



Università degli studi di Firenze

Facoltà di Scienze Matematiche Fisiche e Naturali

**Coniugazione di radicali stabili a organogelanti:
una nuova classe di sonde paramagnetiche**

Tesi triennale di
Lorenzo Calugi

Relatore: Dott. Stefano Cicchi

Anno Accademico 2011/2012

a S.

Indice

1	Scopo del lavoro	4
2	Introduzione	6
2.1	Gel	6
2.1.1	Caratteristiche generali	6
2.1.2	Classificazione dei gel	7
2.1.3	LMOGs (Low Mass Organo Gelators)	8
2.2	Il radicale TEMPO	8
2.3	Il radicale Nitronil-Nitrossido(NNR)	9
3	Discussione del lavoro	10
3.1	Sintesi dello scaffold gelante	10
3.2	Sintesi dell'azide del radicale TEMPO	12
3.3	Sintesi dell'azide del radicale NNR (Nitronyl Nitroxide radical)	12
3.4	Sintesi dei gelanti funzionalizzati	15
3.5	Caratterizzazioni chimico-fisiche	19
3.5.1	Prove di gelazione su gelante funzionalizzato con NNR	19
3.5.2	Spettri Uv-vis e misure di Dicroismo Circolare sul gelante funzionalizzato con NNR	19
3.5.3	Misure EPR e AFM sul gelante funzionalizzato con il radicale TEMPO	22
4	Conclusioni e sviluppi futuri	27
5	Parte sperimentale	28
5.1	Elenco degli acronimi	28
5.2	Reagenti e strumentazione	30

5.3	Prove di gelazione	32
5.4	Sintesi effettuate	33
	Bibliografia	46

Capitolo 1

Scopo del lavoro

Questo lavoro di tesi si pone come obiettivo la sintesi e lo studio preliminare delle proprietà chimico-fisiche di molecole gelanti funzionalizzate con radicali organici, da utilizzare come sonde paramagnetiche in fase gel. La prima parte di questo lavoro si è incentrata sulla sintesi dello *scaffold* gelante (Figura 1.1) secondo un approccio sintetico già ampiamente sviluppato dal nostro gruppo di ricerca.

Le proprietà gelanti di questo composto sono date principalmente dall'instaurarsi di legami a idrogeno tra i gruppi carbammici e da interazioni di van der Waals tra catene alifatiche che gli permettono di assemblarsi formando un aggregato supramolecolare, che a causa della chiralità della molecola si presenta in forma elicoidale.

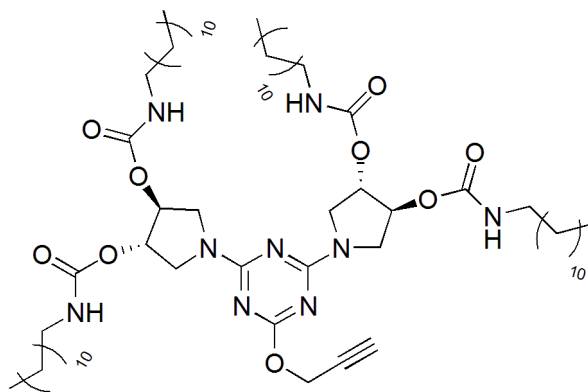


Figura 1.1: Scaffold molecolare del gelante

Il gruppo alchinico terminale permette una semplice e selettiva funzionalizzazione sfruttando reazioni 1,3-dipolari con gruppi azido (un esempio di reazione di *click-chemistry* [1]),

che permette all'organogelante di acquisire specifiche proprietà appartenenti al gruppo aggiunto, senza perdere per questo la capacità di aggregazione. Per questo lavoro sono state sintetizzate le azidi del radicale organico TEMPO (Figura 1.2 **6**), in continuità con lavori svolti in precedenza, e di un radicale della classe dei Nitronil-Nitrossidi (Figura 1.2 **9**), che per semplicità verrà in seguito indicato con l'acronimo NNR.

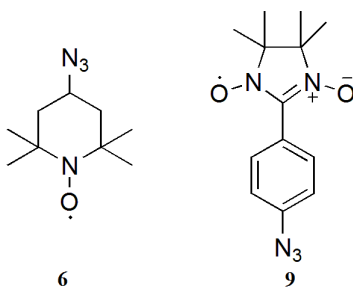


Figura 1.2: Azide del radicale TEMPO (**6**) e del NNR(**9**)

La principale novità di questo lavoro di tesi riguarda la sintesi del gelante funzionalizzato con NNR, in quanto in letteratura non erano presenti riferimenti a reazioni che coinvolgessero direttamente il radicale.

La parte finale del lavoro ha riguardato la caratterizzazione chimico-fisica del gelante funzionalizzato con il radicale TEMPO sfruttando le tecniche di indagine EPR (Electron Paramagnetic Resonance) e AFM (Atomic Force Microscopy), continuando così un lavoro già in corso, per poi iniziare una caratterizzazione preliminare del gelante funzionalizzato con NNR effettuando prove di gelazione con diversi solventi e confrontando spettri di assorbimento Uv-Vis e di Dicroismo Circolare.

Capitolo 2

Introduzione

2.1 Gel

2.1.1 Caratteristiche generali

Un gel, sebbene sia facilmente riconoscibile alla vista, è un sistema fisico a cui non è stata data tuttavia una definizione rigorosa. Un tentativo in questo senso è stato fatto da P. H. Hermans che indica un gel come ‘un sistema coerente formato da almeno due componenti che esibisce proprietà meccaniche caratteristiche di un solido, nel quale sia il componente disperso che il mezzo disperdente si estendono in maniera continua attraverso l’intero sistema’. [2]

Non è però banale cercare di razionalizzare queste caratteristiche macroscopiche in una teoria che permetta sia di conoscere i meccanismi che portano alla formazione di aggregati, sia di conoscere a priori se una molecola possieda o meno la caratteristica di gelante; difatti lo studio di composti in fase gel ha avuto un notevole sviluppo solo negli ultimi decenni, con l’accoppiamento di tecniche di indagine strutturale quali SAXS (Small Angle X-ray Scattering), SANS (Small Angle Neutron Scattering), AFM (Atomic Force Microscopy) e CD (Circular Dichroism).

Inoltre ulteriori informazioni si possono conoscere dallo studio della reologia dei campioni in fase gel, in quanto si può fare una distinzione tra composto solido o liquido in base alla risposta che hanno rispetto all’applicazione di forze esterne. Un gel, come prevedibile, presenta caratteristiche intermedie tra gli stati solido e liquido. Il primo è caratterizzato da una risposta *elastica* (segue la legge di Hooke), mentre il secondo presenta caratteristiche

di viscosità ascrivibili al *fluido newtoniano*. Per questo il comportamento di un gel è definito *viscoelastico*, così da racchiuderle entrambe.

La preparazione di un gel è descritta in modo esteso alla sezione 5.3 (Prove di gelazione). In generale si solubilizza a caldo una determinata quantità di gelante e si lascia raffreddare a temperatura più bassa di quella di gelificazione. Il test della provetta permette di determinare l'avvenuta formazione del gel (Figura 2.1).



Figura 2.1: Test della provetta: a sinistra soluzione a caldo dell'organogelante (a) e a destra gel formato (b)

2.1.2 Classificazione dei gel

I gel possono essere suddivisi sia per quanto riguarda il tipo di solvente (solventi organici o acquosi) in cui viene disperso il gelante, sia per il tipo di interazioni che si hanno tra le molecole. Nel secondo caso, si possono distinguere:

- Gel chimici, in cui le interazioni tra le molecole sono di tipo covalente; questo determina la rottura irreversibile di quest'ultimi una volta superata una temperatura di soglia
- Gel fisici, in cui le interazioni tra le molecole sono forze deboli quali legami a idrogeno, interazioni di π -stacking, solvofobiche e idrofobiche

Quest'ultimi, in particolare, sono quasi tutti riconducibili alla classe dei LMOGs (Low Mass Organo Gelators), ed hanno come principale caratteristica quella di essere termoreversibili, in quanto le forze intermolecolari sono dell'ordine di $k_b T$, in cui k_b =costante di Boltzman e T =Temperatura assoluta.

2.1.3 LMOGs (Low Mass Organo Gelators)

Un LMOG è una molecola che, sciolta a caldo in opportuni solventi organici, una volta raffreddata si auto-organizza in un *network* stabilizzato da legami deboli che impediscono al solvente di muoversi liberamente all'interno della soluzione. In generale, perchè questo avvenga, è necessaria la presenza di gruppi funzionali in grado di formare legami a idrogeno come ammidi, carbammati o gruppi ossidrilici, lunghe catene alifatiche che interagiscono tramite forze di van der Waals o anelli aromatici in grado di interagire tramite π -stacking. [3, 4]

Inoltre nella maggior parte dei casi si tratta di molecole chirali che trasferiscono questa proprietà alla struttura supramolecolare come nel caso del gelante studiato in questo lavoro, le cui molecole si dispongono in modo da formare una catena elicoidale destrorsa.

L'unione di reversibilità, auto-organizzazione e chiralità fa sì che gli organogel vengano studiati per le possibili applicazioni in svariati campi; dall'ambito farmaceutico [5], alla creazione di sistemi chemo- [6] e foto- [7] responsivi, fino all'impiego come conduttori organici [8], come templati nella sintesi di composti inorganici [9] o come rivelatori per fluoruri [10].

2.2 Il radicale TEMPO

Il radicale TEMPO ((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-yl)oxyl, figura 2.2) è stato scelto perchè di facile studio con la tecnica EPR in quanto la risposta del campione genera uno spettro molto semplice. Infatti l'interazione iperfine tra l'elettrone spaiato, con momento elettronico di spin 1/2, accoppia con un solo atomo di ^{14}N , con momento di spin nucleare 1, generando così le caratteristiche tre righe di uguale ampiezza.

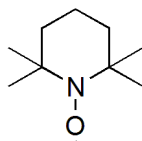


Figura 2.2: TEMPO

Il suo utilizzo in sintesi organica lo vede come catalizzatore selettivo per l'ossidazione di alcol primari ad aldeidi, operando a temperatura ambiente con eccellenti rese [11]. Inoltre

il derivato 4-idrossi-TEMPO può essere ancorato su supporti polimerici e utilizzato nella trasformazione di alcol ad aldeidi [12].

2.3 Il radicale Nitronil-Nitrossido(NNR)

La classe dei radicali Nitronil-nitrossidi presenta proprietà decisamente più interessanti del radicale TEMPO. Già dalla fine degli anni '80 è stato applicato nello studio di complessi con metalli di transizione che presentassero proprietà magnetiche. Un primo esempio si ha con la formazione di un complesso di 12 ioni $Mn(II)$ dove il NNR agisce da ponte tra due ioni metallici [13]; lo studio di questa particolare classe di composti è stata poi implementata con l'utilizzo di altri metalli di transizione [14] e di ioni metallici appartenenti ai lantanidi [15], formando in questi casi catene lineari (Figura 2.3). La particolarità di queste strutture riguarda la caratteristica di presentare proprietà ferrimagnetiche a temperature fino a 10 K. Questo fa sì che questa classe di composti, nota con il nome di Magneti a Singola Molecola (SMM), venga studiata nell'ottica di un loro possibile utilizzo come dispositivi per lo *storage* di informazioni. Recenti lavori hanno dimostrato come depositando su uno strato d'oro molecole di NNR coordinate a ioni ferro si possano generare memorie magnetiche che funzionano con un meccanismo simile agli attuali *hard-disk* [16].

