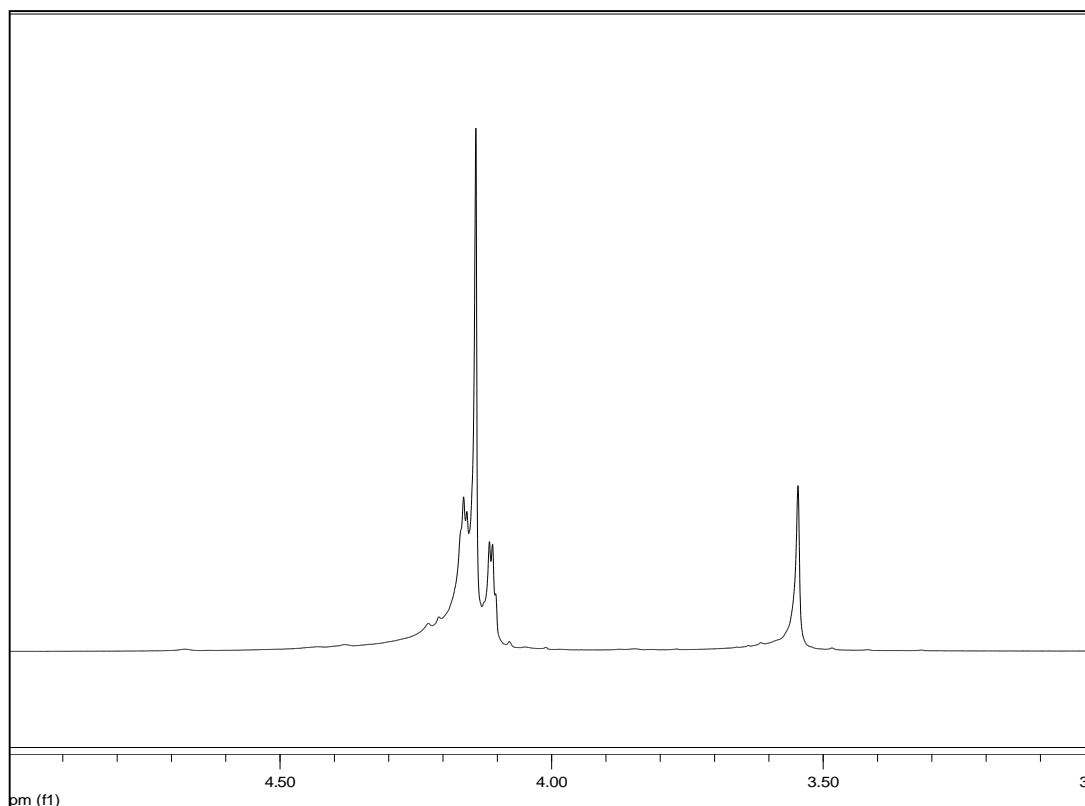
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ (ppm)= 5,61 (s,1H,NH); 4,16-4,1 (m,9H,HAromatici); 3,55 (s,2H,CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ (ppm)= 90,8 (s,1C,C Aromatico); 68,3; 67,7; 67,1 (d,9C,C Aromatici); 41,1 (t,1C,CH<sub>2</sub>).

La completa caratterizzazione della molecola non è stata eseguita in quanto è nota in letteratura. Ci si può riferire alla bibliografia per la caratterizzazione completa.

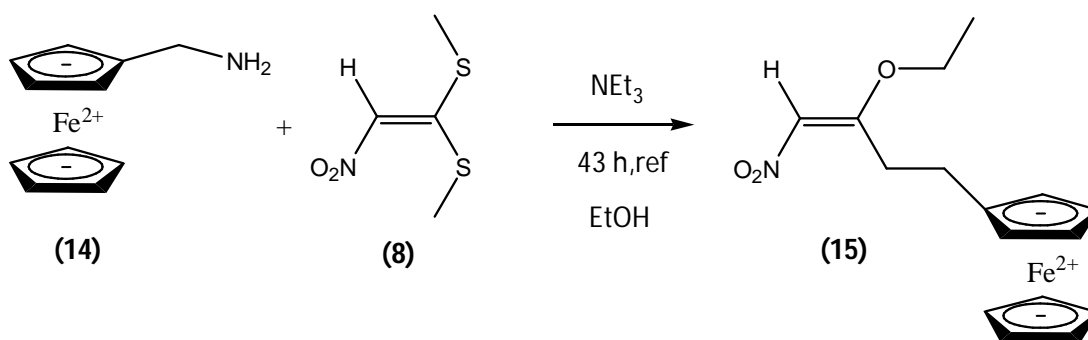
**Peso Molecolare:** 215,07 g/mol

**Formula Bruta:** C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NFe



**Figura 8.23** <sup>1</sup>H-NMR ferrocenilmetilamina

- Sintesi della N-[(Z)-1-(etossil)-2-nitroetenil]ferrocenilmetilammmina (15)



Schema 8.9

In un pallone da 10mL si pone il 1,1-bis(metilsulfanil)-2-nitroetene (0,242g, 4,50 mmol) e la ferrocenilmetilammmina (0,262 g, 5,93 mmol). Si aggiunge successivamente 4,5mL di EtOH (99%), NEt<sub>3</sub>(0,124 g, 1,22 mmol, 0,17 mL) e si porta la reazione a riflusso sotto agitazione magnetica, per 43 h (si controlla la fine della reazione via TLC).

Al termine si raffredda la soluzione (bruna) e si concentra al rotavapor: si ottiene un solido marrone che l'analisi spettroscopica rivela essere il prodotto impuro. Si esegue quindi una purificazione con colonna cromatografica di tipo Flash con eluente in gradiente di polarità (AcOEt/Et.Pe. 1:3 -> 1:2 -> 1:1 -> 2:1 -> 3:1). Si ottiene il prodotto puro, un olio arancio, che risulta però essere il prodotto della doppia sostituzione sul doppio legame (entrano sia l'ammina che l'etossi al posto dell'S-CH<sub>3</sub>). Del prodotto contenente l'S-CH<sub>3</sub> se ne ottiene solo una piccola parte (16 mg), che però non è stato possibile caratterizzare.

**Quantità Ottenuta:** 88,2mg

**Resa:** 21,9%

**Rf in (con OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)** AcOEt/Et.Pe. 1:2 = 0,42 (macchia giallo-arancio)

**(con S-CH<sub>3</sub>)** AcOEt/Et.Pe. 1:2 = 0,54 (macchia marrone)

**IR (cm<sup>-1</sup>, CDCl<sub>3</sub>)(con OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>):** 3689-3603 (N-H stretching); 3163-3094 (=C-H stretching); 2991-2922-2853 (-C-H stretching); 1605 (C=C etene stretching); 1505 (C=C ferrocene stretching); 1359 (NO<sub>2</sub> stretching – il picco a circa 1550 è coperto dall'intenso picco del C=C dell'etene); 1212 (C-O stretching).

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)(con  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ):**  $\delta$  (ppm)= 10,82 (s,NH); 6,66 (s,1H,  $\text{NO}_2\text{CH=}$ ); 4,28-4,05 (m, 13H, 9H del ferrocene+ 2H del  $\text{CH}_2$  adiacente+ 2H dell' $\text{OCH}_2\text{CH}_3$  –si intravede la struttura del quartetto-); 1,44 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)(con  $\text{SCH}_3$ ):**  $\delta$  (ppm)= 10,73 (bss,NH); 6,61 (s,1H,  $\text{NO}_2\text{CH=}$ ); 4,29-4,16 (m, 11H,9H del ferrocene + 2H del  $\text{CH}_2$  adiacente); 2,47 (2, 3H, S- $\text{CH}_3$ ).

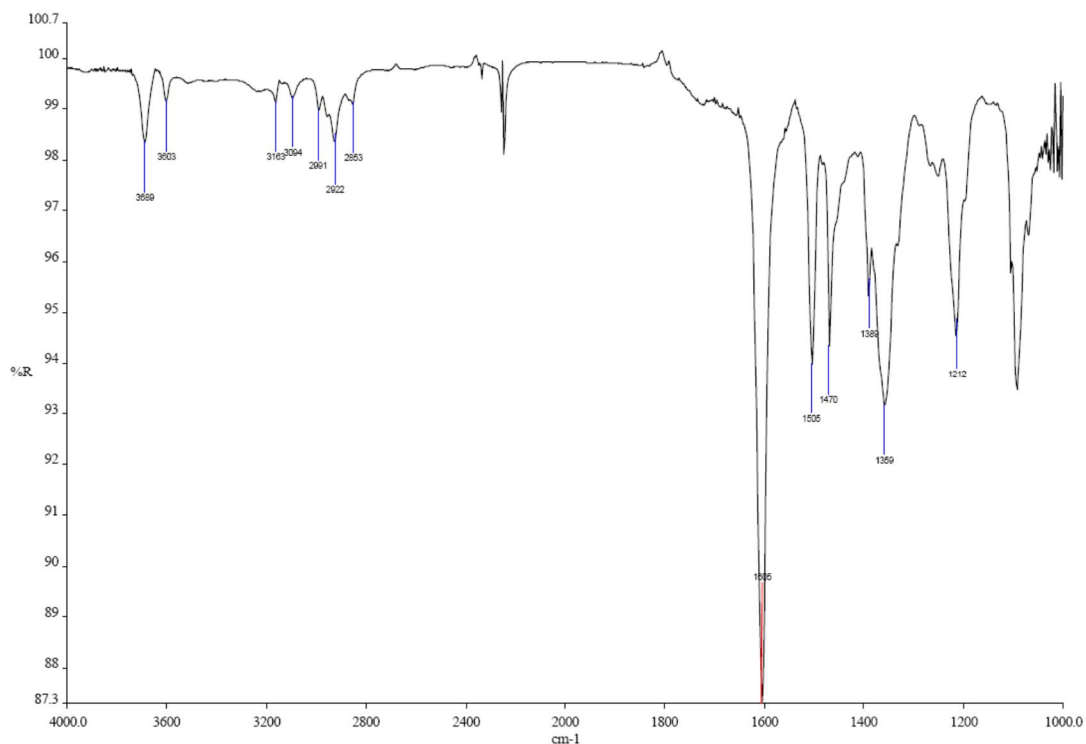
**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):**  $\delta$  (ppm)= 163,2 (s,1C,O-C=); 98,2 (d,1C, $\text{NO}_2\text{C=}$ ); 83,4 (t,1C, $\text{OCH}_2$ ); 68,7; 68,2; 67,3; 66,1 (10C,C Aromatici); 40,1 (t,1C, $\text{NHCH}_2$ ); 14,4 (q,1C, $\text{CH}_3$ ).

**Massa (ESI):**  $m/z$  (%) (+)= 683 (100)  $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ , 353 (6)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 299 (1)  $[\text{M}-\text{NO}]^+$ .

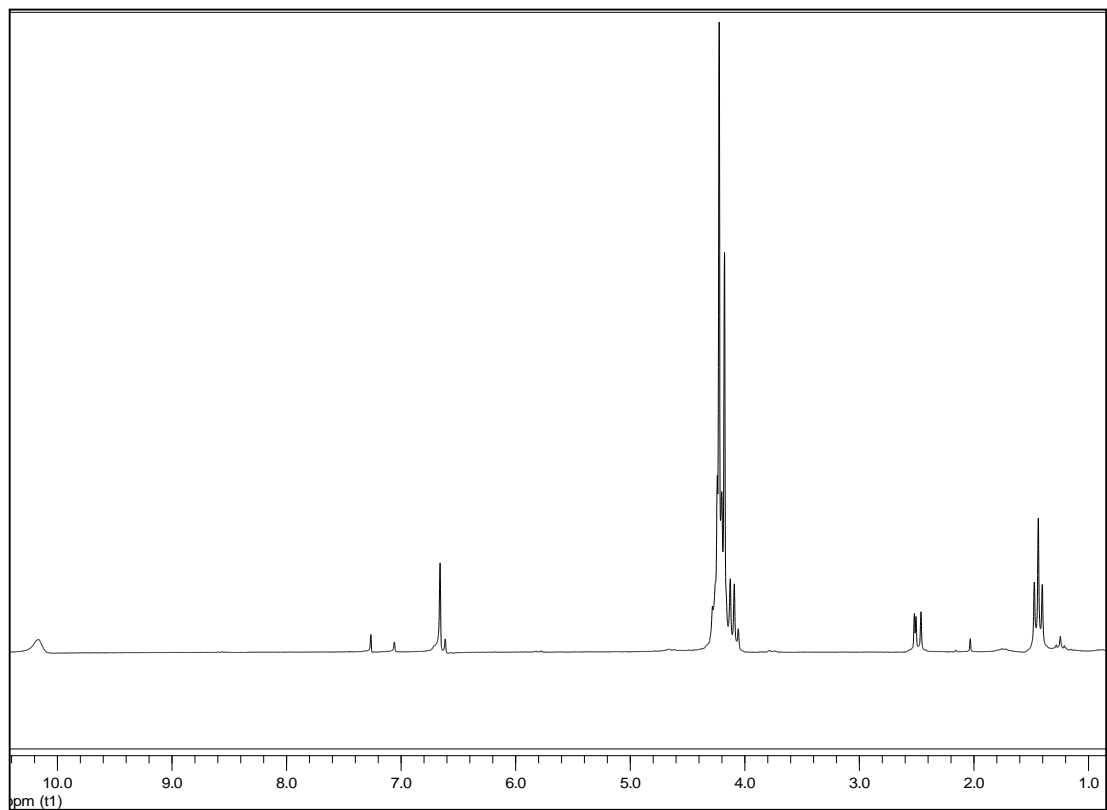
$m/z$  (%) (-)= 329 (67)  $[\text{M}-\text{H}]^-$ , 298 (100)  $[\text{M}-31]^-$ , 277 (73).

