



Università  
Ca' Foscari  
Venezia

Corso di Laurea magistrale  
in Chimica e Tecnologie Sostenibili

Tesi di Laurea

Sintesi e caratterizzazione  
di molecole guest fotoisomerizzabili  
per la modulazione di sistemi  
catalitici supramolecolari

**Relatore**

Ch. Prof. Giorgio Strukul

**Laureando**

Mattia Bazan

Matricola 829261

**Anno Accademico 2014 / 2015**

# Sommario

<b>1</b>	<b>INTRODUZIONE</b> .....	<b>1</b>
1.1	<b>Onde Elettromagnetiche e Regolazione di Sistemi Complessi</b> .....	<b>1</b>
1.2	<b>Controllo di Reazioni Chimiche Catalitiche mediante Irraggiamento Luminoso</b> .....	<b>3</b>
1.3	<b>Sistemi Catalitici Fotomodulabili, Fotointerruttori e Fotocromismo</b> .....	<b>4</b>
1.4	<b>Fotointerruttori Molecolari</b> .....	<b>6</b>
1.4.1	Fotocromi per Isomerizzazione <i>E/Z</i> .....	7
1.4.2	Fotocromi per Apertura / Chiusura Elettrocicliche di Anello (1,3,5-trieni).....	7
1.4.2.1	Fulgidi.....	7
1.4.2.2	Diidroindolizine .....	8
1.4.2.3	Benzopirani e Naftopirani .....	8
1.4.2.4	Spirossazine.....	9
1.4.2.5	Spiropirani .....	9
1.4.3	Diarileteni e Ditenileteni .....	10
1.4.3.1	Perchè i Diarileteni.....	10
1.4.3.2	Generalità e Comportamento Fotocromico dei Diarileteni.....	11
1.4.3.3	Stabilità Termica dei Diarileteni.....	12
1.4.3.4	Resa Quantica e Chiusura Conrotatoria dei Diarileteni.....	13
1.4.3.5	Resistenza alla Fatica dei Diarileteni.....	15
1.4.3.6	Differenti Proprietà Steriche ed Elettroniche delle due forme dei Diarileteni.....	16
1.5	<b>Azobenzeni e Stilbeni come Fotointerruttori e loro Utilizzi in Catalisi</b> .....	<b>18</b>
1.6	<b>Ditenileteni come Fotointerruttori e loro utilizzi in Catalisi</b> .....	<b>21</b>
1.7	<b>Fotomodulazione in Sistemi Supramolecolari Host-Guest</b> .....	<b>27</b>
1.7.1	Ciclodestrine (CD) .....	27
1.7.2	Azobenzeni e Ciclodestrine .....	29
1.7.3	Ditenileteni e Ciclodestrine.....	33
<b>2</b>	<b>SCOPO DELLA TESI</b> .....	<b>35</b>

<b>3</b>	<b>RISULTATI E DISCUSSIONE .....</b>	<b>39</b>
3.1	<b>Ideazione del Sistema: .....</b>	<b>39</b>
3.1.1	Hosts.....	39
3.1.2	Guests.....	40
3.1.3	Sistemi Host / Guest Fotomodulabili e loro Utilizzo in Catalisi.....	42
3.1.3.1	$\beta$ -CD e Bis-cationi.....	42
3.1.3.2	Tensioattivi e Bis-cationi .....	44
3.2	<b>Parte 1 – Guest Fotomodulabile “C1” .....</b>	<b>46</b>
3.2.1	Sintesi di o-C1.....	46
3.2.2	Comportamento Fotocromico di C1 .....	51
3.2.3	$\beta$ -CD e C1 come Sistema Supramolecolare Host - Guest.....	56
3.2.3.1	Studio delle Interazioni Host - Guest tra $\beta$ -CD e C1.....	56
3.2.3.2	Determinazione della stechiometria di complessazione tra <b>o-C1</b> , <b>c-C1</b> e $\beta$ -CD.....	60
3.2.3.3	Determinazione delle Costanti di Legame tra <b>o-C1</b> , <b>c-C1</b> e $\beta$ -CD.....	62
3.2.3.4	Studio delle Proprietà Fotocromiche di <b>C1</b> in presenza della CD .....	64
3.2.3.5	Analisi NOESY e TOCSY dei sistemi <b>o-C1</b> / <b>c-C1</b> - CD.....	65
3.2.3.6	Conclusioni del sistema <b>o-C1</b> , <b>c-C1</b> e CD.....	65
3.2.4	Tensioattivi e C1 come Sistema Supramolecolare Host - Guest .....	66
3.2.4.1	Studio delle Interazioni Host - Guest tra Tensioattivi e C1 .....	66
3.2.4.2	Analisi DOSY dei sistemi Tensioattivi - <b>o-C1</b> / <b>c-C1</b> .....	70
3.2.4.3	Analisi NOESY e verifica del posizionamento di <b>o-C1</b> e <b>c-C1</b> in presenza di SDS .....	71
3.2.4.4	Studio delle Proprietà Fotocromiche di C1 in presenza di SDS.....	72
3.2.4.5	Conclusioni del sistema <b>o-C1</b> , <b>c-C1</b> e Tensioattivi.....	73
3.3	<b>Parte 2 – Guest Fotomodulabile “C2” .....</b>	<b>74</b>
3.3.1	Sintesi di C2 .....	75
3.3.2	Comportamento Fotocromico di C2 .....	81
3.3.3	$\beta$ -CD e C2 come Sistema Supramolecolare Host - Guest.....	85
3.3.3.1	Studio delle Interazioni Host - Guest tra $\beta$ -CD e C2.....	85
3.3.3.2	Determinazione della Stechiometria di Complessazione tra <b>o-C2</b> , <b>c-C2</b> e $\beta$ -CD.....	89
3.3.3.3	Determinazione delle Costanti di Legame tra <b>o-C2</b> , <b>c-C2</b> e $\beta$ -CD .....	90
3.3.3.4	Studio delle Proprietà Fotocromiche di C2 in presenza della CD.....	92
3.3.3.5	Analisi NOESY e TOCSY dei sistemi <b>o-C2</b> / <b>c-C2</b> - CD.....	94
3.3.3.6	Conclusioni del sistema <b>o-C2</b> , <b>c-C2</b> e CD.....	94
3.3.4	Tensioattivi e C2 come Sistema Supramolecolare Host - Guest .....	95
3.3.4.1	Studio delle Interazioni Host - Guest tra Tensioattivi e C2 .....	95
3.3.4.2	Analisi DOSY dei sistemi Tensioattivi - <b>o-C2</b> / <b>c-C2</b> .....	98

3.3.4.3	Analisi NOESY e verifica del posizionamento di <b>o-C2</b> e <b>c-C2</b> in presenza di SDS .....	99
3.3.4.4	Studio delle Proprietà Fotocromiche di C2 in presenza di SDS.....	99
3.3.4.5	Conclusioni del sistema <b>o-C2</b> , <b>c-C2</b> e Tensioattivi.....	100
3.4	<b>Parte 3 – Guest Fotomodulabile “C3”</b> .....	<b>101</b>
3.4.1	Sintesi di C3 .....	103
<b>4</b>	<b>CONCLUSIONI</b> .....	<b>114</b>
<b>5</b>	<b>PARTE SPERIMENTALE</b> .....	<b>121</b>
5.1	<b>Reagenti e Sostanze Utilizzate</b> .....	121
5.2	<b>Strumentazione</b> .....	121
5.3	<b>Sintesi di C1</b> .....	122
5.4	<b>Sintesi di C2</b> .....	130
5.5	<b>Sintesi di C3</b> .....	137
<b>6</b>	<b>APPENDICE</b> .....	<b>143</b>
	<b>Appendice 0 : Spettri GC-MS ed ESI-MS (sintesi di C1 e C2)</b> .....	<b>143</b>
	<b>Appendice 1: DOSY <sup>1</sup>H-NMR , sistema <math>\beta</math>-CD – C1</b> .....	<b>145</b>
	<b>Appendice 2: NOESY e TOCSY <sup>1</sup>H-NMR , sistema <math>\beta</math>-CD – C1</b> .....	<b>147</b>
	<b>Appendice 3: DOSY <sup>1</sup>H-NMR , sistema Tensioattivi – C1</b> .....	<b>148</b>
	<b>Appendice 4: NOESY e TOCSY <sup>1</sup>H-NMR , sistema SDS – C1</b> .....	<b>151</b>
	<b>Appendice 5: DOSY <sup>1</sup>H-NMR , sistema <math>\beta</math>-CD – C2</b> .....	<b>152</b>
	<b>Appendice 6: NOESY e TOCSY <sup>1</sup>H-NMR , sistema <math>\beta</math>-CD – C2</b> .....	<b>154</b>
	<b>Appendice 7: DOSY <sup>1</sup>H-NMR , sistema Tensioattivi – C2</b> .....	<b>155</b>
<b>7</b>	<b>RIFERIMENTI</b> .....	<b>157</b>

# 1 Introduzione

---

## 1.1 Onde Elettromagnetiche e Regolazione di Sistemi Complessi

Le funzioni essenziali degli organismi viventi in natura, come cattura e conversione di energia, crescita e riproduzione vengono governate e regolate da sofisticati sistemi biologici che si fondano su basi molecolari. Questi processi sono diretti da articolate organizzazioni di unità interconnesse, spesso proteiche, la cui attività può essere regolata da stimoli interni o esterni. Nel tentativo di imitare questi sistemi l'uomo incontra numerose difficoltà che scaturiscono dal manipolare e controllare diversi livelli di organizzazione molecolare e supramolecolare al fine di ottenere funzioni avanzate. Se da un lato la costruzione di strutture molecolari complesse è di per se una sfida notevole, ancor più arduo è il controllo delle funzioni delle stesse, e ciò porta spesso all'introduzione di adatti sistemi molecolari che siano regolabili e controllabili attraverso stimoli esterni. In particolare, se la regolazione introdotta ha un effetto diretto su reazioni chimiche, il risultato globale può essere ulteriormente amplificato grazie alla catalisi.<sup>1</sup>

In natura, la maggior parte dei processi biologici è controllata da stimoli di natura chimica, come variazione di concentrazione di specie ioniche quali il protone, o tramite interazione con piccole molecole spesso di tipo organico che agiscono come promotori o inibitori. La temperatura, invece, può agire direttamente sulla solubilità delle sostanze, la forza di legami deboli, causando notevoli effetti su strutture di tipo enzimatico ed in generale sulla velocità delle reazioni.

Le **onde elettromagnetiche** sono da sempre utilizzate dalla natura in processi fisici e chimici associati alla vita. L'esempio più importante è costituito dalla fotosintesi, attraverso la quale l'energia luminosa viene trasformata in energia chimica consentendone l'immagazzinamento sotto forma di materia, rappresentando la fondamentale base di riserva di energia mondiale. Durante la fotosintesi, la luce è utilizzata per creare una separazione di carica, che induce una *driving force* per la produzione di molecole organiche ad alto contenuto energetico quali i carboidrati a partire da semplici molecole come CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O. Il processo della fotosintesi è un ottimo esempio di sistema fotoregolabile perché essa avviene solo in presenza di radiazione luminosa, mentre l'attività catalitica è temporaneamente sospesa in assenza di essa.

Oltre alla conversione di energia luminosa in energia chimica, lo stimolo luminoso deve essere legato alla catalisi per essere amplificato ed avere un notevole effetto macroscopico. Un lampante esempio di tale concetto è dato dal processo della vista, nel quale la cattura di un piccolo numero di fotoni si traduce in un segnale chimico che viene successivamente amplificato biochimicamente, portando al forte stimolo dei neuroni associato alla percezione visiva. Realizzando sistemi chimici artificiali, la catalisi è il mezzo decisivo attraverso il quale tale amplificazione può essere attuata.

Nella progettazione di sistemi complessi modulabili, le onde elettromagnetiche risultano molto interessanti se confrontate con le altre modalità di stimolazione di un sistema quali quella chimica o quella termica. L'approfondita comprensione del funzionamento di una porzione fotosensibile nel sistema consente la modulazione senza scambi di materia, diminuendo quindi le specie chimiche presenti nel sistema e senza provocarne l'accumulo dovuto a cicli successivi. Inoltre, i notevoli progressi compiuti nel campo dell'ottica consentono di guardare a tale modalità di trasferimento di energia con particolare attenzione per l'ampia possibilità di manipolare e controllare spazialmente e temporalmente tali onde elettromagnetiche, scegliendo accuratamente la zona spaziale del sistema su cui agire (alta risoluzione spaziale), modulando le caratteristiche del fascio luminoso quali la lunghezza d'onda e la potenza di irraggiamento (alta risoluzione energetica), potendo accendere e spegnere il raggio luminoso localizzato a piacimento (alta risoluzione temporale).

Per tali ragioni, risulta ovvio che la luce sia un'attraente modalità di regolazione per la creazione di sistemi chimici catalitici artificiali. In particolare, se la fotoregolazione opera direttamente sul catalizzatore, anziché sui substrati, l'effetto sarà notevolmente maggiore a parità di potenza irradiante (fotoni) e lo stimolo luminoso potrà essere notevolmente più contenuto e meno energetico, evitando una possibile degradazione del sistema a causa ad esempio dei sempre presenti processi dissipativi di energia.

## 1.2 Controllo di Reazioni Chimiche Catalitiche mediante Irraggiamento Luminoso

Le reazioni che coinvolgono un catalizzatore artificiale fotomodulabile sono raggruppabili in tre tipologie (Figura 1):

- Fotocatalisi (“*photocatalysis*”)
- Catalisi termica fotocontrollata tramite attivazione fotoindotta irreversibile del catalizzatore (“*photocaged catalysis*”)
- Catalisi termica fotocontrollata tramite attivazione fotoindotta reversibile del catalizzatore (“*photoswitchable catalysis*”)

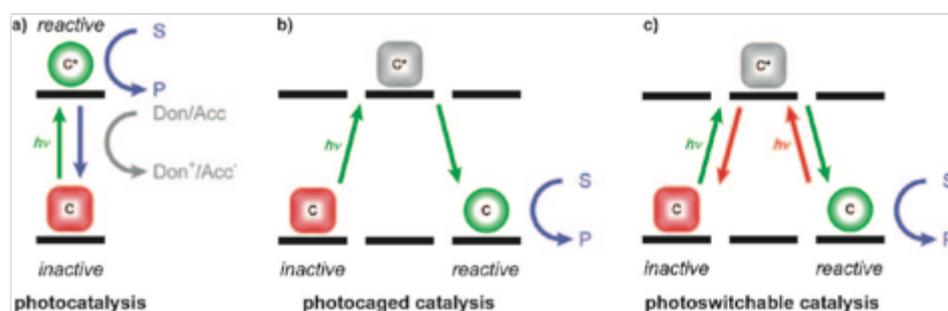


Figura 1: Approcci generali per il fotocontrollo dell'attività catalitica: a) “*photocatalysis*” b) “*photocaged catalysis*” c) “*photoswitchable catalysis*”. In rosso è rappresentata la specie inattiva (sistema catalitico OFF), in verde a specie attiva (sistema catalitico ON), C = catalizzatore, S = substrato, P = prodotto.

Nella fotocatalisi (in Figura 1 a sx) l'assorbimento di una radiazione di adeguata lunghezza d'onda genera uno stato eccitato del catalizzatore che presenta attività catalitica, mentre nel suo stato fondamentale lo stesso risulta inattivo. La forma fotoattivata partecipa ad un ciclo catalitico spesso legato a reazioni che coinvolgono trasferimento di elettroni. La radiazione luminosa ha il compito di innalzare il potenziale chimico della specie catalitica, e lo stato eccitato può quindi fornire l'energia richiesta per compiere reazioni sia eso che endotermiche. Il catalizzatore dopo essersi elettronicamente “scaricato”, torna nel suo stato fondamentale e si ritrova inalterato e disponibile per una successiva eccitazione. Classici esempi di fotocatalisi si possono ritrovare sia in sistemi biologici organici (fotosintesi) e anche in sistemi di tipo inorganico (sensibilizzatori di ossigeno in forma di singoletto). In tali processi l'utilizzo di fotoni è spesso richiesto in quantità stechiometrica (resa quantica < 1).

Anche nella catalisi termica fotocontrollata lo stato fondamentale del catalizzatore è inattivo e la sua attivazione è causata da uno stimolo luminoso. Ciò da inizio a una reazione catalitica di tipo termico. Lo stimolo luminoso viene amplificato dalla catalisi (resa quantica totale  $> 1$ ). L'attivazione può essere irreversibile (il catalizzatore dormiente viene attivato solo una volta, mantiene l'attività catalitica anche successivamente al primo ciclo catalitico ma non può essere riportato allo stato di inattività per via fotochimica) o reversibile (il catalizzatore può in aggiunta essere riportato nello stato dormiente). Sistemi che presentano quest'ultimo comportamento (in Figura 1 a dx) vengono denominati “foto-interruttori” (*photoswitches*), e sono da considerarsi i più interessanti da un punto di vista teorico e pratico perché consentono di alternare ripetutamente i due stati (inattivo e attivo, o meno attivo e più attivo) del catalizzatore per mezzo di onde elettromagnetiche. La possibilità di controllare in modo reversibile tramite un raggio di onde elettromagnetiche di luce sia attività che selettività di un sistema catalitico è ad oggi un concetto di forte stimolo per la comunità scientifica, la cui attenzione si sta sempre più focalizzando sulle modalità di controllo dei sistemi complessi in aggiunta allo studio delle loro attività e selettività.

Differente è invece il caso in cui la luce ha il solo compito di attivare delle molecole iniziatori come accade nelle polimerizzazioni radicaliche, in cui la reazione si autosostiene dopo essere stata iniziata.

### 1.3 Sistemi Catalitici Fotomodulabili, Fotointerruttori e Fotocromismo

Nei sistemi catalitici in cui è presente un residuo fotomodulabile la radiazione elettromagnetica è utilizzata per alternare due stati differenti di una reazione fotochimica reversibile, consentendo un ciclo catalitico di tipo termico altrimenti non possibile. Risulta necessaria quindi la presenza all'interno del sistema di una porzione fotosensibile (o fotocromica).<sup>2</sup>

Il termine fotocromismo è stato coniato nei primi anni '50 da Hirshberg e indica una trasformazione reversibile di una singola specie chimica, tra due stati aventi diversi spettri di assorbimento, indotta in una o entrambe le direzioni da una radiazione elettromagnetica.<sup>3</sup> Tale radiazione elettromagnetica può essere una radiazione U.V., visibile o IR. La reazione opposta può avvenire per via termica o fotochimica. In generale, le modificazioni nello

spettro di assorbimento della molecola fotocromica sono conseguenza di reazioni unimolecolari, quali: i) apertura o chiusura di anello, ii) isomerizzazione  $E \rightarrow Z$  e  $Z \rightarrow E$ , iii) processi intramolecolari di trasferimento di protoni, ecc. In tutti i casi, la trasformazione fotoindotta causa un cambiamento drammatico e sostanziale in una o più proprietà del fotocromo, quali la sua capacità di assorbire radiazione visibile (quindi il suo colore), la sua emissione (fluorescenza), il momento di dipolo, la polarizzabilità, la conformazione spaziale, e così via.<sup>4</sup>

Lo stato di maggior attività del catalizzatore è chiamato comunemente stato ON e quello con minor attività OFF. Uno dei migliori modi per descrivere un sistema catalitico a interruttore è la  $k_{rel}$ , cioè il rapporto delle costanti cinetiche di velocità per la reazione di conversione del substrato nei due stati ON e OFF. Il sistema si comporta quanto più da interruttore quanto più la  $k_{rel}$  è elevata, e ciò è diretta conseguenza di alcuni requisiti del sistema.

Il primo consiste nell'ottenere un'alta popolazione dello stato desiderato del catalizzatore (chiamato "stato fotostazionario") per la reazione fotochimica di andata e ritorno. Ciò è funzione del cromoforo impiegato e di altri eventuali cromofori presenti nel sistema. Il cromoforo scelto come interruttore deve essere quantitativamente ed efficacemente alternabile in entrambe le direzioni usando diverse lunghezze d'onda, stabile in entrambe le forme e deve essere l'unica parte del sistema sensibile alla lunghezza d'onda utilizzata per attivare l'interruttore. Il sistema può essere allora concepito in due modi differenti, in base a come lo stato ON può tornare allo stato OFF: nei sistemi utilizzando un residuo fotocromico (fotocromo) di tipo P ("Photo") si ha la necessità di due lunghezze d'onda per i due processi di andata e ritorno e rimane attivo finché non viene utilizzata la lunghezza d'onda per il processo di ritorno, mentre nei sistemi con residuo fotocromici di tipo T ("Thermal") la reazione di ritorno avviene spontaneamente per via termica, mantenendo l'attività solo quando irradiato.

Un secondo requisito è che le modificazioni delle sue proprietà geometriche e/o elettroniche conseguenti allo stimolo elettromagnetico abbiano una cruciale influenza nelle prestazioni catalitiche, così da tradurre le variazioni fotoindotte nel catalizzatore in differenze di attività e/o selettività.

## 1.4 Fotointerruttori Molecolari

Le tipologie di molecole fotocromiche sintetiche fino ad oggi create e studiate si fondano essenzialmente su due diversi concetti per ottenere la grande variazione strutturale desiderata e quindi una grande  $k_{rel}$ :

- Isomerizzazione  $E \rightarrow Z$  o  $Z \rightarrow E$  di olefine e azocomposti contenenti sostituenti aromatici, come stilbeni e azobenzene, in cui la distanza tra i gruppi aromatici passa da 6 Å nella configurazione non planare  $Z$  a 9 Å nella configurazione planare  $E$ , unitamente a una variazione della simmetria molecolare e del momento di dipolo (Figura 2);

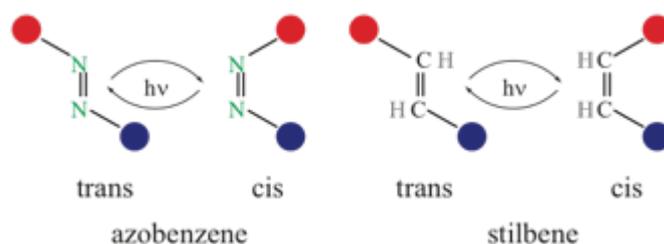


Figura 2: Isomerizzazione  $E \rightarrow Z$  di azobenzene e stilbene

- Chiusura/apertura di anello elettrociclica di sistemi 1,3,5-trienici, come spiropirani/spirossazine, fulgidi e diarileteni, che presentano una netta differenza elettronica e strutturale tra l'isomero in forma aperta e quello in forma chiusa in termini di assorbimento ed emissione, momento di dipolo, potenziale redox, entità della delocalizzazione elettronica, ecc. Tale processo può avvenire anche per via termica, ma con opposta stereochimica come da Figura 3:

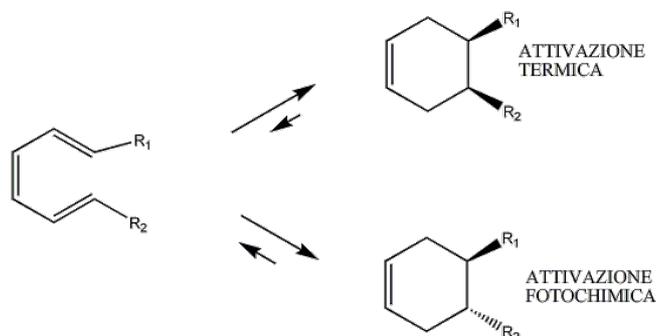
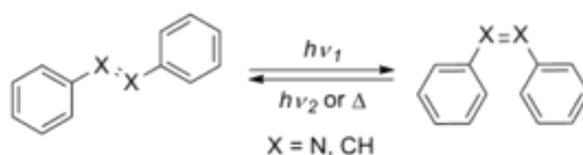


Figura 3: Chiusura/apertura di anello elettrocicliche di sistemi 1,3,5-trienici.

L'attivazione fotochimica porta al prodotto *anti* successivamente alla chiusura conrotatoria

### 1.4.1 Fotocromi per Isomerizzazione E/Z

I diazstilbeni (o azobenzeni) sono il più comune esempio di fotointerruttori molecolari che devono le loro proprietà a un meccanismo d'isomerizzazione E/Z di un doppio legame N=N. L'isomerizzazione consiste in una rotazione di tale doppio legame a dare due specie isomeriche ben distinte di forma Z ed E che hanno differenti spettri di assorbimento. In particolare, l'isomero E viene convertito nell'isomero Z per assorbimento di radiazione U.V. nell'intervallo 360-370 nm, dove la forma E assorbe maggiormente. La riconversione ad isomero E può essere attuata per irraggiamento dell'isomero Z con radiazione visibile nell'intervallo 430-440 nm dove la forma Z assorbe (Schema 1).<sup>5</sup> La riconversione può essere attuata anche per via termica.<sup>6</sup> L'isomero Z è termicamente instabile, ed anche al buio ritorna spontaneamente alla più stabile forma E (gli azobenzeni sono perciò dei fotocromi di tipo T).

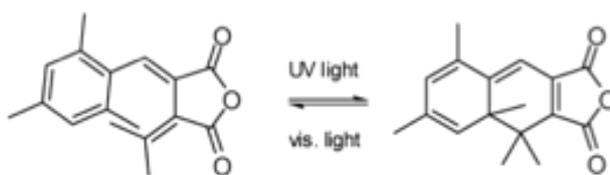


Schema 1: Fotocromismo degli azobenzeni (X = N)

### 1.4.2 Fotocromi per Apertura / Chiusura Elettrocicliche di Anello (1,3,5-trieni)

#### 1.4.2.1 Fulgidi

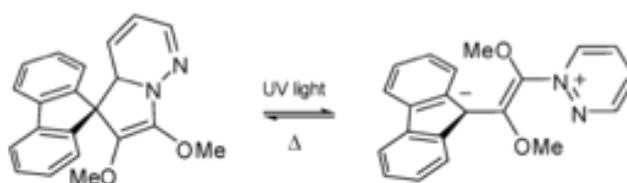
La struttura dei fulgidi consiste in un'anidride ciclica con due (*eso*) metileni. Per manifestare proprietà fotocromiche, uno dei due metileni deve essere legato ad un anello aromatico, così da consentire una 6p-elettrociclizzazione del sistema 1,3,5-esatrienico dando come prodotto un diidronaftalene (Schema 2). La notevole resistenza alla fatica e la possibilità di modificare le proprietà fotocromiche di tali composti ne ha spinto l'utilizzo sia a livello accademico che commerciale per la creazione di dispositivi ottici di memorizzazione dati e “*non-linear optical switching*”.<sup>7,8,9</sup>



Schema 2: Fotocromismo dei fulgidi ai corrispondenti diidronaftaleni

#### 1.4.2.2 Diidroindolizine

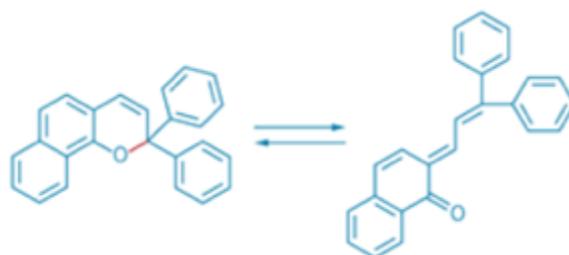
Il fotocromismo delle diidroindolizine si fonda sull'apertura reversibile della 2-pirolina sotto irraggiamento U.V. che converte la forma incolore in una betaina colorata. La forma chiusa si rigenera spontaneamente tramite un processo termico grazie a una 1,5-elettrociclizzazione (Schema 3). Grazie alle loro proprietà sono state studiate al fine di utilizzarle in lenti oftalmiche, sistemi di memorizzazione dati, materiali fotointerruttori sensibili alle radiazioni IR e marcatori di DNA.<sup>10,11,12</sup>



Schema 3: Fotocromismo delle diidroindolizine alle corrispondenti betaine

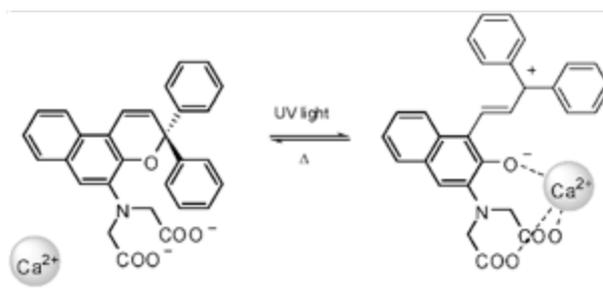
#### 1.4.2.3 Benzopirani e Naftopirani

Benzo e naftopirani hanno strutture in cui un anello benzopiranoico o naftopiranoico è legato tramite un carbonio tetrasostituito a due gruppi aromatici. Sottoposti ad irraggiamento U.V. si osserva apertura dell'anello piranoico ed il fotoprodotto generato che ha la struttura di un *o*-chinone-allide risulta metastabile e colorato grazie all'aumentata delocalizzazione elettronica. Il fotoprodotto può riconvertire alla forma chiusa sia termicamente che fotochimicamente sotto irraggiamento con luce di lunghezze d'onda maggiori rispetto all'apertura (Schema 4).<sup>13</sup>



Schema 4: Fotocromismo dei naftopirani ai corrispondenti *o*-chinone allidi

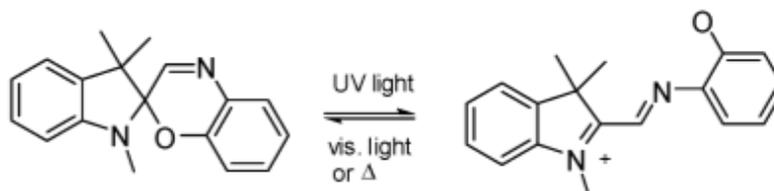
Si parla di cromeni quando la forma aperta è una specie zwitterionica in cui l'anione è un fenolato, che ha l'importante caratteristica di essere elettronricco e può quindi agire da base di Lewis e da coordinante nei confronti di specie elettronpovere quali cationi metallici (Schema 5).<sup>14</sup>



Schema 5: Cattura e rilascio di  $\text{Ca}^{2+}$  per fotoisomerizzazione di una specie cromenica

#### 1.4.2.4 Spirossazine

Il termine spirossazine denota una molecola contenente un anello ossazinico dove il carbonio in posizione 3 è coinvolto in un legame spiro. La rottura fotoindotta del legame tra il carbonio spiro e l'ossigeno dell'ossazina produce un cambiamento della conformazione spaziale ed elettronica della molecola, dando una merocianina zwitterionica metastabile caratterizzata da un nettamente diverso spettro di assorbimento (Schema 6). Già dagli anni '80 tali molecole sono state studiate ed utilizzate all'interno di strutture polimeriche come lenti fotocromatiche in occhiali da sole grazie alla loro grande capacità di passare da una forma all'altra.<sup>15</sup>

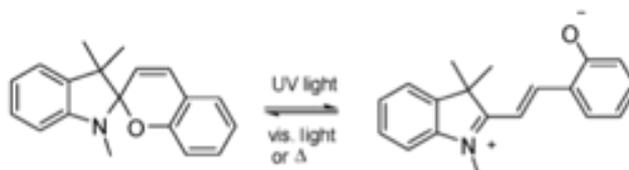


Schema 6: Fotocromismo delle spirossazine alla corrispondente merocianina

#### 1.4.2.5 Spiropirani

La classe degli spiropirani è stata forse la più ampiamente studiata grazie ai suoi potenziali utilizzi, soprattutto come molecole da utilizzare in dispositivi di memorizzazione dati fotochimicamente cancellabili.<sup>16</sup> Gli spiropirani o spirocromeni sono caratterizzati dalla presenza di due porzioni eterocicliche collegate da un atomo di carbonio tetraedrico. Le due parti delle molecole sono posizionate in due piani perpendicolari tra loro e spesso presentano una porzione benzopiranic al loro interno. Assorbimento di radiazione nell'intervallo 200-400 nm produce la rottura del legame tra il carbonio spiro e l'ossigeno generando due specie zwitterioniche. La seconda (chiamata merocianina) subisce un'isomerizzazione *cis/trans* del

doppio legame C=C al più stabile prodotto. Come conseguenza di tali modificazioni, l'assorbimento della specie generata si sposta a lunghezze d'onda nettamente più alte (*redshift*) rispetto alla forma chiusa. La riconversione alla forma chiusa avviene sia per via termica che tramite un percorso fotochimico, utilizzando luce visibile a più alte lunghezze d'onda (Schema 7).<sup>17,18</sup>



Schema 7: Fotocromismo degli spiropirani alle corrispondenti merocianine

Un paragrafo a parte viene dedicato alla classe dei diarileteni (in particolare i ditieneleteni) perché sono i composti studiati nel presente lavoro di tesi.

### 1.4.3 Diarileteni e Ditieneleteni

#### 1.4.3.1 Perché i Diarileteni

Variazioni di struttura elettronica all'interno di molecole possono essere utilizzate efficacemente in sistemi ottici di memorizzazione dati. Le molecole fotocromiche adatte devono soddisfare i seguenti requisiti:

- stabilità termica di entrambi gli isomeri
- resistenza alla fatica nel processo ripetuto di interconversione tra le due forme
- alta sensibilità
- risposta veloce
- reattività nello stato solido

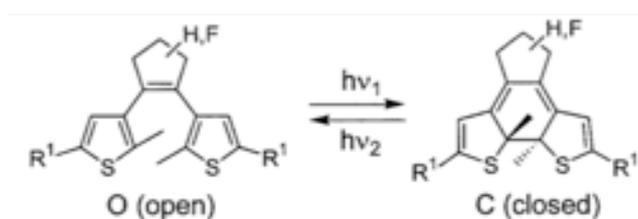
La classe dei diarileteni soddisfa questi requisiti ed è per tale motivo oggetto da decenni di intenso e ampio studio da parte della comunità scientifica. La letteratura riguardo tali composti è notevolmente estesa, spaziando da studi teorici meccanicistici, a sintesi di molecole di ogni genere, realizzazione di polimeri con porzioni fotosensibili, studi di interazioni con sistemi biologici quali proteine, DNA, e un gran numero di utilizzi di tali molecole fotomodulabili in reazioni chimiche anche catalitiche.<sup>19</sup>

### 1.4.3.2 Generalità e Comportamento Fotocromico dei Diarileteni

I diarileteni sono dei derivati dello stilbene, che è noto intercorrere in una reazione di fotociclizzazione a diidrofenantrene, il quale spontaneamente ritorna a stilbene in assenza di luce per via termica in una soluzione disareata (fotocromo di tipo T).

Quando i due anelli fenilici sono rimpiazzati con anelli eteroaromatici a cinque termini a bassa energia di stabilizzazione come tiofene o pirano, e il ponte etilenico con un anello ciclopentenico rigido che impedisca l'isomerizzazione *Z-E*, entrambi gli isomeri in forma aperta e chiusa diventano stabili termicamente (questi diarileteni sono perciò fotocromi di tipo P) e il processo di chiusura/apertura può essere ripetuto molte volte. Nel caso di diarileteni i cui gli anelli eteroaromatici siano di natura tiofenica, si parla di ditienileteni (o **DTE**), i quali sono i diarileteni di maggior interesse.

Il tipico generale comportamento fotochimico dei DTE è presentato in Schema 8:



Schema 8: Fotocromismo di un generico ditieniletene simmetrico: a sinistra la forma aperta (Open), a destra la rispettiva forma chiusa (Closed)

La forma aperta (sx) se irradiata con una radiazione nell'intervallo 300-400 nm va incontro a una chiusura elettrociclica 6p a dare l'isomero in forma chiusa (dx) che è termicamente stabile e può essere riportato alla forma aperta (sx) tramite irraggiamento a lunghezze d'onda più alte nell'intervallo 500-600 nm.

Nella forma aperta del ditieniletene la coniugazione  $\pi$  è limitata ai singoli anelli tiofenici e ciò rende lo spettro di assorbimento di tale specie simile a quello di un tiofene sostituito; nella forma chiusa, invece, la coniugazione elettronica è estesa a tutta la molecola e la differenza HOMO-LUMO diventa minore, e ciò ha come conseguenza lo spostamento del massimo nello spettro di assorbimento verso lunghezze d'onda maggiori come presentato in Figura 4. Visivamente ciò si rispecchia in un notevole cambiamento cromatico conseguente

al processo di chiusura d'anello. Le bande di assorbimento e i conseguenti colori sono funzione di molti fattori quali: tipologie di arile e ponte e loro sostituenti, solvente, ecc.

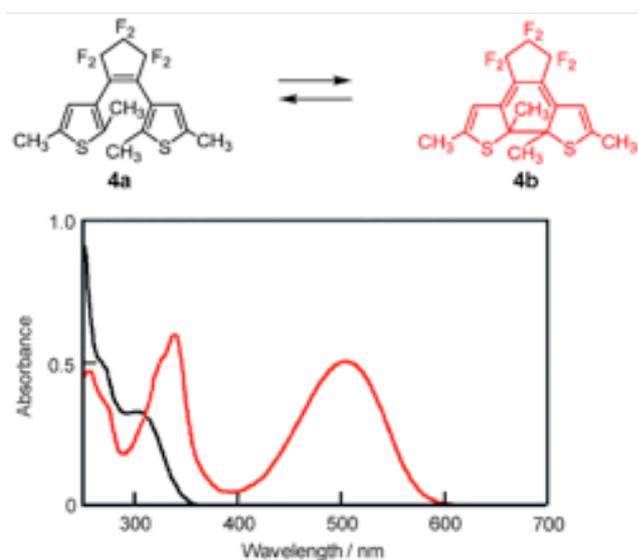


Figura 4: (in alto) strutture degli isomeri aperto (nero) e chiuso (rosso) di 1,2-bis(2,5-dimetil-3-tienil)perfluorociclopentene; (in basso) spettri di assorbimento delle due specie (aperto = nero, chiuso = rosso).

### 1.4.3.3 Stabilità Termica dei Diarileteni

Le forme aperte dei diarileteni presentano un'ottima stabilità termica, mentre per le rispettive forme chiuse la stabilità è funzione di tre fattori:

- 1- Tipologia di anello arilico e rispettiva energia di stabilizzazione aromatica;
- 2- Sostituenti elettron-attrattori degli anelli arilici;
- 3- Sostituenti ad elevato ingombro sterico presenti sugli atomi di carbonio attivi nel processo di ciclizzazione, nella porzione a ponte o sugli anelli tiofenici.

In presenza di anelli quali pirrolo, indolo o fenile, le forme chiuse dei diarileteni sono termicamente instabili a causa dell'alta differenza tra gli stati fondamentali degli isomeri in forma aperta e in forma chiusa che sono separati quindi da una bassa barriera energetica, la quale può essere facilmente oltrepassata termicamente. Quando invece i gruppi arilici sono furani, tiofeni o tiazoli, le forme chiuse sono stabili e non riconvertono alle forme aperte se non per via fotochimica a causa di una minore differenza tra gli stati fondamentali delle due forme (quindi una maggior barriera energetica da oltrepassare per la riconversione alla forma aperta). In particolare, il miglior anello aromatico come stabilità è quello tiofenico.<sup>20</sup>

D'altro canto, la presenza di gruppi elettron-attrattori sui gruppi arilici rende termicamente instabile la forma chiusa a causa del legame C-C fotogenerato che risulta così indebolito.<sup>21</sup>

Lo stesso indebolimento del legame C-C è attuabile anche tramite un forte ingombro sterico dei carboni reattivi nel processo di chiusura o in posizione 2 del tiofene o nella porzione "a ponte".<sup>22</sup>

#### 1.4.3.4 Resa Quantica e Chiusura Conrotatoria dei Diarileteni

Una delle caratteristiche tipiche dei diarileteni è la rapidità con cui intercorre la reazione di fotoisomerizzazione in entrambe le direzioni di chiusura e apertura di anello. La reazione di ciclizzazione fotoindotta consiste nella conversione di un 1,3,5-esatriene in un cicloesadiene ed è un classico esempio di reazione elettrociclica, che per i diarileteni è reversibile. Secondo le regole di Woodward e Hoffmann, la chiusura è disrotatoria se avviene per via termica e conrotatoria se avviene per via fotochimica (Figura 5).<sup>23</sup>

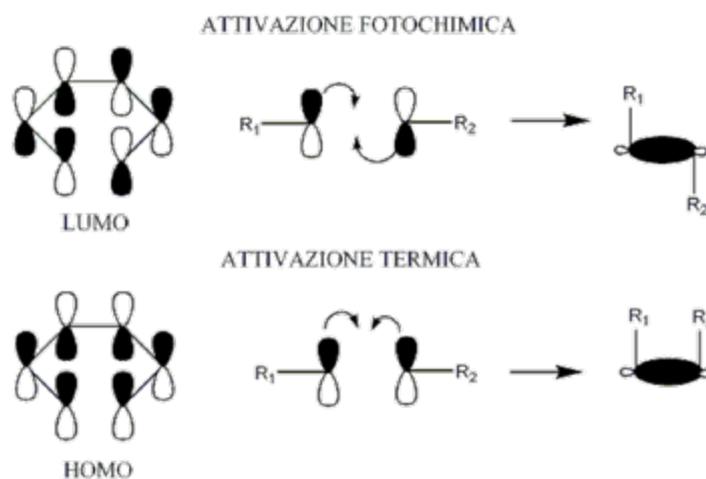
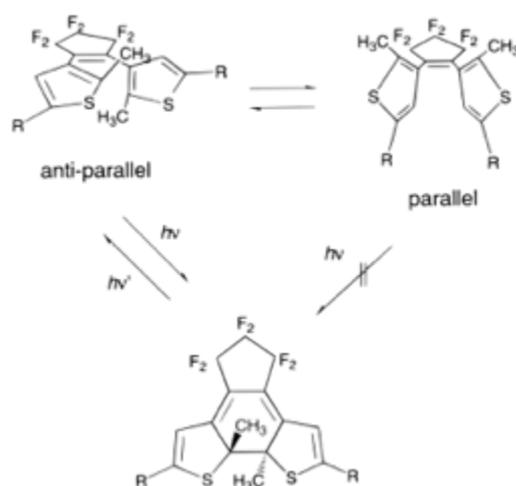


Figura 5: Schema degli orbitali coinvolti nel fenomeno di elettrociclizzazione di un sistema 1,3,5-esatrienico.

In basso: attivazione termica, gli orbitali p dei carboni C1 e C6 del sistema possono dare una combinazione legante per chiusura disrotatoria; in alto: attivazione fotochimica, in cui un elettrone è promosso grazie all'assorbimento della radiazione elettromagnetica (HOMO->LUMO), e gli orbitali p dei carboni C1 e C6 del sistema possono dare una combinazione legante per chiusura conrotatoria.

In soluzione la forma aperta del diariletene è presente in due conformazioni, una con i due arili disposti “a specchio” chiamata parallela e un’altra di simmetria  $C_2$  chiamata antiparallela. Le due conformazioni in soluzione interconvertono tra loro, e la ciclizzazione per via fotochimica avviene solo dalla conformazione antiparallela con un meccanismo conrotatorio. Si ha quindi la formazione di un legame singolo C-C e il solo prodotto “anti” con i sostituenti presenti sui carboni interessati dal processo da parti opposte tra loro rispetto legame creatosi. Se non sono presenti altri stereocentri nella molecola, si forma una coppia di enantiomeri in ugual percentuale relativa (racemato) (Schema 9).



Schema 9: La ciclizzazione fotochimica reversibile di un diariletene avviene solamente dalla forma aperta antiparallela (in alto a sinistra) e non da quella parallela (in alto a destra)

In molti casi, la popolazione dei due stati conformazionali è circa 50 : 50, quindi la resa quantica di ciclizzazione massima è 0.5 potendo solo la forma antiparallela essere isomerizzata. Ovviamente, un innalzamento della popolazione del conformero antiparallelo porta a un aumento della resa quantica di ciclizzazione. Ciò può essere ottenuto in vari modi:

- introducendo un anello ciclopentenico a ponte tra i due tiofeni<sup>24</sup>;
- dotando di sostituenti ingombranti<sup>25</sup> o lunghe catene alchiliche<sup>26</sup> i carboni interessati dalla ciclizzazione o la parte della molecola che costituisce il ponte<sup>22</sup>;
- legando covalentemente il cromoforo a polimeri<sup>27</sup>;
- introducendo interazioni non covalenti intramolecolari<sup>28</sup>;
- dotando la molecola di due estremità piridinio<sup>29</sup>;

- introducendo i cromofori nelle cavità di *host* supramolecolari come le ciclodestrine<sup>30,31,32</sup> (vedi inoltre paragrafo dedicato) o in ambienti chirali come il DNA<sup>33</sup>;
- aggiungendo inizialmente una certa quantità di una specie enantiopura che agisca da induttore chirale<sup>34</sup>.

La riapertura dei cicloesadieni procede sia per via termica che fotochimica in modo conrotatorio.<sup>35</sup>

#### 1.4.3.5 Resistenza alla Fatica dei Diarileteni

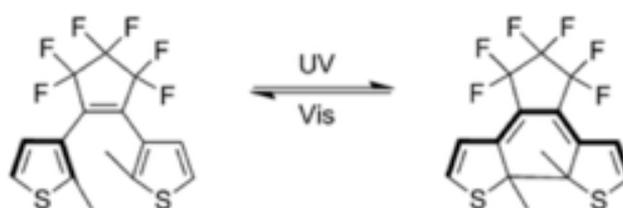
La resistenza alla fatica consiste nella possibilità del sistema di intercorrere lungo numerosi cicli di chiusura/apertura senza degradazione dei suoi costituenti, e rappresenta un requisito fondamentale per un potenziale utilizzo di molecole fotomodulabili in dispositivi di memorizzazione dati e in sistemi catalitici. Limitando l'analisi ai ditienileteni (che come già puntualizzato sono i composti di maggior interesse tra i diarileteni), sebbene il numero di DTEs riportato in letteratura sia davvero notevole, pochi di essi possono compiere un numero di cicli maggiore di 1000, con alcuni casi riportati in cui si raggiungono i 14 000 cicli in soluzione e i 30 000 in fase cristallina.<sup>24</sup>

Le reazioni dei fotocromi sono sempre accompagnate da riarrangiamenti di legami chimici, che possono portare a reazioni parallele indesiderate ed irreversibili. Il ripetersi dei cicli in gran numero fa sì che anche se la reazione parallela proceda con una resa quantica molto bassa e quella della reazione desiderata invece sia quasi unitaria, la degradazione sia considerevole. La resa quantica della conversione in prodotti indesiderati deve essere minore di 0.0001 per poter ripetere almeno 10 000 cicli.

Un modo semplice per aumentare la resistenza alla fatica può essere quello di rimpiazzare l'anello tiofenico con un anello benzotiofenico, la cui reattività nei confronti dell'ossigeno di singoletto che partecipa alla reazione parassita è nettamente inferiore. Anche i vari sostituenti dell'anello tiofenico influenzano la stabilità dei possibili prodotti indesiderati e possono essere usati per evitare tali processi parassiti.<sup>24,36</sup>

### 1.4.3.6 Differenti Proprietà Steriche ed Elettroniche delle due forme dei Diarileteni

Un'altra importante caratteristica dei diarileteni è la differente struttura  $\pi$  e conseguente delocalizzazione elettronica nelle due forme isomeriche. Come già accennato durante la descrizione del processo di chiusura e delle colorazioni di tali molecole, mentre nella forma aperta le due porzioni ariliche sono isolate elettronicamente e spazialmente disposte in posizione parallela e antiparallela, e sono da considerarsi quindi come due arili dalle caratteristiche indipendenti, nella forma chiusa la presenza di un esteso sistema planare  $\pi$  in coniugazione fa sì che le due estremità della molecola siano in collegamento elettronico e la molecola nella sua interezza sia planare e rigida (Schema 10).<sup>37,38</sup>



Schema 10: a) la forma aperta dei ditienileteni (sx) presenta due anelli tiofenici elettronicamente isolati, mentre in quella chiusa (dx) questi sono in comunicazione elettronica tramite un esteso sistema planare di orbitali p nella molecola planare coinvolgente anche la porzione a ponte.

Se alle estremità della molecola fotocromica sono presenti due gruppi dalle differenti caratteristiche elettroniche, come ad esempio uno elettrone-attrattore e uno elettrone-donatore, la chiusura fotoindotta mette in comunicazione le due parti della molecola, con conseguente movimento di densità elettronica tra le stesse (Figura 6). Questo tipo di molecole può essere considerato un classico esempio di fotointerruttore di tipo elettronico.

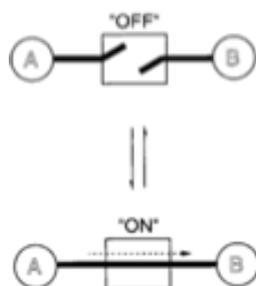


Figura 6: DTE come photoswitch elettronico: nel caso A = EDG e B = EWG, la chiusura del ditieniletene innesca un trasferimento di densità elettronica A  $\rightarrow$  B

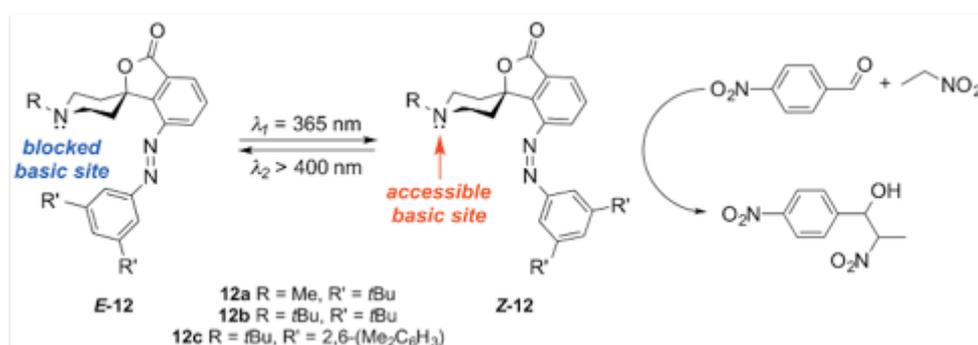
Infine, le migliori prestazioni raggiunte nella classe dei diarileteni sono le seguenti:

- 1) Stabilità di entrambi gli isomeri: molecole ben ideate hanno un tempo di dimezzamento a temperatura ambiente di più di 400 000 anni;
- 2) Cicli di apertura/chiusura possono essere ripetuti più di 10 000 volte;
- 3) Resa quantica prossima a 100%;
- 4) Colorazione / decolorazione in picosecondi;
- 5) Possibilità di reazione fotocromiche in fase cristallina a singolo cristallo.

Vengono in seguito portati degli esempi scelti tra i numerosi articoli di letteratura presenti sulle classi degli azobenzeni/stillbeni e sui ditienileteni al fine di descriverne meglio il comportamento fotochimico, le conseguenti variazioni che tale processo comporta a livello strutturale (sterico ed elettronico), nonché il loro utilizzo per la modulazione di sistemi catalitici.

## 1.5 Azobenzeni e Stilbeni come Fotointerruttori e loro Utilizzi in Catalisi

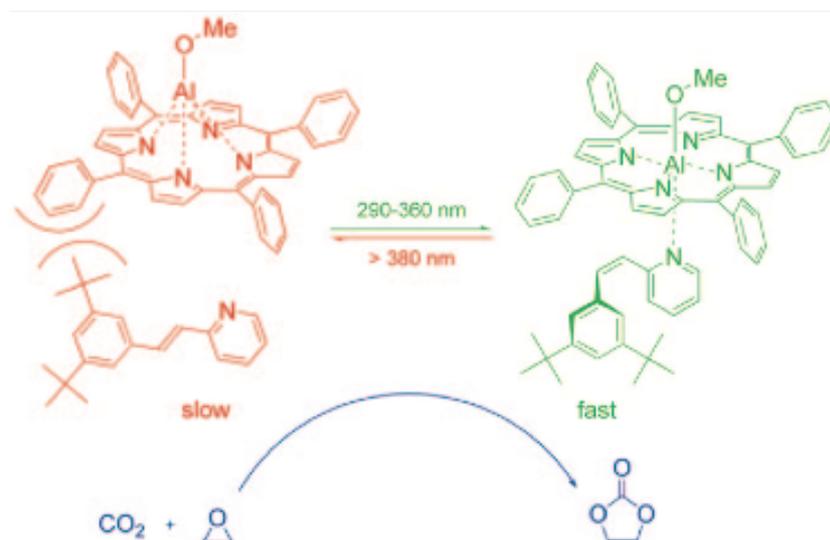
Hecht e collaboratori hanno utilizzato le proprietà di fotoisomerizzazione della struttura degli azobenzeni per proteggere fotoreversibilmente la basicità dell'azoto di una piperidina (Schema 11).<sup>39</sup> Limitando la possibilità di variazione conformazionale della piperidina *N*-alchilata costringendola in una conformazione a sedia con il sostituente all'azoto in posizione equatoriale, legando l'azobenzene tramite un carbonio spiro e sostituendo adeguatamente l'anello dell'estremità libera dell'azobenzene con sostituenti ingombranti, il doppietto elettronico sull'azoto risulta essere reversibilmente bloccato grazie al sostituente azobenzenico. In presenza della forma *E* il residuo arilico libero all'estremità è spazialmente costretto in prossimità dell'azoto piperidinico, diminuendone così la basicità nei confronti di elettrofili e acidi, mentre in presenza della forma *Z* il doppietto dell'azoto risulta libero da ingombri sterici. Il passaggio reversibile da una forma all'altra è possibile irraggiando la molecola con luce U.V. (*E*→*Z*) o visibile (*Z*→*E*). Prove di titolazione hanno rivelato un aumento della basicità di un ordine di grandezza ( $pK_a(E) = 15.9$ ,  $pK_a(Z) = 16.7$ ) come conseguenza della fotoisomerizzazione.



Schema 11: Piperidine fotoisomerizzabili come catalizzatori basici fotomodulabili per mezzo di variazioni di ingombro sterico in prossimità del sito basico. A sinistra, sito basico della piperidina bloccato (stato OFF) a causa dell'azobenzene in forma *E*, a destra sito basico libero (stato ON) a causa dell'azobenzene in forma *Z* e reazione di Henry catalizzata dal sito catalitico più attivo.

La fotoisomerizzazione può quindi essere utilizzata per incrementare o diminuire la basicità di tale molecola e, se questa è impiegata come catalizzatore in una reazione chimica si può attuare un controllo della reazione stessa per via fotochimica. Ad esempio, nella reazione di Henry tra la *p*-nitrobenzaldehyde ed il nitroetano, l'isomero *Z* promuove efficacemente la reazione mentre l'isomero *E* risulta meno attivo con un valore di  $k_Z/k_E$  pari a 35.5.<sup>40</sup>

La fotoisomerizzazione reversibile dei derivati dello stillbene è stata sfruttata anche per fotoregolare la catalisi supramolecolare. Inoue e collaboratori hanno utilizzato le differenze steriche delle due forme *E* e *Z* per variare la coordinazione di un 2-stillbazolo nei confronti di una metallo porfirina ottenuta mediante radiazione U.V. ( $290 < \lambda < 360$  nm) o visibile ( $\lambda > 400$  nm).<sup>41</sup> Le alluminio-porfirine sono note per catalizzare la condensazione del diossido di carbonio con propilenossido<sup>42</sup> quando una base contenente un atomo di N è coordinata al centro metallico, e quindi la possibilità di fotoregolare l'accessibilità elettronica e/o sterica dell'azoto può consentire di regolare l'attività del catalizzatore stesso. Quando il 3,5-ditributil-2-stillbazolo è presente in forma *E*, le sfavorevoli interazioni steriche tra il sistema porfirinico e i gruppi terbutilici dello stillbazolo non permettono la coordinazione dell'azoto alla porfirina, e ciò si riflette in una bassa resa di propilene carbonato (conversione 2% dopo 18h). Quando è invece presente l'isomero *Z*, tale conversione sale a 23% in 18h grazie alle variazioni strutturali del complesso metallico indotte dalla coordinazione dell'azoto dello stillbazolo al metallo se presente in configurazione *Z* (Schema 12). La possibilità di passare tra le due forme *E* e *Z* nel corso della reazione ne consente un controllo remoto tramite stimolo luminoso.



Schema 12: Un fotomodulabile legante ancillare stillbazolico come controllo dell'attività di un catalizzatore alluminio-tetrafenilporfirinico per la reazione di attivazione del diossido di carbonio grazie alla coordinazione assiale selettiva al centro di Al nella sua configurazione *Z*.

Un esempio di fotoregolazione dell'attività di un sistema catalitico supramolecolare usando l'isomerizzazione *E/Z* di azobenzene funzionalizzati con eteri corona è stato riportato da Cacciapaglia e Mandolini.<sup>43</sup> Il fotocromo azobis(benzo-18-corona-6) ha la capacità di isomerizzare reversibilmente sotto irraggiamento di radiazione U.V. di  $\lambda = 370$  nm in presenza di due ioni  $\text{Ba}^{2+}$  legati ad esso. Tali ioni sono normalmente necessari nell'idrolisi di 4-carbossi-acetoanilidi in ambiente basico, e in particolare sono richiesti due ioni metallici per il compiersi della reazione, uno per legare il carbossilato, il secondo per fornire l'alcoossido all'anilide quale esempio di catalisi cooperativa tra due centri metallici. Utilizzando il fotocromo descritto, solo la forma *Z* formata sotto irraggiamento U.V. ha i due ioni  $\text{Ba}^{2+}$  ad una distanza adeguata per un corretto legame dei due partner di reazione. Variando ripetutamente l'irraggiamento tra luce visibile sopra 480 nm e radiazione U.V. è possibile alternare ripetutamente stati di attività e inattività del catalizzatore (Schema 13).

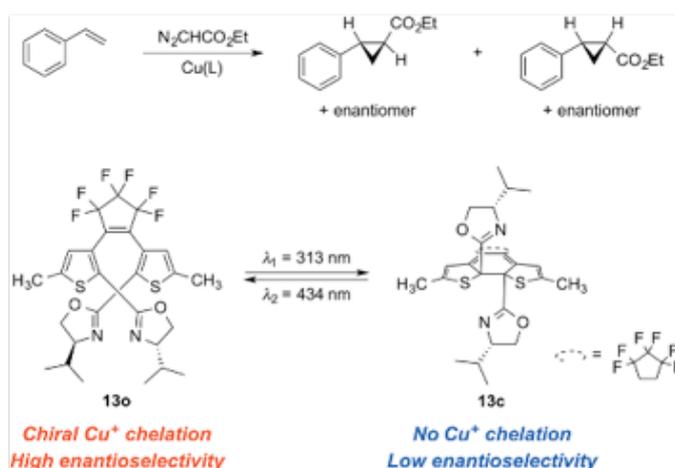


Schema 13: Azobenzene modificato con due eteri corona terminali coordinanti due ioni  $\text{Ba}^{2+}$ , il quale consente il fotocontrollo della reazione di etanolisi di acetoanilidi grazie alla corretta pre-organizzazione del substrato in presenza della configurazione *Z* dell'azobenzene.

## 1.6 Ditenileteni come Fotointerruttori e loro utilizzi in Catalisi

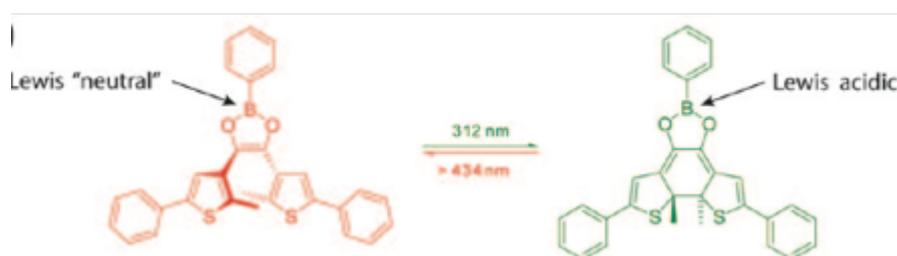
Particolare attenzione viene rivolta a questo punto ai ditielileteni e nello specifico ad alcuni risultati raggiunti nella catalisi che evidenziano da un lato la grande possibilità di modificazione strutturale che questo tipo di molecole permette e dall'altro le differenze in termini di caratteristiche elettroniche e steriche che l'isomerizzazione comporta in esse e come possano essere intelligentemente sfruttate nella catalisi.

Un esempio lampante di come le variazioni strutturali che sono conseguenza del processo di fotoisomerizzazione di ditienileteni opportunamente sintetizzati abbiano grandi effetti nella catalisi è rappresentato da un lavoro di Branda e collaboratori, i quali hanno utilizzato un DTE chirale capace di influenzare la selettività di una reazione di ciclopropanazione mediata da Cu(I).<sup>44</sup> Il ditieniletene in esame presenta come sostituenti in posizione 2 e 2' di entrambi i tiofeni due ossazoline chirali. In forma aperta il ditieniletene è in grado di chelare uno ione Cu(I) in una tasca chirale creata dalle ossazoline e ciò si riflette sull'enantioselettività della ciclopropanazione dello stirene (si ha un rapporto 55:45 tra i diastereoisomeri *anti* e *sin* con un e.e. di 30% e 50% rispettivamente). Dopo irraggiamento U.V. il DTE-legante *bis*-ossazolinico si converte nella sua forma chiusa in cui le ossazoline sono troppo distanti tra loro per chelare l'atomo di Cu: ciò comporta una caduta dell'enantioselettività a valori pari al 5% per entrambi i diastereoisomeri. Irraggiamento con luce visibile di  $\lambda > 450$  nm permette la riapertura del ditieniletene e il conseguente recupero dell'enantioselettività (Schema 14).



