



Università
Ca' Foscari
Venezia

*Corso di Laure Magistrale
in Scienze Chimiche
per la Conservazione e il Restauro*

**MATERIALI AUTO-RIPARANTI PER LA
CONSERVAZIONE E IL RESTAURO:
SINTESI E STUDIO DI SISTEMI POLIMERICI
SUPRAMOLECOLARI**

Relatori

Ch. Prof. Ottorino De Lucchi

Dott.ssa Chiara Fabbro

Laureanda

Martina Mamino

Matricola: 987460

ANNO ACCADEMICO 2013-2014

INDICE

1. PREMESSA.....	6
2. I MATERIALI AUTO-RIPARANTI.....	7
2.1 MATERIALI AUTO-RIPARANTI AUTONOMI	8
2.2 MATERIALI AUTO-RIPARANTI NON AUTONOMI	9
2.2.1 Legami covalenti reversibili.....	9
2.2.2 Legami non covalenti.....	10
2.3 SCOPO.....	17
3. SISTEMA AUTO-RIPARANTE BASATO SUL DPP	18
3.1 SINTESI DEL SISTEMA BASATO SUL TETRA-ETILENGLICOLE	20
3.1.1 Sintesi del DPP.....	21
3.1.2 Sintesi del DPP mono-Boc.....	23
3.1.3 Preparazione del DPP mono-Boc propargile.....	24
3.1.4 Preparazione della catena tetraetilenglicolica bis-azide	24
3.1.4 Reazione di <i>click</i>	25
3.1.5 Deprotezione.....	26
3.2 SINTESI DEL SISTEMA BASATO SUL PEG 400	27
3.2.1 Funzionalizzazione del PEG 400	27
3.2.2 Reazione di <i>Click</i>	28
3.3 STUDIO DEL COMPORTAMENTO SUPRAMOLECOLARE	30
3.3.1 Spettri NOESY	31
3.3.1 Titolazioni NMR a concentrazione variabile.....	31
3.4 STUDIO APPLICATIVO	33
3.5 PROSPETTIVE.....	36
4. SISTEMA AUTO-RIPARANTE BASATO SULLE CICLODESTINE	38
4.1 SINTESI DEL SISTEMA BASATO SULLE CICLODESTINE	41
4.1.1 La polimerizzazione delle ossazoline	41
4.1.2 Preparazione del monomero e dell'iniziatore.....	42
4.1.3 Prove di polimerizzazione	43
4.1.3 Sintesi della catena funzionalizzata con le ciclodestrine	45
5. CONCLUSIONI	49
6. PARTE SPERIMENTALE.....	51
6.1 STRUMENTAZIONE, REAGENTI E SOLVENTI.....	51

6.2 SISTEMA AUTO-RIPARANTE BASATO SUL DPP.....	52
6.3 SISTEMA AUTORIPARANTE BASATO SULLE CICLODESTRINE	61
BIBLIOGRAFIA	65

ACRONIMI e ABBREVIAZIONI

ACN	Acetonitrile
AcOEt	Acetato di etile
Ad	Adamantano
BN	Benzonitrile
Boc	<i>Tert</i> -butossicarbonile
Boc₂O	<i>Di-tert</i> -butil dicarbonato
CD	Ciclodestrine
CDCl₃	Cloroformio deuterato
COSY	Correlation Spectroscopy
CuAAC	Cu-catalyzed Alkyne-Azide Coupling
DA	Diels-Alder
DCM	Diclorometano
DCPD	Diciclopentadiene
DINO	Microscopio ottico digitale a contatto
DMAP	4-dimetilamminopiridina
DMF	Dimetilformammide
DMSO-d₆	Dimetilsolfossido deuterato
DPP	Dichetopirrolopirrolo
DPP bis-Boc	Dichetopirrolopirrolo bisprotetto con Boc
DPP mono-Boc	Dichetopirrolopirrolo monoprotetto con Boc
EDC	Etil-carbodiimmide
EDTA	Acido etilen-diammino-tetracetico
Et₂O	Dietilere
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
n-Bu	<i>N</i> -butile
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOESY	Nuclear Overhauser Spectroscopy

PEG	Glicole polietilenico
PEOX	Poli-2- <i>etil</i> -2-ossazoline
PhCN	Benzonitrile
rDA	Retro Diels-Alder
t.a.	Temperatura ambiente
t-AmOH	Alcool <i>tert</i> -amilico
t-Bu	<i>Tert</i> -butile
t-BuOK	<i>Tert</i> -butossido di potassio
TCE-d2	Tetracloroetano deuterato
TFA	Acido trifluoroacetico
THF	Tetraidrofurano
THF-d8	Tetraidrofurano deuterato
TLC	Thin layer chromatography
TsCl	Cloruro di tostile
UPy	Ureidopirimidina
UV-Vis	Ultravioletto visibile

1. PREMESSA

“Ogni opera d’arte è determinata in primo luogo e soprattutto dai materiali a disposizione dell’artista e dalla sua abilità nel manipolarli”. È con queste parole che la storica dell’arte Anthea Callen illustra lo stretto rapporto che intercorre tra l’arte e la scienza dei materiali. Un costante scambio e influsso tra queste due sfere, solo apparentemente lontane, ha caratterizzato le diverse epoche storiche, sul filo di una continua ricerca di risorse, oltre i limiti delle materie prime disponibili, in grado di soddisfare la forza creatrice dell’uomo.

Centrale è dunque, anche in campo artistico, il ruolo della scienza, che ha permesso all’uomo, alcuni milioni di anni fa, di lavorare la pietra, il bronzo, il vetro, il ferro. Grazie a lei, dalle pitture murali dell’età Paleolitica (35.000 a.C.), capolavori con due soli pigmenti, ossidi di ferro e carbone, si è giunti alla gamma di materiali pittorici oggi a disposizione degli artisti, con numeri dell’ordine delle migliaia.¹

Lo sviluppo della chimica inorganica tra ‘700 e ‘800 ha contribuito ad arricchire la tavolozza degli artisti di molti pigmenti sintetici rendendo, parole dello stesso Van Gogh, *“il pittore del futuro, un colorista come non se ne sono mai visti prima”*. Grazie all’accelerazione della chimica organica nel ‘900 è invece stato possibile raggiungere gli oltre seicento pigmenti – azocoloranti, chinacridoni, dichetopirrolopirroli (DPP)...– che hanno reso il colore elemento espressivo principale dell’opera, a discapito spesso del soggetto rappresentato. È questo il periodo di artisti quali Klee, Pollock, Mirò, Klein, per i quali, come detto dallo stesso Kandijnskji, *“è la tavolozza stessa un’opera d’arte, che va lodata per le delizie che offre”*. Dai pigmenti naturali, passando per quelli inorganici e per quelli organici di sintesi, si è arrivati all’oggi, al secolo dei nuovi materiali, dei nanomateriali, della luce, dell’innovazione e della sperimentazione.

È in quest’ottica che possono essere fatti rientrare, a pieno titolo, i polimeri auto-riparanti oggetto del presente lavoro, volto a sviluppare materiali, utilizzabili anche nel campo dei beni culturali, in grado di “reagire” a seguito di un danno subito, e quindi con durabilità maggiore rispetto a quelli tradizionali.

Nello specifico gli studi illustrati nei prossimi capitoli si sono concentrati sia su un sistema colorato, basato sul DPP, utilizzabile per ritocchi o integrazioni pittoriche ma anche per la creazione di opere d’arte contemporanee, sia su uno incolore, basato sulle interazioni *host-guest* delle ciclodestrine, interessante per le possibili applicazioni nel campo del restauro, per esempio come protettivo.

2. I MATERIALI AUTO-RIPARANTI

Una delle priorità nel campo della ricerca di materiali innovativi è senza dubbio quella di sviluppare nuovi prodotti con caratteristiche tali da permettere un incremento della loro durabilità, con concreti vantaggi in termini di sicurezza, costi e impatto ambientale.²

A partire da questi presupposti sempre maggiori energie sono state indirizzate allo studio di sistemi cosiddetti auto-riparanti, abbracciando diverse classi di materiali, quali polimeri, ceramiche, vetri e metalli.³

Il concetto di materiale “auto-riparante” è stato preso in prestito dalla biologia, dove è nato dall’osservazione della capacità dei sistemi naturali di reagire a cambiamenti indotti dall’esterno. Tale capacità è individuabile, per esempio nell’organismo umano, sia a livello di singole macromolecole – è questo il caso del DNA – sia a livello macroscopico, nei fenomeni di cicatrizzazione e riparazione ossea. ”Auto-riparante” fa dunque riferimento, in questo contesto, alla capacità di ristabilire autonomamente un proprio equilibrio intrinseco, a seguito di un danno subito.³⁻⁵

Nell’ambito dei materiali artificiali, invece, è possibile distinguere sistemi autonomi e non autonomi. Nei primi il meccanismo auto-riparante è innescato dal danno stesso, mentre nei secondi tale potenzialità, per essere attivata, richiede un intervento esterno.⁶

Su questa linea sono stati compiuti numerosi studi che hanno portato all’immissione nel mercato di nuovi prodotti commerciali, soprattutto nel campo dell’industria automobilistica, aerospaziale e dell’edilizia. Esempi sono la “*Scratch Guard Coat*”, vernice per automobili a componente resinosa, brevettata dalla *Nissan Motor Co*, o la vernice a componente poliuretanica della *Bayer MaterialScience*, capaci di rispondere ad eventuali graffi o danni occorsi in superficie.⁷

2.1 MATERIALI AUTO-RIPARANTI AUTONOMI

I materiali auto-riparanti autonomi prevedono l'instaurarsi del processo di auto-riparazione senza la necessità di alcun intervento esterno. Essi devono questa loro capacità alle sostanze presenti all'interno di capsule con un guscio di urea-formaldeide che sono inserite nella matrice del materiale. Tale contenuto, in caso di rottura, è reso immediatamente disponibile e, per capillarità, è in grado di raggiungere la zona interessata dal danno dove svolge la propria funzione riparante. Si può trattare di un monomero in grado di polimerizzare grazie a un opportuno catalizzatore disperso nella matrice, oppure di un solvente capace di ammorbidire e rigonfiare temporaneamente la matrice, permettendole di saldare il danno.

La prima evidenza di tale meccanismo è stata proposta, nel 2001, dal gruppo del Prof. White.⁸ Osservazioni al microscopio elettronico a scansione (SEM) e misure di spettroscopia infrarossa hanno confermato le capacità auto-riparanti del sistema (Fig. 2.1). Prove di resistenza meccanica hanno altresì evidenziato come la polimerizzazione in situ dell'agente riparante garantisca al materiale un ripristino delle sue capacità iniziali di resistenza, pari al 75%.

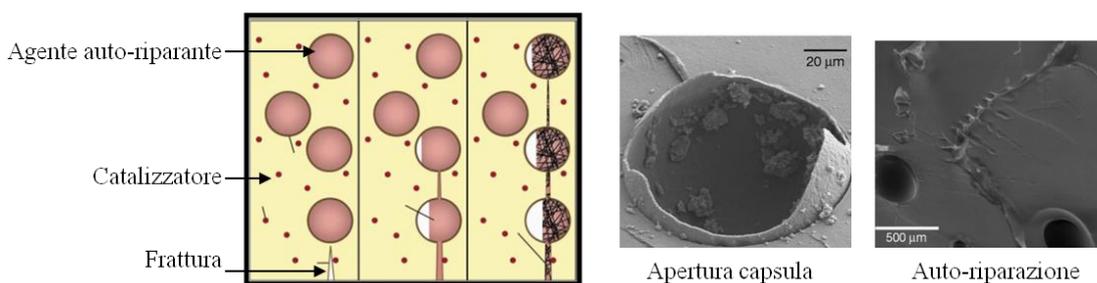
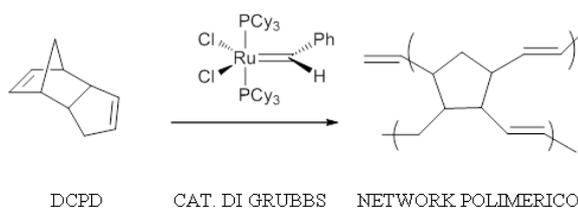


Figura 2.1 a) Meccanismo auto-riparante basato su microcapsule b) Immagini al SEM⁸

Tale studio ha previsto l'impiego, quale sostanza auto-riparante, del dicitropentadiene (DCPD), presente in forma di monomero liquido, e di un catalizzatore di Grubbs (benzilidenebis[tricioesilfosfina]-diclorouranio) (Schema 2.1). Una volta entrato in contatto con quest'ultimo, il DCPD dà luogo ad un processo di polimerizzazione per metatesi ad apertura d'anello che, formando il polidiclopentadiene, permette la saldatura della frattura.



Schema 2.1 Polimerizzazione per metatesi ad apertura d'anello

Uno degli svantaggi di questo tipo di meccanismo è quello di non essere ripetibile all'infinito, ma subordinato alla disponibilità di monomero e catalizzatore all'interno della matrice.

Per cercare di superare questo limite, sono stati messi a punto materiali caratterizzati da un *network* interno, simile al sistema vascolare di piante e animali, in grado di garantire una distribuzione continua e capillare dell'agente auto-riparante.⁹

2.2 MATERIALI AUTO-RIPARANTI NON AUTONOMI

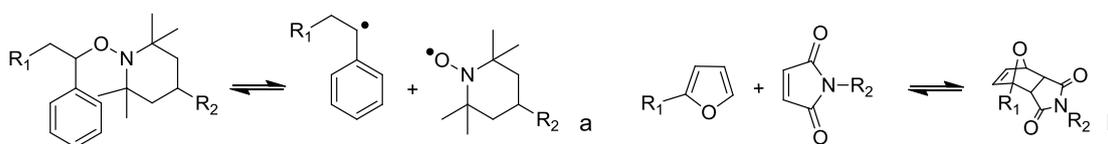
Con l'espressione materiali auto-riparanti non autonomi si fa riferimento a materiali che necessitano di uno stimolo esterno, in forma per esempio di radiazione elettromagnetica o di calore, per poter rendere effettive le proprie potenzialità auto-riparanti. Le condizioni che permettono al sistema di funzionare possono essere molto differenti, sulla base della natura del materiale e del tipo di legame chimico coinvolto.¹⁰ Nel caso della temperatura, per esempio, si va da quella ambiente, sufficiente per alcuni polimeri, fino anche agli 800 °C necessari per i materiali ceramici.³

Tradizionalmente i materiali polimerici sono formati mediante legami covalenti irreversibili, responsabili della loro robustezza, ma anche della loro non sempre ottimale resistenza fisico-meccanica.¹¹ Per cercare di migliorare tale aspetto, sempre maggiore attenzione è stata rivolta a sistemi recanti legami chimici dinamici, in grado di rompersi e riformarsi dinamicamente, quali i legami non covalenti o quelli covalenti reversibili.

2.2.1 Legami covalenti reversibili

I legami covalenti dinamici (o reversibili) si differenziano da quelli covalenti in senso stretto per la capacità di rompersi e riformarsi in presenza di determinate condizioni ambientali. La natura covalente degli stessi, insieme alla loro reversibilità, permettono di ottenere materiali che presentano simultaneamente caratteristiche di stabilità e dinamicità.

Fanno parte di questa categoria sistemi attivati termicamente, quali quelli radicalici basati sulle alcossi ammine¹² (Schema 2.2a) o quelli che sfruttano la reazione di cicloaddizione di Diels-Alder (DA, Schema 2.2b),^{13,14} ma anche sistemi che rispondono a variazioni di pH, luce e condizioni redox, quali il legame disolfuro.¹⁵ In condizioni riducenti, in quest'ultimo caso, è per esempio possibile passare da legame disolfuro a tioli, in grado di riconvertirsi in ambiente ossidante.



Schema 2.2 Legami covalenti reversibili basati su a) Alcossi ammine b) Cicloaddizione di Diels-Alder

Nel caso delle alcossi ammine, come illustrato in figura 2.3a, viene sfruttato un processo radicalico, che comporta la rottura omolitica del legame C-O. Tale meccanismo è alla base dello

studio condotto su un polimetilmetacrilato contenente gruppi alcossi amminici.¹² Prove compiute su questo sistema hanno dimostrato come temperature superiori agli 80 °C siano in grado di garantire sia la formazione di radicali, sia la loro successiva ricombinazione, alla base della capacità di tale materiale di adattare e riorganizzare la propria struttura.

La Diels-Alder è invece una reazione di cicloaddizione tra un diene coniugato e un alchene (dienofilo), che porta alla formazione di un anello cicloesenico (schema 2.2.b). La natura stessa della reazione (trattandosi di un'addizione, gli atomi dei composti di partenza e del prodotto sono gli stessi), insieme alla sua reversibilità termica, mediante la cosiddetta retro Diels-Alder (rDA), sono state sfruttate per preparare sistemi dinamici auto-riparanti.¹³ La coppia maleimide/furano, riportata nello schema 2.2b, è la combinazione dienofilo/diene più ampiamente utilizzata come base per la DA.

Uno dei primi sistemi di questo tipo è stato oggetto, nel 2002, degli studi compiuti dal gruppo del Prof. Fred Wudl.¹⁴ Partendo da un complesso basato su trismaleimide e tetraidrofurano, i suoi ricercatori hanno sviluppato un sistema con caratteristiche meccaniche comparabili a quelle dei materiali epossidici. Gli studi compiuti hanno evidenziato come il sistema, una volta danneggiato, sia in grado di auto-ripararsi, se sottoposto a riscaldamento a 120-150 °C. Queste temperature permettono la rDA e il riarrangiamento delle catene, ottenendo poi, con il successivo raffreddamento, la formazione di nuovi addotti DA.

Studi successivi sono stati volti alla ricerca di sistemi in grado di lavorare a temperature più basse. Nello specifico, il gruppo del Prof. Jean-Marie Lehn ha messo a punto un materiale con capacità auto-riparante già a temperatura ambiente.¹⁶ In particolare è stato possibile ottenere un elastomero in grado di rispondere alle deformazioni meccaniche trovando una nuova conformazione, grazie all'apertura degli addotti DA seguita dal riarrangiamento delle catene polimeriche. Sempre lo stesso meccanismo è responsabile della sua capacità di risaldarsi; prove compiute tagliando la membrana e sovrapponevone poi i due lembi hanno dimostrato come, a temperatura ambiente, essa rimargini in pochi secondi (Fig. 2.2b-c).



Figura 2.2 a) Film sottile b) Sovrapposizione dei due lembi per l'auto-riparazione c) Resistenza del film auto-riparato agli stress meccanici¹⁶

2.2.2 Legami non covalenti

Esempi di legami non covalenti sono il legame idrogeno, il legame di coordinazione metallo-ligando, le interazioni di tipo ionico e di π - π *stacking*, o ancora le interazioni idrofobiche e i meccanismi di riconoscimento *host-guest*.

La natura relativamente debole di queste interazioni fa sì che il loro delicato equilibrio sia particolarmente sensibile all'ambiente in cui si trovano. Questa loro caratteristica è stata ampiamente sfruttata nello studio di sistemi supramolecolari dove calore, radiazioni elettromagnetiche, variazioni di pH e di ambiente riducente/ossidante sono stati impiegati come stimoli per attivare il processo di auto-riparazione.¹⁰

Alla base dei materiali auto-riparanti basati su interazione metallo-ligando, vi è la possibilità di controllare, mediante diversi stimoli, la formazione del complesso tra il metallo e i ligandi coordinanti (Fig. 2.3). Tale meccanismo è il punto centrale di un lavoro apparso su Nature nel 2011, che si basa su un sistema di macromolecole in grado di coordinare un centro Zn^{2+} .¹⁷ In questo caso, l'assorbimento di energia sotto forma di radiazione UV e la sua conversione in calore, causando l'eccitazione e la temporanea rottura del complesso, producono una diminuzione temporanea e reversibile della massa e della viscosità del polimero. Tale processo di fotodissociazione, seguito dal rapido riarrangiamento dei legami, è quello che ne garantisce la capacità auto-riparante (Fig. 2.3).

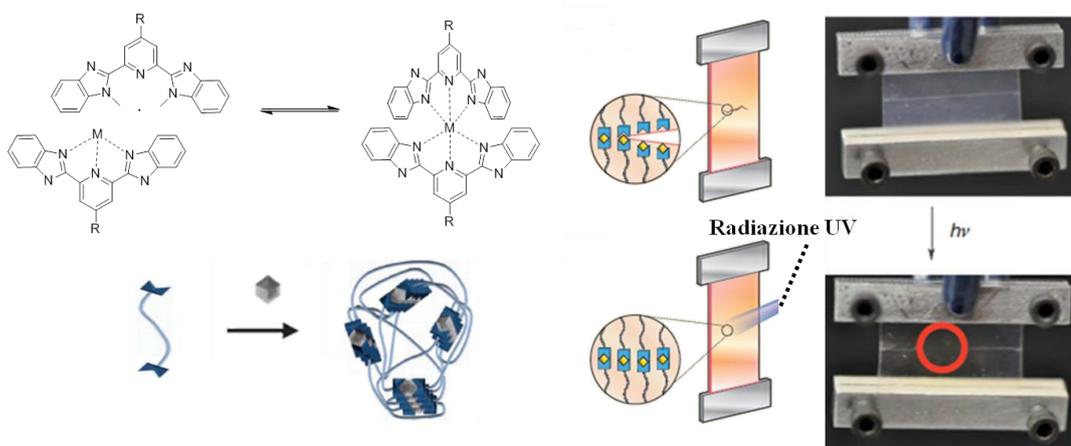


Figura 2.3 Meccanismo d'azione di polimeri metallo-supramolecolari.¹⁷

Sempre l'interazione di tipo metallo-ligando è alla base della sintesi di un sistema ispirato al bisso di alcuni mitili, controllato dalle variazioni di pH.¹⁸ La formazione dei filamenti di bisso, che queste specie usano per ancorarsi, sembra essere guidata dall'indurimento del materiale secreto, contenente un complesso catecolo- Fe^{3+} , una volta che questo entra in contatto con l'ambiente marino, a pH più alto. Nello specifico, a pH 5 si forma un mono-complesso mentre, a valori maggiori di pH il Fe^{3+} coordina due o tre catecoli, comportando l'indurimento (Fig.2.4). Questo

meccanismo è stato sfruttato per la preparazione di gel a base di polimeri polietilenglicolici che formano cross-link mediante complessi catecolo- Fe^{3+} , capaci di auto-riparazione.