**Peso Molecolare:** 330,16 g/mol

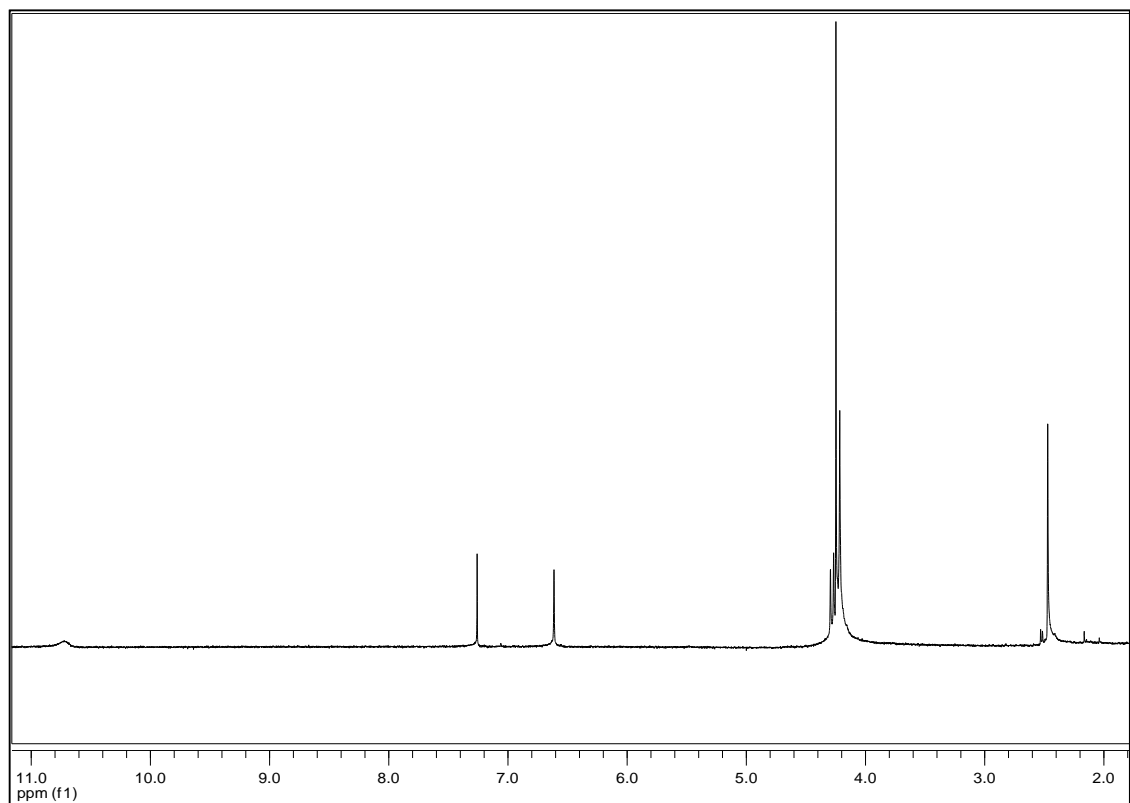
**Formula Bruta:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2\text{Fe}$



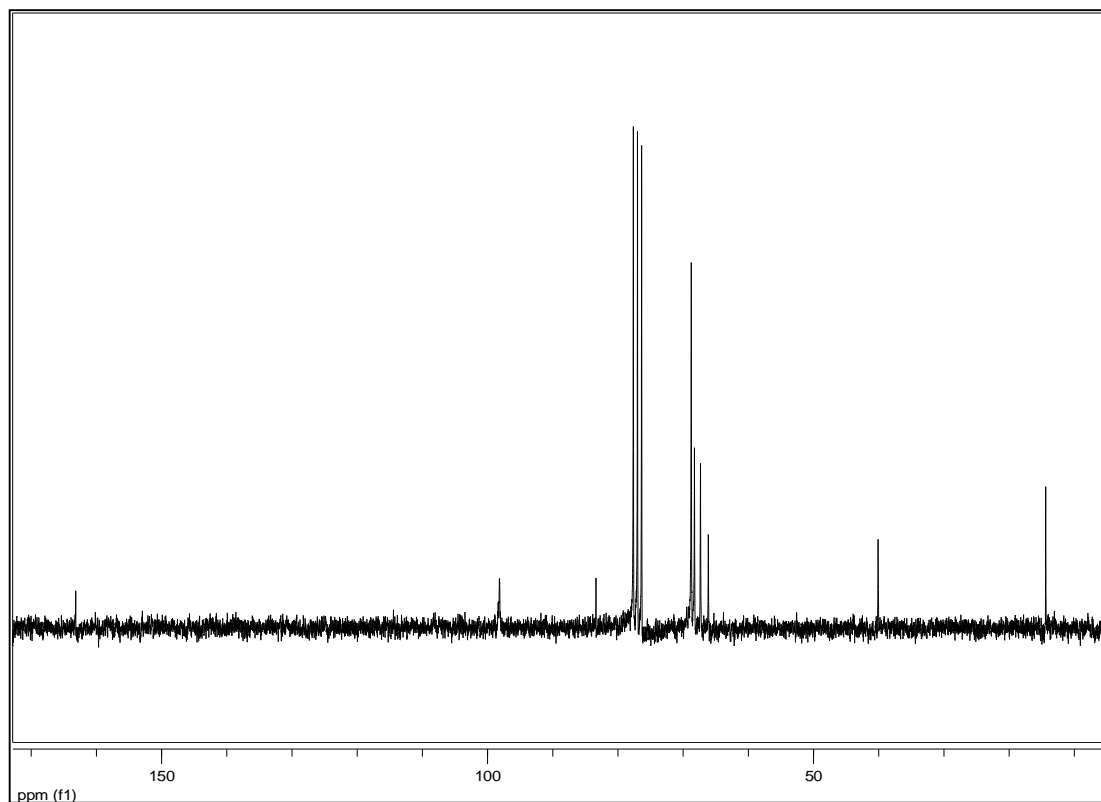
**Figura 8.24** IR N-[(Z)-1-(etossil)-2-nitroetenil]ferrocenilmetilammmina



**Figura 8.25** <sup>1</sup>H-NMR N-[(Z)-1-(etossil)-2-nitroetenil]ferrocenilmetilammmina



**Figura 8.26** <sup>1</sup>H-NMR N-[(Z)-1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]ferrocenilmetilammmina

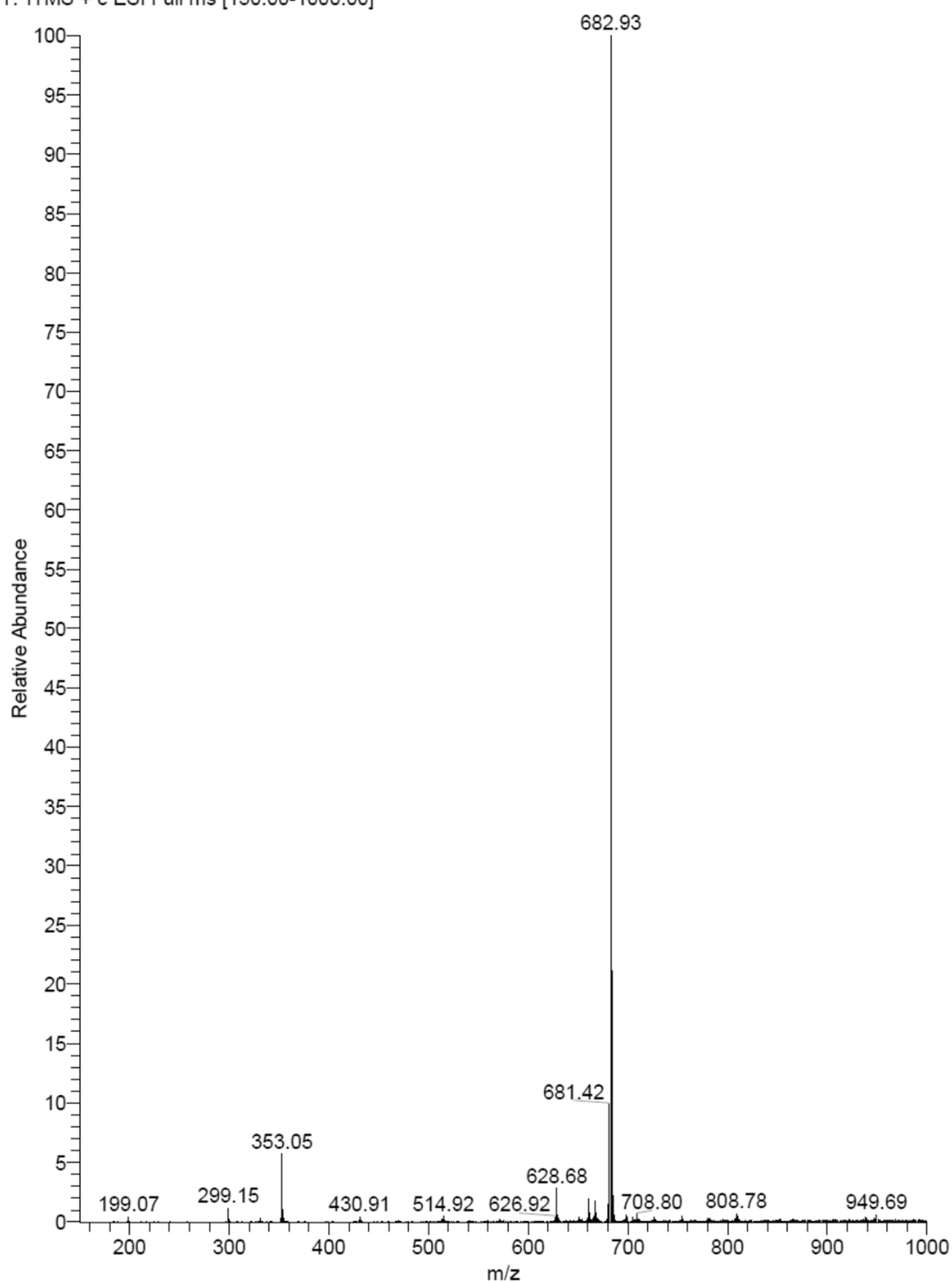


**Figura 8.27**  $^{13}\text{C}$ -NMR *N*-[(*Z*)-1-(etossil)-2-nitroetenil]ferrocenilmetilammmina

---

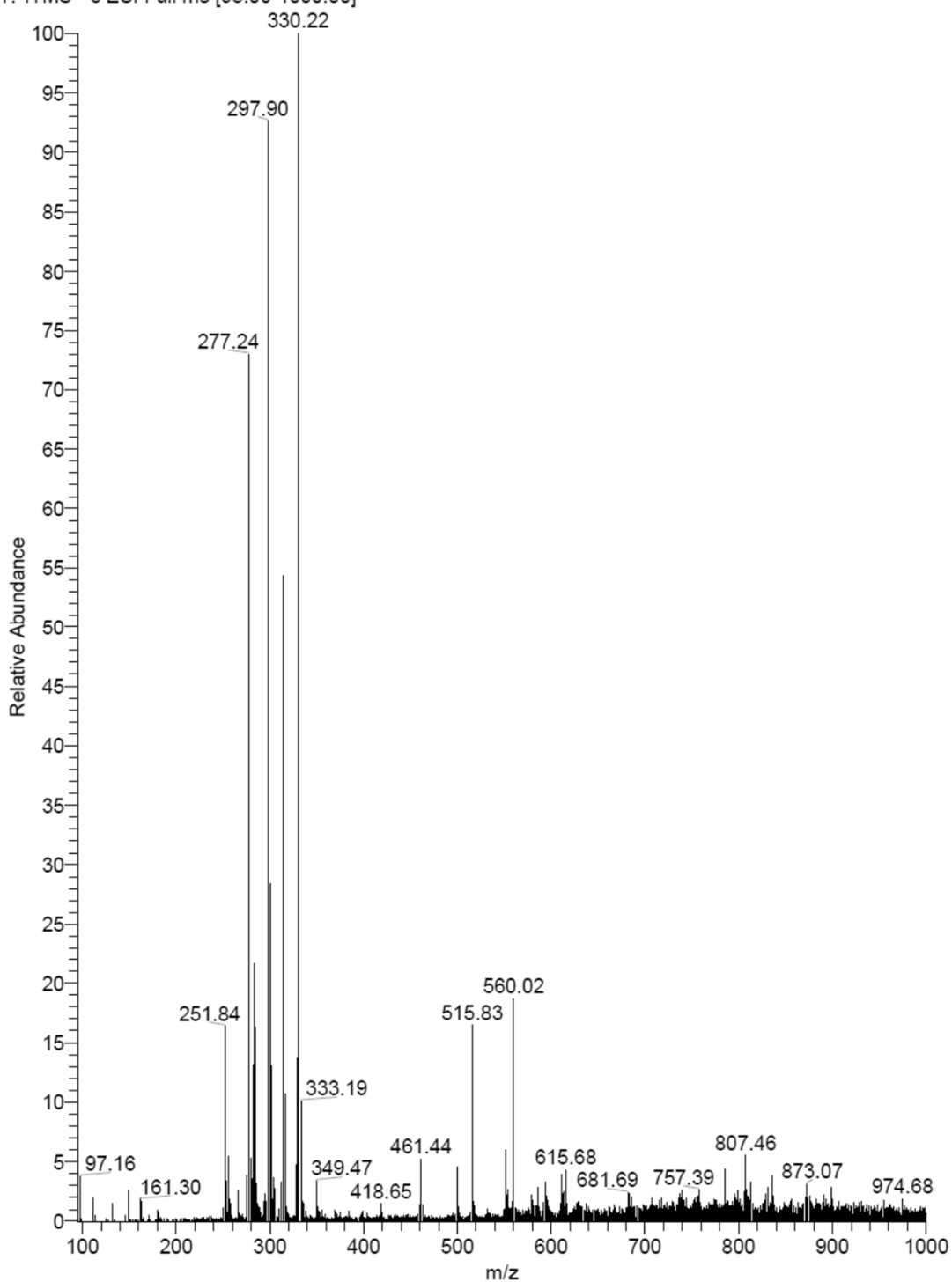


13-06-2012+ 120613165341 #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 3.90E5  
T: ITMS + c ESI Full ms [150.00-1000.00]



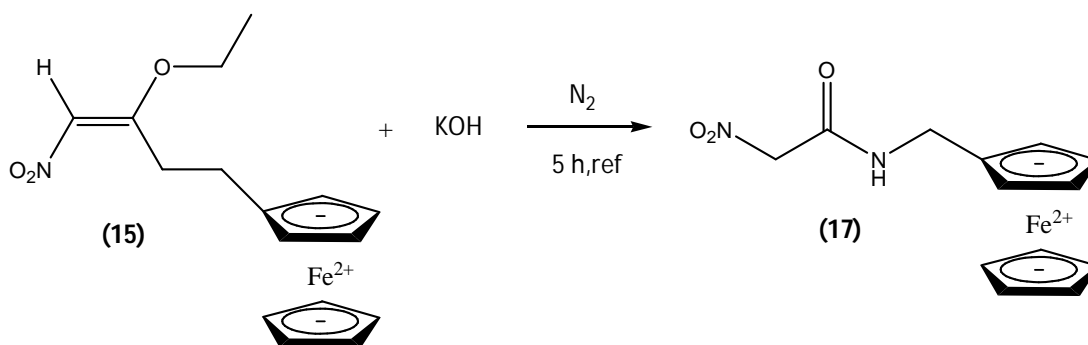
**Figura 8.28** ESI (+)N-[(Z)-1-(etossil)-2-nitroetenil]ferrocenilmetilammmina

13-06-2012- 120613165341 #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 1.33E3  
T: ITMS - c ESI Full ms [95.00-1000.00]



**Figura 8.29** ESI (-)N-[(Z)-1-(etossil)-2-nitroetenil]ferrocenilmetilammmina

- Sintesi della N-[ferrocenilmetil]-2-nitroacetamide (17)



Schema 8.10

In un pallone da 50 mL si pone la N-[(Z)-1-(etossil)-2-nitroetenil]-ferrocenilmetilammmina (74,2 mg, 0,225 mmol) e 6 mL di una soluzione di KOH 0,1 N (0,6 mmol). La miscela viene portata a riflusso, sotto agitazione magnetica ed in atmosfera di N<sub>2</sub> per circa 5 h (l'andamento della reazione è controllato via TLC).