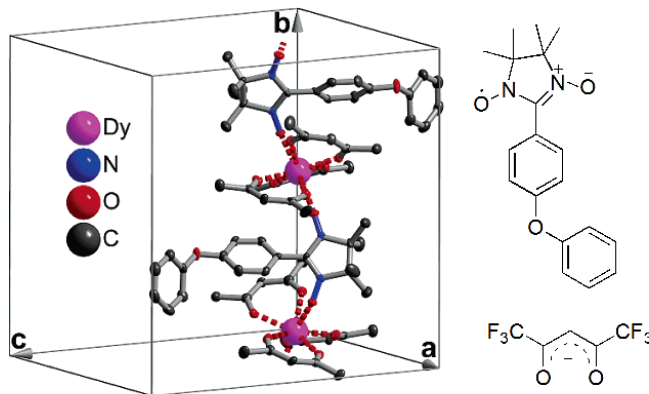


Figura 2.3: A sinistra: rappresentazione della struttura cristallina di $Dy(hfac)_3NNRPhOPh$; a destra: Strutture del NNRPhOPh e del hfac- (esafluoroacetilacetato). Gli atomi di fluoro e idrogeno sono stati omessi per ragioni di chiarezza.

Capitolo 3

Discussione del lavoro

3.1 Sintesi dello scaffold gelante

La prima parte del lavoro si è incentrata sulla sintesi dello ‘scaffold’ gelante. Il processo sintetico è illustrato in schema 3.1.

Avendo già disponibile il composto di partenza **A** impuro, si è proceduto alla sua ricristallizzazione con EtOH e ad una riduzione con NaBH₄ e I₂ dell’immide. Il composto **1** così ottenuto viene fatto reagire con TEA e dodecilisocianato per dare il gelante **2**. Quest’ultimo viene debenzilato e infine fatto reagire con il nucleo triazinico precedentemente funzionalizzato con un gruppo ossipropargilico [22].

La reazione di sostituzione nucleofila aromatica avviene velocemente per quanto riguarda la formazione del prodotto monosostituito, mentre per ottenere il prodotto disostituito sono richiesti tempi più lunghi ed è necessaria un’ulteriore aggiunta di reagenti per completarla; questo accade sia perché il sostituente pirrolidinico dà un certo ingombro sterico, ma in particolare perché il nucleo triazinico diventa più elettronricco ogni volta che viene sostituito un atomo di Cl.

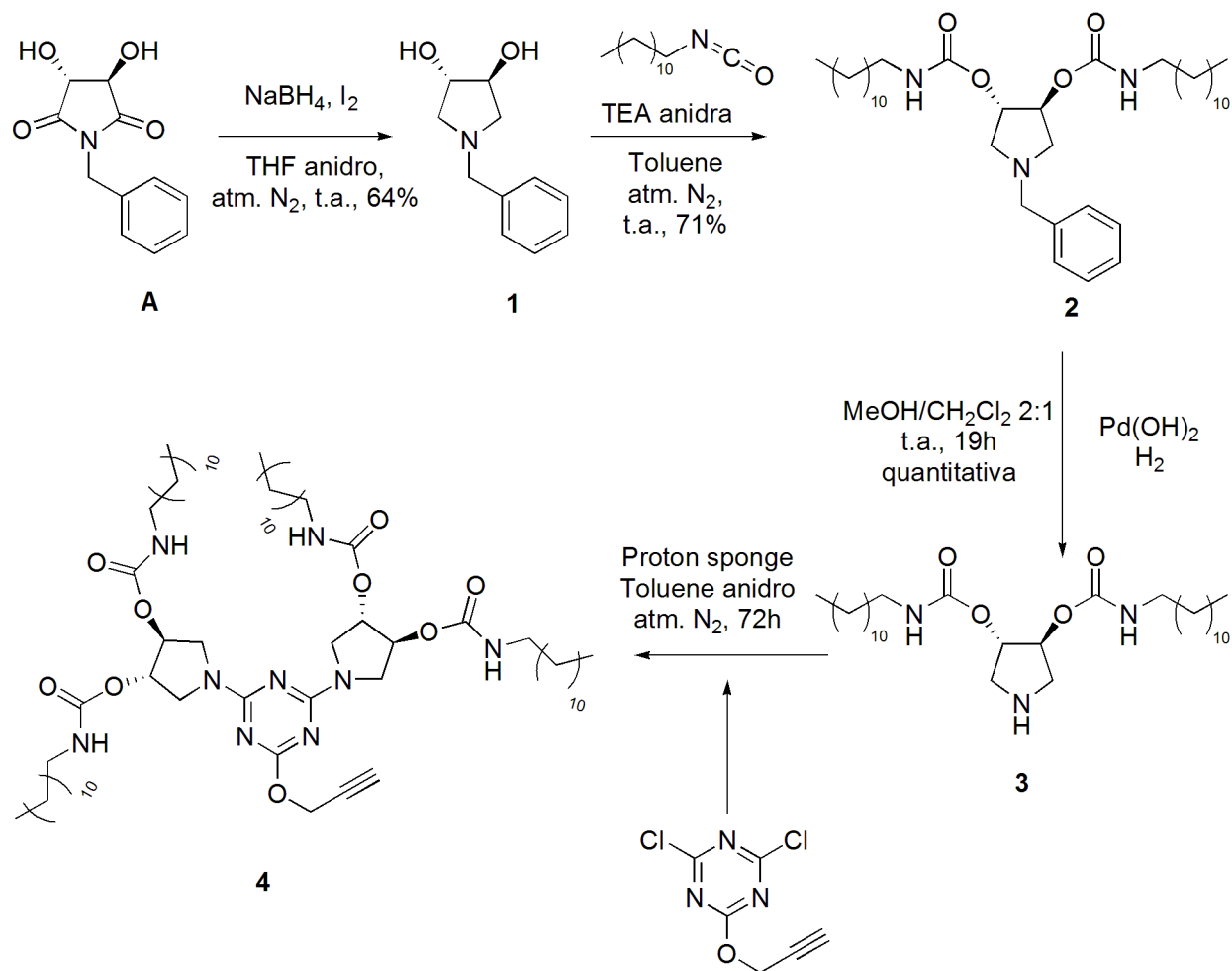


Figura 3.1: Schema della sintesi del gelante 4

3.2 Sintesi dell'azide del radicale TEMPO

Per sintetizzare l'azide del radicale TEMPO è stato seguito lo schema 3.2 di seguito riportato.

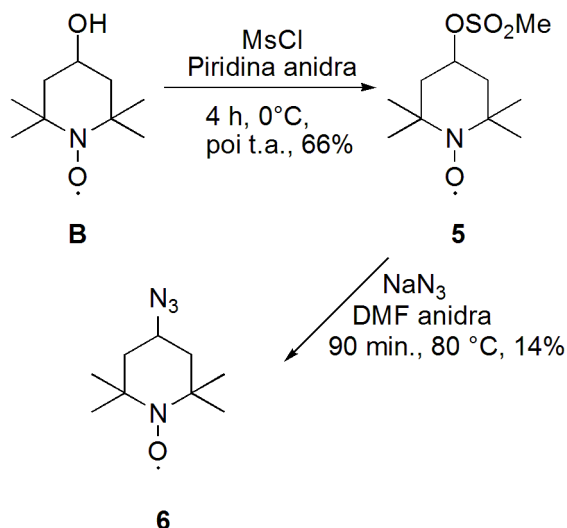


Figura 3.2: Sintesi dell'azide del radicale TEMPO

Il composto di partenza **B**, reperibile commercialmente, viene fatto reagire con mesil-cloruro; questo si fa perchè, nella successiva reazione di sostituzione che porta alla formazione dell'azide, il gruppo mesilato è di fatto un gruppo uscente notevolmente migliore del gruppo ossidrile.

Il grezzo di reazione è stato purificato tramite cromatografia flash eluendo con CHCl₃, ma la separazione non è stata ottimale e solamente due frazioni sono state considerate 'pure', notando come nelle cinque successive si trovassero sia il prodotto sia il reagente di partenza. Per questo è stata necessaria una seconda colonna per separarli, usando come eluente una miscela EP/AcOEt 6:1.

3.3 Sintesi dell'azide del radicale NNR (Nitronyl Nitroxide radical)

La sintesi dell'azide del radicale nitronil nitrossido (**7**) si è svolta in parallelo a quella del gelante secondo lo schema riportato in figura 3.3.

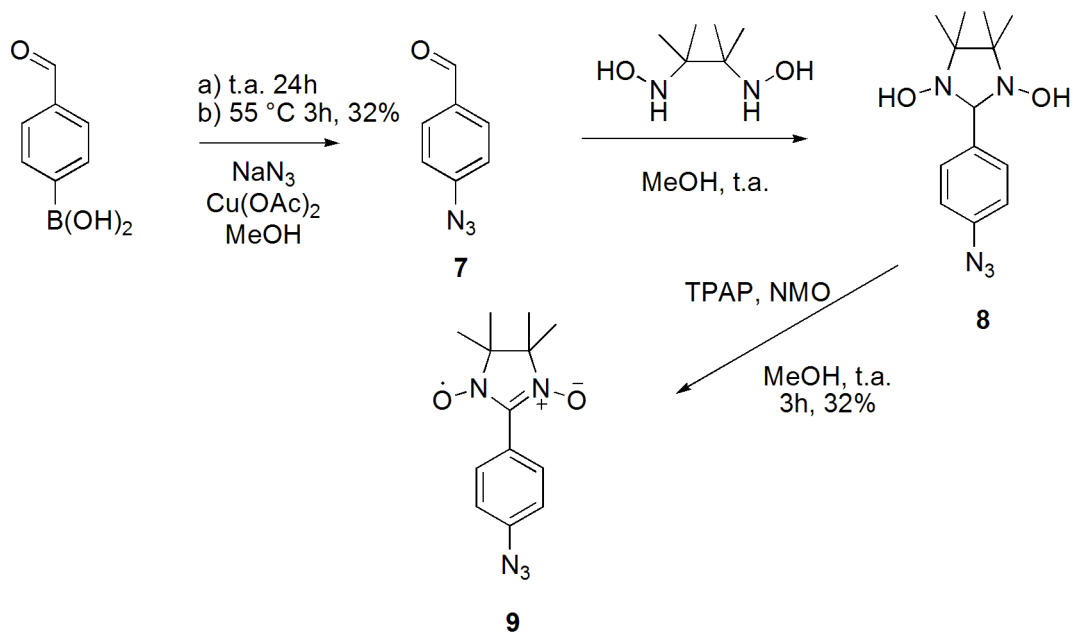


Figura 3.3: Sintesi dell'azide del radicale NNR

Per quanto riguarda la sintesi della 4-azidobenzaldeide (**7**) sono stati sviluppati in realtà due diversi approcci sintetici. In un primo tempo, seguendo la linea sviluppata in precedenza dal gruppo di ricerca, abbiamo proceduto utilizzando come reagente di partenza la 4-bromobenzaldeide [17] salvo poi abbandonare la procedura per l'impossibilità di purificare il grezzo totalmente. Basandoci invece su lavori relativi alla reattività dell'acido 4-formilfenil boronico, [18] si è optato per l'approccio illustrato nello schema in figura 3.3, notando come il riscaldamento a 55°C renda il grezzo più pulito. Dopodichè si fa reagire il composto **7** con 2,3-bis(idrossilammina)-2,3-dimetilbutano ossidando successivamente il prodotto **8**, usando come ossidante il TPAP e come co-ossidante NMO, che viene infatti aggiunto in quantità stechiometrica per mantenere il ciclo catalitico. Insieme all'azide **9** si forma il radicale nitrossido, riportato in figura 3.4, facile però da separare su colonna cromatorafica utilizzando come eluente Et_2O .