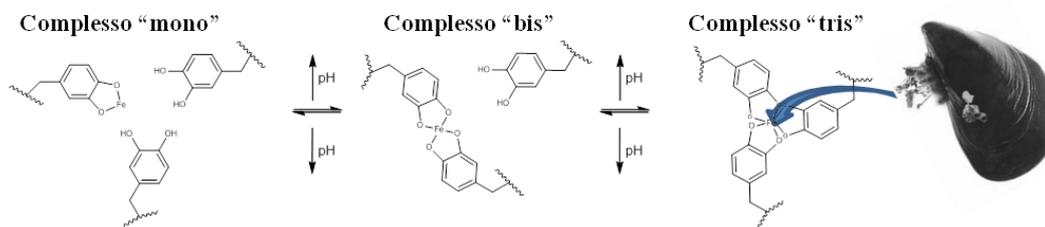


Figura 2.4 Compleso Fe^{3+} -catecolo regolato da pH

Il legame idrogeno rappresenta sicuramente, per le sue caratteristiche di direzionalità e versatilità, una delle interazioni non covalenti più sfruttate nell'ambito dei sistemi supramolecolari. Ai fini di ottenere sistemi con un numero di unità ripetitive significativo, quindi con un buon grado di polimerizzazione, tale interazione deve però essere sufficientemente forte. Si può ottenere questo risultato sia utilizzando legami H multipli, sia abbinando al legame idrogeno forze addizionali, quali per esempio quelle di π - π *stacking*.

La strategia che vede l'impiego di legami multipli è al centro del sistema a controllo termico sviluppato dal gruppo del Prof. Bert Meijer, un polisilano con due gruppi terminali ureidopirimidinici (UPy) in grado di formare un quadruplo legame H auto-complementare (Fig. 2.5a).¹⁹

Questo tipo di unità è stato ampiamente utilizzato, sia per la sua accessibilità sintetica, sia per la sua alta costante di associazione, risultando in numerose pubblicazioni e brevetti. Un composto recante unità UPy è stato ad esempio sfruttato per la produzione di un idrogel, commercializzato dalla *SupraPolix*, in grado di esplicitare le proprie potenzialità auto-riparanti già a temperatura ambiente, a seguito del semplice contatto tra le parti tagliate (Fig. 2.5b).²⁰



Figura 2.5 a) Legame idrogeno quadruplo tra due ureidopirimidine. b) Auto-riparazione UPy hydrogel, Copyright 2010, Suprapolix BV.²⁰

Un lavoro apparso di recente su *Nature Chemistry* sfrutta invece i legami idrogeno attraverso un diverso approccio, che si basa sulla multivalenza.²¹ Nello specifico, è stato messo a punto un sistema multifasico (Fig. 2.6), con una componente *hard* di tipo polistirenico, responsabile della compattezza e della durezza del materiale, unita a una componente *soft*, formata da un poliacrilato recante gruppi ammidici sulle catene laterali. Questi ultimi formano legami idrogeno singoli, ma in

serie (da cui la multivalenza), come illustrato nella Fig. 2.6. In questo modo il materiale è dotato di una sorta di “velcro” interno, dinamico e reversibile, che gli conferisce la capacità auto-riparante.

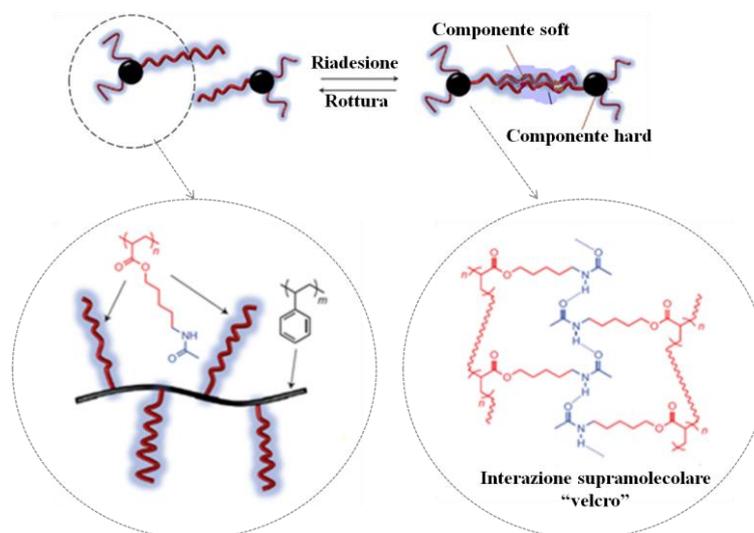


Figura 2.6 Sistema auto-riparante multifasico hard-soft.²¹

In un differente studio è stato creato un sistema ibrido che, per analogia di interazioni alla base del meccanismo auto-riparante, risulta particolarmente interessante per il presente lavoro di tesi.²² La struttura di questo complesso è costituita da due componenti polimerici, uno poliimmidico aromatico (Fig.2.7a) e l'altro poliuretano, con gruppi terminali pirenmetilureidici (Fig. 2.7b). In questo modo i due polimeri sono in grado di interagire tra loro sia attraverso interazioni di π - π *stacking*, sia attraverso legami H (Fig. 2.7c). Studi compiuti su tale sistema hanno dimostrato come, a seguito di rottura, esso sia in grado di ripararsi, recuperando quasi del tutto le proprie proprietà fisico-meccaniche, se sottoposto per quattro ore ad una temperatura di circa 100 °C. In particolare, grazie ad alcune prove compiute sostituendo il polimero **b** in figura 2.7 con un analogo privo del gruppo pirenico, quindi incapace di formare π - π *stacking*, è stato messo in evidenza come questa interazione sia fondamentale per garantire robustezza e coerenza al materiale. Lo studio del modello computazionale ha altresì confermato come tali caratteristiche siano rinforzate dalla concomitante presenza dei legami idrogeno che si instaurano tra il gruppo ureidico e il gruppo carbonilico della diimmide.

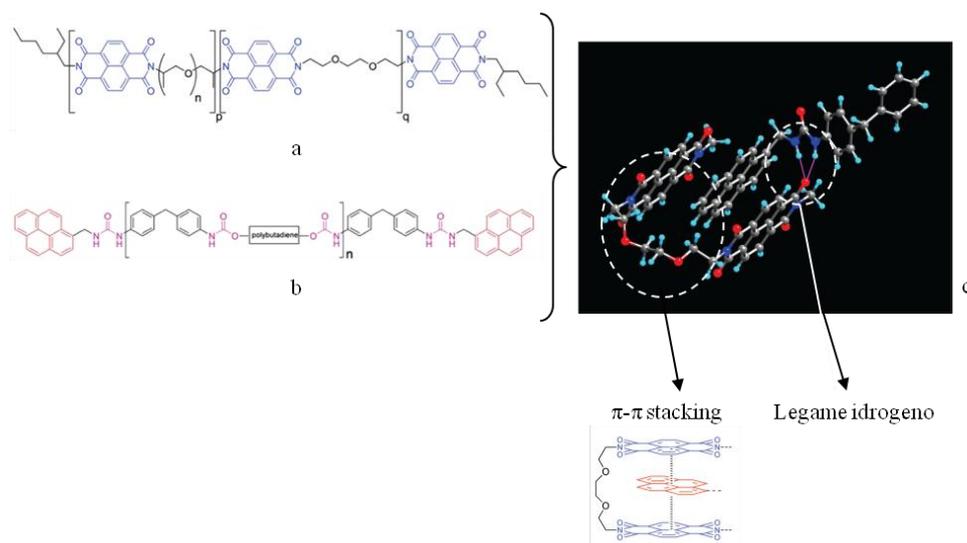


Figura 2.7 a) Poliimmide aromatica b) Poliuretano con gruppi terminali pirenmetilureidici c) Modello computazionale delle interazioni tra la pirenmetilurea terminale del polimero **b** e la catena poliimmidica aromatica **a**.²²

Un altro tipo di interazione non covalente altamente sfruttata nella preparazione di sistemi supramolecolari è quella di *host-guest*, anch'essa caratterizzata da reversibilità e capacità di risposta a sollecitazioni esterne.

Alla base di questo tipo di modelli vi è un componente *host*, costituito da molecole macrocicliche, quali eteri corona, ciclofani, criptandi, cucurbiturili e ciclodestrine, in grado di ospitare in maniera specifica e reversibile una molecola *guest* (Fig. 2.8). La compatibilità geometrica in primis, ma anche la struttura, la polarità e l'eventuale carica del *guest*, insieme a parametri esterni quali il pH e la temperatura, hanno un ruolo fondamentale nella formazione del complesso.

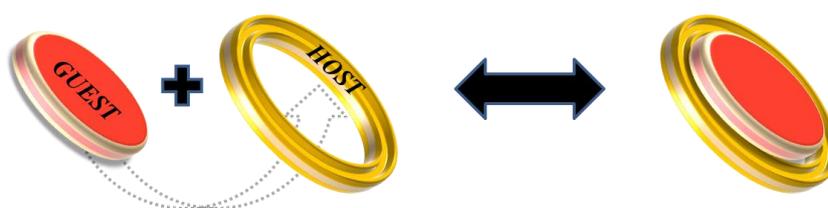


Figura 2.8 Meccanismo di interazione *host-guest*.

Particolarmente interessante, nel contesto del presente lavoro di tesi, è l'impiego di questo tipo di interazione per la realizzazione di polimeri auto-riparanti.

Un esempio è il sistema basato sulla capacità degli eteri corona di agire da *host* per diversi cationi. Nello specifico, è stato preparato un gel basato su un polimero contenente gruppi dibenzilammonio, che è stato reticolato grazie a interazioni *host-guest* a ponte attraverso una molecola formata da due eteri corona (Fig. 2.9).²³

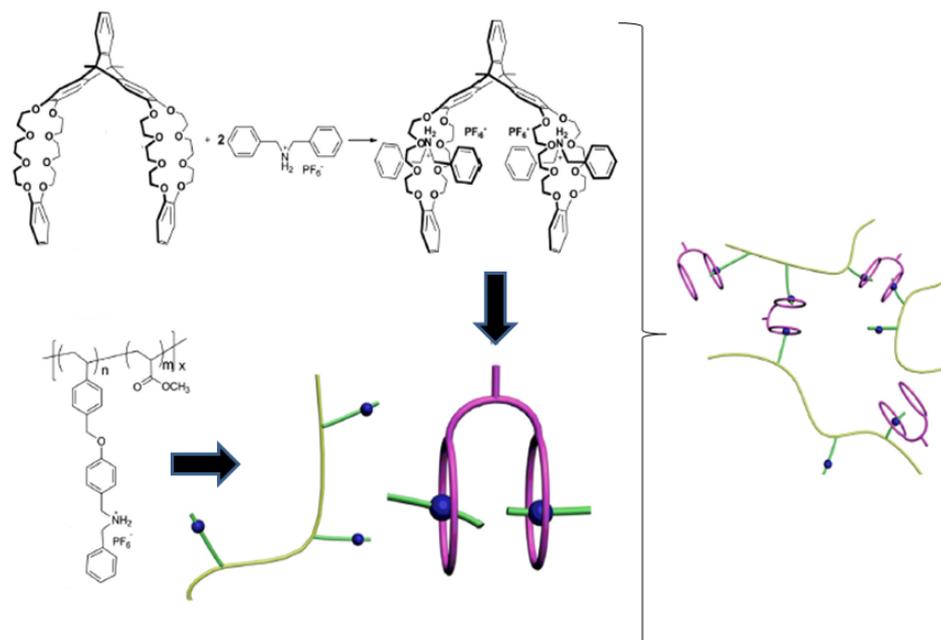


Figura 2.9 Gel polimerico basato sull'interazione tra eteri corona e dibenzilammonio.²³

Studi compiuti su tale gel hanno messo in luce come esso sia sensibile a variazioni di temperatura e pH, capaci di determinare transizioni sol-gel. Sono state inoltre dimostrate le capacità auto-riparanti del sistema, in grado di risaldarsi dopo essere stato tagliato (Fig. 2.10).



Figura 2.10 Auto-riparazione del gel polimerico deposto sul fondo di una vial.²³

Nell'ambito dei sistemi *host-guest*, le ciclodestrine, oligosaccaridi ciclici, sono particolarmente interessanti per la loro capacità di ospitare molecole idrofobe nella cavità interna, rendendole così compatibili con ambienti acquosi, grazie all'alta idrofilicità del lato esterno. Questa caratteristica si è dimostrata particolarmente utile in campo farmaceutico, per la veicolazione di farmaci idrofobi.²⁴ Inoltre sempre maggiori attenzioni sono state rivolte a sistemi auto-riparanti basati sulle ciclodestrine.²⁵⁻²⁸

Un idrogel con proprietà auto-riparanti basato su queste molecole è stato preparato recentemente dal gruppo del Prof. Akira Harada.²⁸ Il sistema, di tipo poliaccrilammidico, è stato ottenuto attraverso la polimerizzazione del complesso tra un'acrilammide modificata con una ciclodestrina, e un'altra modificata con l'adamantano (Fig. 2.11a).

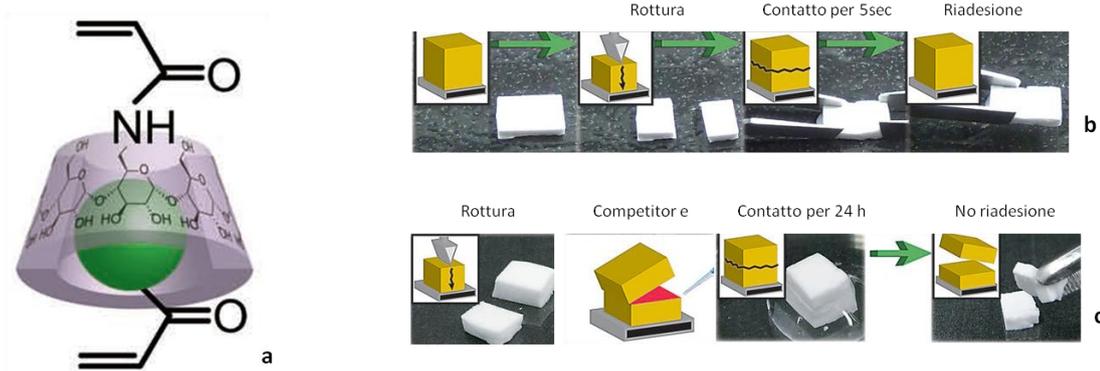


Figura 2.11 a) *Complesso ciclodestrina/adamantano* b) *Self-healing* c) *Prova con competitore*.²⁸

Durante tale studio è stato dimostrato come la complementarità tra la ciclodestrina e l'unità *guest* dell'adamantano sia in grado di mediare un comportamento auto-riparante. Le prove compiute tagliando il gel e ponendo poi a contatto le due parti hanno portato, infatti, a una loro riadesione quasi simultanea (Fig. 2.11b). Una controprova a tale evidenza è stata ottenuta inserendo, sulla superficie tagliata, una soluzione di un derivato dell'adamantano. Questa molecola, agendo da competitore, è stata in grado di interferire con il riconoscimento *host-guest* tra le due superfici del gel, impedendone la riadesione (Fig. 2.11c).

2.3 SCOPO

La panoramica riportata nel precedente capitolo ha permesso di illustrare i principali meccanismi di interazione supramolecolare attualmente sfruttati per lo sviluppo di materiali auto-riparanti. Tali studi hanno rappresentato il punto di partenza per i lavori che verranno illustrati nei prossimi capitoli, entrambi basati sul modello dei sistemi auto-riparanti non autonomi (Cap. 2.2); nello specifico l'interazione di π - π *stacking* e il legame idrogeno sono state sfruttate per il sistema basato sul dichetopirrolopirrolo (Cap. 3), mentre l'interazione *host-guest* è alla base del lavoro incentrato sulle ciclodestrine e l'adamantano (Cap. 4).

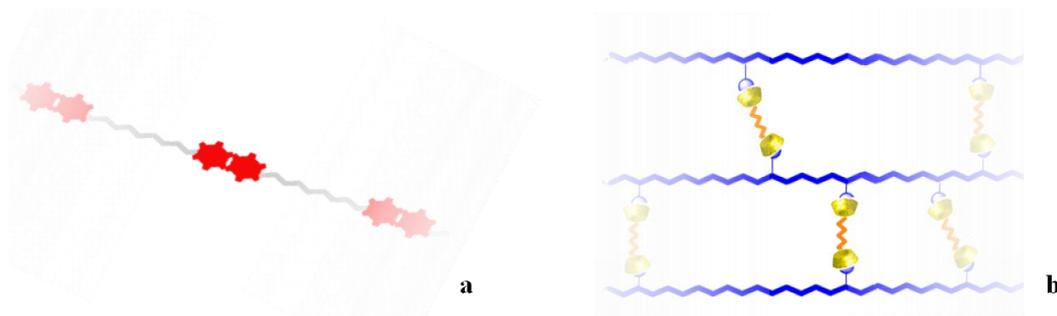


Figura 2.12 Sistemi supramolecolare a) Dichetopirrolopirrolo b) Adamantano-ciclodestrine

Entrambi i sistemi illustrati in figura 2.12, i cui scopi specifici verranno descritti in dettaglio nei successivi capitoli, seppur differenti per meccanismo di interazione supramolecolare e per le possibili caratteristiche del prodotto finale, sono stati pensati con l'obiettivo comune di essere spendibili nel campo dell'arte e del restauro dei beni culturali. La loro innovativa capacità auto-riparante è infatti volta non solo a garantirne la reversibilità, requisito fondamentale dell'intervento di restauro, ma anche a creare nuovi materiali caratterizzati da una migliore durabilità.

3. SISTEMA AUTO-RIPARANTE BASATO SUL DPP

Obiettivo di questa prima parte del lavoro di tesi è stato quello di realizzare e studiare un modello di sistema polimerico supramolecolare caratterizzato dalla presenza, nella propria struttura, del pigmento organico rosso dichetopirrolopirrolo (DPP, Fig. 3.1a) al fine di sviluppare un materiale auto-riparante colorato con potenziali applicazioni nel restauro e nell'arte contemporanea.

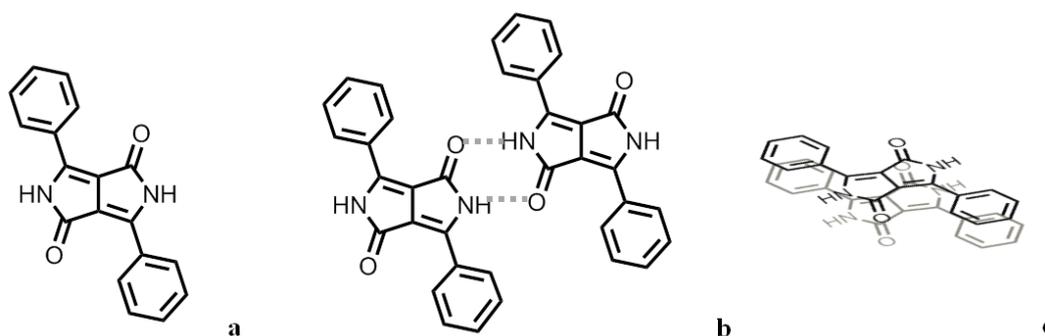


Figura 3.1 a) Molecola di DPP b) Legame H c) π - π stacking

La struttura del DPP, un sistema lattamico biciclico, permette l'instaurarsi delle interazioni supramolecolari necessarie. Il gruppo ammidico è infatti in grado di formare un doppio legame idrogeno, mentre il sistema coniugato π è alla base di interazioni di π - π stacking (Fig.3.1c), entrambe responsabili per le forti interazioni intermolecolari del DPP, e per la sua conseguente insolubilità e inerzia chimica.

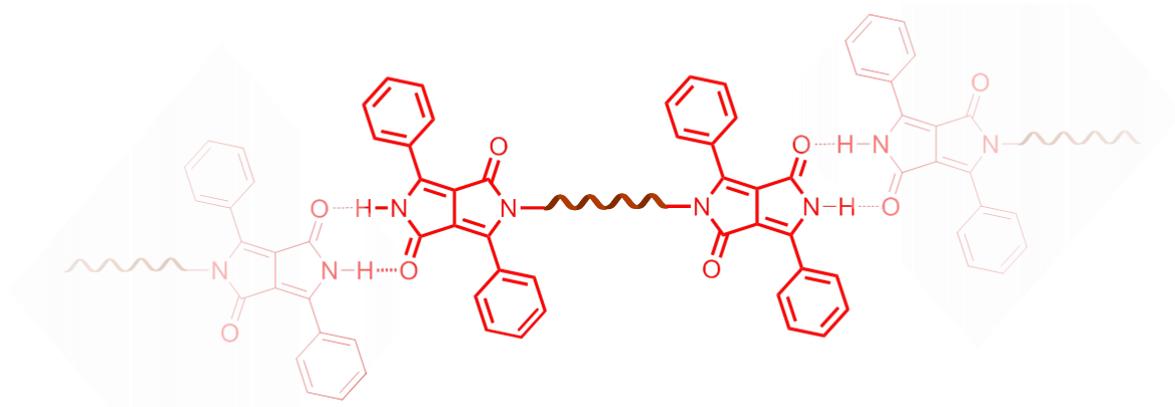


Figura 3.2 Sistema auto-riparante

L'idea alla base di questo progetto è quella di creare una struttura che unisca attraverso un ponte centrale due molecole di DPP (Fig. 3.2). Si vuole così condensare in un unico prodotto la capacità colorante del pigmento e la funzione di legante, scegliendo opportunamente la catena centrale, per ottenere un prodotto con capacità filmogena, adesiva e consolidante. In questo modo è inoltre possibile preservare la capacità del DPP di dare interazioni supramolecolari in grado di garantire la

reversibilità e la dinamicità necessarie per un sistema auto-riparante, ottenendo al tempo stesso un materiale solubile.