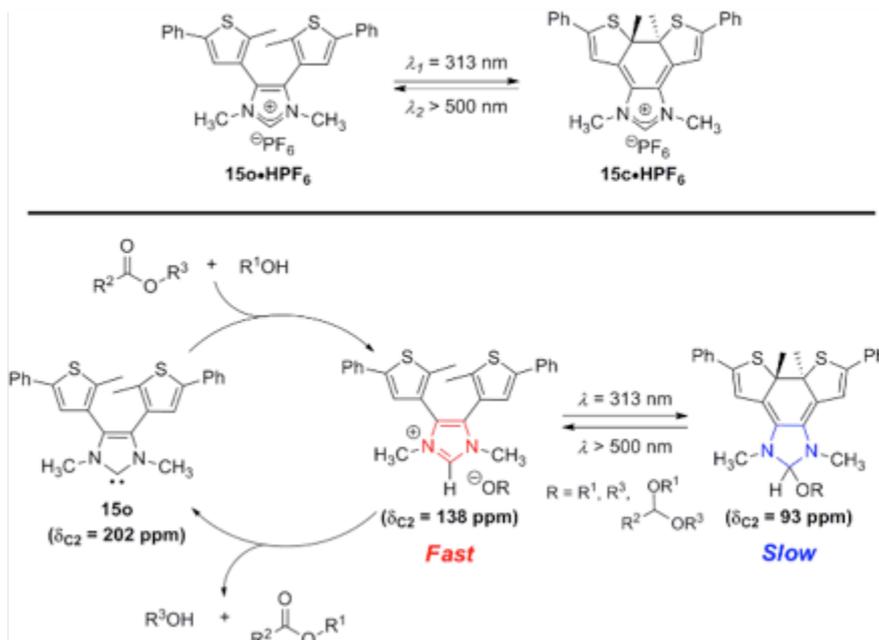
Schema 14: La chelazione di un atomo di Cu (I) nella tasca chirale di **13o** facilita la ciclopropanazione stereoselettiva dello stirene con etil diazoacetato. Irraggiamento U.V. permette di isomerizzare **13o** in **13c** con conseguente interruzione della chelazione e caduta della stereoselettività.

Branda e collaboratori nel 2008 hanno ideato un DTE con un ponte contenente un atomo di B con caratteristiche di acido di Lewis fotomodulabili.<sup>45</sup> Nella forma aperta l'atomo di B manifesta una bassa acidità di Lewis a causa della partecipazione del suo orbitale p vuoto con il sistema planare a 6 elettroni  $\pi$ , mentre dopo irraggiamento il DTE si chiude e il gruppo borato entra in coniugazione con i residui eteroaromatici, aumentando notevolmente la sua acidità. Tramite esperimenti di titolazione con piridina come base, è stato possibile verificare come tale base si leghi fortemente al B quando il DTE è chiuso ( $K_{\text{legame}} \approx 7000 \text{ M}^{-1}$ ) mentre il legame con il B nella forma aperta è così debole da non essere accuratamente rilevabile. L'alternanza di bassa e alta acidità dell'atomo di B è solamente funzione del fotocontrollo remoto attuabile per alternanza di radiazione U.V. o visibile (Schema 15).



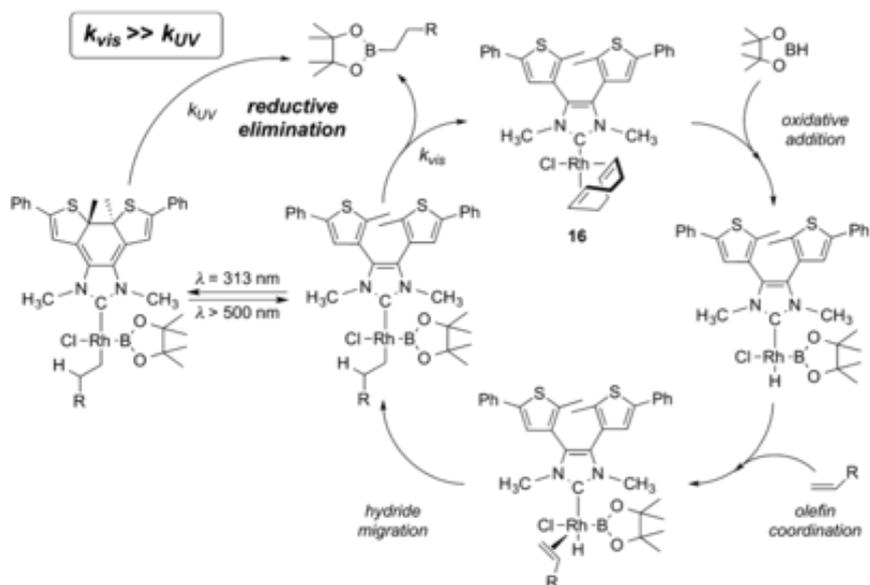
Schema 15: Acido di Lewis a base di B fotomodulabile: dopo chiusura della struttura ditieniletenuca, l'aromaticità nella porzione a ponte contenente il B viene persa e l'atomo di B centrale aumenta il suo carattere acido di Lewis

Un altro esempio di fotomodulazione dell'attività catalitica con effetto sulle caratteristiche elettroniche di un ditieniletene è stato descritto dal gruppo di Branda nel 2012.<sup>46</sup> Ispirandosi al borato-DTE appena descritto, è stato sintetizzato un DTE in cui il ponte presenta un gruppo NHC (N-Heterocyclic Carbene) nell'anello, come sale esafluorofosfato. I residui carbenici possono operare in qualità di organocatalizzatori in reazioni quali ad esempio la condensazione di vinil acetato con alcool allilico. Comparando le diverse velocità con cui decorre la reazione in presenza di luce visibile e sotto irraggiamento U.V. risulta una  $k_{\text{rel}} (\text{VIS/U.V.})$  di 12,5, mentre studiando l'ammidazione dell'etil acetato con 2-amminoetanolo la  $k_{\text{rel}} (\text{VIS/U.V.})$  risulta pari a 100. Ciò è conseguenza del fatto che il catalizzatore attivo è una forma imidazolica che a causa dell'irraggiamento U.V. (e conseguente chiusura del DTE) si trasforma in un addotto inattivo tra carbene ed alcol il quale può essere reversibilmente riconvertito nella specie imidazolica tramite irraggiamento nel visibile (Schema 16).



Schema 16: L'isomero aperto **15o** di un DTE con un ponte comprendente una porzione NHC facilita una reazione di transesterificazione di vinil acetato con alcool allilico in presenza luce ambiente, mentre la stessa reazione viene inibita dopo irraggiamento U.V. e formazione dell'isomero chiuso **15c**.

Lo stesso sistema fotomodulabile NHC-DTE è stato scelto come legante in un complesso di Rh(I) (Schema 17). L'abilità di fotomodulare le caratteristiche di donazione del legante fotomodulabile nei confronti del centro metallico consente di regolare le caratteristiche catalitiche dell'intero complesso.<sup>47</sup> La fotociclizzazione sotto esposizione U.V. infatti ha come conseguenza la diminuzione della donazione del carbene nei confronti del centro metallico, mentre irraggiamento con luce visibile riporta reversibilmente il sistema nella condizione iniziale. Sotto luce ambiente, il complesso in figura promuove l'idroborazione di alcheni ed alchini, mentre esposizione a radiazione U.V. ne decrementa la velocità di reazione di un ordine di grandezza (Schema 17). Il complesso è robusto e non si degrada apprezzabilmente dopo successivi eventi di chiusura e riapertura. La diminuzione della velocità di reazione se esposto a raggi U.V. è stata attribuita alla minor donazione del legante NHC dopo la fotociclizzazione, che inibisce il *rate determining step* (r.d.s.) di eliminazione riduttiva nel ciclo catalitico di idroborazione.



Schema 17: Modulazione dell'attività catalitica di un complesso di Rh (I) **16** tramite fotomodulazione della capacità di donazione della porzione NHC del ditieniletene al centro metallico grazie alle due forme isomeriche. La reazione in esame è l'idrobrazione di alcheni.

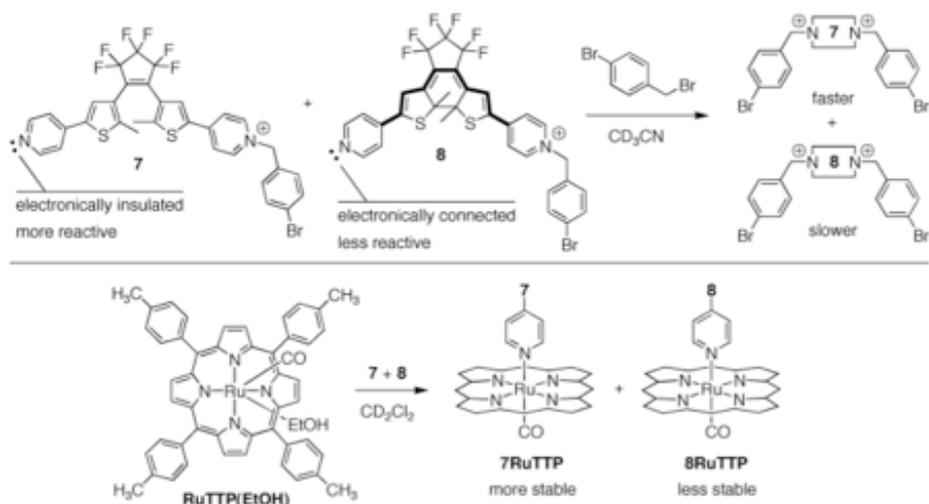
Un'altra caratteristica tipica dei DTE già descritta in precedenza è il fatto che la chiusura fotoindotta metta in comunicazione elettronica le due porzioni tiofeniche tramite il "ponte", in una struttura coniugata planare.

Tale caratteristica è stata utilizzata per modulare la capacità legante di DTEs recanti una porzione del tipo etere corona già precedentemente descritti e un'altra costituita da un gruppo elettron-attrattore quale un formile. Confrontando la costante di legame di cationi quali  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$  con le due forme del DTE, si nota una diminuzione di quattro ordini di grandezza tra la forma aperta e quella chiusa, in cui il gruppo elettron-attrattore è in comunicazione elettronica con la parte chelante e drena notevolmente la densità elettronica dall'etere corona (Schema 18).<sup>48</sup>



Schema 18: Cattura / rilascio di cationi da parte della porzione etere corona di un ditienilete. La chiusura dopo irraggiamento U.V. consente la comunicazione elettronica tra le due porzioni tiofeniche, e il gruppo etereo perde la sua capacità chelante ad opera del gruppo formile posizionato all'estremità opposta del sistema.

Un altro esempio relativo allo stesso principio è stato descritto da Branda studiando l'effetto della coniugazione della forma chiusa e aperta del DTE in Schema 19 sulla nucleofilicità del doppietto della piridina a causa dell'interazione consentita o meno dalla comunicazione elettronica tra le due parti. In presenza della forma aperta del DTE le due porzioni sono isolate e la piridina mantiene le sue capacità nucleofile, mentre nella forma chiusa il gruppo elettron-attrattore presente all'altra estremità della struttura è in comunicazione con essa e ne riduce la nucleofilicità. Ciò si ripercuote sulla capacità dei due isomeri di subire una seconda alchilazione a carico dell'atomo di N e anche sulla forza del legame con cui le due forme aperta e chiusa si coordinano a un atomo di Ru contenuto in una metallo-porfirina, con una differenza pari a circa 1,5 volte.<sup>49,50</sup>



Schema 19: I diteniileni monocationici **7** e **8** mostrano differenti reattività nei confronti della seconda N-alcilazione a causa dei cambiamenti elettronici tra le due porzioni della molecola nelle due forme isomeriche, con conseguenti differenti velocità di alchilazione (in alto). Le stesse differenze elettroniche influiscono sulla coordinazione degli stessi DTE nel processo di coordinazione ad una metallo-porfirina (in basso).

Infine, vengono ora presentati degli esempi di letteratura relativi a come alcune molecole fotomodulabili delle tipologie descritte in precedenza possano interagire con alcuni comuni *host* supramolecolari comportandosi da molecole *guest*. Particolare attenzione va posta nella comprensione di come questi sistemi basati su interazioni supramolecolari, unitamente alla possibilità di alternare le due forme dei fotocromi grazie a radiazioni di adeguata lunghezza d'onda, siano utilizzati sia per la modulazione di sistemi catalitici che per variare alcune proprietà caratteristiche dei fotocromi quali ad esempio la resa quantica.

## 1.7 Fotomodulazione in Sistemi Supramolecolari Host-Guest

### 1.7.1 Ciclodestrine (CD)

Le ciclodestrine (CD) sono oligosaccaridi ciclici composti da 5 o più unità  $\alpha$ -D-glucopiranosidiche legate tra loro da legami  $\alpha$ -(1,4) come nell'amilosio (sono altresì chiamate infatti "cicloamilosi"). La loro forma è quella di un tronco di cono cavo (o toroide) e le più comuni e studiate CD sono composte da 6 ( $\alpha$ -CD), 7 ( $\beta$ -CD) e 8 ( $\gamma$ -CD) unità glucosidiche. Queste hanno rispettivamente diametri interni di 5, 7 e 9 Å e una profondità di 7 Å. La struttura delle CD presenta una superficie esterna verso la quale sono orientati i gruppi idrossilici primari e secondari, quindi la parte esterna della molecola è relativamente idrofila. Quella interna è invece relativamente idrofobica essendo questa costituita da gruppi alchilici ed eterei. La Figura 7 riporta la struttura molecolare e i diametri di  $\alpha, \beta, \gamma$ -CD.

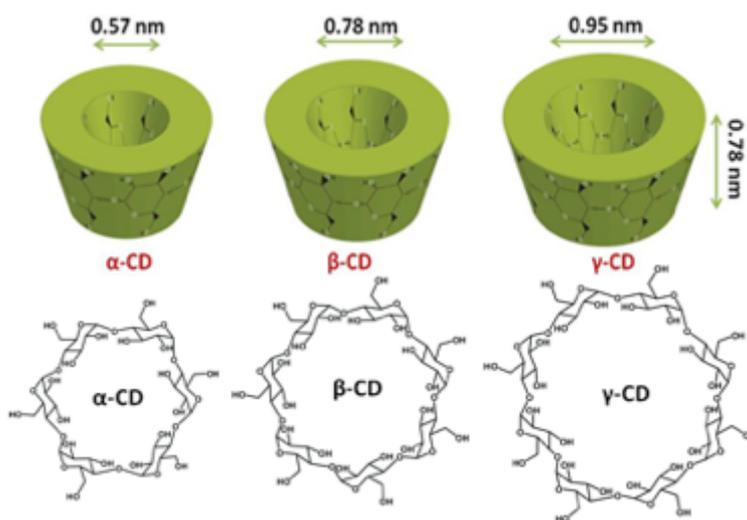


Figura 7: Strutture di  $\alpha, \beta$  e  $\gamma$ -CD

Grazie alla polarità della superficie esterna, le ciclodestrine sono idrosolubili ( $\alpha = 145$  g/L,  $\beta = 18,5$  g/L,  $\gamma = 232$  g/L in  $H_2O$  pura a  $25^\circ C$ ). Inoltre l'idrofobicità della cavità permette loro di attrarre ed ospitarvi un'ampia varietà di molecole *guest* di appropriate dimensioni formando dei complessi di inclusione. La formazione d'interazioni *host-guest* tra ciclodestrine e molecole organiche è la loro più importante caratteristica e ne giustifica il comune uso come agenti solubilizzanti. Ad oggi le CD sono usate nell'industria farmaceutica ed alimentare come *carriers* molecolari, oppure nella preparazione di colonne per HPLC chirali o per reazioni chimiche come catalizzatori supramolecolari.

La capacità di legare molecole *guest* nella cavità idrofobica similmente a quanto accade nelle ben più complesse strutture enzimatiche, ha consentito di studiare tali molecole come modello del sito attivo di un enzima. Inoltre le proprietà fotofisiche e fotochimiche di molecole organiche incluse nelle CD sono molto differenti da quelle delle molecole libere in soluzione acquosa.

Le CD sono note catalizzare una gran quantità di reazioni organiche.<sup>51</sup> La reazione di rottura del legame estereo di diversi fenil acetati è stata una delle prime reazioni studiate.<sup>52</sup> Si nota infatti un'accelerazione di 100 volte della velocità di reazione di trasferimento di acile da parte del *m*-nitro-fenilacetato a un idrossile della CD in presenza di  $\beta$ -CD rispetto alla reazione in presenza di glucosio: è l'associazione tra i substrati e la CD che agisce da catalizzatore di reazione. Confrontando substrati come ad esempio *m*-terbutil fenil acetato e *p*-terbutil fenil acetato, si nota inoltre una differenza delle velocità di reazione a causa del diverso posizionamento che essi hanno rispetto alla CD (Figura 8): quando il gruppo terbutilico (che è la porzione interessata dal legame con la cavità idrofobica della CD) è presente in meta, il suo legame con la CD avvicina l'ossidrile che opera da catalizzatore al carbonio estereo consentendo la catalisi, mentre quando il gruppo terbutilico è in para i siti reattivi sono costretti a una distanza maggiore e la catalisi si abbassa di circa 300 volte.

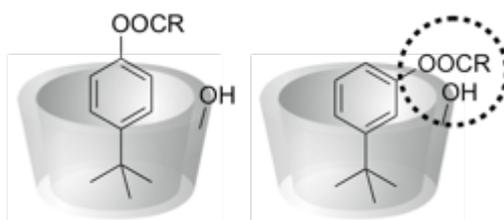


Figura 8: Rappresentazione dei differenti posizionamenti di *p*-terbutil fenil acetato (sx) e *m*-terbutil fenil acetato (dx) rispetto alla CD. (R = Me) La distanza del gruppo estereo reattivo rispetto all'OH della CD determina la differente velocità di idrolisi e trasferimento di acile dei due substrati.

In successivi studi condotti da Breslow e Ueno analizzando l'idrolisi di ferrocenil esteri in presenza di CD, il *p*-nitrofenil ferrocenil estere ha mostrato una reattività di circa 6 milioni di volte maggiore in presenza della CD, con anche una leggera differenza tra i due enantiomeri.<sup>53</sup> Per questo particolare ferrocenil estere, il legame con la CD dispone il gruppo estereo del substrato e l'ossidrile della CD in una corretta orientazione spaziale sia nello stato iniziale che nello stato di transizione e provoca un notevole aumento della velocità di reazione (Figura 9).

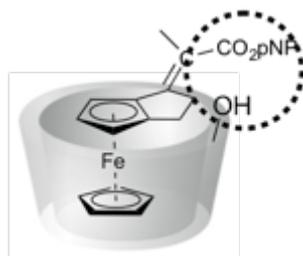


Figura 9: Rappresentazione del posizionamento del *p*-nitrofenil estere del (*E*)-3-carbossimetilene)-1,2-ferrocenilciclopentene rispetto alla CD. La porzione ferrocenilica è complessata nella cavità della CD e avvicina un gruppo ossidrilico della CD stessa al substrato, favorendo l'idrolisi dell'estere di circa 6 milioni di volte rispetto alla reazione in assenza di CD.

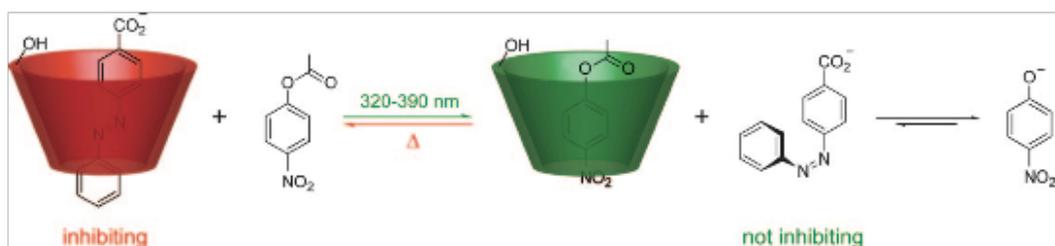
(pNP = *p*-nitrofenile)

### 1.7.2 Azobenzeni e Ciclodestrine

Uno dei primi studi approfonditi sulle interazioni tra molecole fotocromiche come gli azobenzeni e le CD e sulla fotomodulazione di tale sistema è stato riportato da Bortolus e Monti nel 1987.<sup>54</sup> Tale studio ha evidenziato che le CD interagiscano diversamente con le due forme isomeriche dell'azobenzene, suggerendo che l'isomero *E* sia più profondamente e fortemente legato alle CD mentre l'isomero *Z* sia localizzato più esternamente alla cavità della CD a causa di repulsioni steriche tra esso e la CD stessa, e perciò più libero. La presenza della CD non inibisce la fotoconversione delle due forme isomeriche ma abbassa le rese quantiche dei processi, in quanto la molecola ha una minore libertà a causa dell'inclusione.

Un pratico utilizzo di tali caratteristiche del sistema CD-azobenzene è stato illustrato da Ueno e collaboratori nel 1980 quale primo sistema catalitico ON-OFF fotoregolabile.<sup>55</sup> La  $\beta$ -CD è nota catalizzare l'idrolisi di derivati fenol-esterei fornendo un ambiente apolare al residuo idrofobico dell'estere, facilitando quindi l'attacco nucleofilo di uno degli idrossili periferici della CD al gruppo estereo stesso. Il sistema studiato da Ueno ha la caratteristica di essere fotomodulabile grazie all'introduzione di 4-carbossi azobenzene come inibitore fotocromico. La CD lega efficacemente solo l'isomero *E* grazie alla sua favorevole configurazione spaziale. Ciò è stato sfruttato per abbassare la resa della reazione di idrolisi del 4-nitrofenil acetato quando è presente la forma *E*, mentre la reazione risulta favorita in

presenza dell'isomero *Z* che non compete al sito attivo nella cavità della CD lasciandolo libero per la catalisi. La reazione è perciò accelerata dall'irraggiamento con luce U.V. che opera l'isomerizzazione *E*→*Z* dell'azobenzene. Tale sistema non presenta però *turnover* e le quantità di catalizzatore e inibitore sono stechiometriche o sovra-stechiometriche, ciononostante risulta un modello che prova la possibile foto-regolazione mediante irraggiamento (Schema 20).



Schema 20: Un azobenzene anionico solubile in acqua agisce da inibitore di una reazione di idrolisi di esteri se presente in configurazione *E* legandosi alla cavità della  $\beta$ -CD (sx), mentre l'isomero *Z* non inibisce il legame del substrato, e l'idrolisi dell'estere è facilitata (dx).

Tra gli articoli più interessanti degli ultimi anni sull'argomento, vi è il lavoro di Harada e collaboratori su *idrogel* supramolecolari fotomodulabili basati su CD e azobenzeni.<sup>56</sup> Per ottenere l'*idrogel* si è utilizzato un sistema bicomponente: il primo ha una struttura base polimerica ad alto peso molecolare del “curdlan” (un  $\beta$ -1,3-glucano lineare e rigido) a cui sono state efficacemente legate delle  $\alpha$ -CD ad ogni unità monomerica (polimero *host*), mentre il secondo è un adatto polimero *guest* in cui sono presenti delle porzioni azobenzeniche fotomodulabili in forma *E* (Figura 10). Il *gel* si forma quando i due componenti sono mescolati in acqua in rapporto 1:1 come unità *host/guest* grazie all'inclusione degli *E*-azobenzeni nelle CD. Molte prove sono riportate al fine di dimostrare che è solo la combinazione di questi due componenti in forma polimerica a formare il *gel*, non avendo le molecole simil-monomeri attività in tal senso se utilizzate singolarmente con l'altro *host* o *guest* polimerico, in quanto i multipli cross-link tra le unità sono essenziali per l'architettura molecolare oltre alle interazioni supramolecolari tra la forma *E* degli azobenzeni e le CD. Un'importantissima caratteristica di tale *idrogel* è quella di essere fotomodulabile: un irraggiamento dei gruppi *E* degli azobenzeni presenti nel polimero fotosensibile causa una isomerizzazione degli stessi alla forma *Z* ( $E/Z = 12:88$ ), mentre la luce visibile ( $\lambda > 430$  nm) o

il calore (60 °C) causa l'isomerizzazione inversa da *Z* ad *E* ( $E/Z = 75:25$ ). L'irraggiamento U.V. dell'*idrogel* ha come conseguenza una sua variazione di fase a dare un *sol* di minore viscosità, che può essere riconvertito a *gel* per irraggiamento visibile o tramite riscaldamento: ciò è dovuto alla struttura dell'*idrogel* che rimane tale solo in presenza dell'addotto [CD - *E*-azobenzeni] ( $K_{\text{ass}} [\alpha\text{-CD} - E\text{-azobenzeni}] = 1100 \text{ M}^{-1}$ ), mentre in presenza della forma *Z* gli azobenzeni sono scalzati dalle cavità delle CD ( $K_{\text{ass}} = 4 \text{ M}^{-1}$ ) e la struttura supramolecolare si disassembla (Figura 11).

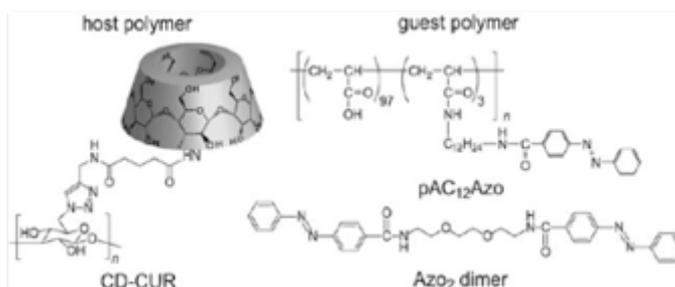


Figura 10: Struttura delle specie utilizzate: CD-CUR = polimero *Host* con gruppi  $\alpha$ -CD, pAC<sub>12</sub>Azo = polimero *guest* con porzioni azobenzeniche fotosensibili, Azo2dimer = dimero *Guest* utilizzato nelle prove per verificare che solo il *guest* in forma polimerica da la struttura a *idrogel* desiderata.

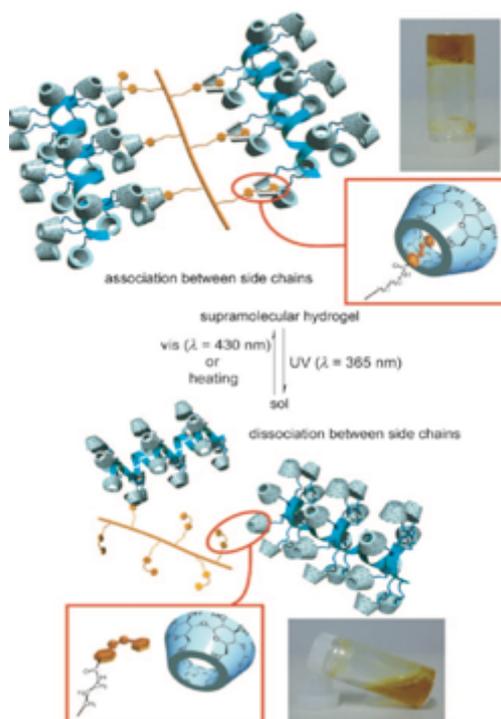


Figura 51: In alto, l'associazione *host-guest* tra  $\alpha$ -CD e *E*-Azobenzeni fornisce l'idrogel, mentre dopo irraggiamento U.V. gli azobenzeni sono isomerizzati e l'idrogel rotto a causa della non associazione tra  $\alpha$ -CD e *Z*-azobenzeni

Un esempio di sistema catalitico complesso fotomodulabile composto da azobenzene e CD è stato presentato da Zhao e collaboratori nel 2012.<sup>57</sup> Utilizzando un sistema bicomponente costituito da 1) nanoparticelle di Au opportunamente funzionalizzate con dei residui recanti alle estremità degli azobenzeni fotoisomerizzabili e 2) delle *bis*- $\beta$ -CD recanti un *linker* dotato di un centro catalitico metallico (atomo di  $Zn^{2+}$  adeguatamente coordinato), è stato possibile alternare tramite stimolo luminoso stati di maggiore e minore attività della reazione di idrolisi di esteri grazie alle differenti interazioni tra azobenzeni e CD che liberano o occupano la cavità del recettore necessaria per ospitare le molecole di reagenti e avvicinarle al centro metallico reattivo (Figura 12).

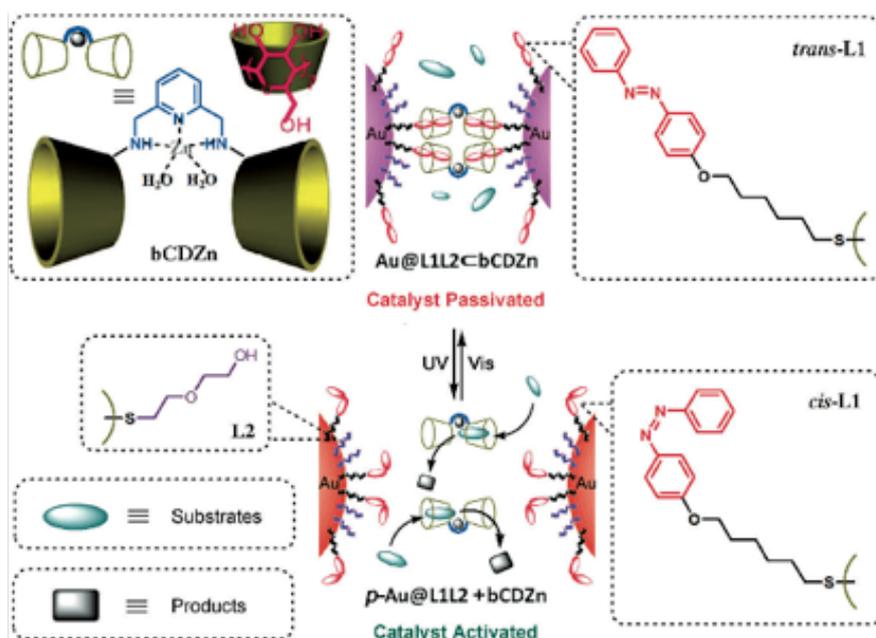


Figura 6: Struttura del catalizzatore supramolecolare bCDZn, dei leganti L1 ed L2 e rappresentazione schematica del legame competitivo *host-guest* fotoregolato tra L1 e i substrati. Lo stato attivo per la reazione catalitica è p-Au@L1L2 + bCDZn nel quale le porzioni azobenzeniche di L1 sono in configurazione *cis* e non possono competere con il substrato nei confronti della cavità ciclodestrinica.

### 1.7.3 Ditenileteni e Ciclodestrine

Parallelamente ai lavori sul sistema azobenzeni-CD, anche la classe dei ditienileteni è stata studiata in termini di interazioni supramolecolari con le CD.

Come precedentemente spiegato, la reazione fotoindotta di chiusura di anello dei DTE è basata sulla ciclizzazione conrotatoria che può procedere solamente con la molecola in conformazione antiparallela. In soluzione le due forme antiparallela e parallela sono presenti normalmente in proporzione 1:1 e ciò limita la resa quantica di ciclizzazione a 0.5. La possibilità di incrementare il rapporto di conformazione antiparallela/parallela si riflette su un'augmentata resa quantica di ciclizzazione e può essere come già spiegato attuato in vari modi.

Irie e collaboratori hanno studiato il sistema 3,3'-(perfluorociclopentene-1,2-diil)*bis*(benzo[*b*]tiofen-6-solfonato)/CD.<sup>58,59</sup> In soluzione per tale DTE la forma antiparallela è la favorita (64%), e in presenza di 10 eq di  $\beta$ -CD si ha un incremento della presenza di tale conformero fino a valori superiori al 90%, a causa della possibilità che solo tale forma ha di legarsi efficacemente con la CD. Con la  $\gamma$ -CD si ha un incremento minore rispetto alla  $\beta$  per la minor costrizione che il DTE ha legandovisi e non si notano cambiamenti invece in presenza di  $\alpha$ -CD, con la quale il DTE non ha la possibilità di interagire essendo la cavità troppo piccola. Si nota inoltre uno *splitting* dei segnali dei due metili del *guest*, che risentono di un intorno chirale all'interno della CD e quindi danno due segnali distinti. Le rese quantiche del processo di chiusura sotto irraggiamento a  $\lambda = 313$  nm riflettono le considerazioni appena fatte, notando un incremento da 0.38 a 0.58 per aggiunta di  $\beta$ -CD: Tabella 1. Studi NOESY <sup>1</sup>H-NMR hanno consentito di determinare la struttura dell'addotto, come da Figura 13.

Sistema	DTE	DTE + $\alpha$ -CD	DTE + $\beta$ -CD	DTE + $\gamma$ -CD
Resa Quantica	0.38	0.37	<b>0.58</b>	0.53

Tabella 1: Rese quantiche di ciclizzazione del DTE in esame irradiato con luce a 313 nm in presenza di soluzioni acquose di CD. [DTE]=  $4.0 \cdot 10^{-5}$  M, [CD] =  $8.0 \cdot 10^{-3}$  M, T = 20°C.

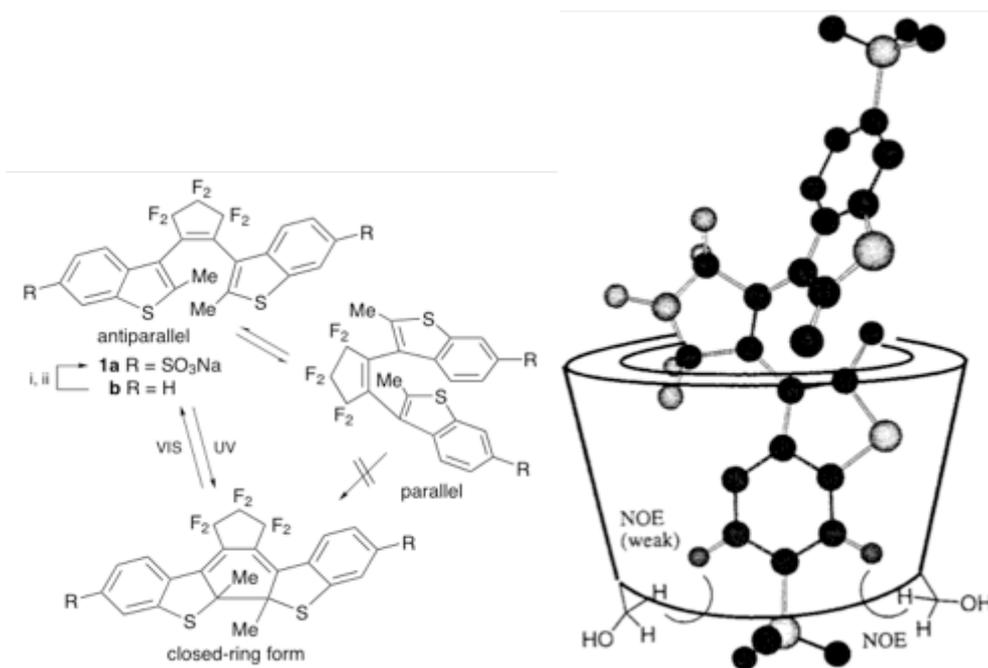


Figura 13: Conformazioni parallela ed antiparallela del DTE 1a in esame, e chiusura del conformero antiparallelo (sx).

Plausibile struttura 3D del DTE in esame e  $\beta$ -CD.

Analizzando il comportamento di un altro DTE, il quale si differenzia dal precedente per la presenza alle estremità di due gruppi contenenti un atomo di N tetrasostituito, si nota che la resa quantica di ciclizzazione di tale guest in presenza di  $\alpha$  e  $\beta$ -CD viene incrementata (da 0.16 per la molecola libera a 0.18 in presenza di 20 eq di  $\alpha$ -CD e a 0.22 in presenza di 20 eq di  $\beta$ -CD), mentre in presenza degli stessi equivalenti di  $\gamma$ -CD si ha un decremento da 0.16 a 0.08. Ciò è conseguenza del rapporto con cui le due conformazioni del *guest* in presenza delle CD: se con  $\alpha$  e  $\beta$ -CD la conformazione antiparallela è favorita e ciò aumenta la resa quantica di ciclizzazione, in presenza della più voluminosa  $\gamma$ -CD il comportamento si inverte e la forma parallela è la prevalente.<sup>60</sup>

## 2 Scopo della Tesi

---

Lo scopo di questo lavoro di tesi è lo sviluppo, la sintesi e lo studio di molecole fotocromiche da impiegare quali inibitori fotoreversibili per reazioni mediate da sistemi catalitici supramolecolari idrosolubili operanti in fase omogenea. Il controllo di sistemi catalitici complessi tramite stimolo elettromagnetico è una sfida di notevole interesse, a cui la comunità scientifica si è rivolta da qualche decennio.

Lo studio di sistemi catalitici operanti in mezzo acquoso è un filone di ricerca ormai decennale introdotto presso il nostro dipartimento nel gruppo dei Professori Strukul e Scarso, in cui il presente lavoro si è svolto. L'importanza di sviluppare sistemi per reazioni fotomodulabili in un mezzo come l'acqua, ecocompatibile ed ecosostenibile, è un obiettivo fondamentale sia per la mimesi di sistemi biologici e sia in vista di un minore impatto ambientale della chimica e un progressivo abbandono dei comuni mezzi solventi organici che sono un noto ed ad oggi irrisolto problema ambientale. L'acqua è un mezzo di reazione dalle enormi potenzialità anche in un'ottica di sintesi eco-compatibili, tanto che nel calcolo dell' "E Factor" (il quale si ricorda essere un parametro utilizzato per misurare l'impatto ambientale del processo in esame calcolato dal rapporto tra i Kg di rifiuti e i Kg di prodotti in un processo chimico) essa ha coefficiente uguale a 0 e non viene considerata nel calcolo.<sup>61</sup>

Punto di partenza del presente lavoro di tesi qui presentato è il lavoro del Dott. Giulio Bianchini, precedente dottore di ricerca del gruppo, il quale, a margine del proprio lavoro di tesi, si è occupato dello studio delle interazioni tra ditienileteni *bis*-cationici con strutture supramolecolari quali CD in acqua e capsule autoassemblanti basate sul resorcin[4]arene in mezzo organico.

Studiando un sistema operante in mezzo organico costituito da capsule autoassemblanti di resorcin[4]arene, si è analizzato l'utilizzo delle due forme isomeriche di un piridinio recante un residuo ditieniletenuico fotocromico in termini di inibizione nei confronti di una reazione catalitica. La reazione scelta è stata l'idratazione di isonitrili alle rispettive *N*-formammidi, mediata dal complesso esamerico supramolecolare (Figura 14). Le diverse forme del fotocromo, le quali possono essere reversibilmente incapsulate ma non alternate *in*

*situ*, mostrano diversa abilità di inibizione della reazione in base alle loro differenti caratteristiche steriche.<sup>62</sup>

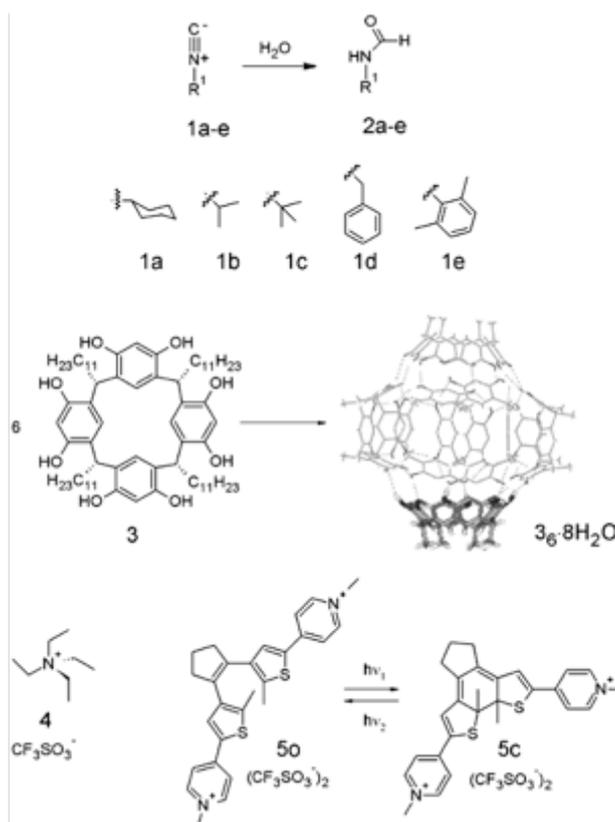


Figura 14: Strutture dei substrati isonitrilici **1a-e** e le corrispondenti N-formammidi **2a-e** come prodotti di idratazione, resorcin[4]arene **3** e le capsule  $3_6 \cdot (H_2O)_8$ , il *guest* competitivo tetraetil ammonio triflato **4** e l'inibitore *bis*-cationico **5o** (forma aperta) e **5c** (forma chiusa).

Ponendo l'attenzione su più interessanti sistemi in mezzo acquoso, l'attenzione viene focalizzata con questo lavoro di tesi sul controllo tramite onde elettromagnetiche di sistemi catalitici supramolecolari idrosolubili quali CD e tensioattivi a dare micelle nanometriche per mezzo di molecole fotocromiche della classe dei ditenileteni.

La strategia ideata è quella di utilizzare vantaggiosamente l'interconversione fotoindotta di tali molecole *guest* opportunamente sintetizzate, facendole agire come inibitori competitivi nei confronti del sito catalitico di una specie *host* in grado di promuovere una catalisi supramolecolare (Figura 15). L'obiettivo è quello di avere una delle due forme del fotocromo affine al sito attivo dell'*host*, inibendone di conseguenza l'attività catalitica verso

una reazione chimica (inibitore ON, reazione OFF). L'irraggiamento del *guest* e la sua isomerizzazione all'altra forma ne diminuisce l'affinità nei confronti del sito attivo dell'*host*, fermando l'inibizione e attivando la reazione catalitica (inibitore OFF, reazione ON). Il successivo irraggiamento a differente lunghezza d'onda re-isomerizza il *guest* a dare l'inibitore attivo fermando nuovamente la reazione. Una grossa differenza di affinità delle due forme isomeriche nei confronti del catalizzatore supramolecolare si rifletterà in una grande differenza in termini di attività tra gli stati ON e OFF della reazione catalitica.

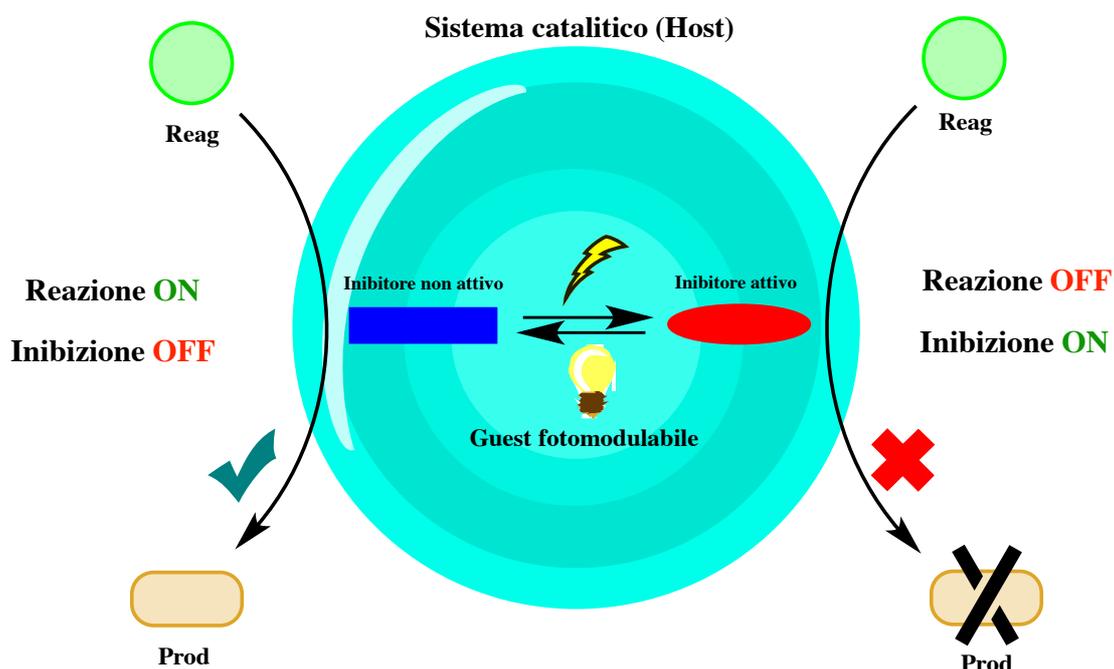
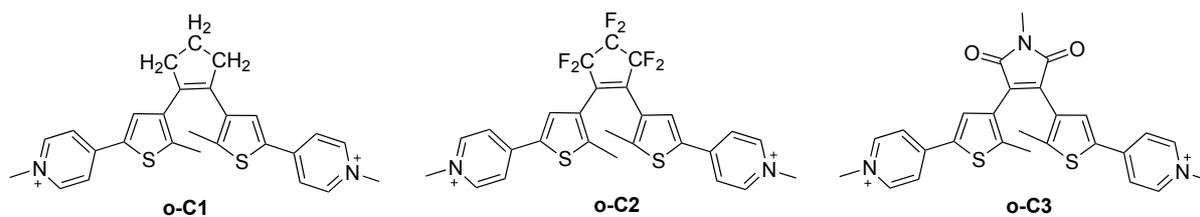


Figura 7: Rappresentazione schematica dell'inibizione competitiva operata da un inibitore DTE fotomodulabile nei confronti di un *host* catalitico supramolecolare

I *guest* bis-cationici studiati sono i presentati in Schema 21:



Schema 21: Strutture delle forme aperte dei tre *guest* bis-cationici

Le molecole *guest* scelte sono dei cationi *bis*-piridinio idrosolubili comprendenti nella loro struttura una porzione ditieniletenuca fotomodulabile. Le molecole sono tutte dei *bis*-cationi per garantire un'adeguata solubilità in mezzo acquoso (requisito indispensabile per poterle utilizzare come *guest* in presenza di comuni *host* supramolecolari idrosolubili) e le loro strutture differiscono per il diverso ponte che collega i due residui tiofen-piridinici. Differenti porzioni a ponte sono attese fornire caratteristiche elettroniche e comportamenti fotochimici differenti ai *bis*-cationi, e questi sono attesi ripercuotersi in una diversa affinità con strutture *host* supramolecolari. È attesa quindi una loro influenza nella catalisi attuata da queste strutture.

La prima parte del lavoro di tesi è consistita nella sintesi di questi tre *bis*-cationi, tramite delle note procedure per C1 e C2 e tramite due nuove sintesi proposte per C3.

Successivamente è stato studiato il comportamento fotocromico delle molecole sintetizzate per il fenomeno di fotocicizzazione in entrambe le direzioni.

Infine sono state indagate le interazioni che tali molecole presentano con strutture *host* idrosolubili come CD e tensioattivi. Gli studi con CD hanno permesso la comprensione del posizionamento relativo delle due specie quando l'addotto viene a formarsi, il calcolo della differenza in termini di forza di legame tra CD e le coppie di isomeri e la possibilità o meno di fotoisomerizzazione *in situ*. Per i tensioattivi, invece, si è compreso quale tipologia di tensioattivi presenta maggiori interazioni con i fotocromi sintetizzati, come questi siano posizionati in relazione alla struttura micellare e la loro possibilità di isomerizzazione in presenza di tali strutture supramolecolari.

Si vuole ribadire che tali studi sono stati compiuti in vista di un futuro imminente utilizzo delle molecole come inibitori fotoregolabili in reazioni catalitiche compiute in presenza di questi sistemi supramolecolari. La corretta ed approfondita caratterizzazione dei sistemi complessi presentati è un passaggio chiave per la scelta e la comprensione di come tali molecole fotocromiche possano attuare un controllo remoto su reazioni catalitiche, sia catalizzate dagli stessi sistemi CD e micellari sia in proiezione futura da catalizzatori organometallici adeguatamente funzionalizzati aggiunti in tali sistemi. L'obiettivo finale consiste quindi nella creazione di un sistema catalitico supramolecolare complesso in cui le molecole fotocromiche studiate siano l'elemento chiave per la regolazione.

## 3 Risultati e Discussione

---

### 3.1 Ideazione del Sistema:

Visto l'interesse di sviluppare un sistema catalitico fotomodulabile, si sono decise di studiare le interazioni supramolecolari *host-guest* di tre specie *guest* ditienileniche fotocromiche con due tipologie di *host* supramolecolari.

#### 3.1.1 Hosts

Il primo sistema *host* supramolecolare utilizzato è costituito dalla  $\beta$ -ciclodestrina ( $\beta$ -CD), un polisaccaride ciclico solubile in ambiente acquoso costituito da 7 unità di glucosio tenute assieme da legame glicosidico 1,4, dalla forma a tronco di cono con un diametro della cavità idrofobica di 7 Å (Figura 16).

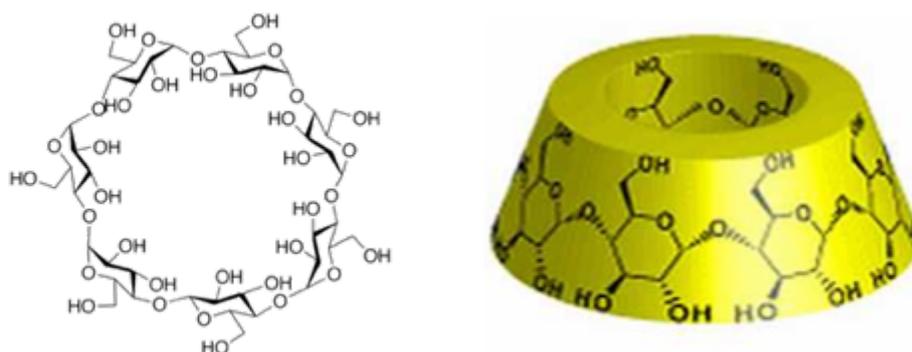


Figura 16: Struttura 2D e 3D di  $\beta$ -CD

Il secondo sistema *host* con attività catalitiche è costituito dalle micelle in mezzo acquoso, ottenute dall'aggregazione di specie anfifiliche con carattere tensioattivo se in concentrazione superiore alla concentrazione micellare critica (c.m.c.). In particolare si sono scelti tre tensioattivi, uno di carattere anionico (SDS), uno di carattere cationico (CTABr) e uno neutro polare (Triton X-100), come esempio per ogni tipologia. In Tabella 2 sono presentate le strutture dei tensioattivi impiegati e le loro c.m.c. .

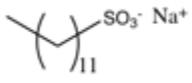
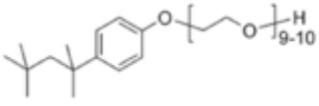
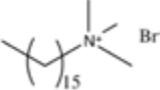
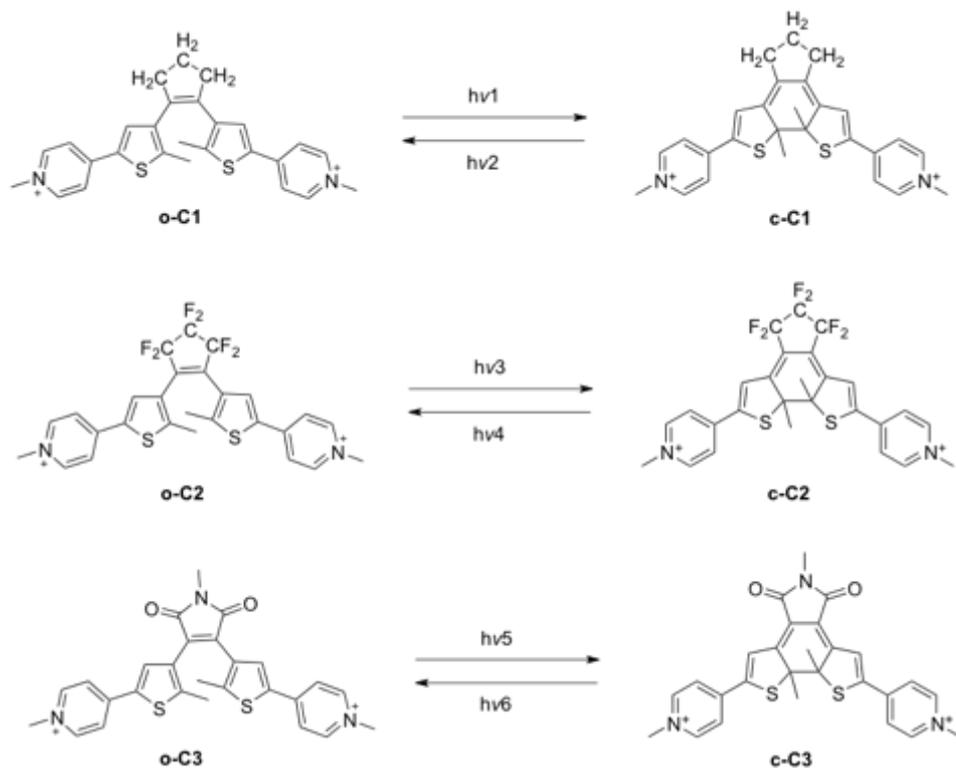
Tensioattivo	Struttura	Tipologia	c.m.c (mM) <sup>a</sup>
SDS		Anionico	8.1
Triton X-100		Neutro polare	0.3
CTABr		Cationico	0.9

Tabella 2: Strutture e c.m.c. dei tensioattivi impiegati per la formazione di micelle. <sup>a</sup> c.m.c. in H<sub>2</sub>O pura a 25°C.

### 3.1.2 Guests

I tre *guest* ditieniletenuici scelti per questi studi sono tutti e tre simmetrici e dotati di due porzioni piridiniche legate ai residui tiofenici in posizione 5. La metilazione dell'atomo di N delle piridine con un agente metilante (metil trifluorometansolfonato o metil ioduro) consente di ottenere i relativi cationi *bis*-piridinio solubili in ambiente acquoso, rendendone possibili le interazioni con gli *host* idrosolubili precedentemente presentati (Schema 22).



Schema 22: Struttura dei bis-cationi *guest* fotomodulabili nelle forme C1 C2 C3 aperte (sx) e chiuse (dx).

Dall'ottimizzazione delle strutture geometriche dei tre *bis*-cationi in entrambe le forme si ottengono le seguenti distanze tra i due atomi di carbonio dei metili delle piridine (d Me-Me), presentati in Tabella 3.<sup>1</sup>

Molecola	d Me-Me (Å)	d Me-Me (Å)
	Forma Aperta	Forma Chiusa
<b>C1</b>	18.2	17.4
<b>C2</b>	17.8	17.0
<b>C3</b>	18.9	17.2

Tabella 3: Dimensioni caratteristiche delle forme aperte e chiuse dei *bis*-cationi

<sup>1</sup> Ottimizzazione geometrica a livello semiempirico PM6. Si ringrazia a tal proposito Dott. Thomas Scattolin

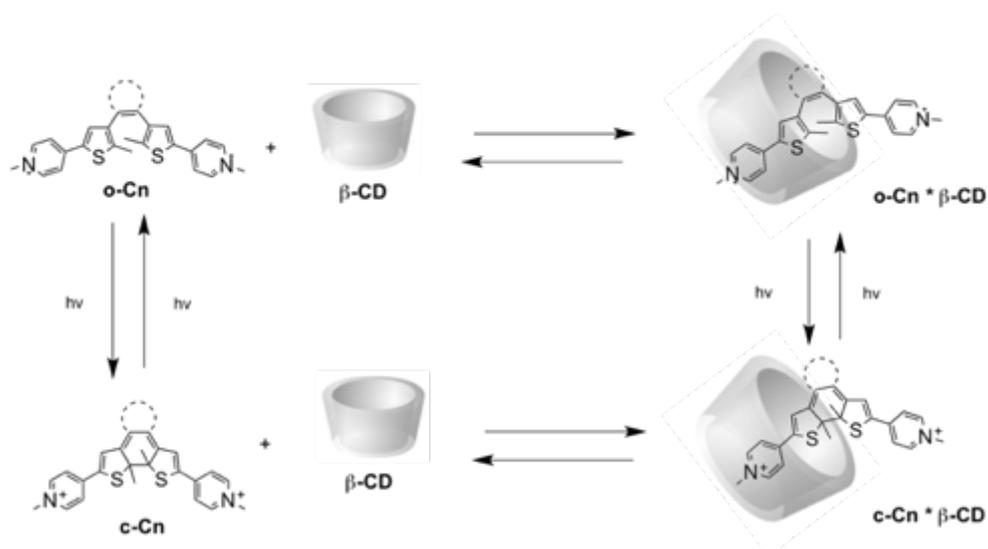
I valori di larghezza delle molecole calcolati a livello del residuo aromatico sono all'incirca di 6 Å e quindi comparabili con il diametro interno della  $\beta$ -CD, rendendo concettualmente possibile l'interazione *host-guest* con entrambe le forme dei *bis*-cationi.

I raggi medi delle micelle dei tre tensioattivi utilizzati misurati a una concentrazione 10 volte superiore alla c.m.c. in acqua pura a 298K sono riportati essere 2 nm (SDS), 5 nm (Triton X-100) e 3.5 nm (CTABr).<sup>63,64,65</sup> Le conseguenti dimensioni degli aggregati micellari consentono di ipotizzare una possibile interazione tra essi e i *guest bis*-cationici per inclusione o per interazioni superficiali.

### **3.1.3 Sistemi Host / Guest Fotomodulabili e loro Utilizzo in Catalisi**

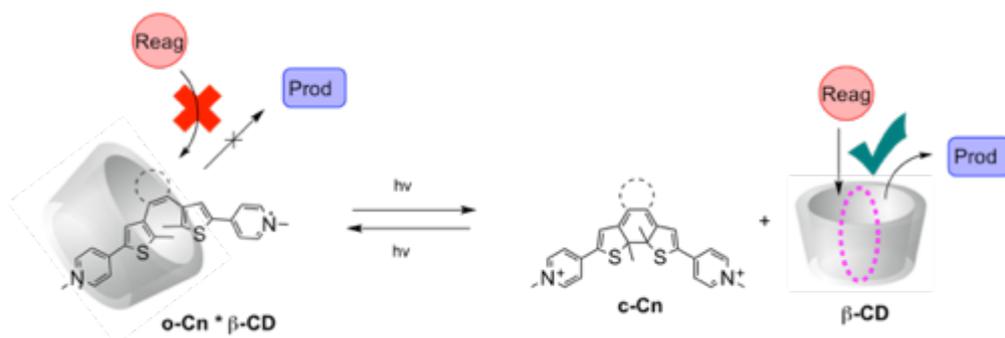
#### *3.1.3.1 $\beta$ -CD e Bis-cationi*

Le CD sono ben note legare nelle loro cavità molecole *guest* dal carattere idrofobico/apolare. I tre ditienileteni *bis*-cationici scelti, sono dei potenziali ottimi *guest* per la  $\beta$ -CD grazie alle loro caratteristiche geometriche compatibili con la cavità dell'*host*. Le differenze in termini di caratteristiche elettroniche e steriche delle due forme dei *bis*-cationi fanno supporre che essi si possano legare con diverse affinità nella cavità della  $\beta$ -CD (Schema 23).



Schema 23: Complessazione di un DTE generico *bis*-cationico **Cn** nella cavità della  $\beta$ -CD e sua fotoisomerizzazione in presenza e assenza dell'addotto H-G.

Tali differenze in termini di forza di legame tra la specie *host* ( $\beta$ -CD) e le due forme dei *guest* (**o-Cn** e **c-Cn**) possono essere potenzialmente utilizzate per regolare l'attività della  $\beta$ -CD nei confronti di una reazione chimica da essa catalizzata. La possibilità di occupare diversamente la cavità della CD grazie allo stimolo luminoso che agisce sulla specie ditieniletenuca, può permettere di modulare l'affinità di molecole di substrato e quindi la reattività di quest'ultime. La possibilità di fotoisomerizzare le molecole di *bis*-catione direttamente *in situ*, permette di ottenere un controllo della reazione catalitica tramite un semplice stimolo elettromagnetico. Nel complesso i *bis*-cationi ditieniletenuci agirebbero come degli inibitori reversibili foto-modulabili del sito catalitico costituito dalla  $\beta$ -CD come rappresentato in Schema 24.



Schema 24: Inibizione fotoreversibile del sito attivo della  $\beta$ -CD ad opera di un DTE generico **Cn**. In figura, a solo scopo dimostrativo, la forma aperta agisce da inibitore mentre la forma chiusa non inibisce la reazione  $\text{Reag} \rightarrow \text{Prod}$ .

### 3.1.3.2 Tensioattivi e Bis-cationi

Riguardo al sistema tensioattivi - *bis*-catione, si possono attendere diversi comportamenti ed interazioni tra la specie fotomodulabile e gli aggregati micellari in funzione della natura dei due partner presenti nel sistema.

Nel caso di micelle cationiche, non sono attese particolari interazioni tra esse e i *bis*-cationi a causa delle sfavorevoli repulsioni tra cariche di ugual segno, mentre nel caso delle micelle di un tensioattivo neutro polare è possibile un'interazione tra quest'ultimo e la parte polare delle teste del monomero.

In presenza di micelle anioniche, è attesa una maggiore interazione tra queste ed i *bis*-cationi a causa delle possibili interazioni attrattive dovute alla coppia ionica che si potrebbe formare tra le teste cariche negativamente del tensioattivo e le specie *bis*-cationiche fotocromiche. Ciascun *bis*-catione (e ognuna delle sue due forme isomeriche) può idealmente posizionarsi in due modalità rispetto all'aggregato micellare: se il suo carattere polare è prevalente rispetto a quello organico apolare derivante dalla parte centrale della molecola, il *bis*-catione è atteso posizionarsi sulla superficie esterna delle micelle legandosi tramite interazioni di tipo elettrostatico come contro-catione delle teste anioniche dei tensioattivi. Diversamente, nel caso opposto è logico pensare che esso si posizioni sempre in prossimità della superficie delle micelle ma internamente ad esse, con la parte centrale della struttura ditieniletenuca verso il centro della micella, sfruttando sia interazioni elettrostatiche che forze di V.d.W e soprattutto l'effetto idrofobico. Queste due possibili situazioni sono rappresentate in Figura 17.