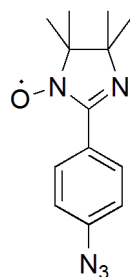


Figura 3.4: Azide del radicale nitrossido

In precedenza si seguiva un diverso metodo di formazione del radicale. Come riportato nello schema di figura 3.5, il composto **8** veniva protetto utilizzando TBDMSCl [19], per poi fare la reazione di *click* sul composto non ancora radicalico. L'ossidazione avveniva solo in seguito alla funzionalizzazione dello *scaffold*, impedendo però di fatto la separazione del gel funzionalizzato con radicale nitrossido da quello con radicale nitronil nitrossido, per la minima differenza di R_f tra i due prodotti.

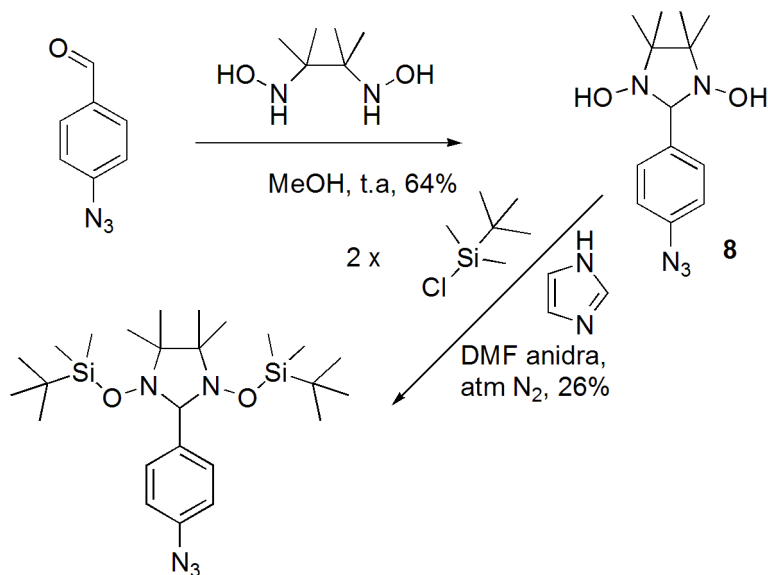


Figura 3.5: Sintesi del composto **8** protetto

Il composto **9** non è molto stabile ed è da preservare al massimo dal contatto con l'aria conservandolo in freezer, perchè tende a degradare velocemente dando un prodotto di colore verde non ancora identificato.

Lo spettro EPR che dimostra la purezza delle frazioni contenenti il radicale **9** è mostrato in figura 3.6. Si nota come siano presenti le 5 righe tipiche di questo composto nel giusto rapporto tra di loro (1:2:3:2:1), dovuto all'accoppiamento dello spin dell'elettrone spaiato con due nuclei di ^{14}N (momento magnetico $I=1$).

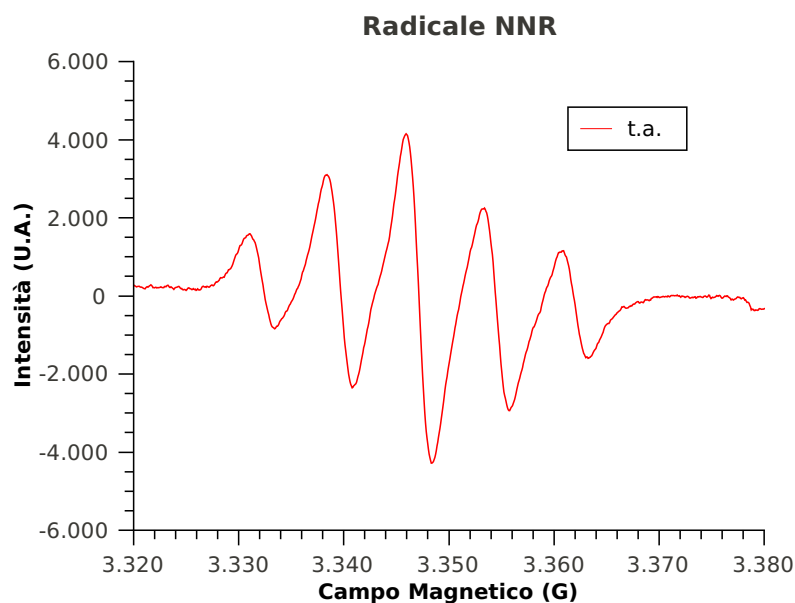


Figura 3.6: Spettro EPR del composto **9**

3.4 Sintesi dei gelanti funzionalizzati

La presenza dell' alchino terminale nel gelante **4** permette di usare reazioni CuAAC (Copper catalyzed Alkyne-Azide Cycloaddition). La cicloaddizione 1,3-dipolare di un' azide e un alchino terminale era stata scoperta già dagli anni sessanta da R. Huisgen, [20] ma in realtà la sua applicazione nella sintesi organica era stata limitata perchè questo approccio produce una miscela dei due regioisomeri (triazolo sostituito nelle posizioni 1,4 e 1,5). L'introduzione del rame (I) come catalizzatore risolve questo problema in quanto si ha la formazione del solo addotto 1,4 disostituito. [21] Il meccanismo non è ben chiaro ma esistono tentativi di spiegazione del processo catalitico che coinvolge inizialmente la coor-

dinazione dell'alchino al rame, abbassando la pKa dell' idrogeno terminale dell' alchino favorendo la sua deprotonazione in ambiente acquoso. Dopodiche l'azide viene attivata coordinandosi anch'essa al rame formando in seguito un anello a sei termini. Infine si ha la formazione del triazolo e il rilascio del catalizzatore (Figura 3.7). La sua regioselettività è spiegabile dal fatto che sia l'alchino che l'azide si legano al rame prima della formazione del legame C-C.

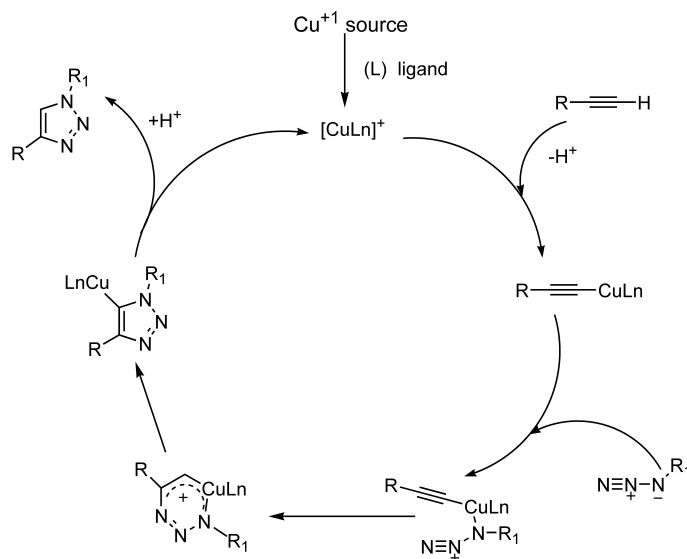


Figura 3.7: Schema del meccanismo catalitico nella reazione CuAAC

Questa reazione garantisce quindi la specificità verso i due gruppi coinvolti, permettendo di funzionalizzare il gelante **4** dopo la sua sintesi. Inoltre, dato che lo *scaffold* è costituito da una molecola di notevoli dimensioni, la regioselettività della reazione rame-catalizzata permette di evitare la separazione cromatografica dei due regioisomeri, che sarebbe difficile data la vicinanza di R_f con qualsiasi eluente si voglia utilizzare.

Per funzionalizzare il gelante con il TEMPO si è utilizzato come catalizzatore $\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ e come base DIPEA, per poi purificare il grezzo di reazione per via cromatografica, usando come eluente una miscela $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ a polarità crescente. In figura 3.8.a è presentato sinteticamente lo schema di reazione.

Per quanto riguarda la funzionalizzazione del gelante con NNR si utilizzano gli stessi reagenti, facendo attenzione a purificare immediatamente il grezzo di reazione utilizzando una colonna cromatografica (Eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 40:1) perchè il prodotto si degrada velocemente a temperatura ambiente. Per questo è da conservarsi il più possibile in freezer.

In figura 3.8.b ne è riportata la sintesi.

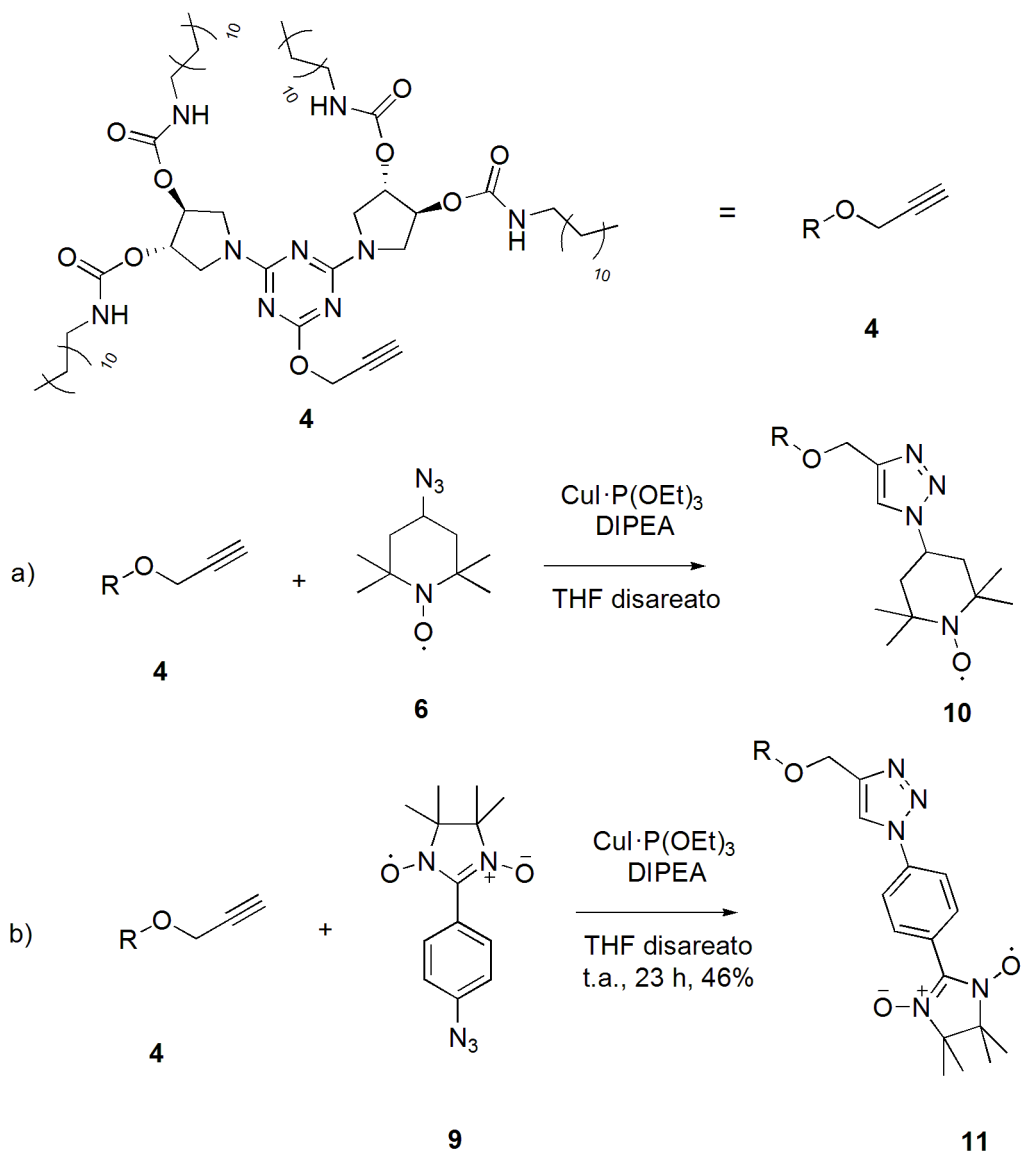


Figura 3.8: Sintesi dei gelanti funzionalizzati con TEMPO (a) e NNR (b)

In letteratura non sono presenti riferimenti a reazioni 1,3-dipolari rame-catalizzate che coinvolgessero un radicale della classe dei nitronil nitrossidi; la riuscita di questa sintesi potrebbe aprire la strada a nuove possibilità di utilizzo del NNR, in quanto diventa semplice ancorarlo tramite CuAAC a substrati opportunamente costruiti.