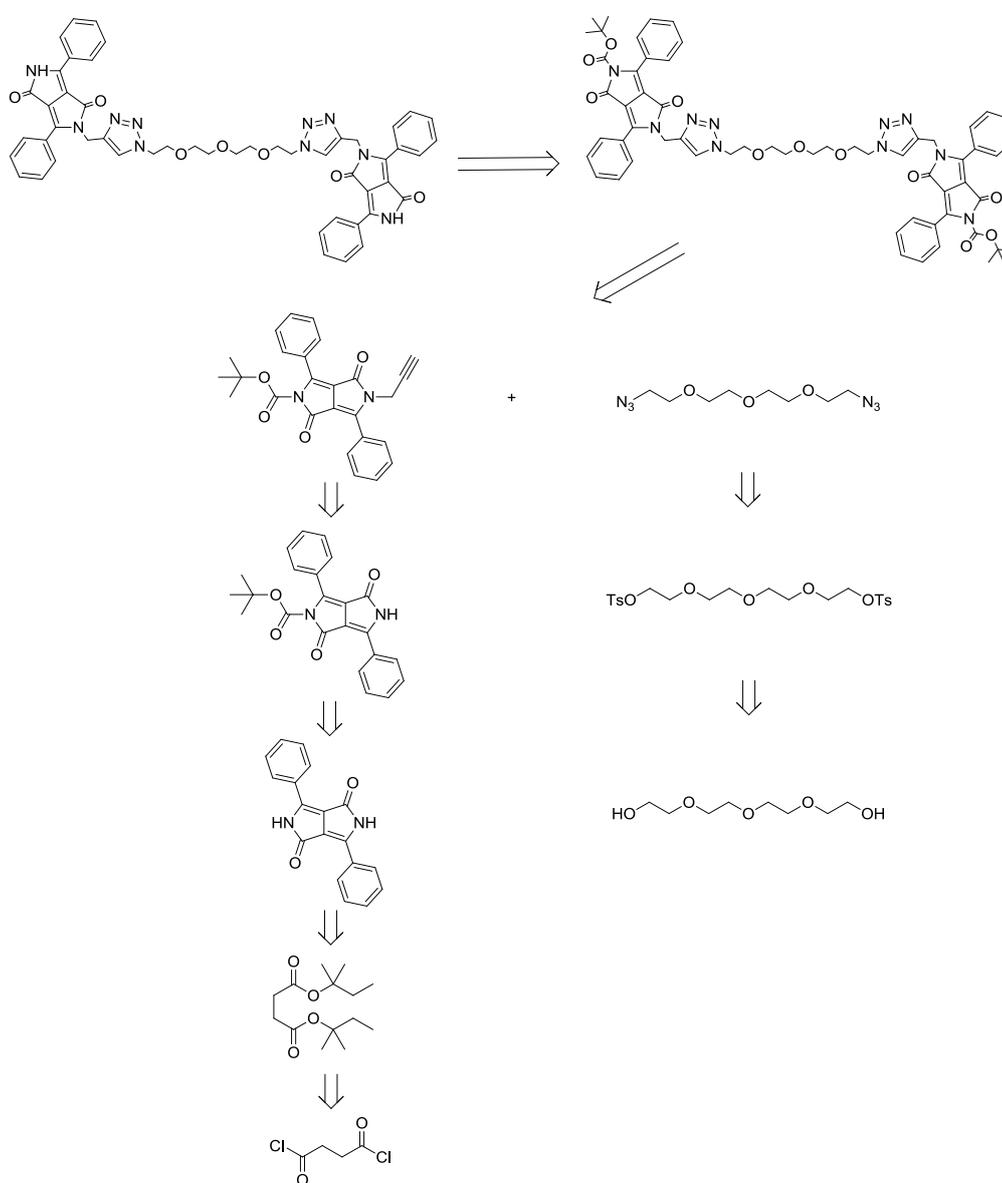
Il presente studio si è focalizzato su due sistemi modello, con una catena centrale lineare di tipo etilenglicolico di diversa lunghezza.

3.1 SINTESI DEL SISTEMA BASATO SUL TETRA-ETILENGLICOLE

La prima parte del lavoro è consistita nella sintesi del composto modello avente, quale catena spaziatrice, il tetraetilenglicole.

La strategia retrosintetica per ottenere il prodotto finale, illustrata nello Schema 3.1, è basata, come passaggio chiave sulla cicloadizione (cosiddetta *click*) tra la molecola di DPP funzionalizzata con un gruppo propargilico, e la catena tetraetilenglicolica recante due gruppi azidici terminali.

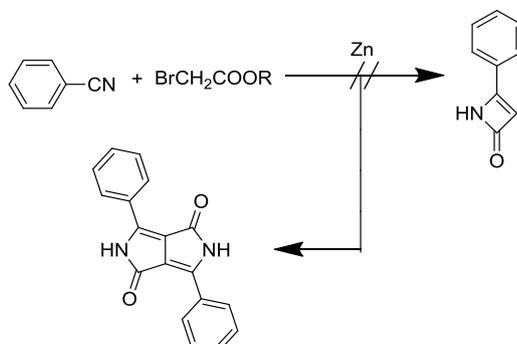
Il comportamento supramolecolare di tale sistema è stato successivamente studiato tramite spettroscopia NMR e di assorbimento UV-Vis, di cui si tratterà nel paragrafo 3.3.



Schema 3.1 Schema retrosintetico

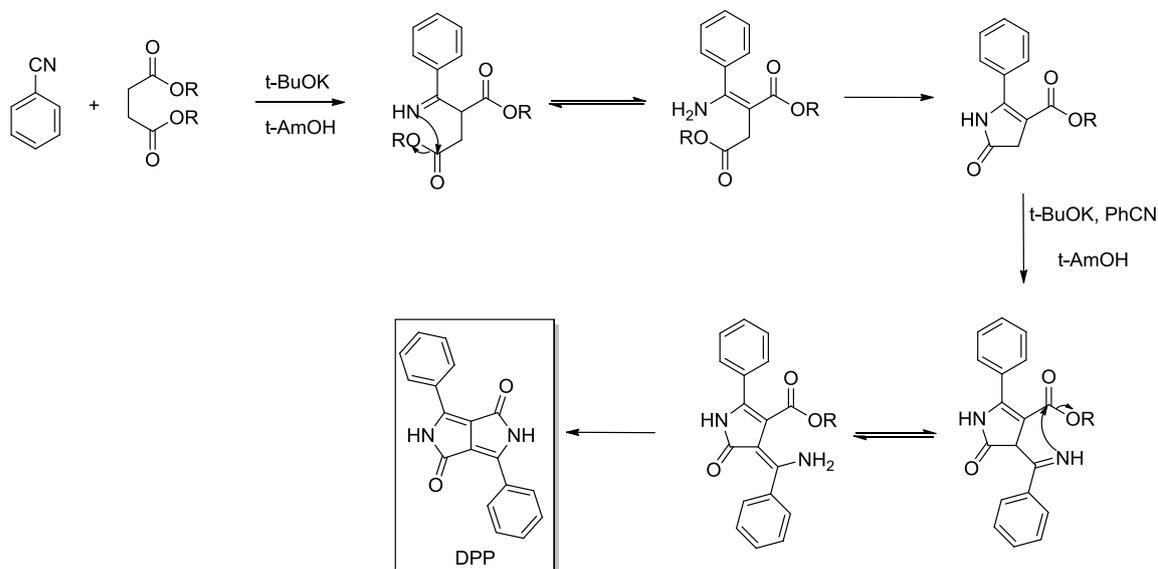
3.1.1 Sintesi del DPP

La molecola di dichetopirrolopirrolo fu isolata per la prima volta, sul finire degli anni '70, nei laboratori della *Ciba-Geigy*, nel tentativo di sintetizzare il 2-azetinone, per reazione del benzonitrile con l'estere dell'acido bromoacetico, in presenza di zinco (Schema 3.2).²⁹



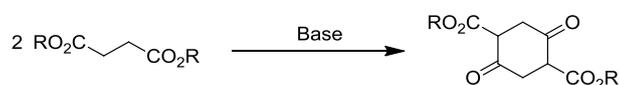
Schema 3.2 Reazione che ha condotto fortuitamente alla sintesi del DPP

Viste le potenzialità di tale composto come pigmento, nel 1983, la *Ciba-Geigy* brevettò una nuova strategia di sintesi, che prevede una reazione di condensazione tra un succinato e il benzonitrile, in presenza di una base forte e di un solvente protico (Schema 3.3).³⁰



Schema 3.3 Sintesi del DPP

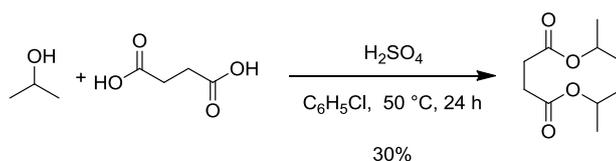
Uno dei problemi riscontrati nel corso di questa sintesi è che, nell'ambiente basico di reazione, può avvenire la reazione parassita di auto-condensazione dell'estere, con conseguente riduzione della resa (Schema 3.4).



Schema 3.4 Reazione parassita di autocondensazione dell'estere

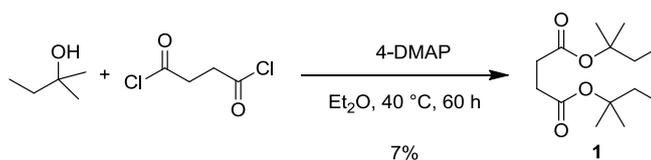
Per ovviare a questo inconveniente, due sono gli accorgimenti che possono essere adottati: l'aggiunta lenta del succinato, in modo da mantenere bassa la sua concentrazione nell'ambiente di reazione, abbinata alla scelta di un estere con il maggior ingombro sterico possibile, per ridurre la reazione di auto-condensazione parassita. In tal senso, nel corso del presente lavoro, si sono confrontate le rese ottenute impiegando il diisopropil succinato e il *tert*-amil succinato, aventi ingombro sterico diverso.

Il primo era già stato sintetizzato all'interno del laboratorio presso cui è stato svolto il presente lavoro di tesi, dalla reazione tra l'acido succinico e l'alcol isopropilico (Schema 3.5).



Schema 3.5 Reazione di sintesi del diisopropilsuccinato

Il secondo è stato preparato modificando leggermente una procedura riportata in letteratura per la sintesi del *tert*-butil succinato.³¹ L'alcol *tert*-amilico è stato fatto reagire con il cloruro dell'acido succinico, in presenza di 4-dimetilamminopiridina (4-DMAP), lasciando procedere la reazione in Et₂O, per 60 ore a 40 °C. Il grezzo di reazione è stato sottoposto a dei lavaggi acidi e infine il prodotto è stato isolato, come olio incolore, mediante distillazione *bulb-to-bulb* (Schema 3.6). La bassa resa (7%) è probabilmente attribuibile a quest'ultimo passaggio di purificazione, ed è ipotizzabile che, effettuando la reazione su scala maggiore, la perdita di prodotto venga contenuta, portando a una miglior resa di isolamento.

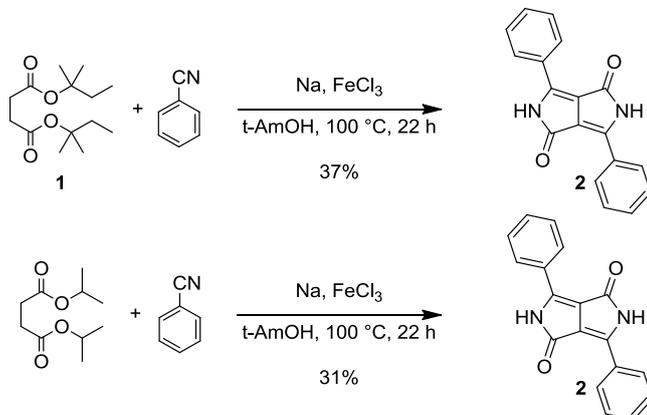


Schema 3.6 Reazione di sintesi del *t*-amil succinato

Il composto **1** ha rappresentato il punto di partenza per il passaggio successivo, di sintesi del DPP. Al fine di valutare l'entità effettiva dell'incremento di resa con l'utilizzo di questo estere, rispetto al diisopropil succinato, le due reazioni sono state compiute in parallelo e confrontate. In entrambi i casi è stata seguita la procedura sopracitata, che vede la condensazione tra due equivalenti di benzonitrile e un equivalente dell'estere, aggiunto lentamente nell'ambiente di reazione (Schema 3.7). Il composto **2**, ottenuto come polvere rossa, è stato isolato effettuando dei lavaggi in metanolo e acqua.

Il confronto tra le rese delle due reazioni, che sono state ripetute per avere conferma di tale valore, ha evidenziato un incremento di sei punti percentuali nel caso dell'utilizzo dell'estere maggiormente ingombrato (Schema 3.7). La lieve entità dell'aumento della quantità di DPP

ottenuto nel caso della reazione effettuata impiegando il *t*-amil succinato, a fronte della bassa resa di sintesi di questo estere rispetto al diisopropilsuccinato, fa sì che complessivamente sia più vantaggioso l'utilizzo di quest'ultimo composto per la reazione di condensazione con il benzonitrile.

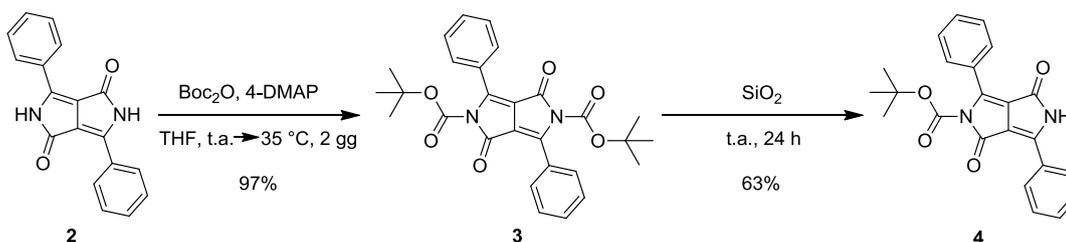


Schema 3.7 Sintesi del DPP utilizzando l'estere diisopropilico e l'estere tert-amilico

3.1.2 Sintesi del DPP mono-Boc

La sintesi del composto **4**, in cui uno dei due gruppi NH del DPP è protetto da un gruppo *tert*-Butilossicarbonilico (Boc), risulta essere un passaggio chiave per la preparazione del sistema auto-riparante. La monoprotezione è infatti funzionale alle successive reazioni di alchilazione e di *click*, permettendo inoltre di lavorare con un derivato solubile del DPP.

La procedura seguita consta di due passaggi sequenziali: una bis-protezione seguita dalla deprotezione di uno dei due gruppi ammidici (Schema 3.8).³²



Schema 3.8 Sintesi del DPP mono-Boc

La N-acilazione della molecola di DPP è stata effettuata ponendo a reagire, in THF, il pigmento con il di-*tert*-butil dicarbonato (Boc₂O), in presenza di un catalizzatore, la 4-DMAP. Dopo aver lasciato procedere la reazione a 35 °C per 48 ore, il prodotto **3** è stato ottenuto come polvere gialla con una resa del 97%. La formazione della specie bis-protetta, senza la possibilità di ottenere direttamente il prodotto mono-protetto **4**, trova spiegazione nella differenza di solubilità esistente tra quest'ultimo e il DPP. Il dichetopirrolopirrolo, come tutti i pigmenti, è infatti insolubile nei più

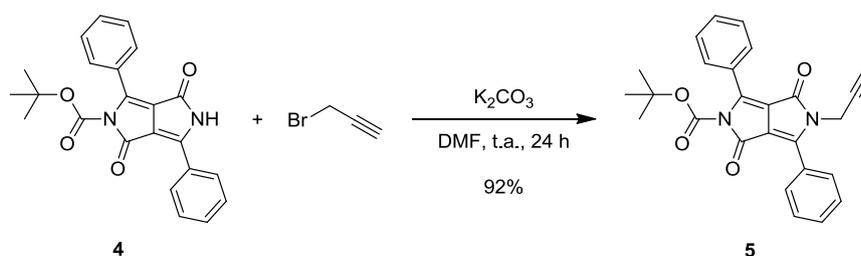
comuni solventi, THF compreso, a causa delle forti interazioni intermolecolari. L'introduzione del gruppo Boc, interferendo con tali interazioni, lo rende solubile. Pertanto nel corso della reazione, non appena si inizia a formare la specie mono-protetta, questa, grazie alla sua solubilità, reagisce immediatamente con un altro equivalente di Boc₂O formando il DPP bis-protetto **3**.

Quest'ultimo è stato quindi solubilizzato in CH₂Cl₂, adsorbito su gel di silice (SiO₂), e mantenuto sotto vuoto per 24 ore, al termine delle quali è stata eseguita una purificazione cromatografica. L'acidità dei silanoli permette la rimozione del gruppo Boc,³³ portando alla formazione del prodotto desiderato, ma anche del DPP completamente deprotetto, che, essendo insolubile, resta in colonna, senza possibilità di essere recuperato. Questa procedura risulta quindi, complessivamente, in: DPP bis-Boc non reagito recuperato tal quale (20%), DPP completamente deprotetto adsorbito su silice (17%) e DPP mono-Boc **4**, ottenuto come polvere arancione, con una resa del 63%.

3.1.3 Preparazione del DPP mono-Boc propargile

Una volta ottenuto il composto **4**, si è proceduto all'introduzione, mediante sostituzione nucleofila, di un gruppo acetilenico, necessario per la successiva reazione di *click* (Paragrafo 3.1.5).

Tale passaggio è stato effettuato ponendo a reagire in DMF, a temperatura ambiente, il DPP mono-Boc con il bromuro di propargile, in presenza di una base forte. Successive precipitazioni in Et₂O, seguite da lavaggi acquosi, hanno permesso di eliminare la DMF e la base residua. Il prodotto **5** è stato così ottenuto come polvere arancione, con una resa del 92% (Schema 3.9).

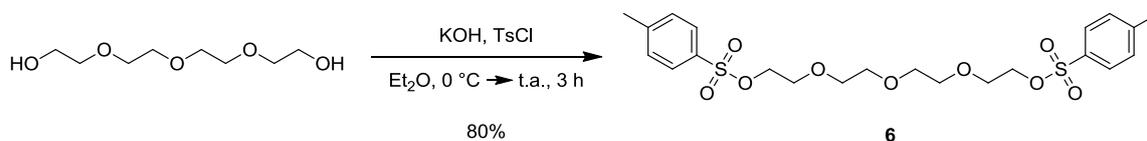


Schema 3.9 Reazione di sostituzione nucleofila tra **3** e bromuro di propargile

3.1.4 Preparazione della catena tetraetilenglicolica bis-azide

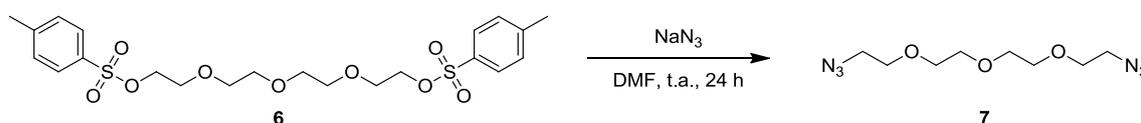
In funzione della successiva reazione di *click*, la catena tetraetilenglicolica è stata funzionalizzata con due gruppi azidici. Per rendere i due ossidril terminali dei buoni gruppi uscenti, si è resa necessaria la loro sostituzione con il gruppo tosile. La reazione, illustrata nello schema 3.10, è stata effettuata in Et₂O, in presenza di KOH. A completa conversione del reagente

nel composto **6**, dopo circa tre ore, si è proceduto all'aggiunta di H₂O, seguita da estrazioni in Et₂O, ottenendo il prodotto desiderato come un olio trasparente incolore, con una resa dell'80%.



Schema 3.10 Tosilazione della catena tetra-etilenglicolica

Sulla catena tosilata così ottenuta è stata effettuata una sostituzione nucleofila con sodio azide, in DMF, a temperatura ambiente (Schema 3.11).

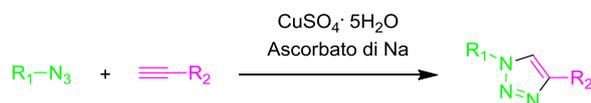


Schema 3.11 Sostituzione nucleofila tra il composto **5** e la sodio azide

Il prodotto **7** è stato isolato mediante estrazioni in H₂O/Et₂O e conservato in soluzione eterea a bassa temperatura. Tale accortezza è da mettere in relazione con il possibile rischio di esplosione dovuto alla presenza dei due gruppi azide. Il basso peso molecolare della catena bis-azidica la rende infatti particolarmente instabile, suggerendo, a scopo precauzionale, di non portare mai a completa secchezza il composto.³⁴

3.1.4 Reazione di *click*

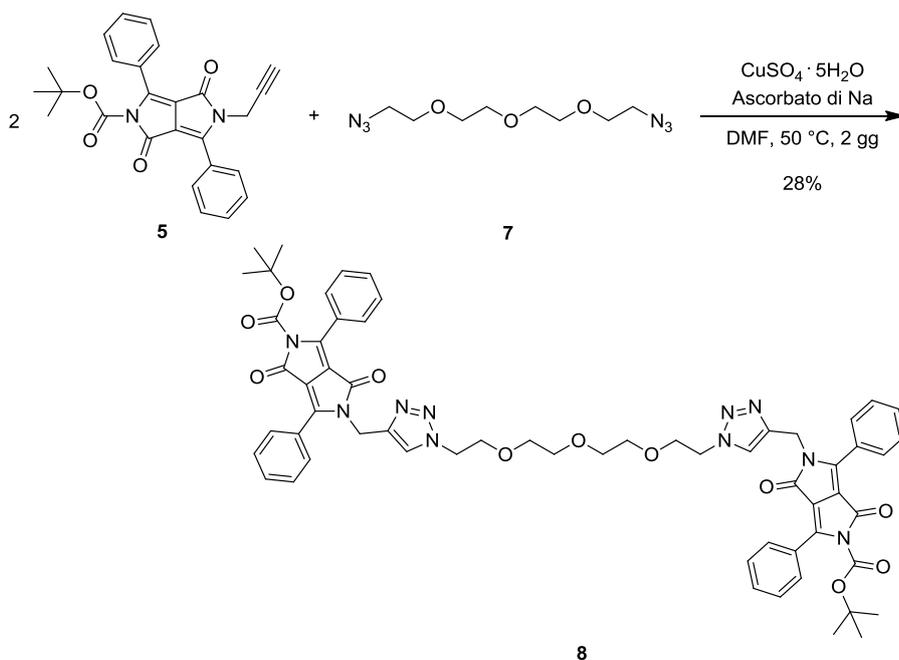
La reazione di *click*, il cui nome è stato introdotto per la prima volta da Sharpless nel 2001, fa riferimento a un insieme di reazioni molto versatili, attuabili in diverse condizioni di pH, temperatura e solvente, anche in ambiente acquoso, in grado di legare due molecole in modo semplice, veloce e con un'alta resa. Una tra le reazioni di questo tipo più utilizzate, impiegata anche nel presente lavoro di tesi, è senza dubbio la più *catalyzed Alkyne-Azide Coupling* (CuAAC).³⁴⁻³⁷



Schema 3.12 Reazione di *click* del tipo CuAAC

Si tratta di una cicloaddizione 1,3-dipolare tra un'azide e un alchino terminale, che porta alla formazione di un 1,2,3-triazolo, in modo completamente regioselettivo verso l'isomero 1,4.³⁴ Punto chiave della sintesi è la presenza del Cu(I), il catalizzatore della reazione, che deriva dall'introduzione nell'ambiente di reazione del Cu^{II}SO₄·5H₂O e di un agente riducente, quale l'ascorbato di sodio (schema 3.12).