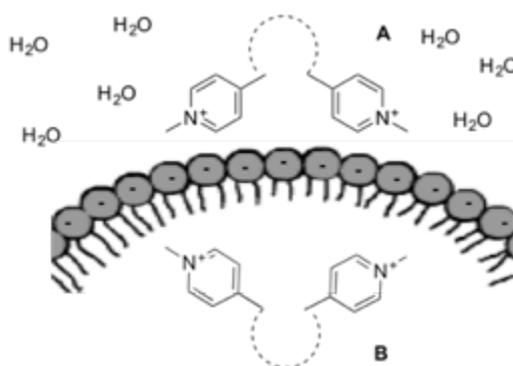


Figura 17: Possibili posizionamenti di un generico DTE rispetto alla superficie di micelle anioniche: il DTE può idealmente posizionarsi all'esterno della superficie micellare (A) o internamente (B).

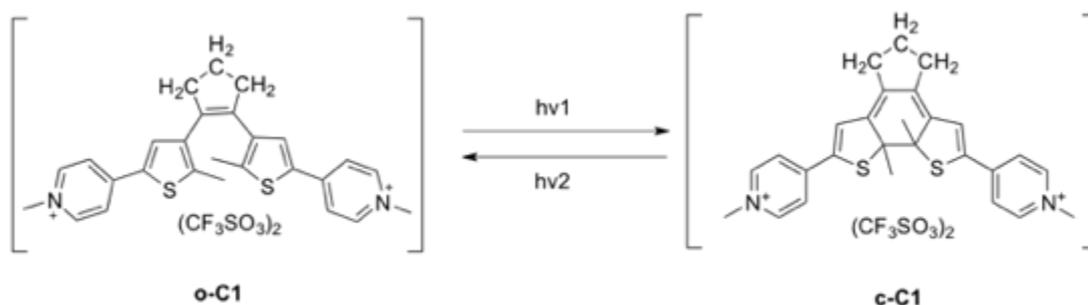
In entrambi i casi, grazie alle diverse caratteristiche geometriche delle due forme del *bis*-catione generico, ci si può attendere un differente posizionamento delle stesse sulla superficie (con conseguente effetto sulle proprietà superficiali della micella quali acidità locale, diffusione, ecc) o all'interno (con effetto sulle proprietà solubilizzanti delle micelle, ecc). È chiaro prevedere che tali perturbazioni del sistema, possano essere un utile mezzo per influenzare il decorso di reazioni catalitiche micella-catalizzate tramite stimoli elettromagnetici.

La superficie di micelle anioniche è nota avere un'acidità locale maggiore di quella del *bulk* della soluzione, a causa dei protoni presenti nel doppio strato elettrico che si forma sulla superficie stessa. Un diverso legame e posizionamento delle due forme di un *bis*-catione sulla superficie micellare, avrebbe come effetto una differente occupazione dello stesso doppio strato elettrico, facendo variare quindi la concentrazione della specie  $H^+$  in presenza di una o dell'altra specie isomerica (in maniera analoga, il discorso opposto può essere chiaramente fatto nel caso di micelle cationiche e la specie  $OH^-$ ). Questa fotoregolazione dell'acidità superficiale delle micelle può essere un utile strumento per il controllo remoto di reazioni acido-catalizzate che avvengono grazie alle strutture micellari.

## 3.2 Parte 1 – Guest Fotomodulabile “C1”

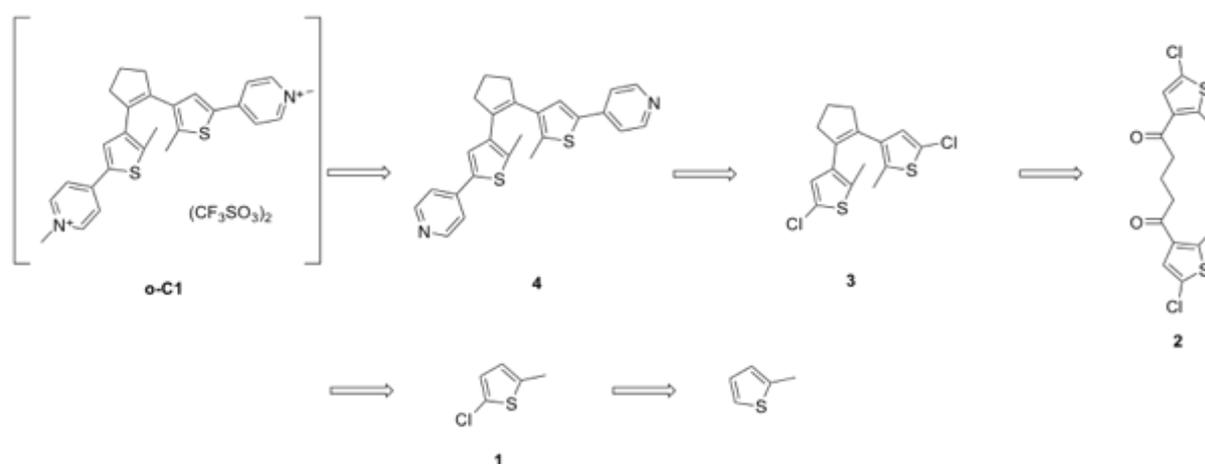
### 3.2.1 Sintesi di o-C1

Il primo *bis*-catione sintetizzato **o-C1** è presentato in Schema 25 :



Schema 25: Strutture dei due isomeri di C1

La sua sintesi coinvolge numerosi steps sintetici. Lo Schema 26 riporta l’approccio retrosintetico utilizzato.



Schema 26: Retrosintesi di o-C1

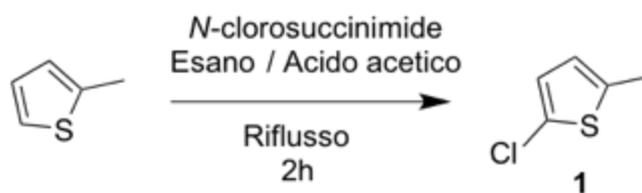
Il primo passaggio consiste nella clorurazione in posizione 5 del 2-metil tiofene, che è stato successivamente acilato con glutaril cloruro portando a un derivato *bis*-chetonico. La condensazione di McMurry di quest’ultimo ha permesso la formazione del ponte ciclopentenico e l’ottenimento di una prima specie di tipo ditenileteneico. Uno scambio alogeno/metallo del residuo clorurato seguito da *quench* con tri-*n*-butil borato ha fornito una

specie adatta per il doppio coupling secondo Suzuki con una bromo piridina. Dopo aver aggiunto queste porzioni etero-aromatiche alla struttura, la metilazione delle stesse ha fornito il *bis*-catione desiderato nella sua forma aperta (**o-C1**) sotto forma di sale triflato.

#### *Sintesi di 2-cloro-5-metiltiofene (1)*

Le posizioni più reattive dell'anello tiofenico per la reazione di sostituzione elettrofila aromatica sono quelle in  $\alpha$  all'atomo di S (posizioni 2 e 5). Per il 2-metiltiofene, che è il reagente di partenza per l'intera sintesi di **o-C1**, solo la posizione 5 è disponibile per tale reazione e la clorurazione dell'anello tiofenico può essere realizzata trattando a riflusso tale composto (1 eq) con *N*-clorosuccinimide (1.1 eq) in una miscela di benzene/acido acetico (1:1), come riportato in letteratura.<sup>66</sup> Dopo la clorurazione, la miscela viene neutralizzata con una soluzione 3 M di sodio idrossido, le fasi organiche anidificate e il solvente rimosso. Il prodotto viene isolato per distillazione sottovuoto ottenendolo sotto forma di un liquido viscoso.

Dal momento che il benzene è una nota sostanza cancerogena, si è sostituito tale solvente con esano che si è rivelato essere una buona alternativa per tale passaggio sintetico. Inoltre la differenza tra il suo punto di ebollizione (68 °C, 1 atm) e quello del 2-cloro-5-metiltiofene (155 °C, 1 atm) ha consentito una facile separazione del prodotto (Schema 27).

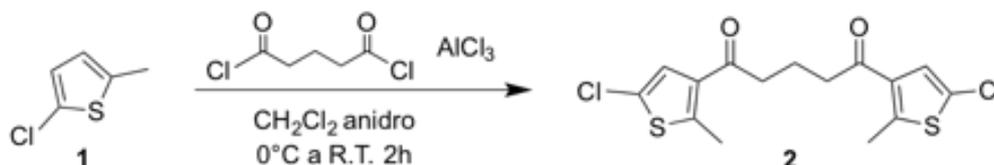


Schema 27: Sintesi di 2-cloro-5-metiltiofene

Dopo aver riflussato per 2 ore il 2-metiltiofene in una miscela esano/acido acetico con *N*-clorosuccinimide, si è raggiunta una conversione quantitativa del 2-metiltiofene. La neutralizzazione della miscela di reazione e la rimozione del solvente a pressione ridotta hanno consentito di ottenere il prodotto desiderato come olio giallo con resa pari all'85%. Questo è stato poi purificato per distillazione a pressione ridotta (38-32 °C, 12-8 torr), isolando il prodotto come olio incolore con resa finale 65%. La natura di **1** è stata confermata tramite analisi <sup>1</sup>H-NMR, essendo i dati in accordo con quelli riportati in letteratura.<sup>66</sup>

### Sintesi di 1,5-bis(5-cloro-2-metiltofene-3-il)pentan-1,5dione (2)

Lo step sintetico successivo è consistito in una sostituzione elettrofila aromatica tra il 2-cloro-5-metiltofene **1** e il glutaril cloruro in presenza di un eccesso di alluminio triclورو (Schema 28) secondo una classica reazione di acilazione di Friedel-Crafts.

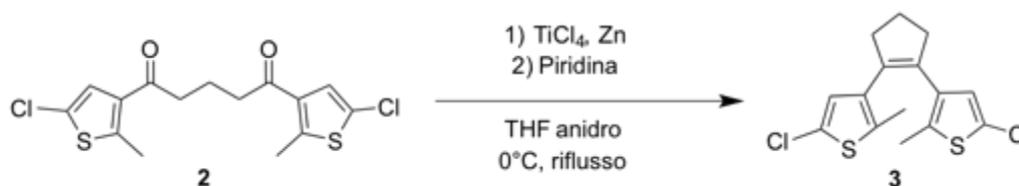


Schema 28: Sintesi di 1,5-bis(5-cloro-2-metiltofene-3-il)pentan-1,5dione

Seguendo la metodica di letteratura, ad una soluzione di glutaril cloruro (0.5 eq) e 2-cloro-5-metiltofene (1 eq) in diclorometano anidro raffreddata a  $0^\circ\text{C}$ , è stato aggiunto alluminio triclورو (1.2 eq).<sup>67</sup> Durante l'aggiunta, la miscela si è colorata di rosso, e dopo due ore di reazione a temperatura ambiente si è raggiunta una completa conversione dei reagenti di partenza. La miscela è stata quindi raffreddata a  $0^\circ\text{C}$ , a questa temperatura lentamente spenta con acqua fino al termine dello sviluppo di gas. Successivamente, la miscela è stata estratta con diclorometano, e le fasi organiche riunite sono state anidificate, filtrate ed il prodotto ottenuto come solido marrone (73%) dopo evaporazione del solvente a pressione ridotta. Quest'ultimo è stato utilizzato tal quale nello step successivo senza ulteriori purificazioni, essendo prevista a valle di esso una cromatografia. La natura di **2** è stata confermata tramite analisi  $^1\text{H-NMR}$ , essendo i dati in accordo con quelli riportati in letteratura.<sup>67</sup>

### Sintesi di 1,2-bis(5-cloro-2-metiltofene-3-il)ciclopent-1-ene (3)

Il bis-chetone **2** è stato sottoposto a una condensazione di McMurry trattandolo con una fonte di Ti(III) in soluzione di THF come riportato nello Schema 29.



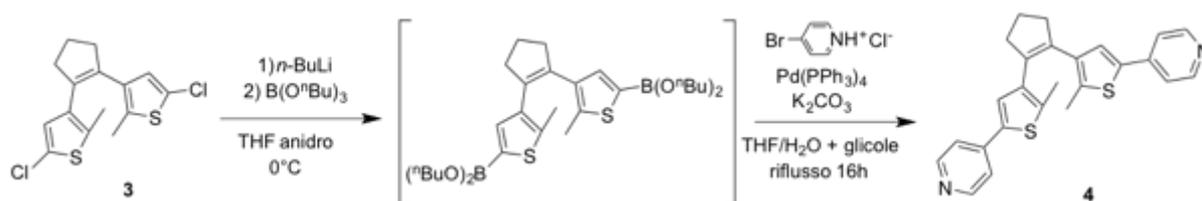
Schema 29: Sintesi di 1,2-bis(5-cloro-2-metiltofene-3-il)ciclopent-1-ene

La fonte di Ti(III) è stata preparata *in situ* riflussando per un'ora zinco in polvere (15 eq) con una soluzione di Ti(THF)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub> (4 eq), notando il cambiamento di colore da giallo (Ti(IV)) a blu scuro (Ti(III)). La miscela è stata riportata a temperatura ambiente, si sono aggiunti piridina (4 eq), il *bis*-chetone **2** (1 eq) e la miscela ottenuta è stata quindi riportata a riflusso e lasciata reagire a tale temperatura per due ore.<sup>68</sup> Dopo aver verificato tramite <sup>1</sup>H-NMR la completa conversione del reagente *bis*-chetonico, la miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente, quindi trattata con acqua, filtrata su silice e il solido formatosi è stato lavato con esano/etil acetato 1:1 a 50 °C. La fase organica è stata quindi anidrificata, filtrata e il solvente rimosso a pressione ridotta. Il prodotto solido è stato purificato tramite cromatografia flash su colonna di silice usando esano come eluente, isolando il composto **3** come solido bianco con resa finale 47%. La struttura di **3** è stata confermata tramite analisi <sup>1</sup>H-NMR, risultando essendo i dati in accordo con quelli riportati in letteratura.<sup>68</sup>

Da tale punto della sintesi, i composti **3**, **4**, **5** e **C1** essendo dei ditieniletene fotosensibili, è stato necessario prestare attenzione nei passaggi sintetici a non esporli alla luce ambiente per evitare che essi subiscano l'isomerizzazione causata dalla componente U.V.

#### Sintesi di 1,2-bis[2-metil-5-(piridin-4-il)tiofen-3-il]ciclopent-1-ene (**4**)

Il ditieniletene recante i due residui piridinici sulle estremità tiofeniche **3** è stato sintetizzato secondo una procedura a due stadi nota in letteratura come descritto nello Schema 30.

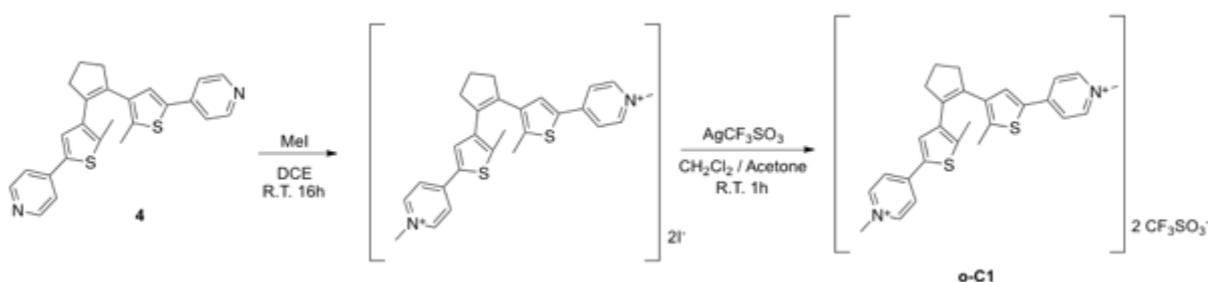


Schema 30: Sintesi di 1,2-bis[2-metil-5-(piridin-4-il)tiofen-3-il]ciclopent-1-ene

La prima parte della sintesi consiste nella preparazione del *bis*-tienil-borato da utilizzare nella seconda reazione di coupling. Questo prodotto è ottenuto come risultato di due reazioni successive, dapprima facendo reagire il dicloro-ditieniletene **3** (1 eq) in uno

scambio cloro/litio realizzato con BuLi (2.2 eq) a 0 °C in THF anidro e poi la specie *bis*-tienil-litiata ottenuta viene fatta reagire con tri-*n*-butilborato (3 eq). Nella seconda parte, la soluzione in THF del tienil-borato è stata aggiunta goccia a goccia a una soluzione a refluxo di THF/H<sub>2</sub>O, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9 eq), 4-bromopiridina (2.2 eq) e Pd(0) tetrakis-trifenilfosfina (6% mol). La bromopiridina viene addizionata come sale idrocloruro a causa della sua instabilità e deve essere liberata prima della reazione con una base. La miscela è stata fatta reagire per 16 ore a refluxo e il prodotto **4** estratto con etere dietilico e purificato con cromatografia flash su silice utilizzando etil acetato come eluente, cercando di esporre la colonna quanto meno possibile alla luce per evitare il fenomeno di chiusura del ditieniletene (bianco -> viola). Si è isolato il prodotto **4** come solido bianco dai deboli riflessi viola (50%). La natura di **4** è stata confermata tramite analisi <sup>1</sup>H-NMR e GC-MS, essendo i dati in accordo con la letteratura.<sup>69</sup>

*Sintesi di 4,4'-[4,4'-(ciclopent-1-ene-1,2-diil)bid(5-metiotiofene-4,2-diil)]bis(1-metilpiridin-1-io)bis(trifluorometilsolfonato) (o-C1)*



Schema 31: Sintesi di **o-C1**

Questo step finale della sintesi di **o-C1** risulta composto di due parti: nella prima i due azoti piridinici di **4** sono stati metilati con un eccesso di metil ioduro, ottenendo un ditieniletene sotto forma di *bis*-catione. Nella seconda si è cambiata la tipologia dell'anione da ioduro a triflato, per semplice aggiunta di argento triflato al prodotto ottenuto e successiva filtrazione dell'argento ioduro precipitato. La reazione di metilazione con metil ioduro è riportata in letteratura.<sup>70</sup>

La bis-piridina **4** (1 eq) ottenuta nel passaggio sintetico precedente è stata solubilizzata in dicloroetano e fatta reagire con un eccesso di metil ioduro (2.8 eq). Durante l'aggiunta la soluzione è passata da colore viola a verde e dopo 16 ore il *bis*-catione ioduro è stato isolato quantitativamente come un solido verde chiaro per rimozione sotto vuoto con trappola del

metil ioduro non reagito e del solvente. La struttura di tale intermedio è stata confermata tramite  $^1\text{H-NMR}$ . Infine, il *bis*-catione ioduro ottenuto è stato disciolto in diclorometano e fatto reagire per un'ora con un leggero eccesso di argento triflato (2.05 eq) disciolto in acetone. Si ha la precipitazione di argento ioduro e dopo filtrazione di quest'ultimo ed evaporazione dei solventi si ottiene **o-C1** come solido verde (85%), il quale è stato caratterizzato tramite analisi  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , ESI-MS, e i dati ottenuti sono in accordo con quelli presenti in letteratura.<sup>70</sup> Non sono stati necessari ulteriori processi di purificazione.

### 3.2.2 Comportamento Fotocromico di C1

La capacità di C1 di essere convertito tra le due forme aperta e chiusa tramite irraggiamento e le diverse proprietà spettroscopiche ed elettroniche delle due differenti forme sono state studiate tramite spettroscopia U.V. – VIS e  $^1\text{H-NMR}$ .

La Figura 18 riporta lo spettro U.V. – VIS di una soluzione  $1 \cdot 10^{-5}$  M del *bis*-catione **o-C1** in  $\text{H}_2\text{O}$ , sottoposto ad irraggiamento U.V. a 365 nm. La forma aperta del *bis*-catione C1 viene isomerizzata a dare la forma chiusa tramite il processo di fotociclizzazione elettrociclica.

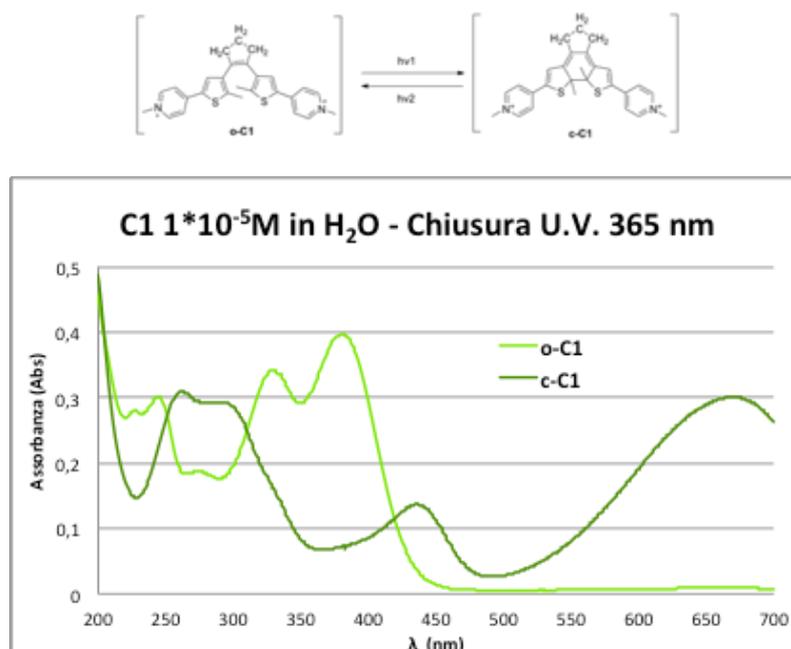


Figura 8: Spettro U.V. – visibile del processo di chiusura di **o-C1** a **c-C1**, schematizzato in alto

Lo spettro di **o-C1** presenta un massimo di assorbimento a  $\lambda_{\max, \text{o-C1}} = 379 \text{ nm}$  con  $\epsilon_{\max}^{379} = 45780 \text{ cm}^2\text{M}^{-1}$  e un secondo massimo relativo a  $\lambda = 328 \text{ nm}$ . Irraggiamento di questo isomero a 365 nm (in cui **o-C1** ha  $\epsilon^{365} = 34640 \text{ cm}^2\text{M}^{-1}$ ) in soli 2 minuti consente di raggiungere lo stato fotostazionario relativo al processo di chiusura fotoindotto. Nella zona dello spettro relativa alla zona del visibile, si ha la comparsa di un nuovo massimo attribuibile all'isomero chiuso **c-C1** a  $\lambda_{\max, \text{c-C1}} = 670 \text{ nm}$  con  $\epsilon_{\max}^{670} = 31415 \text{ cm}^2\text{M}^{-1}$  e di un secondo massimo relativo a  $\lambda = 436 \text{ nm}$ . Sono presenti anche due punti isosbastici a  $\lambda = 309 \text{ nm}$  e  $419 \text{ nm}$  che confermano la conversione tra le due specie.

I dati sono in accordo con quelli di letteratura, in cui tuttavia l'irraggiamento non è compiuto a 365 nm ma a 254 nm.<sup>70</sup> A quest'ultima lunghezza d'onda la specie **o-C1** mostra un assorbimento meno intenso e anche **c-C1** assorbe nella stessa regione spaziale, portando il processo a conversione completa in 9 minuti. Quindi nel nostro caso, la chiusura risulta avvenire circa 4.5 volte più velocemente.

Il cambiamento cromatico conseguente alla chiusura è notevole, in quanto l'assorbimento di **o-C1** al limite inferiore dello spettro visibile gli conferisce un colore verde chiaro, mentre **c-C1** è fortemente colorato di verde scuro a causa dell'intenso assorbimento intorno a 650 nm come mostrato in Figura 19.



Figura 19: Soluzioni in  $\text{D}_2\text{O}$   $10^{-3} \text{ M}$  di **o-C1** (sx) e **c-C1** (dx)

L'irraggiamento per mezzo di una lampada a luce rossa ( $\lambda \cong 700 \text{ nm}$ ) nella regione in cui la forma chiusa assorbe, ha permesso di riconvertire **c-C1** in **o-C1** (Figura 20). Tale prova è solo stata eseguita al fine di presentare qualitativamente la capacità di riapertura del fotocromo, garantendo la fondamentale caratteristica dell'alternanza dei due isomeri sotto diversi stimoli luminosi. Con l'impiego di un apparato dotato di monocromatore e di una lampada adatta, la chiusura è attesa avvenire in tempi rapidi.

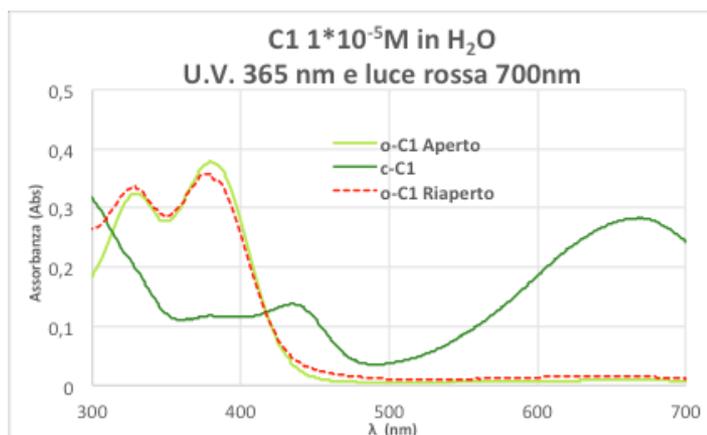


Figura 20: Spettro U.V. – visibile del processo di chiusura e riapertura di C1.

La Figura 21 riporta lo spettro  $^1\text{H-NMR}$  di una soluzione  $2.3 \cdot 10^{-3}$  M del *bis*-catione **o-C1** in  $\text{D}_2\text{O}$ , sottoposto ad irraggiamento U.V. a  $\lambda = 365$  nm.

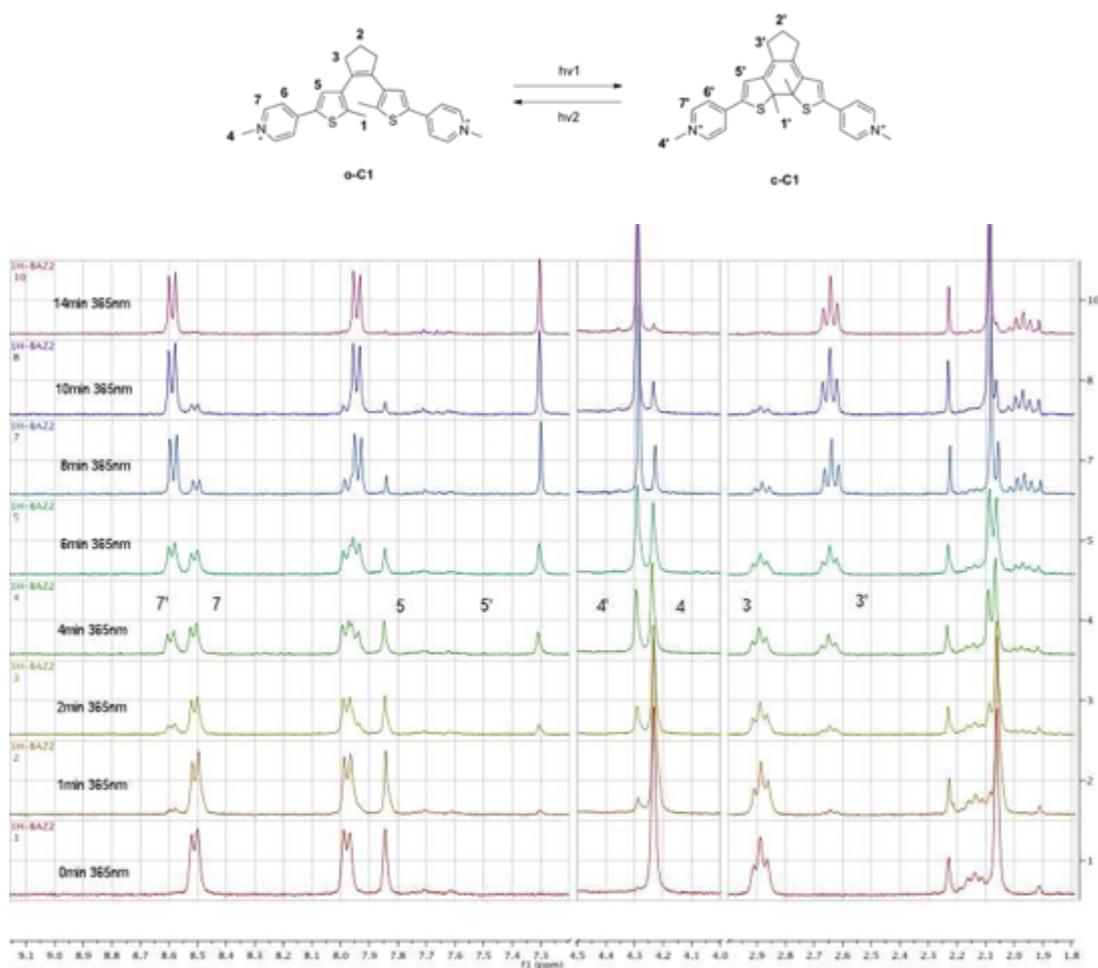
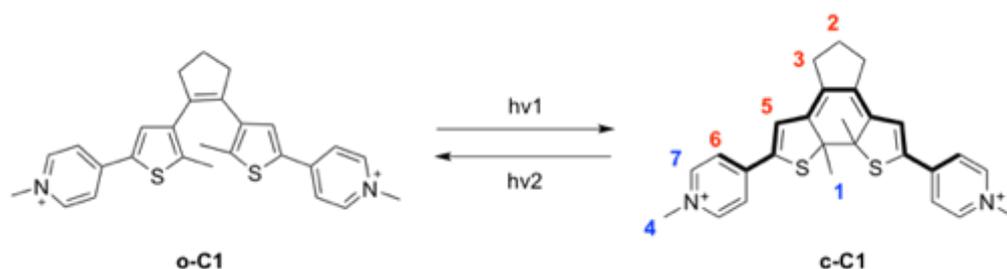


Figura 21: Spettro  $^1\text{H-NMR}$  del processo di chiusura di **o-C1** a **c-C1**. In alto, numerazione utilizzata.

Da tale spettro si può notare facilmente come dopo 10 minuti di irraggiamento più dell'80% di **o-C1** sia stato convertito in **c-C1**, mentre dopo 14 minuti si abbia una completa conversione. La chiusura di anello ha effetto sui chemical shift dei protoni presenti nella molecola: alcuni vengono shiftati a campi più alti (H2, H3, H5 e H6), altri a campi più bassi (H1, H4, H7). Ciò denota una maggiore densità elettronica presente nella parte centrale della molecola nella forma chiusa rispetto alla forma aperta, successivamente al processo di ciclizzazione come evidenziato in Schema 32.



Schema 32: Effetto della chiusura di C1 sui chemical shift dei segnali dei protoni: in rosso i segnali schermati successivamente al fenomeno di chiusura, in blu quelli deschermati. Si noti come le porzioni estremali del fotocromo si impoveriscono di densità di elettronica a favore della porzione centrale.

Inoltre il fenomeno di ciclizzazione procede con una completa conversione, come noto accadere per i ditienileteni con gruppi elettronattrattori sui residui tiofenici in quanto la resa quantica di fotociclizzazione viene incrementata dalla presenza di tali funzionalità.<sup>29</sup>

Sono state indagate infine le caratteristiche di stabilità di **c-C1** nei confronti della riapertura per via termica. La stabilità delle forme chiuse dei ditienileteni è chiaramente dimostrata, e anche nel caso di **c-C1** non si nota riconversione a **o-C1** se soluzioni dell'isomero chiuso sono lasciate a temperatura ambiente al buio per giorni. La riapertura può essere operata tramite prolungato riscaldamento a 80 °C per tempi superiori alle 6 ore. Si ricorda che in genere la presenza del gruppo elettron-attrattore piridinio sui residui tiofenici diminuisce la stabilità del legame carbonio-carbonio creato a seguito della fotoisomerizzazione, ma tale fattore non è determinante per la stabilità di **C1**, che è comunque elevata.

Conseguentemente a tali studi preliminari sul fenomeno di fotociclizzazione e foto-riapertura di **C1**, si può affermare che questo primo *bis*-cationsi sintetizzato si presenta come un buon foto-interruttore, in quanto:

- le bande di assorbimento delle due specie sono molto intense e ben distinte (chiusura e riapertura avvengono per irraggiamento a diverse lunghezze d'onda);
- può essere velocemente e quantitativamente alternato nelle due forme;
- la forma chiusa ha una notevole stabilità termica.

Presentandosi **C1** come un buon interruttore fotomodulabile, si sono successivamente indagate le sue interazioni con sistemi *host* supramolecolari catalitici come CD e tensioattivi al fine di utilizzarlo come inibitore fotoregolabile nei loro confronti.

### 3.2.3 $\beta$ -CD e C1 come Sistema Supramolecolare Host - Guest

La valutazione delle interazioni supramolecolari tra il *bis*-catione fotomodulabile C1 e  $\beta$ -CD in mezzo acquoso hanno compreso: 1) studio delle interazioni supramolecolari tra i due, 2) determinazione della stechiometria di complessazione, 3) determinazione delle costanti di associazione relative al processo di complessazione e 4) studio del processo di chiusura in presenza del complesso H-G. Lo studio è stato condotto sia per **o-C1** che per **c-C1**.

#### 3.2.3.1 Studio delle Interazioni Host - Guest tra $\beta$ -CD e C1

La presenza di interazioni supramolecolari tra C1 e la CD sono state valutate tramite  $^1\text{H-NMR}$ , in quanto la formazione di addotti *host-guest* influenza le risonanze dei protoni di entrambe le specie come conseguenza di un intorno chimico differente a seguito della complessazione.

Per aggiunta di  $\beta$ -CD ad una soluzione acquosa di **o-C1** si è notato come i segnali del *bis*-catione risultino sensibilmente influenzati dalla presenza dell'*host*. Si è inoltre osservato come lo scambio tra le specie libere e legate risulti più rapido della scala dei tempi NMR mostrando segnali di entrambi le specie shiftati rispetto ai valori originari. Analizzando più in dettaglio i singoli segnali dei protoni di **o-C1**, quelli della piridina (H6 e 7) e del metile legato al tiofene (H1) risultano deschermati mentre il protone del tiofene (H5) risulta schermato rispetto ai valori osservati per il *bis*-catione libero in soluzione acquosa. Queste variazioni di chemical shift suggeriscono che l'anello tiofenico si posizioni all'interno della cavità della CD e di conseguenza il relativo protone risulti risentire di un ambiente più elettrone-ricco, mentre gli altri protoni citati si trovano vicino al bordo superiore ed inferiore della CD e risultino deschermati a causa della vicinanza con i gruppi ossidrilici (Figura 22).

Ciò è in accordo con quanto riportato in letteratura in numerosi articoli relativi all'inclusione di molecole organiche nella cavità ciclodestrinica.<sup>71</sup> In presenza di un guest aromatico elettrone povero (come il residuo tiofen-piridinico di C1), la cavità elettrone-ricca della CD è riportata schermare i segnali del guest che risentono della maggior densità elettronica del guest rispetto alla specie libera.

I protoni del ponte ciclopentenico sono solo leggermente influenzati dalla complessazione, suggerendo che tale parte della molecola sia disposta esternamente alla CD e rimanga sostanzialmente immutata la sua solvatazione in acqua.

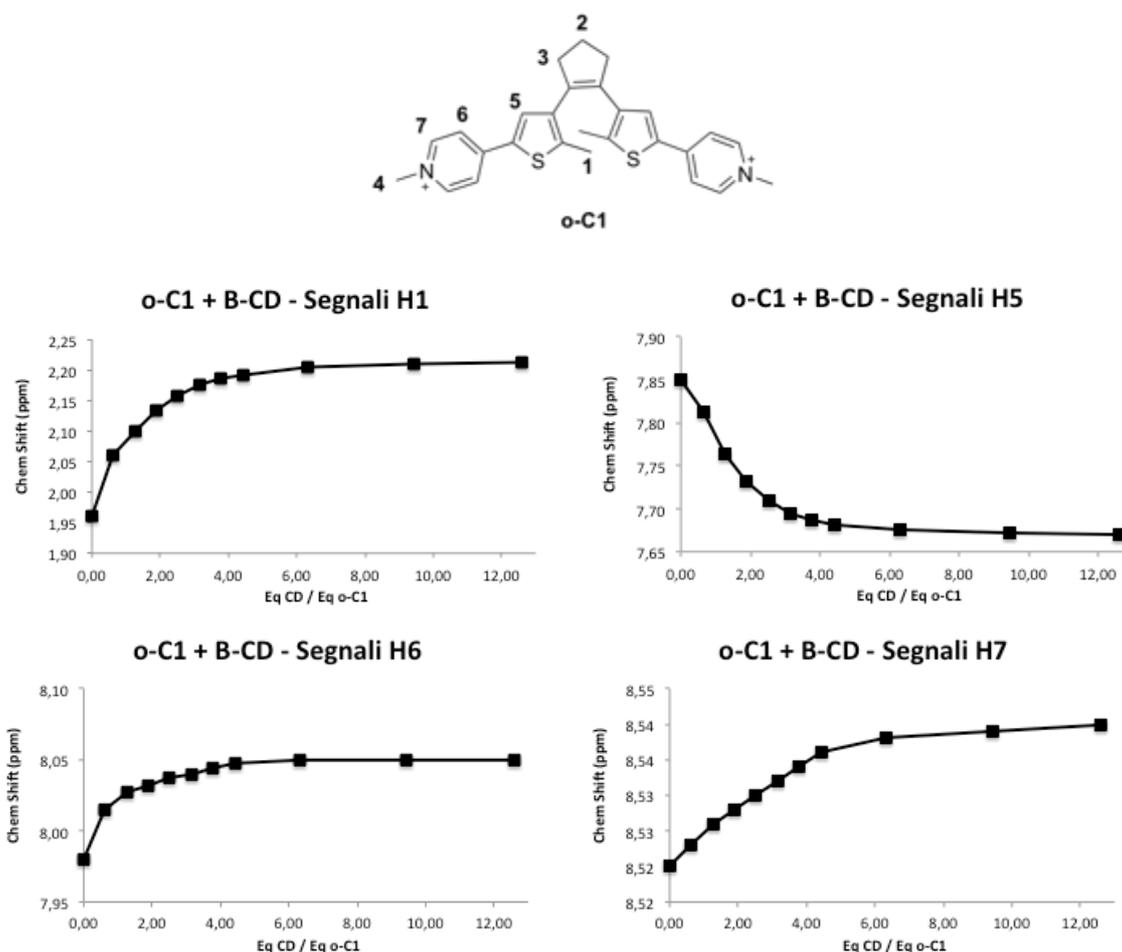


Figura 9: Variazioni di chemical shift di alcuni segnali di **o-C1** (rappresentato in alto) durante la titolazione con  $\beta$ -CD

Ripetendo la stessa procedura per **c-C1**, si è osservato anche in questo caso uno scambio tra le specie libere e legate più rapido della scala dei tempi NMR. Analizzando più in dettaglio i singoli segnali dei protoni, i segnali di H7' della piridina e quello di H1' del metile legato al tiofene risultano deschermati mentre il protone del tiofene (H5') risulta schermato, come accadeva nel caso di **o-C1**. I segnali dei protoni metilenici del ponte ciclopentenico sono, diversamente dal caso dell'isomero aperto, tutti influenzati dalla formazione dell'addotto, essendo deschermati. Inoltre anche il segnale di H6' dell'anello piridinico è schermato, similmente al protone tiofenico. Queste variazioni di chemical shift

suggeriscono che l'anello tiofenico si posizioni sempre nella cavità della CD, ma meno in profondità rispetto al caso della forma aperta di C1. A causa di ciò, infatti, i protoni della piridina più vicini all'anello tiofenico sono schermati come sono anche questi ultimi, suggerendo che tali porzioni della molecola *guest* siano in contatto con la cavità della CD. A causa sempre della minor penetrazione e della maggior rigidità strutturale dell'isomero chiuso, i protoni del ponte ciclopentenico si trovano in prossimità degli ossidrili superficiali e ne risultano deschermati.

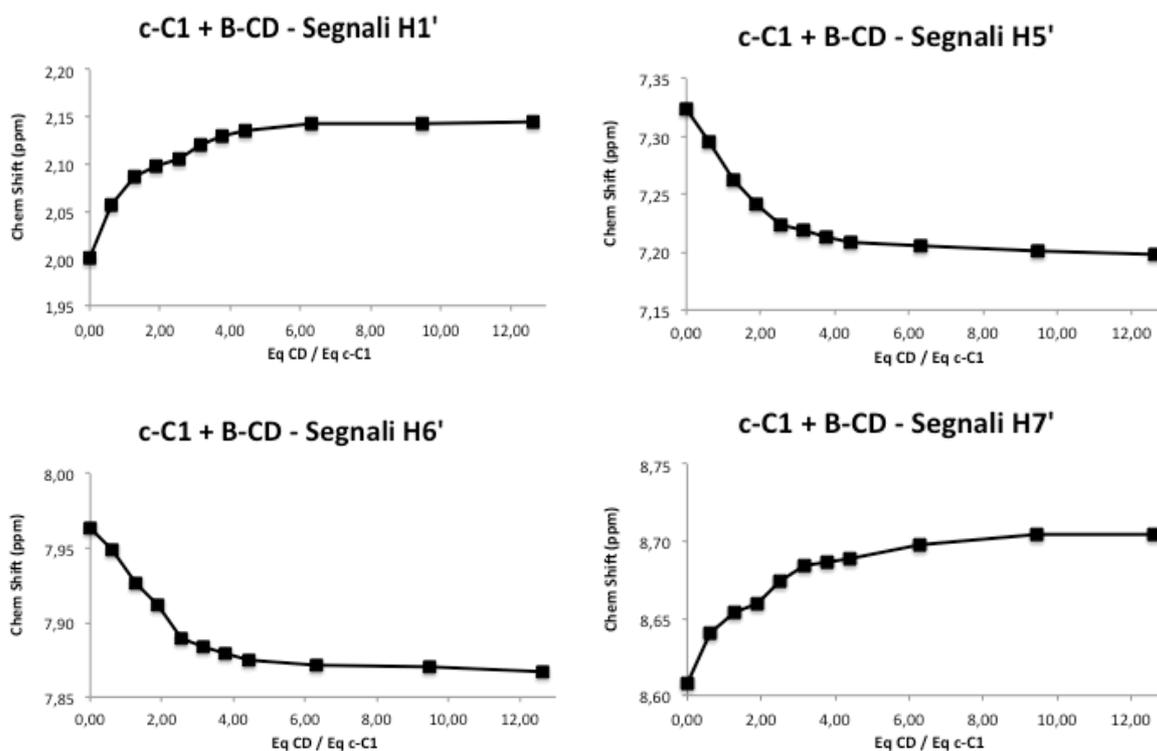
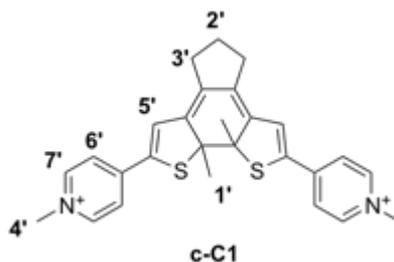


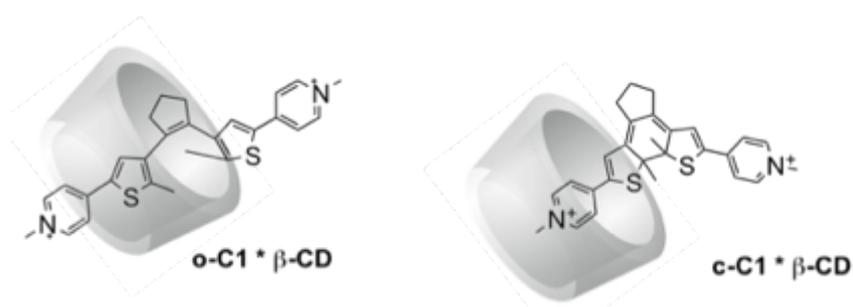
Figura 10: Variazioni di chemical shift di alcuni segnali di c-C1 (rappresentato in alto) durante la titolazione con  $\beta$ -CD

La causa di tale minor penetrazione all'interno della  $\beta$ -CD può essere dovuta alla cooperazione di due effetti differenti, uno principale basato su considerazioni di ingombro sterico e l'altro minoritario su effetti di carattere elettronico. E' importante sottolineare come la complessazione all'interno della CD sia tipicamente un fenomeno guidato da effetti

entropici e non entalpici, ovvero dall'effetto idrofobico più che da interazioni attrattive tra *host* e *guest*. **c-C1** presenta una forma più raccolta e le porzioni tiofen-piridiniche non hanno la libertà rotazionale che è invece presente nell'isomero aperto. Ciò riduce le possibilità di **c-C1** di adattarsi conformazionalmente all'ambiente interno dell'*host*. D'altro canto, la struttura dell'anello a sei termini di notevole dimensione sicuramente risulta ostacolare l'accesso nell'*host* idrofobico. Unitamente a tali fattori sterici, la maggior densità elettronica presente nella parte centrale della molecola conseguente la chiusura si oppone all'introduzione di tale parte della molecola nella cavità della CD. A questi fattori può opporsi il fatto che la presenza di una minor delocalizzazione elettronica nella forma aperta renda questa meno idrofobica e quindi leggermente meno affine alla cavità della CD.

È chiaro come tutti questi effetti siano simultanei e concorrenti nel fenomeno di complessazione, e quindi non possano essere considerati separatamente ma come varie parti di un unico effetto globale risultante. Sicuramente per C1 i fattori più importanti sono quelli di natura sterica che prevalgono su quelli elettronici risultando in una minore penetrazione dell'isomero chiuso rispetto all'aperto nell'*host* ciclodestrinico. Nel caso si desideri entrare nel merito dei vari effetti, un più accurato studio del fenomeno dovrebbe essere condotto al fine di ricavare i valori di  $\Delta S$  e  $\Delta H$  per la complessazione dell'isomero aperto e di quello chiuso. Ciò non è interesse del presente studio ed eventualmente si rimanda, se necessario, a studi successivi.

In Schema 33 sono rappresentate schematicamente le due situazioni di complessazione con diverso posizionamento delle specie *host* e *guest* in presenza della forma aperta o chiusa del *guest bis-cationico* risultanti dalle considerazioni precedenti.



Schema 33: Posizionamento di **o-C1**, **c-C1** e  $\beta$ -CD.

L'analisi tramite  $^1\text{H-NMR}$  DOSY di diverse soluzioni in  $\text{D}_2\text{O}$  di **o-C1** e **c-C1** ( $7.0 \cdot 10^{-3}$  M) in presenza o meno di  $\beta\text{-CD}$  ( $7.0 \cdot 10^{-3}$  M), ha mostrato una variazione dei coefficienti di diffusione (D) delle due specie rispetto al loro stato libero in soluzione. Dai valori riportati in Tabella 4 si nota infatti come entrambe le forme del *bis*-catione subiscano una diminuzione del coefficiente di diffusione di circa  $1.0 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$  a causa della presenza delle CD e come tali coefficienti si allineino con i valori della CD, evidenziando ancora una volta la formazione di un addotto tra **C1** aperto o chiuso e CD per associazione dei *guest* alla struttura *host*. (Gli spettri relativi sono riportati in Appendice 1).

Prova	D o-C1 ( $\text{m}^2/\text{s}$ )	D c-C1 ( $\text{m}^2/\text{s}$ )	D $\beta\text{-CD}$ ( $\text{m}^2/\text{s}$ )
<b>o-C1</b>	$4.7 \cdot 10^{-10}$	X	X
<b>c-C1</b>	X	$4.9 \cdot 10^{-10}$	X
<b>o-C1 + <math>\beta\text{-CD}</math></b>	$3.7 \cdot 10^{-10}$	X	$3.1 \cdot 10^{-10}$
<b>c-C1 + <math>\beta\text{-CD}</math></b>	X	$3.6 \cdot 10^{-10}$	$3.3 \cdot 10^{-10}$
<b><math>\beta\text{-CD}</math></b>	X	X	$3.3 \cdot 10^{-10}$

Tabella 4: Coefficienti di diffusione delle specie *host*, *guest* e di soluzioni di *host* e *guest*. T = 25°C,  $\text{D}_2\text{O}$ . In presenza della CD si forma l'addotto tra essa ed entrambe le forme di C1 e i valori del *bis*-catione si allineano con quelli della CD.

### 3.2.3.2 Determinazione della Stechiometria di Complessazione tra **o-C1**, **c-C1** e $\beta\text{-CD}$

Il passaggio successivo per comprendere ancora più chiaramente le interazioni *host-guest* tra la  $\beta\text{-CD}$  e le due forme di **C1** è la determinazione della stechiometria di complessazione. Si è deciso di eseguire tale analisi tramite un Job's Plot, misurando diversi spettri  $^1\text{H-NMR}$  di soluzioni contenenti sia il **C1** che la  $\beta\text{-CD}$  preparate mantenendo il vincolo della somma delle concentrazioni delle due specie pari ad un valore costante, variando le relative frazioni molari (X) tra 0 e 1.<sup>72</sup> Il trattamento dati consiste nel riportare in un grafico le variazioni di chemical shift di un segnale scelto ( $\Delta\text{ppm}$ ) moltiplicandolo per l'effettiva concentrazione della specie a cui si riferisce, al variare della frazione molare della specie stessa. La stechiometria di complessazione è determinata dall'ascissa del massimo della curva.

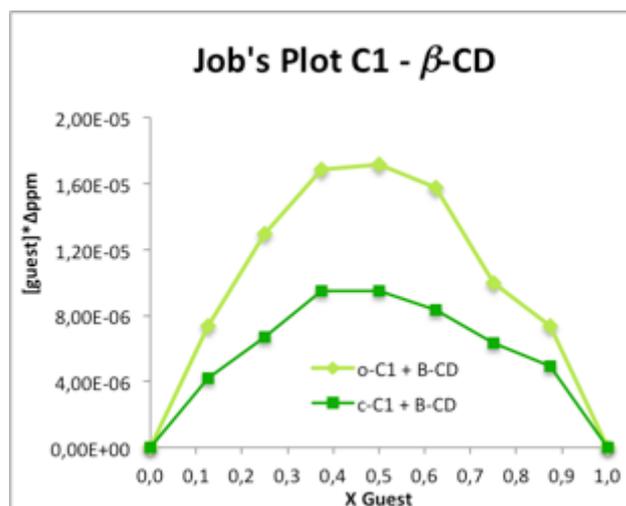


Figura 11: Job's Plot per **o-C1** e **c-C1** in presenza di  $\beta$ -CD. Entrambe le curve presentano un massimo a  $X = 0.5$ , suggerendo una stechiometria di complessazione tra  $\beta$ -CD e **C1** di 1:1 in entrambi i casi.

I Job's Plot (Figura 24) dei due isomeri di **C1** presentano due diversi massimi,  $X = 0.56$  per **o-C1** e  $0.46$  per **c-C1**. I valori sono abbastanza simili e possono essere approssimati a  $0.50$ , cui corrisponde una stechiometria di complessazione 1:1 tra il *bis*-catione e la CD. Ciò è in accordo con le ipotesi avanzate nel paragrafo precedente relative al posizionamento reciproco delle due specie a seguito della complessazione.

Il valore dell'ordinata relativo al massimo in un Job's Plot è proporzionale alla concentrazione dell'addotto *host-guest*, quindi per **C1** dal grafico risulta chiaramente che la concentrazione dell'addotto tra la CD e la forma aperta del *bis*-catione è circa 1.8 volte maggiore rispetto a quella in presenza della forma chiusa. In altre parole, il legame tra  $\beta$ -CD e **o-C1** è più forte di quello tra  $\beta$ -CD e **c-C1**.

Infine, gli stessi valori di ordinata dei massimi sono indicativi del rapporto tra le costanti di legame tra **o-C1** ( $K_{o-C1} \cdot \beta-CD$ ), **c-C1** ( $K_{c-C1} \cdot \beta-CD$ ) e  $\beta$ -CD. Da questa considerazione è possibile ricavare un valore del rapporto tra le costanti di associazione  $K_{o-C1} \cdot \beta-CD / K_{c-C1} \cdot \beta-CD$  pari a circa 1.8. Tale valore è vicino a quello più preciso ottenuto mediante titolazione diretta delle due specie, come evidenziato di seguito.

### 3.2.3.3 Determinazione delle Costanti di Legame tra *o*-C1, *c*-C1 e $\beta$ -CD

Esperimenti di titolazione sono stati eseguiti aggiungendo aliquote successive di  $\beta$ -CD a una soluzione acquosa  $2.3 \cdot 10^{-3}$  M di *o*-C1. L'aggiunta di CD è stata effettuata fino a quando il chemical shift all' $^1\text{H}$ -NMR per il sistema *host-guest* non è rimasto sostanzialmente costante. Il segnale dei protoni H1 dei metili legati all'anello tiofenico sono stati scelti come segnale di riferimento in virtù della loro sensibilità all'aggiunta di CD. Una regressione non lineare ha consentito di determinare un valore per la costante di legame  $K_{\text{o-C1} \cdot \beta\text{-CD}}$  pari a  $740 \pm 50 \text{ M}^{-1}$ . Uno studio analogo è stato svolto per *c*-C1, determinando un valore di  $K_{\text{c-C1} \cdot \beta\text{-CD}}$  pari a  $530 \pm 50 \text{ M}^{-1}$ .

Il grafico riassuntivo delle due prove in cui si riporta la variazione del chemical shift al variare della concentrazione di  $\beta$ -CD è presentato in Figura 25.

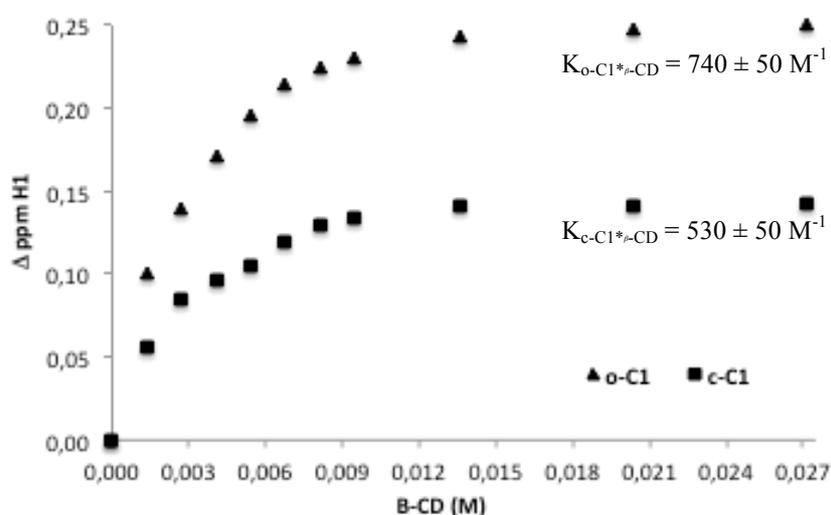


Figura 25: Titolazione di *o*-C1 e *c*-C1 con  $\beta$ -CD in  $\text{D}_2\text{O}$  per la determinazione delle costanti di legame degli addotti H-G.

Dall'analisi degli spettri effettuati per costruire il Job's Plot, si può notare anche l'influenza dei due *guest* sui segnali della CD. In particolare è di notevole interesse il comportamento degli idrogeni in posizione H3'' nella CD. Questi idrogeni si trovano sul bordo dell'apertura più ampia della CD, che è quella candidata per l'accesso delle specie *guest*. Analizzando il chemical shift di H3'' al crescere del rapporto (G/H) si nota come nel caso di *o*-C1 ci sia un netto spostamento del segnale (schermato da 3.96 a 3.90) a causa della presenza del *guest* in forma aperta, che si è calcolato essere più fortemente legato alla CD. In

presenza di **c-C1**, invece, non si notano apprezzabili cambiamenti nel chemical shift di H3”, confermando una minor forza nella formazione dell’addotto con tale forma del *guest* fotocromico.

Nel corso degli esperimenti di titolazioni di **c-C1**, inoltre, si è potuto rilevare un leggero sdoppiamento dei segnali di H1’ e H5’ (i quali in **c-C1** non complessato appaiono come dei singoletti *sharp*) successivamente alla prima aggiunta di  $\beta$ -CD. Ciò è stato attribuito alla formazione di due specie diastereoisomeriche tra l’*host*  $\beta$ -CD chirale enantiopuro e le due specie *guest* enantiomeriche (***R,R***-**c-C1** e (***S,S***-**c-C1** generate dalla fotociclizzazione. I segnali influenzati dalla formazione di questi due diastereoisomeri sono quelli dell’anello tiofenico che sono i più vicini ai due nuovi centri stereogenici (Figura 26).

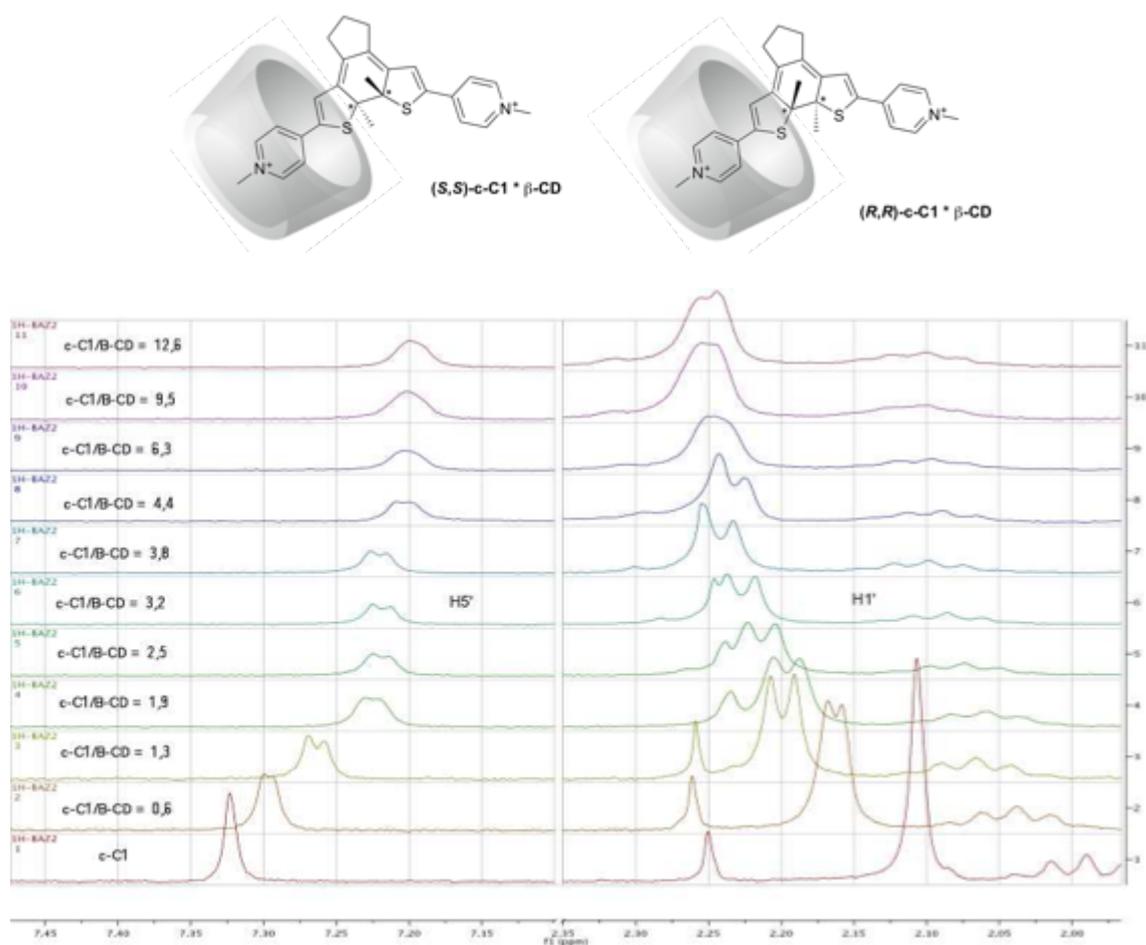


Figura 26: Addotti diastereoisomerici tra i due enantiomeri di **c-C1** e  $\beta$ -CD. In alto rappresentazione degli addotti e in basso effetto della loro formazione sui segnali di H1’ e H5’

### 3.2.3.4 Studio delle Proprietà Fotocromiche di **C1** in presenza della CD

In vista di un futuro utilizzo del *bis*-catione **C1** come inibitore fotoregolabile in processi catalizzati dalla CD stessa, una fondamentale caratteristica che esso deve possedere per rendere possibile una regolazione del sistema è la capacità di interconversione tra le sue due forme in presenza del sistema *host-guest* costituito da **C1** e  $\beta$ -CD.

Si è voluta studiare come esempio il processo di chiusura di **C1**. Una soluzione acquosa di 2,3 mM di **o-C1** in presenza della stessa concentrazione di  $\beta$ -CD è stata irradiata con una lampada di lunghezza d'onda  $\lambda = 365$  nm e la reazione monitorata tramite  $^1\text{H-NMR}$ .

Dall'analisi degli spettri ottenuti riportata in Figura 27, si è potuto osservare come la chiusura di **o-C1** in presenza della CD avvenga con conversione completa in 6 minuti, mentre in assenza della CD sono necessari 14 minuti per attuare lo stesso processo.