In figura 3.9 è riportato lo spettro EPR del gelante **11**. Si notano le cinque righe caratteristiche del radicale NNR a dimostrazione della purezza del prodotto ottenuto.

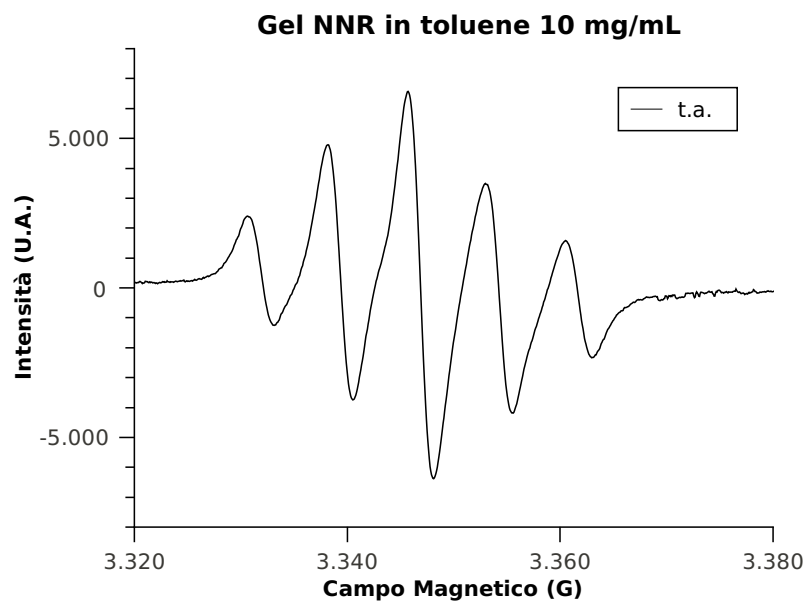


Figura 3.9: Spettro EPR su gel **11** a concentrazione 10 mg/mL

3.5 Caratterizzazioni chimico-fisiche

3.5.1 Prove di gelazione su gelante funzionalizzato con NNR

Le prove di gelazione sono state effettuate seguendo la procedura riportata alla sezione 5.3. Dato che il gelante a nucleo triazinico è scarsamente influenzato dalla molecola con cui si è deciso di funzionalizzarlo, sono stati usati come solventi quelli considerati ottimali nelle prove effettuate in precedenza. [22] In particolare sono stati scelti toluene, xilene, n-esano, cicloesano, una miscela $iPr_2O/MeOH$ 10:1, $iPrOH$. I risultati sono riportati in tabella 3.5.1.

Solventi	Concentrazioni mg/mL	Aspetto visivo	Modalità di formazione del gel
Toluene	20–4	L	in frigo
Xilene	20–4	L	in frigo
n-esano	20–10	OS	a t.a. solo 20 mg/mL
$iPr_2O/MeOH$ 10:1	20–10	OS	t.a.
$iPrOH$	20–10	OS	t.a. e frigo

Tabella 3.1: Prove di gelazione. Legenda L:Lucido O:Opaco OS: Opaco con eccesso di solvente

La prova effettuata in cicloesano alla concentrazione di 20 mg/mL non ha dato esito positivo e non si è proceduto oltre.

Per le successive caratterizzazioni si scelgono concentrazioni di 10 mg/mL, perchè permette la formazione di gel con tutti i solventi utilizzati. Il gel in xilene non viene studiato in quanto è possibile dedurre le proprietà da quelle relative al gel in toluene.

3.5.2 Spettri Uv-vis e misure di Dicroismo Circolare sul gelante funzionalizzato con NNR

La tecnica spettroscopica che si basa sul fenomeno di Dicroismo Circolare viene utilizzata nello studio di composti chirali in quanto si può determinare, tramite confronto con misure di riferimento, l'eccesso di uno dei due enantiomeri. Questo è possibile perchè la luce polarizzata circolarmente, destorsa e sinistrorsa, viene assorbita diversamente da composti

otticamente attivi. Infatti il vettore campo elettrico (\vec{E}) di una delle due componenti diminuisce in intensità dando come risultato una polarizzazione non più lineare (data dalla somma delle due componenti circolari) ma ellittica, con un angolo di ellitticità che varia da 0° (polarizzazione lineare, quindi nessun effetto di dicroismo circolare) a 45° (polarizzazione circolare, cioè massimo assorbimento di una delle due componenti). Dato che la maggior parte degli strumenti per la determinazione del CD lavorano nella regione dell'UV-Vis, è necessario che il campione presenti un assorbimento seppur minimo in questa zona.

Per l'acquisizione di spettri Uv-vis relativi al nostro composto si è optato per soluzioni a concentrazione di 0,1 mg/mL, dimodoché non si formi il gel (Figura 3.10).

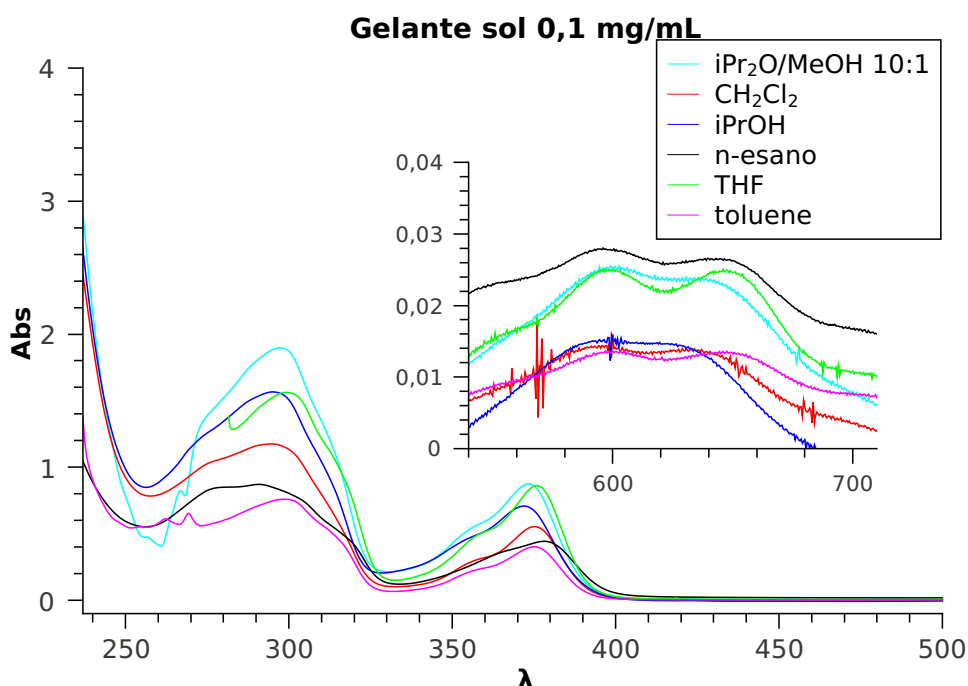


Figura 3.10: Spettri Uv-vis del gelante **11** in soluzione

Da un'analisi dell'andamento dell'assorbanza in funzione della lunghezza d'onda si nota la presenza di bande caratteristiche del gruppo NO nel radicale NNR, una relativa alla transizione $\pi-\pi^*$ (in THF: $\lambda=376$ nm, $\epsilon=12663$) ed una molto debole relativa alla transizione $n-\pi^*$ (in THF: $\lambda=596$ nm, $\epsilon=369$). [26] Il picco intorno a 300 nm si riferisce ad una transizione tipica dello *scaffold* gelante, riscontrabile anche in lavori precedenti (in THF: $\lambda=299$ nm, $\epsilon=22980$). [22]

Non è stato possibile registrare i segnali di CD per tutte le transizioni apprezzabili dall'analisi dello spettro UV-vis per problemi relativi al rivelatore dello strumento. È stato quindi ristretto l'intervallo di misura alla zona 350-200 nm, mostrando in figura 3.11 i segnali acquisiti.

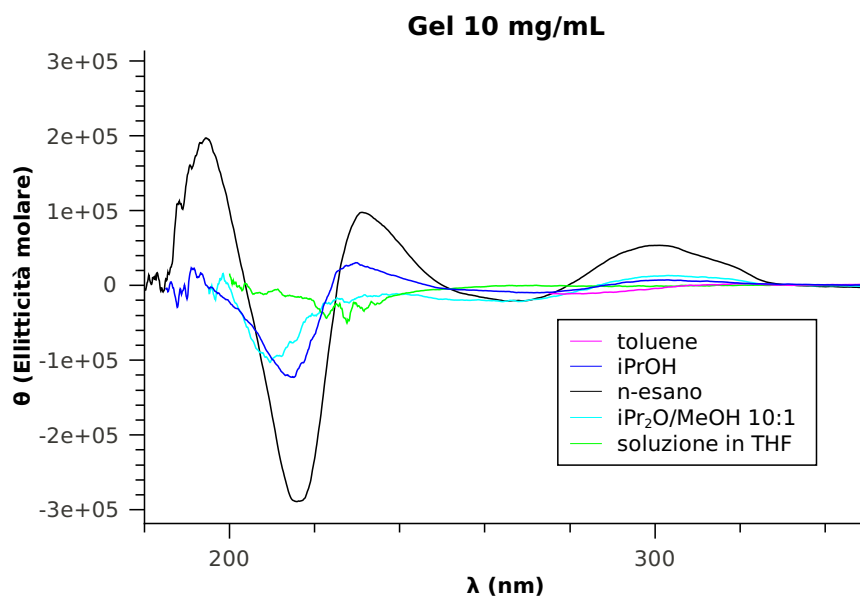


Figura 3.11: Spettri di CD su gel **11** a concentrazione 10 mg/mL

Il segnale dicroico registrato risulta del tutto simile a quello ottenuto per il gelante **10** (Figura 3.12), [22] eccetto per lunghezze d'onda intorno a 300 nm in cui si ha la presenza di un segnale, apprezzabile comunque per il solo gel in n-esano, dovuto con molta probabilità all'assorbimento del gruppo NO nel NNR. Questo confronto permette di dimostrare la presenza di un aggregato supramolecolare di tipo chirale, in cui i gruppi cromofori (anello triazinico e radicale NNR) sono costretti ad assumere una precisa disposizione spaziale.

Una conferma viene anche dall'assenza di segnale per la soluzione in THF, un solvente che scioglie la molecola gelante anche a freddo, impedendo di fatto la formazione di gel. Basandoci sugli studi condotti per altri gelanti a nucleo triazinico, [22] si può pensare che l'impacchettamento delle molecole gelanti avvenga in modo del tutto simile, formando catene elicoidali destrorse.