Come precedentemente accennato, la *click* è stata impiegata nel corso del presente lavoro per ottenere il composto **8** (Schema 3.13). Per ovviare al rischio di esplosività sopracitato, si è dapprima proceduto all'aggiunta del solvente di reazione, la DMF, alla soluzione in Et₂O del composto **7**, per poi rimuovere a pressione ridotta l'Et₂O. Si sono quindi introdotti nell'ambiente di reazione il composto **5**, il CuSO₄·5H₂O e l'ascorbato di Na, lasciando procedere la reazione a 50 °C per due giorni.



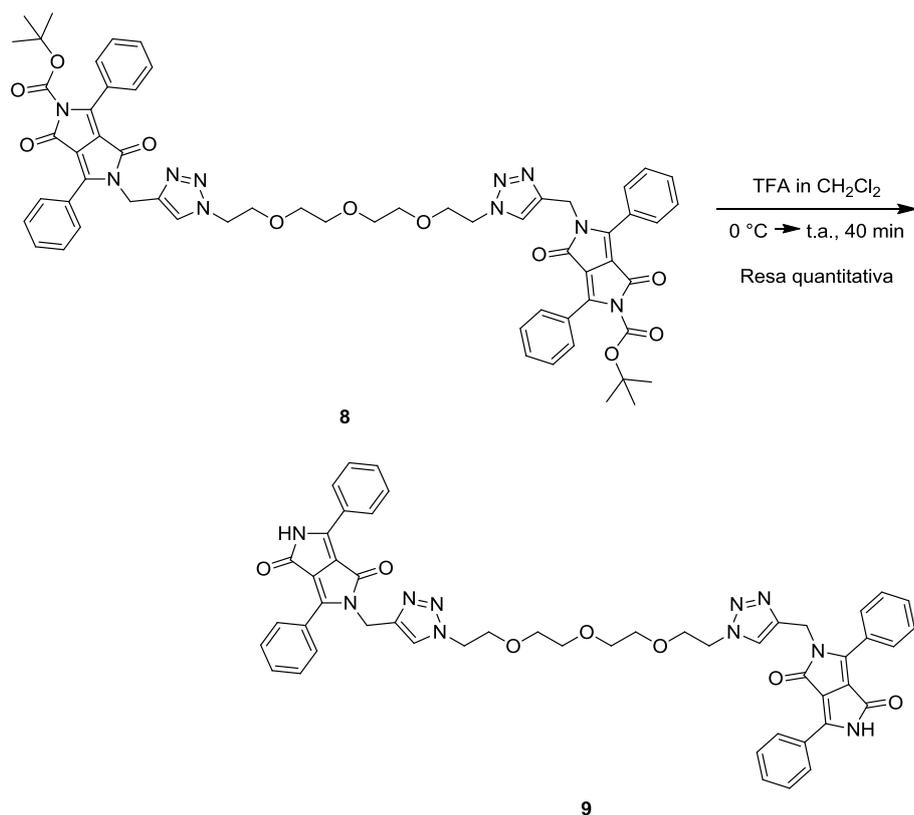
Schema 3.13 CuAAC tra il composto 4 e la catena azidica

L'andamento è stato monitorato tramite TLC, fino al completo esaurimento del composto di partenza. Il grezzo di reazione, sciolto in CH₂Cl₂, è stato sottoposto a lavaggi acquosi e poi purificato tramite colonna cromatografica, ottenendo il prodotto desiderato come polvere rosso-arancione, con una resa del 28%.

Va sottolineato come la purificazione del composto rappresenti un punto chiave per il successivo passaggio di deprotezione, che può essere inficiato dalla presenza anche minima di impurezze.

3.1.5 Deprotezione

Il composto **8** così sintetizzato è stato solubilizzato in una soluzione al 10% di TFA in CH₂Cl₂ e lasciato reagire a temperatura ambiente per 40 minuti, isolando il prodotto **9** come polvere rossa.



Schema 3.14 Reazione di deprotezione

La rimozione del Boc compiuta in quest'ultimo passaggio, liberando le funzioni ammidiche, ha dotato nuovamente la molecola della capacità di dare interazioni supramolecolari.

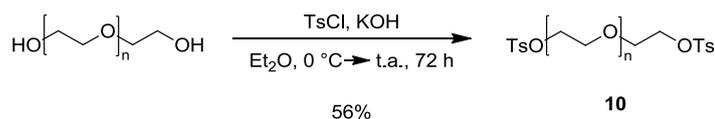
3.2 SINTESI DEL SISTEMA BASATO SUL PEG 400

In questa seconda fase, la procedura messa a punto per il sistema contenente la catena tetraetilenglicolica è stata utilizzata per sintetizzare il composto **13**, caratterizzato da una catena spaziatrice di lunghezza maggiore. Nello specifico è stato utilizzato il PEG 400, un polimero avente peso molecolare medio pari a 400 g/mol, corrispondente, mediamente, a 9 unità etilenglicoliche.

3.2.1 Funzionalizzazione del PEG 400

Analogamente a quanto effettuato per la catena tetraetilenglicolica, si è proceduto alla tosilazione del PEG 400, e alla successiva sostituzione con NaN_3 .

La prima reazione è stata effettuata in Et_2O , introducendo nell'ambiente di reazione, mantenuto ad una temperatura di 0 °C, il KOH, il cloruro di tosile e il PEG 400. La reazione, monitorata tramite TLC, è stata lasciata a reagire per tre giorni a temperatura ambiente, dopo i quali sono state effettuate estrazioni $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$, per ottenere il composto **10** con una resa del 56%.



Schema 3.15 Tosilazione PEG 400 ($n=8$)

Successivamente è stata effettuata la sostituzione nucleofila della catena tosilata con NaN_3 , in DMF, a temperatura ambiente (Schema 3.16). Il prodotto **11** è stato isolato come olio incolore, con una resa del 96%, mediante estrazioni $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$.

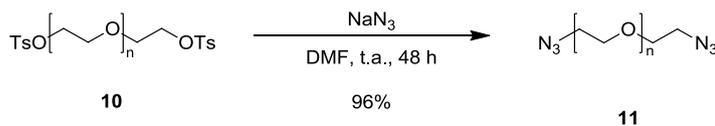
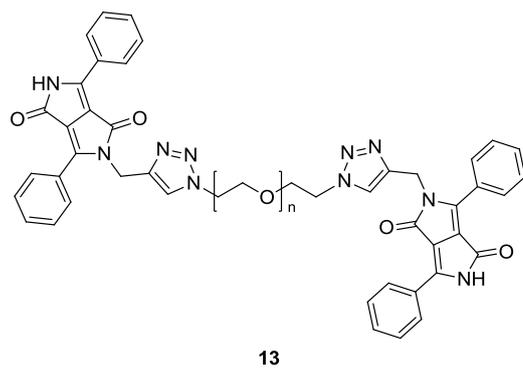
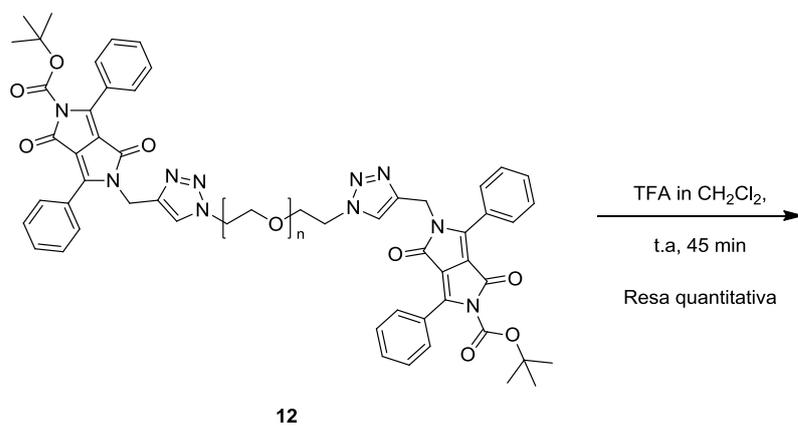
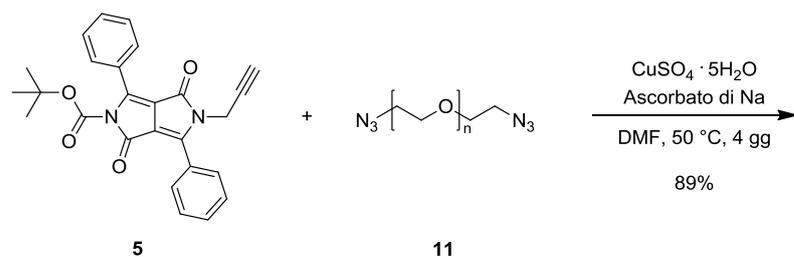


Figura 3.16 Sostituzione nucleofila del PEG 400 tosilato ($n=8$)

3.2.2 Reazione di Click

La reazione di *click* tra la catena funzionalizzata con l'azide e il DPP recante il gruppo propargilico è stata effettuata come precedentemente descritto (Schema 3.17), e ha portato in quattro giorni alla conversione dei reagenti nel prodotto desiderato. Il composto **12** è stato successivamente isolato, con una resa dell'87%, tramite estrazioni $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, seguite da precipitazioni in Et_2O .

Si è infine proceduto alla rimozione in ambiente acido del gruppo protettore Boc, ottenendo il composto **13** come polvere rossa (Schema 3.17).



Schema 3.17 Reazione di click e deprotezione ($n=8$)

3.3 STUDIO DEL COMPORTAMENTO SUPRAMOLECOLARE

Una volta sintetizzato il composto **9** (figura 3.5a), è stato studiato il suo comportamento supramolecolare, attraverso uno studio di spettroscopia NMR. Come precedentemente spiegato, le interazioni supramolecolari coinvolte sono i legami idrogeno tra i gruppi ammidici e le interazioni di π - π *stacking*, che dovrebbero permettere la formazione di aggregati supramolecolari di tipo fibroso (Fig. 3.5b).

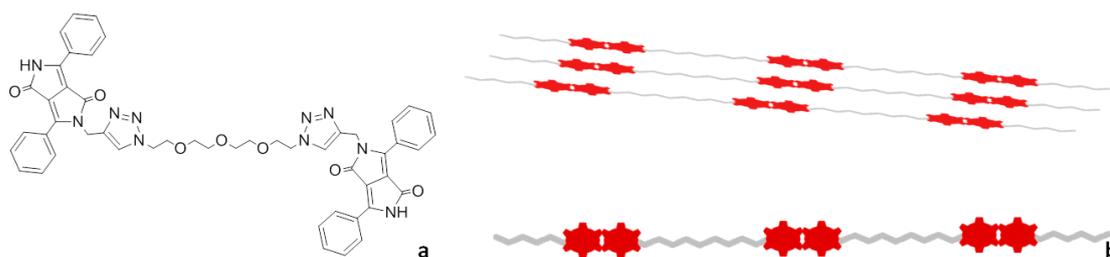


Figura 3.5 a) *Composto 9*; b) *Interazioni supramolecolari*

Sono state quindi studiate soluzioni in tetracloroetano deuterato (TCE-d₂), solvente che non interferisce con i legami idrogeno, permettendo quindi l'instaurarsi di tali interazioni. Sono inoltre state effettuate, a scopo comparativo, misure in dimetilsolfossido deuterato (DMSO-d₆), che invece è in grado di interferire con i legami H, e sul composto **8**, in cui le funzioni ammidiche sono protette da gruppi Boc, impedendo sia il legame H, sia il π - π *stacking*, a causa dell'alto ingombro sterico. Queste misure offrono quindi un confronto particolarmente interessante in quanto portano alla rottura dell'aggregato supramolecolare.

In particolare sono state effettuate titolazioni NMR a concentrazione e a temperatura variabile, insieme a misure di Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy (NOESY). Per quanto riguarda le titolazioni, esse permettono di monitorare l'effetto di determinati parametri sull'aggregazione. Infatti l'intorno chimico di ogni protone della molecola è influenzato non solo dai gruppi cui è legato, ma anche dai gruppi che gli si trovano vicino a causa della particolare disposizione supramolecolare della molecola. E' quindi possibile trarre informazioni su quest'ultima seguendo le variazioni di chemical shift. La tecnica NOESY invece fornisce degli spettri bidimensionali i cui segnali sono dovuti alle interazioni attraverso lo spazio tra i protoni della molecola. Pertanto questa tecnica è in grado di fornire ulteriori informazioni relative alla disposizione supramolecolare.

Nell'insieme queste misure hanno quindi aiutato a delucidare il comportamento supramolecolare in soluzione del composto **9**.

Nei prossimi paragrafi vengono riportate e descritte le misure più significative ai fini dello studio, il cui elenco completo si trova in appendice.

3.3.1 Spettri NOESY

Lo spettro NOESY registrato sul composto **9** in TCE-d₂ (Fig. 3.6) ha permesso di evidenziare, oltre ai segnali delle interazioni effettivamente attese per la molecola, relativi a protoni spazialmente vicini, la comparsa dei picchi di correlazione tra i protoni dei due anelli aromatici. Tale evidenza può essere giustificata ipotizzando un sistema in cui le molecole interagiscono disponendosi spazialmente sfalsate di un'unità.

Nel caso degli spettri registrati sul composto **9** in DMSO-d₆ e sull'analogha molecola protetta con il Boc, condizione in cui viene meno la possibilità di interazioni supramolecolari e quindi la possibilità di π - π *stacking* tra gli anelli aromatici, si osserva invece la scomparsa di tali picchi di correlazione.

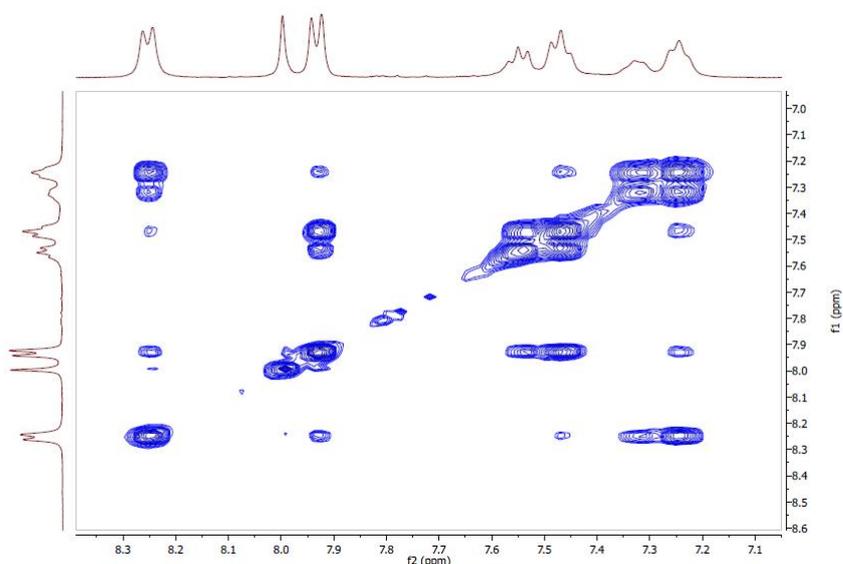


Figura 3.6 Spettro NOESY del composto 9 in TCE

3.3.1 Titolazioni NMR a concentrazione variabile

La prima analisi è stata compiuta registrando gli spettri NMR a concentrazione variabile del composto **9** in TCE-d₂, ottenuti per diluizioni consecutive a partire da una soluzione $7 \cdot 10^{-2}$ M, fino a un valore di 10^{-4} M. L'importanza di questo esperimento risiede nel fatto che all'aumentare della concentrazione aumenta la possibilità di aggregazione tra le molecole presenti in soluzione, e questo permette di osservare gli effetti dovuti alle loro interazioni supramolecolari.

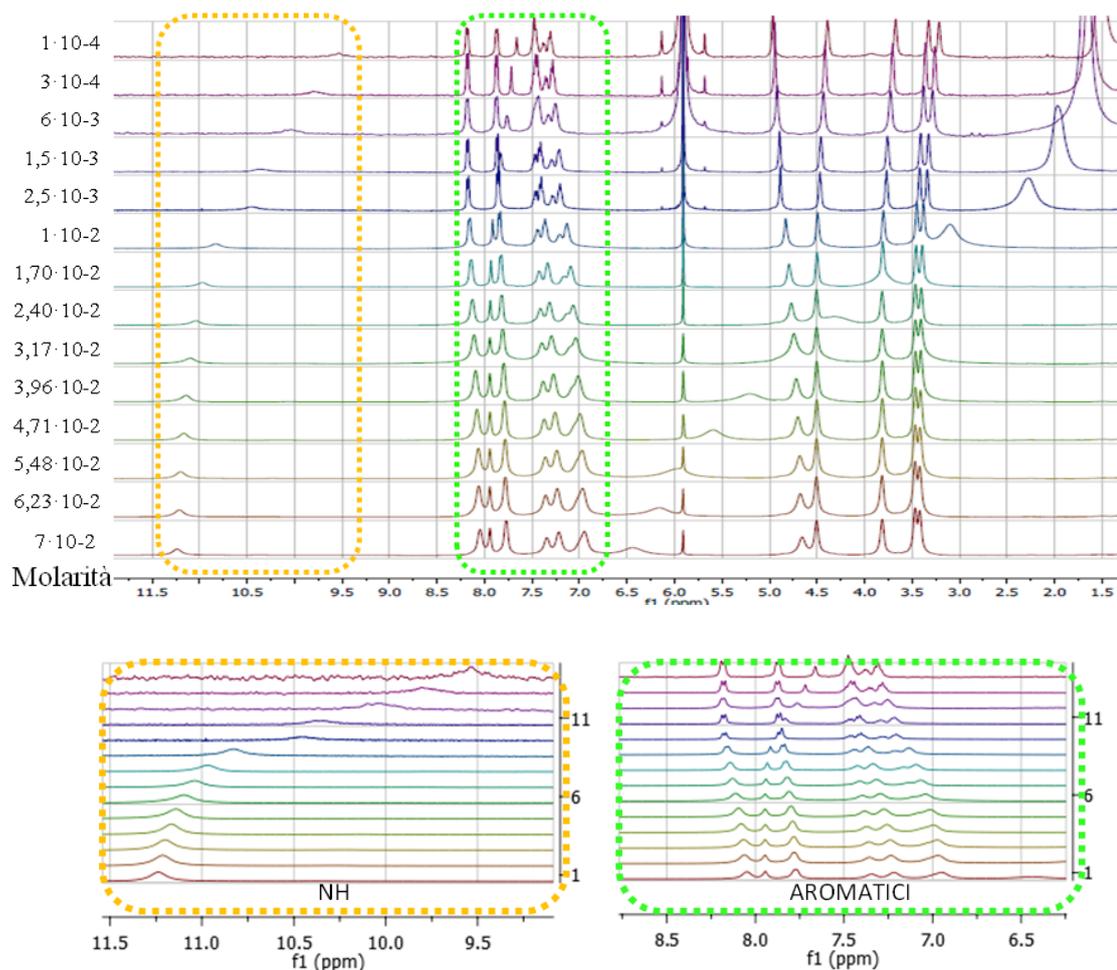


Figura 3.4 Titolazione NMR a concentrazione variabile di 9 in TCE-d2.

Gli spettri riportati in figura 3.4 mettono in evidenza come, all'aumentare della concentrazione, vi sia un aumento del chemical shift del protone ammidico e una simultanea diminuzione di questo valore per i protoni degli anelli aromatici.

L'incremento del *chemical shift* dell'NH, ossia una deschermatura del protone, è da mettere in correlazione con l'aumentata formazione di interazioni intermolecolari a concentrazioni maggiori e la conseguente maggior possibilità di formare legame idrogeno. L'andamento invece dei segnali dei protoni aromatici è spiegabile considerando l'effetto della corrente d'anello, dovuto al π - π *stacking*, e alla conseguente schermatura dei protoni di un anello aromatico dovuta alla corrente dell'anello sovrastante.

Questo esperimento quindi ci suggerisce l'esistenza di legami idrogeno e π - π *stacking*, come responsabili delle interazioni intermolecolari. .

Ulteriore conferma di tale ipotesi deriva dagli esperimenti di controllo, effettuati in DMSO-d2 e con l'analogo Boc-protetto (composto 8). In entrambi i casi non è stata apprezzata nessuna variazione di chemical shift al variare della concentrazione. Nel caso del composto Boc-protetto sono impediti sia i legami H che il π - π *stacking*, pertanto la molecola si trova sotto forma di specie monomeric. Non essendo possibili interazioni intermolecolari, la variazione di concentrazione non

ha alcun effetto sull'intorno chimico dei protoni. Nel caso delle prove compiute utilizzando il DMSO-d₆, solvente in grado di rompere il legame idrogeno, si osserva comunque l'assenza di variazioni per tutti i segnali, inclusi quelli dovuti agli anelli aromatici, coinvolti nel π - π *stacking*.