La miscela (soluzione arancio più precipitato scuro) viene poi raffreddata fino a temperatura ambiente, per poi essere acidificata con HCl (1 M) fino a pH=2. La f.acq. viene estratta quindi con CHCl<sub>3</sub> (3x15mL). Le fasi organiche ottenute (arancio scuro) vengono riunite, anidificate con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrate al rotavapor; la f.acq. (giallina) viene invece smaltita. Dall'essiccazione della f.org. si ottiene un solido giallo-arancio che l'analisi spettroscopica conferma essere il prodotto desiderato con buona purezza.

**Quantità Ottenuta:** 65 mg

**Resa:** 96,2%

**Rf in** AcOEt/Et.Pe. 1:2 = 0,35 (macchia gialla)

**IR (cm<sup>-1</sup>, CDCl<sub>3</sub>):** 3413 (N-H stretching); 3022 (=C-H stretching); 3929 (-C-H stretching); 1689 (C=O stretching); 1562-1374 (NO<sub>2</sub> stretching); 1522 (C=C stretching).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):** δ (ppm)= 6,68 (s, 1H, NH); 5,08 (s, 2H, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>); 4,28 (bs m, 9H, H Aromatici); 4,16 (bs s, 2H; CH<sub>2</sub>NH).

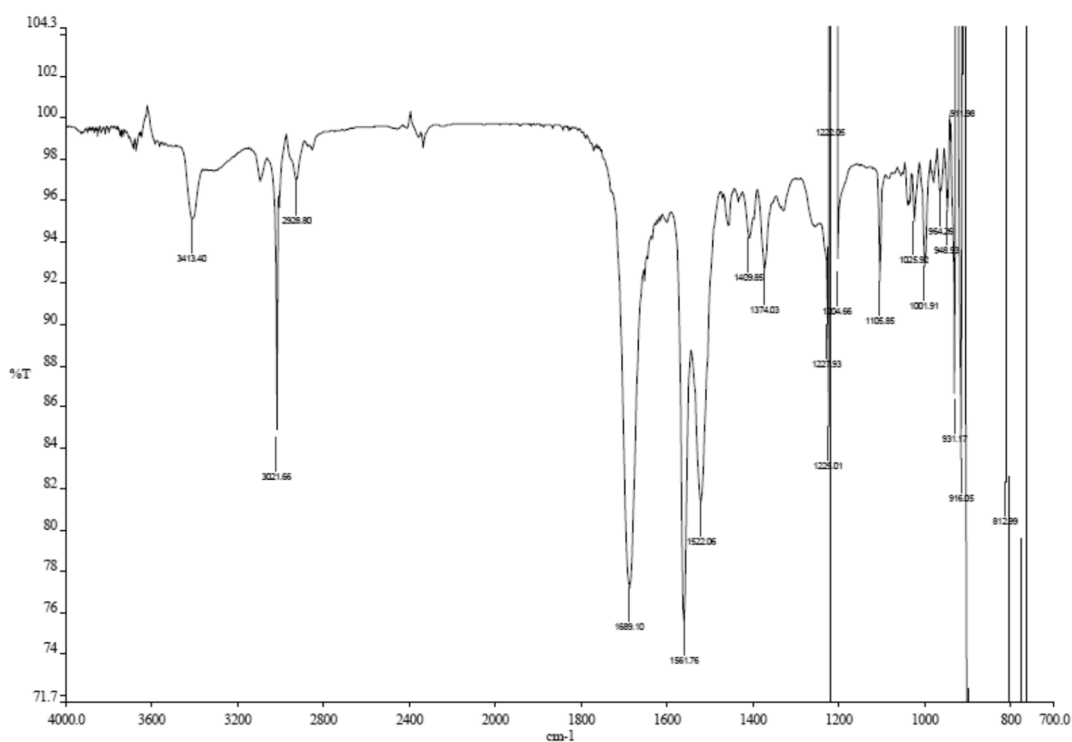
**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz):** δ (ppm)=159,4 (s, C=O), 83,9 (CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>); 69,0; 68,8; 68,4 (10C, C Aromatici); 39,6 (t, CH<sub>2</sub>NH).

**Massa (ESI):**  $m/z$  (%) (-) = 625 (8); 301 (100)  $[M-H]^-$ , 300 (6), 223 (5).

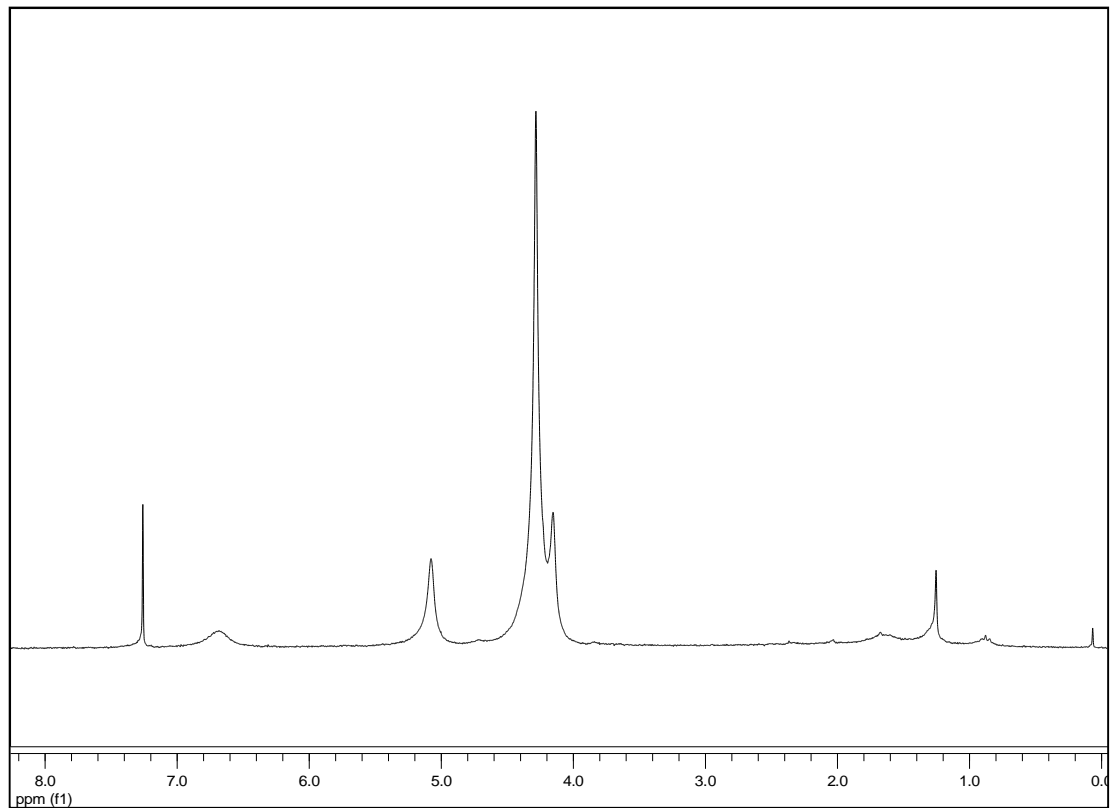
(+) = 627 (64)  $[2M+Na]^+$ , 325 (100)  $[M+Na]^+$ , 263 (16), 172 (17).

**Peso Molecolare:** 302,11 g/mol

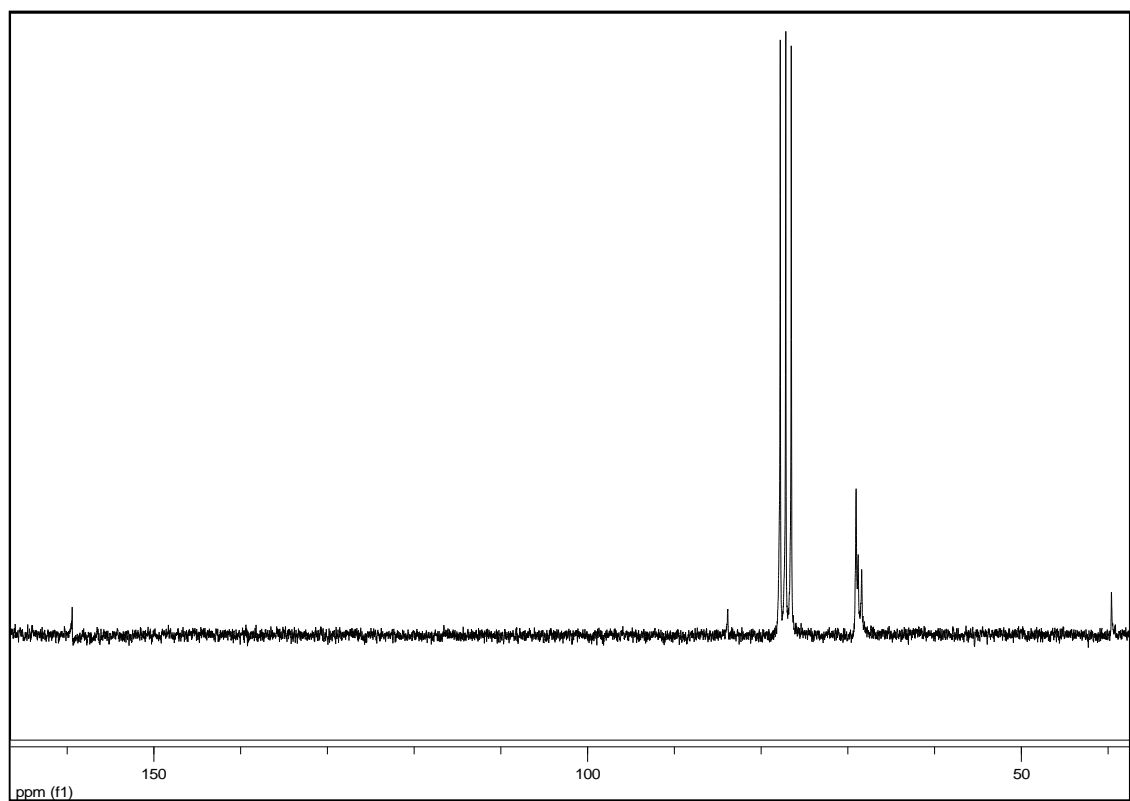
**Formula Bruta:**  $C_{13}H_{14}O_3N_2Fe$



**Figura 8.30** IR N-[ferrocenilmetil]-2-nitroacetamide

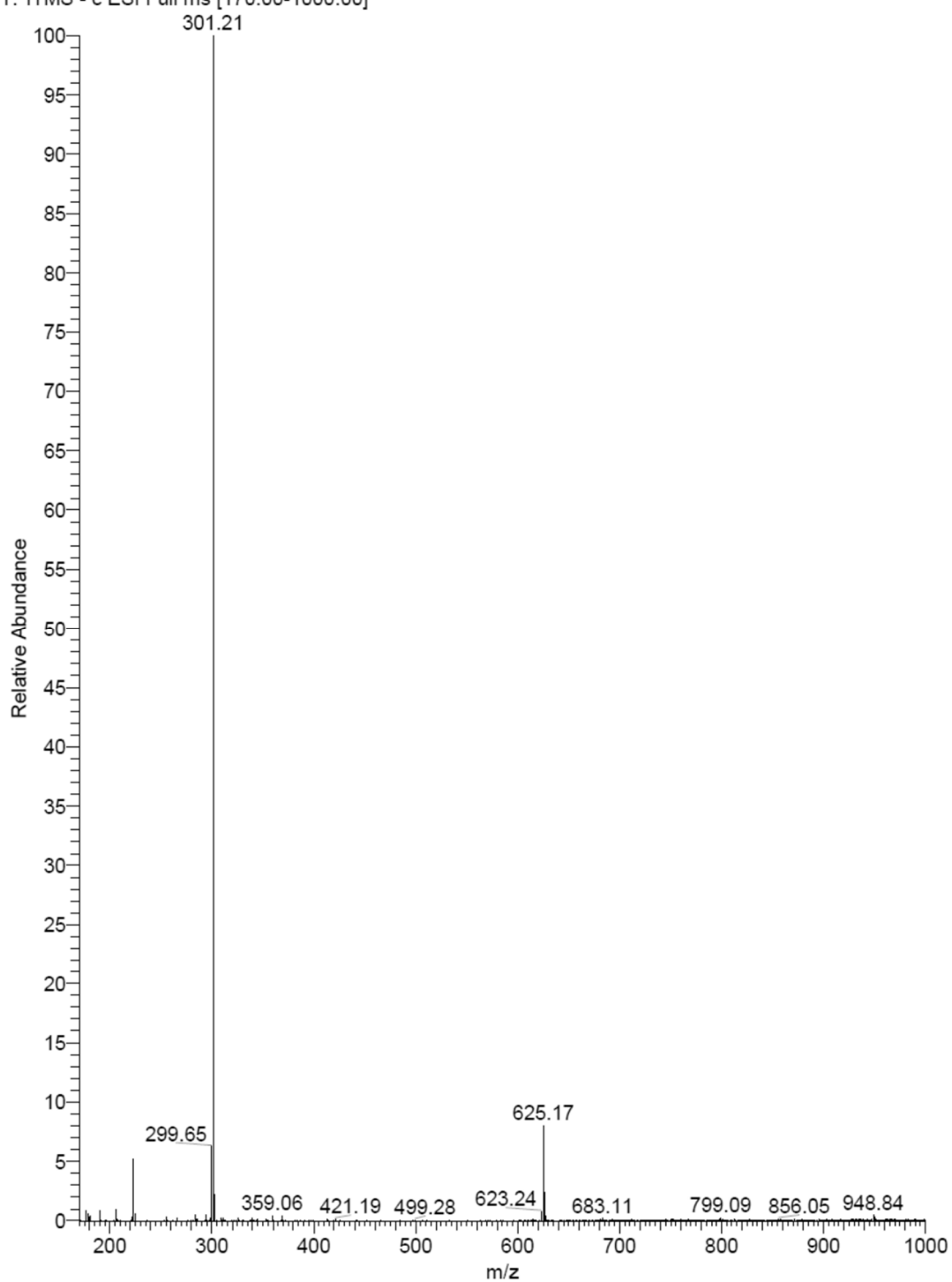


**Figura 8.31**  $^1\text{H-NMR}$  N-[ferrocenilmetil]-2-nitroacetamide



**Figura 8.32**  $^{13}\text{C-NMR}$  N-[ferrocenilmetil]-2-nitroacetamide

Bex11- 120622141507 #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 4.05E3  
T: ITMS - c ESI Full ms [170.00-1000.00]