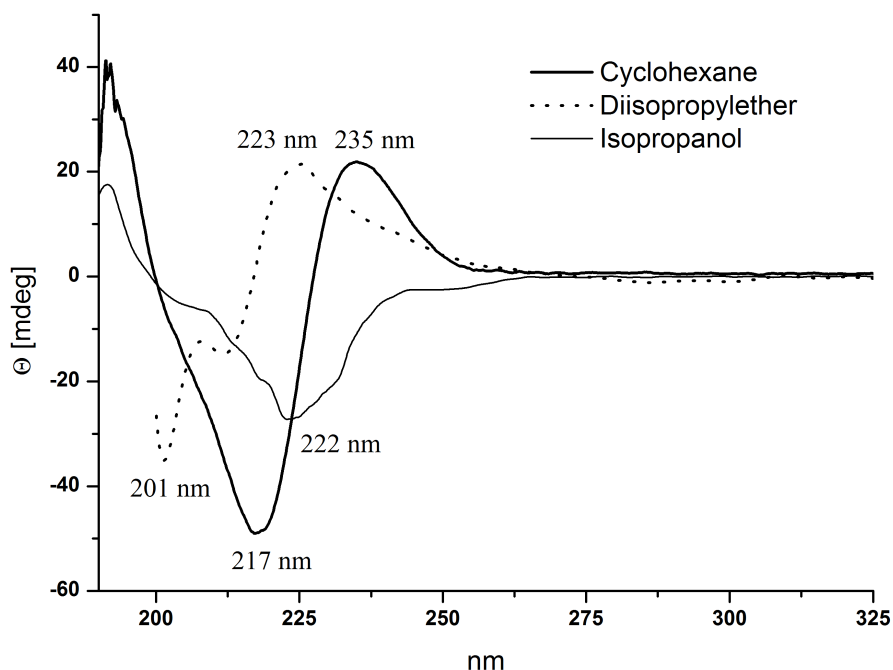


Figura 3.12: Spettri di CD su gel **10** a concentrazione 10 mg/mL in solventi diversi

3.5.3 Misure EPR e AFM sul gelante funzionalizzato con il radicale TEMPO

La tecnica EPR (Electron Paramagnetic Resonance) permette di determinare la presenza nel campione di composti contenenti elettroni disaccoppiati, come ioni metallici paramagnetici, molecole paramagnetiche, radicali liberi o sistemi in stato di tripletto. Al campione, posizionato in un'apposita cavità, viene applicato un campo magnetico crescente, che determina una differenza di energia sempre maggiore tra i momenti magnetici di spin. Perpendicolarmente a questo, si manda una radiazione con una frequenza che cade nella regione delle microonde (tipicamente 9,5 GHz) e, quando la differenza di energia tra i livelli energetici dei momenti di spin è dell'ordine della radiazione incidente, si ha assorbimento, con popolamento del livello a energia più alta; il massimo si ha quando viene rispettata la condizione di risonanza. Nel caso del radicale TEMPO, si ha interazione iperfine tra l'elettrone (con momento di spin che può essere $+1/2$ o $-1/2$) e il nucleo di ^{14}N (con momento magnetico nucleare $I=1$), che genera quindi le tre righe caratteristiche.

Si nota che l'andamento delle curve relative al gelante termostato per le misure a 100 K e 150 K non fa apprezzare la forma caratteristica del radicale TEMPO a t.a., in

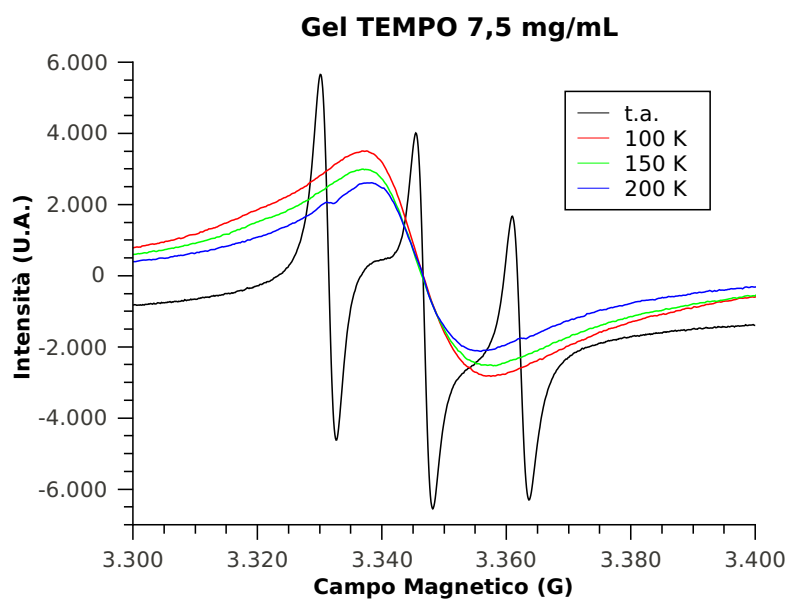


Figura 3.13: Spettri EPR su gel **10** a concentrazione 7,5 mg/mL

quanto ci si trova al di sotto della temperatura di congelamento del toluene (175 K). In queste condizioni lo spettro non è più determinato dalla media delle orientazioni possibili del radicale, in quanto le molecole non sono libere di muoversi, neanche minimamente, nel solvente congelato. Inoltre risentono dell'interazione dipolare con le molecole vicine impacchettate nella struttura del gel, e delle interazioni di scambio con i momenti di spin degli elettroni disaccoppiati vicini. Lo spettro registrato alla temperatura di 200 K presenta invece un accenno di risposta diversa; non è possibile però considerarla attendibile, in quanto alla difficoltà di determinare la temperatura in modo accurato all'interno del campione, è da tener presente che le misure sono state condotte scaldando progressivamente la cavità. A titolo d'esempio si riporta una misurazione a raffreddamento programmato effettuata per lavori precedenti (Figura 3.14). L'ingradimento, che si riferisce alla misurazione effettuata alla temperatura di 270 K, permette di notare come lo spettro abbia una forma decisamente diversa da quella riportata in figura 3.13 per il gel a temperatura ambiente, nonostante siamo ancora a temperature superiori a quella di solidificazione del solvente.

La figura 3.15 mostra l'altezza del primo picco del segnale EPR in figura 3.14 al variare della temperatura. La variazione dell'altezza è correlata al passaggio da sol a gel (in raffreddamento) e da gel a sol (in riscaldamento). Le misure effettuate mostrano un

effetto di isteresi, cioè una differenza di comportamento in base alla 'storia' termica del campione. Questo processo è del tutto analogo a quanto si riscontra con diverse tecniche utilizzate con altri gelanti, quali DSC o spettrofluorimetria. [22]

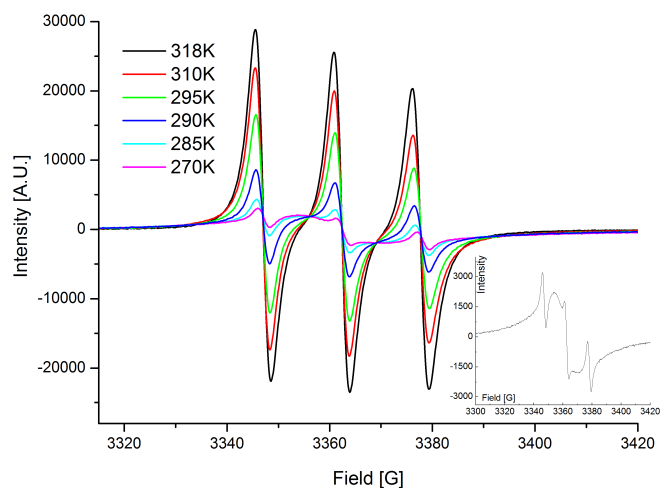


Figura 3.14: Spettri EPR su gel **10** a concentrazione 7,5 mg/mL

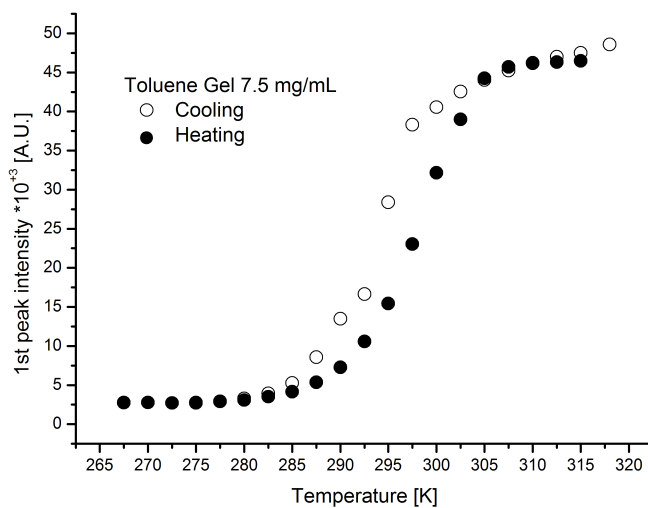


Figura 3.15: Intensità del primo picco relativo allo spettro in figura 3.14 per i processi di raffreddamento e riscaldamento

Al fine di ottenere informazioni dettagliate sulla struttura del gelante sono state effettuate analisi utilizzando la tecnica di indagine diretta AFM (Atomic Force Microscopy) operando in modalità *tapping* per evitare il danneggiamento meccanico di campioni delicati come le strutture supramolecolari del gel.

Questa tecnica si basa sull'interazione debole tra gli atomi del campione e gli atomi di una punta di silicio posizionata su un supporto (*cantilever*) oscillante alla propria frequenza di risonanza. Un fascio laser viene indirizzato sulla parte superiore del *cantilever* (ricoperto per questo di un materiale riflettente) e riflessa su un fotodiodo che registra gli spostamenti verticali della punta monitorandone l'oscillazione, che in condizioni di riposo viene mantenuta costante tramite l'utilizzo di un piezoelettrodo a cui viene applicata una differenza di potenziale oscillante, sfruttando l'effetto piezoelettrico inverso. Avvicinando la punta al campione si ha, per opportune distanze, uno smorzamento che viene mantenuto costante attraverso un circuito di feedback che varia la posizione del campione in altezza seguendone la morfologia; in questo modo quest'ultima viene ricostruita punto per punto su tutta la superficie di scansione.

Da misure effettuate in precedenti lavori era stata evidenziata la particolare forma ad elica degli aggregati formati sia dal gelante **2** che dai derivati del gelante **4** a concentrazioni tali da osservare macroscopicamente la formazione di gel (Figura 3.16). [22]

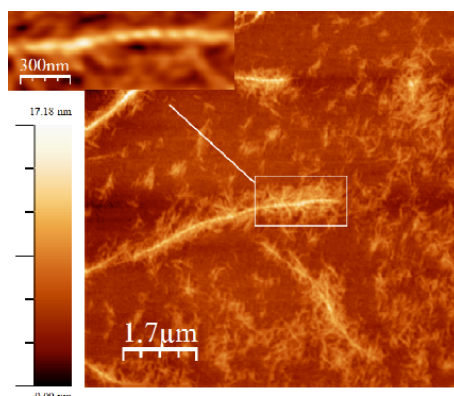


Figura 3.16: Struttura del gelante **10** in toluene a concentrazione 3 mg/mL

In questo lavoro si è deciso di effettuare delle misure su un campione a concentrazione 1 mg/mL, che visivamente non presenta caratteristiche di gel. Si vuole così dimostrare che, nonostante non si possa apprezzare la formazione di aggregati a livello macroscopico, a livello microscopico le molecole gelanti possiedono già una organizzazione apprezzabile.

Il campione è stato preparato utilizzando sia la tecnica *DAD* (deep and dry) che la tecnica dello *spin-coating*. La prima consiste banalmente nell'immergere un supporto di *mica* all'interno del portacampioni contenente la soluzione evaporando il solvente tramite flusso d'azoto. Per quanto riguarda la seconda si procede depositando una goccia della soluzione sul supporto di *mica* e si fa distribuire in modo uniforme facendo ruotare il supporto con un apposito strumento (*spin-coater*). Le immagini ottenute con la tecnica *DAD* rappresentano un'area di $39,7 \mu\text{m}^2$ (Figura 3.17) e l'ingrandimento della zona evidenziata, di area $4,41 \mu\text{m}^2$ (Figura 3.18) con il relativo profilo altimetrico della sezione evidenziata in verde.