Il fatto che anche queste ultime interazioni vengano meno, potrebbe trovare spiegazione in un meccanismo di polimerizzazione supramolecolare di tipo cooperativo, secondo il quale si ha una prima fase di nucleazione, in cui si formano le interazioni maggiormente favorite, seguita da una seconda fase di elongazione del polimero. In base a questo modello quindi, condizione necessaria per l'instaurarsi del π - π *stacking*, sarebbe la formazione di legami idrogeno.

Le misure condotte hanno permesso di confermare il comportamento supramolecolare del composto **9**, rendendo plausibili le interazioni che sono alla base del meccanismo di auto-riparazione.

3.4 STUDIO APPLICATIVO

Il composto **13** (Fig. 3.5), con il PEG 400 come catena centrale, è stato preparato allo scopo di compiere alcune prove di stesura, per valutarne l'applicabilità pratica. Esso ha dimostrato, a differenza dell'analogo con la catena più corta (composto **9**) la capacità di filmare autonomamente, per evaporazione della soluzioni in CH₂Cl₂. Tuttavia non è stato possibile standardizzare le condizioni e inoltre i film ottenuti si sono dimostrati troppo fragili per poter essere utilizzati. Probabilmente questo è associato alla lunghezza e alle caratteristiche del polimero utilizzato come catena centrale e pertanto, modificando tale catena, tale proprietà potrà essere modulata, come sarà discusso più avanti.

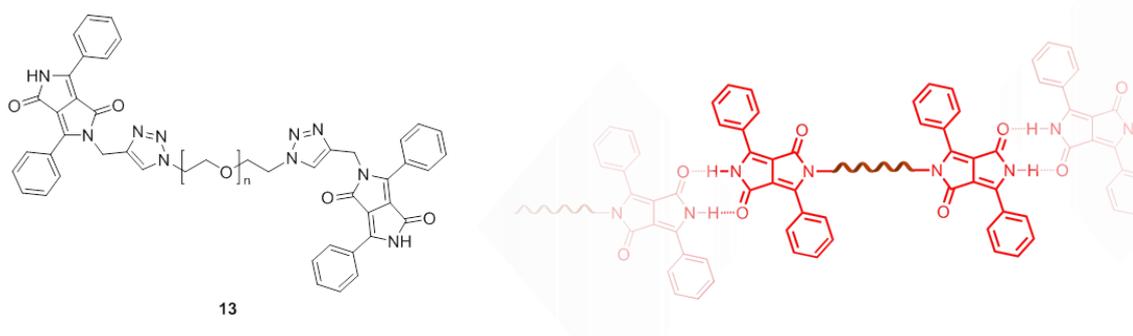


Figura 3.5 Composto **13**($n=8$), schema del sistema modello sintetizzato

Allo scopo di studiare comunque il composto sintetizzato, in via preliminare, esso è stato confrontato con il DPP, sia in purezza che in combinazione con differenti leganti comunemente utilizzati in pittura.

Le prove effettuate con i diversi leganti hanno messo in luce, oltre alla diversa resa cromatica del composto **13**, apprezzabile in tutte le stesure già a occhio nudo, alcuni problemi di compatibilità. Mentre infatti, in alcuni casi, per esempio nelle prove effettuate utilizzando un legante vinilico o la gomma arabica, è stato possibile ottenere un film con caratteristiche di

omogeneità confrontabili con quelle del DPP (Fig.3.6a), altre prove hanno evidenziato l'impossibilità di ottenere una buona dispersione del composto **13**. Le maggiori criticità sono state riscontrate nel caso dell'impiego dell'olio di lino, come mostrato in figura 3...b non è possibile infatti disperdere il prodotto sintetizzato nel *medium* pittorico, analogamente a quanto avviene invece per il DPP. Questa evidenza può essere messa in relazione con la presenza della catena centrale di PEG, responsabile del carattere parzialmente idrofilo della molecola. Il problema di compatibilità che è emerso potrebbe essere risolto, con molta probabilità, pensando di utilizzare una catena spaziatrice di natura differente dal PEG, con caratteristiche quindi di affinità maggiori nei confronti del legante.

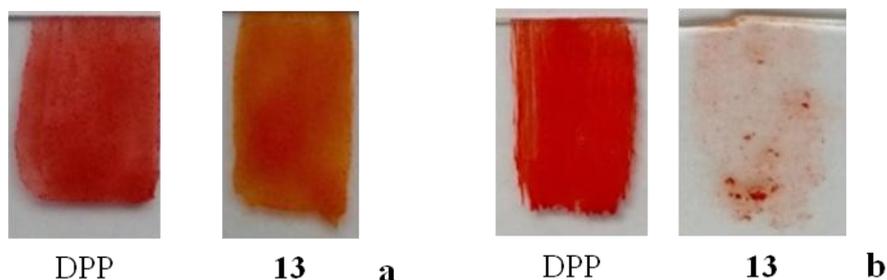


Figura 3.6 Stesure su vetro a) Olio b) Legante vinilico

Per cercare di ovviare migliorare la dispersione del composto **13** si è provato a compiere alcune prove utilizzando un tensioattivo, che ha permesso di ottenere una stesura omogenea. Nello specifico è stata utilizzata una soluzione di Tween-20 al 10%, un tensioattivo non ionico derivato dall'ossido di etilene.

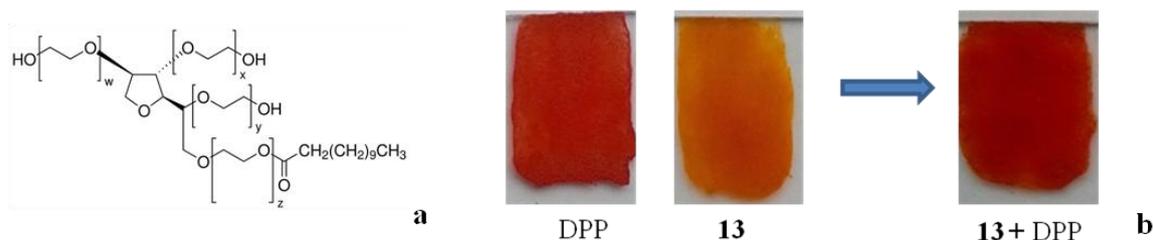


Figura 3.7 a) Tween-20 b) Immagini al DINO delle stesure con Tween-20:H₂O(10%)

La buona resa di superficie ottenuta utilizzando il tensioattivo, ha portato a scegliere tale formulato per effettuare delle prove di stesura atte a valutare la cromaticità del composto **13**, utilizzato insieme al DPP (Fig.3.7b).

La variazione cromatica, già apprezzabile ad occhio nudo, trova conferma nelle misure di colorimetria (Fig.3.8)

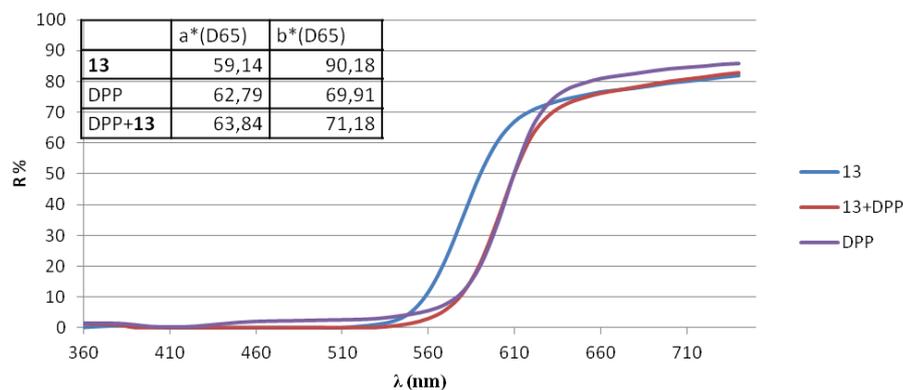


Figura 3.8 Spettro di riflettanza e coordinate colorimetriche delle stesure con il Tween-20

L'andamento analogo della curva di riflettanza, insieme ai valori delle coordinate colorimetriche a^* e b^* , in linea con i valori della stesura con il solo DPP, hanno permesso di ottenere una stesura cromaticamente paragonabile a quella del solo pigmento, grazie al suo utilizzo in miscela con il composto **13**. A partire da tale evidenza si potrebbe pensare di effettuare alcune prove di autoriparazione su un film più spesso del formulato "**13+DPP**", al fine di valutare se sia possibile mantenere con tale strategia, sia la colorazione rossa del materiale, sia le capacità autoriparanti del sistema.

3.5 PROSPETTIVE

La versatilità della struttura del sistema sintetizzato e studiato in questa parte di lavoro di tesi potrebbe essere sfruttata per la creazione di nuovi materiali auto-riparanti con diverse proprietà e caratteristiche strutturali.

Si potrebbero infatti sviluppare analoghi con differente cromaticità, utilizzando derivati del DPP variamente sostituiti, oppure pigmenti diversi, purché contenenti, nella propria struttura, gruppi funzionali in grado di garantire sia la derivatizzazione che la possibilità di interazioni supramolecolari (Fig. 3.9).

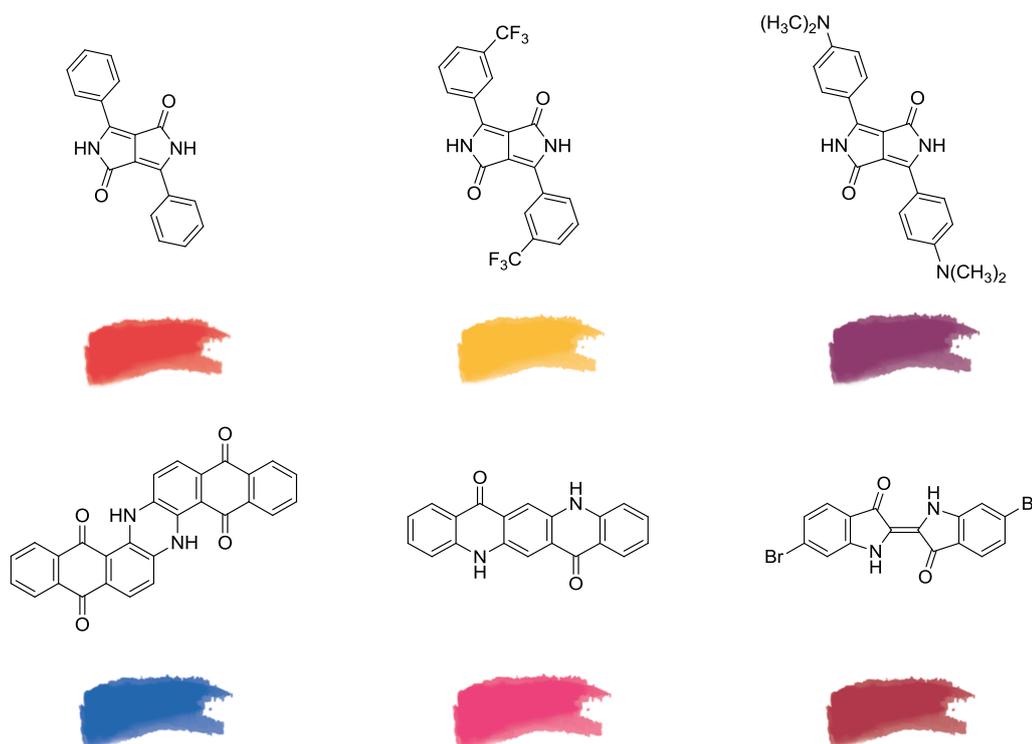


Figura 3.9 Possibili pigmenti da inserire nel sistema

Un'altra interessante possibilità potrebbe essere quella di sviluppare sistemi con una catena polimerica di differente natura e un diverso arrangiamento (Fig. 3.10), così da modulare le proprietà fisico-meccaniche del prodotto finale.

Nello specifico, alternative alla catena etilenglicolica potrebbero essere cercate all'interno dell'ampia gamma di materiali comunemente utilizzati nel campo dei beni culturali, quali leganti di natura acrilica o vinilica, al fine di ottenere un prodotto di facile applicazione.

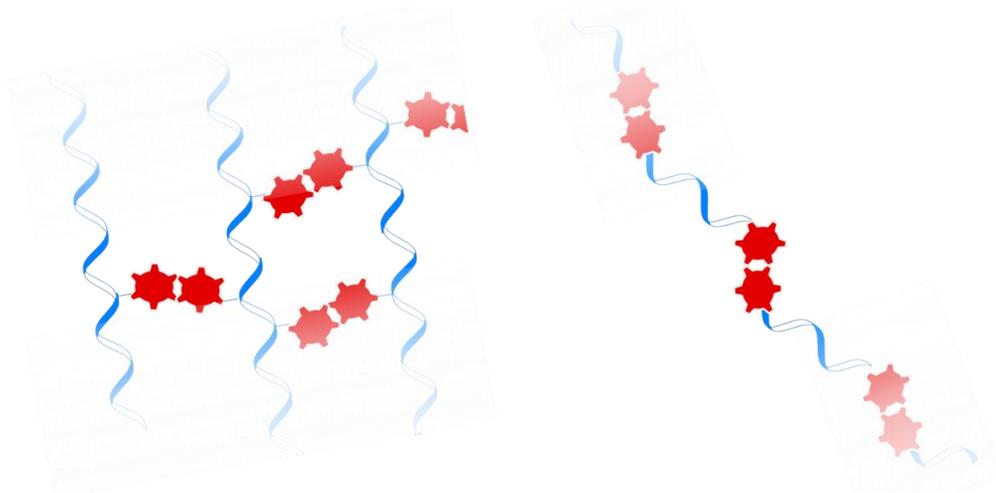


Figura 3.10 Possibili disposizioni della catena centrale

Tali strategie permetterebbero di ottenere materiali funzionali al diverse applicazioni, dotati di maggiore o minore robustezza e con capacità per esempio filmogene, adesive o consolidanti.

4. SISTEMA AUTO-RIPARANTE BASATO SULLE CICLODESTINE

Questa seconda parte del lavoro di tesi è incentrata sull'interazione *host-guest* tra le ciclodestrine (CD), degli oligosaccaridi ciclici, e l'adamantano (Ad), un cicloalcano con una struttura molecolare compatta (Fig 4.1), con l'obiettivo di sviluppare un materiale auto-riparante incolore con potenziali applicazioni nel campo del restauro.

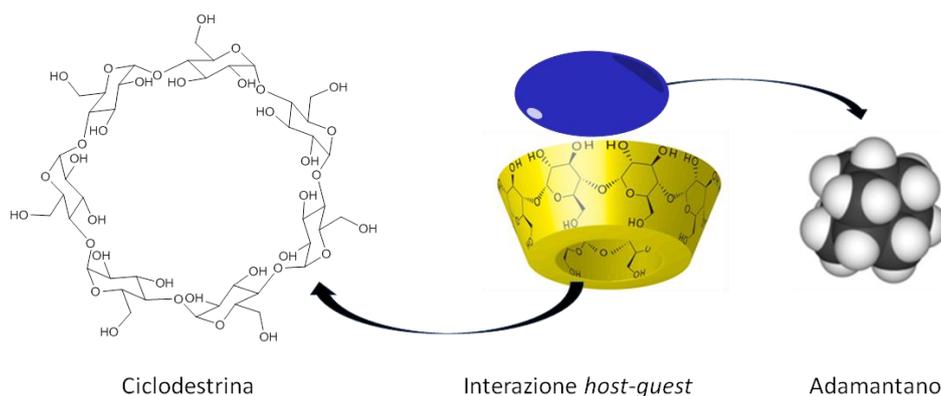


Figura 4.1 Interazione *host-guest* ciclodestrina-adamantano

Le ciclodestrine sono oligomeri ciclici formati da monomeri dell' α -D-glucopiranosio uniti da legame α 1,4-glucosidico. La struttura è a tronco di cono con una cavità interna capace di ospitare molecole idrofobe e un lato esterno altamente idrofilo, che ne garantisce la compatibilità con ambienti acquosi. Sulla base del numero di unità di glucosio che compongono l'oligomero si possono distinguere α , β e γ CD, che si differenziano per diversi valori di solubilità in acqua e per le dimensioni della cavità centrale (Tab. 4.1).

	α CD	β CD	γ CD
N° unità di glucosio	6	7	8
Diametro cavità centrale (Å)	4.7	6.0	7.5
Altezza del tronco di cono (Å)	7.9	7.9	7.9

Cavità idrofoba

Interfaccia idrofila

Tabella 4.1 Struttura delle ciclodestrine³⁸

Il diametro della cavità centrale delle ciclodestrine è il discriminante per la formazione del complesso, che si basa infatti sulla complementarità selettiva tra i due componenti *host* e *guest*. Nel caso delle ciclodestrine, per esempio, tale parametro fa sì che le α -CD complessino

generalmente molecole aventi basso peso molecolare, le β -CD interagiscono con composti eterociclici e aromatici, mentre le γ -CD ospitano molecole più grandi, quali macrocicli e steroidi.²⁵

Esemplificativo, per la dimostrazione da un punto di vista macroscopico della specificità e selettività del meccanismo di riconoscimento molecolare sopra descritto, il lavoro condotto dal Prof. Harada su gel polimerici acrilammidici funzionalizzati con molecole *host*, le CD, e con gruppi *guest*.³⁹ Una delle prove oggetto di tale studio è stata effettuata ponendo simultaneamente in acqua gel modificati con α -CD, β -CD, gruppi ter-butilici (t-Bu) e n-butilici (n-Bu), osservando l'instaurarsi delle sole interazioni tra β -CD/t-Bu e α -CD/n-Bu. Un ulteriore esperimento ha permesso di evidenziare l'alta costante di associazione del complesso che si forma tra le β -CD e l'adamantano, rispetto al caso in cui vengano impiegate le α -CD (Fig. 4.2).

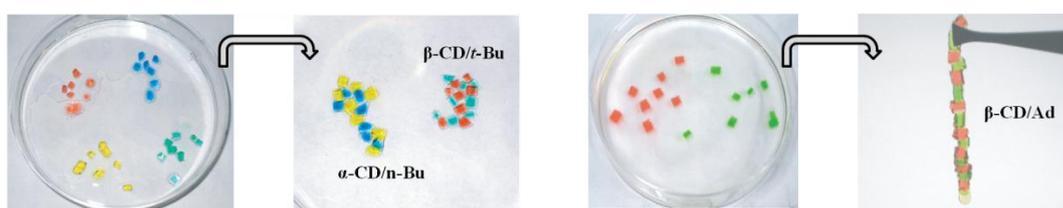


Figura 4.2 Formazione del complesso tra le CD e le molecole *guest*.³⁹

Il diametro dell'adamantano, pari a 7 °A, è responsabile dell'instaurarsi del complesso con le β -ciclodestrine. L'alta stabilità di tale complesso, in grado di garantire la formazione di un forte aggregato, ha fatto sì che questa interazione sia stata impiegata in numerosi sistemi supramolecolari.^{28,38,40,41}

Nel corso del presente lavoro, si è pensato di sfruttare la complementarità tra l'adamantano, presente nella parte polimerica del sistema, e le β -ciclodestrine, inserite come elementi terminali di catena con funzione di *crosslinker*, per sviluppare un materiale incolore auto-riparante (Fig. 4.3).

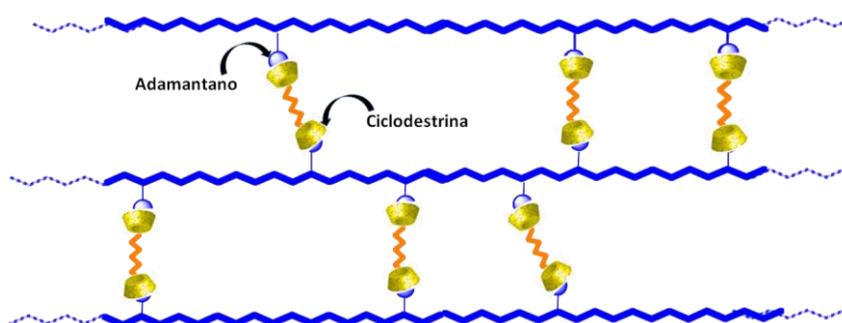


Figura 4.3 Schematizzazione sistema CD-Ad

La parte polimerica del sistema, a cui sono legate le molecole *guest*, è basata sull'impiego del PEOX, polimero della 2-etil-2-osazzolina. Tale materiale, ampiamente studiato per le sue caratteristiche di biocompatibilità in ambito biomedico,⁴² risulta essere particolarmente interessante per il presente lavoro di tesi, in relazione al suo utilizzo anche nel campo dei beni culturali.

Il PEOX, per alcune sue caratteristiche, quali l'idrosolubilità, la stabilità termica, l'atossicità e l'assenza di colorazione, è infatti usato nel campo del restauro, sia come adesivo che come consolidante.⁴³

La possibilità quindi di sviluppare l'architettura illustrata in figura 4.3 potrebbe condurre ad un materiale che, a partire da requisiti già di per sé funzionali ad utilizzi nel campo del restauro, vedrebbe incrementate alcune sue proprietà, quali la resistenza e la durabilità.

4.1 SINTESI DEL SISTEMA BASATO SULLE CICLODESTRINE

In questa seconda parte di lavoro di tesi, l'attenzione è stata focalizzata sulla sintesi dei due componenti alla base del sistema precedentemente illustrato: il polimero con l'adamantano e la catena funzionalizzata con due β ciclodestrine (Fig. 4.4)

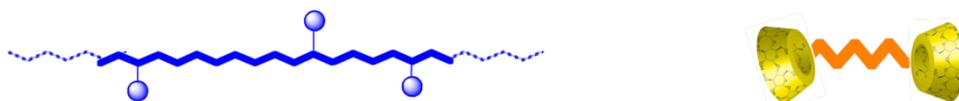


Figura 4.4 Componenti del sistema β -CD/Ad

4.1.1 La polimerizzazione delle ossazoline

La prima parte del lavoro è stata volta alla sintesi del componente con le molecole *guest*, il copolimero della 2-etil-2-ossazolina, del monomero con l'adamantano e dell'iniziatore necessari alla reazione di polimerizzazione.

Nel caso delle ossazoline tale reazione procede secondo un meccanismo di polimerizzazione cationica ad apertura ad anello che prevede, come step iniziale, l'attacco del monomero a un elettrofilo, l'iniziatore. Il debole legame C-O del catione che si forma subisce a questo punto l'attacco nucleofilo di un secondo monomero, con un meccanismo che si protrae fino all'aggiunta di una specie nucleofila in grado di bloccare la polimerizzazione (Fig. 4.5).