**Figura 8.33** ESI (-)N-[ferrocenilmetil]-2-nitroacetamide

Bex11+\_120622141507 #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 4.62E3  
T: ITMS + c ESI Full ms [85.00-1000.00]

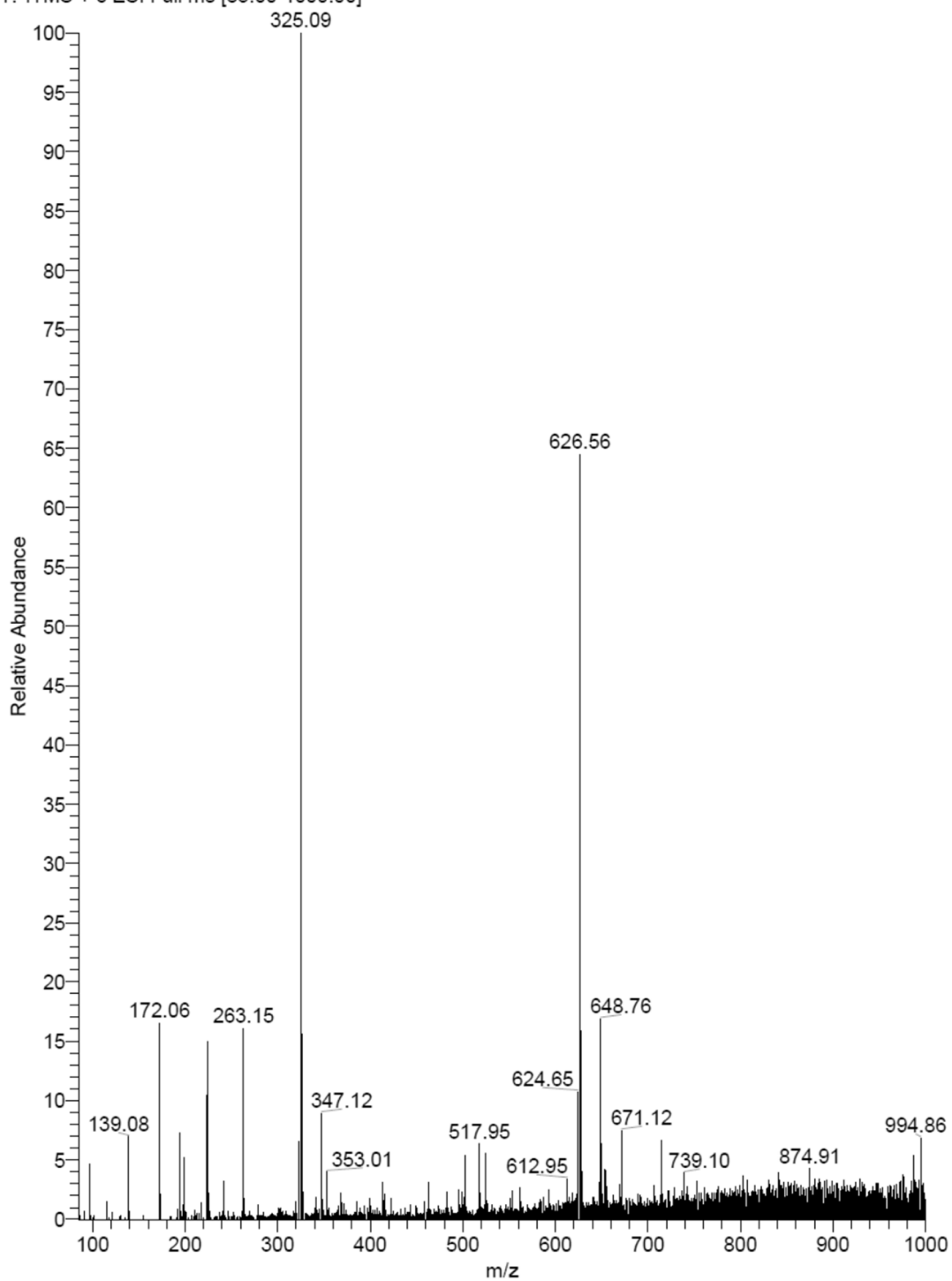
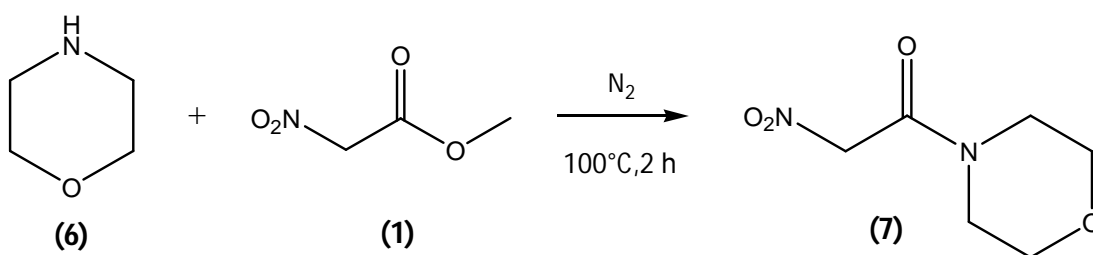


Figura 8.34 ESI (+)N-[ferrocenilmetil]-2-nitroacetamide

- Sintesi della N-[morfolin-4-il]-2-nitroacetamide (7)<sup>51</sup>



Schema 8.11

La morfolina (temp. ebollizione: 129°C) deve essere distillata con KOH sotto atmosfera di N<sub>2</sub> per eliminare ogni traccia di H<sub>2</sub>O che potrebbe essere presente.

In un pallone da 10 mL al nitroacetato di metile (0,503 g, 4,20mmol, 0,39mL) viene aggiunta la morfolina (3,658 g, 43,57 mmol, 3,80 mL): si forma così un precipitato bianco. La miscela viene tenuta sotto agitazione magnetica a 100°C per 2h sotto N<sub>2</sub> (il precipitato si scioglie immediatamente).

Al termine del tempo previsto si raffredda la soluzione (si forma un precipitato bianco) e si concentra al rotavapor per eliminare la morfolina in eccesso, ottenendo un precipitato arancio. Successivamente si scioglie il precipitato in H<sub>2</sub>O controllando il pH (circa 10-11): la soluzione viene quindi acidificata con HCl (20%) fino a pH=2 in un bagno di ghiaccio (la soluzione diventa arancio durante l'aggiunta per poi passare a giallo dopo l'inversione di pH). Il precipitato ottenuto viene filtrato sotto vuoto su imbuto buchner e lavato con H<sub>2</sub>O fino a che il pH delle acque di lavaggio non è circa 5 (nel caso che il solido si sciogla e non riprecipiti in ambiente acido, si possono effettuare estrazioni con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> -6x5mL- : le f.org. ottenute vengono riunite, anidificate con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrate su cotone e concentrate sotto vuoto al rotavapor). Si ottiene un solido bianco la cui l'analisi spettroscopica rivela essere il prodotto, utilizzabile per la reazione successiva.

<sup>51</sup> L. M. Lyapkalo, S. L. Ioffe, Yu. A. Strelenko, V. A. Tartakovsky, *Russ. Chem. Bull.*, **1996**, Vol. 45, No. 4, 856-862



**Quantità Ottenuta:** 231,7 mg

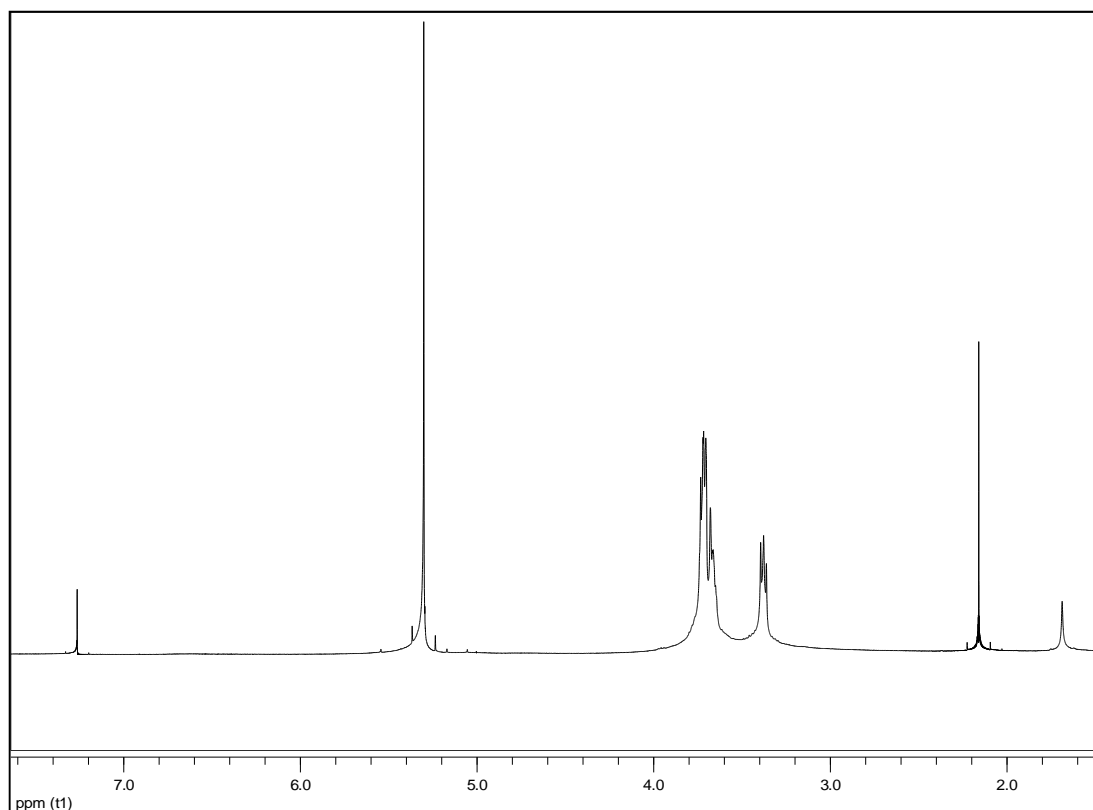
**Resa:** 31,5%

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):**  $\delta$  (ppm)=5,30 (s,2H, $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ); 3,77-3,66 (m,6H, $\text{CH}_2$  morfolina); 3,39-3,36 (m,2H, $\text{CH}_2$  morfolina)

La caratterizzazione completa della molecola non è stata effettuata in quanto nota in letteratura: si rimanda al riferimento bibliografico per la caratterizzazione completa.

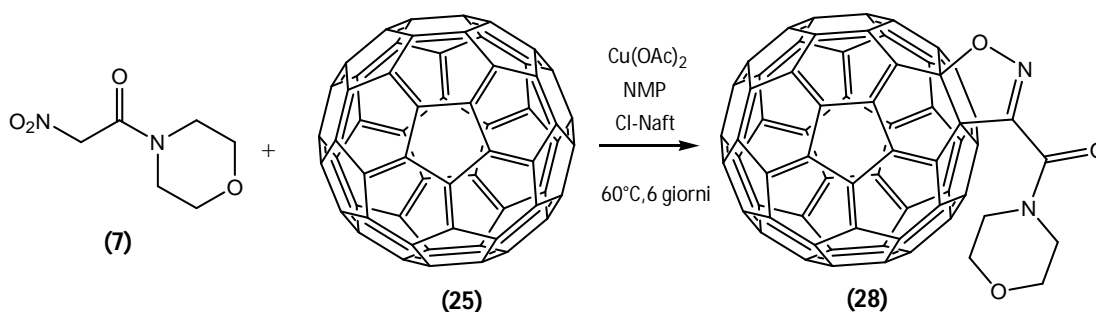
**Peso Molecolare:** 174,15 g/mol

**Formula Bruta:**  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4\text{N}_2$



**Figura 8.35**  $^1\text{H-NMR}$  N-[morfolin-4-il]-2-nitroacetammide

- Sintesi del cicloaddotto tra C<sub>60</sub> e N-morfolin-2-nitroacetamide (28)



Schema 8.12

In un tubo pirex, al C<sub>60</sub> (51,0 mg, 0,071 mmol), vengono aggiunti N-morfolin-2-nitroacetamide (30,0 mg, 0,1724 mmol), NMP (1,5 mg, 0,015 mmol, 1,8 mL), Cu(OAc)<sub>2</sub> (0,7 mg, 3,85x10<sup>-3</sup>mmol) ed 1 mL di Cl-Naft come solvente. La miscela viene tenuta sotto agitazione magnetica a 60°C per 6 giorni. La sospensione nera che si forma si separa per via cromatografica con una colonna cromatografica di tipo Flash con eluente in gradiente di polarità, utilizzando Tol ed Et.Pe. distillati (Et.Pe. 100% -per eliminare il solvente- ->Tol./Et.Pe. 1:3 -per eliminare il C<sub>60</sub>- ->Tol. 100% ->AcOEt/Tol. 1:9 -> 1:7). Si ottiene così il prodotto puro, un solido marrone.