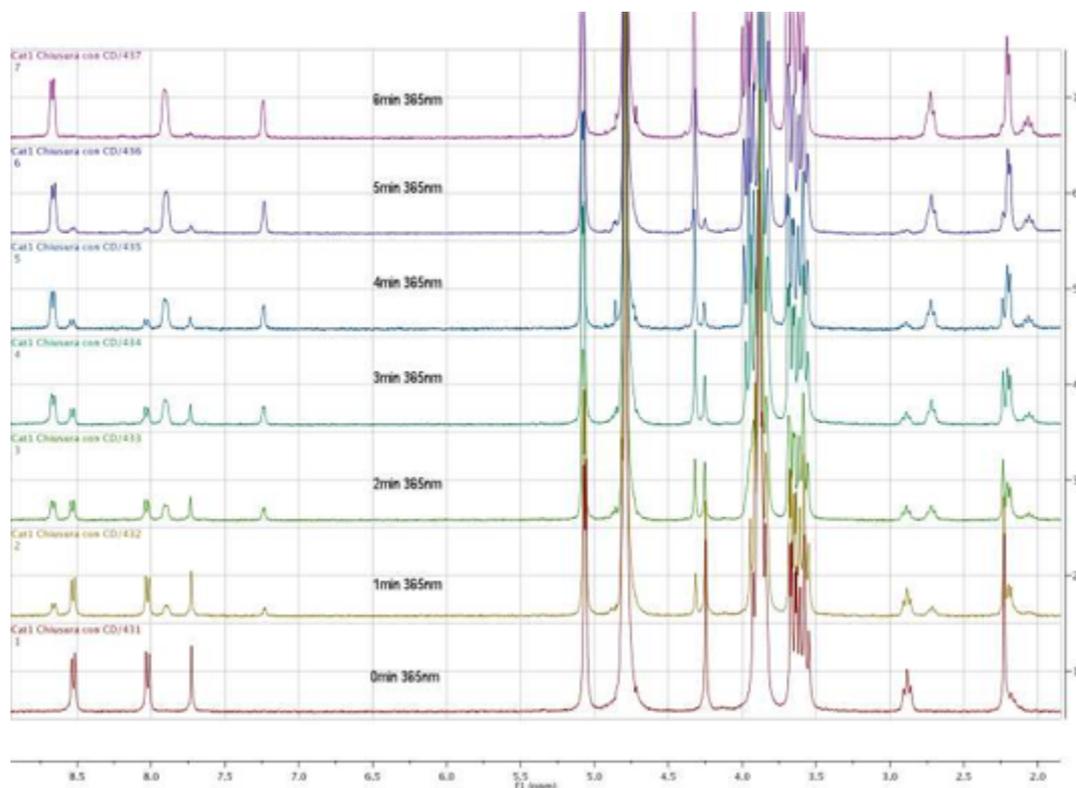


Figura 12: Spettro  $^1\text{H-NMR}$  del processo di chiusura di **o-C1** a **c-C1** in presenza di  $\beta$ -CD.

La complessazione di adeguati ditienileteni in strutture come le CD è riportato essere un fattore che aumenta la resa quantica del fenomeno di ciclizzazione, grazie ad una crescita della popolazione del conformero di simmetria antiparallela. Nel caso di **C1**, la conversione di **o-C1** a **c-C1** è già quantitativa in assenza delle CD. Questa analisi ha tuttavia permesso di

verificare che la complessazione ha una forte influenza sul processo di chiusura di C1, in quanto l'associazione con la CD forza **o-C1** a disporsi nella forma antiparallela e consente di aumentare la velocità del processo di chiusura del fotocromo di circa 2.5 volte.

### 3.2.3.5 *Analisi NOESY e TOCSY dei sistemi o-C1 / c-C1 - CD*

Gli spettri NOESY e TOCSY acquisiti per i sistemi **C1** / CD sono riportati in Appendice 2.

Dall'analisi dello spettro NOESY in cui è presente l'isomero aperto del fotocromo, si nota un interessante *cross-peak* tra il segnale relativo ai protoni del metile legato al tiofene H1 di **o-C1** e H3'' della CD che sono i protoni dei gruppi ossidrilici superficiali con i quali tale porzione della molecola di **o-C1** interagisce. Questa è un'ulteriore prova della formazione dell'addotto.

Per **c-C1** non si notano *cross-peak*. Ciò può essere conseguenza della minor forza con cui avviene la complessazione e della differente conformazione spaziale che **c-C1** assume all'interno della CD.

### 3.2.3.6 *Conclusioni del sistema o-C1, c-C1 e CD*

Riassumendo in breve i risultati ottenuti con il sistema **o-C1**, **c-C1** e CD, si è studiata l'inclusione dei due *guest* all'interno della cavità della CD, nella quale l'isomero aperto entra più profondamente dell'altro grazie alla forma più libera che ne consente un miglior adattamento nella cavità conica. La formazione dell'addotto è stata ulteriormente verificata tramite l'analisi dei coefficienti di diffusione delle specie ed analisi NOESY. La stechiometria di complessazione è risultata essere 1:1. Le costanti di legame per il processo di complessazione sono state misurate osservando valori di  $K_{\text{o-C1}*\beta\text{-CD}}$  di  $740 \pm 50 \text{ M}^{-1}$  e  $K_{\text{c-C1}*\beta\text{-CD}}$  pari a  $530 \pm 50 \text{ M}^{-1}$ . Infine, il processo di fotoisomerizzazione da **o-C1** a **c-C1** risulta velocizzato di 2.5 volte in presenza della CD.

### 3.2.4 Tensioattivi e C1 come Sistema Supramolecolare Host - Guest

La valutazione delle interazioni tra il *bis*-catione fotomodulabile **C1** e diversi tensioattivi in mezzo acquoso hanno compreso: 1) studio delle interazioni supramolecolari tra i due partner, 2) analisi DOSY per la verifica di tali interazioni, 3) analisi NOESY per verifica del posizionamento dei tensioattivi rispetto all'aggregato micellare. Lo studio è stato condotto sia per **o-C1** che per **c-C1**.

#### 3.2.4.1 Studio delle Interazioni Host - Guest tra Tensioattivi e C1

La presenza di interazioni supramolecolari tra il primo catione *bis*-piridinio e i tre tensioattivi in esame sono state valutate tramite  $^1\text{H-NMR}$ , in quanto anche in questo caso la formazione di addotti *host-guest* influenza le risonanze dei segnali di entrambe le specie come conseguenza di un intorno differente a seguito delle interazioni instauratesi.

Per aggiunta di tensioattivi in concentrazioni pari a dieci volte la concentrazione micellare critica (CMC) per SDS e cento volte per Triton X-100 e CTABr a soluzioni acquose  $6.5 \cdot 10^{-3}$  M di **o-C1** si è notato come i segnali del *bis*-catione risultino influenzati dalla presenza degli aggregati micellari. In Figura 28 vengono presentati tali spettri, insieme a quello della specie **o-C1** libera in  $\text{D}_2\text{O}$ .

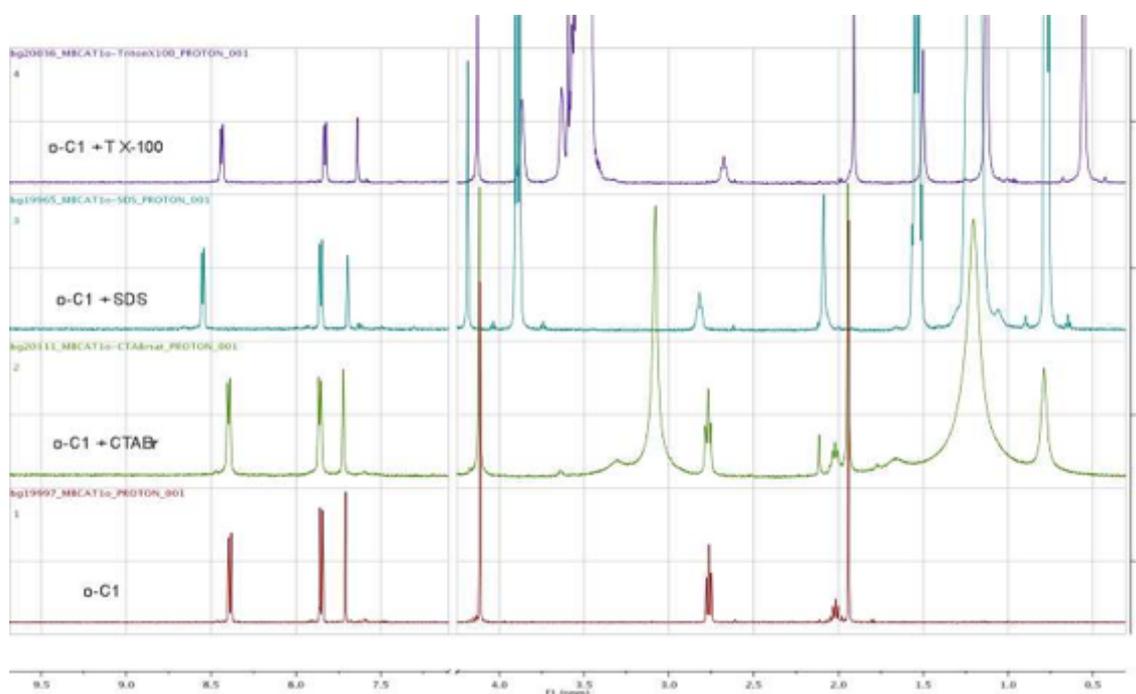


Figura 28: Spettri  $^1\text{H-NMR}$  di **o-C1** (6.5mM) libero e in presenza di micelle di CTABr (90mM), SDS (81mM), Triton X-100 (30mM). Solvente  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $T = 25^\circ\text{C}$ .

Analizzando i singoli comportamenti in relazione al diverso tensioattivo, si può notare come:

- la presenza di micelle cationiche non mostra alcuna influenza sui segnali di **o-C1**;
- la presenza di micelle anioniche ha un effetto notevole: tutti i segnali del *bis*-catione risultano deschermati dalla presenza degli aggregati micellari, in particolare i segnali dei protoni H4 e H7 i quali sono i più vicini all'azoto quaternario delle piridine carico positivamente;
- la presenza di micelle neutre polari ha un debole effetto: tutti i segnali del *bis*-catione risultano influenzati, alcuni venendo schermati dalla presenza degli aggregati micellari (H1, H2, H3, H5, H6), mentre anche in questo caso H4 e H7 sono deschermati, ma con variazioni minori rispetto al caso precedente.

Ciò è in linea con quanto atteso in quanto i *bis*-cationi sono supposti avere maggiori interazioni con le micelle di tipo anionico. In particolare le porzioni della molecola più vicine alle cariche positive della molecola *guest* sono quelle che subiscono un maggiore variazione di intorno e ciò suggerisce che siano quelle più a contatto con la superficie della micella. Ciò è osservato anche nel caso del tensioattivo neutro polare, con il quale però le interazioni sono minori a causa probabilmente del carattere polare elettron-ricco ma non ionico delle micelle. Inoltre, in quest'ultimo caso tutti i segnali sono influenzati dalla presenza delle micelle, quindi si può immaginare un'aggiuntiva interazione tra micella e le parti alifatiche.

Lo stesso set di esperimenti è stato ripetuto per **c-C1**, ottenendo gli spettri presentati in Figura 29:

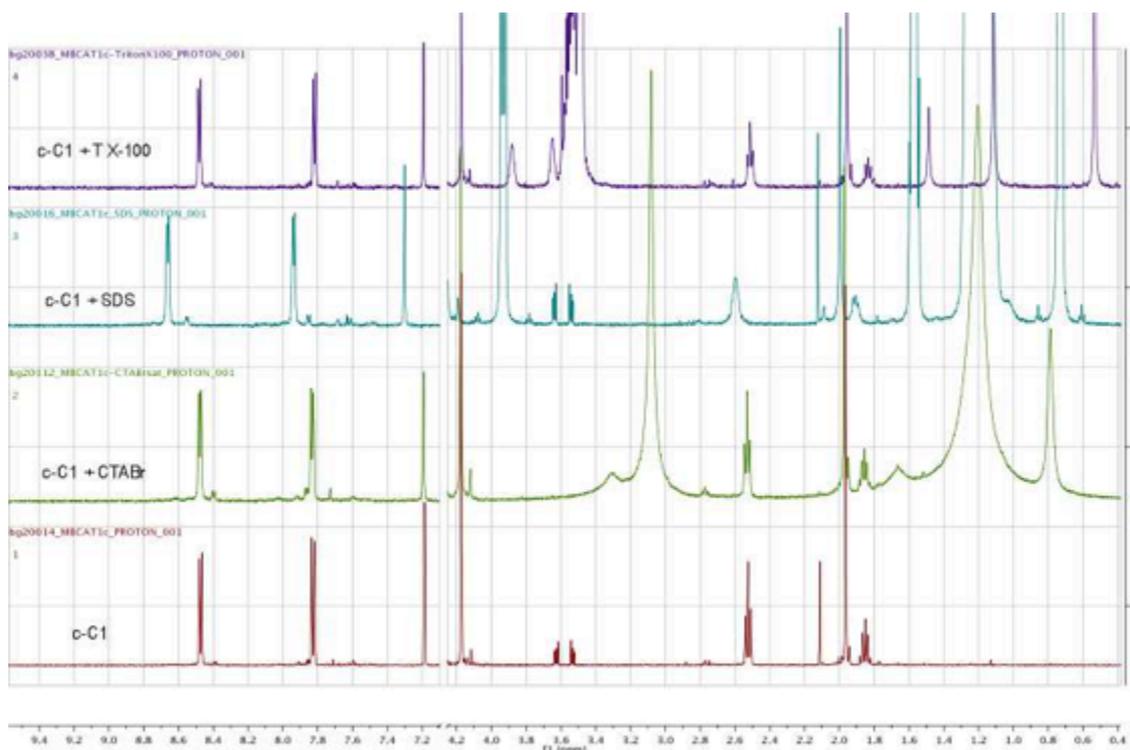


Figura 29: Spettri  $^1\text{H-NMR}$  di **c-C1** (6.5mM) libero e in presenza di micelle di CTABr (90mM), SDS (81mM), Triton X-100 (30mM). Solvente  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $T = 25^\circ\text{C}$ .

Analizzando i singoli comportamenti in relazione al diverso tensioattivo, parallelamente a quanto registrato per la forma aperta del *bis*-catione, si nota che:

- la presenza di micelle cationiche non mostra alcuna influenza sui segnali di **c-C1**;
- la presenza di micelle anioniche ha un effetto notevole: tutti i segnali del *bis*-catione risultano deschermati dalla presenza degli aggregati micellari, in particolare i segnali dei protoni H4 e H7 i quali sono i più vicini all'azoto quaternario delle piridine carico positivamente;
- la presenza di micelle neutre polari non mostra alcuna influenza sui segnali di **c-C1**.

Anche con **c-C1** le micelle anioniche sono l'aggregato molecolare con il quale il *bis*-catione presenta maggiori interazioni.

In particolare, confrontando **o-C1** e **c-C1** con SDS, le variazioni di chemical shift sono maggiori per **c-C1** che per **o-C1** (ad esempio  $\Delta\text{ppm H7}_{(o-C1)} = + 0.16$  ,  $\Delta\text{ppm H7}'_{(c-C1)} = + 0.19$ , e  $\Delta\text{ppm H4}_{o-C1} = + 0.17$  ,  $\Delta\text{ppm H4}'_{c-C1} = + 0.19$ ), quindi si può supporre un'interazione più forte tra **c-C1** e SDS che tra **o-C1** e SDS.

Inoltre il segnale di H5 (idrogeno legato all'anello tiofenico) nella forma aperta non risente della presenza degli aggregati micellari anionici, mentre per quella chiusa presenta una deschermatura notevole. Ciò può essere dovuto al fatto che la maggior delocalizzazione elettronica presente in tale forma consenta una diminuzione della densità elettronica presente su tale parte della molecola a causa delle interazioni con le cariche negative della micella (come se si trattasse di un gruppo elettron-attrattore) .

Al contrario, il segnale di H1 (metile legato all'anello tiofenico) nella forma aperta risente della presenza degli aggregati micellari anionici venendo deschermato, mentre per quella chiusa non presenta alcuna variazione in termini di chemical shift. La maggiore flessibilità della forma aperta può consentire a questa di adattarsi alla conformazione delle micelle e ciò può ripercuotersi in questa variazione del segnale di H1

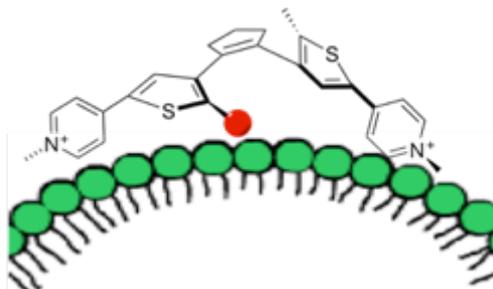


Figura 13: **o-C1** si adatta di più alla superficie della micella e H1 ne risulta shiftato

Con micelle cationiche e neutre non si notano interazioni apprezzabili solo per la forma chiusa di **C1**. Il comportamento di **C1** è quindi diverso nei confronti delle micelle neutre: **o-C1** vi interagisce maggiormente in confronto a **c-C1** in quale risulta quasi non influenzato. La maggior libertà della forma aperta può essere la causa di un'interazione più forte in quanto **o-C1** può maggiormente adattarsi alla conformazione della superficie rispetto al suo isomero chiuso.

### 3.2.4.2 Analisi DOSY dei sistemi Tensioattivi - **o-C1** / **c-C1**

Per verificare le supposizioni avanzate nel paragrafo precedente, si sono svolti i relativi esperimenti <sup>1</sup>H-NMR DOSY per le specie **o-C1**, **c-C1**, SDS, Triton X-100 e per i sistemi dei *bis*-cationi nelle due forme con i diversi tensioattivi. Si è deciso di non eseguire tale analisi per il CTAB in quanto non sono state rilevate interazioni dagli spettri 1D.

Gli spettri relativi alle analisi DOSY sono presenti in Appendice 3.

Le prove svolte sono riassunte in Tabella 5:

Prova	D <sub>o-C1</sub> (m <sup>2</sup> /s)	D <sub>c-C1</sub> (m <sup>2</sup> /s)	D <sub>SDS</sub> (m <sup>2</sup> /s)	D <sub>T X-100</sub> (m <sup>2</sup> /s)
<b>o-C1</b>	4.6 * 10 <sup>-10</sup>	X	X	X
<b>c-C1</b>	X	5.0 * 10 <sup>-10</sup>	X	X
SDS	X	X	1.0 * 10 <sup>-10</sup>	X
T X-100	X	X	X	0.8 * 10 <sup>-10</sup>
<b>o-C1</b> + SDS	0.9 * 10 <sup>-10</sup>	X	0.9 * 10 <sup>-10</sup>	X
<b>c-C1</b> + SDS	X	0.9 * 10 <sup>-10</sup>	0.9 * 10 <sup>-10</sup>	X
<b>o-C1</b> + T X-100	2.6 * 10 <sup>-10</sup>	X	X	0.8 * 10 <sup>-10</sup>
	0.8 * 10 <sup>-10</sup>			
<b>c-C1</b> + T X-100	X	4.2 * 10 <sup>-10</sup>	X	0.8 * 10 <sup>-10</sup>
		0.8 * 10 <sup>-10</sup>		

Tabella 5: Coefficienti di diffusione delle due forme di **C1** (6.5mM) e di queste in presenza di micelle di SDS (81mM) e Triton X-100 (30mM). Solvente D<sub>2</sub>O, T = 25°C

I valori per le specie libere in D<sub>2</sub>O sono in linea con quelli precedentemente rilevati in sede di analisi della diffusione per **C1** e CD. I valori per i tensioattivi in D<sub>2</sub>O alle concentrazioni utilizzati sono in accordo con quelli di letteratura.<sup>73,74</sup>

Nel caso delle micelle anioniche, risulta evidente come in loro presenza il *bis*-catione in entrambe le forme aperta e chiusa vi interagisca, e quindi il suo coefficiente di diffusione diminuisca fino al valore caratteristico delle micelle di SDS.

Nel caso di micelle neutre polari, per entrambe le forme del *bis*-catione si nota un duplice comportamento. Una parte di esso interagisce con le micelle (il suo coefficiente si allinea con quello delle micelle), mentre la restante risente della presenza delle micelle ma non ne condivide il coefficiente di diffusione. La proporzione tra queste due parti è difficilmente calcolabile, quindi in base a quanto rilevato tramite l'analisi degli spettri 1D, si può affermare che **o-C1** interagisca maggiormente di **c-C1** con le micelle di Triton X-100. Ciò è rilevabile anche dalla differenza tra i coefficiente di diffusione della parte di **C1** che rimane libera dalla micella e **C1** libero, che per **o-C1** è maggiore. Ulteriori studi sono necessari per chiarire il comportamento di **C1** in presenza di Triton X-100 che non risulta univoco.

Grazie a tali considerazioni, si è scelto di continuare per l'ultima parte dello studio del sistema tensioattivi - **C1** con il solo tensioattivo anionico SDS, che presenta un comportamento più facilmente razionalizzabile e delle nette interazioni con **C1**.

#### 3.2.4.3 *Analisi NOESY e verifica del posizionamento di o-C1 e c-C1 in presenza di SDS*

Gli spettri NOESY e TOCSY acquisiti per i sistemi **o-C1** - SDS e **c-C1** - SDS sono riportati in Appendice 4.

Dall'analisi di tali spettri, non risulta alcun *cross-peak* tra le specie di tensioattivo e di guest fotocromico. Ciò conferma ulteriormente l'ipotesi del posizionamento esterno delle molecole guest rispetto agli aggregati micellari sulla loro superficie esposta all'ambiente acquoso.

È comunque necessario precisare che l'effetto NOE è intrinsecamente un effetto molto debole, quindi una sua non rilevazione può essere anche causa di altri fattori, quali ad esempio una bassa intensità dovuta ad un processo dinamico di associazione/deassociazione troppo veloce, o a un non ottimale *setting* dei parametri in fase di preparazione dell'esperimento, ecc. Le analisi sono state ripetute variando i parametri degli strumenti ma in nessun caso si sono ottenuti picchi indicativi di una qualche interazione tra i tensioattivi e i *bis*-cationi.

### 3.2.4.4 Studio delle Proprietà Fotocromiche di C1 in presenza di SDS

In vista di un futuro utilizzo del *bis*-catione **C1** come inibitore fotomodulabile in processi catalizzati dagli stessi aggregati micellari di SDS, una fondamentale caratteristica che esso deve possedere per rendere possibile una regolazione del sistema è la capacità di interconversione tra le sue due forme in presenza del sistema *host-guest*.

Si è voluta studiare come esempio il processo di chiusura di **C1**. Una soluzione acquosa 6.0 mM di **o-C1** in presenza di SDS 90 mM è stata irraggiata con una lampada di lunghezza d'onda  $\lambda = 365$  nm e la reazione monitorata tramite analisi  $^1\text{H-NMR}$ .

Dall'analisi degli spettri ottenuti riportata in Figura 31, si è potuto osservare come la chiusura di **o-C1** in presenza di SDS avvenga con conversione del 90% in 14 minuti, mentre in assenza di SDS erano stati necessari 14 minuti per attuare lo stesso processo con una soluzione più diluita ma nello stesso ordine di grandezza in termini di concentrazione. Il processo non sembra perciò influenzato in termini di velocità dalla presenza o meno delle micelle di tensioattivo anionico, ma il dato più importante è che esso sia attuabile anche *in situ*.

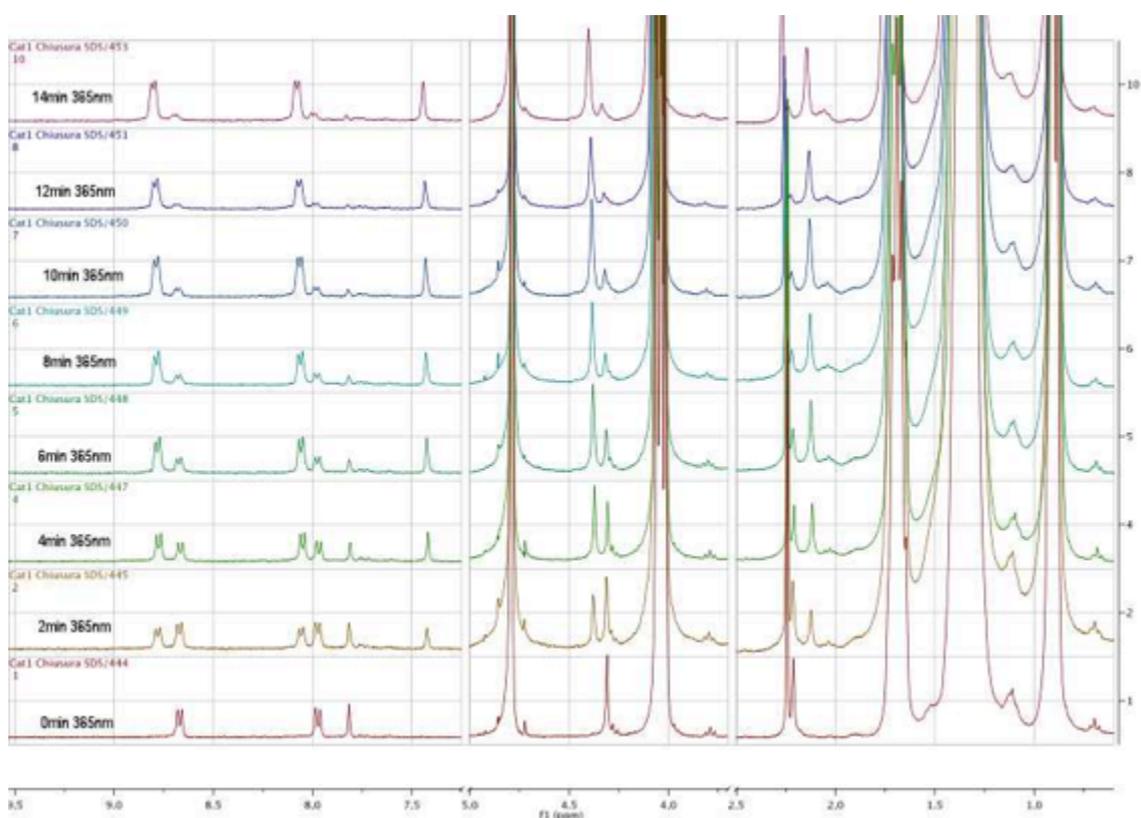


Figura 14: Spettro  $^1\text{H-NMR}$  del processo di chiusura di **o-C1** a **c-C1** in presenza di micelle anioniche di SDS.

#### 3.2.4.5 Conclusioni del sistema **o-C1**, **c-C1** e Tensioattivi

Riassumendo in breve i risultati ottenuti con il sistema **o-C1/c-C1** - tensioattivi, si è osservato come tali *guest* fotomodulabili non interagiscano con micelle di tipo cationico, mentre notevole è l'effetto che la presenza di micelle anioniche ha sui loro spettri NMR. Con micelle neutre polari il loro comportamento non è al momento chiaro, in quanto la forma aperta dell'inibitore sembra interagire più fortemente della forma chiusa, ma si osserva una ripartizione delle specie tra soluzione e micelle. Ulteriori studi sono necessari per la completa comprensione di questo caso, ad esempio aumentando la concentrazione di tensioattivo utilizzata.

Il sistema SDS - **C1** è stato ulteriormente indagato, verificando tramite analisi DOSY che in presenza di aggregati micellari di questo tensioattivo entrambi gli isomeri del *bis*-catione **C1** diffondono associati alle micelle. Gli spettri <sup>1</sup>H-NMR hanno consentito di individuare i diversi effetti che tale processo di associazione ha sulle due forme del *bis*-catione. Infine si è verificata la possibilità di fotociclizzare il *guest* fotocromico *in situ* tramite irraggiamento U.V. , completando il processo in un tempo comparabile con quello ottenuto in assenza del tensioattivo.

### 3.3 Parte 2 – Guest Fotomodulabile “C2”

Dopo aver concluso lo studio di C1, l'interesse è stato volto alla sintesi e caratterizzazione di un secondo *bis*-catione C2 che differisce dal precedente solamente per la tipologia di anello ciclopentenico “a ponte” tra le due strutture. C2, infatti, presenta nella sua struttura un anello ciclopentenico perfluorurato (“perfluoro”), mentre C1 ne reca uno peridrogenato (“peridro”).<sup>2</sup>

Le differenze di densità elettronica della porzione ciclopentenica centrale nei fotocromi peridro e perfluoro è riportato avere un lieve effetto sui massimi di assorbimento degli spettri U.V. - visibile e sulle rese quantiche di ciclizzazione che sono per entrambi sicuramente elevate. Sebbene la sintesi dei peridro-DTE sia generalmente più semplice e decorra con rese maggiori, consentendo di ottenerne quantità maggiori, il loro punto debole è rappresentato dalla minor stabilità termica e minor resistenza alla fatica fotochimica se confrontati con gli analoghi perfluorurati. Molti studi hanno portato alla conclusione che ad oggi i perfluoro-DTE siano i migliori candidati per l'utilizzo in dispositivi per la memorizzazione di dati grazie alla loro maggiore resistenza alla fatica e stabilità termica.<sup>75</sup>

Tali caratteristiche sono fondamentali anche dal punto di vista della regolazione di sistemi catalitici supramolecolari come oggetto del presente lavoro di tesi. La stabilità termica del fotocromo regolante il sistema è un requisito fondamentale per consentire una sua esistenza per tempi prolungati nella forma desiderata e la resistenza alla fatica nel compiere numerosi cicli di chiusura/apertura è di cruciale importanza per avere un efficace sistema fotomodulabile.

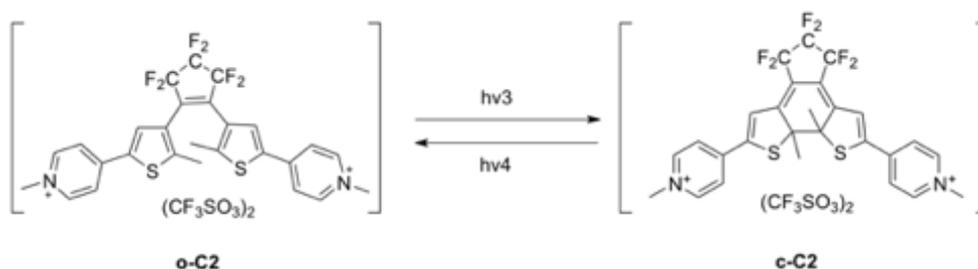
Inoltre, la differente struttura del ponte ciclopentenico potrebbe comportare delle differenze nei sistemi *bis*-catione/CD e *bis*-catione/tensioattivi, a causa della minore densità elettronica della parte centrale della molecola in presenza dell'anello perfluorociclopentenico, che si può riflettere in un diverso legame con queste strutture supramolecolari.

---

<sup>2</sup> La normale nomenclatura utilizzata in letteratura per tali composti utilizza i prefissi “peridro” e “perfluoro” con la sola valenza di differenziare i due tipi di composti in base alla tipologia della porzione “a ponte”, in quanto il resto della molecola è sempre costituita da gruppi CH<sub>x</sub>

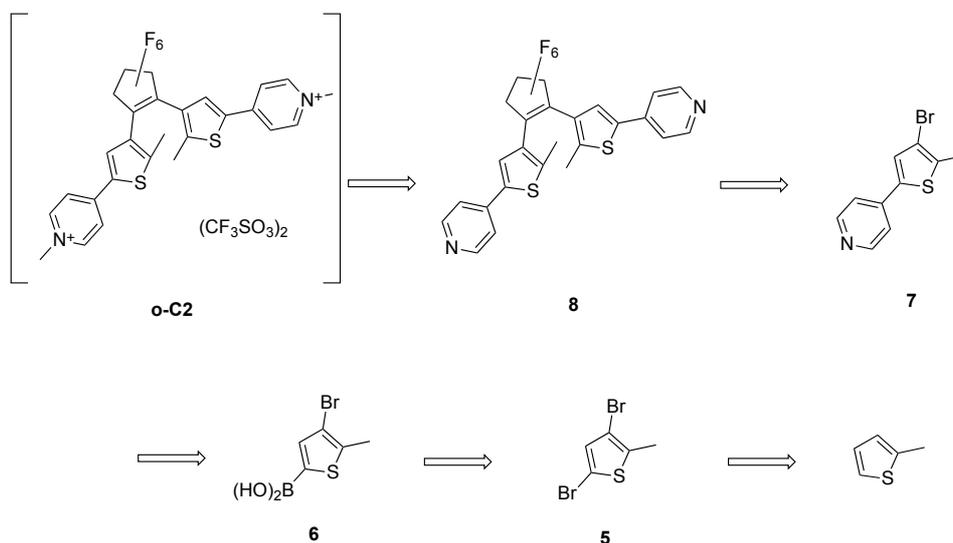
### 3.3.1 Sintesi di C2

Il secondo *bis*-catione sintetizzato (open-C2) è presentato in Schema 34:



Schema 34: Strutture dei due isomeri di C2

La sua sintesi coinvolge numerosi steps sintetici. Lo Schema 35 riporta l'approccio retrosintetico utilizzato.

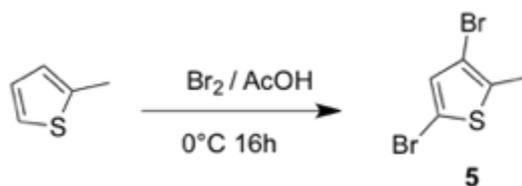


Schema 35: Retrosintesi di **o-C2**

Il primo passaggio della sintesi consiste nella bromurazione in posizione 3 e 5 del 2-metilthiofene. Successivamente il più reattivo dei due atomi di Br (posizione  $\alpha$  rispetto all'atomo di S) ha subito uno scambio alogeno/metallo, seguito da *quench* con borato e successiva idrolisi ad acido boronico. Quest'ultimo è stato utilizzato in una reazione di coupling secondo Suzuki con una bromo piridina a dare il rispettivo piridin-tiofene. L'atomo di bromo in posizione 3 nell'anello tiofenico di quest'ultimo è stato utilizzato come sito reattivo per uno scambio alogeno/metallo, seguito da coupling con octafluorociclopentene a fornire il *bis*-piridil diteniletene. La metilazione delle piridine di quest'ultima specie ha fornito il *bis*-catione desiderato nella sua forma aperta (**o-C2**) sotto forma di sale triflato.

### Sintesi di 3,5-dibromo-2-metiltiofene (**5**)

Le posizioni più reattive dell'anello tiofenico per la reazione di sostituzione elettrofila aromatica sono quelle in  $\alpha$  all'atomo di S (posizioni 2 e 5). Per il 2-metiltiofene, che è il reagente di partenza per l'intera sintesi di **o-C2**, la posizione 5 è disponibile per tale reazione, e lo è anche la posizione 3 la quale è attivata dalla presenza del gruppo elettron-donatore metile in posizione 2. La di-bromurazione dell'anello tiofenico può essere realizzata aggiungendo a freddo ed al riparo dalla luce (per evitare l'inizio di bromurazioni radicaliche indesiderate) una miscela di bromo/acido acetico ad una soluzione di 2-metiltiofene in acido acetico come riportato in letteratura.<sup>76,77</sup> Al termine della bromurazione, la reazione è fermata per aggiunta di acqua, la miscela neutralizzata con sodio carbonato, estratta con etere etilico, le fasi organiche anidificate ed il solvente rimosso. Il prodotto è isolato per distillazione sottovuoto come un liquido dal colore giallo pallido. (Schema 36)



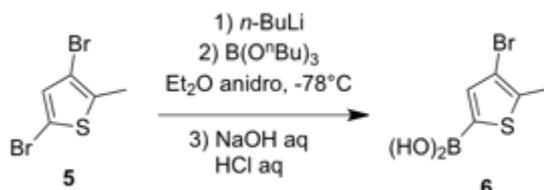
Schema 36: Sintesi di 3,5-dibromo-2-metiltiofene

Dopo aver lentamente aggiunto una soluzione di bromo (2.3 eq) in acido acetico ad una di 2-metiltiofene (1 eq) in acido acetico e aver lasciato la miscela in agitazione a 0 °C per 16 ore, si è raggiunta una conversione quantitativa del 2-metiltiofene. La miscela di reazione è stata neutralizzata, estratta con etere etilico, le fasi organiche anidificate ed il solvente rimosso a pressione ridotta ottenendo il prodotto desiderato come olio giallo. Questo è stato purificato per distillazione a pressione ridotta (50 °C, 0.693 mbar) isolando il prodotto come olio giallo pallido con resa pari all'80%. La natura di **5** è stata confermata tramite analisi <sup>1</sup>H-NMR essendo i dati in accordo con quelli riportati in letteratura.<sup>77</sup>

### Sintesi di acido 3-bromo-2-metil-5-thienil boronico (**6**)

Lo step sintetico successivo è consistito in una reazione eseguita in due passaggi per trasformare il dibromotiofene **5** nell'acido boronico **6**. Nel primo passaggio, l'atomo di Br in posizione  $\alpha$  rispetto all'atomo di S ha subito uno scambio alogeno/metallo. Il litio-tiofen derivato è stato trasformato per aggiunta di tri-*n*-butil borato nell'estere borato

corrispondente, quindi sottoposto a *workup* basico e successivamente acido a dare **6**. (Schema 37)

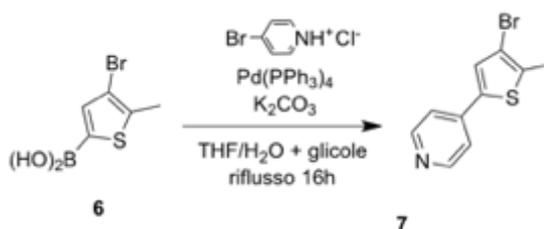


Schema 37: Sintesi di acido 3-bromo-2-metil-5-thienil boronico

Seguendo la metodica di letteratura, ad una soluzione di **5** (1 eq) in etere etilico è stata aggiunto goccia a goccia BuLi (1 eq) a  $-78^\circ C$ . Dopo 30 minuti alla stessa temperatura è stato aggiunto tri-*n*-butil borato (1.1 eq) in un'unica porzione e la miscela fatta rinvenire a temperatura ambiente, quindi agitata per 15 minuti. Il tiofen-borato ottenuto è stato idrolizzato ed estratto per aggiunta di una soluzione acquosa di NaOH (4%), quindi la fase acquosa contenente il prodotto in forma ionica è stata trattata con HCl (4%) fino a completa precipitazione dell'acido boronico come solido giallo. Questo è infine stato filtrato ed essiccato, ottenendo **6** con resa pari all'88%. La natura di **6** è stata confermata tramite analisi  $^1H$ -NMR e  $^{13}C$ -NMR, essendo i dati in accordo con quelli riportati in letteratura.<sup>77</sup>

#### Sintesi di 3-bromo-2-metil-5-(4-piridil)tiofene (**7**)

Il bromo-piridin-tiofene **7** è stato ottenuto dall'acido boronico **6** per coupling di Suzuki con un derivato della 4-bromopiridina (Schema 38).



Schema 38: Sintesi di 3-bromo-2-metil-5-(4-piridil)tiofene

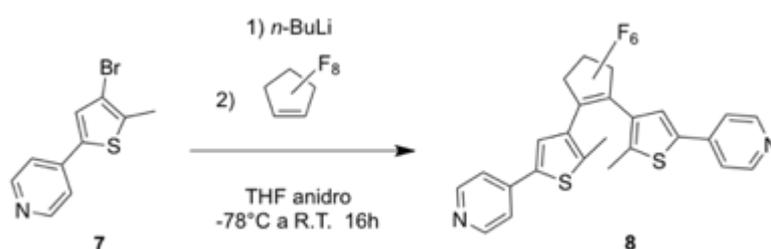
Seguendo la metodica di letteratura, ad una soluzione in THF/H<sub>2</sub>O di K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9 eq), 4-bromopiridina idrocloruro (1 eq), Pd(0) tetrakis-trifenilfosfina (2% mol) e glicol etilenico a  $70^\circ C$ , è stata lentamente aggiunta una soluzione di **6** (1 eq) in THF.<sup>78</sup> Dopo 16 ore alla stessa temperatura e verifica tramite  $^1H$ -NMR della completa conversione dell'acido boronico

di partenza, la miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente ed estratta con etere etilico. Le fasi organiche riunite sono state anidificate, filtrate ed il solvente rimosso a pressione ridotta. Il prodotto solido è stato purificato tramite cromatografia flash su colonna di silice usando una miscela di etere di petrolio/etil acetato (3:1) + 1% trietilammina come eluente, isolando il prodotto **7** come solido giallo/marroncino con resa pari all'82%. La natura di **7** è stata confermata tramite analisi  $^1\text{H-NMR}$  e  $^{13}\text{C-NMR}$ , essendo i dati in accordo con quelli riportati in letteratura.<sup>78</sup>

*Sintesi di 1,2-bis(2'-metil-5'-pirid-4''-il)tien-3'-il)perfluorociclopentene (8)*

Per la sintesi di questo composto ditieniletene precursore di **o-C2** si è adottata una reazione di sostituzione dell'octafluorociclopentene con il derivato tiofenico, a differenza della sintesi di **o-C1** in cui la porzione che costituisce il ponte è stata legata tramite una acilazione e una successiva condensazione di McMurry. Nella reazione in esame, che formalmente è una sostituzione, il bromo-piridin-tiofene **7** sintetizzato nello stadio precedente viene dapprima sottoposto ad uno scambio alogeno/metallo, quindi la specie litiata reagisce con octafluorociclopentene attraverso un meccanismo di addizione/eliminazione a dare il ditieniletene **8** caratterizzato dal ponte perfluorurato. L'alta volatilità (b.p. = 26-28°C) dell'octafluorociclopentene può portare a basse rese della reazione. Al fine di evitare la perdita di tale reagente e per evitare reazioni indesiderate, la reazione va eseguita in solventi come etere etilico o THF anidri a basse temperature (-78 °C). È noto inoltre che tale tipo di reazione proceda con basse rese nel caso di reagenti tiofenici recanti sostituenti elettron attrattori, come nel caso in esame in cui è presente una *p*-piridina.<sup>79,80,81</sup>

Una parte quindi di **7** è stata impiegata in questo step sintetico, eseguito seguendo come una procedura a due stadi nota in letteratura<sup>37</sup>, come da Schema 39:



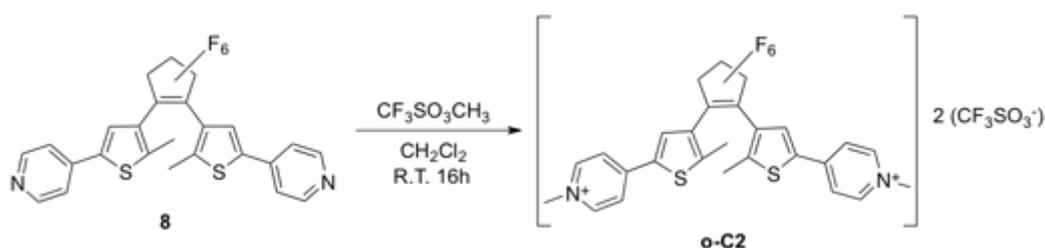
Schema 39: Sintesi di 1,2-bis(2'-metil-5'-pirid-4''-il)tien-3'-il)perfluorociclopentene

La prima parte della sintesi consiste nella preparazione della specie tiofenica litiata a partire dal bromo-tiofene **7**, facendo reagire una soluzione di questo composto (1 eq) in THF con BuLi (1 eq) a -78 °C. Alla specie litiata ottenuta viene aggiunta, alla stessa temperatura, una soluzione in THF di octafluorociclopentene (0.5 eq), quindi la miscela fatta reagire per 16 ore al riparo dalla luce. Dopo aggiunta di una soluzione acquosa di HCl, il solvente organico è stato evaporato e la fase acquosa neutralizzata con una soluzione satura di NaHCO<sub>3</sub>, quindi il prodotto estratto con diclorometano. La fase organica è stata anidrificata, filtrata, e il solvente rimosso a pressione ridotta. Il prodotto solido verde è stato purificato tramite cromatografia flash su colonna di allumina basica usando una miscela di diclorometano/etil acetato (4:1) come eluente e proteggendo la colonna dalla luce, isolando il prodotto **8** come solido marrone con resa pari al 30%. La natura di **8** è stata confermata tramite analisi <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, <sup>19</sup>F-NMR e ESI-MS, essendo i dati in accordo con quelli riportati in letteratura.<sup>37</sup>

Da tale passaggio della sintesi, i composti **8** e **o-C1** sono dei ditienileteni fotosensibili, quindi è necessario prestare attenzione nei passaggi sintetici a non esporre tali composti alla luce ambientale per evitare loro isomerizzazione causata dalla componente U.V.

*Sintesi di bis(2'-metil-5'-(N-metilpirid-4''-il)-tien-3'-il)perfluorociclopentene bis(trifluorometansolfonato) (o-C2)*

Questo step finale della sintesi di **o-C2** consiste nella metilazione degli azoti piridinici del ditienilene **8**, seguendo una nota procedura di letteratura come da Schema 40.<sup>37</sup>



Schema 40: Sintesi di **o-C2**

La bis-piridina **8** (1 eq) ottenuta nel passaggio sintetico precedente è stata solubilizzata in diclorometano e fatta reagire con un eccesso di metil triflato (3 eq) aggiunto goccia a goccia. Durante l'aggiunta la soluzione è passata da colore marrone a rosso e si è notata la formazione di un solido bianco. Dopo 16 ore, l'eccesso di metilante è stato allontanato sottovuoto con trappola, quindi la sospensione filtrata e il prodotto solido lavato con diclorometano. Si ottiene **o-C2** come solido bianco (70%), il quale è stato caratterizzato tramite analisi  $^1\text{H-NMR}$  e ESI-MS e i dati ottenuti sono in accordo con quelli presenti in letteratura.<sup>77</sup> Non sono stati necessari ulteriori processi di purificazione.

### 3.3.2 Comportamento Fotocromico di C2

La capacità di C2 di essere convertito tra le due forme aperta e chiusa tramite irraggiamento e le diverse proprietà spettroscopiche ed elettroniche delle due differenti forme sono state studiate tramite spettroscopia U.V.-VIS e  $^1\text{H-NMR}$ .

La Figura 32 riporta lo spettro U.V.-VIS di una soluzione  $4 \cdot 10^{-5}$  M del *bis*-catione **o-C2** in  $\text{H}_2\text{O}$ , sottoposto ad irraggiamento U.V. a 365 nm. La forma aperta del *bis*-catione C2 viene isomerizzata a dare la forma chiusa tramite il processo di fotociclizzazione elettrociclica.

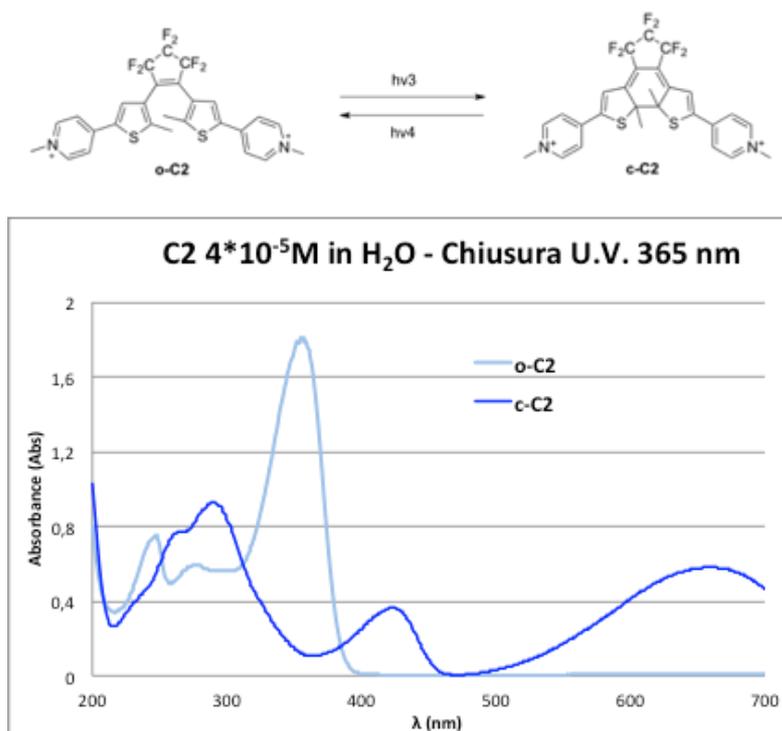


Figura 15: Spettro U.V. del processo di chiusura di **o-C2** a **c-C2**, schematizzato in alto

Lo spettro di **o-C2** presenta un massimo di assorbimento a  $\lambda_{\text{max, o-C2}} = 356$  nm con  $\epsilon_{\text{max}}^{356} = 43482 \text{ cm}^2 \cdot \text{M}^{-1}$ . Irraggiamento di questo isomero a 365 nm (in cui **o-C2** ha  $\epsilon^{365} = 37240 \text{ cm}^2 \cdot \text{M}^{-1}$ ) in soli 30 secondi consente di raggiungere lo stato fotostazionario relativo al processo di chiusura fotoindotto. Nella zona dello spettro relativa alla zona del visibile, si ha la comparsa di un nuovo massimo attribuibile all'isomero chiuso **c-C2** a  $\lambda_{\text{max, c-C2}} = 660$  nm con  $\epsilon_{\text{max}}^{660} = 14020 \text{ cm}^2 \cdot \text{M}^{-1}$  e di un secondo massimo relativo a  $\lambda = 424$  nm. Sono presenti due punti isosbastici a  $\lambda = 313$  nm e 385 nm che confermano la conversione tra le due specie. I dati sono in accordo con quelli di letteratura.<sup>82,83,84</sup>

Il cambiamento cromatico conseguente alla chiusura è notevole, in quanto l'assorbimento di **o-C2** nell'U.V. lo rende un solido bianco, le cui soluzioni sono trasparenti mentre **c-C2** e le sue soluzioni acquose sono fortemente colorate di blu scuro a causa dell'intenso assorbimento intorno a 660 nm come mostrato in Figura 33.



Figura 33: Soluzioni in  $D_2O$   $10^{-3}$  M di **o-C2** (sx) e **c-C2** (dx)

Confrontando questa con la stessa prova eseguita per C1, si nota come la chiusura avvenga circa cinque volte più rapidamente, pur essendo i coefficienti di estinzione molare dei due fotocromi comparabili alla lunghezza d'onda di irraggiamento (circa  $35000 \text{ L} / (\text{mol} \cdot \text{cm})$ ). Essendo però la soluzione di C2 con la quale è stato eseguito lo studio U.V. quattro volte più concentrata di quella utilizzata per la prova di C1, si può dedurre che il rapporto tra le due velocità di chiusura sia maggiore di cinque.

L'irraggiamento per mezzo di una lampada a luce rossa (circa  $\lambda \cong 700 \text{ nm}$ ) nella regione in cui la forma chiusa assorbe, ha permesso di riconvertire **c-C2** in **o-C2** (Figura 34). Tale prova è solo stata eseguita al fine di presentare qualitativamente la capacità di riapertura del fotocromo, garantendo la fondamentale caratteristica dell'alternanza dei due isomeri sotto diversi stimoli luminosi.

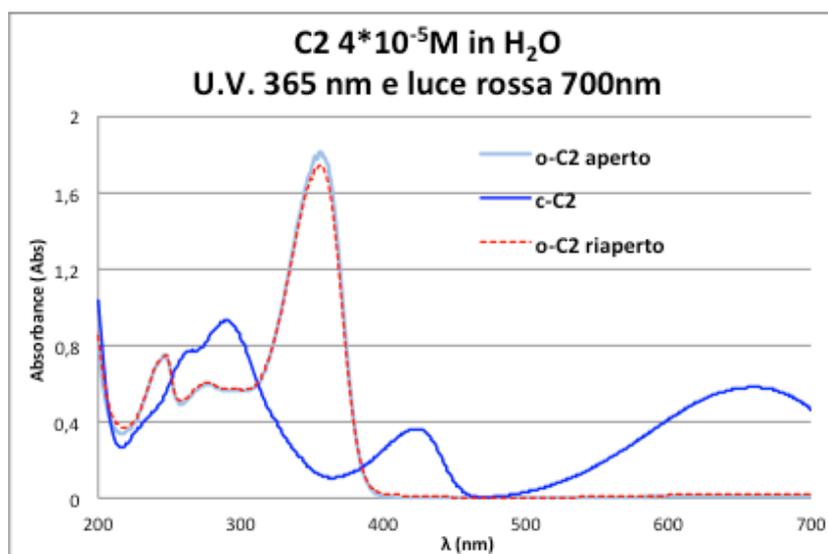


Figura 34: Spettro U.V. del processo di chiusura e riapertura di C2.

La Figura 35 riporta lo spettro  $^1\text{H-NMR}$  di una soluzione  $2.3 \cdot 10^{-3}$  M del *bis*-catione **o-C2** in  $\text{D}_2\text{O}$ , sottoposto ad irraggiamento U.V. a  $\lambda = 365$  nm.

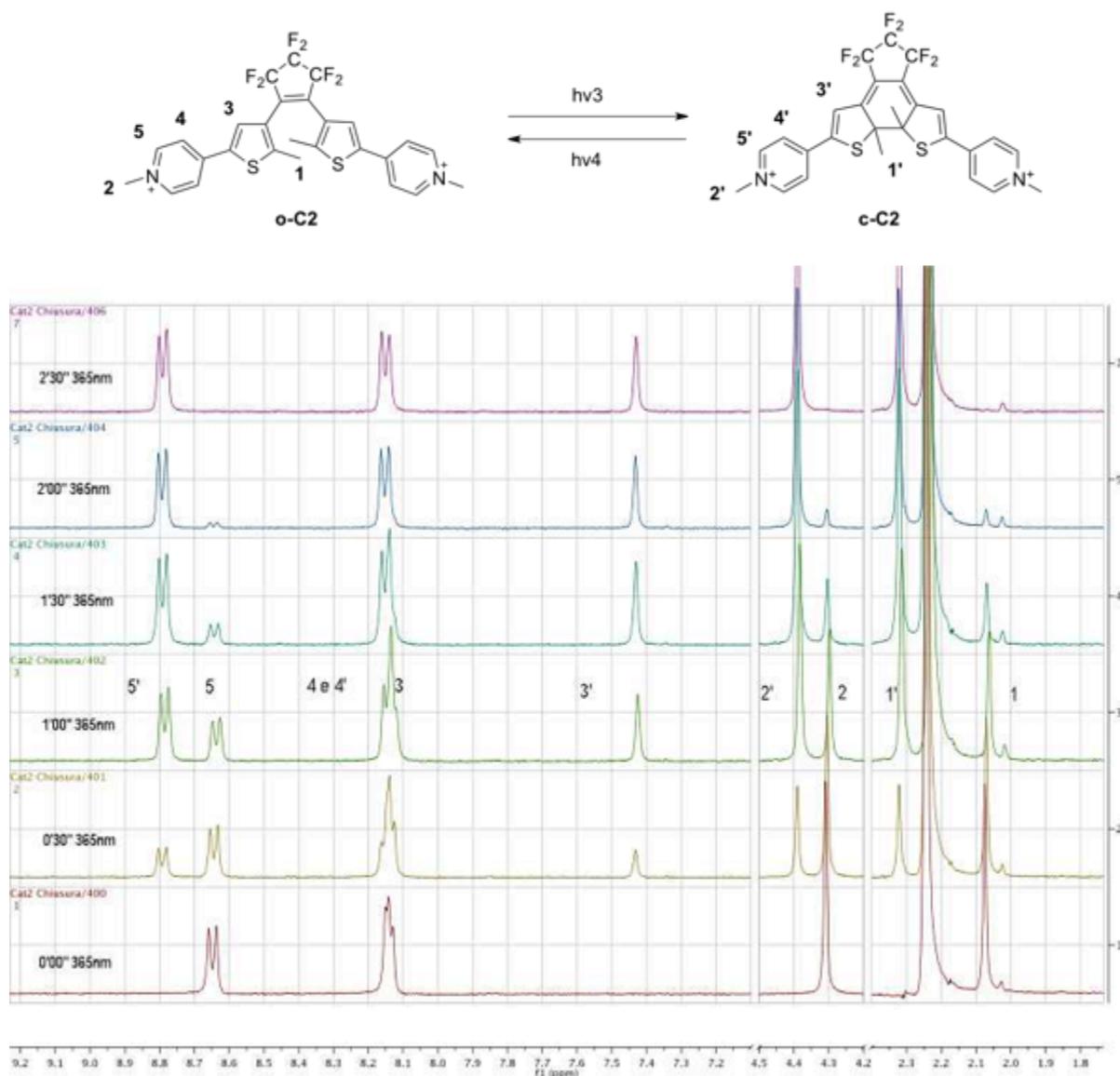
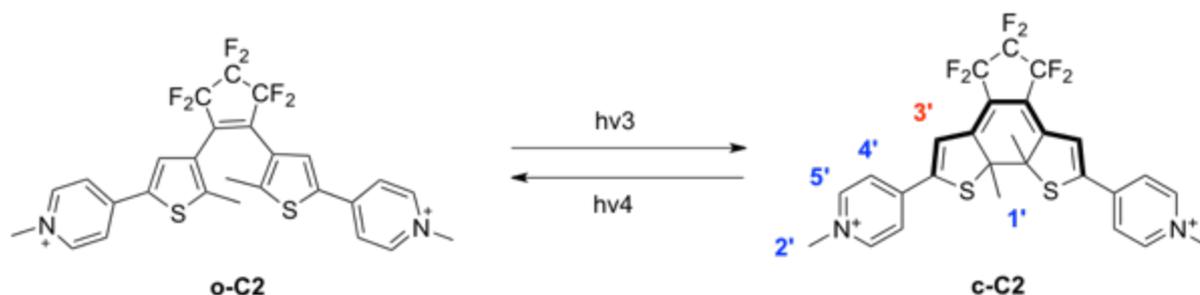


Figura 35: Spettro  $^1\text{H-NMR}$  del processo di chiusura di **o-C2** a **c-C2**. In alto, numerazione utilizzata.

Da tale spettro si può notare facilmente come dopo soli 2'30" tutto **o-C2** sia stato convertito in **c-C2**. La chiusura di anello ha effetto sui chemical shift dei protoni presenti nella molecola: H3 viene shiftato a campi più alti mentre H1, H2, H4, H5 a campi più bassi. Ciò denota una maggiore densità elettronica presente nella parte centrale della molecola nella forma chiusa rispetto alla forma aperta, successivamente al processo di ciclizzazione (Schema 41).



Schema 41: Effetto della chiusura di C2 sui chemical shift dei segnali dei protoni: in rosso i segnali schermati successivamente al fenomeno di chiusura, in blu quelli deschermati. Si noti come anche per C2 le porzioni estremali del fotocromo si impoveriscano di densità di elettronica a favore della porzione centrale.

Inoltre il fenomeno di ciclizzazione procede in maniera quantitativa come noto accadere per i ditienileteni con gruppi elettronattrattori sui residui tiofenici in quanto la resa quantica di fotociclizzazione viene incrementata dalla presenza di tali funzionalità.

Confrontando questa chiusura con la stessa prova eseguita per C1, si nota come anche la chiusura a concentrazioni mM avvenga circa 5.5 volte più rapidamente per C2 (2'30'') che per C1 (14').

Non sono state indagate le caratteristiche di stabilità di **c-C2** nei confronti della riapertura per via termica. Come accennato in precedenza, è noto che i perfluoro-DTE siano molto più stabili dei relativi peridro-analoghi, ed essendo **c-C1** già notevolmente stabile (stabile a temperatura ambiente, riapertura dopo 6 ore a 80 °C), si è concluso che **c-C2** sia stabile anche se sottoposto a riscaldamento prolungato, come infatti noto in letteratura.<sup>67</sup>

Conseguentemente a tali studi preliminari sul fenomeno di fotociclizzazione e fotoriapertura di **C2**, si può affermare che questo secondo *bis*-catione sintetizzato si presenti come un fotointerruttore ancora migliore di C1, in quanto:

- le bande di assorbimento delle due specie sono molto intense e ben distinte (chiusura e riapertura avvengono per irraggiamento a diverse lunghezze d'onda ben distinte) Inoltre, a differenza di C1, la forma chiusa non assorbe alla lunghezza d'onda di chiusura;
- può essere velocemente e quantitativamente alternato nelle due forme (C2 5.5 volte più rapido di C1);
- la forma chiusa ha una notevole stabilità termica.

Presentandosi **C2** come un ottimo interruttore fotomodulabile, si sono successivamente indagate le sue interazioni con sistemi *host* supramolecolari catalitici come CD e tensioattivi al fine di utilizzarlo come inibitore fotoregolabile di possibili reazioni mediate cataliticamente da tali *host* supramolecolari in acqua.

### 3.3.3 $\beta$ -CD e C2 come Sistema Supramolecolare Host - Guest

La valutazione delle interazioni supramolecolari tra il *bis*-catione fotomodulabile **C2** e  $\beta$ -CD in mezzo acquoso hanno compreso: 1) studio delle interazioni supramolecolari tra i due, 2) determinazione della stechiometria di complessazione, 3) determinazione delle costanti di associazione relative al processo di complessazione e 4) studio del processo di chiusura in presenza del complesso H-G. Lo studio è stato condotto sia per **o-C2** che per **c-C2**.

#### 3.3.3.1 Studio delle Interazioni Host - Guest tra $\beta$ -CD e C2

La presenza di interazioni supramolecolari tra C2 e la CD sono state valutate tramite  $^1\text{H-NMR}$  in quanto la formazione di addotti *host-guest* influenza le risonanze dei protoni di entrambe le specie come conseguenza di un intorno differente a seguito della complessazione. Rispetto al *bis*-catione studiato nella prima parte, C2 non presenta idrogeni nella parte a ponte quindi le informazioni ricavabili direttamente per C2 sono minori. Quando il comportamento degli altri segnali è però in accordo con quanto rilevato per C1, si può supporre che le due molecole si comportino in maniera simile.

Per aggiunta di  $\beta$ -CD ad una soluzione acquosa di **o-C2** si è notato come i segnali del *bis*-catione risultino influenzati dalla presenza dell'*host*. Si è inoltre verificato uno scambio tra le specie libere e legate più rapido della scala dei tempi NMR mostrando segnali di entrambi le specie shiftati rispetto ai valori originari. Analizzando più in dettaglio i singoli segnali dei protoni di **o-C2**, H4 della piridina e H1 del metile legato al tiofene risultano deschermati mentre il protone del tiofene (H3) risulta schermato rispetto ai valori osservati per il *bis*-catione libero in soluzione acquosa. Queste variazioni di chemical shift

suggeriscono che anche per **C2** l'anello tiofenico si posizioni all'interno della cavità della CD, e quindi il relativo protone risenta di un ambiente più elettron-ricco, mentre gli altri protoni citati si trovino vicino al bordo superiore ed inferiore della CD e risultino deschermati a causa della vicinanza con i gruppi ossidrilici (Figura 36).