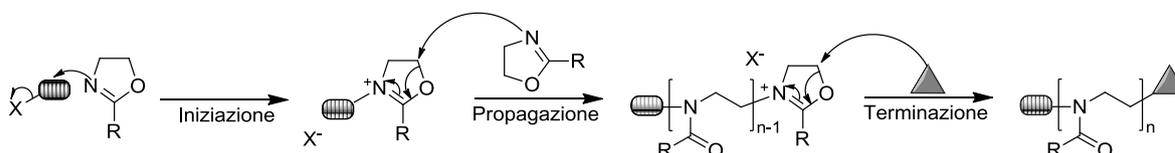


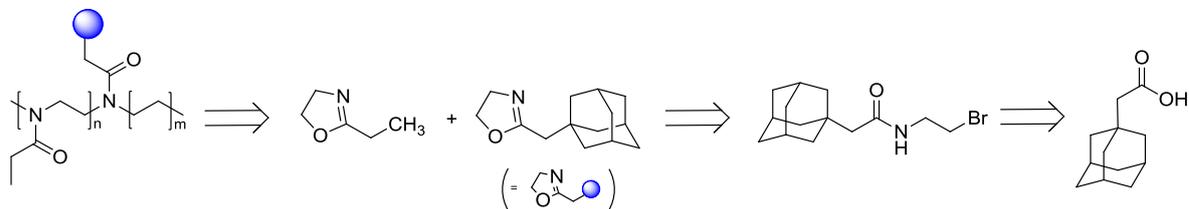
Figura 4.5 Meccanismo di reazione della polimerizzazione dell'ossazolina

La relativa facilità della sintesi, la possibilità di modulare le proprietà del polimero agendo sui sostituenti della catena laterale, insieme all'idrofilicità e alla biocompatibilità di questi polimeri, ha fatto sì che sempre maggiori attenzioni siano state loro rivolte.⁴²

La recente letteratura riporta per esempio studi che sfruttano questo meccanismo di polimerizzazione per la sintesi di copolimeri cosiddetti "a blocco", ottenuti introducendo consequenzialmente i differenti monomeri nell'ambiente di reazione.⁴⁴

Dalle prime pubblicazioni degli anni '60 ad oggi, la polimerizzazione delle ossazoline è stata inoltre oggetto di numerose ricerche volte a definire le condizioni ottimali di reazione. Nello specifico sono stati condotti studi indirizzati alla sistematizzazione di alcuni parametri quali la temperatura, la concentrazione del monomero e i tempi di reazione, oppure sull'impiego di differenti iniziatori.⁴⁵⁻⁴⁷

In tal senso si è cercato di definire una strategia sintetica (Schema 4.1) per la polimerizzazione della 2-etil-2-ossazolina e dell'ossazolina sostituita con l'adamantano procedendo, dopo aver sintetizzato l'iniziatore e il monomero, ad alcune prove preliminari di polimerizzazione, condotte a partire da procedure note in letteratura.^{45,48}



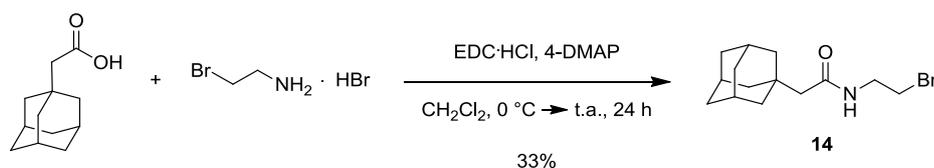
Schema 4.1 Retrosintesi della reazione di polimerizzazione

4.1.2 Preparazione del monomero e dell'iniziatore

In funzione della successiva reazione di polimerizzazione, il cui meccanismo è stato illustrato nel precedente paragrafo, si è proceduto alla sintesi del monomero, la 2-ossazolina sostituita con l'adamantano, e dell'iniziatore.

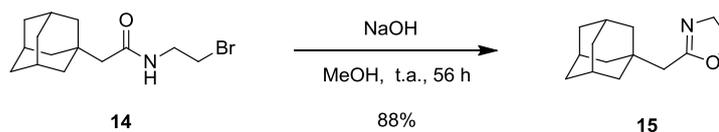
Il primo passaggio è consistito nella sintesi del composto **14**, ottenuto per reazione tra l'acido adamantilacetico e la 2-bromoetilammina bromidrata, condotta in presenza di *1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimmide* (EDC) e 4-DMAP con funzione di agenti di coupling.

La 4-DMAP e l'ammina sono state aggiunte ad una soluzione dell'acido sciolto in CH_2Cl_2 procedendo poi, mantenendo il pallone in bagno di ghiaccio, all'introduzione dell'EDC cloridrato. La reazione, portata a temperatura ambiente, è stata monitorata tramite TLC, fino al completo esaurimento dei composti di partenza. Dopo 24 ore si è proceduto all'aggiunta di CH_2Cl_2 seguita da lavaggi acquosi. La successiva purificazione su colonna cromatografica ha permesso di ottenere il composto **14**, con una resa del 33% (Schema 4.2).



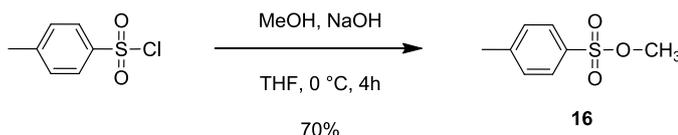
Schema 4.2 Reazione di sintesi del composto **14**

La reazione di ciclizzazione, per ottenere la 2-ossazolina funzionalizzata con l'adamantano, è stata compiuta procedendo all'aggiunta del composto **14** ad una soluzione di NaOH in MeOH anidro. La reazione è stata lasciata procedere a temperatura ambiente per 56 ore, monitorandone l'andamento tramite TLC, fino a completo esaurimento del composto di partenza. Si è poi proceduto all'aggiunta di H_2O al grezzo di reazione, seguita da estrazioni in CH_2Cl_2 , ottenendo il prodotto **15**, come un solido bianco, con una resa dell'88% (Schema 4.3).



Schema 4.3 Reazione di sintesi del composto **15**

L'iniziatore è stato sintetizzato, a partire da una procedura nota in letteratura,⁴⁹ aggiungendo ad una soluzione di cloruro di tosile in THF, MeOH e NaOH. La reazione, mantenuta in bagno di ghiaccio per 4 ore, ha permesso di ottenere il prodotto **16**, come olio incolore, con una resa del 70%.

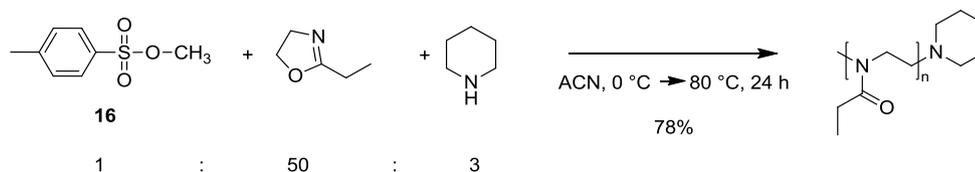


Schema 4.4 Reazione di sintesi dell'iniziatore

4.1.3 Prove di polimerizzazione

I composti **15** e **16** precedentemente sintetizzati hanno rappresentato il punto di partenza per le prove di polimerizzazione, che sono state compiute dopo aver effettuato l'anidride del solvente e del monomero. La reazione necessita infatti di condizioni anidre, l' H_2O nell'ambiente può agire da nucleofilo, causando la conseguente terminazione del processo di polimerizzazione.

La prima prova, effettuata in pallone di reazione, non ha permesso di ottenere buoni risultati, evidenziando una quasi completa evaporazione del solvente, con la conseguente bassa resa di sintesi del prodotto finale. Per tale motivo, le successive prove sono state condotte in provette chiuse, a pressione, in grado di garantire il mantenimento dell'iniziale volume di solvente durante il corso della reazione. La procedura di sintesi ha previsto l'aggiunta del monomero ad una soluzione dell'iniziatore in acetonitrile, mantenuta in agitazione a 0 °C. La temperatura è stata successivamente portata a 80 °C, lasciando procedere la reazione per ulteriori 24 ore. Dopo aver aggiunto la piperidina, necessaria per bloccare la polimerizzazione, il prodotto **17** è stato isolato con precipitazioni in Et_2O , come polvere bianca, con una resa del 78% (Schema 4.5).

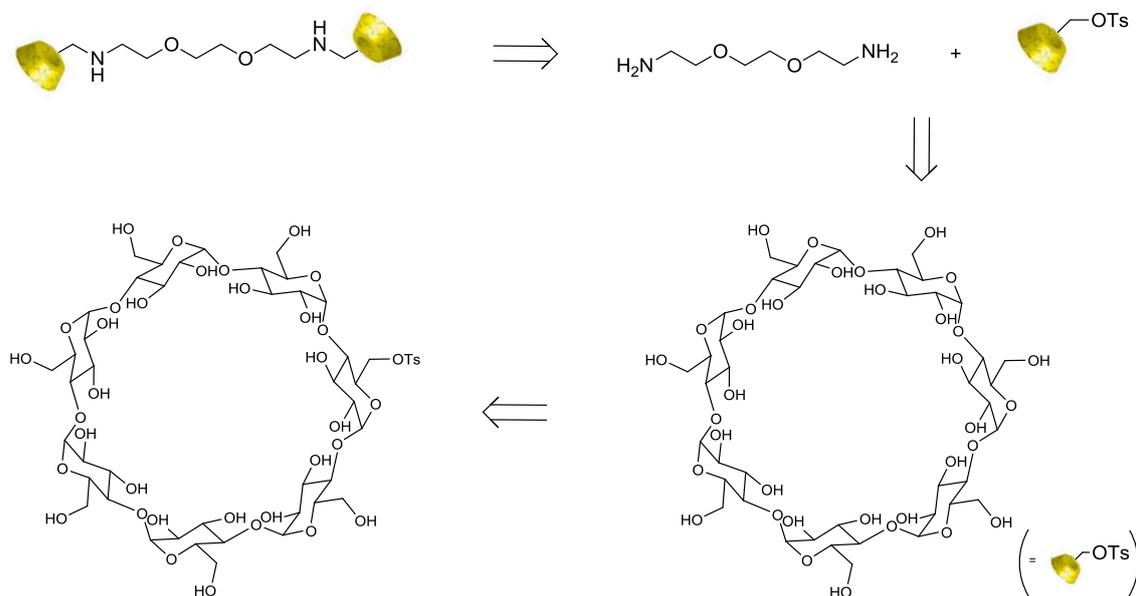


Schema 4.5 Reazione di polimerizzazione della 2-etil-2ossazolina ($n = 50$)

In relazione ai risultati ottenuti a seguito delle prove sopra riportate, si è deciso di procedere con la copolimerizzazione del monomero commerciale (470 mg, 4.75 mmol) e del monomero con l'adamantano (62 mg, 0.3 mmol). I due composti, impiegati rispettivamente in rapporto 47:3, sono

4.1.3 Sintesi della catena funzionalizzata con le ciclodestrine

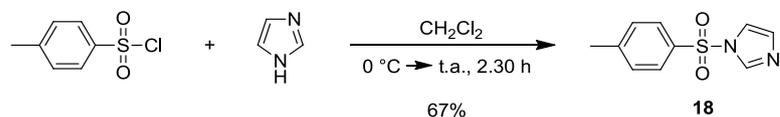
La seconda parte del lavoro ha previsto la sintesi della catena amminica funzionalizzata con il componente *host* del sistema, le β ciclodestrine (Schema 4.8).



Schema 4.8 Retrosintesi della funzionalizzazione della catena amminica con le β -CD

Al fine di rendere uno degli ossidrili delle ciclodestrine migliore gruppo uscente per la successiva reazione di sostituzione nucleofila della 2,2'-(etilendiossi)bis(etilammina), si è proceduto alla funzionalizzazione di uno dei gruppi OH presenti nella molecola, per reazione tra la β -CD e il 1-(*p*-toluensulfonyl)imidazolo.⁵⁰

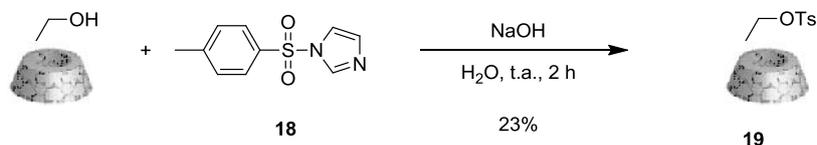
Quest'ultimo composto è stato preparato aggiungendo all'imidazolo, sciolto in CH_2Cl_2 e mantenuto in bagno di ghiaccio, una soluzione di cloruro di tosile in CH_2Cl_2 . La reazione è stata lasciata procedere per due ore a temperatura ambiente, al termine delle quali l'eccesso di imidazolo non reagito è stato rimosso per filtrazione e il prodotto desiderato è stato ottenuto, mediante lavaggi con AcOEt e cicloesano, con una resa del 67% (Schema 4.6).



Schema 4.6 Reazione di sostituzione nucleofila tra cloruro di tosile e imidazolo

Nel passaggio successivo, il composto **18** così ottenuto è stato aggiunto ad una soluzione di β -CD in acqua e mantenuto in agitazione a temperatura ambiente per due ore, procedendo poi all'aggiunta finale di NaOH. Il composto **18** non reagito è stato eliminato filtrando il grezzo di reazione su filtro Gooch. Il prodotto **19** è stato ottenuto come polvere bianca, con una resa del 23%, mediante lavaggi con H_2O , MeOH e acetone (Schema 4.7).

Il work-up potrebbe essere ottimizzato, cercando di minimizzare le quantità di H₂O e MeOH, entrambi in grado di solubilizzare parzialmente la ciclodestrina tosilata, consentendo di migliorare la resa della reazione.



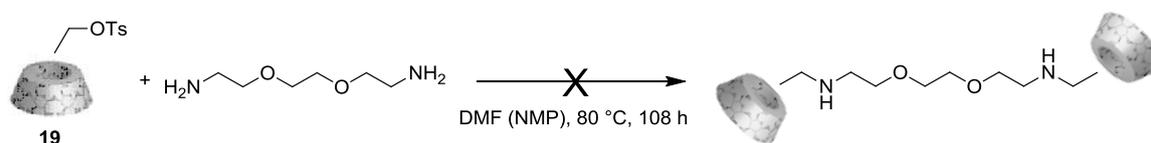
Schema 4.7 Reazione di tosilazione della β -CD

Successivamente è stata eseguita la reazione di bis-sostituzione nucleofila tra la 2,2'-(etilendiossi)bis(etilammina) e il composto **19** (Schema 4.8), a partire da procedure riportate in letteratura.^{51,52}

La prima prova è stata effettuata ponendo a reagire la ciclodestrina tosilata, sciolta in DMF anidra, con la 2,2'-(etilendiossi)bis(etilammina). La reazione, mantenuta in agitazione ad una temperatura di 80 °C, è stata seguita tramite TLC.⁵²

Tale monitoraggio ha permesso di evidenziare, già dalle prime ore, la formazione di prodotti secondari. Nello specifico è stata osservata la formazione di tre spot, oltre a quello del composto **19**, che sono stati attribuiti, in corso di reazione, all'ammina bis-sostituita, alla mono-ammina e a un possibile sottoprodotto originato con molta probabilità dalla reazione dei reagenti con il solvente di reazione. Dopo due giorni, osservando ancora la presenza del composto **19**, si è proceduto all'aggiunta di 0.5 equivalenti di ammina, lasciando poi procedere la reazione per ulteriori 60 ore, fino a quasi totale scomparsa del segnale della ciclodestrina tosilata. Si è poi proceduto con il work-up, effettuando delle estrazioni in Et₂O (3 x 10 mL), e con la successiva registrazione dello spettro NMR sul precipitato, che non ha permesso di definire la formazione del prodotto.

A partire dai dati riportati in letteratura, che evidenziano come l'impiego dell'NMP in luogo della DMF eviti la formazione di prodotti secondari, si è quindi proceduto ad una seconda prova, compiuta variando il solvente di reazione.^{52,53} Analogamente a quanto sopra riportato, la reazione è stata condotta mantenendo le stesse condizioni e modalità operative utilizzate nella prima prova. Anche in questo caso l'acquisizione dello spettro NMR non ha permesso di evidenziare la sintesi dell'ammina bis-sostituita.



Schema 4.8 Reazione di sostituzione nucleofila dell'ammina

Il confronto tra gli spettri acquisiti, riportati in figura 4.6, mette in evidenza, in entrambe le prove, la presenza dei segnali dell'acido *p*-toluenesolfonico e, dal parallelo con lo spettro registrato per la β -CD, la probabile riformazione di quest'ultima. Da tali presupposti si potrebbe ipotizzare

quindi l'uscita del tostile, con formazione dell'acido corrispondente, in grado di protonare l'ammina. Tale meccanismo, rendendo l'ammina non più reattiva per la sostituzione nucleofila, è responsabile della reazione tra la CD e l'H₂O con conseguente formazione della β-CD. Come è possibile osservare dagli spettri a e b riportati in figura 4.6, non sono infatti individuabili i segnali dei protoni relativi all'anello di glucosio sostituito che, analogamente alla ciclodestrina tosilata, dovrebbero essere visibili se fosse avvenuta la reazione con la catena.

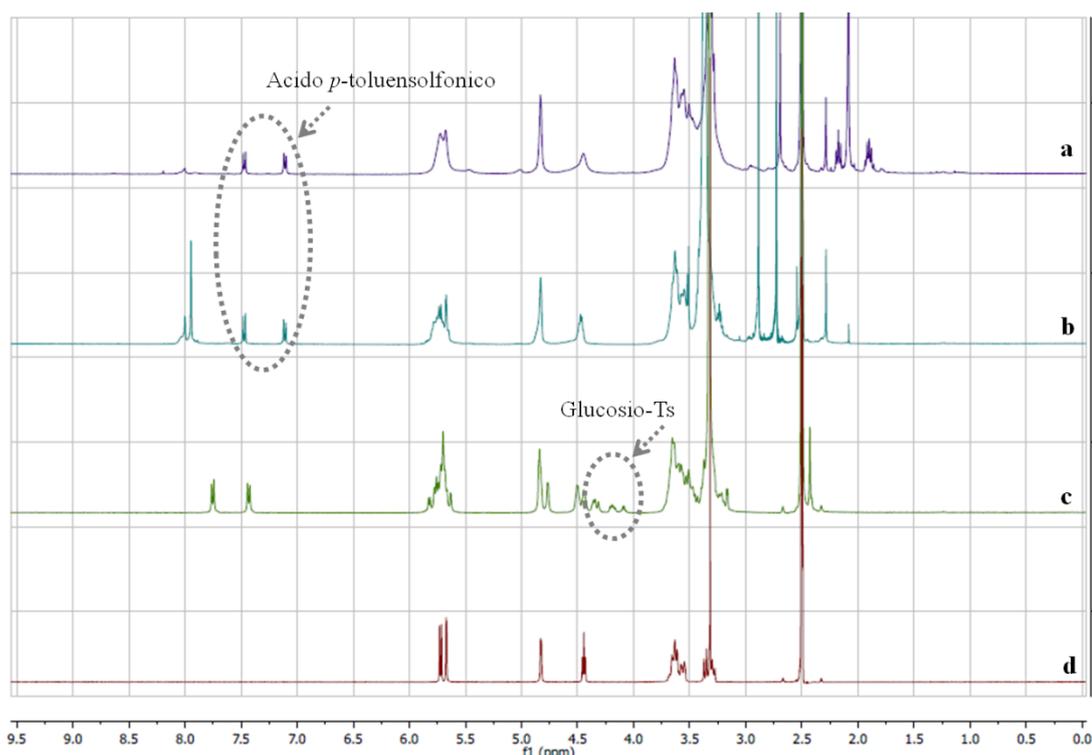


Figura 4.6 Spettri NMR a) Reazione in NMP b) Reazione in DMF c) β-CD-OTs d) β-CD

Le osservazioni dei risultati ottenuti, in particolare l'evidenza della formazione dell'acido *p*-toluenesolfonico con la conseguente riformazione della β-CD, hanno messo in luce la necessità di intraprendere una differente strategia sintetica per la reazione di sostituzione nucleofila dell'ammina.

Nello specifico, per contrastare la formazione della specie acida che si forma nel corso della reazione, inficiando la formazione del prodotto, si potrebbe pensare di aggiungere nell'ambiente di reazione una base, quale per esempio la piridina, in grado di neutralizzare l'acido. Uno dei possibili limiti di questa strategia potrebbe essere legata alla capacità della base di interagire con la ciclodestrina, originando un complesso *host-guest* di difficile eliminazione in fase di purificazione del prodotto.⁵³ Per ovviare a tale evenienza si potrebbe utilizzare, in luogo della base, una resina anionica, procedura che è stata seguita con successo per un'analogha reazione riportata in letteratura.⁵²

Un'ulteriore possibilità potrebbe essere quella di effettuare la reazione di sostituzione nucleofila in due passaggi consecuzionali: un'iniziale mono-sostituzione, seguita dalla bis-sostituzione della catena (Schema 4.8).⁵⁴⁻⁵⁶

In accordo con quanto riportato in letteratura, il primo step prevede la reazione tra la ciclodestrina tosilata e un eccesso di ammina, usata essa stessa come solvente di reazione. Tale strategia sintetica è in grado di eliminare il problema della formazione di prodotti secondari dovuti alla reattività del solvente di reazione, garantendo altresì la presenza della specie basica necessaria per neutralizzare l'acido *p*-toluensolfonico. La mono-ammina così sintetizzata è utilizzata per la successiva sostituzione nucleofila, al fine di ottenere il crosslinker recante le ciclodestrine terminali.



Schema 4.8 Sintesi in due passaggi del crosslinker con le ciclodestrine terminali.

5. CONCLUSIONI

Il lavoro portato avanti nel corso di questa tesi è articolato in due diversi progetti, nati con l'obiettivo comune di sviluppare e studiare materiali auto-riparanti.