**Quantità Ottenuta(monoaddotto):** 10,2 mg

**Resa:** 16,4%

**C<sub>60</sub> recuperato:** 42,7 mg

**Resa sul convertito:** Quantitativa

**Rf in** Tol./AcOEt 10:1= 0,66 (macchia marrone)

Tol. 100% = 0,20

**<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ (ppm)=4,26 (t,2H,CH<sub>2</sub> morfolina); 3,98 (bs s,1H,NH);3,93-3,89 (m,4H,CH<sub>2</sub> morfolina); 3,86-3,85 (m,2H,CH<sub>2</sub> morfolina).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ (ppm)=146,5; 146,3; 146,2; 146,0; 145,5; 145,3; 145,2; 145,1; 144,7; 144,3; 144,2; 144,1; 143,0; 142,8; 142,7; 142,4; 142,2; 142,1; 141,9; 141,8; 140,5; 140,2; 137,0; 136,0 (s,61C,C Aromatici e C=N); 77,2 (s,C-N=); 67,3; 66,8; 47,9; 43,3 (t,4C,CH<sub>2</sub>).

**Massa (ESI):** m/z (%) (-)= 1047 (19), 923 (38), 907 (33), 892 (43), 876 (100) [M<sup>+</sup>], 720 (18) [solo C<sub>60</sub>]<sup>-</sup>.

**Peso Molecolare:** 876,64 g/mol

**Formula Bruta:** C<sub>66</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>

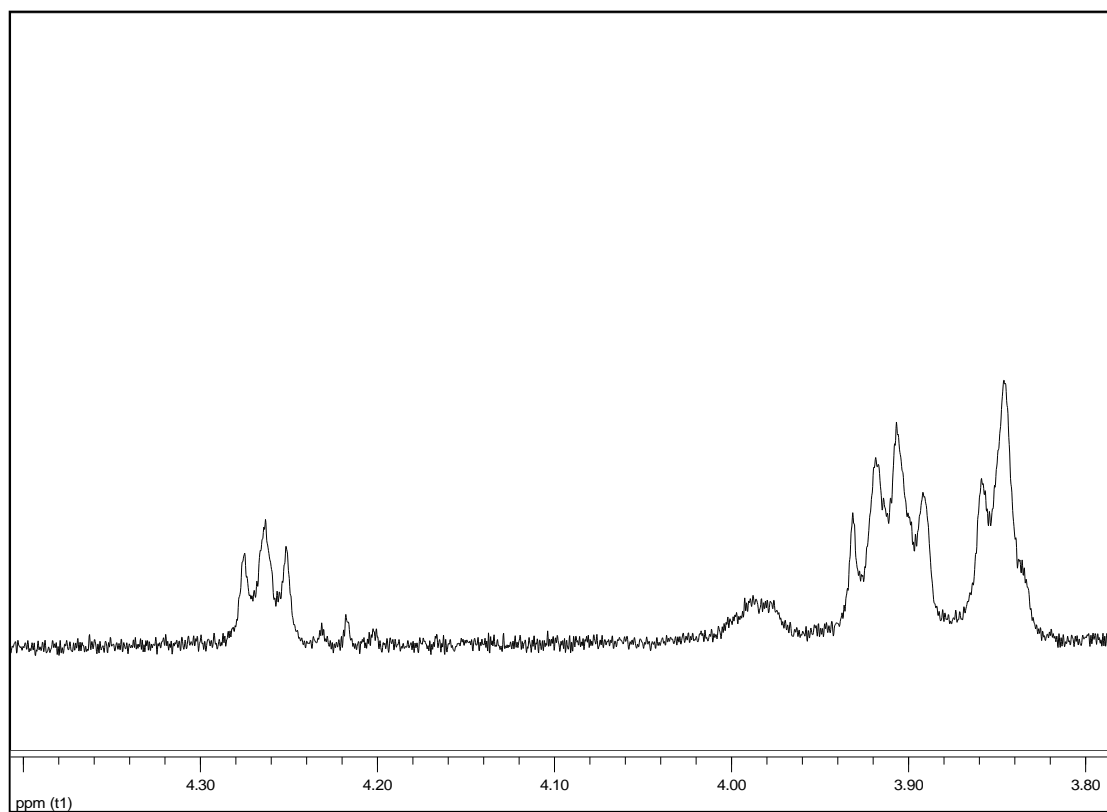


Figura 8.36  $^1\text{H-NMR}$  Monoaddotto

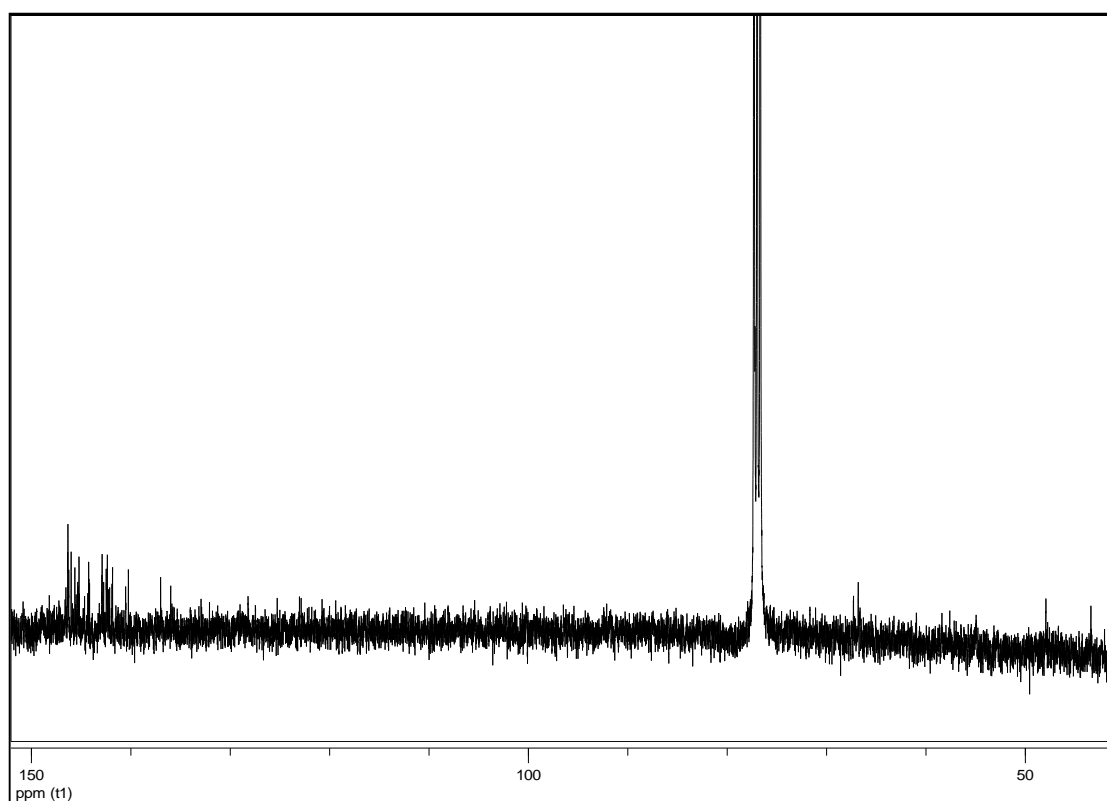


Figura 8.37  $^{13}\text{C-NMR}$  Monoaddotto

Bex10-Zoom\_120628103531 #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 1.20E2  
T: ITMS - c ESI Full ms [220.00-1200.00]

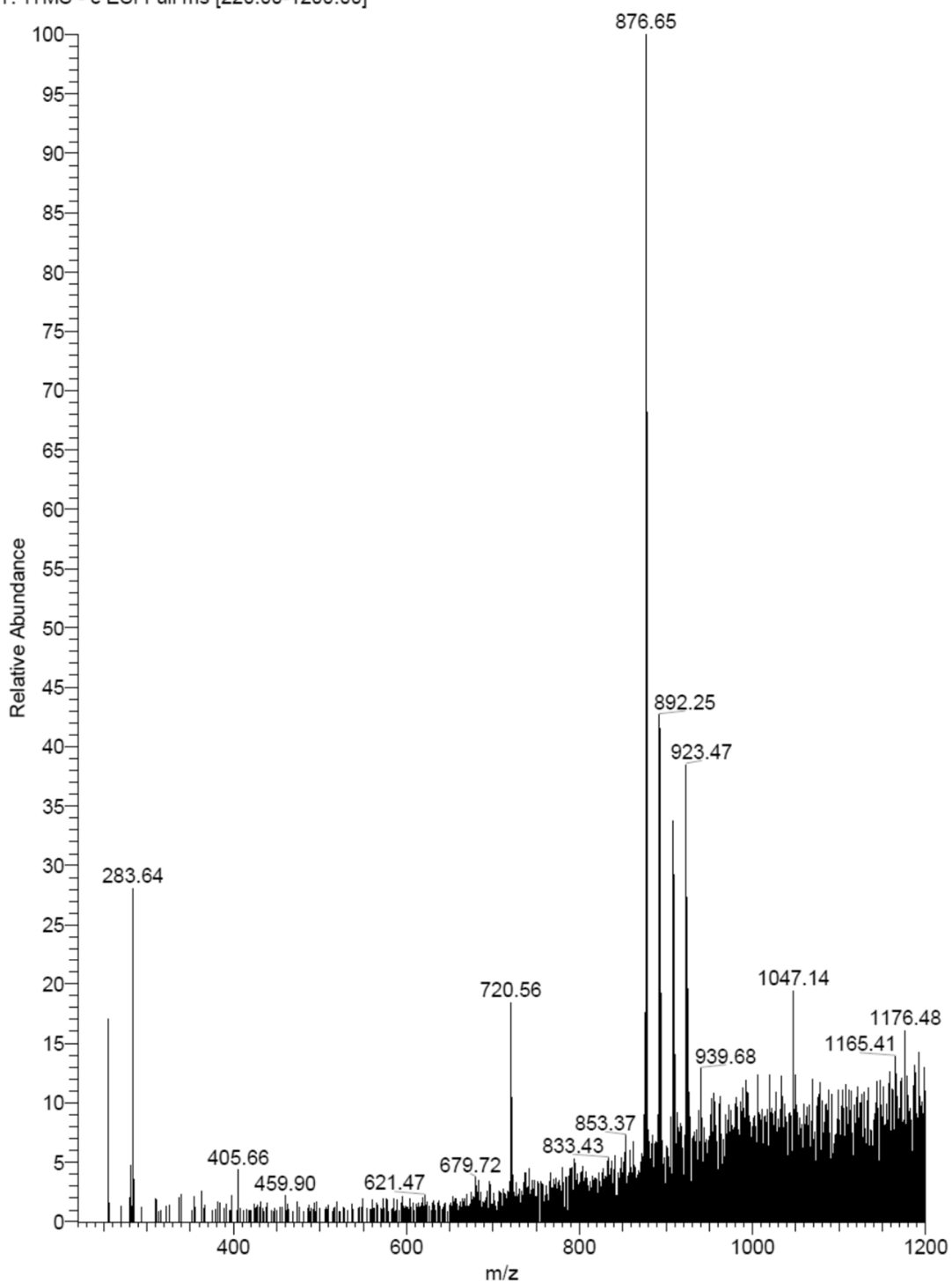
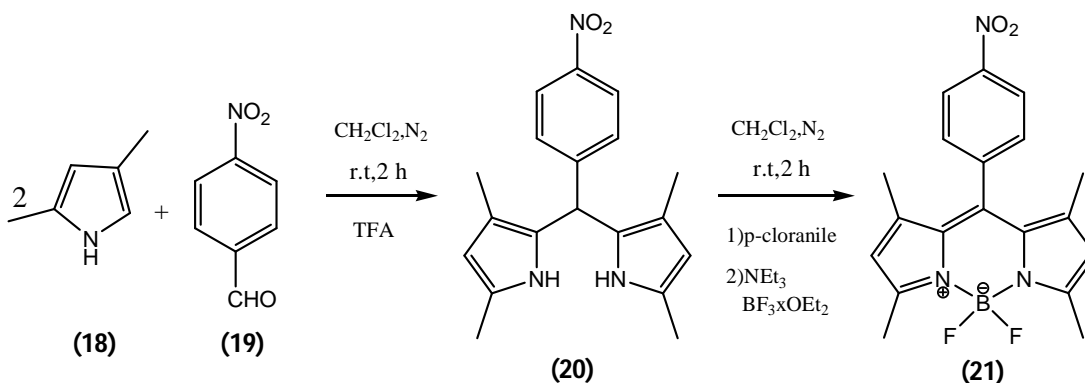


Figura 8.38 ESI (-) Monoaddotto

- Sintesi del 4,4-(difluoro)-8-(4-nitrofenil)-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-indacene (21)<sup>45a</sup>



Schema 8.13

Tutto il necessario (solvente, vetreria) per la reazione deve essere anidro: la vetreria deve essere messa prima in stufa e poi in essiccatore, mentre il solvente deve essere distillato in presenza di  $\text{CaH}_2$ .

In un pallone a due colli da 1L, si pone il 2,4-dimetilpirrolo (1,016 g, 10,68 mmol, 1,10 mL) e p-nitrobenzaldeide (0,935 g, 6,19 mmol) in 600 mL di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (temp. ebollizione:  $40^\circ\text{C}$ ) sotto atmosfera di  $\text{N}_2$  (che dovrà essere mantenuta per tutta la reazione e per quanto possibile, durante la purificazione del prodotto). Viene poi aggiunto anche il TFA (0,09 mL, 1,23 mmol) ed il tutto è posto sotto agitazione magnetica per circa 2 h (dopo l'aggiunta la soluzione si scurisce).

Al termine del tempo di reazione, la soluzione arancio scuraviene trasferita in un imbuto separatore e lavata due volte: con 200 mL di NaOH prima e con 200 mL di  $\text{H}_2\text{O}$  poi. La f.org. recuperata viene anidrificata con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrata su cotone e concentrata al rotavapor. Il prodotto della reazione, il composto **20** non viene isolato e caratterizzato, ma usato direttamente per lo step successivo (viene solo identificato con uno spettro  $^1\text{H-NMR}$ ).

Anche lo step successivo prevede l'utilizzo di vetreria e solvente anidri (secondo le indicazioni precedenti) e atmosfera di  $\text{N}_2$  costante.