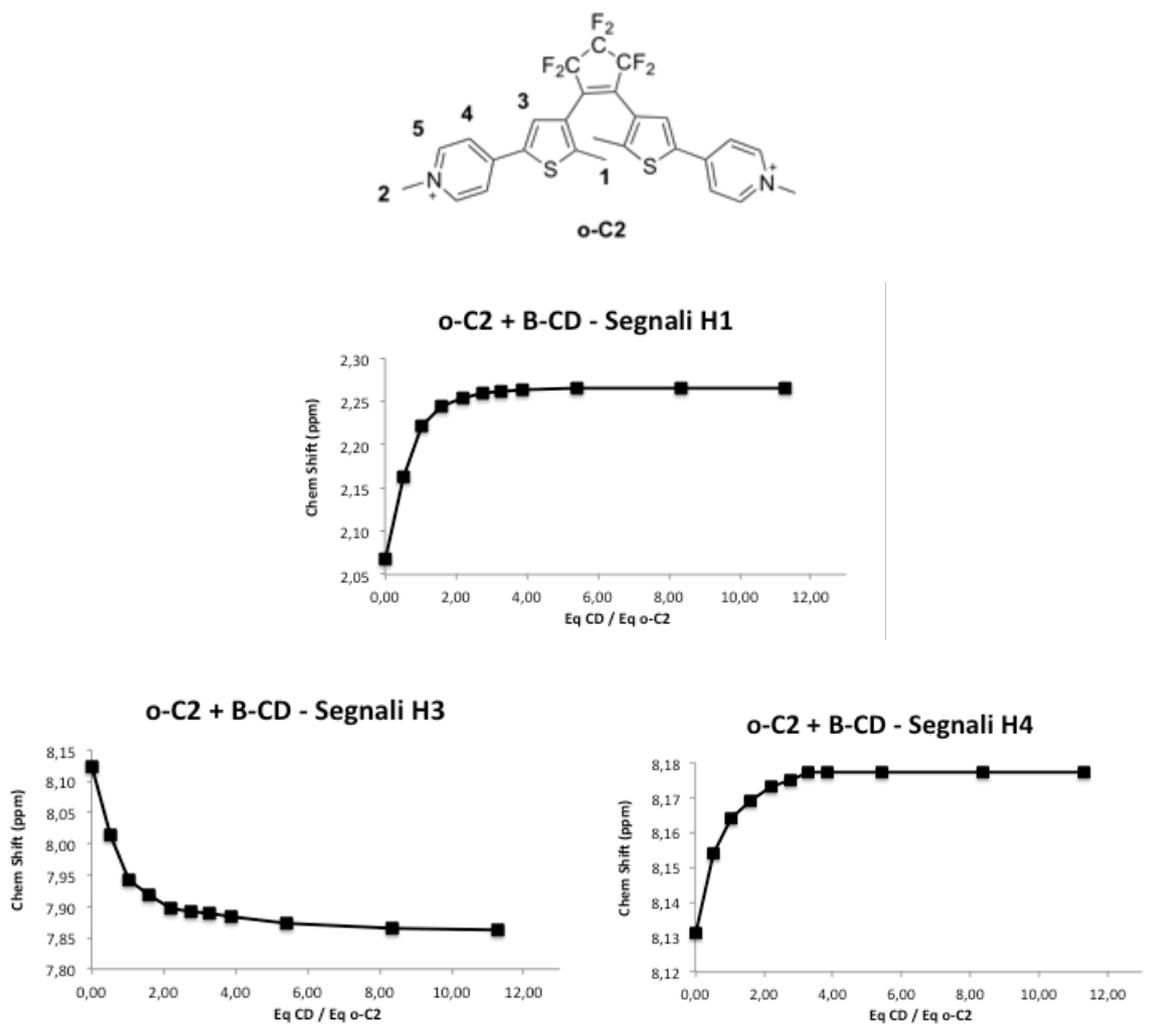


Figura 36: Variazioni di chemical shift di alcuni segnali di **o-C2** (rappresentato in alto) durante la titolazione con  $\beta$ -CD

Ripetendo la stessa procedura per **c-C2**, si è osservato anche in questo caso uno scambio tra le specie libere e legate più rapido della scala dei tempi NMR. Analizzando più in dettaglio i singoli segnali dei protoni, i segnali hanno lo stesso andamento assunto nel caso di **o-C2**.

Analizzando le diverse differenze dei chemical shift, degni di nota sono H1', H3' e H4', relativi rispettivamente ai protoni dei metili legati al tiofene, ai protoni tiofenici e ai protoni in meta nell'anello piridinico.

H3 risulta ugualmente schermato per **o-C2** che per **c-C2**, e ciò indica una sua presenza all'interno della cavità della CD in entrambi i casi. H1, invece, viene maggiormente deschermato nel caso della forma aperta, mentre H4 viene maggiormente deschermato nel caso della forma chiusa. Imputando tale deschermatura all'interazione con gli OH superficiali dei bordi delle aperture della CD, ciò suggerisce che **o-C2** sia legato meno in profondità rispetto a **c-C2**, a differenza di quanto succedeva per C1 (Figura 37). L'impossibilità di rilevare le variazioni di chemical shift della porzione centrale tramite <sup>1</sup>H-NMR non consente ulteriori verifiche.

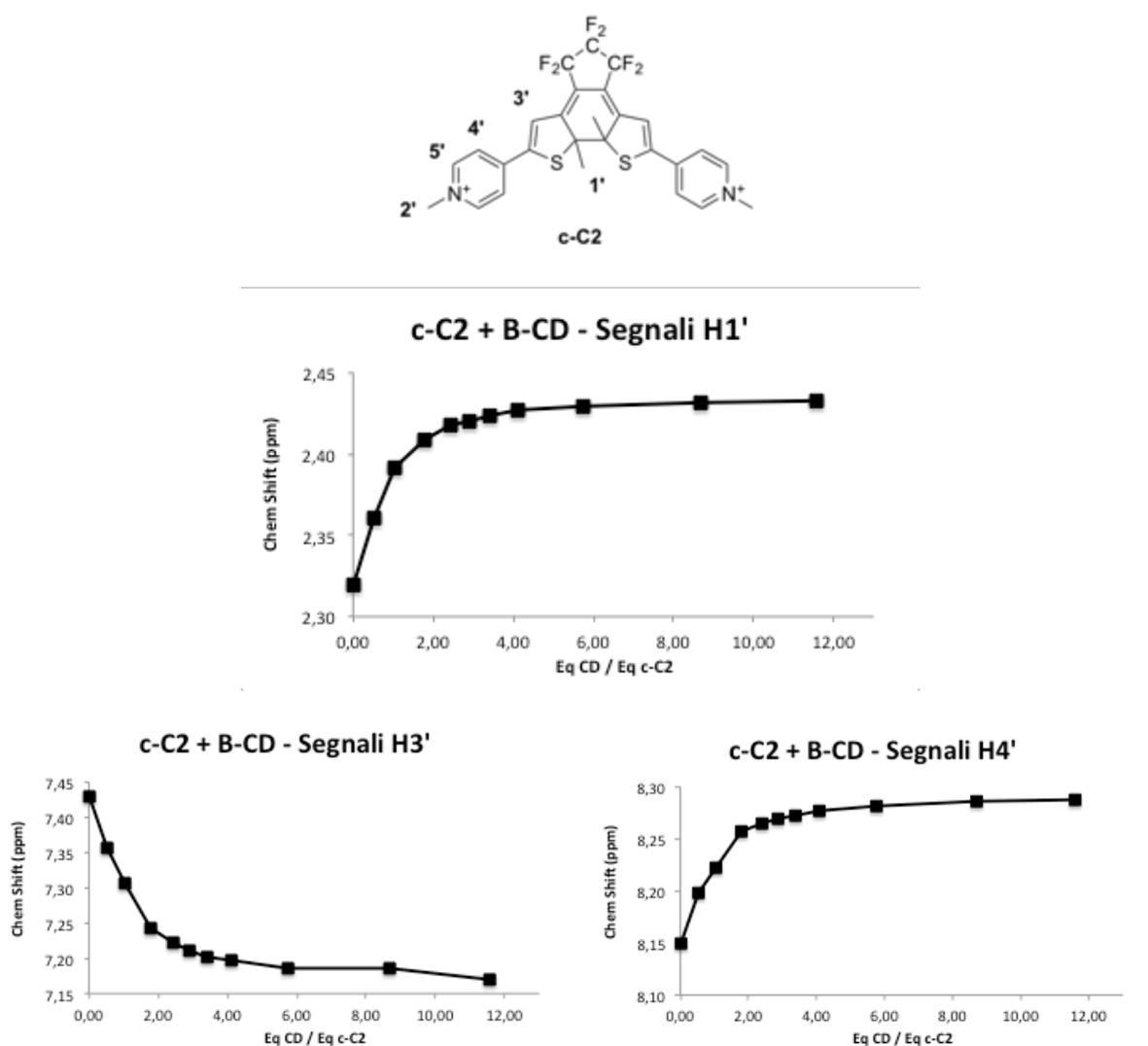
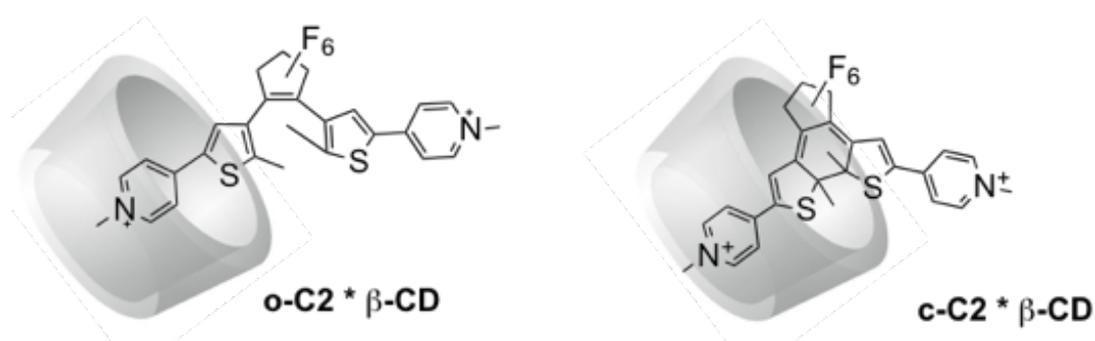


Figura 37: Variazioni di chemical shift di alcuni segnali di **c-C2** (rappresentato in alto) durante la titolazione con  $\beta$ -CD

La causa di tale maggiore penetrazione all'interno della  $\beta$ -CD può essere dovuta alla presenza degli atomi di F nel ponte ciclopentenico, che rendono tale porzione della molecola di C2 più elettrone-povera rispetto a C1. In particolare, il processo di chiusura di C2 sposta densità elettronica dai gruppi piridinici verso la parte centrale della molecola, consentendo una maggiore interazione delle porzioni periferiche della molecola con la cavità della CD nel caso dell'isomero chiuso, nonostante l'ingombro sterico in questo caso sia maggiore. Per C2 sembrano prevalere gli effetti elettronici nei confronti di quelli sterici, a differenza del caso di C1.

In Schema 42 sono rappresentate schematicamente le due situazioni di complessazione con diverso posizionamento delle specie *host* e *guest* in presenza della forma aperta o chiusa del *guest bis-cationico* risultanti dalle considerazioni precedenti.



Schema 42: Posizionamento di o-C2, c-C2 e  $\beta$ -CD

L'analisi tramite  $^1\text{H-NMR}$  DOSY di diverse soluzioni in  $\text{D}_2\text{O}$  di o-C2 e c-C2 ( $7.0 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ ) in presenza o meno di  $\beta$ -CD ( $7.0 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ ), ha consentito di verificare una variazione dei coefficienti di diffusione (D) delle due specie, che in presenza della CD si allineano con i valori di quest'ultima, evidenziando ancora una volta la formazione di un addotto (Tabella 6). (Gli spettri relativi sono riportati in Appendice 5)

Prova	D o-C2 (m <sup>2</sup> /s)	D c-C2 (m <sup>2</sup> /s)	D β-CD (m <sup>2</sup> /s)
o-C2	4.8 * 10 <sup>-10</sup>	X	X
c-C2	X	4.7 * 10 <sup>-10</sup>	X
o-C2 + β-CD	3.0 * 10 <sup>-10</sup>	X	3.0 * 10 <sup>-10</sup>
c-C2 + β-CD	X	3.0 * 10 <sup>-10</sup>	3.0 * 10 <sup>-10</sup>
β-CD	X	X	3.3 * 10 <sup>-10</sup>

Tabella 6: Coefficienti di diffusione delle specie *host*, *guest* e di soluzioni di *host* e *guest*. T = 25°C, D<sub>2</sub>O. In presenza della CD si forma l'addotto tra essa ed entrambe le forme di C2 e i valori del bis-catione si allineano con quelli della CD.

### 3.3.3.2 Determinazione della Stechiometria di Complessazione tra o-C2, c-C2 e β-CD

Il passaggio successivo per comprendere ancora più chiaramente le interazioni *host-guest* tra la β-CD e le due forme di C2 è la determinazione della stechiometria di complessazione. Si è deciso di eseguire tale analisi tramite un Job's Plot in modalità analoghe a quelle adottate per C1 (Figura 38).



Figura 38: Job's Plot per o-C2 e c-C2 in presenza di β-CD. Entrambe le curve presentano un massimo a X = 0,5, suggerendo una stechiometria di complessazione tra β-CD e C2 di 1:1 in entrambi i casi.

I Job's Plot dei due isomeri di **C2** presentano massimi a valori di X abbastanza simili e possono essere entrambi approssimati a 0.5, cui corrisponde una stechiometria di complessazione 1:1 tra il *bis*-catione e la CD. Ciò è in accordo con le ipotesi avanzate nel paragrafo precedente relative al posizionamento reciproco delle due specie a seguito della complessazione.

Il valore dell'ordinata relativo al massimo in un Job's Plot è proporzionale alla concentrazione dell'addotto *host-guest*, quindi per **C2** dal grafico risulta chiaramente che la concentrazione dell'addotto tra la CD e la forma aperta del *bis*-catione **o-C2** è circa 4 volte maggiore rispetto a quella in presenza della forma chiusa. In altre parole, il legame tra  $\beta$ -CD e **o-C2** è più forte di quello tra  $\beta$ -CD e **c-C2**, nonostante il suo posizionamento avvenga meno in profondità.

Infine, gli stessi valori di ordinata dei massimi sono indicativi del rapporto tra le costanti di legame  $K_{\text{o-C2}*\beta\text{-CD}}$  e  $K_{\text{c-C2}*\beta\text{-CD}}$ . Da questa considerazione, si attende da ulteriori analisi tramite titolazioni un valore di circa 4 come  $K_{\text{o-C2}*\beta\text{-CD}} / K_{\text{c-C2}*\beta\text{-CD}}$ .

### 3.3.3.3 Determinazione delle Costanti di Legame tra **o-C2**, **c-C2** e $\beta$ -CD

Esperimenti di titolazione sono stati eseguiti aggiungendo aliquote successive di  $\beta$ -CD a una soluzione acquosa  $2.3 \cdot 10^{-3}$  M di **o-C2**. L'aggiunta di CD è stata effettuata fino a quando il chemical shift all' $^1\text{H-NMR}$  per il sistema *host-guest* non è rimasto costante. Anche per **C2** il segnale dei protoni H1 dei metili legati all'anello tiofenico sono stati scelti come segnale di riferimento, in virtù della loro sensibilità all'aggiunta di CD. Una regressione non lineare ha consentito di determinare un valore per la costante di legame  $K_{\text{o-C2}*\beta\text{-CD}}$  pari a  $6140 \pm 1050 \text{ M}^{-1}$ . Uno studio analogo è stato svolto per **c-C2**, determinando un valore di  $K_{\text{c-C2}*\beta\text{-CD}}$  pari a  $1770 \pm 196 \text{ M}^{-1}$ .<sup>3</sup>

---

<sup>3</sup> Per il calcolo delle costanti di associazione si ringrazia il Dott. Claudio Santo

Il grafico riassuntivo delle due prove in cui si riporta la variazione del chemical shift al variare della concentrazione di  $\beta$ -CD è presentato in Figura 39.

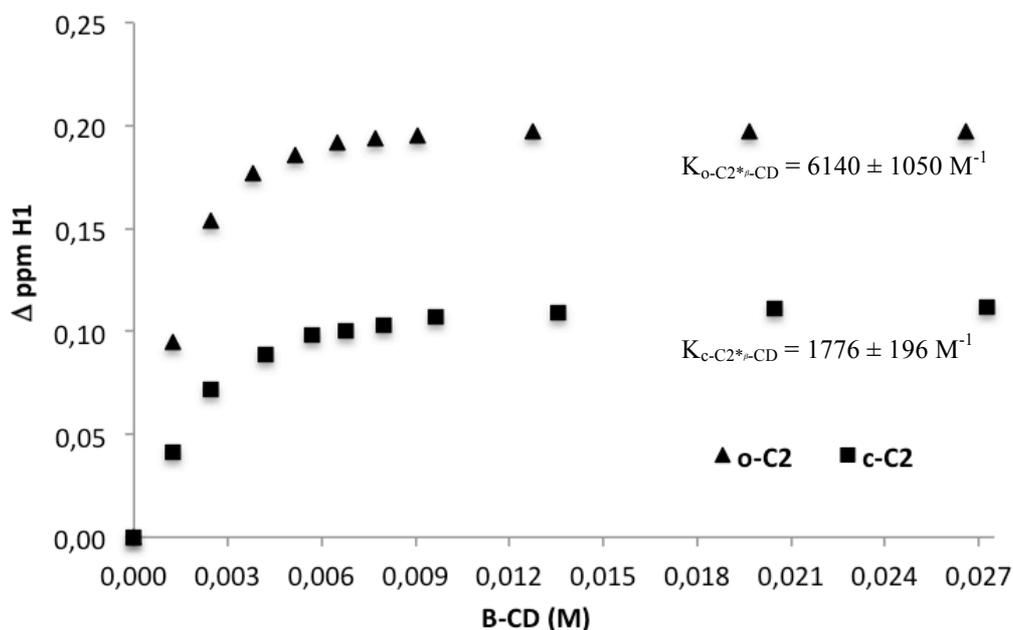


Figura 39: Titolazione di **o-C2** e **c-C2** con  $\beta$ -CD in  $D_2O$  per la determinazione delle costanti di legame degli addotti H-G.

Confrontando questi valori calcolati con quelli relativi al primo *bis*-cationsi si nota che nel caso di C2 il legame sia all'incirca un ordine di grandezza più forte per **o-C2** e circa il doppio per **c-C2**. I composti perfluorurati sono generalmente scarsamente solubili in solventi organici apolari e insolubili in solventi organici polari e in acqua a causa della bassa polarizzabilità dei forti legami C-F e dell'elevata elettronegatività del F. Si può quindi dedurre che un composto contenente una porzione fluorurata sia più insolubile del suo analogo idrogenato in acqua e che sia maggiormente stabilizzato in un intorno più apolare quale la cavità della CD. Da ciò consegue l'aumento di entrambe le costanti nel caso di C2 rispetto a C1.

Inoltre, la differenza tra costanti relative alle due situazioni di complessazione è di 3.5, quindi notevolmente maggiore del caso di C1 (1.4). Questo risultato consente di pensare a C2 come un migliore inibitore fotocromico per la maggiore differenza di affinità del *guest* nei confronti del sito catalitico dell'*host*.

Dall'analisi degli spettri effettuati per costruire il Job's Plot, si può notare anche l'influenza dei due *guest* sui segnali della CD seguendo l'andamento degli idrogeni in posizione H3''.

Analizzando il chemical shift di H3'' al crescere del rapporto (G/H) si nota come nel caso di **o-C2** ci sia un netto spostamento del segnale (schermato da 3.98 a 3.88) a causa della presenza del *guest* in forma aperta. Per **o-C2** si è notata una notevole variazione di chemical shift di H1 (relativo ai metili legati all'anello tiofenico) per aggiunta di CD. Queste due osservazioni portano a pensare che ci sia una forte interazione tra i tali gruppi metilici e i gruppi posizionati sul bordo dell'apertura più ampia della CD nel caso della forma aperta più fortemente legata alla CD. In presenza di **c-C2**, invece, la variazione di chemical shift di H3'' è minore (da 3.98 a 3.94), confermando le minori interazioni tra il bordo della CD e il fotocromo e una minor forza nella formazione dell'addotto con tale forma del *guest* fotocromico.

Nel corso degli esperimenti di titolazioni di **c-C2**, inoltre, non si è rilevato il leggero sdoppiamento di alcuni segnali dei protoni della molecola successivamente alla prima aggiunta di  $\beta$ -CD come nel caso di **c-C1**, ma solo un allargamento dei picchi corrispondenti. Il fenomeno della formazione dei diastereoisomeri è anche in questo caso possibile in modo analogo a quanto osservato per C1 ma probabilmente meno evidenziabile negli spettri  $^1\text{H-NMR}$ .

#### 3.3.3.4 Studio delle Proprietà Fotocromiche di C2 in presenza della CD

In vista di un futuro utilizzo del *bis*-catione **C2** come inibitore fotoregolabile in processi catalizzati dalla CD stessa, una fondamentale caratteristica che esso deve possedere per rendere possibile una regolazione del sistema è la capacità di interconversione tra le sue due forme in presenza del sistema *host-guest* costituito da C2 e  $\beta$ -CD.

Si è voluta studiare come esempio il processo di chiusura di C2. Una soluzione acquosa di 2,3 mM di **o-C2** in presenza della stessa concentrazione di  $\beta$ -CD è stata irradiata con una lampada di lunghezza d'onda  $\lambda = 365$  nm e la reazione monitorata tramite  $^1\text{H-NMR}$ .

Dall'analisi degli spettri ottenuti riportata in Figura 41, si è potuto osservare come la chiusura di **o-C2** in presenza della CD avvenga con conversione completa in 2', mentre in assenza della CD sono necessari 2'30" per attuare lo stesso processo.

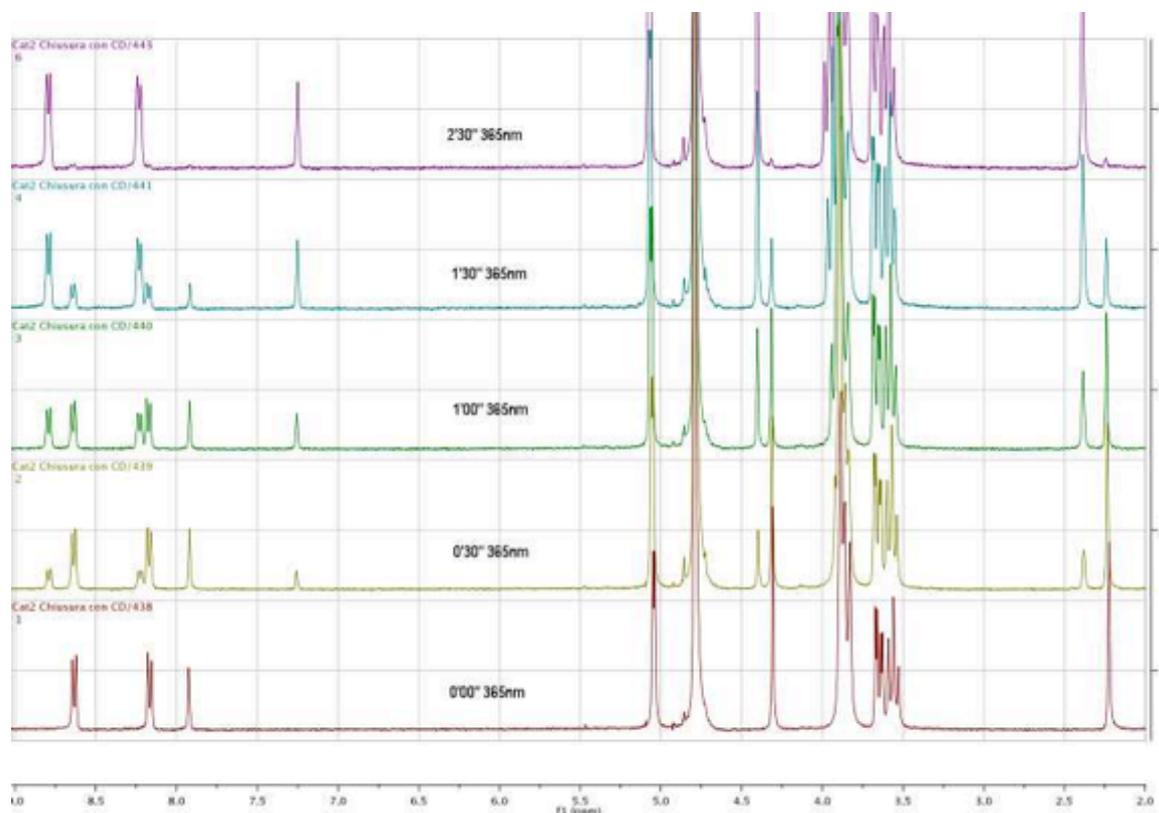


Figura 16: Spettro <sup>1</sup>H-NMR del processo di chiusura di **o-C1** a **c-C1** in presenza di  $\beta$ -CD.

Per C2, quindi, la chiusura, che in assenza di CD avviene già con una notevole velocità, viene solo leggermente incrementata dalla presenza della CD. Il fatto che la forma chiusa sia relativamente meno affine alla cavità della CD rispetto a quella aperta (come verificato dal rapporto tra le costanti di complessazione) può spiegare un incremento minore di quanto atteso sulla base di quanto osservato per C1. Da ciò si deduce che il fattore importante per un decorso più rapido del processo di ciclizzazione non sia solamente una forte affinità del *guest* nei confronti dell'*host* (che per C2 è maggiore di C1), ma anche una relativa buona affinità del prodotto di fotociclizzazione nei confronti dell'ambiente in cui questo si trova a seguito della reazione fotochimica rispetto al suo reagente. Inoltre il fatto che per C2 la forma aperta penetri meno in profondità nella cavità della CD rispetto alla forma chiusa, può suggerire una minor induzione spaziale della stessa.

### 3.3.3.5 Analisi NOESY e TOCSY dei sistemi **o-C2** / **c-C2** - CD

Gli spettri NOESY e TOCSY acquisiti per i sistemi **o-C2** / CD e **c-C2** / CD sono riportati in Appendice 6 .

Dall'analisi dello spettro in cui è presente l'isomero aperto del fotocromo, si notano due interessanti *cross-peak*. Nel primo sono interessati il segnale relativo all'idrogeno tiofenico H3 del bispiridinio **o-C2** e uno sei segnali della CD intorno a 3.85 ppm. In accordo con quanto precedentemente affermato, tra i possibili idrogeni della CD, quelli che potenzialmente possono dare effetto N.O.E. con il protone H3 di **o-C2** all'interno della cavità sono quelli in posizione H5'', che si trovano all'interno della CD. Il secondo interessa il segnale relativo ai protoni del metile legato al tiofene H1 di **o-C2** e H3'' della CD che sono i protoni dei gruppi ossidrilici superficiali con i quali il fotocromo interagisce. Questa è un'ulteriore prova della formazione dell'addotto.

Per l'isomero chiuso di C2 non si notano *cross-peak*. Ciò può essere conseguenza della minor forza con cui avviene la complessazione e della differente conformazione spaziale che **c-C2** assume all'interno della CD.

### 3.3.3.6 Conclusioni del sistema **o-C2**, **c-C2** e CD

Riassumendo in breve i risultati ottenuti con il sistema **o-C2**, **c-C2** e CD, si è verificata l'inclusione dei due *guest* all'interno della cavità della CD, nella quale l'isomero chiuso entra più profondamente dell'altro grazie al maggior carattere elettrone-povero dei residui piridinici conseguenti alla chiusura e alla presenza del ponte perfluorurato. La stechiometria di complessazione è risultata essere 1:1 anche per C2, e la formazione dell'addotto verificata anche tramite l'analisi dei coefficienti di diffusione delle specie. Le costanti di legame per il processo di complessazione sono state misurate nei valori di  $K_{o-C2*\beta-CD}$  di  $6140 \pm 1050 M^{-1}$  e  $K_{c-C2*\beta-CD}$  pari a  $1770 \pm 196 M^{-1}$ . Le costanti sono più elevate di quelle ricavate per C1 e in particolare la loro differenza è maggiore, consentendo di ipotizzare un miglior utilizzo di C2 come inibitore nei confronti del sito attivo della CD rispetto a C1. Infine, il processo di fotoisomerizzazione da **o-C2** a **c-C2** risulta lievemente velocizzato in presenza della CD.

### 3.3.4 Tensioattivi e C2 come Sistema Supramolecolare Host - Guest

La valutazione delle interazioni supramolecolari tra il *bis*-catione fotomodulabile **C2** e diversi tensioattivi in mezzo acquoso hanno compreso: 1) studio delle interazioni supramolecolari tra i due partner, 2) analisi DOSY per la verifica di tali interazioni. Lo studio è stato condotto sia per **o-C2** che per **c-C2**. Infine 3) è stato svolto uno studio del processo di chiusura di **o-C1** in presenza di SDS.

#### 3.3.4.1 Studio delle Interazioni Host - Guest tra Tensioattivi e C2

La presenza di interazioni supramolecolari tra il secondo catione *bis*-piridinio e i tensioattivi in esame sono state valutate tramite  $^1\text{H-NMR}$ , in quanto anche in questo caso la formazione di addotti *host-guest* influenza le risonanze dei segnali di entrambe le specie come conseguenza di un intorno differente a seguito delle interazioni instauratesi.

Per aggiunta di tensioattivi ( $10^*$  [CMC] per SDS e  $100^*$  [CMC] per Triton X-100) a soluzioni acquose  $6.5 \cdot 10^{-3}$  M di **o-C2** si è notato come i segnali del *bis*-catione risultino influenzati dalla presenza degli aggregati micellari. Non sono stati eseguiti gli spettri per il tensioattivo cationico CTABr in quanto non sono attese interazioni nel caso di **C2** come verificato per **C1** in precedenza. In Figura 41 vengono presentati tali spettri, insieme a quello della specie **o-C2** in  $\text{D}_2\text{O}$ .

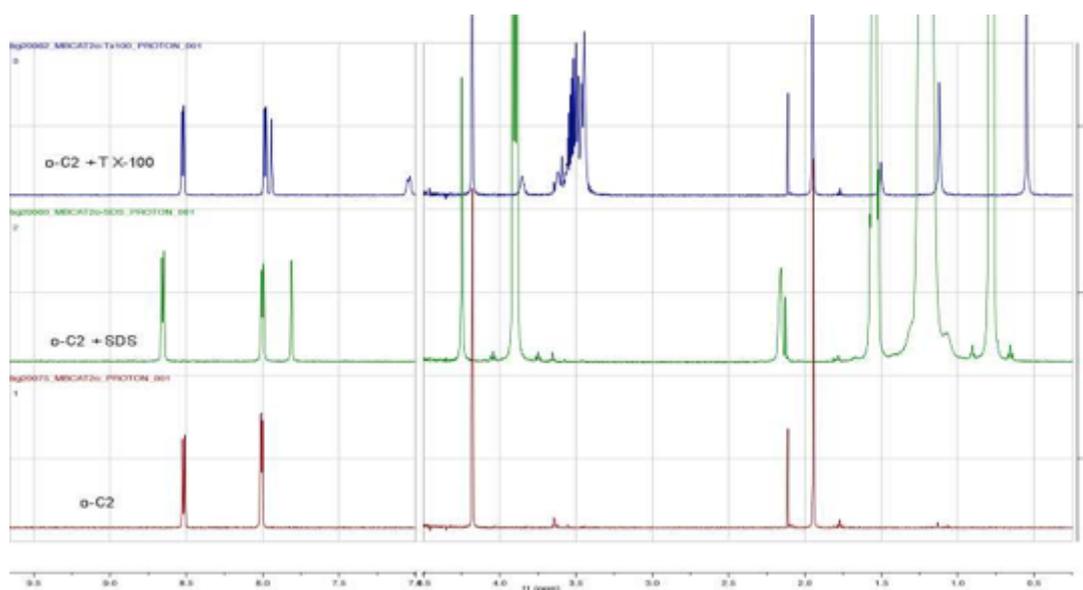


Figura 41: Spettri  $^1\text{H-NMR}$  di **o-C2** (6.5mM) libero e in presenza di micelle di SDS (81mM) o Triton X-100 (30mM). Solvente  $\text{D}_2\text{O}$ , T = 25°C

Analizzando i singoli comportamenti in relazione al diverso tensioattivo, si può notare come:

- la presenza di micelle anioniche ha un effetto notevole: tutti i segnali del *bis*-catione risultano deschermati dalla presenza degli aggregati micellari ad esclusione di H3 che viene schermato;
- la presenza di micelle neutre polari ha un debole effetto su tutti i segnali del *bis*-catione che subiscono solo deboli variazioni.

Ciò è in linea con quanto atteso, in quanto i *bis*-cationi sono supposti avere maggiori interazioni con le micelle di tipo anionico. In particolare le porzioni della molecola più vicine alle cariche positive della molecola *guest* sono quelle che subiscono un maggiore effetto e ciò suggerisce che siano quelle più a contatto con la superficie della micella. Con il tensioattivo neutro polare invece non si notano apprezzabili interazioni, a differenza di C1.

Lo stesso set di esperimenti è stato ripetuto per **c-C2**, ottenendo gli spettri presentati in Figura 42:

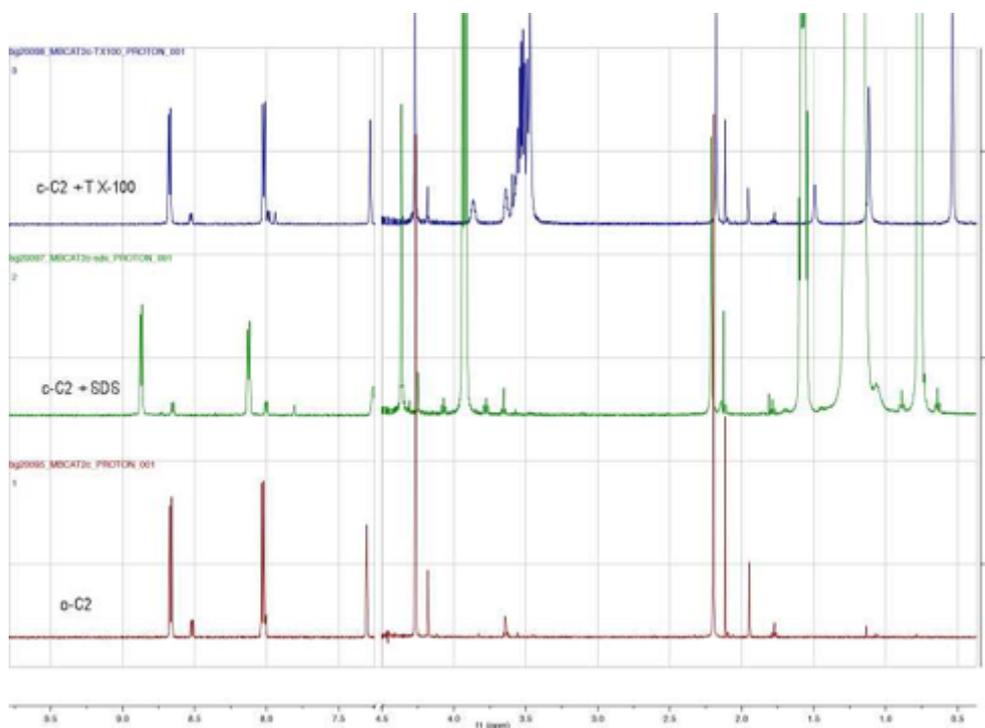


Figura 42: Spettri  $^1\text{H-NMR}$  di **c-C2** (6.5mM) libero e in presenza di micelle di SDS (81mM) o Triton X-100 (30mM). Solvente  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $T = 25^\circ\text{C}$

Analizzando i singoli comportamenti in relazione al diverso tensioattivo, si nota che:

- la presenza di micelle anioniche ha un effetto notevole: tutti i segnali del *bis-catione* risultano deschermati dalla presenza degli aggregati micellari ad esclusione di H3' che viene schermato;
- la presenza di micelle neutre polari ha un debole effetto su tutti i segnali del *bis-catione* che subiscono solo deboli variazioni.

Anche con **c-C2** le micelle anioniche sono l'aggregato molecolare con il quale il *bis-catione* presenta maggiori interazioni, mentre quelle neutre polari non vi interagiscono in maniera apprezzabile.

In particolare, confrontando **o-C2** e **c-C2** con SDS, le variazioni di chemical shift sono maggiori per **c-C2** che per **o-C2** per i segnali relativi ad H2 e H5 delle piridine, (ad esempio  $\Delta \text{ ppm H5}_{(o-C2)} = + 0.14$  ,  $\Delta \text{ ppm H5}'_{(c-C2)} = + 0.21$ ), suggerendo un'interazione più forte tra tale parte della molecola in **c-C2** e SDS che tra **o-C2** e SDS.

Il segnale di H3 (idrogeno legato all'anello tiofenico) nella forma aperta viene molto schermato dalla presenza degli aggregati micellari anionici, mentre per quella chiusa presenta una schermatura minore. La differenza tra l'entità della schermatura può essere imputata, parallelamente a quanto proposto per C1, al fatto che la maggior delocalizzazione elettronica presente nella forma chiusa consenta una diminuzione della densità elettronica presente sulla parte tiofenica della molecola a causa delle interazioni con le cariche negative della micella (come se fosse un gruppo elettron-attrattore).

Il segnale di H1 (idrogeni del metile legato all'anello tiofenico), al contrario, nella forma aperta risente della presenza degli aggregati micellari anionici venendo deschermato e il segnale allargato, mentre per quella chiusa non presenta alcuna variazione in termini di chemical shift ne di forma (parallelamente a quanto rilevato per C1). La maggiore flessibilità della forma aperta può consentire anche C2 in forma aperta di adattarsi alla conformazione delle micelle e ciò può ripercuotersi in questa variazione del segnale di H1 (Figura 31).

### 3.3.4.2 Analisi DOSY dei sistemi Tensioattivi - **o-C2** / **c-C2**

Per verificare le supposizioni avanzate nel paragrafo precedente, si sono svolti i relativi esperimenti <sup>1</sup>H-NMR DOSY per le specie **o-C2**, **c-C2**, SDS, Triton X-100 e per i sistemi dei *bis*-cationi nelle due forme con i tensioattivi. Si è deciso di non eseguire tale analisi per il CTABr. Gli spettri relativi alle analisi DOSY sono presenti in Appendice 7.

Le prove svolte sono riassunte in Tabella 7:

<b>Prova</b>	<b>D<sub>o-C2</sub> (m<sup>2</sup>/s)</b>	<b>D<sub>c-C2</sub> (m<sup>2</sup>/s)</b>	<b>D<sub>SDS</sub> (m<sup>2</sup>/s)</b>	<b>D<sub>T X-100</sub> (m<sup>2</sup>/s)</b>
<b>o-C2</b>	4.8 * 10 <sup>-10</sup>	X	X	X
<b>c-C2</b>	X	4.7 * 10 <sup>-10</sup>	X	X
SDS	X	X	1.0 * 10 <sup>-10</sup>	X
T X-100	X	X	x	0.8 * 10 <sup>-10</sup>
<b>o-C2 + SDS</b>	0.9 * 10 <sup>-10</sup>	X	0.9 * 10 <sup>-10</sup>	X
<b>c-C2 + SDS</b>	X	0.9 * 10 <sup>-10</sup>	0.9 * 10 <sup>-10</sup>	X
<b>o-C2 + T X-100</b>	4.0 10 <sup>-10</sup>	X	X	0.8 * 10 <sup>-10</sup>
<b>c-C2 + T X-100</b>	X	4.2 * 10 <sup>-10</sup>	X	0.8 * 10 <sup>-10</sup>

Tabella 7 : Coefficienti di diffusione delle due forme di **C2** (6.5mM) e di queste in presenza di micelle di SDS (81mM) e Triton X-100 (30mM). Solvente D<sub>2</sub>O, T = 25°C

I valori per le specie libere in D<sub>2</sub>O sono in linea con quelli precedentemente rilevati in sede di analisi della diffusione per **C2** e CD.

Nel caso delle micelle anioniche, risulta evidente come in presenza delle micelle il *bis*-catione in entrambe le forme aperta e chiusa vi interagisca, e quindi il suo coefficiente di diffusione vari fino al valore caratteristico delle micelle di SDS.

Nel caso delle micelle neutre polari, per entrambe le forme del *bis*-catione si nota come sia **C2** quanto le micelle di Triton X-100 mantengano i propri valori di coefficiente di diffusione, denotando che non sussista alcuna interazione tra di esse.

Grazie a tali considerazioni, si è scelto di continuare per l'ultima parte dello studio del sistema tensioattivi / **C2** con il solo tensioattivo anionico SDS.

#### 3.3.4.3 *Analisi NOESY e verifica del posizionamento di o-C2 e c-C2 in presenza di SDS*

Per questioni di tempo gli spettri NOESY di C2 in presenza di SDS devono ad oggi essere ancora eseguiti. È comunque atteso un suo posizionamento in entrambe le forme all'esterno della superficie micellare come verificato per entrambe le forme isomeriche di C1 in base alla loro prevalente caratteristica ionica.

#### 3.3.4.4 *Studio delle Proprietà Fotocromiche di C2 in presenza di SDS*

In vista di un futuro utilizzo del *bis*-catione C2 come inibitore fotomodulabile in processi catalizzati dagli stessi aggregati micellari di SDS, una fondamentale caratteristica che esso deve possedere per rendere possibile una regolazione del sistema è la capacità di interconversione tra le sue due forme in presenza del sistema *host-guest*.

Si è voluta studiare come esempio il processo di chiusura di C2. Una soluzione acquosa 6.0 mM di o-C2 in presenza di SDS 90 mM è stata irraggiata con una lampada di lunghezza d'onda  $\lambda = 365$  nm e la reazione monitorata tramite analisi  $^1\text{H-NMR}$ .

Dall'analisi degli spettri ottenuti riportata in Figura 43, si è potuto osservare come la chiusura di o-C2 in presenza di SDS avvenga con conversione del 90% in 3'30", mentre in assenza di SDS erano stati necessari 2'30" minuti per attuare lo stesso processo con una soluzione tre volte più diluita. Il processo non sembra perciò particolarmente influenzato in termini di velocità dalla presenza o meno delle micelle di tensioattivo anionico, ma il dato più importante è che esso sia attuabile anche *in situ*.

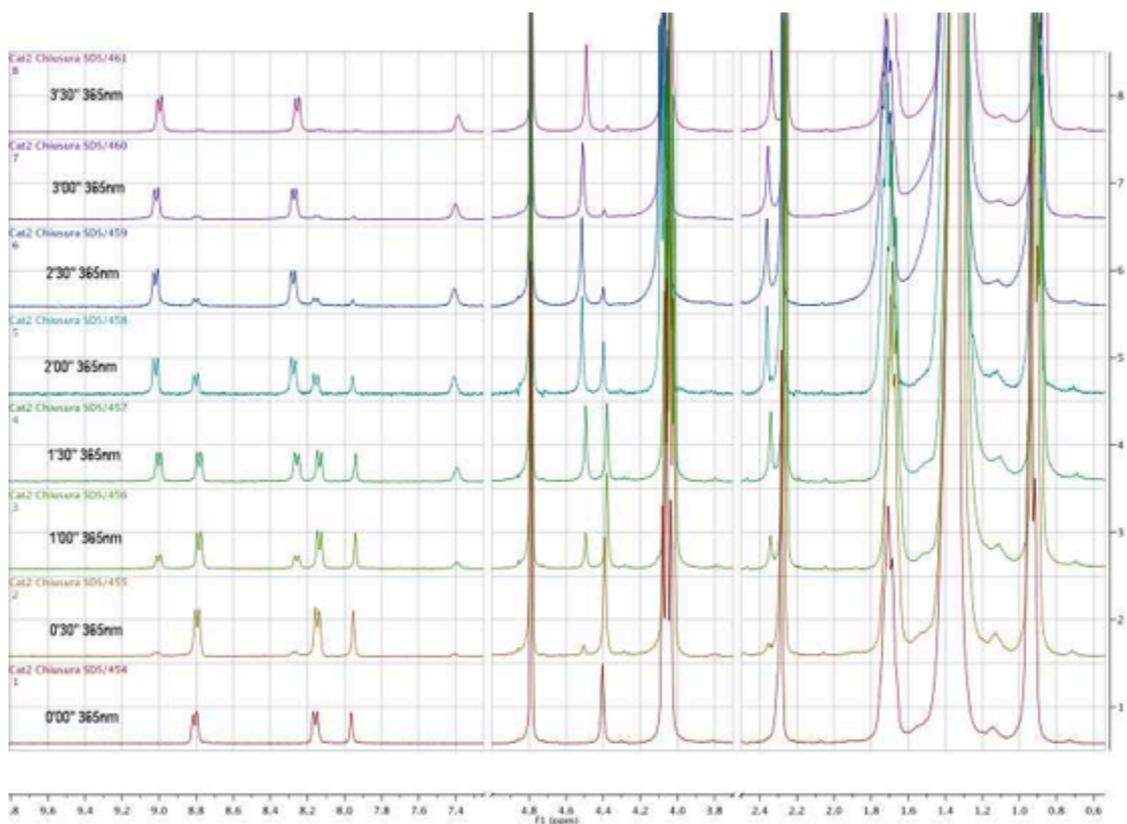


Figura 43: Spettro <sup>1</sup>H-NMR del processo di chiusura di **o-C2** a **c-C2** in presenza di micelle anioniche di SDS.

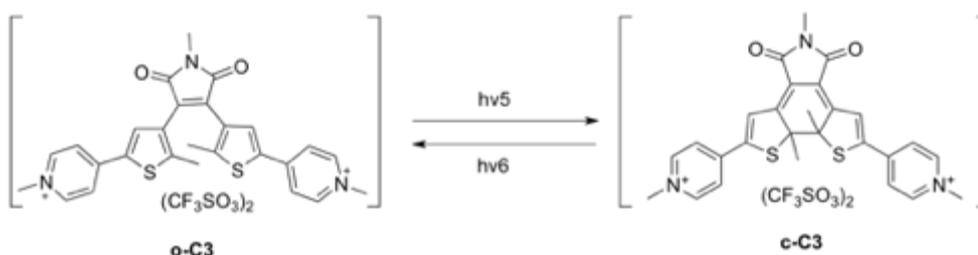
### 3.3.4.5 Conclusioni del sistema **o-C2**, **c-C2** e Tensioattivi

Riassumendo in breve i risultati ottenuti con il sistema **o-C2/c-C2** - tensioattivi, si è osservato come tali *guest* fotomodulabili non interagiscano con micelle di tipo neutro polari, mentre notevole è l'effetto che la presenza di micelle anioniche ha sui loro spettri NMR.

Il sistema SDS - **C2** è stato ulteriormente indagato, verificando tramite analisi DOSY che in presenza di aggregati micellari di questo tensioattivo entrambi gli isomeri del *bis*-cattone **C2** diffondono associati alle micelle. Gli spettri <sup>1</sup>H-NMR hanno consentito di individuare i diversi effetti che tale processo di associazione ha sulle due forme del *bis*-cattone. Infine si è verificata la possibilità di fotociclizzare il *guest* fotocromico *in situ* tramite irraggiamento U.V. , completando il processo in un tempo comparabile con quello ottenuto in assenza del tensioattivo.

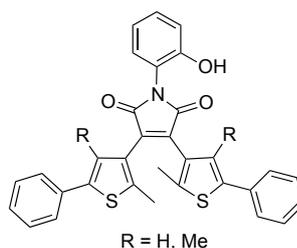
### 3.4 Parte 3 – Guest Fotomodulabile “C3”

Dopo aver ampiamente studiato i *guest* fotomodulabili C1 e C2, l'interesse è stato volto alla sintesi e caratterizzazione di un terzo ed ultimo biscatione C3 il quale si differenzia dai precedenti due per la porzione a ponte. In C3 infatti i due anelli tiofenici sono collegati tramite una maleimide *N*-metilsostituita, come riportato in Schema 43:



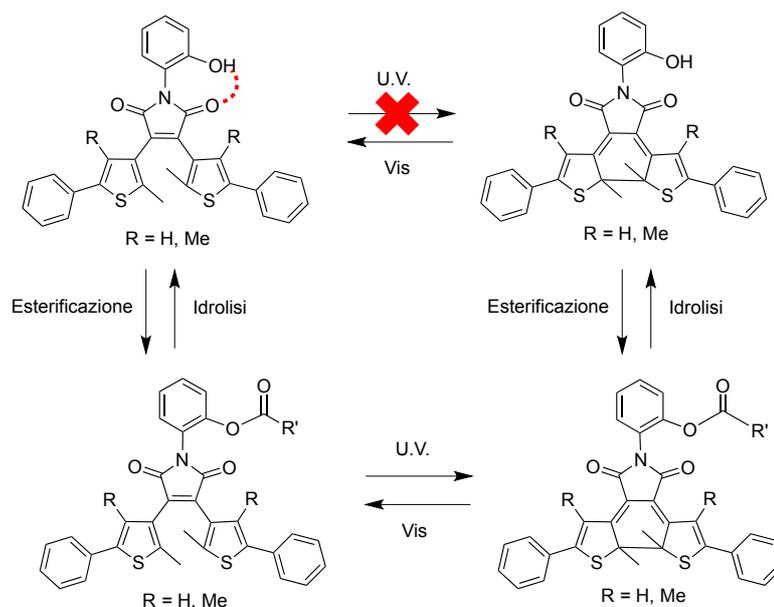
Schema 43: Strutture dei due isomeri di C3

Lo spunto per l'ideazione di tale *guest* fotocromico è giunto dall'osservazione di una serie di studi di Irie<sup>85</sup> e Branda<sup>86</sup> relativi alle molecole presentate in Schema 44:



Schema 44: DTE con ponte maleimidico dal comportamento fotocromico bloccato a causa di un legame a idrogeno intramolecolare.

Entrambe le specie sono dei ditienileteni recanti sostituenti fenilici ai tiofeni e con la porzione a ponte maleimidica in cui l'atomo di N è sostituito con un *o*-fenolo. Tale sostituzione è fondamentale per le proprietà di tali molecole: grazie a un legame a idrogeno intramolecolare presente nelle forme aperte tra l'OH fenolico e uno degli ossigeni carbonilici della porzione maleimidica, la chiusura fotoindotta tramite irraggiamento U.V. risulta inibita. Irie spiega tale fenomeno con la presenza di un trasferimento di protone intramolecolare successivo alla fotoeccitazione, il quale ha un'azione di *quench* nei confronti dello stato eccitato della molecola, impedendole il normale comportamento fotocromico. Se il gruppo fenolico è esterificato perde tale capacità di inibizione e il fotocromo torna al suo normale comportamento di chiusura e riapertura reversibili, come in Schema 45:



Schema 45: Derivato ditiulenitico con un gruppo N-(O-idrossifenile) in cui lo stato eccitato della molecola è *quenched* da un trasferimento di protone intramolecolare. Protezione dell'ossidrilico tramite esterificazione ripristina il fotocromismo della molecola.

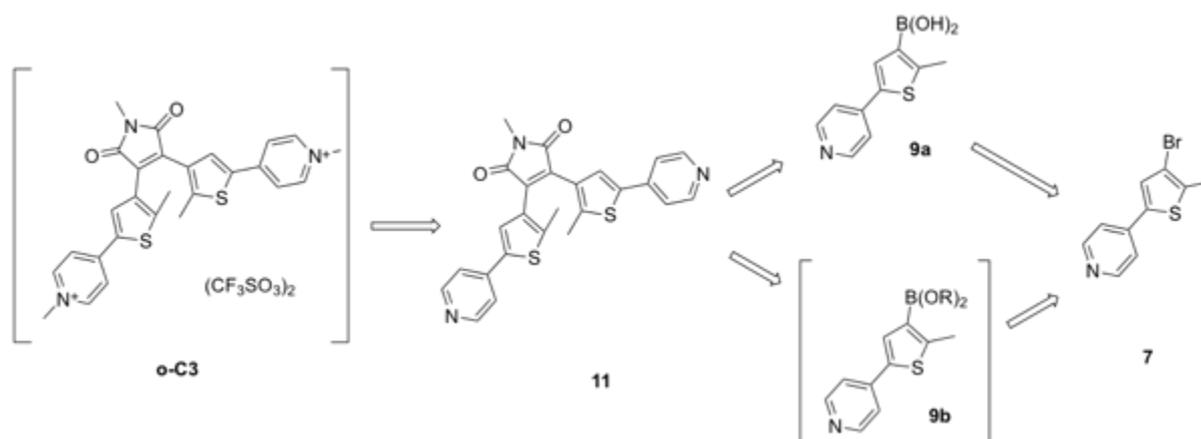
Il biscatione C3 proposto nella presente tesi è una modificazione del fotocromo studiato in questi due articoli, in quanto si differenzia per la presenza di una maleimide *N*-metilata e dei sostituenti piridinio.

Con l'intento di creare un fotocromo solubile in fase acquosa, si è scelto di rendere il ditiulenitene un *bis*-catione grazie alla metilazione di due residui piridinici, come C1 e C2. Inoltre per non ostacolare la sua inclusione in strutture *host* come le CD, la parte centrale non può avere un ingombro sterico elevato e questo ha portato alla scelta del piccolo gruppo metile invece del gruppo fenolico per la sostituzione dell'atomo di N della maleimide. Oltre all'inclusione in questa struttura *host*, risulterebbe particolarmente interessante se si potesse osservare una inibizione del processo di fotocicizzazione quando è presente una specie come la CD capace di dare legami a idrogeno intermolecolari grazie al gran numero di gruppi OH presenti nella sua struttura, mimando il legame a H intramolecolare in presenza del gruppo fenolico.

L'intento è stato quindi di sintetizzare C3 per poterne verificare il comportamento fotochimico, che è atteso essere quello di un normale DTE, quindi uno studio di quest'ultimo con *host* supramolecolari quali CD e tensioattivi.

### 3.4.1 Sintesi di C3

La Schema 46 riporta l'approccio retrosintetico utilizzato per la sintesi di C3:

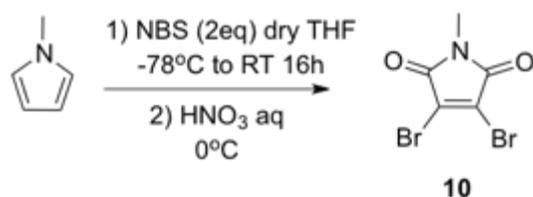


Schema 46: Retrosintesi di **o-C3**

Per la sintesi di **o-C3** si è dunque scelto come reagente iniziale il composto **7**, già preparato in buona quantità durante la sintesi di C2. Il primo passaggio corrisponde alla trasformazione del bromo-piridin-tiofene **7** nel ditieniletene **11** con ponte maleimidico. Questa reazione avviene per coupling di Suzuki di una specie recante un atomo di B in posizione 3 nell'anello tiofenico con una di-bromomaleimide *N*-sostituita (sintetizzata a sua volta dall'*N*-metilpirrolo). La specie contenente B può essere sia un acido boronico **9a** (impiegando una procedura a due stadi distinti) sia un borato **9b** creato *in situ* (procedura in due passaggi successivi ma eseguiti *one pot*). Il secondo stadio della sintesi è la metilazione dei residui piridinici con un agente metilante a dare il *bis*-catione desiderato nella sua forma aperta (**o-C3**) come sale triflato.

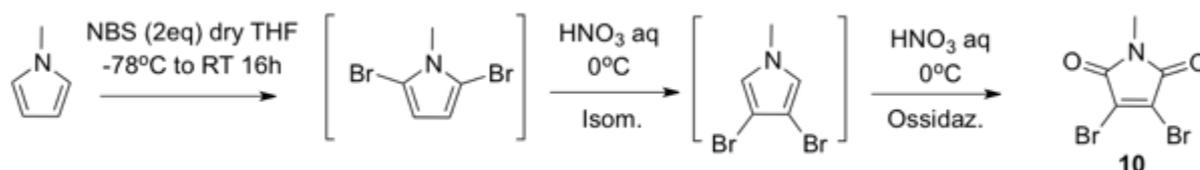
#### *Sintesi di N-metil-3,4-dibromomaleimide (10)*

Nella reazione di coupling coinvolgente la specie **9a/9b** richiede un secondo partner di reazione. Per l'ottenimento di **11** questo risulta *N*-metil-3,4-dibromomaleimide (**10**). Tra i numerosi approcci possibili per la sintesi di **10** descritti in letteratura, si è scelto di adottare quello presentato in Schema 47, partendo dall'*N*-metilpirrolo, come descritto da Tour e collaboratori nel 1997.<sup>87</sup>



Schema 47: Sintesi di *N*-metil-3,4-dibromomaleimide

Le posizioni più reattive dell'anello pirrolico per la reazione di sostituzione elettrofila aromatica sono quelle in  $\alpha$  all'atomo di N (posizioni 2 e 5). La bromurazione dell'*N*-metilpirrolo in THF con 2 equivalenti di *N*-bromo succinimide (NBS) in THF è nota decorrere a dare il solo prodotto 2,5-disostituito con rese quantitative e selettività superiori al 99%.<sup>88</sup> Tour e collaboratori riportano un inatteso riarrangiamento/ossidazione di 2,5-dibromopirroli *N*-sostituiti per trattamento con HNO<sub>3</sub> acquoso. I due atomi di Br grazie a una fonte di acidità di Brønsted migrano dalle posizioni 2,5 alle posizioni 3,4, dando un intermedio instabile, che subisce ossidazione in posizione 2 e 5 a dare le rispettive 3,4-dibromomaleimidi *N*-sostituite, come in Schema 48:



Schema 48: Meccanismo della reazione di sintesi di 10, tramite i passaggi di isomerizzazione e ossidazione.

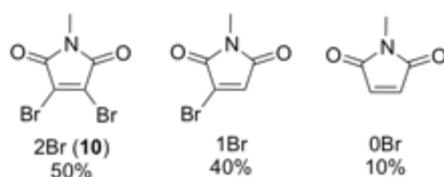
Sono specificati gli intermedi dibromurati attraverso i quali decorre la reazione.

Nel caso dell'*N*-metilpirrolo la reazione è riportata decorrere con una resa pari al 43% e la procedura sintetica da seguire è apparentemente semplice consistendo in due passaggi successivi ma eseguiti *one pot*, seguiti da una purificazione tramite cromatografia. Nonostante la resa non elevata riportata si è ugualmente scelta tale via considerando la disponibilità dei reagenti di partenza e la semplicità operativa.

Ad una soluzione di *N*-metilpirrolo (1 eq) in THF a -78 °C è stata lentamente aggiunta NBS (2 eq), quindi la miscela risultante portata a temperatura ambiente e lasciata reagire per 16 ore. Il solvente è stato rimosso a pressione ridotta, il residuo disciolto in esano e filtrato, quindi il solvente nuovamente rimosso a pressione ridotta a dare *N*-metil-2,5-dibromopirrolo. Questo prodotto è stato immediatamente raffreddato a 0 °C, e vi si è aggiunto HNO<sub>3</sub> (70%)

goccia a goccia. Si è notata un notevole sviluppo di vapori rossi. La miscela è stata versata in ghiaccio, quindi estratta con etil acetato o diclorometano, le fasi organiche lavate con *brine* (soluzione satura di NaCl), anidrificate, filtrate ed il solvente rimosso a pressione ridotta a dare il prodotto grezzo. Questo è stato purificato tramite cromatografia flash su colonna di silice usando una miscela esano/etil acetato (9:1), isolando il prodotto **10** come solido bianco dai cristalli aghiformi con resa pari al 12%. La natura di **10** è stata confermata tramite analisi  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , GC-MS mostrando dati in accordo con quelli riportati in letteratura.<sup>87</sup>

La prima fase di bromurazione dell'*N*-metilpirrolo a *N*-metil-2,5-dibromo-pirrolo è stata verificata avvenire con rese quantitative e selettività elevate, come riportato in letteratura. Il secondo step di isomerizzazione + ossidazione presenta notevoli complicazioni, in quanto tutte le varie sintesi effettuate di questa *N*-metil-3,4-dibromomaleimide hanno evidenziato tre prodotti principali della sintesi caratterizzati da diversi livelli di bromurazione (presentati in Schema 49) quasi sempre ottenuti in proporzione **2Br** : 1Br : 0Br = 50 : 40 : 10. La perdita di atomi di Br dalle molecole di intermedio è rilevabile anche visivamente dallo sviluppo di gas rosso ( $\text{Br}_2$ ) che si manifesta durante l'aggiunta dell'acido.



Schema 49: Strutture e rese dei tre prodotti di reazione di bromurazione, isomerizzazione e ossidazione dell'*N*-metilpirrolo.

Il prodotto desiderato di-bromurato (sx) si ottiene nel grezzo con una resa del 50%.