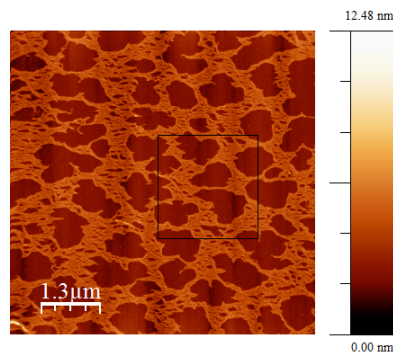


Figura 3.17: Struttura gelante in soluzione 1 mg/mL

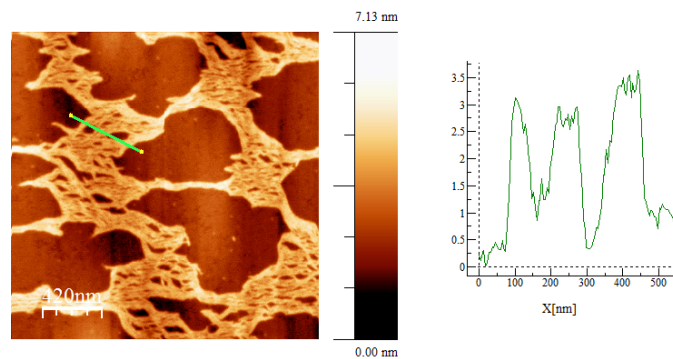


Figura 3.18: Struttura gelante in soluzione 1 mg/mL della'area evidenziata in figura 3.17 e relativo profilo

Si può quindi dedurre che, nonostante macroscopicamente il gel non sia visibile, si ha comunque un'organizzazione in fibre, delle quali però non è possibile apprezzarne l'elicità.

Capitolo 4

Conclusioni e sviluppi futuri

Dal lavoro svolto e dai risultati ottenuti in questo lavoro possiamo concludere quanto segue:

- la sintesi del gelante **11** si è svolta con successo. Sulla base delle ricerche effettuate in letteratura, non esistono reazioni che coinvolgano come reagente un composto della classe dei nitronil nitrossidi mantenendo intatte le proprietà radicaliche. Questo rappresenta un'ulteriore conferma della specificità delle reazioni CuAAC (Copper catalyzed Alkyne-Azide Cycloaddition), che in questo modo sarà possibile utilizzare per funzionalizzare con radicali nitronil nitrossidi eventuali substrati opportunamente progettati.
- analizzando gli spettri AFM del gelante **10** a concentrazioni di 1 mg/mL si nota come, nonostante a livello macroscopico non sia visibile un gel, le molecole di organogelante possiedono comunque a livello microscopico un'auto-organizzazione apprezzabile.
- dall'analisi degli spettri Uv-Vis e di CD del gelante **11** si può notare come la funzionalizzazione con il radicale non influisce sulle capacità di aggregazione. In un futuro prossimo si pensa di studiarlo in modo più approfondito con misure di AFM e successivamente si può pensare di sfruttare le proprietà di legante del radicale nitronil nitrossido per studiarne il comportamento in fase gel con ioni metallici di transizione per la formazione di Magneti a Singola Molecola in fase gel.

Capitolo 5

Parte sperimentale

5.1 Elenco degli acronimi

AcOEt	Acetato di Etile
AFM	Atomic Force Microscopy
CD	Dicroismo Circolare
DIPEA	N-etil-N,N-diisopropilammina
DMF	N,N-dimetilformammide
EPR	Risonanza Paramagnetica Elettronica
EtOH	Etanolo
Et ₂ O	Dietil etere
iPrOH	2-propanolo
iPr ₂ O	diisopropil etere
MeOH	Metanolo
MsCl	Mesilcloruro
NMO	N-Metilmorfolina-N-ossido
EP	Etere di petrolio
P.M.	Peso molecolare
Proton Sponge	N,N,N',N'-tetrametil-naftalene-1,8-diammina
Uv-Vis	Uv-Visibile
t.a.	temperatura ambiente
TBDMSCl	<i>terz</i> -butil-dimetil-silil-cloruro
TEA	Trietilammina

THF	Tetraidrofurano
TLC	Cromatografia su strato sottile
TPAP	Tetraprpilammonio perrutenato

5.2 Reagenti e strumentazione

I reagenti utilizzati di cui non è riportata la sintesi sono disponibili commercialmente (produttori: Aldrich, Fluka) e sono utilizzati senza purificazioni (se non specificato). I valori di R_f si riferiscono a lastre di alluminio ricoperte di uno strato di gel di silice con spessore 200 μm . Per le separazioni cromatografiche su colonna si è utilizzato gel di silice 60 40–63 μm .

Gli spettri **NMR** sono stati acquisiti a t.a. con strumenti Varian Gemini a frequenze di risonanza di 200, 300 o 400 MHz per ^1H . I valori di *chemical shift* sono espressi in $\delta(\text{ppm})$ rispetto alla frequenza di risonanza del tetrametilsilano (TMS). La notazione s, d, t, dd, m è riferita alla molteplicità del segnale, rispettivamente a singoletto, doppietto, tripletto, doppietto di doppietto, multipletto. La lettera p posta prima di una di queste abbreviazioni indica ‘pseudo’.

Gli **spettri di massa** sono stati acquisiti con due strumenti diversi:

a) GCMS-QP5050A Gascromatografo e spettrometro di massa accoppiati per la determinazione di composti con P.M. minore di 800 g/mol con accoppiato uno Ionizzatore elettronico (EI) con energia di 70 eV.

b) LCQ-Fleet Thermo Scientific Electronic Ionization (ESI-MS). Tutti gli spettri sono stati acquisiti in MeOH (dove non specificato diversamente) per HPLC con concentrazioni del campione di circa 10^{-4} - 10^{-5} M. (salvo dove espresso diversamente).

L'intensità è espressa come rapporto m/z e l'intensità come percentuale rispetto al picco base.

Gli **spettri Uv-Vis** sono stati registrati con un Varian Cary 400 in cuvette di 1 cm.

Gli **spettri di Dicroismo Circolare** sono stati acquisiti con uno spettropolarimetro Jasco J-715 equipaggiato con un amplificatore Jasco PS-150J. Le celle di misura sono in quarzo con cammino ottico di 0,01 cm e termostatabili con un bagno Lauda Ecoline RE204.

Le misure di **EPR** sono state acquisite con uno spettrometro Bruker Elexys E500 fornito di una cavità ER4122SHQE per aumentare la sensibilità dello strumento. Per misure termostatate sono stati utilizzati due sistemi:

a) azoto liquido: ER413VT prodotto da Bruker

b) elio liquido: ESR900 prodotto da Oxford Instruments.

Le misure **AFM** sono state acquisite con uno strumento P47PRO (NT-MDT co. Zelenograd, Mosca, Russia) usano una punta di silicio NSC36 ancorata su un cantiliver di

130 μm con una frequenza di risonanza di 65,65 kHz ed una costante elastica di 0,6 N/m.
Le immagini sono state elaborate usando il software WSXM 4.0 della Nanotec.

5.3 Prove di gelazione

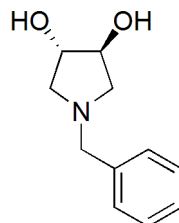
Le prove di gelazione sono state effettuate con le seguenti modalità:

- si pesa una quantità di gelante (sens: 0,0001g) e si trasferisce in un portacampioni
- si preleva la quantità di solvente (sens: 0,2 μL) necessaria per ottenere la concentrazione voluta
- si scalda fino all'ebollizione con l'aiuto di uno sverniciatore
- la soluzione così ottenuta viene lasciata raffreddare a temperatura ambiente o in frigo fino alla formazione completa del gel
- una volta formato il gel, viene effettuato il test della provetta che consiste nel capovolgere il portacampioni

Nel caso in cui il solvente solubilizzi a freddo il gelante la prova è da considerarsi negativa e non si procede oltre.

5.4 Sintesi effettuate

1-benzil-(3S,4S)-diidrossipirrolidina (1)

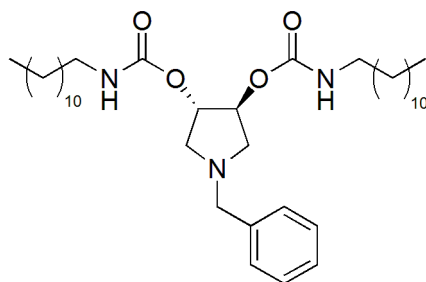


Ad una soluzione di 1-benzil-(3R,4R)-diidrossi-pirrolidin-2-5-one (2 g, 9.05 mmol, 1 eq) in THF anidro (4.5 mL) tenuta sotto agitazione in atmosfera di N₂ raffreddata con un bagno di ghiaccio, si aggiunge NaBH₄ (1.71 g, 45.25 mmol, 5 eq) e si lascia in agitazione fino a che la soluzione non diventa omogenea. Si sgocciola quindi una soluzione 0,8 M di I₂ (5.74 g, 22.62 mmol, 2.5 eq) in THF anidro. La miscela viene lasciata in agitazione per una notte. Dopodiché si sgocciolano 9 mL di una soluzione di HCl 3 M, si filtra la soluzione dai sali precipitati e si lava con acetone. Si concentra al rotavapor e si lava con 30 mL di una soluzione di HCl 1 M. La soluzione acida viene lavata poi con AcOEt (4 x 30 mL) e successivamente con HCl 1 M (30 mL) e portata a pH > 11 con l'aggiunta di una soluzione di NaOH 3 M. Infine si rilava con AcOEt (8 x 50 mL) e le fasi organiche vengono riunite e concentrate. Si ottengono 1,12g di un olio di colore giallo opaco (Resa=64%).

¹HNMR (200MHz CDCL₃) δ =2.40 (dd, ³J=10.4 Hz, J_{gem}=4 Hz, 2H, CHHN), 2.87 (dd, ³J=10.4 Hz, J_{gem}= 6 Hz, 2H, CHHN), 3.53 (J_{gem}=12.7Hz, 2H, CH₂Ph), 3.92 (bs, 2H, OH), 3.95 (bs, 2H, CHO), 7.20-7.33 (m, 5H, C₆H₅) ppm.

Formula Bruta	C ₁₁ H ₁₅ NO ₂
P.M.	193,24 g/mol

Di-estere dodecilcarbammico della 1-benzil-(3S,4S)-diidrossipirrolidina (2)

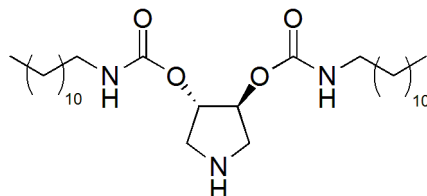


Ad una soluzione di **1** (1.12 g, 5.8 mmol, 1 eq) in Toluene (56 mL) sono stati aggiunti TEA anidra (292.9 mg, 0.41 mL, 2.9 mmol, $d=0.72 \text{ g/cm}^3$, 0.25 eq) e dodecilisocianato (2.82 g, 4.2 mL, 13.34 mmol, $d=0.877 \text{ g/cm}^3$, 1.15 eq). Dopo le aggiunte si è diluita ulteriormente la miscela con 56 mL di Toluene. La soluzione viene lasciata in atmosfera di N_2 sotto agitazione monitorandola via TLC ($R_f=0.7$ in AcOEt/ CH_2Cl_2 1:2). Dopo 95 h sono stati aggiunti ulteriore TEA (0.25 eq) e dodecilisocianato (1.15 eq). Dopo una settimana dall'aggiunta la soluzione viene concentrata e si esegue una separazione cromatografica su silice usando come eluente una miscela AcOEt/ CH_2Cl_2 4:1 ottenendo 2.55 g del prodotto di interesse (resa=71%).