Nello specifico il lavoro incentrato sulla molecola di dichetopirrolopirrolo (Cap. 3) ha portato, attraverso diversi passaggi sintetici, a ottenere i due composti **9** e **13**, caratterizzati da una diversa lunghezza della catena etilenglicolica centrale. È stato inoltre effettuato uno studio del comportamento supramolecolare del composto **9**, attraverso spettroscopia NMR, che ha confermato l'esistenza di legami H e di interazioni di π - π *stacking*, fondamentali per le caratteristiche auto-riparanti del sistema (Cap. 3.3). Il composto **13** è stato utilizzato per alcune prove preliminari di stesura, anche se non è stato possibile prescindere dall'utilizzo di un legante, probabilmente in quanto la catena utilizzata non è di lunghezza sufficiente (Cap. 3.4). Sarà interessante comunque valutare, in una fase successiva, le capacità auto-riparanti delle stesure preparate, per confrontarle a quelle ottenute utilizzando il DPP.

Tali composti sono quindi interessanti per lo sviluppo di una nuova classe di materiali auto-riparanti colorati capaci di condensare in un unico prodotto, sia la funzione legante che quella colorante. In tal senso, come spiegato nel capitolo 3.5, è possibile sfruttare la versatilità di questi modelli per creare un'ampia gamma di prodotti con caratteristiche differenti, agendo sia sul cromoforo, per variarne il colore, sia sulla catena centrale per variarne le proprietà filmogene e di resistenza fisico-meccanica. Questo sistema permetterebbe così di ottenere un materiale colorato capace di auto-riparare, che potrebbe essere impiegato in fase di restauro, per esempio per le integrazioni pittoriche, o dagli stessi artisti contemporanei.

Il lavoro incentrato sulle ciclodestrine, sebbene ancora nelle prime fasi, ha portato alla sintesi di alcune delle molecole necessarie per l'ottenimento del prodotto finale. Nello specifico sono stati preparati il monomero con l'adamantano e l'iniziatore, fondamentali per la reazione di polimerizzazione, e la ciclodestrina tosilata. A partire da questi composti sono state effettuate inoltre alcune prove di sintesi dei due componenti necessari per il sistema finale, ossia la poliossazolina e la catena con le β -ciclodestrine terminali necessaria per il cross-linking. Le criticità emerse, come illustrato nel capitolo 4, hanno permesso di individuare le possibili vie sintetiche alternative da seguire in futuro.

Il completamento dello sviluppo di questo progetto, basato sul meccanismo *host-guest* tra ciclodestrine e adamantano, trova nella sua completa idrosolubilità e atossicità due dei punti di forza. Infatti tali caratteristiche concorrono a renderlo interessante in un ampio spettro di possibili applicazioni, che spaziano dalla scienza dei materiali al campo biologico. Nel caso specifico dei beni culturali, questo tipo di formulazione risulta particolarmente interessante essendo basata sulla

poli-2-etil-2-osazzolina (PEOX). Questo polimero infatti è già utilizzato nel campo del restauro con funzione di legante per ritocchi, di protettivo, di adesivo e di consolidante. Esso vedrebbe così un notevole miglioramento delle sue caratteristiche di reversibilità e di resistenza fisico-meccanica, grazie all'introduzione di interazioni supramolecolari capaci di dotare il materiale di proprietà auto-riparanti.

6. PARTE SPERIMENTALE

6.1 STRUMENTAZIONE, REAGENTI E SOLVENTI

Tutti i reagenti e i solventi commerciali - *Sigma Aldrich e VWR* - sono stati impiegati senza ulteriori purificazioni, salvo dove diversamente specificato. I solventi deuterati sono stati acquistati da *Euriso-Top*. Nel caso in cui siano state necessarie condizioni anidre, la vetreria è stata asciugata effettuando cicli di riscaldamento sotto vuoto e sfiato in Ar, mantenendo poi l'atmosfera inerte e asciutta mediante palloncini pieni di Ar.

Quando necessario i solventi sono stati anidrificati tramite setacci molecolari precedentemente attivati mediante cicli di riscaldamento e trattamento in pompa a vuoto (5 h). Per MeOH e ACN, setacci da 3 °A al 10% m/v per 5 gg, mentre per Et₂O, NMP e CH₂Cl₂, setacci da 4 °A al 5% m/v per 3 gg.^{57,58}

Le reazioni sono state seguite attraverso cromatografia su strato sottile (TLC) POLYGRAM® SIL G/UV₂₅₄ di 0.25 mm di spessore. Le colonne cromatografiche sono state effettuate utilizzando gel di silice MACHERY-NAGEL 60 (40-63 µm), se non diversamente specificato. Gli spettri NMR (¹H, ¹³C, COSY, HMQC e NOESY) sono stati registrati con uno spettrometro *VARIAN UNITY* operante a 400 MHz. I chemical shift (δ) sono espressi in ppm, utilizzando il segnale residuo del solvente come riferimento interno (CDCl₃: δ H = 7.26 ppm, δ C = 77.16 ppm, DMSO-d₆: δ H = 2.50 ppm, δ C = 39.52 ppm, TCE-d₂: δ H = 6.00 ppm, THF-d₈: δ H = 3.58 ppm). Le costanti di accoppiamento (*J*) sono espresse in Hz e la molteplicità è descritta come s (singoletto), d (doppietto), dd (doppio doppietto), t (tripletto), m (multipletto) e br (*broad*, segnale allargato). Gli spettri ¹³C NMR sono stati acquisiti con disaccoppiamento completo per il protone.

Gli spettri di massa sono stati acquisiti con uno spettrometro di massa *AGILENT LC/MSD Trap SL*.

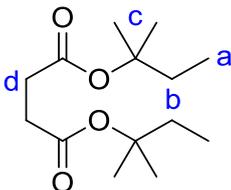
Gli spettri UV-Vis sono stati registrati con uno spettrofotometro PERKIN ELMER LAMBDA 40.

Le misure colorimetriche sono state effettuate con uno spettrofotometro *KONICA MINOLTA CM2600D*, con range spettrale 360-740 nm, risoluzione di 10 nm e area di misurazione di 8 mm di diametro.

Le osservazioni al microscopio ottico digitale a contatto (DINO) sono state compiute con uno strumento *DINO-LITE PREMIER AM3113T*, con risoluzione di 640x480 pixels.

6.2 SISTEMA AUTO-RIPARANTE BASATO SUL DPP

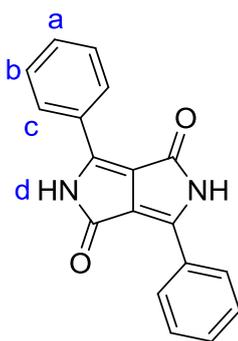
Composto 1



In un pallone dotato di agitatore magnetico, refrigerante e bagno ad olio, si introducono 4-DMAP (68.4 g, 560 mmol), *t*-AmOH anidro (58 mL, 520 mmol [*Sigma Aldrich*: 721123]) e Et₂O anidro (130 mL). Dopo aver lasciato la reazione in agitazione per 15 min, a 40 °C, si aggiunge, mediante una siringa, il cloruro dell'acido succinico (28 mL, 260 mmol). Si lascia procedere la reazione a riflusso, a 40 °C, per due giorni. Si aggiungono quindi H₂O (35 mL) e Et₂O (40 mL), e si effettuano lavaggi con H₂SO₄ acquoso al 10% (40 mL x 2), NaHCO₃ acquoso saturo (40 mL) e brine (40 mL). La fase organica viene quindi anidrificata con MgSO₄, filtrata e portata a secco a pressione ridotta. Per ottenere il prodotto **1**, come olio incolore, si procede infine a distillazione bulb-to-bulb (4.5 g, 17.3 mmol, resa: 7% [buona parte del prodotto è stato persa durante quest'ultima operazione, pertanto la resa di purificazione può essere verosimilmente incrementata lavorando su scala maggiore e ottimizzando le condizioni della distillazione]).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.50 (s, 4 H, H_d), 1.77 (q, J = 7.5 Hz, 4 H, H_b), 1.41 (s, 12 H, H_c), 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 6 H, H_a) ppm.

Composto 2

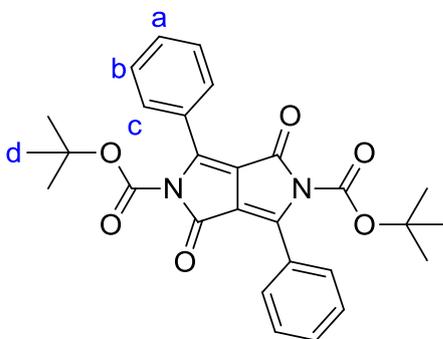


In un pallone a due colli, dotato di agitatore magnetico, refrigerante e bagno ad olio, si inseriscono Na (560 mg, 24.4 mmol), *t*-AmOH anidro (11 mL [*Sigma Aldrich*: 721123]) e FeCl₃ (39 mg, 0.24 mmol). La reazione, sotto Ar, viene lasciata a 90 °C per 40 min, fino a completa solubilizzazione del sodio. Si aggiunge quindi benzonitrile (1.7 g, 16.3 mmol) e si fa gocciolare, mediante imbuto gocciolatore, una soluzione del composto **1** (2.1 g, 8.13 mmol) o di

diisopropilsuccinato (1.64 g, 8.13 mmol) in *t*-AmOH (5 mL). La temperatura viene quindi portata a 100 °C e la reazione lasciata procedere a riflusso per una notte. Si esegue il work-up aggiungendo al grezzo di reazione MeOH (10 mL), H₂O (10 mL) e acido acetico (3.5 mL) e filtrando con imbuto Buchner. Si effettuano tre lavaggi rispettivamente con MeOH (30 mL), H₂O (40 mL) e MeOH (40 mL), ottenendo sul filtro il prodotto come una polvere rossa (864 mg, 3 mmol, resa: 37% nel caso del *tert*-amil succinato e 726 mg, 2.5 mmol, resa: 31% nel caso del diisopropilsuccinato).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.34 (s, 2 H, H_d), 8.52 – 8.45 (m, 4 H, H_c), 7.63 – 7.54 (m, 6 H, H_{a,b}) ppm.

Composto 3

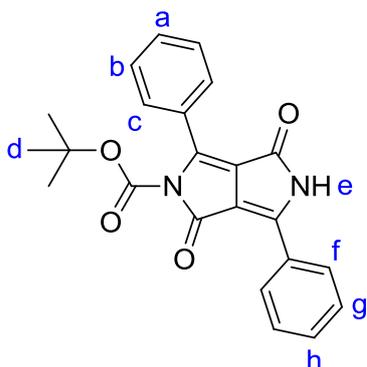


In un pallone a due colli, con agitatore magnetico, si inseriscono il composto **2** (1.5 g, 5.2 mmol), 4-DMAP (63 mg, 0.52 mmol), THF (150 mL) e Boc₂O (3.4 g, 15.5 mmol). La reazione viene lasciata procedere a temperatura ambiente per 3 ore e portata poi a 35 °C per ulteriori 48 ore. Dopo aver fatto evaporare il solvente a pressione ridotta, il grezzo di reazione viene sciolto in AcOEt (150 mL). Si procede poi a lavaggi con H₂O (150 mL) e brine (150 mL). La fase organica viene anidrificata con MgSO₄, filtrata e portata a secco a pressione ridotta, ottenendo il composto **3** come polvere gialla (2.45 g, 4.9 mmol, resa: 97%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.77 - 7.72 (m, 4 H, H_c), 7.51 - 7.46 (m, 6 H, H_{a,b}), 1.40 (s, 18 H, H_d) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃), δ = 159.55, 148.18, 146.44, 131.68, 128.60, 128.51, 128.43, 112.34, 85.36, 27.63 ppm.

Composto 4

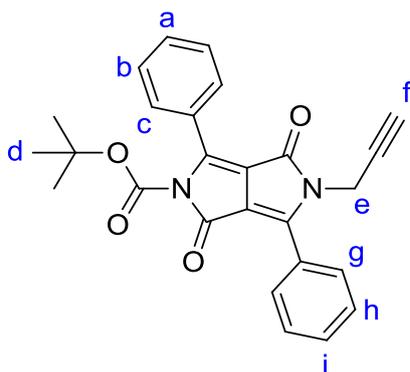


In un pallone si introducono il composto **3** (2.09 g, 4.3 mmol), sciolto nella minima quantità di CH_2Cl_2 , e gel di silice 63-200 μm (25 g). Si fa evaporare il solvente a pressione ridotta e si lascia il composto adsorbito su silice sotto vuoto per 24 ore. Si procede quindi alla purificazione del prodotto tramite colonna cromatografica (CH_2Cl_2 , silice 63-200 μm), ottenendo il prodotto come polvere arancione (994 mg, 2.6 mmol, resa: 63 %).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.38 (s, 1 H, H_e), 8.24 - 8.19 (m, 2 H, H_f), 7.80 - 7.75 (m, 2 H, H_c), 7.58 - 7.53 (m, 3 H, $\text{H}_{g,h}$), 7.53 - 7.47 (m, 3 H, $\text{H}_{a,b}$), 1.43 (s, 9 H, H_d) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3), δ = 163.83, 159.70, 148.65, 146.38, 144.89, 132.82, 131.37, 129.39, 128.88, 128.64, 128.44, 128.36, 127.25, 115.16, 108.09, 85.12, 27.68 ppm.

Composto 5



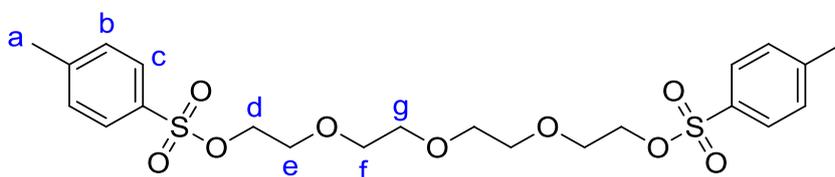
In un pallone a due colli dotato di agitatore magnetico si introducono, sotto Ar, il composto **4** (500 mg, 1.29 mmol), K_2CO_3 (297 mg, 2.1 mmol), DMF anidra (10.5 mL [VWR: 83675.230]) e bromuro di propargile all'80% in toluene (230 μL , 2.6 mmol). Si lascia reagire per 24 ore, al termine delle quali si effettua il work-up mediante precipitazioni in Et_2O (5 x 50 mL). I surnatanti vengono quindi riuniti e viene fatto evaporare il solvente a pressione ridotta. Il solido così ottenuto

viene infine sciolto in CH_2Cl_2 , lavato con HCl acquoso 0,1 M (30 mL x 2), H_2O (30 mL x 2) e brine (30 mL). La fase organica viene anidrificata con MgSO_4 e il solvente viene fatto evaporare a pressione ridotta, ottenendo il prodotto **5** come polvere arancione scuro (501 mg, 1.17 mmol, resa: 92%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.04 - 7.97$ (m, 2 H, H_g), $7.83 - 7.77$ (m, 2 H, H_c), $7.60 - 7.53$ (m, 3 H, $\text{H}_{h,i}$), $7.52 - 7.44$ (m, 3 H, $\text{H}_{a,b}$), 4.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 2 H, H_e), 2.34 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H, H_f), 1.40 (s, 9 H, H_d) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 161.92, 159.49, 148.76, 148.55, 145.83, 132.06, 131.45, 129.29, 129.23, 128.81, 128.50, 128.43, 127.06, 113.22, 108.49, 84.97, 78.50, 72.80, 32.17, 27.62$ ppm.

Composto 6



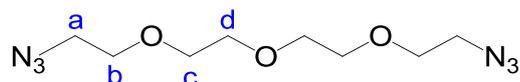
In un pallone dotato di agitatore magnetico si inseriscono glicole tetraetilenico (0.9 mL, 5.1 mmol), Et_2O (7 mL) e cloruro di tosile (2.2 g, 11.3 mmol). Si immerge il pallone in bagno di ghiaccio e si aggiunge KOH (purezza 85%, 2.7 g, 41.2 mmol), macinato in mortaio, lasciando quindi procedere la reazione per due ore a 0°C . Successivamente si porta la reazione a temperatura ambiente, lasciandola in agitazione per un'ora. Il work-up viene effettuato aggiungendo H_2O (50 mL) ed estraendo con Et_2O (3 x 50 mL). Le fasi organiche vengono quindi unite, anidificate con MgSO_4 e portate a secco a pressione ridotta, ottenendo il prodotto **6** come olio incolore (2 g, 4 mmol, 80%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.79$ (d, $J = 8.3$ Hz, 4 H, H_c), 7.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 4 H, H_b), $4.19 - 4.12$ (m, 4 H, H_d), $3.71 - 3.65$ (m, 4 H, H_e), $3.60 - 3.49$ (m, 8 H, H_f, g), 2.44 (s, 6 H, H_a) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 144.96, 133.14, 129.97, 128.12, 70.89, 70.70, 69.40, 68.84, 21.78$ ppm.

Massa $[\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_9\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: 525.2

Composto 7

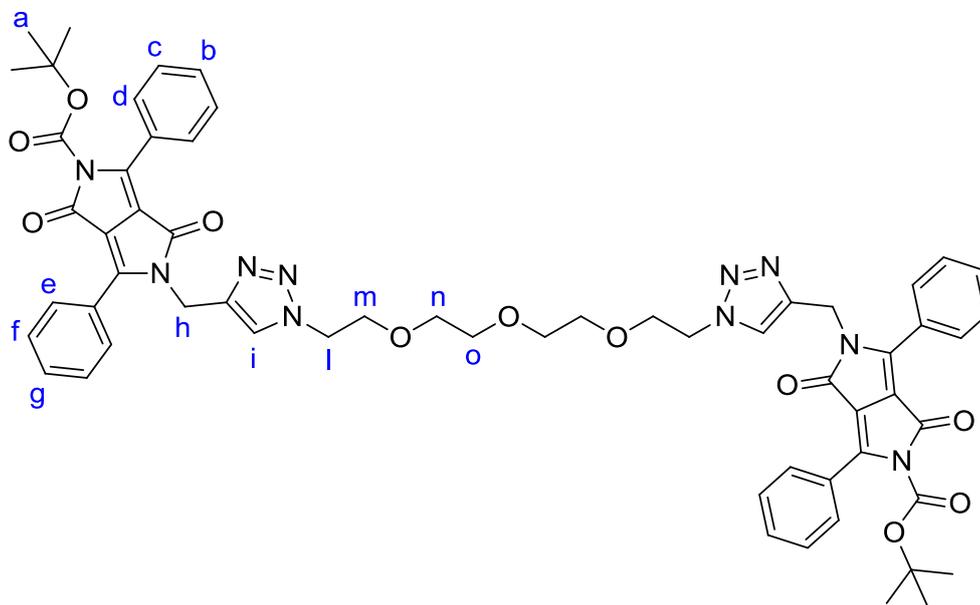


In un pallone dotato di agitatore magnetico si inseriscono **6** (58 mg, 0.12 mmol), NaN₃ (23 mg, 0.36 mmol) e DMF anidra (0.6 mL [VWR: 83675.230]) e la reazione viene lasciata procedere a temperatura ambiente per 24 ore. Si effettua quindi il work-up aggiungendo lentamente al grezzo di reazione H₂O (10 mL), che viene estratta con Et₂O (2 x 10 mL). La fase organica viene lavata con brine (20 mL), anidrificata con MgSO₄ e filtrata. Il prodotto viene quindi conservato in soluzione a 4 °C (per essere aggiunto come tale nel passaggio successivo) per evitare l'eventuale pericolo di esplosione associato alla presenza di due gruppi azide. Pertanto non è stato possibile calcolare la resa di reazione. Per effettuare le caratterizzazioni una piccola aliquota di soluzione viene prelevata e si fa evaporare il solvente a bassa pressione, ottenendo un olio incolore.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.71 – 3.64 (m, 12 H, H_{b,d}) 3.39 (t, *J* = 5.0 Hz, 4 H, H_a) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 70.88, 70.19, 50.85 ppm.

Composto 8



In un pallone dotato di agitatore magnetico si inseriscono il composto **7** (103.2 mg, 0.40 mmol) sciolto in Et₂O e una prima aliquota di DMF (4 mL). Si fa evaporare l'Et₂O a pressione ridotta, aggiungendo poi il composto **5** (340 mg, 0.80 mmol), CuSO₄·5H₂O (19.8 mg, 0.08 mmol), ascorbato di Na (78 mg, 0.40 mmol) e DMF (4.5 mL), e si lascia procedere la reazione per due giorni a 50 °C. Il solvente viene quindi fatto evaporare a bassa pressione e il grezzo di reazione

viene sciolto in CH₂Cl₂ (40 mL), lavato con H₂O (40 mL) e brine (50 mL), anidrificato con MgSO₄ e portato a secco. Il prodotto viene infine isolato mediante colonna cromatografica (CH₂Cl₂/AcOEt 1:1), ottenendo il composto **8** come polvere rossa (118 mg, 0.12 mmol, resa: 28%)

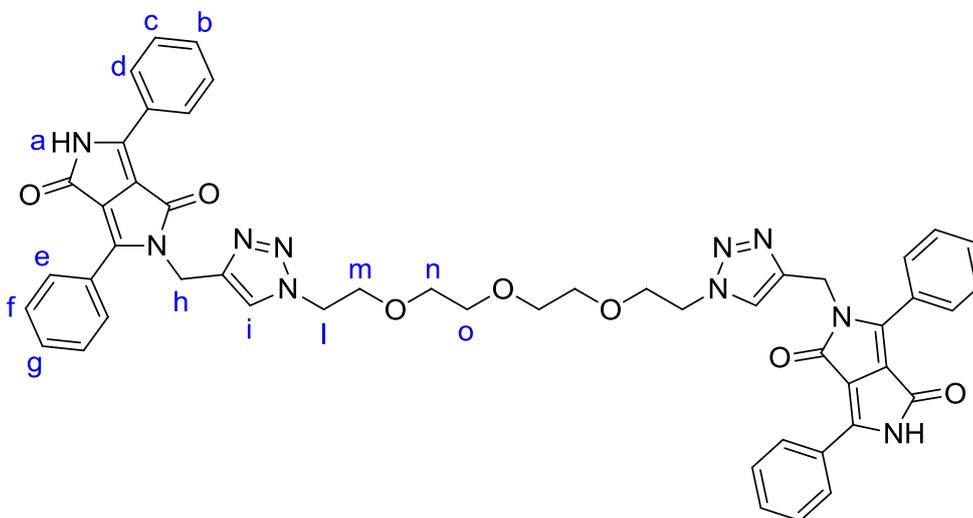
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.12 - 8.05 (m, 4 H, H_c), 7.80 (s, 2 H, H_i), 7.77 - 7.72 (m, 4 H, H_d), 7.57 - 7.51 (m, 6 H, H_{f,g}), 7.49 - 7.42 (m, 6 H, H_{b,c}), 4.96 (s, 4 H, H_h), 4.45 (t, *J* = 5.2 Hz, 4 H, H_l), 3.80 (t, *J* = 5.2 Hz, 4 H, H_m), 3.52 - 3.47 (m, 4 H, H_n), 3.46 - 3.40 (m, 4 H, H_o), 1.39 (s, 18 H, H_a) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 162.96, 159.46, 150.07, 148.63, 145.25, 143.48, 132.10, 131.32, 129.95, 129.19, 129.00, 128.41, 126.93, 125.15, 113.51, 108.04, 84.91, 70.65, 70.58, 69.44, 50.39, 49.92, 27.64 ppm.