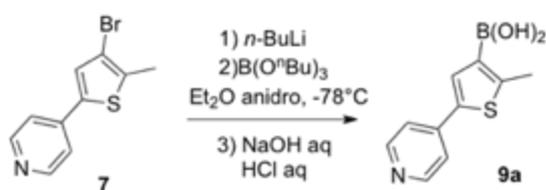
Vari tentativi sono stati eseguiti per modificare l'acido e l'ossidante impiegati al fine di aumentare la selettività della reazione nei confronti di **10**. Inizialmente si è provato a diluire con acqua l' $\text{HNO}_3$  al 70% per consentire una maggiore dissipazione del calore, senza osservare miglioramenti nella selettività. Nel tentativo di separare i due step di reazione di isomerizzazione degli atomi di Br e della successiva ossidazione, si è utilizzato  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrato come acido di Brønsted e successivamente  $\text{HNO}_3$  come agente ossidante. Il solo  $\text{H}_2\text{SO}_4$  è in grado di isomerizzare gli atomi di Br ma non di compiere l'ossidazione. La selettività è risultata rimanere uguale alla prova con solo  $\text{HNO}_3$  al 70%, mentre l'aumento dei passaggi sintetici e l'instabilità dell'intermedio successivo all'isomerizzazione porta ad una

diminuzione delle rese rispetto all'operazione singola. Una prova con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> seguita da lenta aggiunta di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ha portato a completa degradazione dell'intermedio dibromurato.

Si è successivamente cercata di affinare la purificazione del crudo contenente i tre prodotti. Prove tramite TLC delle miscele eluenti hanno confermato quella costituita da esano/etil acetato (9:1) essere la migliore per la separazione cromatografica. Si nota però una difficile separazione tra i simili composti dibromurato e monobromurato di polarità molto simile. Ricristallizzazioni successive da esano del solido ottenuto delle frazioni miste hanno permesso di ottenere la precipitazione del prodotto desiderato **10**, arricchendo il liquido nel componente mono-bromurato. In alternativa si è anche tentata la sublimazione a pressione ridotta del solido contenente entrambe le molecole al fine di isolare **10**. Tali operazioni hanno consentito un incremento della resa finale solo fino al 20%.

#### *Sintesi di acido 2-metil-5-(piridin-4-il)tiofen-3-il boronico (9a)*

La sintesi di **9a** consiste in una procedura a due stadi: nella prima l'atomo di Br presente in posizione 3 nell'anello tiofenico viene sottoposto a uno scambio alogeno/metallo, successivamente la specie litiata viene fatta reagire con un borato ed idrolizzata a fornire l'acido boronico desiderato (Schema 50). La procedura utilizzata segue quella riportata in letteratura per analoghi tiofeni con gruppi diversi da quello piridinico in posizione 5 (ad esempio fenilico) ma con identica funzionalità per la reazione in esame in posizione 3, non essendo **9a** riportato in letteratura.<sup>89</sup>



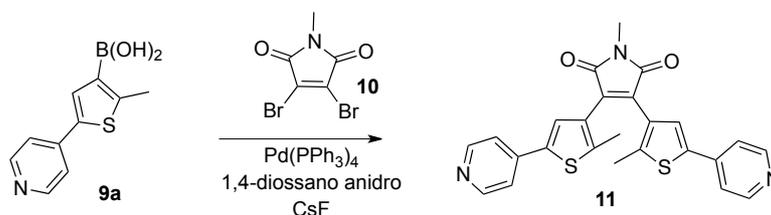
Schema 50: Sintesi di acido 2-metil-5-(piridin-4-il)tiofen-3-il boronico

Seguendo la metodica di letteratura, ad una soluzione di **7** (1 eq) in etere è stata aggiunto goccia a goccia *n*-BuLi (1.1 eq) a -78 °C. Dopo 15 minuti ed alla stessa temperatura è stato aggiunto tri-*n*-butil borato (1.5 eq) in una porzione e la miscela agitata per un'ora a -78 °C quindi fatta rinvenire a temperatura ambiente. Il tiofen-borato ottenuto è stato diluito con esano, idrolizzato ed estratto per aggiunta di una soluzione acquosa di NaOH (5%), quindi la fase acquosa contenente il prodotto in forma ionica è stata trattata con HCl conc.

fino a completa precipitazione dell'acido boronico come solido giallo. Questo è stato infine filtrato ed essiccato, ottenendo **9a** con resa pari al 90%. La natura di **9a** è stata confermata tramite analisi  $^1\text{H-NMR}$  e  $^{13}\text{C-NMR}$ .

*Sintesi di N-metil-3,4-bis(2-metil-5-(piridin-4-il)tiofen-3-il)maleimide (11)*

La sintesi del ditieniletene **11** prevede la reazione di coupling secondo Suzuki della di-bromomaleimide **10** con l'acido boronico **9a** sintetizzati in precedenza come riportato nello Schema 51. **11** è una molecola non riportata in letteratura quindi per la sua sintesi ci si è inizialmente ispirati a una metodica riportata da Irie e collaboratori in cui viene utilizzato un acido boronico tiofenico con un residuo metilico al posto di quello piridinico e una di-bromomaleimide *N*-butil sostituita.<sup>90</sup>

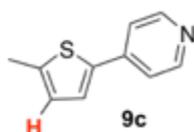


Schema 51: Sintesi di *N*-metil-3,4-bis(2-metil-5-(piridin-4-il)tiofen-3-il)maleimide

Nell'articolo citato, il coupling è attuato per semplice reazione a riflusso tra di-bromomaleimide e l'acido boronico in un sistema in 1,4-diossano di un catalizzatore a base di Pd(0),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  e CsF. L'uso di CsF è riportato essere di cruciale importanza per ottenere delle rese intorno all'80% del ditieniletene in sole 4 ore, a differenza delle basi comunemente utilizzate per le reazioni di coupling di Suzuki quali  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaOAc}$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , che danno rese massime del 30% in tempi di reazione di 30 ore.

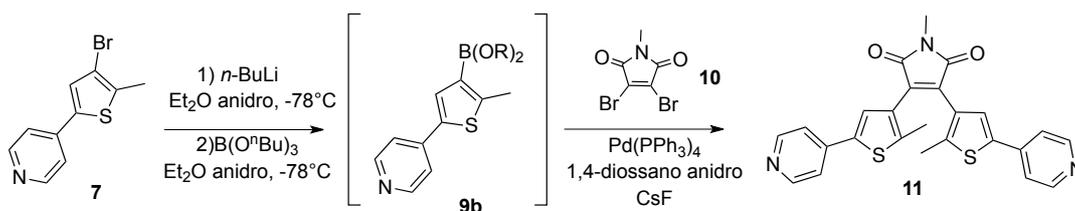
Seguendo la semplice metodica di letteratura (metodica A), ad una soluzione in 1,4-diossano di  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.02 eq) e CsF (5 eq) si sono aggiunti **9a** (2 eq) e **10** (1 eq), quindi la reazione è stata portata a riflusso e lasciata reagire per 16 ore. Il *work up* successivo è consistito in estrazioni con etere dopo aggiunta di acqua, anidificazione delle fasi organiche riunite, filtrazione ed evaporazione del solvente a pressione ridotta. L'analisi del crudo verde ottenuto tramite  $^1\text{H-NMR}$  e GC-MS ha mostrato una bassa conversione dell'acido boronico **9a** e non ha rivelato presenza del prodotto desiderato. Inoltre, nell'analisi GC-MS non è stato rilevato lo ione molecolare  $\text{M}^+$  ( $m/z = 457.1$ ) di **11** ne frammenti logici da esso derivanti.

In corso di reazione si è notato come la dissoluzione dell'acido boronico in 1,4-diossano risulti difficoltosa. Si sono allora utilizzati due diversi sistemi solventi per incrementarla, nello specifico [THF/H<sub>2</sub>O (9:1) + glicole etilenico] e [Toluene/H<sub>2</sub>O (1:1) + *n*-Bu<sub>4</sub>NBr] mantenendo gli altri componenti inalterati, seguendo alcuni suggerimenti tratti da reazioni di letteratura riportanti coupling simili.<sup>86</sup> La solubilizzazione dell'acido boronico è risultata migliorata grazie alla presenza dell'acqua, e la sua conversione aumentata di conseguenza, in particolare nella prova con toluene, presumibilmente anche grazie alla temperatura di reazione più elevata. Ciononostante, il prodotto **11** non è stato ancora rilevato nei rispettivi crudi di reazione, mentre si è notata la formazione del composto tiofenico **9c** (schema 52) in cui il gruppo B(OH)<sub>2</sub> è stato sostituito da H come confermato dal caratteristico doppietto di doppietti in zona 7.3-6.8 ppm e frammento ad *m/z* = 175.0 corrispondente allo ione molecolare di **9c**.



Schema 52: Piridin-tiofene ottenuto come prodotto indesiderato nella reazione di coupling

Ipotizzando la persistenza di questi problemi di solubilità causati dalla presenza di interazioni intermolecolari tra gli atomi di B del gruppo B(OH)<sub>2</sub> e l'atomo di N delle piridine, si è deciso di provare ad utilizzare direttamente il tiofene **7** (che presenta un atomo di Br in posizione 3) come reagente di partenza per il partner di reazione della specie di B (schema 53). Per la reazione è perciò risultata necessaria una preliminare fare di scambio alogeno/metallo di una soluzione eterea o in THF di **7** ottenuta mediante lenta aggiunta di *n*-BuLi, successivo *quench* con tri-*n*-butil borato, rimozione del solvente e ridissoluzione del borato nel solvente desiderato per lo step di coupling successivo. L'ottenimento del borato intermedio è stata confermata tramite analisi <sup>1</sup>H-NMR notando anche come tale prodotto risulti maggiormente solubile in diossano del rispettivo acido boronico.



Schema 53: Sintesi di *N*-metil-3,4-bis(2-metil-5-(piridin-4-il)tiofen-3-il)maleimide dal relativo Br-tiofene **7**.

Seguendo tale metodica (metodica B), si è testata la reazione di coupling tra il borato ottenuto e la di-bromomaleimide con il sistema [1,4-diossano – CsF - Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], seguendo anche lo stesso *work up* per la miscela di reazione. L'analisi del crudo ha rilevato una bassa conversione del borato intermedio, mentre nello spettro GC-MS è presente un piccolo segnale relativo allo ione molecolare M<sup>+</sup> di m/z = 457.1 relativo a **11** e dei possibili frammenti da lui derivanti a valori di m/z = 442, 429, 405, 387.

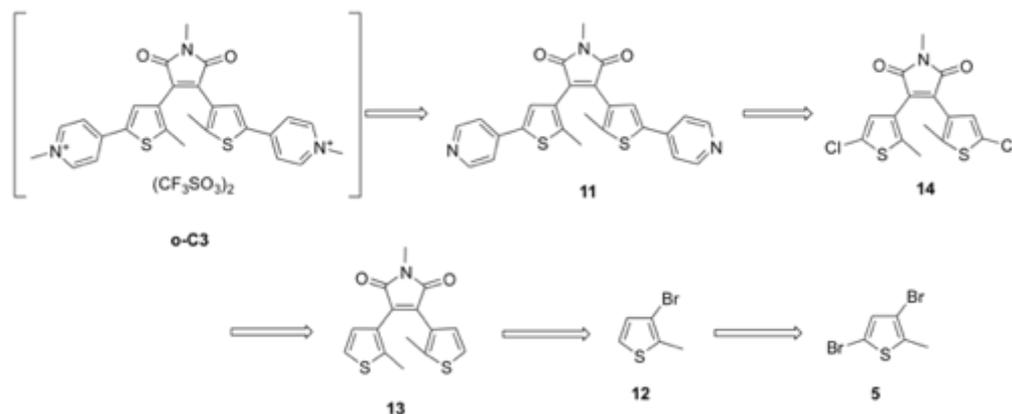
Essendo la conversione dell'intermedio bassa, nonostante l'utilizzo di CsF, sono state testate altre due comuni basi, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e NaOAc in sistemi solventi quali [THF/H<sub>2</sub>O (9:1) + glicole etilenico] e [1,4-diossano/H<sub>2</sub>O (2:1) + glicole etilenico] utilizzando come reagente la specie **7** (metodica B) per verificare l'effettivo ruolo della base nella reazione. Anche queste prove hanno portato all'ottenimento come prodotto principale di **9c** mentre non si è mai potuto osservare in maniera significativa la formazione del prodotto desiderato **11**, concludendo che non sia la base a giocare un ruolo decisivo nella reazione in esame.

Sempre partendo da **7**, si è provato a cambiare il precursore di Pd(0), impiegando {Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> + PCy<sub>3</sub> (Cy = cicloesil)} in due prove con i sistemi [ 1,4-diossano + CsF ] e [ 1,4-diossano / H<sub>2</sub>O + K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ] e PdCl<sub>2</sub>(dppf) in un sistema [DMF / H<sub>2</sub>O + Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>] come riportato in letteratura.<sup>91</sup> Tutte e tre queste prove hanno mostrato ancora **9c** come prodotto principale di degradazione della specie borato intermedia, concludendo come non sia la specie di Pd decisiva nel decorso della reazione.

Da queste prove in cui si sono analizzati sistematicamente i vari componenti del sistema, si è concluso che l'utilizzo della specie tiofenica recante il residuo piridinico sia molto probabilmente la causa della non riuscita della reazione. La presenza di un gruppo piridinico può plausibilmente influenzare la coordinazione delle specie al centro metallico, occupandone ad esempio siti di coordinazione e limitandone la disponibilità nei confronti di altre specie reattive. Si ricorda infatti come, per il buon fine della reazione, sono ben tre le specie che in momenti successivi devono subire addizione ossidativa al centro metallico (due tiofeniche, una maleimidica la quale subisce due successive reazioni di tale tipo), quindi il centro metallico non deve presentare ulteriori specie nel suo intorno oltre a quelle necessarie.

Per ovviare a questo inconveniente e dimostrare che sia proprio la porzione piridinica presente in **7** (e **9a**) a giocare un ruolo cruciale per la non riuscita della reazione di coupling,

si è proposta una seconda via sintetica di **11** e **o-C3**, la cui retrosintesi è presentata in schema 54:



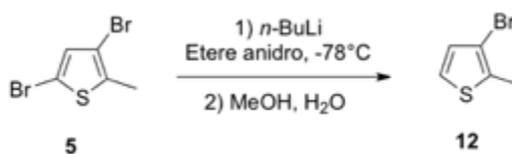
Schema 54: Retrosintesi alternativa di **o-C3**

In questa nuova sintesi, lo step di funzionalizzazione dei residui tiofenici è posto successivamente al coupling tra i tiofeni stessi e la specie maleimidica.

Il primo passaggio della sintesi corrisponde alla trasformazione del già sintetizzato di-bromotiofene **5** nel 3-bromo-2-metilthiofene **12** ottenuto per sostituzione dell'atomo di Br in posizione 5 grazie a una reazione di scambio alogeno/metallo e *quench* con una fonte di  $H^+$  quale un alcol. Successivamente si opera una reazione tra la di-bromomaleimide **10** e la specie tiofenica sintetizzata nel passaggio precedente a dare il ditieniletene **13**. Questa avviene per coupling di Suzuki di una specie recante un atomo di B in posizione 3 nell'anello tiofenico come borato generato *in situ* in una reazione in un unico stadio. Lo step successivo prevede la di-clorurazione del ditieniletene ottenuto, al fine di fornire un sito reattivo per **14** nei confronti di una reazione di coupling di Suzuki con un derivato della *p*-bromopiridina. Questa reazione consente l'ottenimento di **15** recante i due residui piridinici, in una reazione analoga a quanto già analizzato in sede di sintesi di **o-C1**. Lo stadio finale consiste sempre nella metilazione dei residui piridinici di **15** con un agente metilante a dare il *bis*-catione desiderato nella sua forma aperta (**o-C3**) come sale triflato.

### Sintesi di 3-bromo-2-metiltiofene (**12**)

Il primo passaggio sintetico per questa nuova via di sintesi proposta è consistito nella sostituzione dell'atomo di Br in posizione 5 dell'anello tiofenico con uno di H grazie a uno scambio alogeno/metallo seguito da un *quench* con un alcol come da Schema 55:

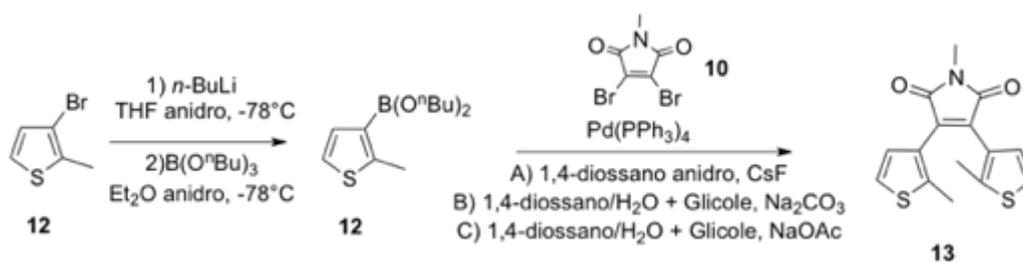


Schema 55: Sintesi di 3-bromo-2-metiltiofene

Seguendo la metodica di letteratura<sup>92</sup>, ad una soluzione di **5** (1 eq) in etere a -78 °C è stato lentamente aggiunto *n*-BuLi (1.05 eq), quindi dopo un'ora è stato cautamente aggiunto MeOH (3 eq) e successivamente H<sub>2</sub>O (3 eq). Estrazioni della fase organica con *brine*, anidificazione e filtrazione hanno consentito di ottenere **12** grezzo come liquido giallo. Tale composto è stato purificato tramite distillazione a pressione ridotta (38 °C, 4.8 Torr), isolando il prodotto come liquido giallo pallido con resa finale pari a 61%. La natura di **12** è stata confermata tramite analisi <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, essendo i dati in accordo con quelli riportati in letteratura.<sup>92</sup>

### Sintesi di *N*-metil-3,4-bis(2-metiltiofen-3-il)maleimide (**13**)

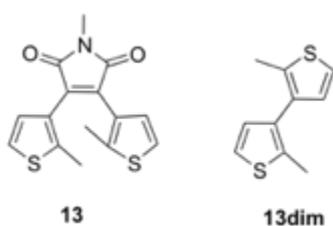
Una prova di sintesi del ditieniletene **13**, il quale non è riportato in letteratura, recante i soli gruppi 2-metiltiofenici è stata eseguita secondo lo Schema 56 in cui la reazione avviene in due parti come già analizzato in precedenza per la sintesi di **11** (scambio Br/Li, *quench* con borato, coupling di Suzuki con la maleimide). Per la reazione di coupling, si è deciso di dividere il borato ottenuto e provare differenti sistemi catalitici. Come solvente si è utilizzato THF anidro, come fonte di Pd(0) è sempre stata utilizzato Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, come basi si sono testate CsF, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e NaOAc. Nelle prove con il carbonato e l'acetato è necessaria l'aggiunta nel sistema di acqua degasata (10%) e glicole etilenico.



Schema 56: Sintesi di *N*-metil-3,4-bis(2-metiltiofen-3-il)maleimide

Ad una soluzione di **12** (1 eq) in THF a -78 °C è stato aggiunto *n*-BuLi (1.1 eq), quindi la miscela è stata agitata per 30 minuti. Alla stessa temperatura è stato aggiunto tri-*n*-butil borato (1.5 eq) in un'unica porzione e la miscela fatta rinvenire a temperatura ambiente. La soluzione ottenuta è quindi stata divisa in tre porzioni per la fase successiva.

Una soluzione in THF di Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.02 eq), base [CsF (5 eq) / Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9 eq) / NaOAc (9 eq) ed eventualmente H<sub>2</sub>O (10%) e glicole etilenico] è stata portata a riflusso. A questa temperatura e goccia a goccia, si sono aggiunte simultaneamente una soluzione in THF di **10** (0.6 eq) ed un terzo della soluzione di borato (1 eq) preparata nella fase precedente, quindi la reazione è stata mantenuta a riflusso per 16 ore. Il *work up* è stato effettuato mediante estrazioni con etere dopo aggiunta di acqua, seguite da anidificazione delle fasi organiche riunite, filtrazione ed evaporazione del solvente a pressione ridotta. L'analisi di tutti e tre i crudi di reazione ha consentito di individuare due principali prodotti per la reazione. Questi sono presentati nello Schema 57:



Schema 57: Principali prodotti della reazione di coupling. Questi sono il prodotto desiderato **13** e un sottoprodotto **13dim** ottenuto dalla dimerizzazione del reagente tiofenico.

**13** è il ditieniletene desiderato, prodotto della reazione tra la maleimide e i due residui tiofenici, caratterizzato da ione molecolare di  $m/z = 303$ , mentre **13dim** è il dimero della porzione tiofenica con  $m/z = 194$ . In tutti i crudi si sono riscontrati entrambi questi prodotti in diversa percentuale, e nella prova con sodio acetato si è raggiunta la miglior resa rispetto a **13**

ottenendo **13** e **13dim** con un rapporto pari a 1.5. Tale valore è atteso aumentare grazie a una adeguata scelta dei parametri reattivi.

Questa prova esplorativa ha dimostrato come la reazione di coupling possa essere effettuata con il sistema proposto, e che quindi la presenza dei gruppi piridinici in **7** e **9a** sia da considerarsi un elemento interferente nella reazione.

La sintesi secondo questa seconda via sembra promettente, in quanto in letteratura sono riportati i successivi step di clorurazione, coupling e metilazione per analoghi ditienilene.

Riassumendo le prove eseguite per la sintesi di **o-C3**, che per questioni di tempo non è stato possibile portare a termine in questo lavoro di tesi, ma che per il suo alto interesse sarà oggetto di immediati studi futuri, si è sintetizzata inizialmente la *N*-metil-3,4-dibromomaleimide a partire dall'*N*-metilpirrolo. Si sono testate per tale reazione diversi agenti acidi e ossidanti e si è verificato HNO<sub>3</sub> essere il migliore per tale reazione. Successivamente si è ottenuto l'acido boronico dal piridin-bromo tiofene disponibile dalla sintesi di **C2**, e testato tale composto e anche il suo precursore nella reazione di coupling per unire due molecole di natura tiofenica con una maleimidica a dare il ditienilene precursore di **o-C3**. Tale reazione è stata provata con entrambi i reagenti, con differenti miscele solventi, basi, precursori catalitici senza ottenere il prodotto desiderato ma fornendo sempre una specie tiofenica indesiderata. Si è quindi ipotizzato che la presenza del residuo piridinico inibisca l'attività catalitica del centro metallico di Pd(0) verso la reazione di coupling, e quindi proposta una diversa via sintetica per l'ottenimento di **o-C3**. I primi due step della reazione sono stati effettuati, dimostrando che il coupling tra la maleimide e i residui tiofenici senza i gruppi piridinici possa avvenire. Tale passaggio sintetico sarà ottimizzato in seguito e la sintesi di **o-C3** per questa nuova via di sintesi sembra promettente e sarà oggetto di lavoro futuro.

## 4 Conclusioni

---

Lo scopo di questo lavoro di tesi è stato lo sviluppo, la sintesi e lo studio di molecole fotocromiche da impiegare quali inibitori fotoreversibili per reazioni mediate da sistemi catalitici supramolecolari idrosolubili operanti in fase omogenea.

Si sono ottenute tramite delle differenti sintesi multistadio due molecole fotocromiche *bis*-cationiche appartenenti alla classe dei ditieniletene, idrosolubili e dalla diversa struttura della porzione a ponte presente tra i due residui tiofenici. Entrambe sono state ideate e successivamente ottenute come dei *bis*-cationi per garantirne una pressoché completa solubilità in mezzo acquoso e consentirne il loro studio con specie *host* idrosolubili.

La prima molecola *bis*-cationica (**C1**) sintetizzata presenta una porzione a ponte ciclopentenica, ed è stata ottenuta in quantità di alcuni grammi, dimostrando che nonostante la sintesi preveda numerosi passaggi, se ne possa ottenere una buona quantità.

Si sono studiate le caratteristiche fotocromiche di chiusura e riapertura della struttura 1,3,5-trienica per mezzo rispettivamente di irraggiamento U.V. ( $\lambda = 365$  nm) e visibile ( $\lambda > 600$  nm) tramite spettroscopia U.V. – visibile e  $^1\text{H-NMR}$ . Le due forme isomeriche di **C1** presentano degli spettri di assorbimento nettamente differenti, esibendo **o-C1** un forte assorbimento nella regione dell'U.V. ( $\lambda_{\text{max, o-C1}} = 379$  nm,  $\epsilon_{\text{max}}^{379} = 45780$  cm $^2$ \*M $^{-1}$ ) e **c-C1** un forte assorbimento nella regione spettrale del visibile ( $\lambda_{\text{max, c-C1}} = 670$  nm,  $\epsilon_{\text{max}}^{670} = 31415$  cm $^2$ \*M $^{-1}$ ). Il fenomeno di chiusura per irraggiamento U.V. a 365 nm di una soluzione  $10^{-5}$  M avviene con conversione completa e rapidamente (2'00"). Il fenomeno di isomerizzazione è reversibile in quanto anche la riapertura che avviene per via fotochimica procede con conversione quantitativa. La forma chiusa di **C1** è inoltre molto stabile nei confronti della riapertura per via termica, che può essere attuata solamente grazie ad un prolungato riscaldamento (6 ore a 80 °C). **C1** si presenta quindi come un buon composto fotocromico dalle adeguate caratteristiche ad interruttore.

Si sono studiate successivamente le interazioni che le due forme di C1 hanno quando sono presenti in soluzione delle strutture *host* catalitiche quali CD e tensioattivi.

La  $\beta$ -CD è stata scelta tra le CD grazie alle sue compatibili caratteristiche geometriche che consentono la complessazione di specie *guest* elettrone-povere delle dimensioni dei *bis*-cationi in analisi nella sua cavità. Lo studio dei sistemi **o-C1** -  $\beta$ -CD e **c-C1** -  $\beta$ -CD tramite  $^1\text{H-NMR}$  ha consentito di verificare la formazione di addotti *host-guest* tra la CD ed entrambe le forme del *bis*-catione. Si sono analizzati nel dettaglio gli effetti che la complessazione comporta sulle risonanze dei protoni delle due specie isomeriche di C1, concludendo che in entrambi i casi la complessazione interessa principalmente la cavità della CD e una porzione tiofenica del *bis*-catione. Tale fenomeno è dinamico e più veloce della scala dei tempi NMR. In particolare si è potuto notare come la forma aperta del primo *bis*-catione sia posizionata più in profondità della forma chiusa, presumibilmente a causa delle sfavorevoli interazioni steriche che quest'ultima ha con la CD e alla minore possibilità di adattamento conformazionale rispetto alla forma aperta. La formazione degli addotti *host-guest* è stata confermata tramite analisi  $^1\text{H-NMR}$  DOSY dei coefficienti di diffusione delle specie libere e complessate e nel caso di **o-C1** anche tramite analisi NOESY. Uno studio compiuto tramite un Job's Plot ha consentito di calcolare una stechiometria di complessazione 1:1 tra la CD e le due forme di C1. Esperimenti di titolazione hanno consentito di calcolare le costanti di associazione del processo di formazione degli addotti ( $K_{\text{o-C1}*\beta\text{-CD}} = 740 \pm 50 \text{ M}^{-1}$ ;  $K_{\text{c-C1}*\beta\text{-CD}} = 530 \pm 50 \text{ M}^{-1}$ ), evidenziando come la forma aperta risulti più fortemente complessata rispetto all'altra di un fattore 1.4. Nello spettro  $^1\text{H-NMR}$  di **c-C1** durante la titolazione con  $\beta$ -CD si nota lo sdoppiamento di alcuni segnali che sono stati attribuiti alla formazione di due diastereoisomeri tra la  $\beta$ -CD chirale e le due forme enantiomeriche di **c-C1**. Si è verificata inoltre la possibilità di compiere il fenomeno di chiusura del *bis*-catione anche in presenza della CD, notando che la presenza di questa struttura *host* accelera il processo di circa 2.5 volte, presumibilmente aumentando la percentuale di *bis*-catione in forma aperta antiparallela.

Successivamente si sono analizzate le interazioni tra le due forme di C1 e micelle di tensioattivi, scegliendo un tensioattivo come esempio per ogni tipologia (CTABr cationico, SDS anionico e Triton X-100 neutro polare). Dalle analisi  $^1\text{H-NMR}$  e  $^1\text{H-NMR}$  DOSY si nota come vi sia una netta interazione tra entrambe le forme isomeriche di C1 e le micelle

anioniche, causata ragionevolmente da fenomeni attrattivi di natura coulombiana tra cariche di segno opposto delle teste anioniche dei tensioattivi e le porzioni piridiniche dei *bis*-cationi. Le micelle cationiche non influenzano i segnali di C1 in entrambi i casi e le micelle del tensioattivo neutro non hanno un comportamento univoco. Nel caso dei tensioattivi anionici, che si è considerato il più rilevante, si evidenzia una maggior influenza delle micelle sui segnali della forma chiusa di C1, quindi da ciò si è dedotta una maggiore interazione tra le specie *host* e *guest* in questo caso. La porzione maggiormente interessata delle molecole del *bis*-catione risulta essere quella piridinica, confermando che le interazioni con le micelle si basano su fenomeni di attrazione tra le porzioni cationiche di C1 e le teste anioniche dei tensioattivi. Analisi NOESY ha portato alla conclusione che le molecole *guest* si posizionino esternamente alla superficie delle micelle nell'ambiente acquoso grazie al loro prevalente carattere ionico rispetto alla porzione organica in essi presenti. Infine si è verificata la possibilità di compiere il fenomeno di chiusura del *bis*-catione anche in presenza delle micelle anioniche, notando come la loro presenza non influenzi apprezzabilmente tale processo.

La seconda molecola *bis*-cationica (**C2**) presenta un anello ciclopentenico perfluorurato. Lo studio di questa molecola e delle interazioni con le strutture *host* supramolecolari sono state compiute come riassunto nel caso di C1.

Si sono studiate le caratteristiche fotocromiche di chiusura e riapertura della struttura 1,3,5-trienica per mezzo rispettivamente di irraggiamento U.V. ( $\lambda = 365$  nm) e visibile ( $\lambda > 600$  nm) tramite spettroscopia U.V. – visibile e  $^1\text{H-NMR}$ . Le due forme isomeriche di C2 presentano degli spettri di assorbimento nettamente differenti, esibendo **o-C2** un forte assorbimento nella regione dell'U.V. ( $\lambda_{\text{max, o-C2}} = 356$  nm;  $\epsilon_{\text{max}}^{356} = 43482$  cm $^2$ \*M $^{-1}$ ) e **c-C2** un forte assorbimento nella regione spettrale del visibile ( $\lambda_{\text{max, c-C2}} = 660$  nm;  $\epsilon_{\text{max}}^{660} = 14020$  cm $^2$ \*M $^{-1}$ ). Il fenomeno di chiusura per irraggiamento U.V. a 365 nm di una soluzione  $10^{-5}$  M avviene con conversione completa e rapidamente (0'30"). Il fenomeno di isomerizzazione è reversibile in quanto anche la riapertura che avviene per via fotochimica procede con conversione quantitativa. Non si sono indagate le caratteristiche di stabilità termica della forma chiusa di C2 in quanto i composti con ponte perfluorurato sono noti essere molto più stabili degli analoghi peridrogenati ed essendo C1 molto stabile si è

concluso che C2 lo sia in misura ancora maggiore. C2 si presenta anch'esso come un buon composto fotocromico dalle adeguate caratteristiche ad interruttore.

Si sono studiate successivamente le interazioni che le due forme di C2 hanno quando sono presenti in soluzione delle strutture *host* catalitiche quali CD e tensioattivi.

Lo studio dei sistemi **o-C2** -  $\beta$ -CD e **c-C2** -  $\beta$ -CD tramite  $^1\text{H-NMR}$  ha consentito di verificare la formazione di addotti *host-guest* tra la CD ed entrambe le forme del secondo *bis*-catione. Si sono analizzati nel dettaglio gli effetti che la complessazione comporta sulle risonanze dei protoni delle due specie isomeriche di C2, concludendo che in entrambi i casi la complessazione interessa principalmente la cavità della CD e una porzione tiofenica del *bis*-catione. Tale fenomeno è dinamico e più veloce della scala dei tempi NMR. In particolare si è potuto notare come la forma chiusa del *bis*-catione sia posizionata più in profondità della forma aperta, presumibilmente a causa della minor elettrone-densità della porzione piridinica dell'isomero chiuso a causa del forte carattere elettrone-attrattore del ponte perfluorurato che si manifesta maggiormente quando la struttura è chiusa. La formazione degli addotti *host-guest* è stata confermata tramite analisi  $^1\text{H-NMR}$  DOSY dei coefficienti di diffusione delle specie libere e complessate e nel caso di **o-C2** anche tramite analisi NOESY. Uno studio compiuto tramite un Job's Plot ha consentito di calcolare una stechiometria di complessazione 1:1 tra la CD e le due forme di C2. Esperimenti di titolazione hanno consentito di calcolare le costanti di associazione del processo di formazione degli addotti ( $K_{\text{o-C2}*\beta\text{-CD}} = 6140 \pm 1050 \text{ M}^{-1}$ ;  $K_{\text{c-C2}*\beta\text{-CD}} = 1770 \pm 196 \text{ M}^{-1}$ ), evidenziando come la forma aperta risulti più fortemente complessata rispetto all'altra di un fattore 3.5. Nello spettro  $^1\text{H-NMR}$  di **c-C2** durante la titolazione con  $\beta$ -CD si nota un allargamento di alcuni segnali che sono stati attribuiti alla formazione di due diastereoisomeri tra la  $\beta$ -CD chirale e le due forme enantiomeriche di **c-C2**. Si è verificata inoltre la possibilità di compiere il fenomeno di chiusura del *bis*-catione anche in presenza della CD, notando che la presenza di questa struttura *host* accelera leggermente il già rapido processo di chiusura.

Successivamente si sono analizzate le interazioni tra le due forme di C2 e micelle di tensioattivi, scegliendo un tensioattivo come esempio per ogni tipologia (CTABr cationico, SDS anionico e Triton X-100 neutro polare). Dalle analisi  $^1\text{H-NMR}$  e  $^1\text{H-NMR}$  DOSY si nota come vi sia una netta interazione tra entrambe le forme isomeriche di C2 e le micelle anioniche, causata ragionevolmente da fenomeni attrattivi di natura coulombiana tra cariche

di segno opposto delle teste anioniche dei tensioattivi e le porzioni piridiniche dei *bis*-cationi. Le micelle cationiche e quelle neutre non influenzano i segnali di C1 in entrambi i casi. Nel caso dei tensioattivi anionici, che si è considerato il più rilevante, si evidenzia una maggior influenza delle micelle sui segnali della forma chiusa di C2, quindi da ciò si è dedotta una maggiore interazione tra le specie *host* e *guest* in questo caso. La porzione maggiormente interessata delle molecole del *bis*-catione risulta essere quella piridinica, confermando che le interazioni con le micelle si basano su fenomeni di attrazione tra le porzioni cationiche di C2 e le teste anioniche dei tensioattivi. Parallelamente a quanto verificato per C1, si è dedotto che anche entrambe le forme di C2 si posizionino esternamente alla superficie delle micelle nell'ambiente acquoso grazie al loro prevalente carattere ionico rispetto alla porzione organica in essi presenti. Infine si è verificata la possibilità di compiere il fenomeno di chiusura del *bis*-catione anche in presenza delle micelle anioniche, notando come la loro presenza non influenzi apprezzabilmente tale processo.

Le sintesi di entrambi i *bis*-cationi descritti non hanno presentato difficoltà ed hanno consentito di ottenerne delle buone quantità, specialmente per C1.

Dalle prove effettuate risulta chiaro come ambedue i *bis*-cationi si presentino come dei composti dalle ottime caratteristiche fotocromiche in ambiente acquoso. Essi presentano degli spettri di assorbimento nettamente differenti nelle due forme isomeriche, e ciò consente di attuare reversibilmente i processi di chiusura e riapertura irradiando le loro forme aperte e chiusa con radiazione U.V. o visibile. Entrambi i *bis*-cationi sono molto stabili nei confronti della riapertura per via termica e sono quindi dei validi fotocromi di tipo P. C2 ha manifestato migliori caratteristiche fotocromiche rispetto a C1 per la maggior velocità (circa 5 volte) con cui i processi di chiusura e riapertura possono essere operati.

I successivi studi riguardo al loro utilizzo come *guest* competitivi ed inibitori nei confronti della cavità della  $\beta$ -CD, scelto come prima struttura *host* catalitica supramolecolare, ha evidenziato come entrambe le forme dei due *bis*-cationi siano soggette alla formazione di addotti supramolecolari con la CD. Le forme aperte sono più fortemente complessate delle rispettive chiuse, a causa della maggior capacità di adattamento conformazionale che queste presentano. Confrontando il comportamento di C1 e C2, si nota come C2 sia un *guest* competitivo che si ipotizza essere di migliore efficacia se impiegato quale inibitore

competitivo per il sito attivo della CD. Il legame che si instaura tra le due forme di C2 e la CD è infatti più forte di circa un ordine di grandezza rispetto a quello tra CD e C1, e soprattutto vi è una maggiore differenza tra il legame che le forme aperte e chiuse instaurano con la struttura *host*.

Le prove riguardo all'utilizzo dei *bis*-cationi in ambiente acquoso micellare hanno rivelato che le micelle con i quali questi interagiscono siano quelle di carattere anionico. In particolare, le forme chiuse dei *bis*-cationi interagiscono maggiormente con le micelle delle forme aperte. Il fenomeno di chiusura foto-indotta è possibile anche in presenza degli addotti C2 - Tensioattivi.

Visto che si sono verificate interazioni con entrambe le tipologie di *host* supramolecolari, e in differente misura per le due forme di ognuno dei *bis*-cationi, risulta chiaro come il passaggio successivo sia un loro immediato utilizzo come inibitori in reazioni catalizzate dalle stesse strutture *host*.

Nel caso delle CD, la forma aperta di ogni *bis*-catione si lega maggiormente al sito attivo della stessa, bloccandolo maggiormente nei confronti dell'associazione di un substrato reagente rispetto a quando è presente la rispettiva forma chiusa. Si attende quindi per la reazione catalizzata della CD una netta differenza di attività in presenza di una o dell'altra forma isomerica di ciascun *bis*-catione, alternabili tramite stimolo elettromagnetico.

Nel caso dei tensioattivi, un possibile utilizzo dei *bis*-cationi studiati è quello di utilizzarli come elemento di modulazione per variare l'attività di reazioni micella-catalizzate, ad esempio sfruttando l'azione catalitica della loro acidità superficiale. Le forme chiuse dei *bis*-cationi si è visto come interagiscano maggiormente con le micelle anioniche di SDS, quindi è logico pensare come siano più presenti come contro-cationi sulla superficie delle micelle rispetto alle relative forme chiuse. La sostituzione di ioni  $H^+$  con molecole di *bis*-catione ha come conseguenza una diminuzione della normale acidità superficiale, in misura maggiore quando sono presenti le forme aperte. Ciò è atteso ripercuotersi in una differente e foto-alternabile attività del catalizzatore micellare nei confronti di una reazione catalizzata da tale acidità superficiale delle micelle.

A margine di tale lavoro di studio riguardante C1 e C2, si è provato a sintetizzare un terzo *bis*-catione fotomodulabile dal ponte maleimidico (C3), non riportato in letteratura. La prima sintesi proposta ha presentato notevoli difficoltà, sia in sede di ottenimento di un reagente maleimidico intermedio sia in particolare nello step di sintesi del precursore neutro di C3. Un'ampia e sistematica analisi dei componenti di quest'ultima reazione di coupling, ha mostrato come sia il reagente in cui è presente una porzione piridinica ad essere non adatto per tale reazione, sopprimendo in quasi tutti i casi l'attività del catalizzatore nei confronti della reazione desiderata e portando a degradazione del reagente iniziale. È quindi stata proposta una seconda alternativa via di sintesi di C3, la quale non si è potuta portare a termine per questioni di tempo e che sarà oggetto di lavoro futuro. Tale via è comunque promettente in quanto lo step di coupling che nella prima via di sintesi di C3 portava alla degradazione dei reagenti in questa seconda sintesi è verificato avvenire con buone rese. È atteso quindi l'ottenimento di questo terzo *bis*-catione, le cui caratteristiche fotocromiche e come *guest* saranno successivamente studiate similmente a C1 e C2.

## 5 Parte Sperimentale

---

### 5.1 Reagenti e Sostanze Utilizzate

Tutti i reagenti e solventi sono stati impiegati senza ulteriori purificazioni e forniti da Sigma Aldrich, Fluka, Fluorochem.

I solventi anidri sono stati ottenuti come riportato in D. D.rd Perrin, W. L. F. Armarego *Purification of Laboratory Chemicals*, Press Ltd., Oxford OX3 0BW, England., o per anidrifazione tramite sistema automatico della Anhydrous Engineering per passaggio attraverso una colonna di allumina anidra presso University of Bristol.

Le analisi TLC sono state effettuate su TLC Polygram Sil G/UV254 di spessore 0.25 mm e per le separazioni cromatografiche flash su colonna si sono utilizzate 1) Silica Gel (technical grade, pore size 60 Å, particle size = 230 to 400 mesh) 2) Aluminium Oxide (activated, basic, Brockmann I, pore size 58 Å, pH = 9.5 ± 0.5 in H<sub>2</sub>O).

### 5.2 Strumentazione

L'irraggiamento U.V. dei fotocromi è stato operato per esposizione ad una lampada di Wood a  $\lambda = 365$  nm, 94 W su campioni preparati in tubi di quarzo o cuvette in quarzo in atmosfera di N<sub>2</sub> e con solventi anidri e/o degasati.

Le analisi <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR e <sup>19</sup>F-NMR, COSY <sup>1</sup>H-NMR, NOESY <sup>1</sup>H-NMR sono state eseguite con diversi spettrometri (Bruker 300, Joel 300, Joel 400, Varian 400, Varian 500) operanti a 300, 400 e 500 MHz (<sup>1</sup>H), 75 e 101 MHz (<sup>13</sup>C), 383 e 377 MHz (<sup>19</sup>F) presso le Università Ca' Foscari di Venezia e University of Bristol. Per le analisi DOSY e NOESY e successiva analisi dati si ringraziano in particolare il Dott. Giulio Bianchini e il Dott. Owen Metters.

Le analisi U.V. – VIS sono state effettuate per mezzo di uno spettrofotometro Perkin Elmer Lambda 35 presso l'Università di Venezia. I parametri impostati nel metodo utilizzato per le analisi sono: Abs<sub>max</sub>: 2000,  $\lambda_{max} = 700$  nm,  $\lambda_{min} = 200$  nm, intervallo = 0.1 nm, T = 298K, b = 1cm, cuvette di quarzo.

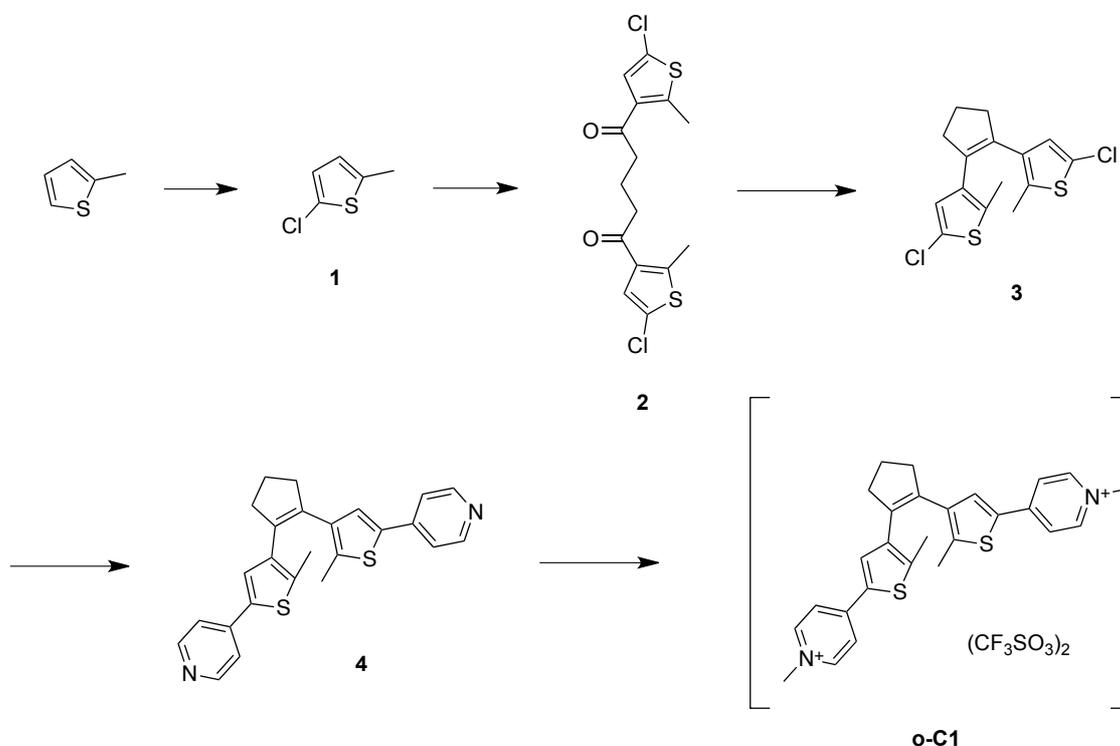
Le analisi GC-MS sono state condotte presso Università Ca' Foscari di Venezia utilizzando con gas cromatografo (Trace GC 2000) accoppiato ad uno spettrometro di massa a quadrupolo (Trace MS) della thermo finnigan in modalità Full Scan. Colonna usata HP5-MS 30 m, 0.25 mm x 0.25 micron, carrier He. Per le analisi GC-MS eseguite presso Università Ca' Foscari di Venezia si ringrazia in particolare la Dott.ssa Laura Sperti.

Le analisi GC-MS sono state condotte presso University of Bristol utilizzando con gas cromatografo (Agilent 7820A) accoppiato ad uno spettrometro di massa a quadrupolo (Agilent 5977E MSD) in modalità Full Scan. Colonna usata HP5-MS 30 m, 0.25 mm x 0.25 micron, carrier He.

Si ringrazia inoltre il personale della Mass Facility per le analisi ESI-MS effettuate presso University of Bristol.

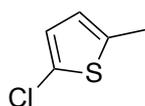
### 5.3 Sintesi di C1

La sintesi del primo *bis*-catione ha previsto una sintesi multistadio come schematizzato nello Schema 58:



Schema 58: Sintesi di **o-C1**

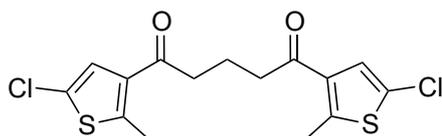
### Sintesi di 2-cloro-5-metiltiofene (1)



In un pallone da 500 mL a due colli fornito di condensatore e posto sotto atmosfera di azoto, ad una ben agitata soluzione di esano (60 mL) e acido acetico (60 mL) si sono aggiunti 2-metiltiofene (15 mL, 15.04 g, 155 mmol) e *N*-clorosuccinimide (22.55 g, 169 mmol). La sospensione è stata mantenuta per 30 minuti a temperatura ambiente, quindi riflussata per 2 ore. Dopo aver verificato tramite <sup>1</sup>H-NMR la completa conversione del 2-metiltiofene, si è raffreddata la miscela a temperatura ambiente e successivamente la si è versata in una soluzione acquosa di NaOH (3 M, 45 mL). La fase organica è stata estratta e anidrificata con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrata ed il solvente evaporato a pressione ridotta, ottenendo un olio giallo (17.32 g, resa 85%). Quest'ultimo è stato purificato tramite distillazione flash sottovuoto (38-32 °C, 12-8 torr), isolando il prodotto **1** come olio incolore (13.25 g, 65%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ 2.41 (s, 3H), 6.52 (dt, J=3.6Hz, 1H), 6.69 (d, J=3.6Hz, 1H)

### Sintesi di 1,5-bis(5-cloro-2-metiltiofen-3-il)pentan-1,5dione (2)

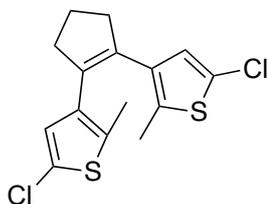


Un pallone da 250 mL a due colli connesso a una linea vuoto/azoto è stato flambato e sottoposto a tre cicli vuoto/azoto. Sono stati aggiunti diclorometano anidro (110 mL), **1** (12.58 g, 10,2 mL, 94.8 mmol) e glutaril cloruro (8.02 g, 6.05 mL, 47.4 mmol) sotto atmosfera di azoto. La soluzione è stata agitata e raffreddata a 0 °C per mezzo di un bagno a ghiaccio, e successivamente AlCl<sub>3</sub> (15.18 g, 113.8 mmol) è stato lentamente aggiunto in più porzioni. L'agitazione è stata continuata per 15 minuti a 0 °C ed a temperatura ambiente per 2 ore. Dopo aver verificato tramite <sup>1</sup>H-NMR la completa conversione del 2-cloro-5-metiltiofene di partenza, la miscela di reazione è stata riportata a 0 °C (bagno a ghiaccio) ed a questa temperatura trattata lentamente e cautamente con circa 150-200 mL di acqua fredda (0 °C) fino al termine dello sviluppo di gas. La fase acquosa è stata estratta con diclorometano

(3x50 mL), le fasi organiche riunite anidificate con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e filtrate. Infine il solvente è stato rimosso tramite evaporazione a pressione ridotta (rotavapor + pompa) ottenendo **2** come solido marrone (12.56 g, 73%). Non sono state effettuate ulteriori purificazioni prima dello step successivo.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.06 (q, J=6.6Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.86 (t, J=6.6Hz, 4H), 7.18 (s, 2H)

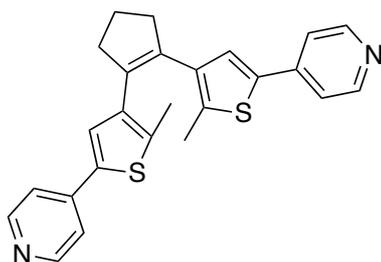
*Sintesi di 1,2-bis(5-cloro-2-metiltiofen-3-il)ciclopent-1-ene (3)*



Un pallone da 500 mL a due colli connesso a una linea vuoto/azoto è stato flambato e sottoposto a tre cicli vuoto/azoto. Sono stati aggiunti Zn (34 g, 520.0 mmol), THF anidro (300 mL) sotto atmosfera di azoto. La miscela è stata vigorosamente agitata e portata a 0 °C per mezzo di un bagno a ghiaccio. TiCl<sub>4</sub> (25.43 g, 14.7 mL, 134.1 mmol) è stato aggiunto lentamente tramite una siringa. Durante l'aggiunta, si forma il complesso Ti(THF)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub> e la miscela diventa gialla. Il sistema è stato riflussato a 66 °C per un'ora ottenendo una soluzione blu contenente Ti(III) e poi portato a temperatura ambiente. Piridina anidra (11.76 g, 12.0 mL, 148.7 mmol) e **2** (12.55 g, 34.3 mmol) sono stati aggiunti e il sistema riflussato per due ore. Dopo aver verificato tramite <sup>1</sup>H-NMR la completa conversione del bischetone di partenza, il sistema è stato riportato a temperatura ambiente e si è lentamente aggiunta H<sub>2</sub>O (circa 20 mL), con conseguente liberazione di gas. La miscela è stata filtrata su silice e lavata con più aliquote di esano/etil acetato 1:1 a 50 °C. La fase organica limpida arancione è stata separata, anidrificata con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrata e il solvente rimosso tramite evaporazione a pressione ridotta ottenendo un solido marrone, che analisi <sup>1</sup>H-NMR ha confermato essere il prodotto desiderato grezzo. Il solido è stato purificato per mezzo di cromatografia su colonna di silice utilizzando esano come eluente, isolando il dicloro-ditieniletene **3** come un solido bianco (5.39 g, resa 47%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.88 (s, 6H), 2.02 (q, J =7.5Hz, 2H), 2.71 (t, J=7.5Hz, 4H), 6.57 (s, 2H)

*Sintesi di 1,2-bis[2-metil-5-(piridin-4-il)tiofen-3-il]ciclopent-1-ene (4)*



La sintesi di questo prodotto è divisa in due parti. La prima (A) riguarda la preparazione della soluzione del ditieniletene tiofen-borato, la seconda (B) consiste nel cross coupling secondo Suzuki del borato sintetizzato con un sale della *p*-bromopiridina a dare il ditieniletene con i due residui piridinici.

*Parte A*

Un pallone a due colli da 250 mL dotato di setto di gomma e connesso a una linea vuoto/azoto è stato flambato e sottoposto a tre cicli vuoto/azoto. Sono stati aggiunti **3** (3.60 g, 10.9 mmol) e THF anidro (30 mL) sotto atmosfera di azoto. La miscela arancione limpida risultante è stata raffreddata a 0 °C con un bagno a ghiaccio, e *n*-BuLi (2.5 M, 10.08 mL, 25.2 mmol) è stato aggiunto lentamente con una siringa, ottenendo una soluzione arancione scuro. Dopo 15 minuti alla stessa temperatura, tri-*n*-butil borato (7.88 g, 9.24 mL, 34.2 mmol) è stato aggiunto rapidamente in una porzione con una siringa e la risultante soluzione è stata riportata a temperatura ambiente e ulteriormente agitata per un'ora.

*Parte B*

Ad un pallone a due colli da 500 mL dotato di condensatore, posto sotto azoto tramite tre cicli vuoto/azoto, si sono aggiunti THF anidro (40 mL) e Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.740 g, 0.62 mmol), portando poi la soluzione risultante a 66 °C. Dopo 15 minuti a questa temperatura, una soluzione acquosa di K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M, 50 mL, 100 mmol), glicole etilenico (15 gocce) e 4-bromopiridina idrocloruro (4.86 g, 25 mmol) sono stati aggiunti. A questa soluzione alla stessa temperatura si è lentamente aggiunta tramite una siringa la soluzione del borato preparata nella parte A. La miscela è stata lasciata reagire per 16 ore a riflusso, e la conversione dei reagenti al prodotto desiderato rivelata tramite analisi <sup>1</sup>H-NMR. Dopo aver raffreddato la miscela a temperatura ambiente, è stata aggiunta H<sub>2</sub>O (40 mL), il prodotto è stato estratto con etere etilico (3x150 mL), le fasi organiche riunite anidificate con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate e il solvente rimosso tramite evaporazione a pressione ridotta ottenendo un olio bruno,

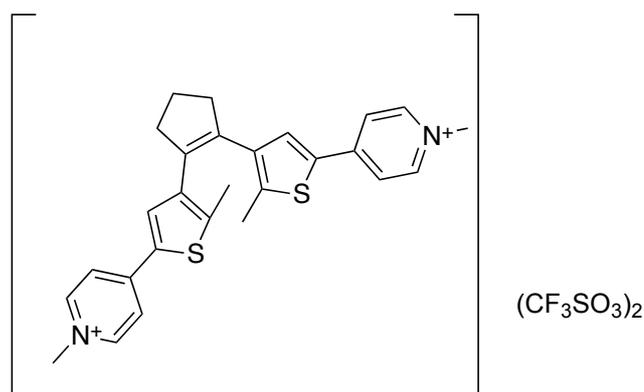
che analisi  $^1\text{H-NMR}$  ha confermato essere il prodotto desiderato grezzo. Il solido è stato purificato per mezzo di cromatografia su colonna di silice utilizzando acetato di etile come eluente, isolando **4** sotto forma di solido bianco dai riflessi viola (2.32 g, resa 50%).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.00 (s, 6H), 2.15 (q,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.83 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 4H), 7.20 (s, 2H), 7.36 (d,  $J=4.6$ , 4H), 8.56 (d,  $J=4.6$  Hz, 4H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.64, 22.98, 38.45, 119.24, 126.27, 134.79, 136.65, 137.07, 137.26, 141.27, 150.24

GC-MS: (m/z): 414.4 ( $\text{M}^+$ , 100%), 399.4 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ , 65%), 385.3 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{CH}_3$ , 80%)

*Sintesi di 4,4'-[4,4'-(ciclopent-1-ene-1,2-diil)bid(5-metiotiofene-4,2-diil)]bis(1-metilpiridin-1-io)bis(trifluorometilsolfonato) (o-C1)*



La sintesi di **o-C1** è divisa in due parti. La prima (A) riguarda la metilazione dei residui piridinici di **4**, per ottenere una specie *bis*-cationica con due controioni ioduro, mentre la seconda (B) prevede lo scambio dei controanioni ioduro con la specie triflato, a dare il prodotto desiderato **o-C1** come *bis*-catione *bis*-triflato. Tutte queste operazioni devono essere compiute quanto più possibile a riparo dalla luce per evitare la chiusura dei ditenileteni coinvolti ad opera della componente U.V. della luce ambientale.

#### *Parte A*

Un pallone da 250 mL connesso ad una linea vuoto/azoto è stato sottoposto a tre cicli vuoto/azoto. Sono stati aggiunti **4** (2.1 g, 5.06 mmol), dicloroetano (50 mL) e metilioduro (2.01 g, 0.88 mL, 14.2 mmol) sotto atmosfera di azoto, e la miscela lasciata agitare per 16 ore

a temperatura ambiente riparando il pallone dalla luce. All'aggiunta dell'agente metilante si nota un netto cambiamento cromatico della soluzione da viola a verde chiaro e la formazione di un solido che rende torbida la sospensione. Dopo aver allontanato sotto vuoto l'eccesso di metilante (b.p. = 42 °C, 1 atm) e il solvente, si ottiene un solido bianco/verde chiaro che analisi <sup>1</sup>H-NMR ha confermato essere il ditieniletene *bis*-cationico (controanione ioduro).

### Parte B

In un pallone da 250 mL si è disciolto il biscatione ioduro preparato nel passaggio precedente nella minima quantità di diclorometano. A questa soluzione ben agitata è stata aggiunta una soluzione di argento triflato (2.67 g, 10.4 mmol) precedentemente disciolto nella minima quantità di acetone, e la miscela lasciata reagire per un'ora a temperatura ambiente a riparo dalla luce. Dopo filtrazione dell'argento ioduro formatosi, i solventi sono stati rimossi tramite evaporazione sotto vuoto, e si è ottenuto il prodotto desiderato **o-C1** come solido verde (3.2 g, resa 85%).

<sup>1</sup>H-NMR (300.15 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 2.06 (s, 6H), 2.09 (q, J=7.4Hz, 2H), 2.89 (t, J=7.4Hz, 4H), 4.17 (s, 6H), 7.80 (s, 2H), 7.95 (d, J=6.7Hz, 4H), 8.43 (d, J=6.7Hz, 4H)

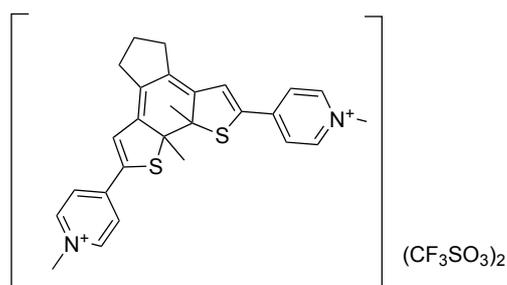
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 2.07 (s, 3H), 2.14 (q, J=7.4Hz, 2H), 2.89 (t, J=7.4Hz, 4H), 4.24 (s, 6H), 7.83 (s, 2H), 7.96 (d, J=7.1Hz, 4H), 8.52 (d, J=7.1Hz, 4H)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 13.40, 14.24, 38.07, 47.03, 121.58, 132.94, 132.99, 135.11, 138.91, 144.65, 144.93, 148.49; (12 di 13 trovati)

<sup>19</sup>F-NMR (283 MHz, D<sub>2</sub>O): δ -78.70

ESI-MS: (m/z): M<sup>+</sup> 222.1 (z = 2)

*Preparazione dell'isomero chiuso di 4,4'-[4,4'-(ciclopent-1-ene-1,2-diil)bid(5-metiotiofene-4,2-diil)]bis(1-metilpiridin-1-io)bis(trifluorometilsolfonato) (c-C1)*

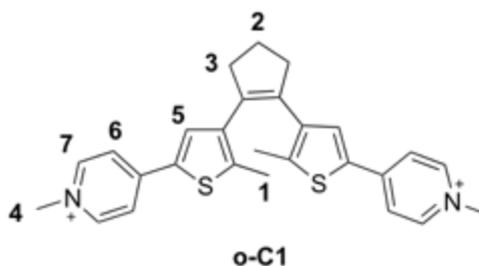


**o-C1** (1.1 mg,  $1.5 \cdot 10^{-6}$  mol) e D<sub>2</sub>O degasata (0.650 mL) sono stati inseriti in un tubo di quarzo sotto atmosfera di azoto, quindi la soluzione irradiata per mezzo di una lampada operante a 365 nm.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  1.96 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.09 (s, 6H), 2.64 (t,  $J=7.3$ Hz, 4H), 4.29 (s, 6H), 7.30 (s, 2H), 7.94 (d,  $J=6.7$ Hz, 4H), 8.59 (d,  $J=6.7$ Hz, 4H)

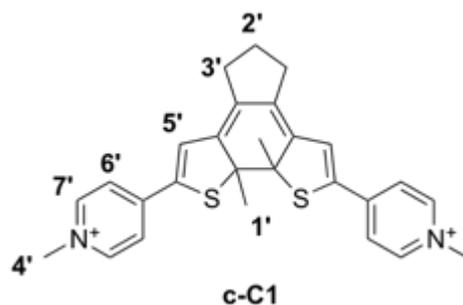
#### Job's Plot o-C1 - $\beta$ -CD e c-C1 - $\beta$ -CD

Partendo da diverse soluzioni madre  $7.02 \cdot 10^{-4}$  M di **o-C1** o **c-C1** e  $\beta$ -CD in D<sub>2</sub>O, si sono preparate 9 x 2 soluzioni per ogni isomero in altrettanti tubi NMR, aventi tutti come caratteristica quella di contenere la stessa concentrazione totale di *host* e *guest*. In Tabella 8 e Tabella 9 sono presentati la composizione delle varie soluzioni preparate, i segnali di H1 e H1' analizzati e i calcoli effettuati per la realizzazione del grafico.