$^1\text{HNMR}$ (400MHz, $CDCl_3$): $\delta= 7.32-7.24$ (m, 5H, C_6H_5), 5.03 (bs, 2H, HCO), 4.70 (bs, 2H, NH), 3.66-3.58, $J_{gem}=12.8\text{Hz}$, 2H, CH_2Ph), 3.13 (dt, $^3J=6.8$, 6.6 Hz, 4H, $NHCH_2$), 3.06-3.01 (m, 2H, NCH_2), 2.54-2.51 (m, 2H, NCH_2), 1.46 (t, $^3J=6.8\text{Hz}$, 4H, $NHCH_2CH_2$), 1.25 (m, 40H, catene alifatiche), 0.87 (t, $^3J=6.8\text{Hz}$, 6H) ppm.

Formula Bruta	$C_{37}H_{65}N_3O_4$
P.M.	615,93 g/mol

Di-estere dodecilcarbammico della (3S,4S)-diidrossipirrolidina (3)

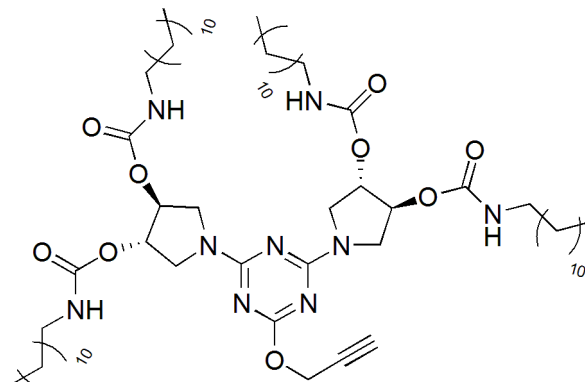


Il composto **2** (1 g, 1.63 mmol, 1 eq) viene sciolto in una miscela di MeOH/CH₂Cl₂ 2:1 e a questa soluzione si aggiunge Pd(OH)₂ (0.334 g, mmol, eq, 33 % w/w). Si disarea per 10' e si crea un' atmosfera di H₂ lasciandola sotto agitazione per 19 h. Dopodichè si concentra e si scioglie il grezzo in Et₂O per poi lavarla con una soluzione satura di Na₂CO₃ (3 x 50 mL). La fase organica viene anidrificata su Na₂SO₄, filtrata e concentrata. Si ottengono così 865 mg di un solido bianco (resa quantitativa).

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.32-7.24(m, 5H, C₆H₅), 5.03 (bs, 2H, HCO), 4.70 (bs, 2H, NH), 3.66-3.58 , J_{gem}=12.8Hz, 2H, CH₂Ph), 3.13 (dt, ³J=6.8, 6.6 Hz, 4H, NHCH₂), 3.06-3.01 (m, 2H, NCH₂), 2.54-2.51 (m, 2H, NCH₂), 1.46 (t, ³J=6.8Hz, 4H, NHCH₂CH₂), 1.25 (m, 40H, catene alifatiche), 0.87 (t, ³J=6.8Hz, 6H) ppm.

Formula Bruta	C ₃₀ H ₅₉ N ₃ O ₄
P.M.	525,81 g/mol

Gelante 4

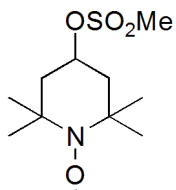


Il prodotto **3** (720.8 mg, 1.37 mmol, 1.25 eq), 2,4-dicloro-6-(prop-2-vinilossil)-[1,3,5]triazina (110 mg, 0.54 mmol, 1 eq) e il Proton sponge (290.8 mg, 1.36 mmol, 1.25 eq) vengono sciolti in Toluene anidro e la soluzione viene lasciata a 85 °C in atmosfera di N₂ per 36 h. Dopodichè si aggiungono ulteriore **3** (0.25 eq) e proton sponge (0.25 eq). Passate altre 36 h la soluzione viene concentrata e purificata su colonna di silice usando come eluente una miscela di CHCl₃/AcOEt.

¹HNMR (200MHz, CDCl₃) δ = 5.01 (bs, 1H, NH), 4.88 (bs, 1H, NH), 3.27 (dd, ³J=12.8Hz, J_{gem}=4.8Hz, 2H, CH₂N pirrolidina), 3.15 (pq, ³J=6.3Hz, 4H CONHCH₂), 2.91 (dd, ³J=12.8Hz, 4H NCH₂ pirrolidina), 1.45 (m, 4H NHCH₂CH₂), 1.26 (m, 40H, catene alifatiche), 0.88 (t, ³J=5.8Hz, 6H) ppm.

Formula Bruta	C ₆₆ H ₁₁₉ N ₉ O ₉
P.M.	1186,74 g/mol

Radicale 4-metilsolfonil-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinossile (5)



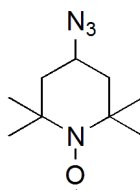
In un pallone messo in bagno di ghiaccio contenente il radicale 4-idrossi-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinossile (500mg, 2.9 mmol, 1 eq) vengono aggiunti piridina anidra (2 mL) e mesilcloruro (0.67 mg, 5.8 mmol, 0.45 mL, $d=1.480$ g/mL, 2 eq). La reazione viene mantenuta sotto agitazione in atmosfera di N_2 per 4 h. Una volta smontata la reazione si aggiunge una soluzione satura di $NaHCO_3$ (20 mL) e si estrae con $CHCl_3$ (4 x 15 mL). La fase organica raccolta viene lavata con una soluzione satura di $NaHCO_3$ (2 x 15 mL) e brine (1 x 15 mL), ottenendo 476 mg di un solido giallo scuro (Resa=66%)

MS (EI, 70 eV): $m/z(\%)$ 250 (6.92)[M]⁺, 154 (9.72) [M-OSO₂CH₃]⁺, 139 (19.39)[M-OSO₂CH₃-CH₃]⁺, 124 (45.87)[M-OSO₂CH₃-2CH₃]⁺, 109 (69.24)[M-OSO₂CH₃-3CH₃]⁺.

Formula Bruta C₁₀H₂₀NO₄S

P.M. 197,26 g/mol

Radicale 4-azido-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinossile (6)

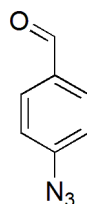


Nel pallone contenente il composto **5** si aggiungono DMF anidra (1.6 mL) e NaN₃ (741 mg, 11.4 mmol, 6 eq) lasciando la miscela sotto agitazione in atmosfera di N₂ per 90' scaldando a 80 °C. Dopodiché si diluisce con H₂O (10 mL), si estrae con Et₂O (3 x 15 mL) e si separa il grezzo con una colonna cromatografica usando come eluente CHCl₃. La separazione non ottimale dei composti ha fatto sì che fosse necessario purificare ulteriormente con una seconda colonna cromatografica (Eluente EP/AcOEt 6:1) ottenendo 51 mg di un solido giallo opaco (Resa=14%).

Ms (EI, 70eV): m/z(%) 197 (23.85)[M]⁺, 154 (4.11)[M-N₃]⁺, 139 (100)[M-N₃-CH₃]⁺, 124(25.36)[M-N₃-2CH₃]⁺, 109 (17.71)[M-N₃-3CH₃]⁺.

Formula Bruta	C ₉ H ₁₇ N ₄ O
P.M.	197,26 g/mol

4-azidobenzaldeide (7)



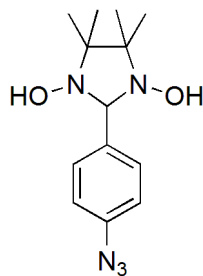
Metodo A: 4-bromobenzaldeide (500.0 mg, 2.7 mmol, 1 eq), CuI (51.4 mg, 0.27 mmol, 0.1 eq) e Ascorbato di sodio (26.7 mg, 0.135 mmol, 0.05 eq) e NaN₃ (351 mg, 5.40 mmol, 2 eq) sono stati disciolti in una miscela EtOH/H₂O 7:3. La soluzione così ottenuta viene disareata con N₂ e messa sotto agitazione. Infine si aggiunge N,N-dimetiletano-1,2-diammina (35.7 mg, 0.45 mmol, 0.15 eq) e si lascia a riflusso per una notte. Una volta smontata la reazione la soluzione viene diluita con H₂O e si estrae con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). La fase organica viene lavata con Brine (2 x 20 mL) e anidrificata con Na₂SO₄. Da un'analisi effettuata con tecnica NMR non sono riscontrati i picchi caratteristici del prodotto di interesse.

Metodo B: l'acido 4-formilfenil boronico (449.7 mg, 3 mmol, 1 eq) viene sciolto in MeOH (30 mL) e messo sotto agitazione a 55 °C. Dopodiché si aggiungono NaN₃ (195 mg, 4.5 mmol, 1.5 eq), Cu(OAc)₂ (54.6 mg, 0.3 mmol, 0.1 eq). La reazione viene monitorata via TLC (R_f=0.4 in EP/AcOEt 9:2). Dopo 3 h la reazione viene tolta, concentrata e purificata con l'uso di una colonna cromatografica usando EP/AcOEt 9:2 come eluente per ottenere 296 mg del prodotto (resa=67 %).

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃):δ= 9.95 (s, 1H, CHO), 7.88 (m, 2H, CHCHO), 7.16 (m, 2H, CHCN₃) ppm.

Formula Bruta	C ₇ H ₅ N ₃ O
P.M.	147,13 g/mol

2-(4-azidofenil)-4,4,5,5-tetrametilimidazolina-1,3-diolo (8)

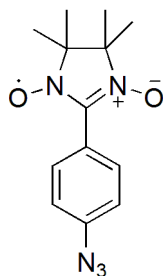


Il composto **5** (200 mg, 1.27 mmol, 1 eq) viene sciolto in 1 mL di MeOH e si disarea per 10' gorgogliando N_2 . Si lascia in agitazione per una notte a temperatura ambiente. Il grezzo ottenuto (307 mg) viene utilizzato tal quale per la reazione successiva.

$^1\text{HNMR}$ (300 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.57$ (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H, CH m- N_3), 7.02 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H, CH o- N_3), 4.66 (s, 1H, NCHN), 1.16 (s, 6H, CH_3), 1.12 (s, 6H, CH_3) ppm.

Formula Bruta	$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$
P.M.	277,32 g/mol

2-(4-azidofenil)-4,4,5,5-tetrametil-4,5-diidro-1H-imidazol-3-ossido-1-ossil (9)

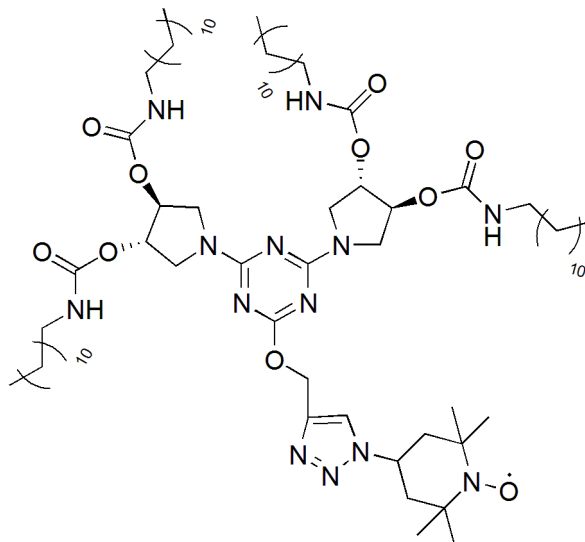


Il grezzo della reazione di formazione del composto **6** (307 mg) viene sciolto in CH_2Cl_2 (13 mL) e si aggiungono TPAP (19.5 mg, 0.06 mmol, 0.05 eq) e NMO (129 mg, 1.1 mmol, 1 eq). La reazione viene lasciata in agitazione a t.a. per 3h monitorandola via TLC ($R_f=0.9$ in $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 5:1; la macchia è di facile identificazione in quanto il composto è colorato di blu). Dopodchè si smonta, si lava con H_2O (3 x 20 mL) e Brine (2 x 15 mL), si anidrifca su Na_2SO_4 e si purifica su colonna cromatografica (Eluente: Et_2O). Si raccolgono 95 mg di un composto blu acceso (resa=32%).