Tutto il prodotto del precedente step (un oliorosso-arancio) viene trasferito in un pallone da 250 mL e sciolto in 50 mL di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Alla soluzione viene poi aggiunto p-chloranile (1,365 g, 5,55 mmol) e, dopo 10 minuti dalla precedente aggiunta, TEA (2,904 g, 1,79 mmol, 4 mL) e  $\text{BF}_3 \cdot \text{xOEt}_2$  (3,920 g, 2,25 mmol, 2,5 mL): la soluzione si scurisce e sviluppa fumo bianco dopo l'ultima aggiunta. Il tutto viene lasciato sotto agitazione magnetica per 2 h.

Al termine, si nota la formazione di un precipitato scuro. La miscela (soluzione e precipitato) viene ripresa con 200 mL di H<sub>2</sub>O e trasferita in un imbuto separatore, dove viene estratta con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x150mL). Le f.org (arancio scuro) riunite, comprensive del solido nero formatesi precedentemente, vengono lavate ulteriormente con 200 mL di H<sub>2</sub>O (l'eventuale emulsione che si può formare può essere rotta per filtrazione su buchner: si separano così f.org, f.acq. e solido nero). La f.org. viene poi seccata al rotavapor: si ottiene un solido arancio che l'analisi spettroscopica rivela essere impuro. Il prodotto viene quindi purificato per via cromatografica su silice, utilizzando un imbuto Gouch al posto della colonna, con eluente in gradiente di polarità (Es./CHCl<sub>3</sub> 1:1 -> 1:2). Si ottiene così un solido rosso-arancio, il prodotto voluto, come conferma l'analisi spettroscopica (per evitare facili degradazioni si consiglia di mantenere il più possibile il prodotto sotto atmosfera di N<sub>2</sub>).

**Quantità Ottenuta:** 383,5 mg

**Resa:** 19,5%

**Rf in** Es/CHCl<sub>3</sub> 1:2= 0,42 (macchia arancio, visibile anche in fluorescenza a 366 nm)

Es/CHCl<sub>3</sub> 1:3= 0,77

Et.Pe/AcOEt 5:1= 0,31

Et.Pe/AcOEt 2:1= 0,96

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) (prodotto 20):** δ (ppm)=8,15 (pd,2H,H AromaticiA); 7,31 (pd,2H,H AromaticiB); 5,73 (s,2H,CH C); 5,52 (s,1H,CH H –prima dell'ossidazione è presente un idrogeno nella posizione H-)2,17 (s,6H,CH<sub>3</sub>D); 1,80 (s,6H,CH<sub>3</sub>E).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) (prodotto finale):** δ (ppm)=8,38 (pd,2H,H AromaticiA); 7,53 (pd,2H,H AromaticiB); 6,01 (s,2H,CH C); 2,56 (s,6H,CH<sub>3</sub>D); 1,36 (s,6H, CH<sub>3</sub>E).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):** δ (ppm)= 237,4 (s); 156,6 (s); 142,4 (s); 141,9 (s); 129,6 (d); 124,3 (d); 121,8 (s); 121,77 (d); 121,73 (s); 77,1 (q,2C,CH<sub>3</sub> 11); 14,7 (q,2C,CH<sub>3</sub> 10).

Per le assegnazioni, riferirsi alle figure sottostanti.

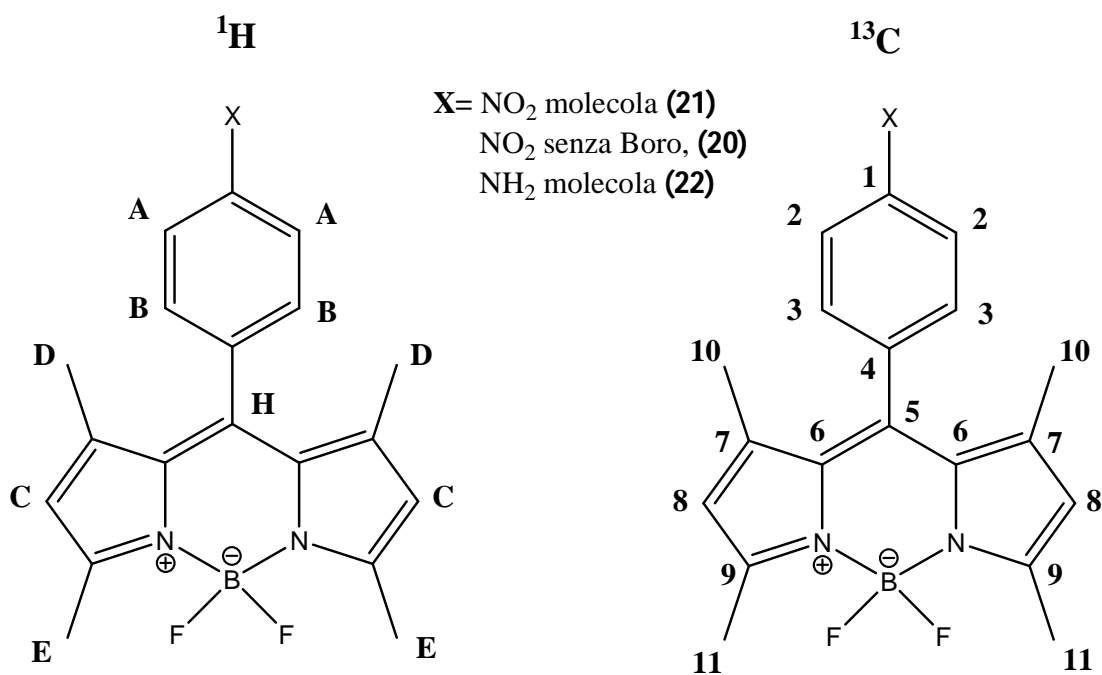


Figura 8.39

Non sono state eseguite le caratterizzazioni complete delle due molecole perché sono entrambi prodotti noti in letteratura. Per ulteriori informazioni sulle molecole riferirsi alla bibliografia.

**Peso Molecolare:** 369,15 g/mol

**Formula Bruta:** C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>F<sub>2</sub>B

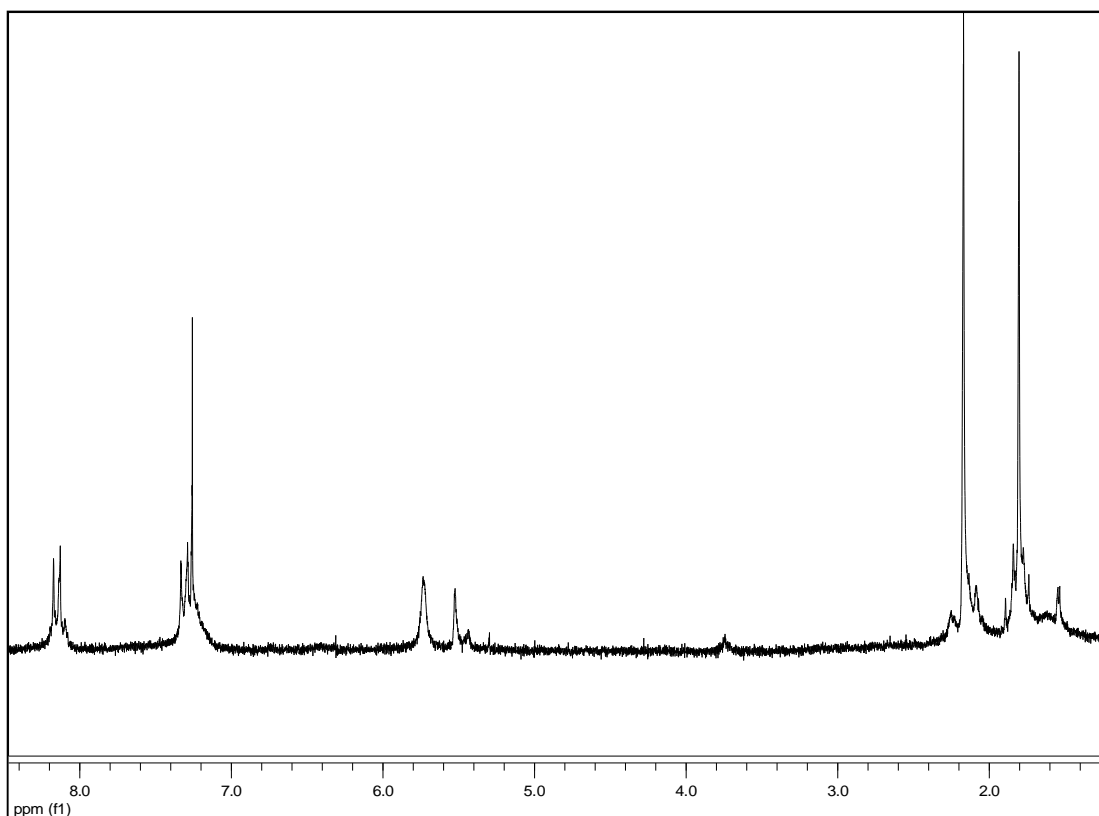


Figura 8.40 <sup>1</sup>H-NMR Molecola 20

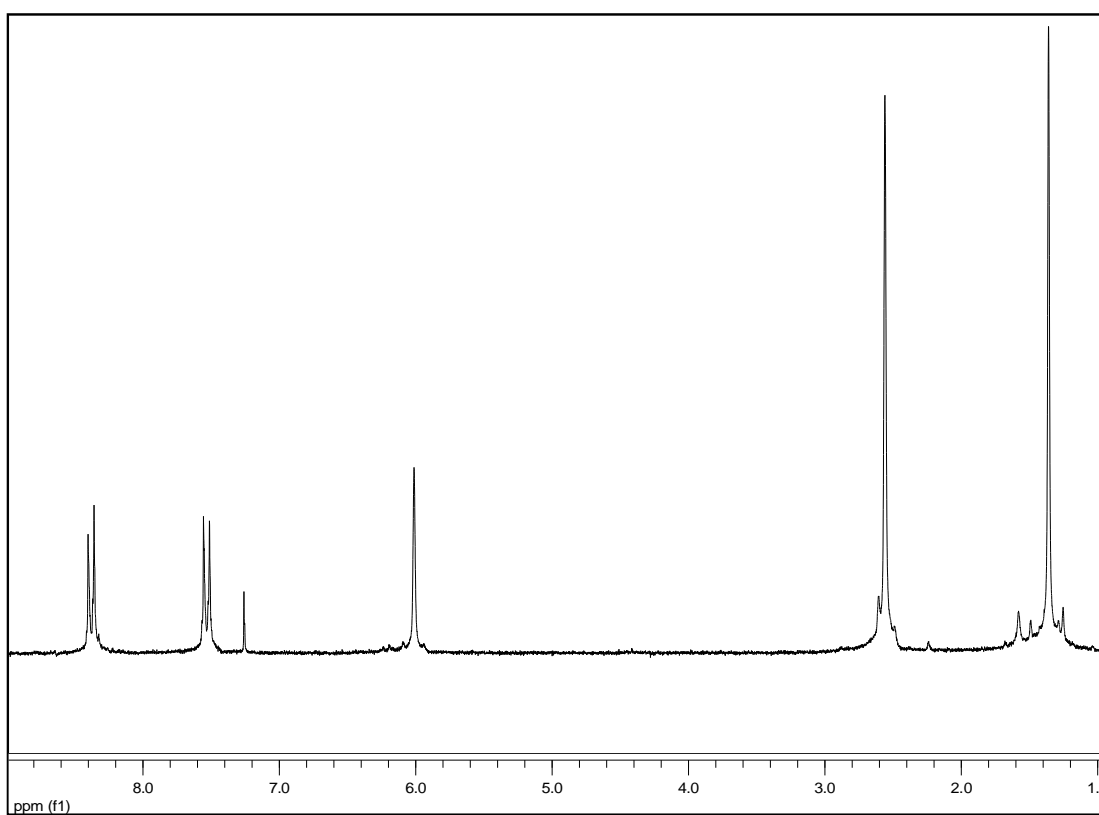
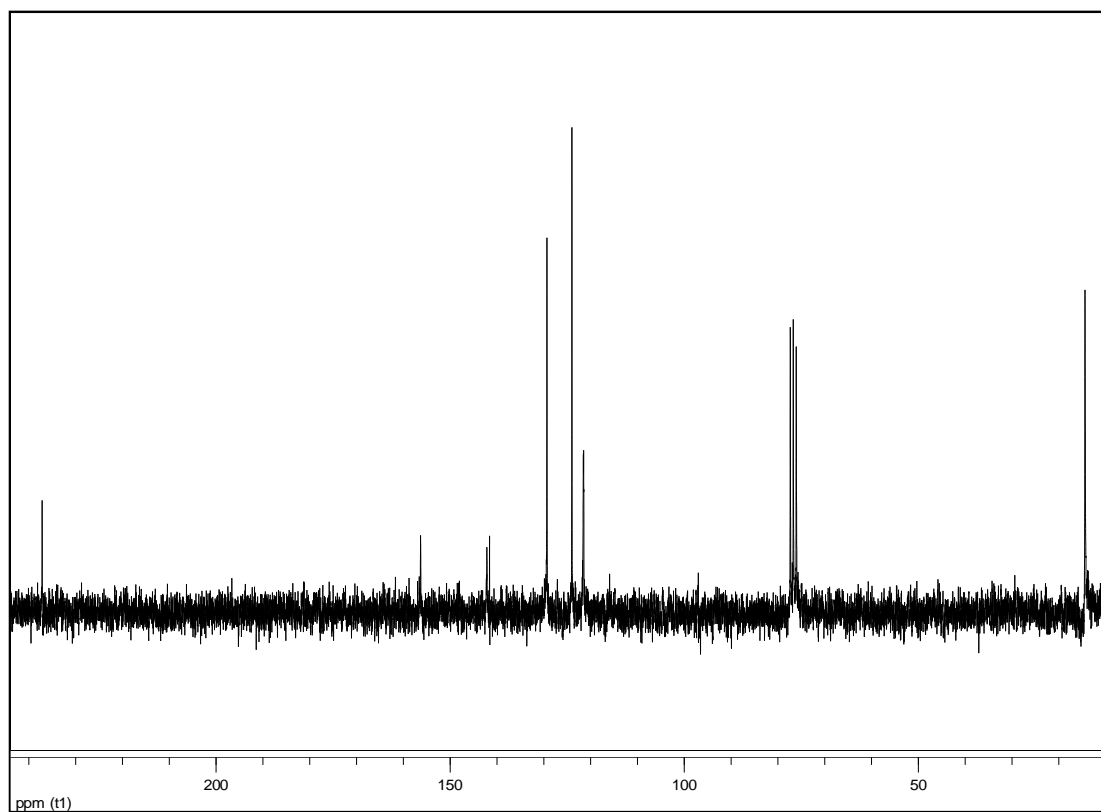