[o-C1] mol/L	[B-CD] mol/L	X (o-C1)	X (B-CD)	H1 (ppm)	$\Delta$ ppm	$\Delta$ ppm * [o-C1]
0,00E+00	7,02E-04	0,00	1,00	0,000	0,000	0
8,77E-05	6,14E-04	0,13	0,88	2,138	0,084	7,37E-06
1,75E-04	5,26E-04	0,25	0,75	2,128	0,074	1,30E-05
2,63E-04	4,39E-04	0,38	0,63	2,118	0,064	1,68E-05
3,51E-04	3,51E-04	0,50	0,50	2,103	0,049	1,72E-05
4,39E-04	2,63E-04	0,63	0,38	2,090	0,036	1,58E-05
5,26E-04	1,75E-04	0,75	0,25	2,073	0,019	1,00E-05
6,14E-04	8,77E-05	0,88	0,13	2,066	0,012	7,37E-06
7,02E-04	0,00E+00	1,00	0,00	2,054	0,000	0

Tabella 8: Dati per il Job's Plot di **o-C1** e  $\beta$ -CD



[c-C1] mol/L	[B-CD] mol/L	X (c-C1)	X (B-CD)	H1' (ppm)	$\Delta$ ppm	$\Delta$ ppm * [c-C1]
0,00E+00	7,02E-04	0,00	1,00	0,000	0,000	0
8,77E-05	6,14E-04	0,13	0,88	2,028	0,048	4,21E-06
1,75E-04	5,26E-04	0,25	0,75	2,018	0,038	6,67E-06
2,63E-04	4,39E-04	0,38	0,63	2,016	0,036	9,47E-06
3,51E-04	3,51E-04	0,50	0,50	2,007	0,027	9,47E-06
4,39E-04	2,63E-04	0,63	0,38	1,999	0,019	8,33E-06
5,26E-04	1,75E-04	0,75	0,25	1,992	0,012	6,31E-06
6,14E-04	8,77E-05	0,88	0,13	1,988	0,008	4,91E-06
7,02E-04	0,00E+00	1,00	0,00	1,980	0,000	0

Tabella 9: Dati per il Job's Plot di c-C1 e  $\beta$ -CD

*Titolazioni di o-C1 e c-C1 con  $\beta$ -CD per determinare le costanti di associazione*

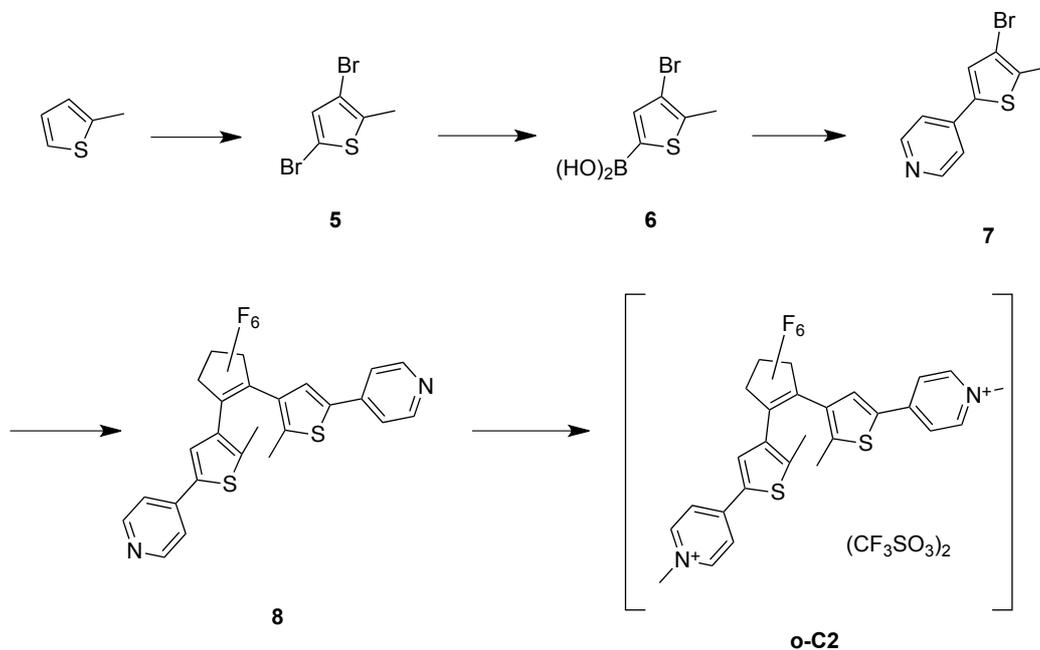
Una soluzione in D<sub>2</sub>O di o-C1 o c-C1 ( $2.15 \cdot 10^{-3}$  M, 0.650 mL) è stata introdotta in un tubo NMR e vi si sono aggiunte successive porzioni di  $\beta$ -CD. In Tabella 10 sono riportati le concentrazioni di  $\beta$ -CD successivamente ad ogni aggiunta, i segnali di H1 e H1' monitorati e la loro variazione rispetto al segnale del solo o-C1 / c-C1.

[CD] mol/L	H1 (ppm)	$\Delta$ ppm	[CD] mol/L	H1' (ppm)	$\Delta$ ppm
0,00E+00	1,961	0,000	0,00E+00	2,001	0
1,36E-03	2,061	0,100	1,36E-03	2,057	0,056
2,71E-03	2,100	0,139	2,71E-03	2,086	0,085
4,07E-03	2,133	0,172	4,07E-03	2,097	0,096
5,42E-03	2,157	0,196	5,42E-03	2,106	0,105
6,78E-03	2,176	0,215	6,78E-03	2,12	0,119
8,13E-03	2,185	0,224	8,13E-03	2,13	0,129
9,49E-03	2,191	0,230	9,49E-03	2,135	0,134
1,36E-02	2,204	0,243	1,36E-02	2,142	0,141
2,03E-02	2,209	0,248	2,03E-02	2,142	0,141
2,71E-02	2,211	0,250	2,71E-02	2,144	0,143

Tabella 10: Dati di titolazione di o-C1 (sx) e c-C1 (dx) con  $\beta$ -CD.

## 5.4 Sintesi di C2

La sintesi del secondo *bis*-catione ha previsto una sintesi multistadio come schematizzato nello Schema 59:



Schema 59: Sintesi di *o*-C2

### Sintesi di 3,5-dibromo-2-metiltiofene (5)

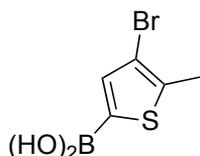


In un pallone da 500 mL a due colli dotato di imbuto gocciolatore e posto sotto atmosfera di azoto, si sono aggiunti 2-metiltiofene (23.7 mL, 24.0 g, 244.5 mmol) e acido acetico (100 mL). La soluzione è stata portata a 0 °C tramite un termostato operante ad olio di paraffina, quindi a questa temperatura è stata aggiunta goccia a goccia tramite l'imbuto gocciolatore una soluzione di Br<sub>2</sub> in acido acetico (29:40 V/V, Br<sub>2</sub> 566 mmol). All'aggiunta la soluzione assume colorazione verde e con il procedere della reazione questa cambia a bruno/arancio. La miscela è stata fatta reagire in agitazione a 0 °C e a riparo dalla luce per 16 ore. Dopo aver verificato tramite <sup>1</sup>H-NMR la completa conversione del 2-metiltiofene, si sono lentamente aggiunti a 0 °C 100 mL di H<sub>2</sub>O tramite l'imbuto gocciolatore, quindi K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

fino a neutralità. Il prodotto è stato estratto con etere etilico (3 x 200 mL), quindi le fasi organiche riunite anidificate con MgSO<sub>4</sub>, filtrate su gooch e il solvente evaporato a pressione ridotta, ottenendo un liquido giallo. Questo è stato purificato tramite distillazione flash sottovuoto (50 °C, 0.693 mbar), isolando il prodotto **5** come olio giallo pallido (49.8 g, 80%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ 2.33 (s, 3H), 6.85 (s, 1H);

*Sintesi di acido 3-bromo-2-metil-5-thienil boronico (6)*



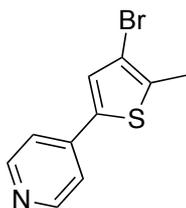
Un pallone a tre colli da 1 L dotato di setto di gomma, imbuto gocciolatore e connesso a una linea vuoto/azoto è stato flambato e sottoposto a tre cicli vuoto/azoto. Sono stati aggiunti **5** (32.2 g, 16.2 mL, 125.9 mmol) e etere anidro (300 mL) sotto atmosfera di azoto. La soluzione risultante è stata raffreddata a -78 °C, e *n*-BuLi (1.6 M, 80.6 mL, 129 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia tramite imbuto gocciolatore, quindi la miscela agitata per 30 minuti. Sempre alla stessa temperatura, tri-*n*-butil borato (37,6 mL, 139.4 mmol) è stato aggiunto rapidamente in una porzione e la risultante soluzione è stata riportata a temperatura ambiente e ulteriormente agitata per 15 minuti. La miscela è stata estratta in imbuto separatore con una soluzione acquosa al 4% di NaOH (200 mL) e la fase acquosa alcalina neutralizzata con HCl al 37%. Il precipitato ottenuto è stato filtrato su gooch ed essiccato ottenendo **6** come solido giallo pallido (24.4 g, 88%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.43 (s, 3H), 7.33 (s, 1H);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.22 (s, 3H), 7.35 (s, 1H);

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 14.90, 110.04, 138.18, 140.33 (3 di 4 trovati)

Sintesi di 3-bromo-2-metil-5-(4-piridil)tiofene (7)

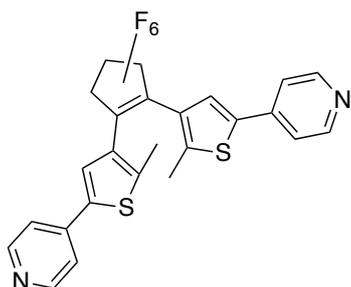


Un pallone a tre colli da 1 L dotato di setto di gomma, imbuto gocciolatore e connesso a una linea vuoto/azoto è stato sottoposto a tre cicli vuoto/azoto. Sono stati aggiunti sotto atmosfera di azoto Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.55 g, 1.0 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (61.9 g, 447.7 mmol), THF degasato (280 mL), H<sub>2</sub>O degasata (35 mL) e 20 gocce di glicole etilenico, quindi la miscela è stata scaldata a 70 °C. Alla stessa temperatura si sono aggiunti nell'ordine *p*-bromopiridina idrocloruro (9.7 g, 49.8 mmol) e goccia a goccia tramite imbuto separatore una soluzione di **6** (11.0 g, 49.8 mmol) in THF degasato (35 mL). Dopo 16 ore alla stessa temperatura e verifica tramite <sup>1</sup>H-NMR della conversione dell'acido boronico di partenza, la miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente, quindi buona parte del THF rimosso a pressione ridotta. Dopo l'aggiunta di 150 mL di acqua, si sono compiute estrazioni con etere etilico (3 x 250 mL), quindi le fasi organiche riunite anidificate con MgSO<sub>4</sub>, filtrate su gooch e il solvente evaporato a pressione ridotta, ottenendo un solido arancione. Questo è stato purificato per mezzo di cromatografia su colonna di silice utilizzando una miscela etere di petrolio/etil acetato (3:1) + 1% NEt<sub>3</sub> come eluente, isolando **7** come un solido giallo/marroncino (12.7 g, 82%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.45 (s, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 8.58 (d, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 15.18, 110.74, 119.27, 128.03, 136.58, 137.89, 140.50, 150.53

*Sintesi di 1,2-bis(2'-metil-5'-pirid-4''-il)tien-3'-il)perfluorociclopentene (8)*



Un pallone a due colli da 500 mL dotato di setto di gomma e connesso a una linea vuoto/azoto è stato flambato e sottoposto a tre cicli vuoto/azoto. Sono stati aggiunti **7** (2.0 g, 7.9 mmol) e THF anidro (120 mL) sotto atmosfera di azoto, quindi il pallone coperto dalla luce. La miscela arancione limpida risultante è stata raffreddata a -78 °C e a questa temperatura *n*-BuLi (1.6 M, 5.0 mL, 7.9 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia con una siringa. Dopo 15 minuti alla stessa temperatura, una soluzione a -50 °C di octafluorociclopentene (528 µL, 3.95 mmol) in 10 mL di THF anidro è stata aggiunta tramite una cannula precedentemente raffreddata. Si nota una variazione cromatica netta da rosso a verde. La miscela di reazione è lasciata agitare a -78 °C per un'ora, quindi riportata a temperatura ambiente e fatta reagire per ulteriori 16 ore. Una soluzione acquosa 2 M di HCl (20 mL) è stata lentamente aggiunta, quindi il THF rimosso a pressione ridotta. La soluzione acquosa residua è stata neutralizzata con una soluzione acquosa satura di NaHCO<sub>3</sub>, quindi estratta con diclorometano (3 x 100 mL) e le fasi organiche riunite e contro-estratte con una soluzione satura di NaHCO<sub>3</sub>, anidificate con MgSO<sub>4</sub>, filtrate e il solvente rimosso tramite evaporazione a pressione ridotta. Si ottiene un solido oleoso verde che analisi <sup>1</sup>H-NMR ha confermato essere il prodotto desiderato grezzo. Il solido è stato purificato per mezzo di cromatografia su colonna di allumina basica utilizzando diclorometano/etil acetato (4:1) come eluente, isolando **8** sotto forma di solido marrone (0.55 g, resa 30%).

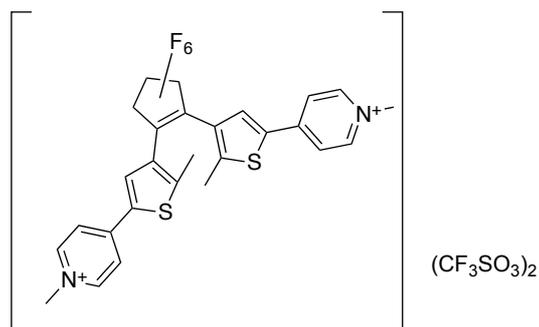
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.00 (s, 6H), 7.42 (d, J=4.7Hz, 4H), 7.49 (s, 2H), 8.62 (d, J=4.7Hz, 4H)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 150.68 , 143.77 , 140.25 , 139.45 , 126.29 , 124.82 , 119.66 , 14.89 (8 di 11 trovati).

<sup>19</sup>F-NMR (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -109.98 (t, J=5.4Hz), -131.71 (dt, J=5.4Hz)

ESI-MS: (m/z): 523.1 (M<sup>+</sup>, 100%, z = 1), 262.0 (M<sup>+</sup>/2, 35%)

Sintesi di bis(2'-metil-5'-(N-metilpirid-4''-il)-tien-3'-il)perfluorociclopentene bis(trifluorometansolfonato) (**o-C2**)



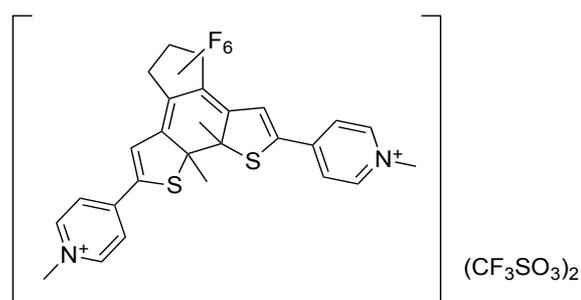
Un pallone a due colli da 50 mL dotato di setto di gomma e connesso a una linea vuoto/azoto è stato flambato e sottoposto a tre cicli vuoto/azoto. Sono stati aggiunti **8** (0.55 g, 1.05 mmol) e diclorometano anidro (20 mL) sotto atmosfera di azoto, quindi il pallone coperto dalla luce. Metil triflato (360  $\mu$ L, 3.2 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia per mezzo di una siringa, quindi la miscela fatta reagire per 16 ore al riparo dalla luce. Si nota la formazione di un solido bianco insolubile. L'eccesso di metilante è stato rimosso per evaporazione a pressione ridotta con trappola, quindi la sospensione filtrata su gooch e il solido bianco ottenuto lavato ripetutamente con diclorometano, quindi essiccato sotto vuoto. Si ottiene **o-C2** sotto forma di solido bianco (0.63 g, resa 70%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.09 (s, 6H), 4.27 (s, 6H), 8.32 (s, 2H), 8.37 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 4H), 8.89 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 4H)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  2.07 (s, 6H), 4.31 (s, 6H), 8.13 (m, 6H), 8.63 (d, 4H)

ESI-MS: (m/z):  $\text{M}^+$  276.1 ( $z = 2$ )

Preparazione dell'isomero chiuso di bis(2'-metil-5'-(N-metilpirid-4''-il)-tien-3'-il)perfluorociclopentene bis(trifluorometansolfonato) (**c-C2**)

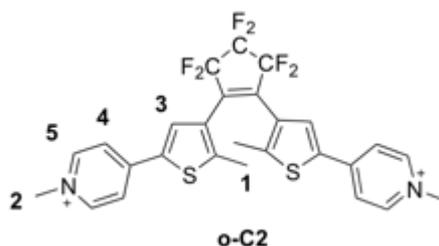


**o-C2** (1.3 mg,  $1.5 \cdot 10^{-6}$  mol) e D<sub>2</sub>O degasata (0.650 mL) sono stati inseriti in un tubo di quarzo sotto atmosfera di azoto, quindi la soluzione irradiata per mezzo di una lampada operante a 365 nm.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  2.32 (s, 6H), 4.39 (s, 6H), 7.43 (s, 2H), 8.15 (d, J=6.5Hz, 4H), 8.79 (d, J=6.5Hz, 4H)

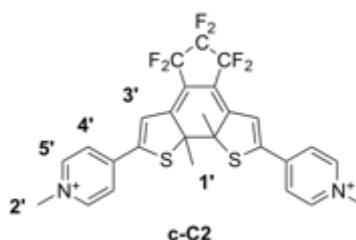
#### Job's Plot o-C2 - $\beta$ -CD e c-C2 - $\beta$ -CD

Partendo da diverse soluzioni madre  $7.02 \cdot 10^{-4}$  M di **o-C2** o **c-C2** e  $\beta$ -CD in D<sub>2</sub>O, si sono preparate 9 x 2 soluzioni per ogni isomero in altrettanti tubi NMR, aventi tutti come caratteristica quella di contenere la stessa concentrazione totale di *host* e *guest*. In Tabella 11 e Tabella 12 sono presentati la composizione delle varie soluzioni preparate, i segnali di H1 e H1' analizzati e i calcoli effettuati per la realizzazione del grafico.



[o-C2] mol/L	[B-CD] mol/L	X (o-C2)	X (B CD)	H1 (ppm)	$\Delta$ ppm	$\Delta$ ppm * [o-C2]
0,00E+00	7,02E-04	0,00	1,00	0,000	-2,072	0
8,77E-05	6,14E-04	0,13	0,88	2,223	0,151	1,32E-05
1,75E-04	5,26E-04	0,25	0,75	2,208	0,136	2,38E-05
2,63E-04	4,39E-04	0,38	0,63	2,192	0,12	3,16E-05
3,51E-04	3,51E-04	0,50	0,50	2,173	0,101	3,55E-05
4,39E-04	2,63E-04	0,63	0,38	2,148	0,076	3,34E-05
5,26E-04	1,75E-04	0,75	0,25	2,121	0,049	2,58E-05
6,14E-04	8,77E-05	0,88	0,13	2,095	0,023	1,41E-05
7,02E-04	0,00E+00	1,00	0,00	2,072	0,000	0

Tabella 11: Dati per il Job's Plot di **o-C2** e  $\beta$ -CD



[c-C2] mol/L	[B-CD] mol/L	X (c-C2)	X (B CD)	H1' (ppm)	$\Delta$ ppm	$\Delta$ ppm * [c-C2]
0,00E+00	7,02E-04	0,00	1,00	0,000	-2,327	0
8,77E-05	6,14E-04	0,13	0,88	2,368	0,041	3,60E-06
1,75E-04	5,26E-04	0,25	0,75	2,363	0,036	6,30E-06
2,63E-04	4,39E-04	0,38	0,63	2,354	0,027	7,10E-06
3,51E-04	3,51E-04	0,50	0,50	2,351	0,024	8,42E-06
4,39E-04	2,63E-04	0,63	0,38	2,345	0,018	7,90E-06
5,26E-04	1,75E-04	0,75	0,25	2,338	0,011	5,79E-06
6,14E-04	8,77E-05	0,88	0,13	2,334	0,007	4,30E-06
7,02E-04	0,00E+00	1,00	0,00	2,327	0,000	0

Tabella 12: Dati per il Job's Plot di c-C2 e  $\beta$ -CD

*Titolazioni di o-C1 e c-C1 con  $\beta$ -CD per determinare le costanti di associazione*

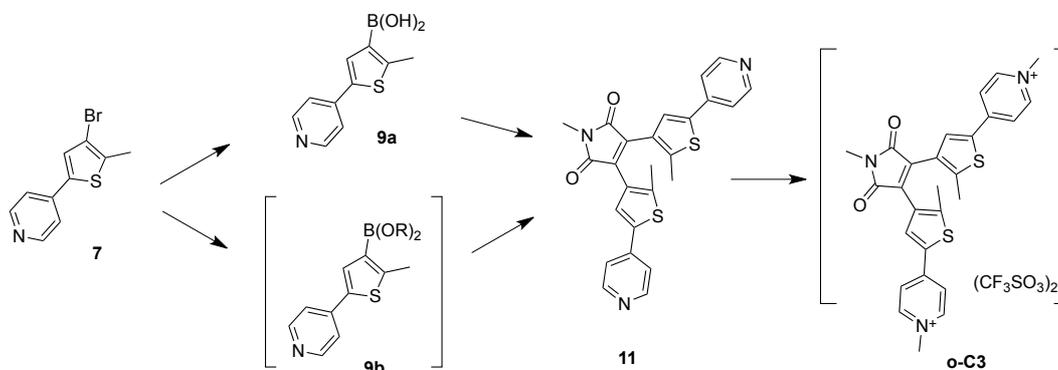
Una soluzione in D<sub>2</sub>O di o-C2 o c-C2 ( $2,35 \cdot 10^{-3}$  M, 0,650 mL) è stata introdotta in un tubo NMR e vi si sono aggiunte successive porzioni di  $\beta$ -CD. In Tabella 13 sono riportati le concentrazioni di  $\beta$ -CD successivamente ad ogni aggiunta, i segnali di H1 e H1' monitorati e la loro variazione rispetto al segnale del solo o-C2 / c-C2.

[CD] mol/L	H1 (ppm)	$\Delta$ ppm	[CD] mol/L	H1' (ppm)	$\Delta$ ppm
0,00E+00	2,068	0,000	0,00E+00	2,320	0,000
1,22E-03	2,163	0,095	1,22E-03	2,361	0,041
2,44E-03	2,222	0,154	2,44E-03	2,392	0,072
3,80E-03	2,245	0,177	4,20E-03	2,409	0,089
5,15E-03	2,254	0,186	5,69E-03	2,418	0,098
6,51E-03	2,260	0,192	6,78E-03	2,420	0,100
7,73E-03	2,262	0,194	8,00E-03	2,423	0,103
9,08E-03	2,263	0,195	9,62E-03	2,427	0,107
1,27E-02	2,265	0,197	1,36E-02	2,429	0,109
1,97E-02	2,265	0,197	2,05E-02	2,431	0,111
2,66E-02	2,265	0,197	2,72E-02	2,432	0,112

Tabella 13: Dati di titolazione di o-C2 (sx) e c-C2 (dx) con  $\beta$ -CD.

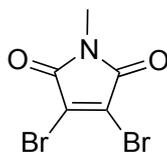
## 5.5 Sintesi di C3

La sintesi del terzo *bis*-catione ha previsto una sintesi multistadio come schematizzato nello Schema 60 :



Schema 60: Sintesi di **o-C3**

### Sintesi di *N*-metil-3,4-dibromomaleimide (**10**)



Un pallone a tre colli da 500 mL dotato di setto di gomma e dito piegato è stato sottoposto a tre cicli vuoto/azoto. Sono stati aggiunti *N*-metilpirrolo (4.0 mL, 45 mmol) e THF anidro (100 mL) sotto atmosfera di azoto, quindi la miscela è stata raffreddata a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  e a questa temperatura NBS (16.0 g, 90 mmol) è stato aggiunta in porzioni tramite il dito piegato. La miscela è stata riportata a temperatura ambiente e agitata per 16 ore. Il solvente è stato rimosso a pressione ridotta, quindi il prodotto grezzo è stato disciolto in esano (150 mL), filtrato su gooch per allontanare la succinimide e il solvente rimosso dal filtrato a pressione ridotta. Il solido umido ottenuto è stato immediatamente raffreddato a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  e a questa temperatura vi si è aggiunta goccia a goccia una soluzione acquosa 70% di  $\text{HNO}_3$  (5 mL). Terminata l'aggiunta la miscela è stata versata in ghiaccio, estratta con etil acetato o diclorometano (3 x 150 mL), quindi le fasi organiche riunite sono state contro-estratte con *brine*, anidificate con  $\text{MgSO}_4$ , filtrate e il solvente rimosso tramite evaporazione a pressione ridotta. Si ottiene un solido oleoso rosso che analisi  $^1\text{H-NMR}$  ha confermato essere il prodotto desiderato grezzo. Il solido è stato purificato per mezzo di cromatografia su colonna

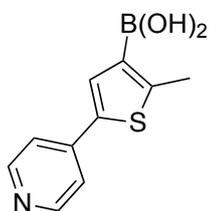
di silice utilizzando esano/etil acetato (9:1) come eluente, isolando **10** sotto forma di solido bianco dai cristalli aghiformi (1.5 g, resa 12%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.13 (s, 3 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164.130, 129.5, 25.6;

GC-MS: (m/z): 268.9 ( $\text{M}^+$ , 15%), 211 ( $\text{M}^+$  - N- $\text{CH}_3$  -CO, 10%), 187.9 ( $\text{M}^+$  - Br, 15%), 130.1 ( $\text{M}^+$  - N- $\text{CH}_3$  -CO - Br, 100%)

*Sintesi di acido 2-metil-5-(piridin-4-il)tiofen-3-il boronico (9a)*

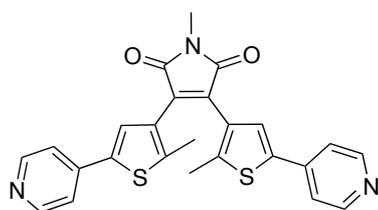


Un pallone a due colli da 250 mL dotato di imbuto gocciolatore è stato flambato e sottoposto a tre cicli vuoto/azoto. Sono stati aggiunti **7** (2.0 g, 7.9 mmol) e etere anidro (50mL) sotto atmosfera di azoto, quindi la miscela raffreddata a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  e a questa temperatura *n*-BuLi (5.7 mL, 9.1 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia tramite l'imbuto gocciolatore. La miscela arancione è stata agitata per 15 minuti alla stessa temperatura, quindi tri-*n*-butil borato (3.2 mL, 11.8 mmol) è stato aggiunto in una porzione e la soluzione verde risultante agitata a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  per un'ora e infine portata a temperatura ambiente. Esano (50 mL) è stato aggiunto e la soluzione organica lavata con 40mL di una soluzione di NaOH (5%). La fase alcalina acquosa separata e acidificata con HCl 37% fino a completa precipitazione di **9a** solido, il quale è stato filtrato ed essiccato. Si ottiene **9a** sotto forma di solido giallo (1.55 g, resa 90%).

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.39 (s, 3 H), 7.78 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 8.41 (d, 2H)

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  15.97, 119.20, 135.71, 140.94, 150.32, 151.48

*Sintesi di N-metil-3,4-bis(2-metil-5-(piridin-4-il)tiofen-3-il)maleimide (11)*



*Metodica A:*

Un pallone a due colli da 250 mL dotato di condensatore è stato flambato e sottoposto a tre cicli vuoto/azoto. In esso si è preparato il sistema solvente [1,4-diossano anidro (50 mL) – THF/H<sub>2</sub>O (45 mL/5 mL) + 10 gocce di glicole etilenico – Toluene/H<sub>2</sub>O (25 mL/25 mL) + *n*-Bu<sub>4</sub>NBr 73.6 mg, 0.2 mmol] e vi si sono aggiunti Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (35.5 mg, 0.02 mmol) e CsF (866.7 mg, 5.7 mmol) sotto atmosfera di azoto. La miscela risultante è stata portata a riflusso e a questa temperatura sono stati aggiunti **9a** (500 mg, 2.3 mmol) e **10** (306.8 mg, 1.1 mmol), quindi la reazione continuata a riflusso per 16 ore al riparo dalla luce atmosferica. La miscela è stata quindi versata in acqua (100 mL) ed estratta con etere etilico (3 x 100 mL), le fasi organiche riunite anidificate con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e filtrate. Infine il solvente è stato rimosso tramite evaporazione a pressione ridotta e il solido oleoso ottenuto analizzato tramite <sup>1</sup>H-NMR e GC-MS.

*Metodica B:*

La sintesi di questo prodotto è divisa in due parti. La prima (A) riguarda la preparazione della soluzione del ditieniletene tiofen-borato, la seconda (B) consiste nel cross coupling secondo Suzuki del borato sintetizzato con la di-bromomaleimide **10** a dare il ditieniletene **11**.

*Parte A*

Un pallone a due colli da 100 mL dotato di setto di gomma e connesso a una linea vuoto/azoto è stato flambato e sottoposto a tre cicli vuoto/azoto. Sono stati aggiunti **7** (370.0 mg, 1.5 mmol) e THF anidro (20 mL) sotto atmosfera di azoto. La miscela risultante è stata raffreddata a -78 °C, e *n*-BuLi (1.6 M, 1.0 mL, 1.6 mmol) è stato aggiunto lentamente con una siringa. Dopo 30 minuti alla stessa temperatura, tri-*n*-butil borato (600 µL, 2.22 mmol) è stato aggiunto rapidamente in una porzione con una siringa e la risultante soluzione è stata riportata a temperatura ambiente e ulteriormente agitata per un'ora. Nel caso nello step

successivo il solvente sia diverso da THF anidro, il borato ottenuto è stato isolato per evaporazione a pressione ridotta del solvente e ridissoluzione nel solvente desiderato.

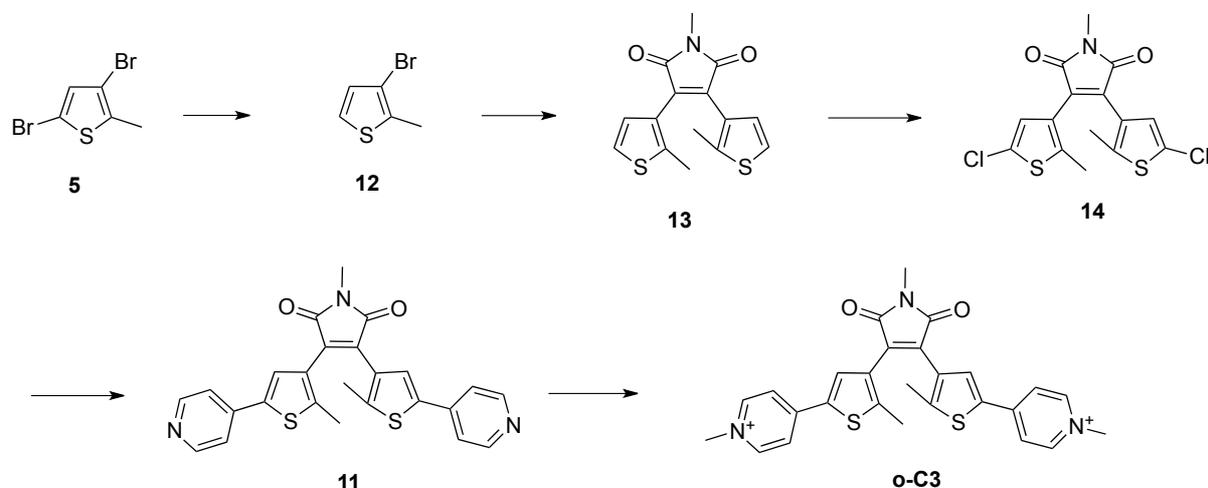
### *Parte B*

Ad un pallone a due colli da 100 mL dotato di condensatore, posto sotto azoto tramite tre cicli vuoto/azoto, si sono aggiunti il solvente e la base. La soluzione risultante è stata portata a riflusso, e vi si è aggiunto il precursore del catalizzatore di Pd (0). Dopo 5 minuti, si sono simultaneamente aggiunte goccia a goccia una soluzione di **10** (234.7 mg,  $8.7 \cdot 10^{-4}$  mol) in 2 mL di THF anidro e quella del borato preparato nella prima fase. La miscela è stata fatta reagire a riflusso per 16 ore al riparo dalla luce, quindi i crudi sono stati analizzati tramite  $^1\text{H-NMR}$  e GC-MS.

Le prove effettuate sono riassunte di seguito:

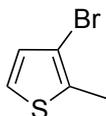
- A) Solvente: 1,4-diossano anidro (10 mL)  
Base: CsF (1.10 g, 7.3 mmol)  
Precursore Pd (0) : Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (45.2 mg,  $2.9 \cdot 10^{-5}$  mol)
- B) Solvente: 1,4-diossano anidro / H<sub>2</sub>O (2:1 – 10 mL totali) + 2 g. glicole etilenico  
Base: Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (154.0 mg, 1.5 mmol) oppure NaOAc (119.3 mg, 1.5 mmol)  
Precursore Pd (0) : Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (45.2 mg,  $2.9 \cdot 10^{-5}$  mol)
- C) Solvente: THF anidro / H<sub>2</sub>O (9:1 – 10 mL totali) + 2 g. glicole etilenico  
Base: Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (154.0 mg, 1.5 mmol) oppure NaOAc (119.3 mg, 1.5 mmol)  
Precursore Pd (0) : Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (45.2 mg,  $2.9 \cdot 10^{-5}$  mol)
- D) Solvente: 1,4-diossano anidro (con CsF) e 1,4-diossano anidro / H<sub>2</sub>O (2:1 – 10 mL totali) + 2 g. glicole etilenico con K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>  
Base: CsF (1.10 g, 7.3 mmol) o K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (308.7 mg, 1.5mmol)  
Precursore Pd (0) : Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (4.4 mg,  $1.6 \cdot 10^{-5}$  mol) + PCy<sub>3</sub> (29.6 mg,  $5.1 \cdot 10^{-5}$  mol)
- E) Solvente: DMF anidra / H<sub>2</sub>O (9:1 – 15 mL totali)  
Base: Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (154.0 mg, 1.5 mmol)  
Precursore Pd (0) : PdCl<sub>2</sub> (5.2 mg,  $2.9 \cdot 10^{-5}$  mol) + dppf (16.1 mg,  $2.9 \cdot 10^{-5}$  mol)

La sintesi alternativa del terzo *bis*-catione è stata ideata come una sintesi multistadio come schematizzato nello Schema 61:



Schema 61: Sintesi alternativa di **o-C3**

#### Sintesi di 3-bromo-2-metiltofene (**12**)

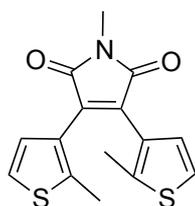


Un pallone a tre colli da 250 mL dotato di imbuto gocciolatore e setto di gomma è stato flambato e sottoposto a tre cicli vuoto/azoto. Sono stati aggiunti **5** (10 g, 5 mL, 39.0 mmol) e etere anidro (100 mL) sotto atmosfera di azoto, quindi la miscela raffreddata a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  e a questa temperatura *n*-BuLi (25.6 mL, 41.0 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia tramite l'imbuto gocciolatore. La miscela è stata agitata per un'ora alla stessa temperatura, e MeOH (5.0 mL, 117 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia, quindi sempre goccia a goccia è stata aggiunta  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL). La fase organica è stata estratta con *brine* (2 x 100 mL), quindi anidificata con  $\text{MgSO}_4$ , filtrata e il solvente evaporato a pressione ridotta, ottenendo un liquido giallo. Questo è stato purificato tramite distillazione flash sottovuoto ( $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 4.8 Torr), isolando il prodotto come liquido giallo pallido (4.2 g, 61%).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.41 (s, 3 H), 6.91 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 7.08 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.69, 109.48, 122.84, 130.00, 134.23

*Sintesi di N-metil-3,4-bis(2-metiltiofen-3-il)maleimide (13)*



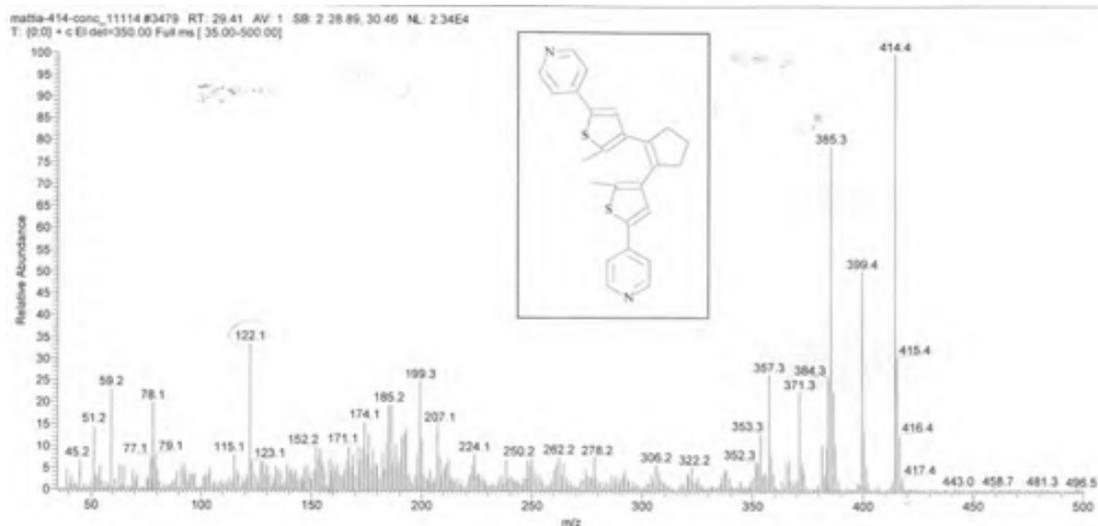
Un pallone a due colli da 50 mL dotato di setto di gomma e connesso a una linea vuoto/azoto è stato flambato e sottoposto a tre cicli vuoto/azoto. Sono stati aggiunti **12** (270 mg, 1.5 mmol) e THF anidro (15 mL) sotto atmosfera di azoto. La miscela limpida risultante è stata raffreddata a -78 °C e *n*-BuLi (1.05 mL, 1.7 mmol) è stato aggiunto goccia a goccia. Dopo 30 minuti alla stessa temperatura, tri-*n*-butil borato (620 µL, 2.25 mmol) è stato aggiunto rapidamente in una porzione con una siringa e la risultante soluzione è stata riportata a temperatura ambiente e ulteriormente agitata per un'ora.

Ad un pallone a due colli da 50 mL dotato di condensatore, posto sotto azoto tramite tre cicli vuoto/azoto, si sono aggiunti THF (3 mL), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (19.8 mg, 0.013 mmol), e la base [CsF 193 mg, 1.3 mmol – Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 243 mg, 2.3 mmol + 1.5 mL di H<sub>2</sub>O degasata e 2 gocce di glicole etilenico – NaOAc 179 mg, 2.0 mmol + 1.5 mL di H<sub>2</sub>O degasata 2 gocce di glicole etilenico], quindi la miscela portata a riflusso. A questa temperatura sono state simultaneamente aggiunte una soluzione di **10** (68.4 mg, 0.3 mmol) in THF (2 mL) e un terzo della soluzione del borato preparato nella precedente fase (0.5 mmol). La reazione è stata mantenuta a riflusso per 16 ore, quindi i crudi sono stati analizzati tramite <sup>1</sup>H-NMR e GC-MS.

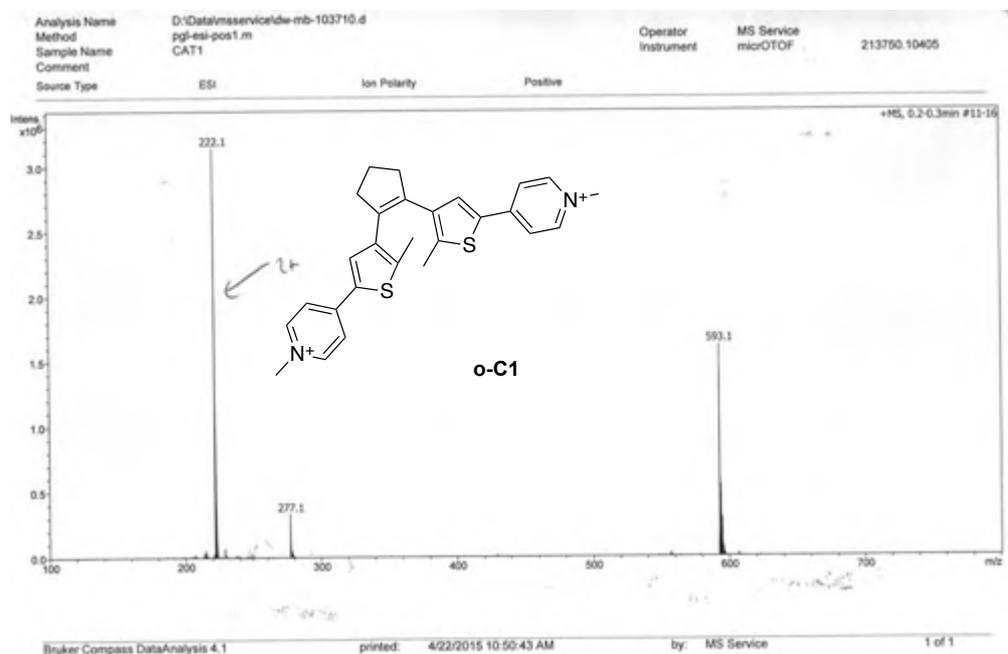
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.32 (s, 6H), 3.60 (s, 3H), 6.86 (d, J=5.4Hz, 4H), 7.06 (d, J=5.4Hz, 4H)

## 6 Appendice

### Appendice 0 : Spettri GC-MS ed ESI-MS (sintesi di C1 e C2)

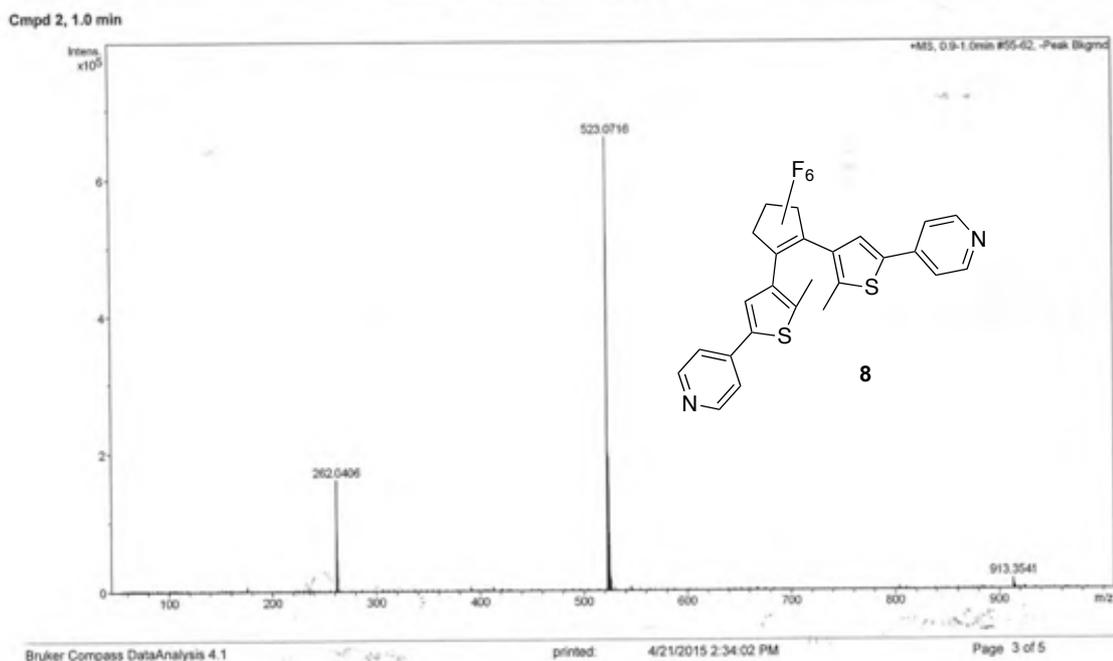


Spettro GC-MS di 1,2-bis[2-metil-5-(piridin-4-il)tiofen-3-il]ciclopent-1-ene (4)

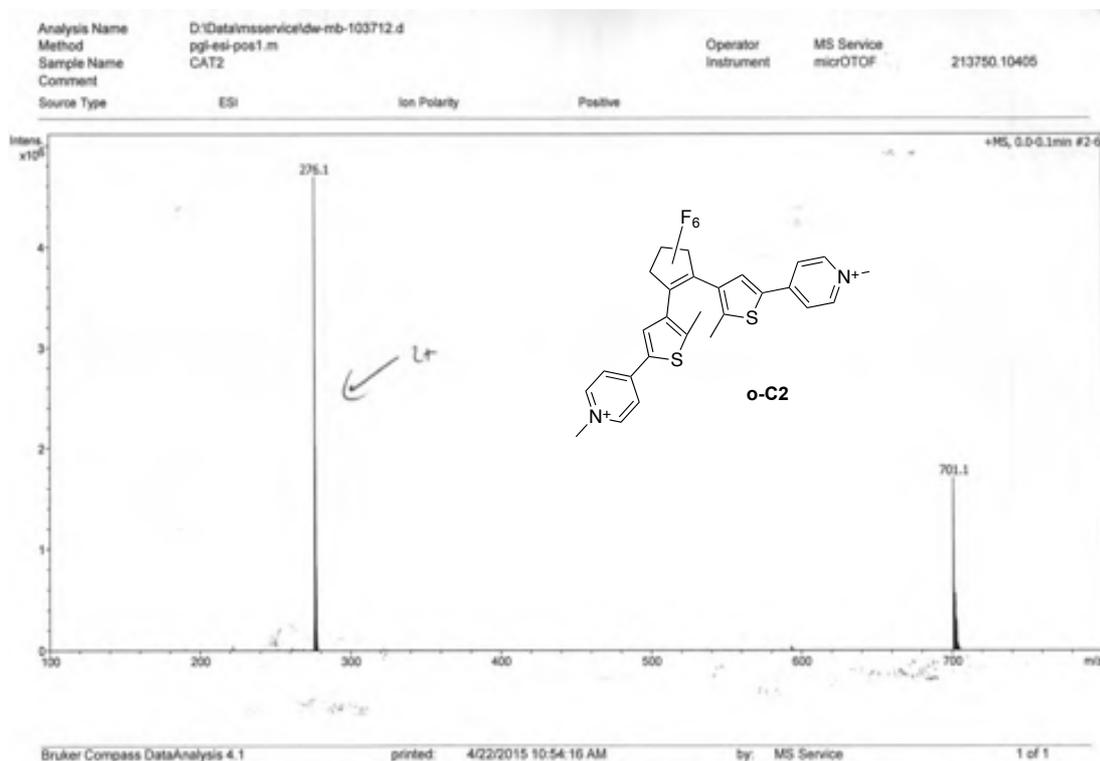


Spettro ESI-MS di 4,4'-[4,4'-(ciclopent-1-ene-1,2-diil)bid(5-metiotiofene-4,2-diil)]bis(1-metilpiridin-1-io)bis(trifluorometilsolfonato) (o-C1)

Bruker OpenAccess micrOTOF - Compound Verification Report

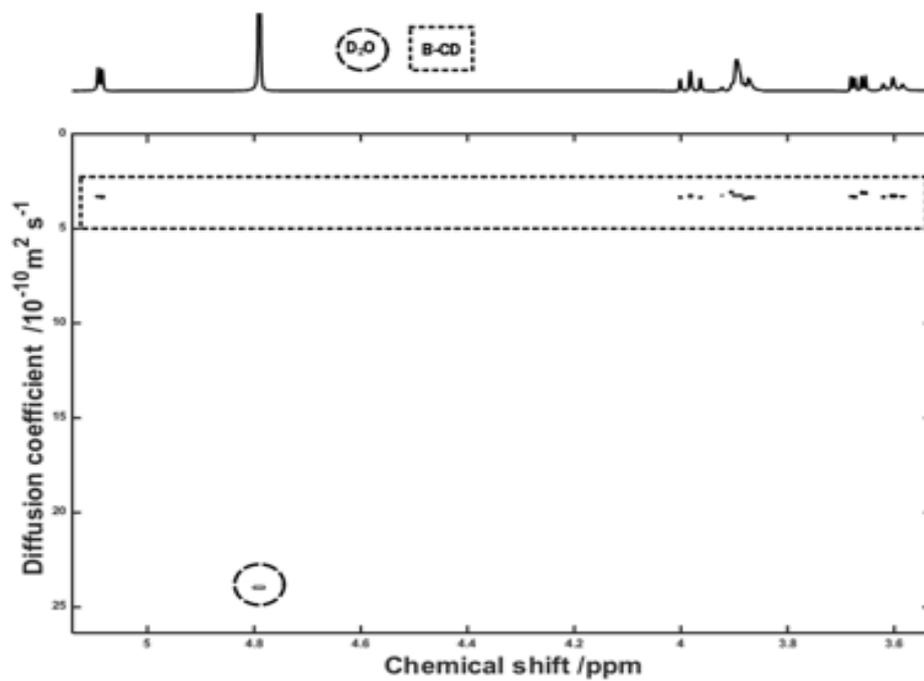


Spettro ESI-MS di 1,2-bis(2'-metil-5'-pirid-4''-il)tien-3'-il)perfluorociclopentene (**8**)

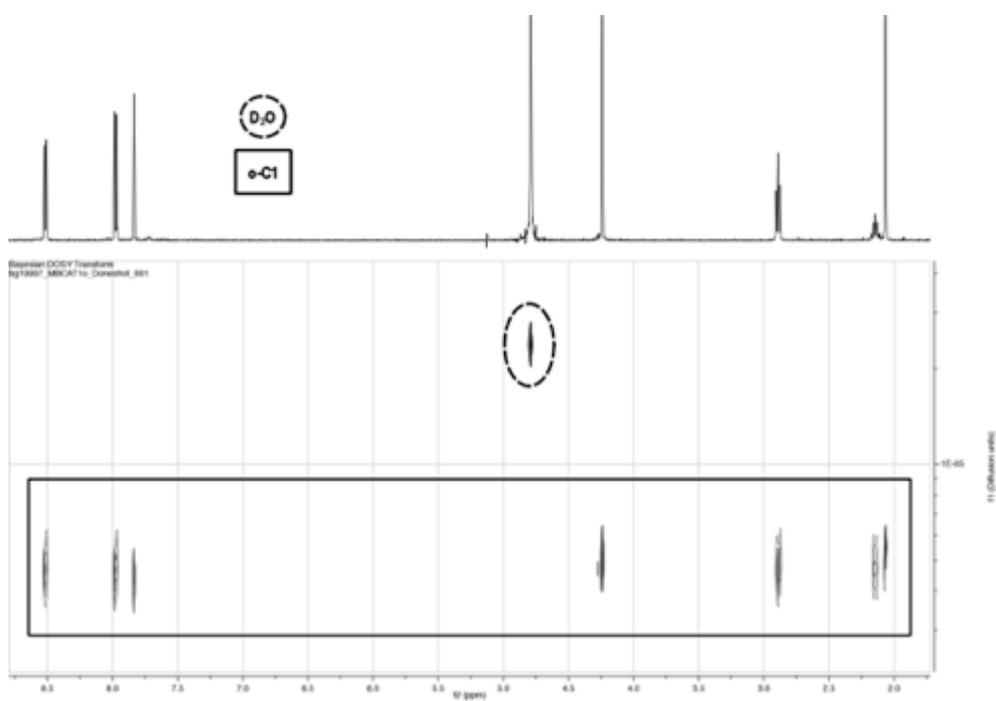


Spettro ESI-MS di bis(2'-metil-5'-(N-metilpirid-4''-il)tien-3'-il)perfluorociclopentene bis(trifluorometansolfonato) (**o-C2**)

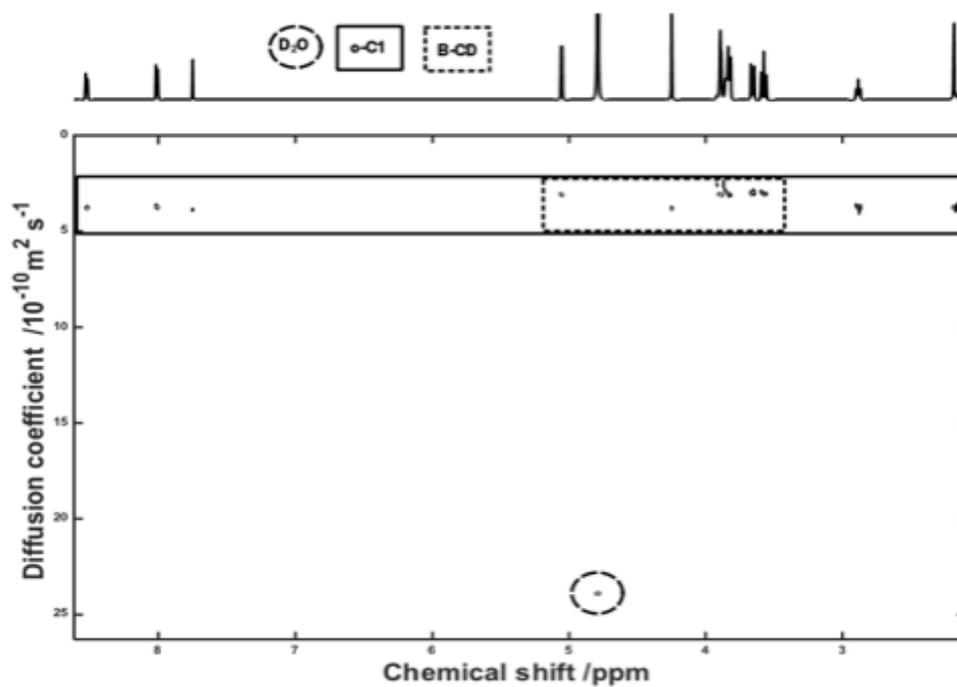
## Appendice 1: DOSY $^1\text{H-NMR}$ , sistema $\beta\text{-CD} - \text{C1}$



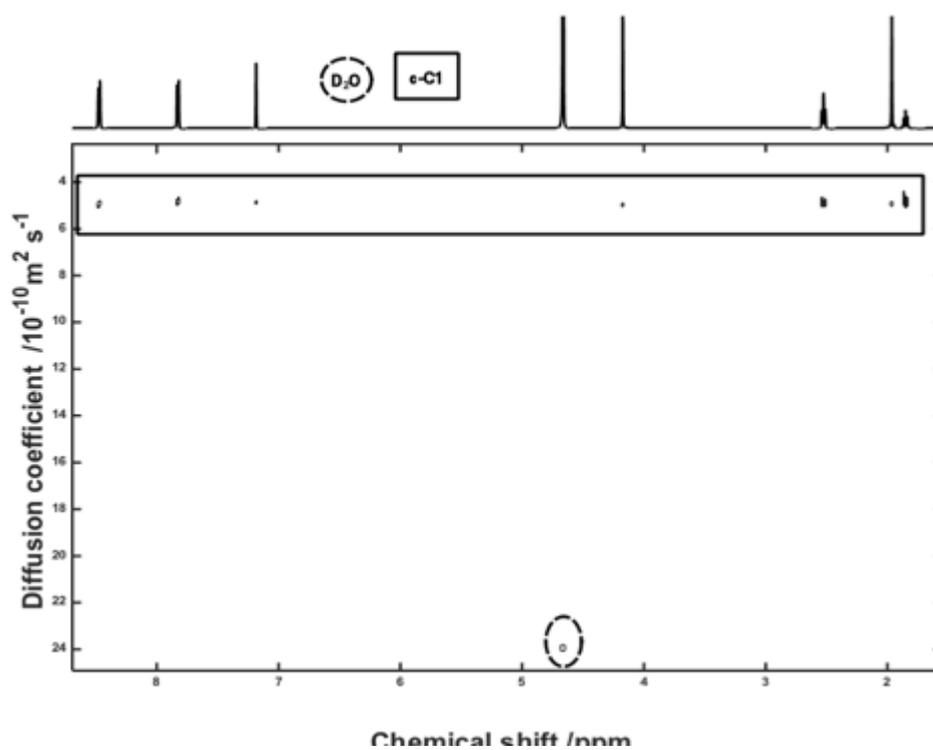
Spettro DOSY  $^1\text{H-NMR}$  di  $\beta\text{-CD}$  ( $7.0 \cdot 10^{-3}\text{M}$ ) in  $\text{D}_2\text{O}$



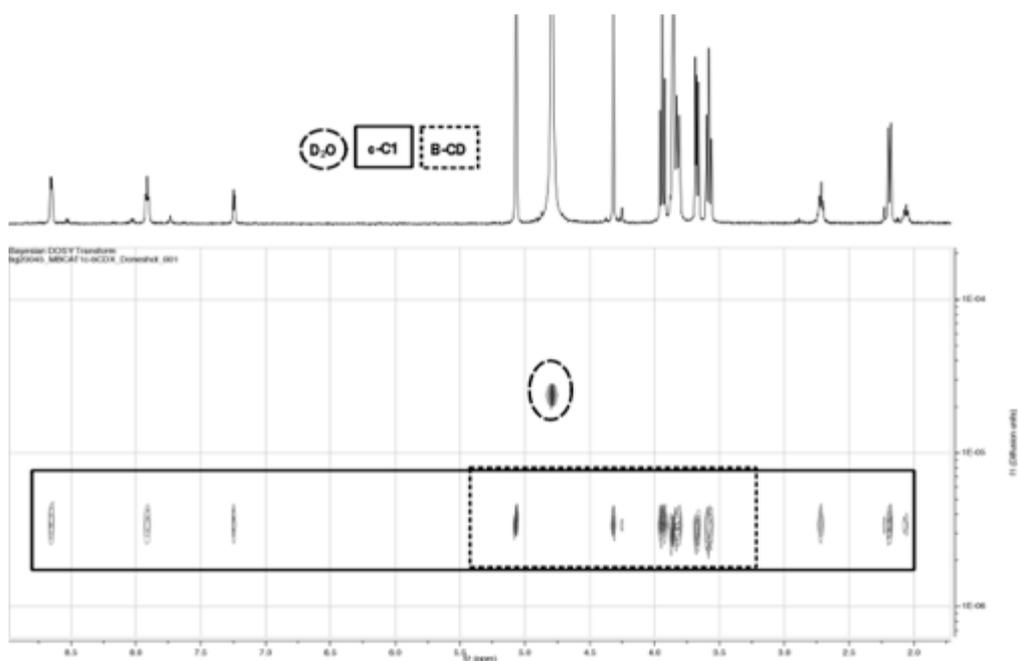
Spettro DOSY  $^1\text{H-NMR}$  di  $\text{o-C1}$  ( $7.0 \cdot 10^{-3}\text{M}$ ) in  $\text{D}_2\text{O}$



Spettro DOSY  $^1\text{H-NMR}$  di  $\beta\text{-CD}$  ( $7.0 \cdot 10^{-3}\text{M}$ ) e  $\text{o-C1}$  ( $7.0 \cdot 10^{-3}\text{M}$ ) in  $\text{D}_2\text{O}$

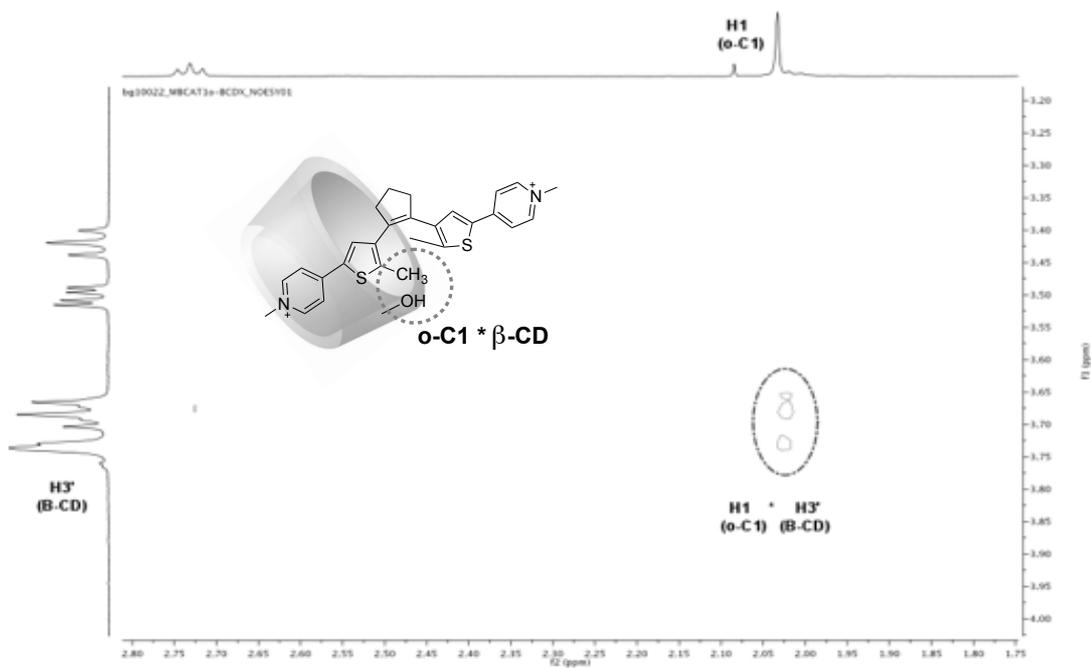


Spettro DOSY  $^1\text{H-NMR}$  di  $\text{c-C1}$  ( $7.0 \cdot 10^{-3}\text{M}$ ) in  $\text{D}_2\text{O}$