MS (EI, 70eV): m/z (%) 570 (53.79%) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ 297 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 274 (22.52) $[\text{M}]^+$, 244 (13.43) $[\text{M}-2\text{CH}_3]^+$.

Formula Bruta	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_2$
P.M.	275,32 g/mol

Gelante 10

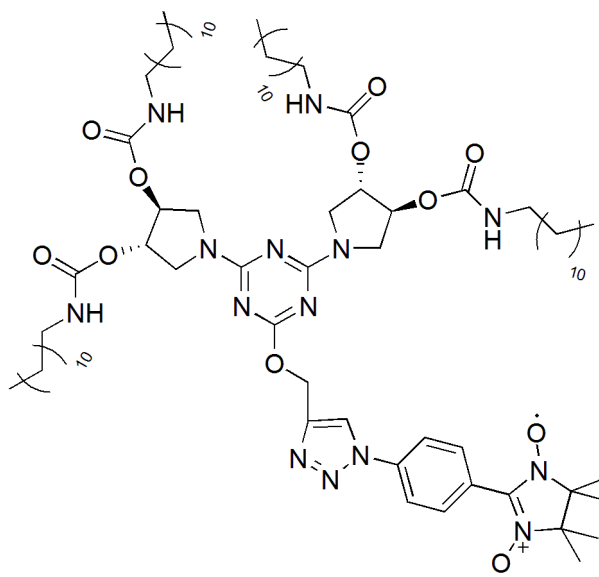


Il composto **4** (295.7 mg, 0.25 mmol, 1 eq) viene sciolto in THF disareato (5mL). Dopodiché si aggiungono **6** (49 mg, 0.25 mmol, 1 eq), DIPEA (64,7 mg, 0.5 mmol, 2 eq, $d=0.755$ mg/mL, 86 μ L), e $\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ (9 mg, 0.025 mmol, 0.1 eq), si disarea con N_2 per 10' e si lascia sotto agitazione per 7h. In seguito si aggiungono ulteriori DIPEA (2 eq) e $\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ (0.1 eq). La reazione viene lasciata nelle stesse condizioni per 16 h e infine si procede purificando il grezzo con una colonna cromatografica utilizzando come eluente una miscela $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ a polarità crescente per ottenere 88 mg di un solido giallo opaco (Resa=26%).

Formula Bruta $\text{C}_{75}\text{H}_{136}\text{N}_{13}\text{O}_{10}$
P.M. 1379,96 g/mol

MS (EI, 70eV): m/z (%) 1403 (100)[$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Gelante 11



Il composto **4** (414.6 mg, 0.35 mmol, 1 eq) viene sciolto in THF disareato (7mL). Dopodiché si aggiungono **9** (95 mg, 0.35 mmol, 1 eq), DIPEA (90.5 mg, 0.7 mmol, 2 eq, $d=0.755$ mg/mL, 120 μ L), e $\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ (12.6 mg, 0.035 mmol, 0.1 eq), si disarea con N_2 per 10' e si lascia sotto agitazione per 7h. In seguito si aggiungono ulteriori DIPEA (2 eq) e $\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ (0.1 eq). La reazione viene lasciata nelle stesse condizioni per 16 h e infine si procede purificando il grezzo con una colonna cromatografica utilizzando come eluente una miscela $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 40:1 per ottenere 235 mg di un solido blu (Resa=46%).

MS (EI, 70eV): m/z (%) 1479 (45.11)[$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 1451(22.82)[$\text{M}+\text{H}+\text{Na}-2\text{CH}_3$] 1407 (100)[$\text{M}-(\text{CH}_3)_2\text{NO}$], 1251 (74.23)[$\text{M}+2\text{H}-\text{PhNNR}$].

Formula Bruta $\text{C}_{79}\text{H}_{135}\text{N}_{14}\text{O}_{11}$

P.M. 1479,00 g/mol

Ringraziamenti

Vorrei iniziare con un ringraziamento speciale al dott. Stefano Cicchi per la completa disponibilità in questo lavoro di tesi. Perchè certe volte le apparenze si confermano con l'esperienza.

Ringrazio la dott.ssa Luisa, per tutto l'aiuto prezioso che mi ha dato rendendomi molto più semplice il tutto. E per avermi corretto le ripetizioni.

Ringrazio il dott. Matteo Mannini e il dott. Lorenzo Sorace per la preziosa assistenza e le continue spiegazioni.

Ringrazio la mia famiglia tutta, e in particolare mia Mamma, mio Babbo e Gigi, che un po' di pazienza ce l'ha, mia zia Edy e mi abuelita Sara.

Ringrazio mia nonna Ada, a cui devo, a occhio e croce, tutto..

Ringrazio il polo con tutti i suoi abitanti, l'aula studenti con tutto il suo splendore e l'ottimo caffè.

Ringrazio la Pan.go.ro., per quello che è stato, è e sempre sarà.

Ringrazio J, per fisica 2 (massimo rispetto).

Ringrazio Edoardo e Monica, immancabili compagni di studi, di cene, di pomeriggi, di tutto e di più. Però se s'era in quattro si faceva un tressette.

Ringrazio Stefania, per la mole di conoscenza.

Ringrazio Chiara, Francesca e Guglielmo per le ottime cene al curry.

Ringrazio il Giacomelli, mia coscienza, il Burgassi e Gabriele, ottimi compagni di giochi, Jacopo e Babak.

Ringrazio Michela, Irene, Tommaso, che crede di essere il mio coinquilino, Beppe e la doccia di Lapo.

Ringrazio le chimiche e i chimici che giocano a carte, perchè finalmente un giorno si possa fare la maratona.

Ringrazio Francesco, colonna sonora di ottime mattine e pomeriggi conclusi troppo tardi.

La piscina si farà, ma il progetto prevede ora di riempirla di sugo. Al momento il trampolino rimane, potrebbe sempre fare comodo.

Ringrazio il tombolo, con la sua strada lunga e dritta; da fare senza fretta, meglio in bicicletta (toh, c'è anche una rima).

Ringrazio l'ANTA per avermi insegnato l'inutilità dell'organizzazione; detto così pare brutto, ma è sempre funzionato...

Ringrazio Giacomo e la sua erudizione nella geografia su zuccheriera (dovevi farci il brevetto); Michele, diobòno!; Andrea, perchè stasera facciamo presto, le 2 massimo le 4; Danielino e Cinecittà est, concittadini, quasi.

Ringrazio Nicco, perchè non c'è niente di meglio che parlare di pallone colorato di viola guardando la città che sonnecchia..

Ringrazio Lele e Benedetta.

Ringrazio l'Asso, il Rote, Dani, il Carra, Ale e Refosco Marino. Ma poco, tanto glielo dirò a voce perbene, anche a Refosco.

Ringrazio La Casalinga, e chi ci è passato: il Cast, Pippo, Duccio e Blaho (ma meno, molto meno).

Ringrazio la Pubblica Assistenza di Tavarnuzze, Marco e i Mattei in particolare. Perché alle volte mi rendono utile.

Ringrazio la Fra, fundamentalissimissima amica di ferite. Da sempre. Settimana più, settimana meno.

Un immenso grazie a Costanza, compagna d'avventura. Ma a questo punto non servono più parole; o almeno, non bastano di certo...

Bibliografia

- [1] Ghini G., Lascialfari L., Vinattieri C., Cicchi S., Brandi A., Berti D., Betti F., Baglioni P., Mannini M. *Soft Matter*, **2009**, 5, 1863–1896
- [2] P. H. Hermans in *Colloid Science*, H. R. Hruyt Ed
- [3] D. K. Smith, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 684–694
- [4] S. Cicchi, G. Pescitelli, L. Lascialfari, G. Ghini, L. di Bari, A. Brandi, L. Bussotti, T. Atsbeha, A. Marcelli, P. Foggi, D. Berti, M. Mannini, *Chirality*, **2011**, 23, 833–840
- [5] A. Vintiloiu, J. C. Leroux, *Journal of Controlled Release*, **2008**, 125, 179–192
- [6] K. Hanabusa, T. Miki, T. Yaguchi, T. Koyama, H. J. Shirai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 1382–1384
- [7] K. Murata, M. Aoki, T. Suzuki, T. Harada, H. Kawabata, T. Komori, F. Ohseto, K. Ueda, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 6664–6676
- [8] J. Pugmartì-Lis, V. Laukhin, A. Perez del Pino, J. Vidal-Gancedo, C. Rovira, E. Laukhina, D. B. Amabilino, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 238–241
- [9] J. H. Jung, Y. Ono, K. Hanabusa, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 5088–5009
- [10] P. Rajamalli, E. Prasad, *Org. Lett.*, **2011**, 13 (14), 3714–3717
- [11] P. Gamez, I. W. C. E. Arends, J. Reedijk, R. A. Sheldon, *Chem. Commun.*, **2003**, 2414–2415
- [12] R. Ciriminna, M. Pagliaro, *Org. Process Res. Dev.*, **2010**, 14 (245–251)

- [13] A. Caneschi, D. Gatteschi, R. Sessoli, *Acc. Res. Chem.*, **1989**, 22 (11), 392–398
- [14] A. Caneschi, D. Gatteschi, N. Lalioti, C. Sangregorio, R. Sessoli, G. Venturi, A. Vindigni, A. Rettori, M. G. Pini, M. A. Novak, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40 (9), 1760–1763
- [15] K. Bernot, L. Bogani, A. Caneschi, D. Gatteschi, R. Sessoli, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 7947–7956
- [16] M. Mannini, L. Sorace, L. Gorini, F. M. Piras, A. Caneschi, A. Magnani, S. Menichetti, D. Gatteschi, *Langmuir*, **2007**, 23, 2389–2397
- [17] M. A. Fazio, O. P. Lee, D. I. Schuster, *Org. Lett.*, **2008**, 10 (21), 4979–4982
- [18] K. D. Grimes, A. Gupte, C. A. Aldrich, *Synthesis*, **2010**, 9, 1441–1448
- [19] Matteo Giordano, *Tesi triennale*, **2011**
- [20] R. Huisgen, *Angew. Chem. int. ed.*, **1963**, 2 (11), 633–696
- [21] V. V. Rostovstev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41 (4)
- [22] L. Lascialfari, *Tesi di dottorato*, **2012**,
- [23] J. Le Moigne, J. L. Gallani, P. Wautelet, M. Moroni, L. Oswald, C. Cruz, Y. galerne, J. C. Arnault, R. Duran, M. Garret, *Langmuir*, **1998**, 14, 7484–7492
- [24] T. Ide, D. Shiomi, K. Sato, T. Takui, *Chem. Mater.*, **2005**, 17, 4486–4492
- [25] O. N. Chupakhin, I. A. Utepova, M. V. Varaskin, E. V. Tretyakov, G. V. Romanenki, D. V. Stass, V. I. Ovcharenko, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 2870–2872
- [26] J. H. Osiecki, E. F. Ullman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 1078–1079