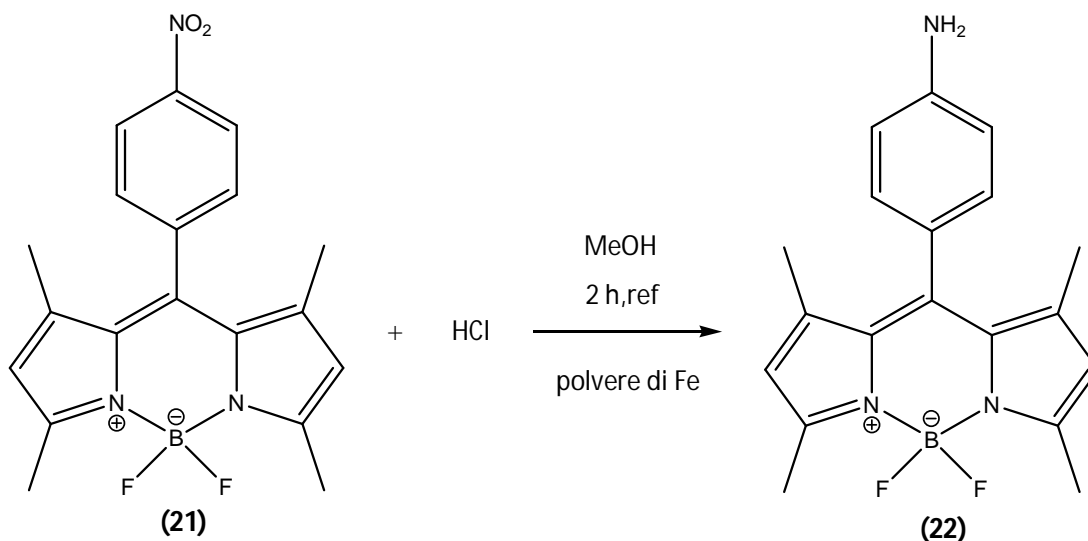
Figura 8.41 <sup>1</sup>H-NMR1-(difluoroboril)-2-[(Z)-(3,5)-dimetil-2H-pirrol-2-ilidene-(4-nitrofenil)metil]-3,5-dimetil-1H-pirrolo





**Figura 8.42**  $^{13}\text{C}$ -NMR1-(difluorobori)-2-[(Z)-(3,5)-dimetil-2H-pirrol-2-ilidene-(4-nitrofenil)metil]-3,5-dimetil-1H-pirrol

- Sintesi del 4,4-(difluoro)-8-(4-amminofenil)-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-indacene (22)<sup>46a</sup>



**Schema 8.14**

In un pallone da 25 mL si scioglie l'1-(difluoroboril)-2-[(Z)-(3,5)-dimetil-2H-pirrol-2-ilidene-(4-nitrofenil)metil]-3,5-dimetil-1H-pirrolo (0,156 g, 0,42mmol) in 6,5 mL di MeOH (a freddo non si ha la completa solubilizzazione). Successivamente vengono aggiunti 2,6 mL di H<sub>2</sub>O e polvere di ferro al (0,398 mg, 7,12 mmol) e la miscela viene portata a riflusso sotto agitazione magnetica. Appena la soluzione arriva a riflusso, vengono aggiunti 2,6 mL di una soluzione di HCl in MeOH (0,5 M) e si continua il riflusso per 2 h.

Al termine, la soluzione viene raffreddata e concentrata al rotavapor (da questo passaggio in poi è consigliabile mantenere il più possibile il prodotto sotto atmosfera di N<sub>2</sub>, in quanto l'ammina risulta facilmente ossidabile). Il solido arancio scuro viene purificato per via cromatografica su silice utilizzando un imbuto Gooch con eluente in gradiente di polarità (Es./CHCl<sub>3</sub> 1:2 -> 1:3 -> CHCl<sub>3</sub> 100%) per allontanare il ferro rimasto sospeso (l'analisi NMR e le TLC indicano che il prodotto è abbastanza pulito). Si ottiene un solido arancio che l'analisi spettroscopica conferma essere il prodotto desiderato.

**Quantità Ottenuta:** 65,0 mg

**Resa:** 45,3%

**Rf in** Es/CHCl<sub>3</sub> 1:2= 0,54 (macchia giallo-arancio, visibile anche in fluorescenza a 366 nm)

Es/CHCl<sub>3</sub> 1:5= 0,89

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100%= 0,65

**IR (cm<sup>-1</sup>, KBr):** 3484-3396 (N-H stretching); 3238 (=C-H stretching); 2957-2913 (-C-H stretching); 1543-1508 (C=C Aromatici stretching).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):** δ (ppm)=7,00 (pd,2H,H Aromatici A); 6,77 (pd,2H,H Aromatici B); 5,96 (s,2H,CH C); 3,80 (bs s,2H,NH<sub>2</sub>); 2,54 (s,6H,CH<sub>3</sub>D); 1,49 (s,6H,CH<sub>3</sub>E).

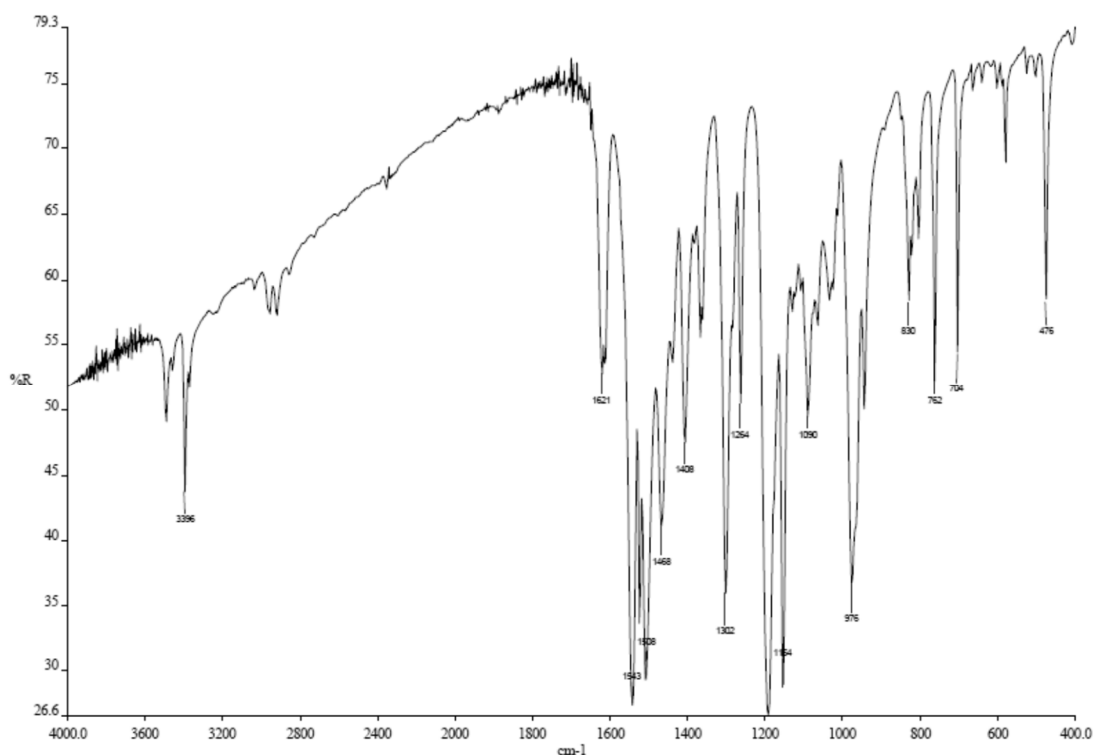
**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):** δ (ppm)= 237,1 (s); 154,6 (s); 146,6 (s); 142,8 (s); 131,7 (s); 128,6 (d); 124,4 (s); 120,6 (d); 115,1 (d); 76,9 (q,2C,CH<sub>3</sub> 11); 14,4 (q,2C,CH<sub>3</sub> 10).

Per le assegnazioni, riferirsi alle immagini riportate nella preparativa precedente.

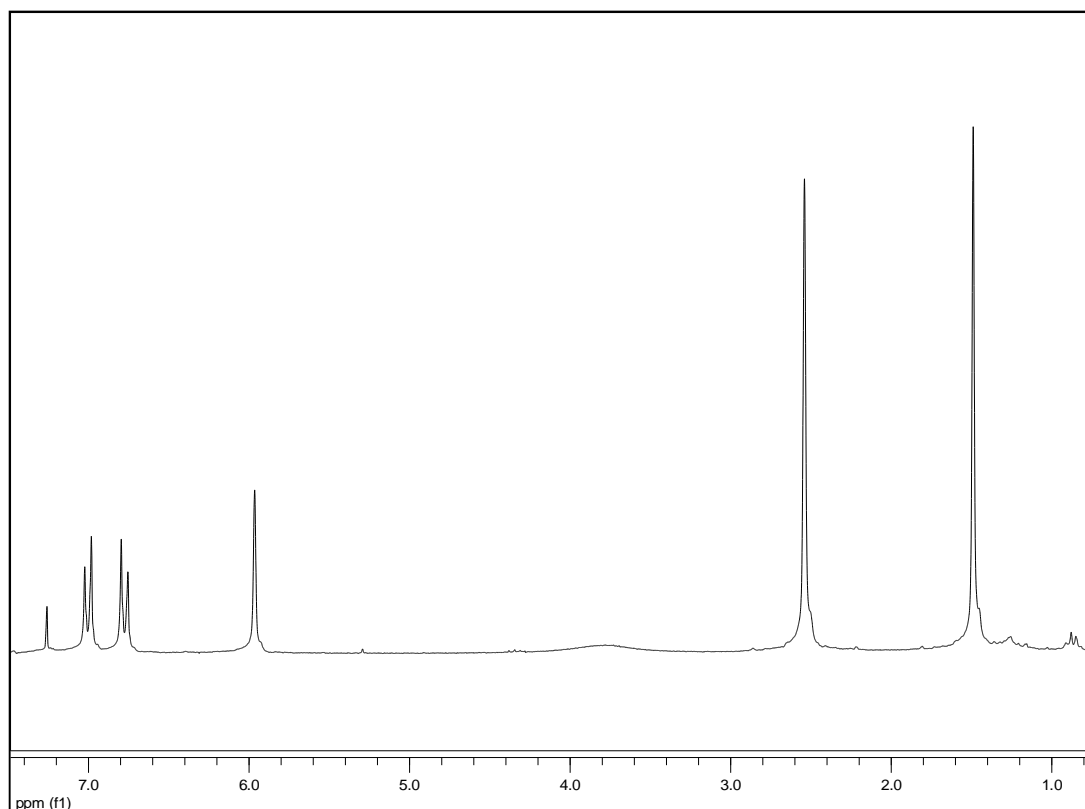
**Massa (ESI):** *m/z* (%) (-)= 701 (100), 532 (7), 362 (36) [M+Na]<sup>+</sup>.

**Peso Molecolare:** 339,17 g/mol

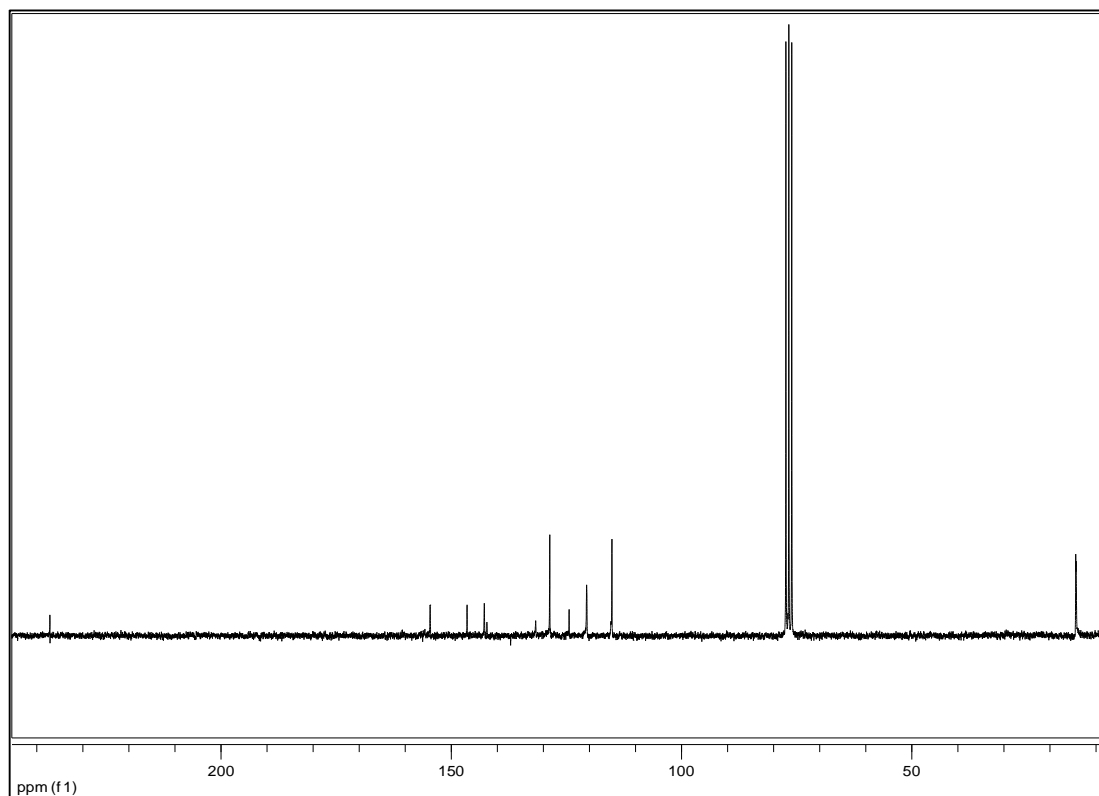
**Formula Bruta:** C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>F<sub>2</sub>B



**Figura 8.43** IR 1-(difluoroboril)-2-[(Z)-(3,5)-dimetil-2H-pirrol-2-ilidene-(4-aminofenil)metil]-3,5-dimetil-1H-pirrolo