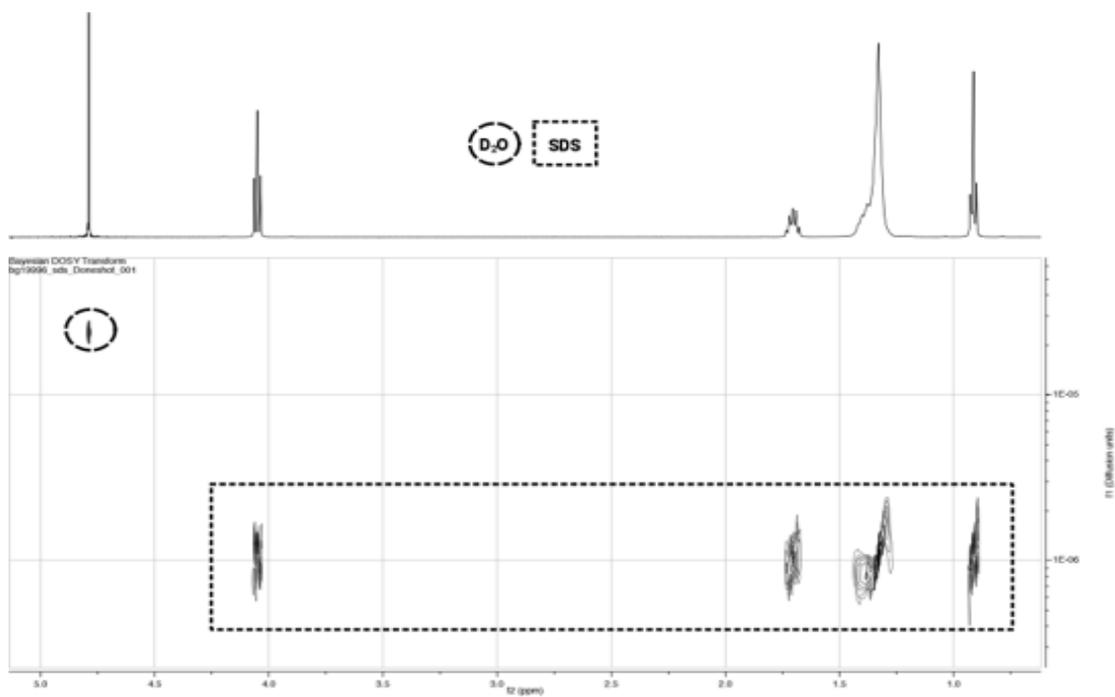
Spettro DOSY  $^1\text{H-NMR}$  di  $\beta\text{-CD}$  ( $7.0 \cdot 10^{-3}\text{M}$ ) e **c-C1** ( $7.0 \cdot 10^{-3}\text{M}$ ) in  $\text{D}_2\text{O}$

## Appendice 2: NOESY e TOCSY $^1\text{H-NMR}$ , sistema $\beta\text{-CD}$ – C1

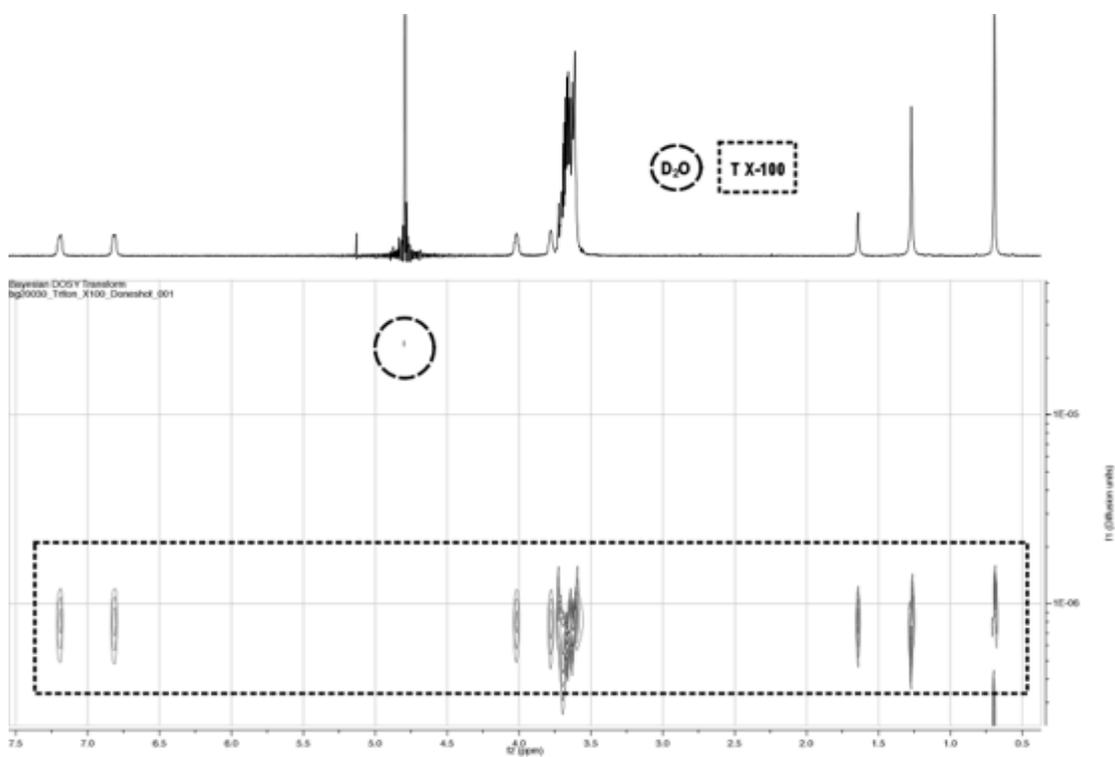


Spettro NOESY  $^1\text{H-NMR}$  di  $\beta\text{-CD}$  ( $7.0 \cdot 10^{-2}\text{M}$ ) e **o-C1** ( $7.0 \cdot 10^{-3}\text{M}$ ) in  $\text{D}_2\text{O}$

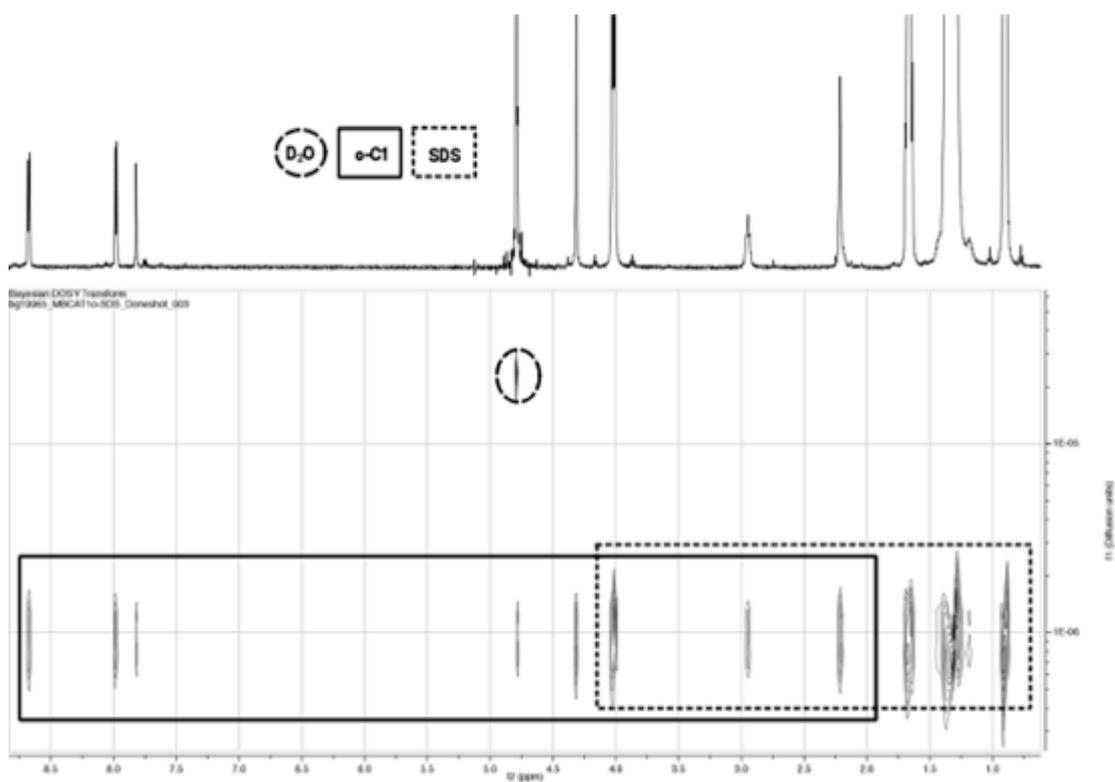
### Appendice 3: DOSY $^1\text{H-NMR}$ , sistema Tensioattivi – C1



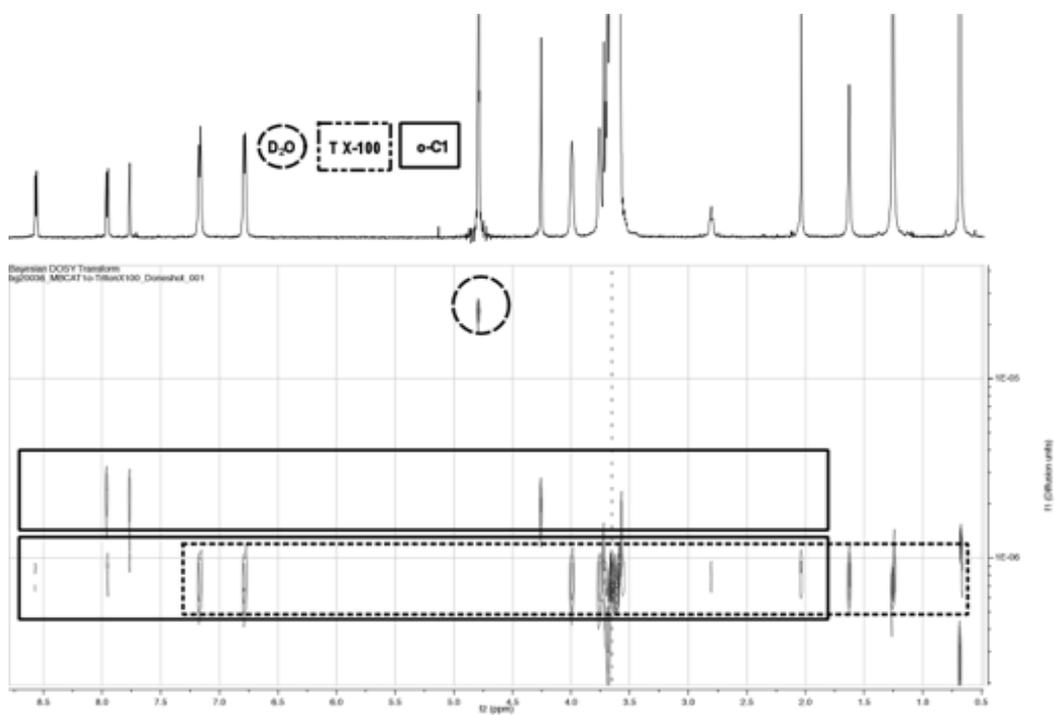
Spettro DOSY  $^1\text{H-NMR}$  di SDS ( $8.2 \cdot 10^{-2}\text{M}$ ) in  $\text{D}_2\text{O}$



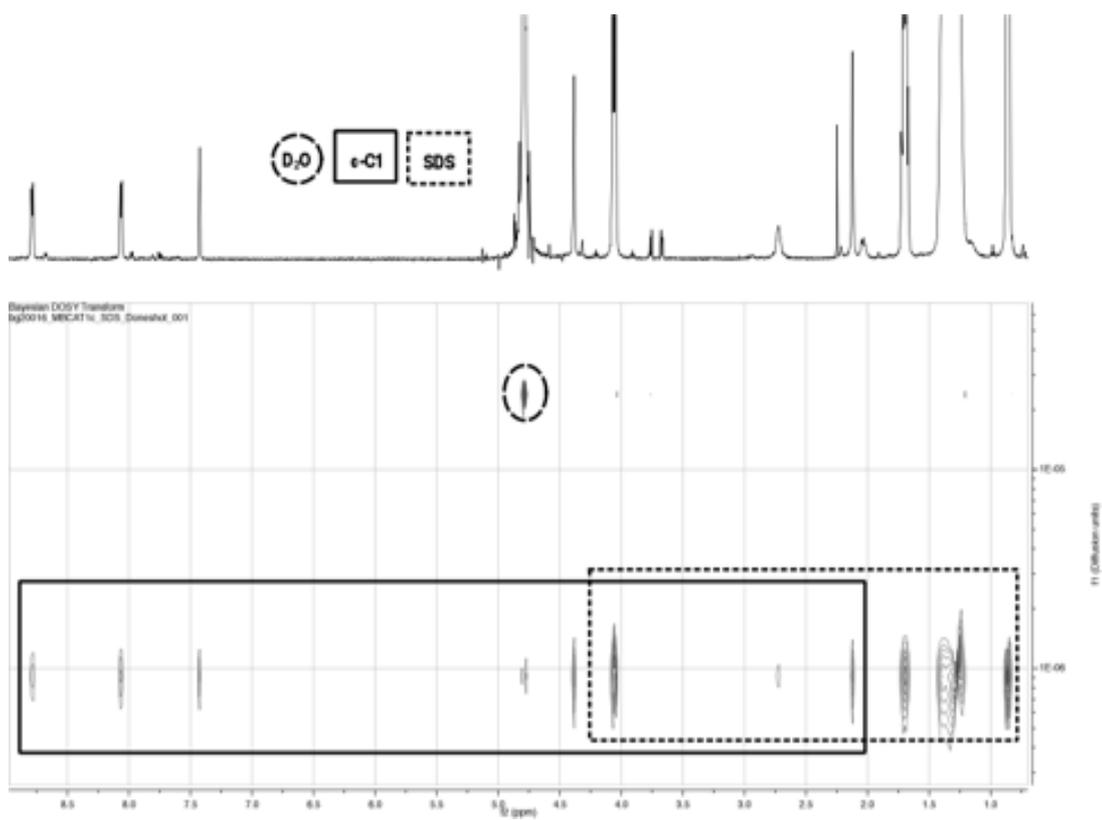
Spettro DOSY  $^1\text{H-NMR}$  di Triton X-100 ( $\approx 2.5 \cdot 10^{-3}\text{M}$ ) in  $\text{D}_2\text{O}$



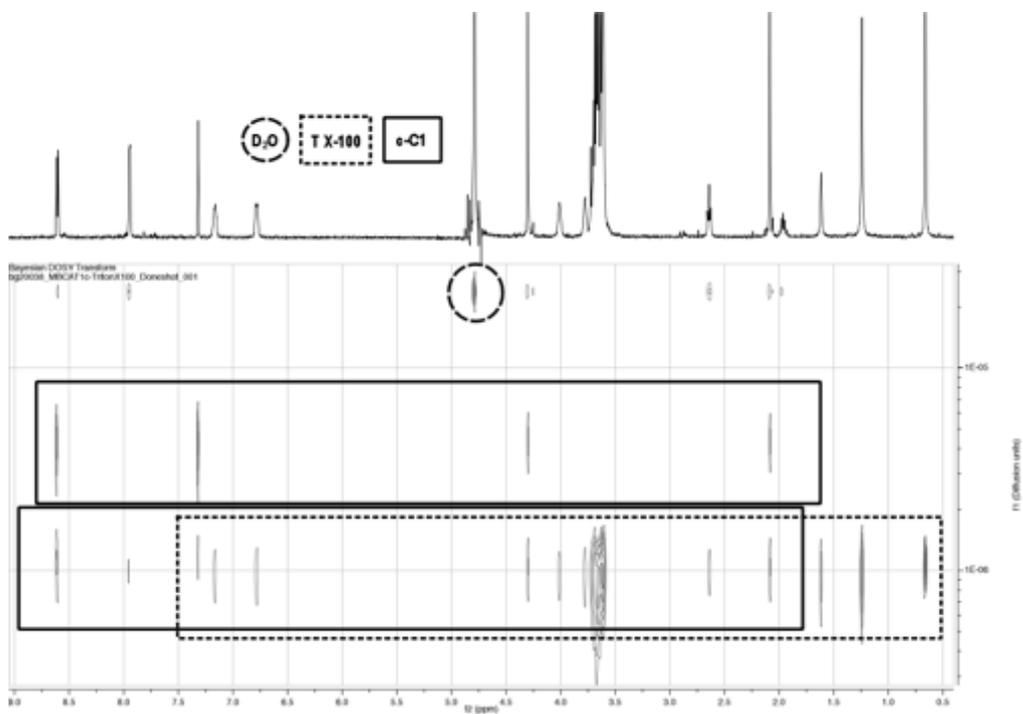
Spettro DOSY  $^1\text{H-NMR}$  di SDS ( $8.2 \cdot 10^{-2}\text{M}$ ) e **o-C1** ( $6.7 \cdot 10^{-3}\text{M}$ ) in  $\text{D}_2\text{O}$



Spettro DOSY  $^1\text{H-NMR}$  di Triton X-100 ( $\approx 2.5 \cdot 10^{-3}\text{M}$ ) e **o-C1** ( $7.0 \cdot 10^{-3}\text{M}$ ) in  $\text{D}_2\text{O}$

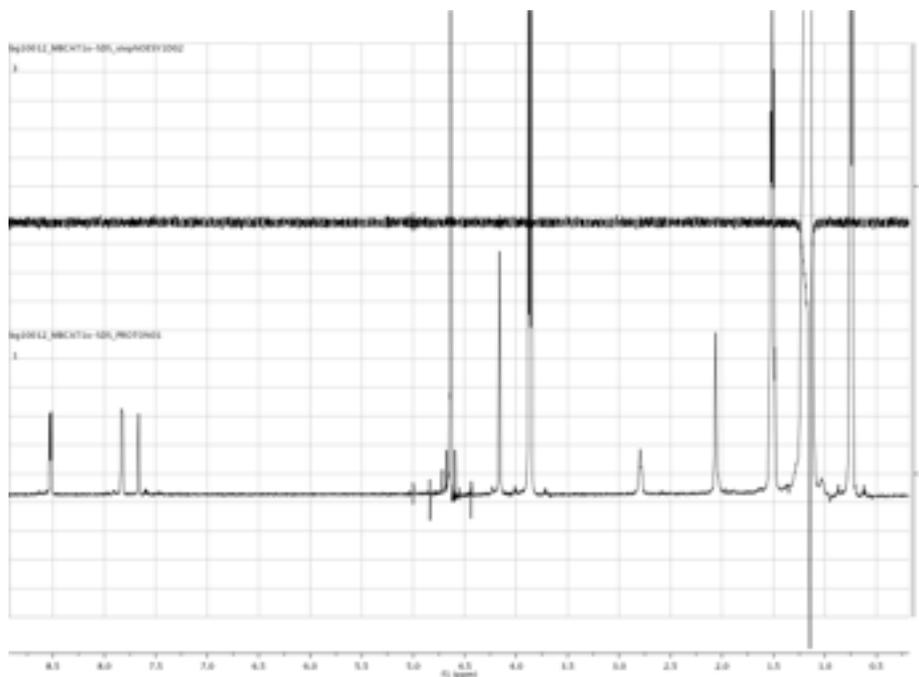


Spettro DOSY  $^1\text{H-NMR}$  di SDS ( $8.2 \cdot 10^{-2}\text{M}$ ) e  $\text{o-C1}$  ( $6.7 \cdot 10^{-3}\text{M}$ ) in  $\text{D}_2\text{O}$

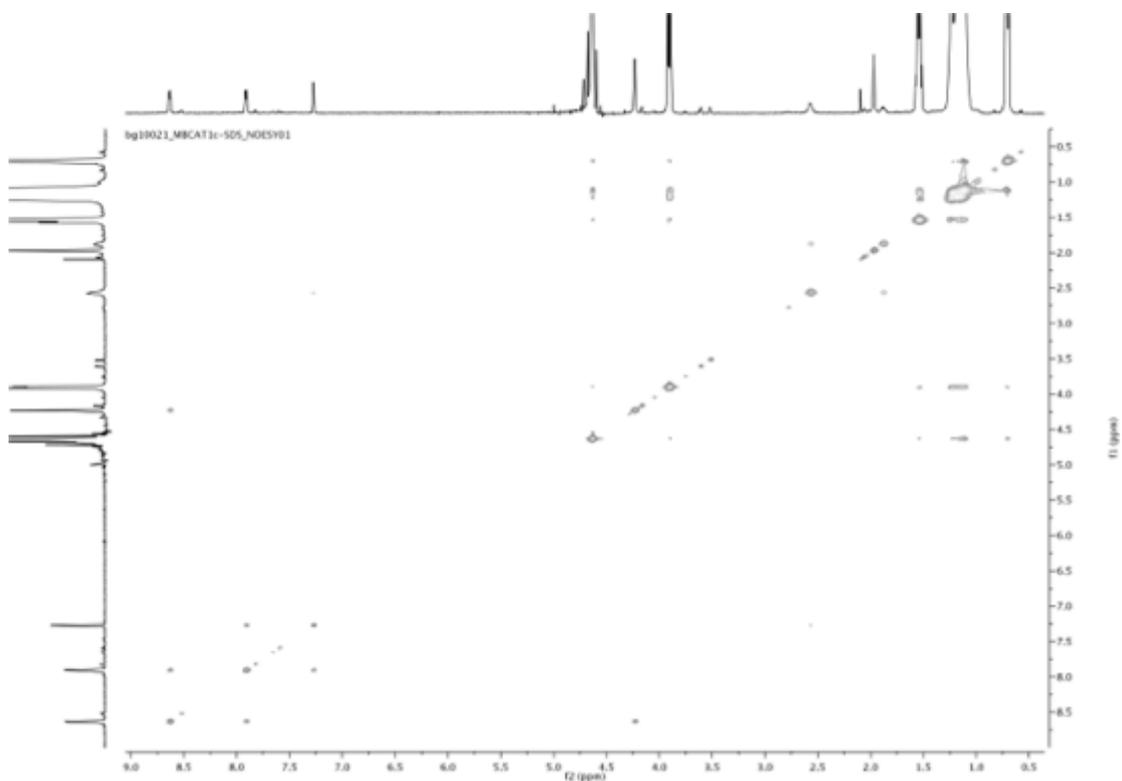


Spettro DOSY  $^1\text{H-NMR}$  di Triton X-100 ( $\approx 2.5 \cdot 10^{-3}\text{M}$ ) e  $\text{o-C1}$  ( $7.0 \cdot 10^{-3}\text{M}$ ) in  $\text{D}_2\text{O}$

#### Appendice 4: NOESY e TOCSY $^1\text{H-NMR}$ , sistema SDS – C1

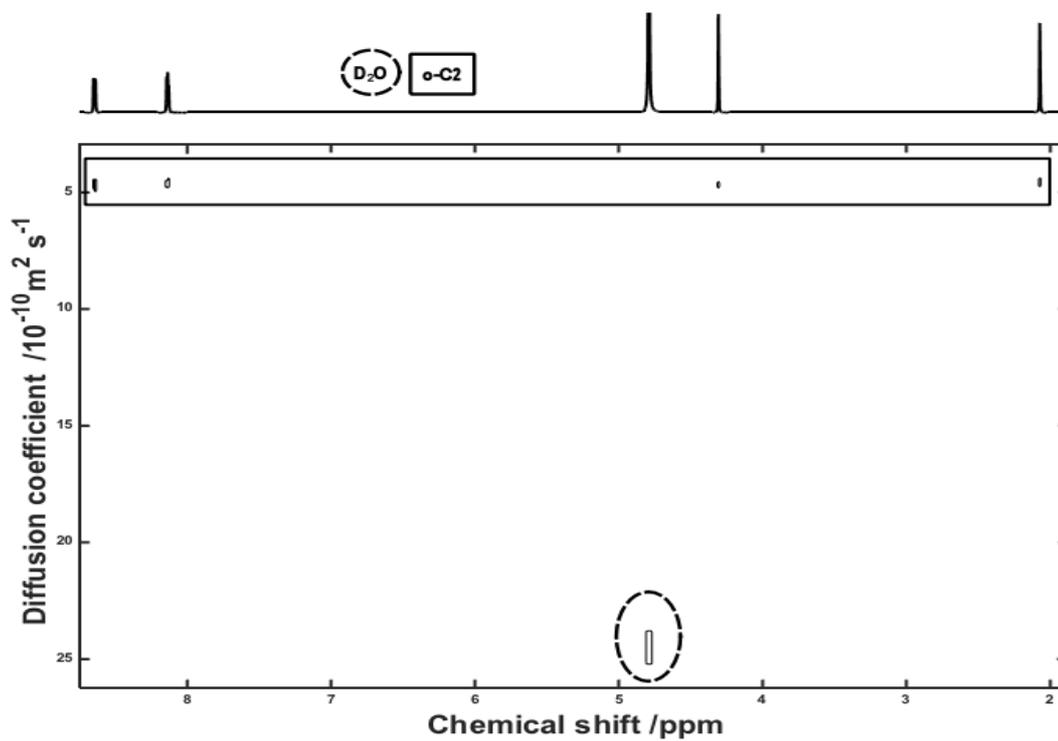


Spettro TOCSY  $^1\text{H-NMR}$  di SDS ( $8.2 \cdot 10^{-2}\text{M}$ ) e **o-C1** ( $6.7 \cdot 10^{-3}\text{M}$ ) in  $\text{D}_2\text{O}$

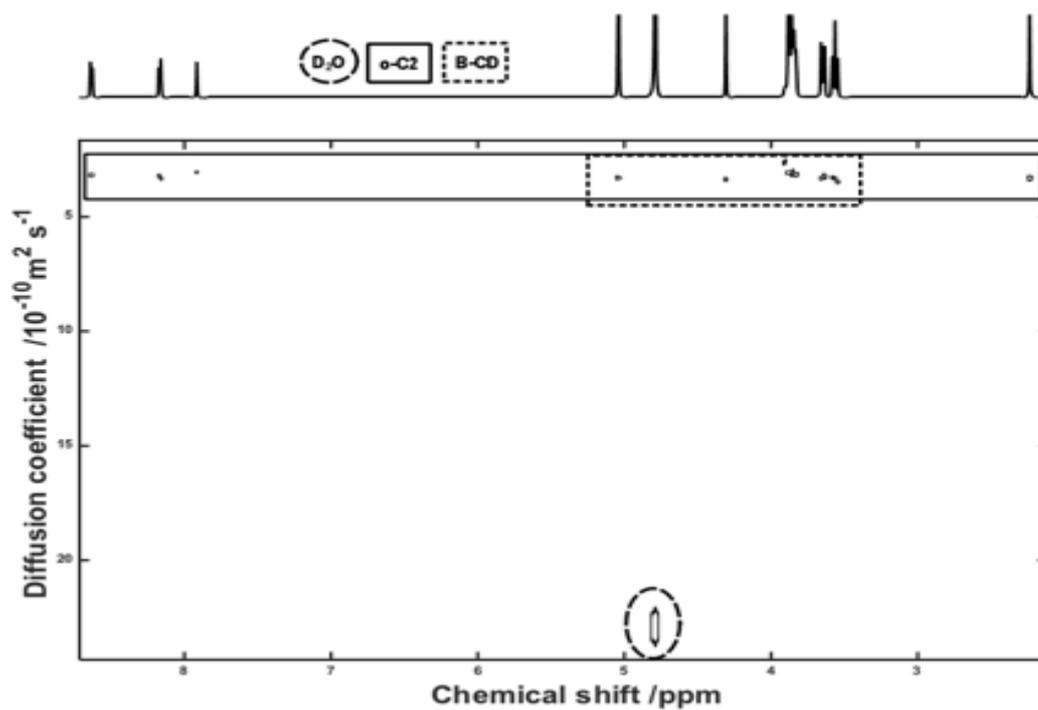


Spettro NOESY  $^1\text{H-NMR}$  di SDS ( $8.2 \cdot 10^{-2}\text{M}$ ) e **c-C1** ( $6.7 \cdot 10^{-3}\text{M}$ ) in  $\text{D}_2\text{O}$

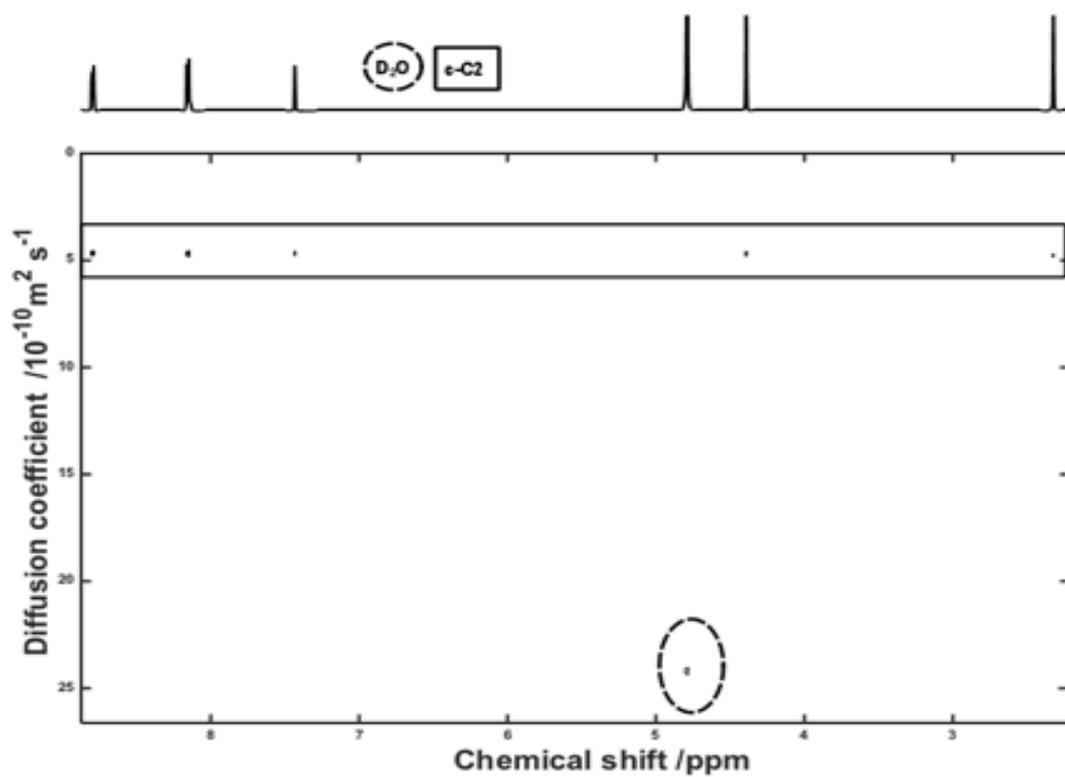
Appendice 5: DOSY  $^1\text{H-NMR}$ , sistema  $\beta\text{-CD} - \text{C2}$



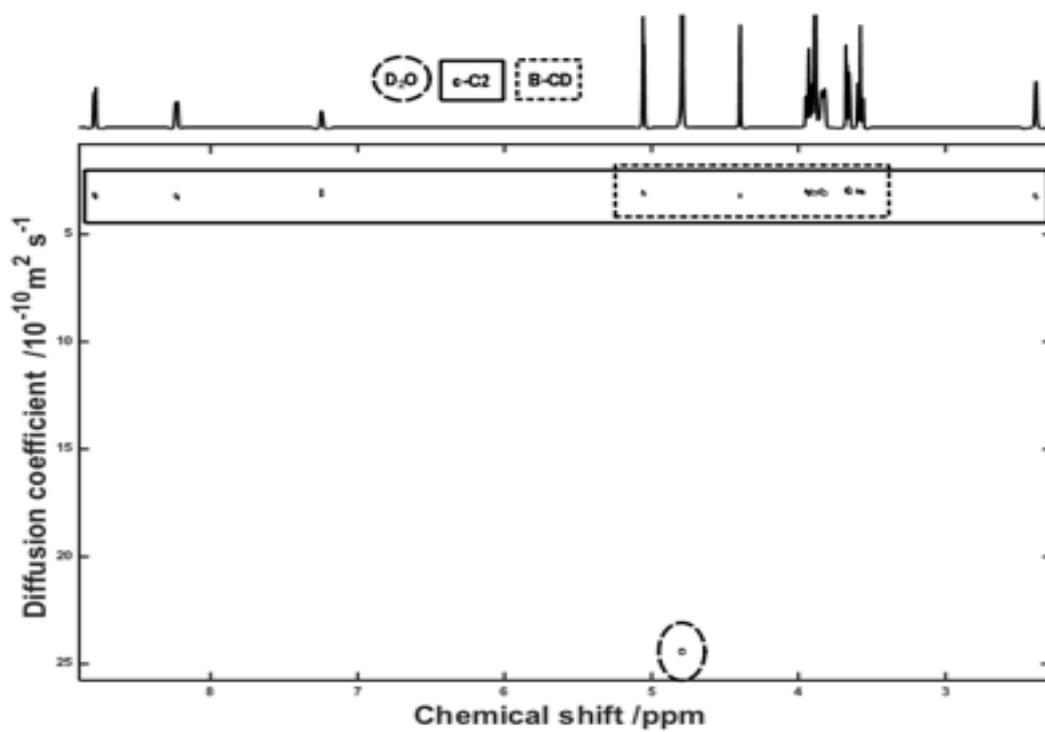
Spettro DOSY  $^1\text{H-NMR}$  di  $\text{o-C2}$  ( $7.0 \cdot 10^{-3}\text{M}$ ) in  $\text{D}_2\text{O}$



Spettro DOSY  $^1\text{H-NMR}$  di  $\beta\text{-CD}$  ( $7.0 \cdot 10^{-3}\text{M}$ ) e  $\text{o-C2}$  ( $7.0 \cdot 10^{-3}\text{M}$ ) in  $\text{D}_2\text{O}$

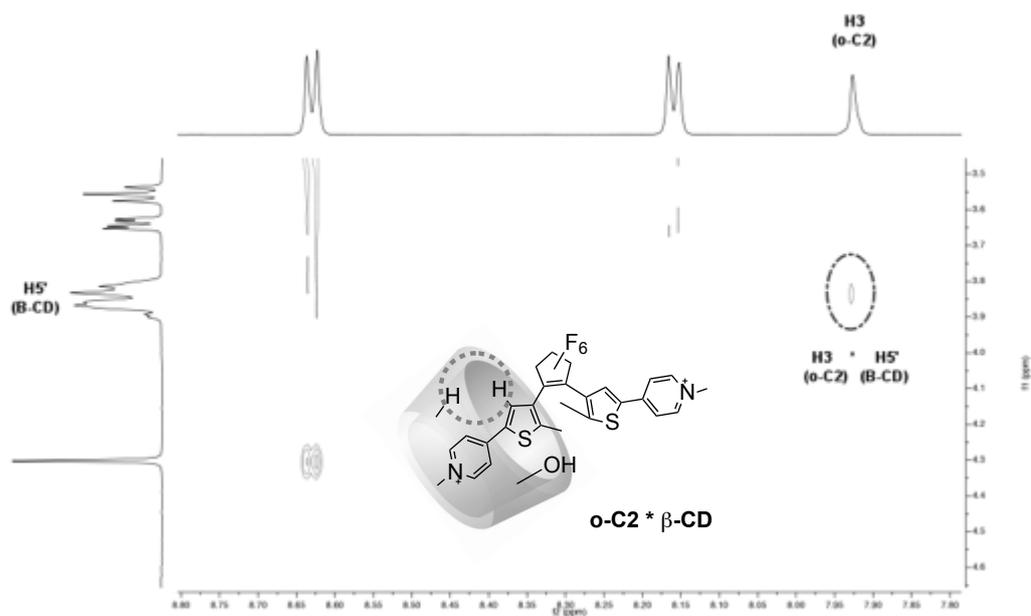
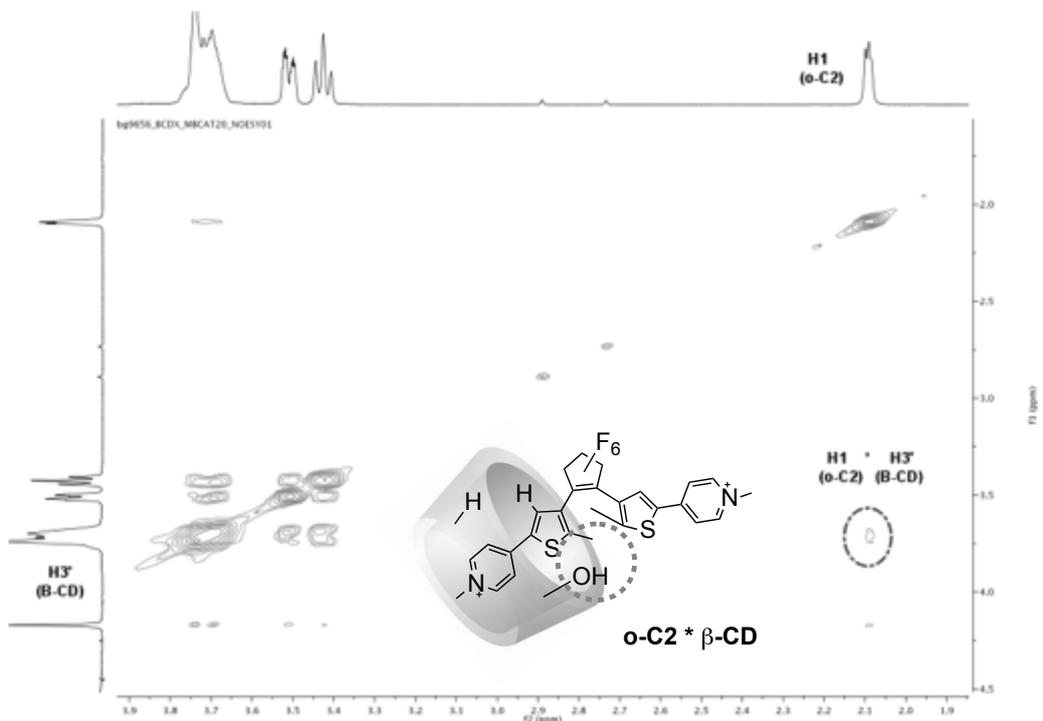


Spettro DOSY  $^1\text{H}$ -NMR di c-C2 ( $7.0 \cdot 10^{-3}\text{M}$ ) in  $\text{D}_2\text{O}$



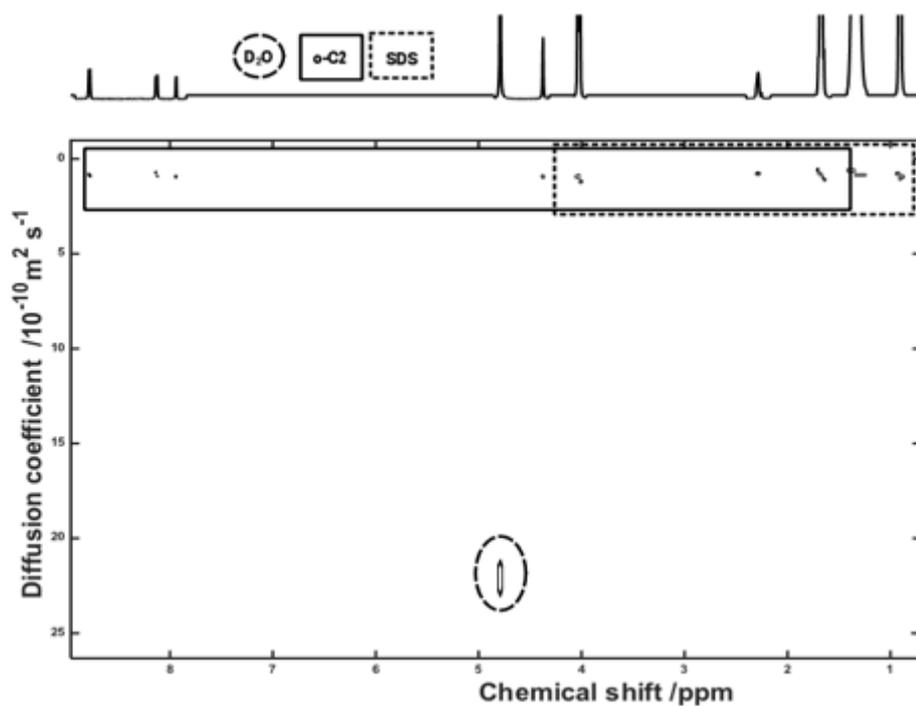
Spettro DOSY  $^1\text{H}$ -NMR di  $\beta\text{-CD}$  ( $7.0 \cdot 10^{-3}\text{M}$ ) e c-C2 ( $7.0 \cdot 10^{-3}\text{M}$ ) in  $\text{D}_2\text{O}$

## Appendice 6: NOESY e TOCSY $^1\text{H-NMR}$ , sistema $\beta\text{-CD}$ – C2

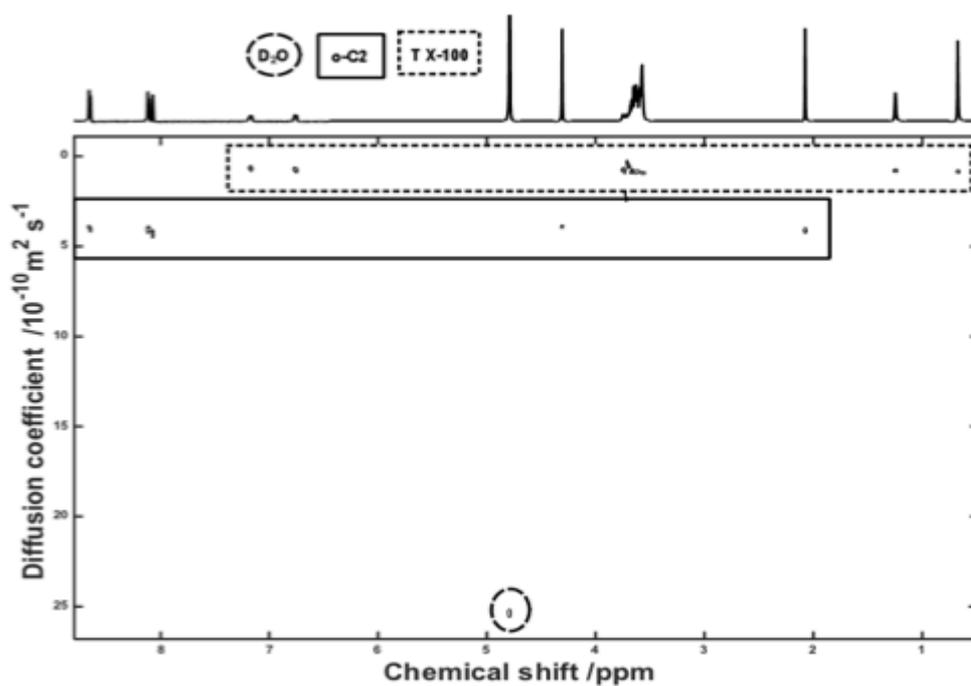


Spettri NOESY  $^1\text{H-NMR}$  di  $\beta\text{-CD}$  ( $7.0 * 10^{-2}\text{M}$ ) e  $\text{o-C2}$  ( $7.0 * 10^{-3}\text{M}$ ) in  $\text{D}_2\text{O}$

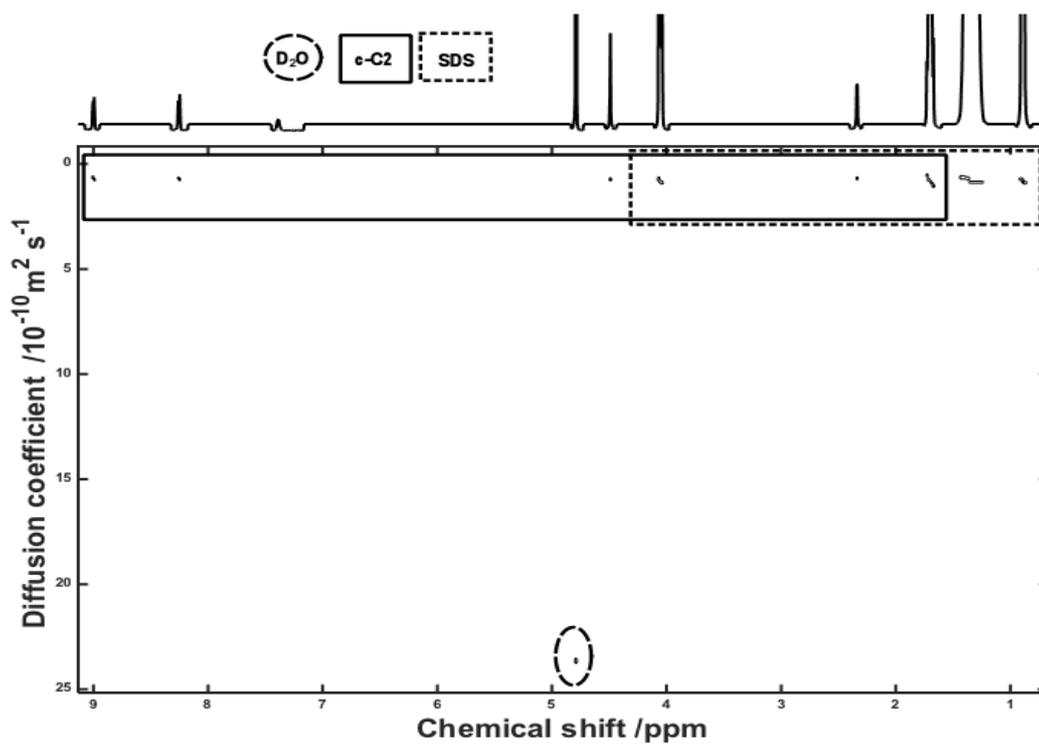
## Appendice 7: DOSY $^1\text{H-NMR}$ , sistema Tensioattivi – C2



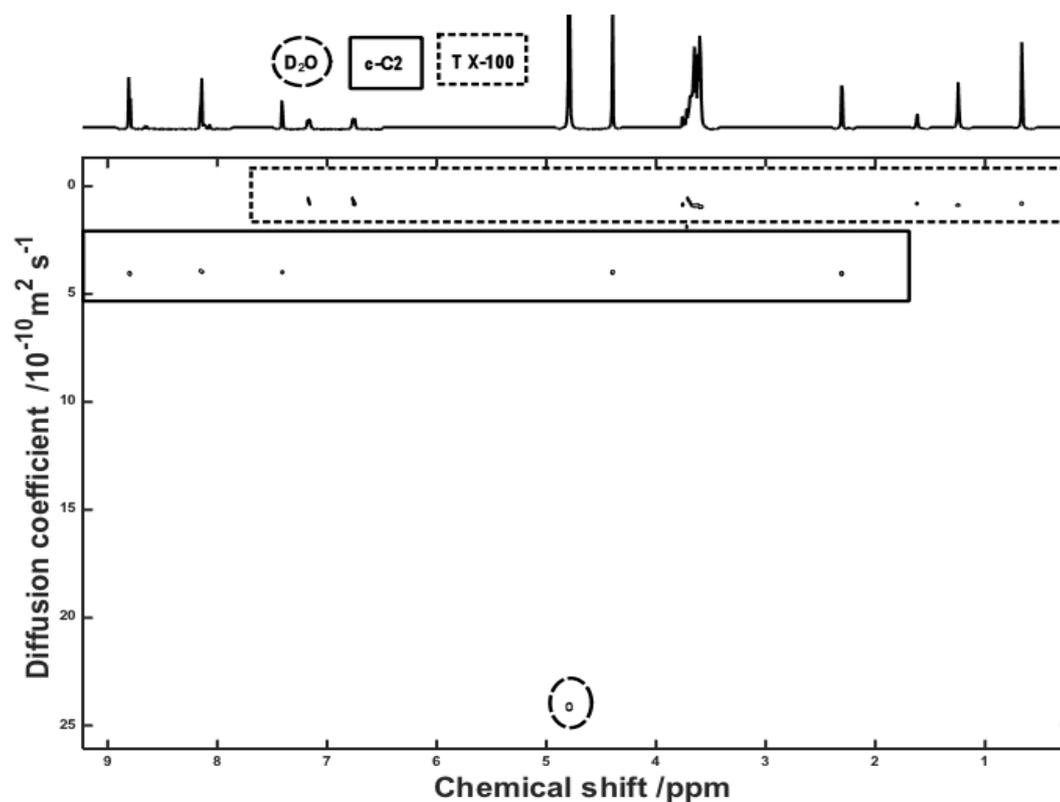
Spettro DOSY  $^1\text{H-NMR}$  di SDS ( $8.2 \cdot 10^{-2}\text{M}$ ) e  $\text{o-C2}$  ( $6.7 \cdot 10^{-3}\text{M}$ ) in  $\text{D}_2\text{O}$



Spettro DOSY  $^1\text{H-NMR}$  di Triton X-100 ( $\approx 2.5 \cdot 10^{-3}\text{M}$ ) e  $\text{o-C2}$  ( $7.0 \cdot 10^{-3}\text{M}$ ) in  $\text{D}_2\text{O}$



Spettro DOSY  $^1\text{H-NMR}$  di SDS ( $8.2 \cdot 10^{-2}\text{M}$ ) e **o-C2** ( $6.7 \cdot 10^{-3}\text{M}$ ) in  $\text{D}_2\text{O}$



Spettro DOSY  $^1\text{H-NMR}$  di Triton X-100 ( $\approx 2.5 \cdot 10^{-3}\text{M}$ ) e **o-C2** ( $7.0 \cdot 10^{-3}\text{M}$ ) in  $\text{D}_2\text{O}$

## 7 Riferimenti

---

- <sup>1</sup> R. S. Stoll, S. Hecht, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5054-5075.
- <sup>2</sup> M. Natali, S. Giordani, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 4010-4029.
- <sup>3</sup> Y. Hirshberg, E. Fisher, *J. Chem. Phys.* **1955**, 23, 1723-1723.
- <sup>4</sup> R. C. P. Bertelson, G. H. Brown, Wiley, New York, **1971**.
- <sup>5</sup> G. M. Wyman, *Chem. Rev.* **1955**, 55, 625–657.
- <sup>6</sup> H. Rau, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, 12, 224–235.
- <sup>7</sup> Y. Yokoyama, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1717-1739.
- <sup>8</sup> Y. Atassi, J. Chauvin, J. Delaire, J. F. Delouis, I. Fanton-maltey and K. Nakatani, *Mol. Cryst. Liq. Cryst. Sci. Technol. Sect. A*, **1998**, 315, 11–22.
- <sup>9</sup> F. Matsui, H. Taniguchi, Y. Yokoyama, K. Sugiyama and Y. Kurita, *Chem. Lett.* **1994**, 1869–1872.
- <sup>10</sup> R. Fromm, S. A. Ahmed, T. Hartmann, V. Huch, A. A. Abdel-Wahab and H. Durr, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4077–4080.
- <sup>11</sup> R. Fromm, S. A. Ahmed, T. Hartmann, V. Huch, A. A. Abdel-Wahab and H. Durr, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4077–4080.
- <sup>12</sup> Y. S. Tan, S. A. Ahmed, H. Durr, V. Huch and A. Abdel-Wahab, *Chem. Commun.* **2001**, 1246–1247.
- <sup>13</sup> Y. A. Tan, L. N. Xing, Y. J. Gu and X. L. Zhang, *N. Z. J. Agric. Res.* **2007**, 50, 1021–1029.
- <sup>14</sup> S. Kumar, D. Hernandez, B. Hoa, Y. Lee, J. S. Yang and A. McCurdy, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3761–3764.
- <sup>15</sup> G. Berkovic, V. Krongauz and V. Weiss, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1741–1753.
- <sup>16</sup> Y. Hirshberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2304–2312.
- <sup>17</sup> F. M. Raymo and S. Giordani, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3475–3478.
- <sup>18</sup> S. Giordani, M. A. Cejas and F. M. Raymo, *Tetrahedron* **2004**, 60, 10973–10981.
- <sup>19</sup> Per due review sui DTE si vedano: a) M. Irie, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1685-1716; b) M. Irie, *Chem. Rev.* 2014, 114, 12174–12277.

- 
- <sup>20</sup> Nakamura, S.; Irie, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6136.
- <sup>21</sup> S. Kobatake, Y. Terakawa, *Chem. Comm.* **2007**, 1698-1700.
- <sup>22</sup> R. Gostl, B. Kobin, L. Grubert, M. Patzel, S. Hecht, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14282-14285.
- <sup>23</sup> Woodward, R. B.; Hoffmann, R. In *The Conservation of Orbital Symmetry*; Verlag Chemie: Weinheim, **1970**; p 38.
- <sup>24</sup> M. Hanazawa, R. Sumiya, Y. Horikawa, M. Irie, *Chem. Comm.* **1992**, 206.
- <sup>25</sup> K. Uchida, E. Tsuchida, Y. Aoi, S. Nakamura, M. Irie, *Chem. Lett.* **1999**, *28*, 63.
- <sup>26</sup> T. Yamaguchi, M. Irie, *J. Photochem. Photobiol. A* **2006**, *178*, 162.
- <sup>27</sup> F. Stellacci, C. Bertarelli, F. Toscano, M. C. Gallazzi, G. Zotti, G. Zerbi, *Adv. Mater.* **1999**, *11*, 292.
- <sup>28</sup> S. Fukumoto, T. Nakashima, T. Kawai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1565.
- <sup>29</sup> K. Matsuda, Y. Shinkai, T. Yamaguchi, K. Nomiyama, M. Isayama, M. Irie, *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 1178.
- <sup>30</sup> M. Takeshita, C. Choi, M. Irie, *Chem. Commun.* **1997**, 2265.
- <sup>31</sup> M. Takeshita, N. Kato, S. Kawauchi, T. Imase, J. Watanabe, M. Irie, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9306.
- <sup>32</sup> M. Takeshita, M. Yamada, N. Kato, M. Irie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, 619.
- <sup>33</sup> T. Pace, V. Muller, S. Li, P. Lincoln, J. Andréasson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4393–4396.
- <sup>34</sup> D. J. v. Dijken, J. M. Beierle, W. R. Browne, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5073–5077.
- <sup>35</sup> S. Kobatake, K. Shibata, K. Uchida, M. Irie, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12135.
- <sup>36</sup> K. Uchida, Y. Nakayama, M. Irie, *Bull. Chem. Soc. J.* **1990**, *63*, 1311.
- <sup>37</sup> S. L. Gilat, S. H. Kawai, J. M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 275-284.
- <sup>38</sup> S. L. Gilat, S. H. Kawai, J. M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **1999**, 2359-2366.
- <sup>39</sup> M. V. Peters, R. S. Stoll, A. Kühn, S. Hecht, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5968–5972.

- 
- <sup>40</sup> J. Wang, B. L. Feringa, *Science* **2011**, 331, 1429–1432.
- <sup>41</sup> H. Sugimoto, T. Kimura, S. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2325–2326.
- <sup>42</sup> T. Aida, S. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 1304–1309.
- <sup>43</sup> R. Cacciapaglia, S. Di Stefano, L. Mandolini, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2224 – 2227.
- <sup>44</sup> D. Sud, T. B. Norsten, N. R. Branda, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 2055 –2057.
- <sup>45</sup> V. Lemieux, M. D. Spantulescu, K. K. Baldrige, N. R. Branda, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 5112–5115; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 5034 – 5037.
- <sup>46</sup> B. M. Neilson, C. W. Bielawski, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 12693–12699.
- <sup>47</sup> B. M. Neilson, C. W. Bielawski, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 32, 3121–3128.
- <sup>48</sup> J. P. Malval, I. Gosse, J. P. Morand and R. Lapouyade, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 904–905.
- <sup>49</sup> H. D. Samachetty, V. Lumieux, N. R. Branda, *Tetrahedron.* **2008**, 64, 8292-8300.
- <sup>50</sup> H. D. Samachetty, N. R. Branda. *Chem. Commun.* **2005**, 2840-2842.
- <sup>51</sup> Per due review su CD e reazioni da esse catalizzate si vedano: a) R. Breslow, S. D. Dong *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1997-2011; b) K. Takahashi *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2013-2033.
- <sup>52</sup> R. L. van Etten, G. A. Clowes, J. F. Sebastian, M. L. Bender *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 3243-3253; 3253-3262.
- <sup>53</sup> R. Breslow, G. Trainor, A. Ueno, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2139-2144.
- <sup>54</sup> P. Bortolus, S. Monti, *J. Phys. Chem.* **1987**, 91, 5046-5050.
- <sup>55</sup> A. Ueno, K. Takahashi, T. Osa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 837–838.
- <sup>56</sup> S. Tamesue, Y. Takashima, H. Yamaguchi, S. Shinkai, A. Harada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7461–7464.
- <sup>57</sup> L. Zhu, H. Yan, C. Y. Ang, K. T. Nguyen, M. Li, Y. Zhao, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 13979–13983.
- <sup>58</sup> M. Takeshita, C. N. Choi, M. Irie, *Chem. Commun.* **1997**, 2265-2266.
- <sup>59</sup> M. Takeshita, N. Kato, S. Kawauchi, T. Imase, M. Irie, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9306-9313.

- 
- <sup>60</sup> M. Takeshita, M. Yamada, N. Kato, M. Irie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2000**, 619–622.
- <sup>61</sup> R. A. Sheldon, *Green Chemistry*, **2007**, 9, 1273-1283.
- <sup>62</sup> G. Bianchini, G. La Sorella, N. Canever, A. Scarso, G. Strukul, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 5322-5324.
- <sup>63</sup> N. Dharaiya, P. Bahadur, K. Singh, D. Gerrard Marangoni, P. Bahadur, *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* **2013**, 436, 252–259.
- <sup>64</sup> W. Zhang, G. Li, J. Mu, Q. Shen, L. Zheng, H. Liang, C. Wu, *Chinese Science Bulletin*, **2000**, (45), 1854-1857.
- <sup>65</sup> G. Duplatre, M. F. Ferreira Marques, M da Garcia Miguel, *J. Phys. Chem.* **1996**, 100 (41), 16608–16612.
- <sup>66</sup> L. N. Lucas, J. J. D. de Jong, R. M. Kellog, J. H. van Esch, B. L. Feringa *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 155-166.
- <sup>67</sup> J. J. D. de Jong, L. N. Lucas, R. M. Kellog, B. L. Feringa, J. H. van Esch *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1887-1893.
- <sup>68</sup> V. A. Migulin, M. M. Krayushkin, V. A. Barachevsky, O. I. Kobeleva, T. M. Valova, K. A. Lyssenko *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 332-340.
- <sup>69</sup> B. Qin, R. Yao, X. Zhao, H. Tian *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2187-2191.
- <sup>70</sup> X. Tao, T. Li, S. Wang, X. Ma, H. Tian, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 7166.
- <sup>71</sup> A. Bernini, O. Spiga, A. Ciutti, M. Scarselli, G. Bottoni, P. Mascagni, N. Niccolai, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2004**, 22, 445–450.
- <sup>72</sup> K. Hirose, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* **2001**, 39, 193-209.
- <sup>73</sup> D. Fennell Evans, S. Mukherjee, D. J. Mitchell, B. W. Ninham, *IMA Preprint Series* **1983**, University of Minnesota.
- <sup>74</sup> K. Streletzky, G. D. J. Phillis, *Langmuir* **1996**, (11) 42-47.
- <sup>75</sup> J. J. D. de Jong, L. N. Lucas, R. Hania, A. Pugzlys, R. M. Kellogg, B. L. Feringa, K. Duppen, J. H. van Esch, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1887-1893.
- <sup>76</sup> S. Pu, G. Liu, G. Li, R. Wang, T. Yang, *Journal of Molecular Structure* **2007**, 833, 23–29.

- 
- <sup>77</sup> C. Jia, J. Wang, C. Yao, Y. Cao, Y. Zhong, Z. Liu, Z. Liu, X. Guo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 8666–8670.
- <sup>78</sup> G. Liu, M. Liu, S. Pu, C. Fan, S. Cui, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 2267-2275
- <sup>79</sup> G. Szaloki, J. L. Pozzo, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 11124-11132.
- <sup>80</sup> M. Hanazawa, R. Sumiya, Y. Horikawa, M. Irie, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 206 – 207.
- <sup>81</sup> K. Higashiguchi, K. Matsuda, Y. Asano, A. Murakami, S. Nakamura, M. Irie, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 91 – 97.
- <sup>82</sup> S. L. Gilat, S. H. Kawai, J. M. Lehn, *J. Chem Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1439-1442
- <sup>83</sup> B. Gorodetsky, H. D. Samachetty, R. L. Donkers, M. S. Workentin. N. R. Branda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2812 –2815.
- <sup>84</sup> U. Al-Atar, R. Fernandes, B. Johnsen, D. Baillie, N. R. Branda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 15966-15967.
- <sup>85</sup> M. Oshumi, T. Fukaminato, M. Irie, *Chem. Commun.* **2005**, 3921-3923.
- <sup>86</sup> F. Nourmohammadian, T. Wu, N. R. Branda, *Chem Commun.* **2011**, 47, 10954-10956.
- <sup>87</sup> D. S. Choi, S. Huang, M. Huang, T. S. Barnard, R. D. Adams, J. M. Seminatio, J. Tour, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2646-2655.
- <sup>88</sup> H. M. Gilow, D. E. Burton, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2221-2225
- <sup>89</sup> J. Kuhni, V. Adamo, P. Belser, *Synthesis*, **2006**, 12, 1946-1948.
- <sup>90</sup> S. V. Shorunov, M. M. Krayushkin, F. M. Stoyanovich, M. Irie, *Russian Journal of Organic Chemistry*, **2006**, 42, 1490–1497.
- <sup>91</sup> A. El Yahyaoui, G. Felix, A. Heynderickx, C. Mousrou, A. Samat, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 9482–9487.
- <sup>92</sup> T. Saika, M. Irie, T. Shimidzu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1994**, 2123-2124