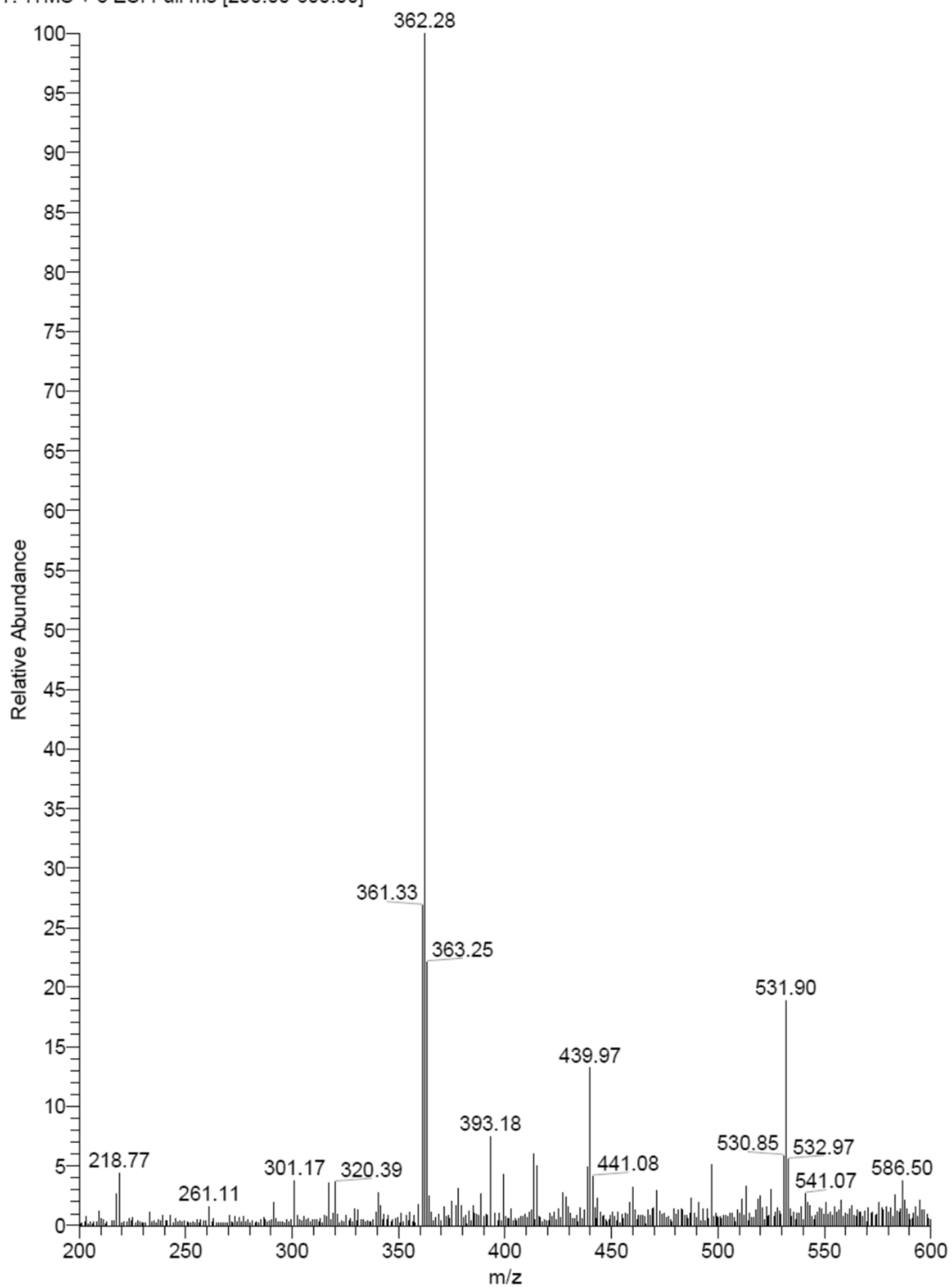


**Figura 8.44**  $^1\text{H-NMR}$ 1-(difluoroboril)-2-[(Z)-(3,5)-dimetil-2H-pirrol-2-ilidene-(4-amminofenil)metil]-3,5-dimetil-1H-pirrolo



**Figura 8.45**  $^{13}\text{C-NMR}$ 1-(difluoroboril)-2-[(Z)-(3,5)-dimetil-2H-pirrol-2-ilidene-(4-amminofenil)metil]-3,5-dimetil-1H-pirrolo

BEX14\_Fraz19-48\_200-600+\_120919172855 #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 7.68E3  
T: ITMS + c ESI Full ms [200.00-600.00]



**Figura 8.46** ESI (+)1-(difluoroboril)-2-[(Z)-(3,5)-dimetil-2H-pirrol-2-ilidene-(4-amminofenil)metil]-3,5-dimetil-1H-pirrolo

## **Ringraziamenti**

Beh, ecco ora non saprei proprio da chi iniziare, non sono mai stato troppo bravo in queste cose, comunque ci proverò (non ve ne abbiate a male mi raccomando!!), spero di non essere troppo smielato!

Per prima cosa mi piacerebbe ringraziare il Dott. Cicchi per tutto quello che ha fatto per me, per avermi aiutato e consigliato sempre e comunque (anche spiegandomi le cose cento volte per farmele entrare nella zucca!), per avermi sopportato (e ce ne vuole) per quasi sei mesi accogliendomi sempre con un sorriso, anche quando ci sarebbe voluto ben altro atteggiamento. Per ultimo, come non citare la grandissima disponibilità anche a stare il laboratorio oltre le sette e mezzo per la mia ennesima colonna..

Grazie davvero professore!

Voglio ringraziare anche il Dott. Machetti, soprattutto per le belle chiacchierate fate in ogni momento della giornata, su un qualunque argomento. Mi è piaciuto molto avere questo tipo di confronto con una persona (anzi, un pratese!) del suo calibro!

Un ringraziamento speciale al Lab 90 ed a tutti i suoi occupanti! È stato un periodo abbastanza lungo per un tirocinio di una triennale, ma l'atmosfera che si respirava in laboratorio (non quella che c'era dopo aver aperto il frigo) mi ha sempre tenuto su di morale e non mi ha fatto accusare l'impegno. Come non citare direttamente Luisa, per i suoi innumerevoli consigli e battute, sempre pronta ad aiutare con il sorriso sulle labbra, senza mai una risposta sgarbata. Grazie per tutto il tuo aiuto! (e tanti auguri, ancora, per il matrimonio!); Claudia, per la grande disponibilità dimostrata a dare una mano e nella chiacchiera!, oltre che per le informazioni sul traffico pratese!; ad Andrea, un ringraziamento soprattutto per la sua pompa sempre accesa, che insieme a tutte le altre apparecchiature, creava una melodia sublime.. il resto del ringraziamento lo dedico invece alla sua simpatia ed alle risate fatte insieme!; allo Zano, per la sua assidua frequentazione del laboratorio (meno male, eh!) e per le belle rievocazioni del Buzzi! Complimenti ancora per la laurea, aspetto notizie sulla nascita della tua azienda!; grazie anche a Francesco, per la disponibilità dimostrata, anche in momenti in cui avrebbe avuto da fare per se! Poi un grandissimo ringraziamento a quasi tutto il primo piano del dipartimento di organica Ugo Schiff! Soprattutto alle persone dei laboratori 98 e 122: grazie a tutti Luca, Bushan, Carla, Emanuele, Federico, Giampiero, Camilla, Xhenti, Martina, Leonardo, anche se abbiamo parlato poco, avete comunque reso fantastica questa esperienza per le tante risate che ho fatto in vostra compagnia! (con Bushan magari ci siamo capiti poco ogni tanto ma sicuramente non per colpa sua). In particolare ringrazio Xhenti per i gioiosi scambi di opinione avuti sull'ottimo andamento del tirocinio ed i progetti di laurea (beh, alla fine ti ho lasciata sola, ah!).

Il resto della mia vita universitaria (o meglio, la gran parte) si è svolta al blocco aule del Polo.. desidero quindi ringraziare un po' tutte le persone che lo animano, in quanto è un posto stupendo dove trascorrere anche tutta la giornata (non sempre a studiare) e ciò è possibile solo grazie al contributo di tutte le persone che ci "vivono". In particolare ringrazio l'Aula Studenti, un'istituzione del Polo, ed i suoi occupanti presenti (quindi come non citare esplicitamente Vessi, Angi, Sara, Sandra, Benedetto, Elisa, Poggio, Pieroni, Guido Gigli, Francesco Cantini, Rebecca, Silvia, Campo, Cate, Lalla, Simona, Noemi, Valentina, Sofia, Edo –e la sua casa-, Lorenzo e tutti gli altri, che anche ci passano distrattamente) e passati (e qui mi riferisco ai pangori, Panza, Rossi e Gozzi, che mi hanno fatto conoscere ed apprezzare il luogo). Ringrazio poi tutti i compagni di spesa, grazie ai quali è possibile rifornire il bar della suddetta aula (anche perché fare la spesa da soli sarebbe sicuramente meno divertente) e quindi Gu (Grande Gu!), Chiara (Grande Chiara!), Francesca (Grande Franci!), Marco Olio (in particolare per aver curato praticamente da solo il bar per praticamente tutto il secondo semestre), il Rasta (Grande Dani!), Gerri (nuova leva del servizio!) e Nicola (e i suoi maledetti Oro Ciok!).

Poi come non ringraziare i miei compagni di corso, di merende, pause caffè/cicchino, cene, serate, vacanze e capodanni.. Se sono così contento di come sono andate le cose, molto lo devo a loro.. Potrei scrivere quasi un'intera altra tesi di ringraziamenti solo per loro, in quanto ognuno mi ha insegnato qualcosa o mi ha fatto ridere e star bene a modo suo, senza che ci siano mai stati grossi problemi di convivenza. Grazie a tutti, Riccardo (boh, per un botto di cose, ma proprio un botto, anche se devo dire che tra tutte spicca la pazienza nel sopportare le mie paranoie!), Nicco (per un altro botto di cose, ma soprattutto per le innumerevoli vasche del blocco passate a discorrere di un po' di tutto), Lucrezia (beh, non ti ho mai ringraziata adeguatamente per l'anno passato insieme), il Briga (compagno di lab - s'era la meglio coppia -, penso tu sia una delle persone più interessanti con cui discutere, che abbia mai conosciuto), Costanza (soprattutto per il suo impegno nel cercare di farmi passare il vizio di mangiarmi le unghie), Maria (e la sua simpatia tutta di Bari), Lucio (e i suoi bluff), la Maestra Chiara (ahahaha, sto scherzando, bentornata ancora!), Cristina e Bernardo (per i vari e no ripagati passaggi alla mensa scroccati), Simiani (si può uscire solo turbati dopo una chiacchierata con lui!), Jack (detto "Spalle"), Duccio e Lorenzo (miei compagni di lauerea) e Luca, Valeria, Fabio, Cristina, Martina e tutti gli altri!

Un ringraziamento anche a vari chimici sparsi per i vari anni che ho conosciuto ed apprezzato, molti dei quali mi hanno anche spronato a raggiungere questo traguardo grazie Corlia, Denny, Jessica, Elena, Rosella, Ale e Vero (ahahaha, a voi vi ringrazio anche per tutte le chiacchierate fatte un po' in ogni momento, anche se poi la Vero non c'è mai la sera) ed Irene.

Venire da Prato in treno o macchina può essere lungo e noioso, ringrazio quindi Pippo Mannini (se non ci fossi dovrebbero inventarti), Francesco Benelli (Capello Bello.. Bene, scherzo, non te la pigliare!), il Mungio (anche se mi stai sulle scatole per la storia della Svezia!) e Bobby Lovable (semi-burocrate e master di infinito livello! Grande Rob!).

Al Cubo ed i suoi occupanti, saltuari ed assidui, oltre alla dedica, va anche un caloroso ringraziamento, per tutto ciò che rappresenta lui e tutti loro! Vi ringrazio anche per aver cercato di tirarmi via dal computer anche in questi ultimi giorni di delirio ed avermi sempre supportato, chi prima (cioè dalle superiori) e chi dopo, meritereste molto di più! Grazie Matte(Andrea), Matte (Barto), Pippo Pela, Ciccio (o trovati ora!), Ester, Sara, Dario, Berni, Elena, Emilio (fonte inesauribile di informazioni, con il quale puoi parlare di qualunque cosa) ed i santissimi Pietro e Paolo! Penso non sia necessario aggiungere altro con voi, il resto lo sapete!

Ringrazio poi anche Elena (e le sue amiche del cuore) per aver cercato, anche lei, di farmi uscire da casa in ogni modo nell'ultimo periodo; Eva ed Ilaria, per avermi sempre, ma proprio sempre, supportato in ogni mia scelta e lamentela; France ed Ale, perché quando c'è bisogno di rilassarsi un po' si può sempre contare su di loro; tutto il gruppo di teatro dei "Talenti Inesistenti", 10 anni di risate e divertimento, e Giovanna (ora diventiamo compagni di corso, ah!).

Per finire un ringraziamento davvero speciale, ma davvero tanto, va a tutto lo staff che lavora dietro le quinte, quindi ai miei genitori, Angela e Massimo (anche se non sempre è possibile concordare con le scelte stilistiche); a mia sorella Silvia, (anche se mi stai antipatica!, no dai scherzo, forse.); a tutti i miei nonni, Anna, Angiolo, Aliberto e Fedora (soprattutto a Fedora, con cui avrei voluto comunicare di più); ai miei zii, Patrizia e Fabrizio, e cugini Lorenzo e Francesca (sempre disponibilissimi a tirarmi su di morale), che mi supportano, sopportano, consigliano, etc.. da quasi 22 anni (e sono già tanti!).

Purtroppo non posso ringraziare tutti in modo specifico, comunque un ringraziamento speciale va anche a Sandra, Martina, Caterina, Benedetta, Martina, Simone, Claudia, Dino, Borrani, Davide, Chiara, Vale, Bracco, Giada, Pasquale, Riccardo, Andrea, Fabian, Amedeo (Gooz!), Aurora, Lorenzo, Maria Cristina e Carlotta.

Per concludere, mi sembra di essermi dilungato come al solito, ma in questo caso era proprio dovuto! Spero di poter scrivere pagine su pagine di ringraziamenti come questi anche per la laurea magistrale!

Grazie di nuovo ed un 12 a tutti voi!!!

**Bex!**