¹H NMR (400 MHz, TCE-d₂) δ = 8.05- 7.99 (m, 4 H, H_c), 7.77 - 7.69 (m, 6 H, H_{d,i}), 7.62 - 7.55 (m, 6 H, H_{f,g}), 7.53 - 7.46 (m, 6 H, H_{b,c}), 4.96 (s, 4 H, H_h), 4.46 (t, *J* = 4.7 Hz, 4 H, H_l), 3.80 (t, *J* = 4.7 Hz, 4 H, H_m), 3.52 - 3.46 (m, 4 H, H_n), 3.46 - 3.40 (m, 4 H, H_o), 1.36 (s, 18 H, H_a) ppm.

Massa [C₆₀H₆₀N₁₀O₁₁ + H]⁺: 1097.4, [C₆₀H₆₀N₁₀O₁₁ + Na]⁺: 1119.5

Composto 9



In un pallone dotato di agitatore magnetico, in bagno di ghiaccio, si inseriscono il composto **8** (97 mg, 0.09 mmol), sciolto in CH₂Cl₂ (5.4 mL), e TFA (purezza 98%, 0.6 mL). Si lascia reagire a temperatura ambiente per 40 minuti, al termine dei quali il solvente viene fatto evaporare a pressione ridotta, ottenendo il prodotto **9** come polvere rossa in resa quantitativa (80 mg, 0,09 mmol).

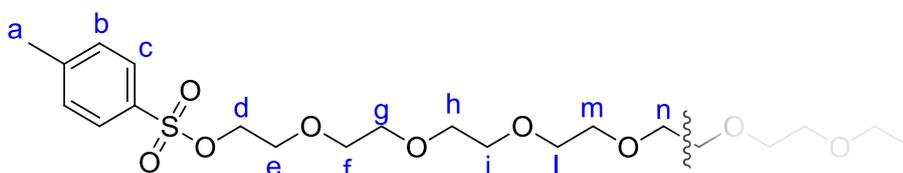
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.12 - 8.05 (m, 4 H, H_c), 7.80 (s, 2 H, H_i), 7.77 - 7.72 (m, 4 H, H_d), 7.57 - 7.51 (m, 6 H, H_{f,g}), 7.49 - 7.42 (m, 6 H, H_{b,c}), 4.96 (s, 4 H, H_h), 4.45 (t, *J* = 5.2 Hz, 4 H,

H_l), 3.80 (t, $J = 5.2$ Hz, 4 H, H_m), 3.52 – 3.47 (m, 4 H, H_n), 3.46 – 3.40 (m, 4 H, H_o), 1.39 (s, 18 H, H_a) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 162.96, 159.46, 150.07, 148.63, 145.25, 143.48, 132.10, 131.32, 129.95, 129.19, 129.00, 128.41, 126.93, 125.15, 113.51, 108.04, 84.91, 70.65, 70.58, 69.44, 50.39, 49.92, 27.64$ ppm.

¹H NMR (400 MHz, TCE-d₂) $\delta = 8.05-7.99$ (m, 4 H, H_e), 7.77 – 7.69 (m, 6 H, H_{d,i}), 7.62 – 7.55 (m, 6 H, H_{f,g}), 7.53 – 7.46 (m, 6 H, H_{b,c}), 4.96 (s, 4 H, H_h), 4.46 (t, $J = 4.7$ Hz, 4 H, H_l), 3.80 (t, $J = 4.7$ Hz, 4 H, H_m), 3.52 – 3.46 (m, 4 H, H_n), 3.46 – 3.40 (m, 4 H, H_o), 1.36 (s, 18 H, H_a) ppm.

Composto 10

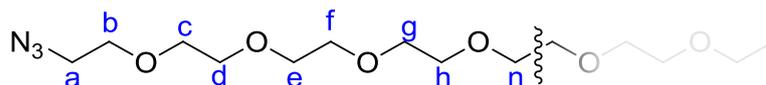


In un pallone, dotato di agitatore magnetico, si inseriscono PEG400 (0.88 mL, 2.5 mmol), Et₂O (4.5 mL) e cloruro di tosile (1.1 g, 5.5 mmol). Si immerge quindi il pallone in un bagno di ghiaccio, si aggiunge KOH (purezza 85%, 1.32 g, 20 mmol), macinato in mortaio, e si lascia reagire per 2 ore, mantenendo la temperatura a 0 °C. La reazione viene quindi lasciata procedere a temperatura ambiente per 48 ore. Il work-up viene effettuato aggiungendo H₂O (30 mL), e il prodotto viene estratto con Et₂O (3 x 30 mL). Si anidrifca infine la fase organica con MgSO₄ e si porta a secco a pressione ridotta, ottenendo il composto **10** come olio incolore (985 mg, 1.39 mmol, 56 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.78$ (d, $J = 8.2$ Hz, 4 H, H_c), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 4 H, H_b), 4.16 – 4.12 (m, 4 H, H_d), 3.69 - 3.65 (m, 4 H, H_e), 3.63 – 3.56 (m, 28 H, H_{f-n}), 2.43 (s, 6 H, H_a) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 144.62, 132.82, 129.64, 127.76, 70.56, 70.42, 70.38, 70.32, 69.07, 68.49, 21.46$ ppm.

Composto 11



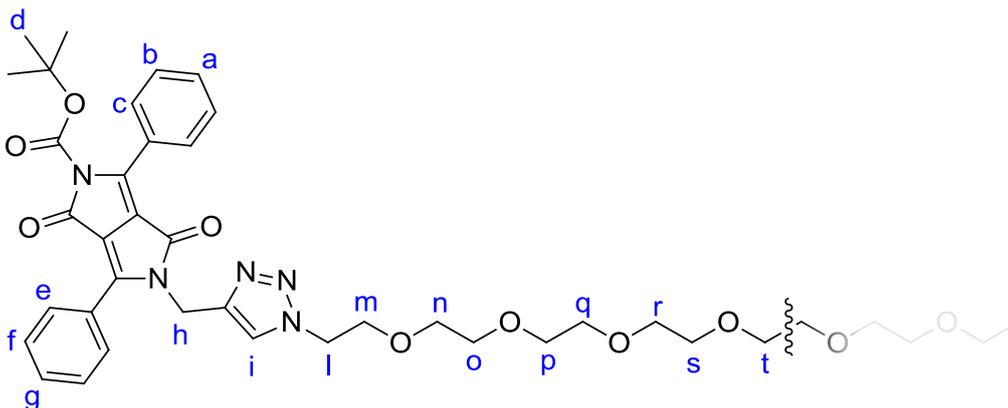
In un pallone, dotato di agitatore magnetico, si inseriscono il composto **10** (500 mg, 0.7 mmol), NaN₃ (230 mg, 3.53 mmol) e DMF anidra (3.3 mL [VWR: 83675.230]) e si lascia reagire per 3 giorni a temperatura ambiente. Si effettua poi il work-up aggiungendo lentamente H₂O (10 mL) ed

estraendo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). La fase organica viene successivamente lavata con brine e anidrificata con MgSO_4 . Si porta infine a secco a pressione ridotta, ottenendo il prodotto come un olio incolore (313 mg, 0.68 mmol, resa: 96%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.69 - 3.63$ (m, 32 H, $\text{H}_{\text{b-n}}$), $3.41 - 3.37$ (m, 4 H, H_a) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 70.50, 70.47, 70.44, 70.38, 69.84, 50.48$ ppm.

Composto 12

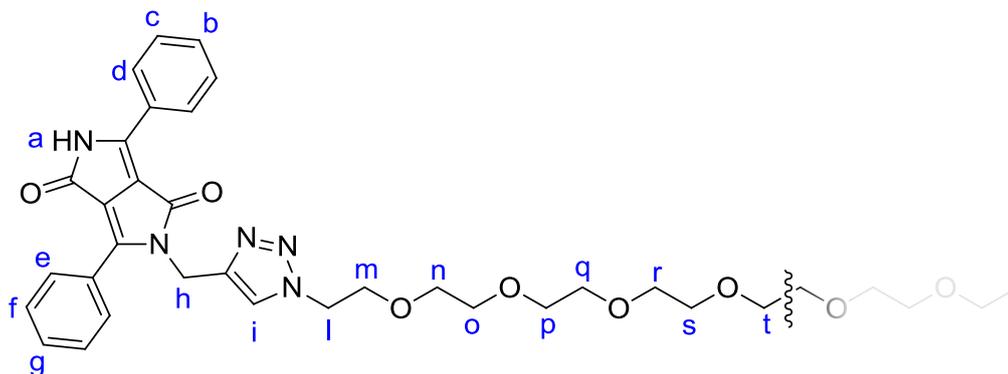


In un pallone dotato di agitatore magnetico si introducono il composto **11** (270 mg, 0.58 mmol), il composto **5** (500 mg, 1.17 mmol), DMF (11 mL), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (59 mg, 0.24 mmol) e ascorbato di Na (232 mg, 1.17 mmol). Si lascia quindi reagire a 50°C per 96 ore, al termine delle quali si fa evaporare la DMF a bassa pressione. Il grezzo di reazione viene poi sciolto in CH_2Cl_2 (25 mL) e si effettuano lavaggi in H_2O (20 mL), in una soluzione di EDTA al 5% (20 mL) e in brine (20 mL). La fase organica viene anidrificata con MgSO_4 , filtrata e portata a secco. Si effettuano infine delle decantazioni in Et_2O (6 x 20 mL), ottenendo il prodotto desiderato come polvere rossa (694 mg, 0.53 mmol, resa: 89%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.11 - 8.03$ (m, 4 H, H_e), $7.82 - 7.71$ (m, 6 H, $\text{H}_{\text{c,i}}$), $7.60 - 7.41$ (m, 12 H, $\text{H}_{\text{a,b,f,g}}$), 4.97 (s, 4 H, H_h), $4.53 - 4.41$ (br, 4 H, H_i), $3.88 - 3.77$ (br, 4 H, H_m), $3.67 - 3.39$ (m, 28 H, $\text{H}_{\text{n-t}}$), 1.36 (m, 18 H, H_d) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.64, 159.15, 149.75, 148.32, 144.97, 143.13, 131.76, 131.00, 129.62, 128.87, 128.72, 128.12, 126.66, 124.79, 113.25, 107.77, 84.56, 70.33, 69.17, 61.11, 50.12, 37.99, 27.33$ ppm.

Composto 13



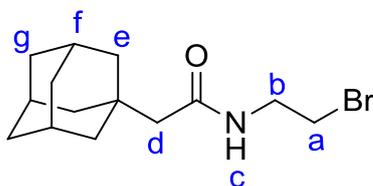
In un pallone dotato di agitatore magnetico, in bagno di ghiaccio, si inseriscono il composto **12** (120 mg, 0.09 mmol), sciolto in CH_2Cl_2 (4.5 mL), e TFA (purezza 98%, 0.5 mL). Si lascia quindi reagire a temperatura ambiente per 40 minuti, al termine dei quali il solvente viene fatto evaporare a pressione ridotta, per ottenere il prodotto **13** come polvere rossa in resa quantitativa (100 mg, 0.09 mmol)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.39 – 8.18 (m, 4 H, H_d), 8.09 – 7.94 (m, 4 H, H_e), 7.86 (s, 2 H H_i), 7.64 – 7.29 (m, 12 H, $\text{H}_{b,c,f,g}$), 5.13 - 4.87 (s, 4 H, H_h), 4.59 – 4.38 (m, 4 H, H_l), 3.93 – 3.71 (m, 4 H, H_m), 3.68 – 3.40 (m, 4 H, H_n), 3.51 – 3.43 (m, 24 H, H_{o-t}) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 164.15, 162.50, 145.60, 143.86, 132.42, 131.91, 130.13, 129.68, 129.11, 128.15, 127.47, 127.17, 111.14, 108.81, 70.32, 69.29, 50.60, 41.96 ppm.

6.3 SISTEMA AUTORIPARANTE BASATO SULLE CICLODESTRINE

Composto 14

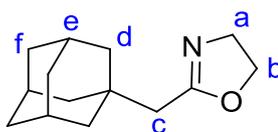


In un pallone a due colli, dotato di agitatore magnetico, sotto Ar, si introducono acido (1-adamantil)acetico (2.50 g, 12.9 mmol) e CH_2Cl_2 anidro (45 mL). Successivamente vengono aggiunti 4-DMAP (18.9 g, 15.4 mmol) e 2-bromoetilammina idrobromuro (2.6 g, 12.9 mmol). Si immerge quindi il pallone in bagno di ghiaccio e si aggiunge EDC·HCl (2.9 g, 15.4 mmol), mantenendo la temperatura a 0 °C per 15 minuti. La reazione viene poi portata a temperatura ambiente e lasciata procedere per 24 ore, al termine delle quali si effettua il work-up procedendo a lavaggi con H_2O (40 mL x 2) e brine (40 mL); la fase organica viene anidrificata con MgSO_4 , filtrata e portata a secco a pressione ridotta. Si isola infine il prodotto, mediante colonna cromatografica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 95:5), come una polvere bianca (1.1 g, 3.73 mmol, resa: 33%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.78 (s, 1 H, H_c), 3.65 – 3.54 (m, 4 H, $\text{H}_{a,b}$), 1.99 - 1.92 (m, 5 H, $\text{H}_{f,d}$), 1.74 – 1.55 (m, 12 H, $\text{H}_{e,g}$) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 170.99, 51.50, 44.08, 42.42, 40.95, 36.54, 32.59, 28.44 ppm.

Composto 15

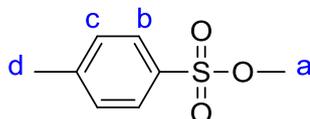


In un pallone a due colli, dotato di agitatore magnetico, sotto Ar, si introducono il composto **14** (1.00 g, 3.30 mmol), NaOH (230 mg, 5.75 mmol) e MeOH anidro (6 mL). La reazione viene lasciata procedere a temperatura ambiente per 56 ore, al termine delle quali il solvente viene fatto evaporare a pressione ridotta. Si esegue quindi il work-up aggiungendo H_2O (30 mL), ed estraendo il prodotto con CH_2Cl_2 (2 x 30 mL). Si anidrifica infine la fase organica con MgSO_4 , si filtra e si porta a secco a pressione ridotta, ottenendo il prodotto come polvere bianca (649 mg, 2.96 mmol, resa: 88%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.19$ (t, $J = 9.5$ Hz, 2 H, H_b), 3.81 (t, $J = 9.5$ Hz, 2 H, H_a), 2.05 (s, 2 H, H_c), 2.03 – 1.90 (br, 3 H, H_e), 1.77 – 1.51 (m, 12 H, $\text{H}_{d,f}$) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3), $\delta = 166.79, 67.10, 54.56, 42.70, 42.66, 37.00, 32.87, 28.88$ ppm.

Composto 16

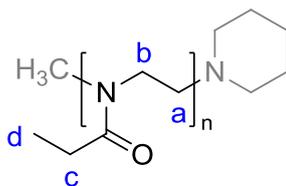


In un pallone a due colli, sotto Ar, dotato di agitatore magnetico e posto in bagno di ghiaccio, si introduce una soluzione di TsCl (1 g, 5.25 mmol) in THF (4 mL), e si procede poi all'aggiunta di MeOH (0.68 mL, 15.7 mmol) e di una soluzione acquosa di NaOH al 20% (3 mL). La reazione viene quindi lasciata procedere a 0 °C per 4 ore. Si esegue poi il work-up aggiungendo Et₂O (10 mL) e H₂O (8 mL), e la fase acquosa viene ulteriormente estratta con Et₂O (2 x 10 mL). La fase organica viene infine lavata con NH₄Cl acquoso saturo (15 mL) e brine (15 mL), anidrificata con Mg₂SO₄ e portata a secco a pressione ridotta, per ottenere il prodotto come un olio trasparente incolore (680 mg, 3.7 mmol, resa: 70%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.79$ (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H, H_b), 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H, H_c), 3.73 (s, 3 H, H_a), 2.46 (s, 3 H, H_d) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 144.74, 132.00, 129.69, 127.89, 55.98, 21.47$ ppm.

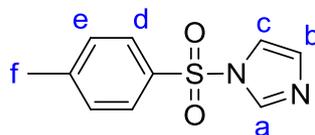
Composto 17



In una provetta dotata di chiusura con tappo a vite, e di agitatore magnetico, si inserisce il composto **16** sciolto in ACN anidro (1 mL). Mantenendo in agitazione in bagno di ghiaccio, si aggiunge 2-etil-2-ossazolina (0.5 mL, 5 mmol), precedentemente distillata su P₂O₅ (12% m/v, 40 mmHg, 90 °C).⁴⁵ La reazione viene quindi portata a 80 °C e lasciata procedere per 24 ore, aggiungendo infine una soluzione di piperidina (29 μL , 0.29 mmol) in ACN (0.35 mL) e mantenendo in agitazione a 80 °C per ulteriori tre ore. Si esegue infine il work-up mediante precipitazioni in Et₂O (3 x 20 mL); i precipitati vengono riuniti e asciugati in pompa a vuoto, ottenendo il prodotto **17** come polvere bianca (400 mg, 79 μmol , resa: 78%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.69 - 3.25$ (m, 200 H, $\text{H}_{a,b}$), $2.56 - 2.17$ (m, 100 H, H_c) $1.19 - 1.02$ (br, 150 H, H_d) ppm [non è stato possibile identificare i segnali del metile a inizio catena (3 H) e della piperidina (9 H), probabilmente in quanto coperti dai segnali del polimero].

Composto 18



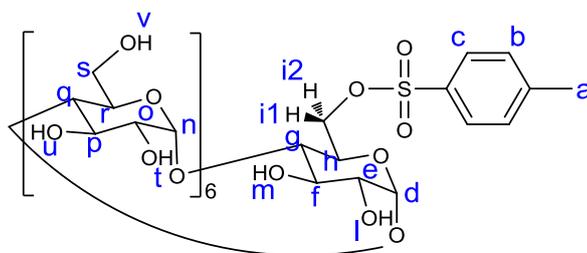
In un pallone dotato di agitatore magnetico, sotto Ar, vengono inseriti imidazolo (3.75 g, 55 mmol) e CH_2Cl_2 anidro (20 mL). Il pallone viene quindi posto in bagno di ghiaccio e mantenuto a 0°C , mentre una soluzione di TsCl (5 g, 26 mmol) in CH_2Cl_2 anidro (20 mL) viene aggiunta lentamente, mediante imbuto gocciolatore. La reazione, portata a temperatura ambiente, viene quindi lasciata in agitazione per due ore, al termine delle quali si presenta come una soluzione con un precipitato bianco, che viene rimosso per filtrazione su gel di silice (63-200 μm) e lavato con AcOEt/cicloesano (1:1, 50 mL). Il filtrato viene quindi portato a secco, sciolto in AcOEt (2 mL) e precipitato con cicloesano (50 mL), e il prodotto viene ottenuto su filtro Gooch, come solido bianco (3.9 g, 17.5 mmol, resa: 67%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.01 - 7.99$ (m, 1 H, H_a) $7.85 - 7.80$ (m, 2 H, H_d), $7.38 - 7.33$ (m, 2 H, H_e), 7.28 (t, $J = 1.46$, 1 H, H_c), $7.09 - 7.07$ (m, 1 H, H_b), 2.43 (s, 3 H, H_f) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 146.45$, 136.80 , 135.13 , 131.6 , 130.57 , 127.51 , 117.56 , 21.88 ppm.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.36 - 8.34$ (br, 1 H, H_a), $8.00 - 7.95$ (m, 2 H, H_d), 7.73 (t, $J = 1.4$ Hz, 1 H_c), 7.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H, H_e), $7.13 - 7.11$ (m, 1 H, H_b), 2.40 (s, 3 H, H_f).

Composto 19



In un pallone dotato di agitatore magnetico, mantenuto a 60 °C, si fa sciogliere la β -CD (4 g, 3.5 mmol) in H₂O (90 mL). Dopo aver portato la soluzione a temperatura ambiente, si aggiunge il composto **18** (3.13 g, 14 mmol), agitando vigorosamente la reazione per 2 ore. Viene quindi aggiunta una soluzione acquosa di NaOH (1.69 g in 5 mL) e dopo ulteriori 15 minuti il grezzo di reazione viene filtrato su Gooch per recuperare il composto **18** in eccesso, indisciolto. Dopo aver aggiunto al filtrato NH₄Cl (4.5 g), il volume di H₂O è stato ridotto attraverso flusso di aria e il precipitato così formatosi è stato filtrato su Gooch, e lavato con H₂O, MeOH e acetone, per dare il prodotto **19** come polvere bianca (1 g, 0.8 mmol, resa: 23% [parte del prodotto è stato persa attraverso i lavaggi in H₂O e MeOH, pertanto la resa di purificazione può essere migliorata attraverso l'ottimizzazione della procedura di work-up])

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, H_c), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, H_b), 5.86 – 5.60 (m, 14 H, H_{i,m,t,u}), 4.88 – 4.73 (m, 7 H, H_{d,n}), 4.55 – 4.28 (m, 7 H, H_{v,i2}), 4.19 (dd, J = 11.3, 6.2 Hz, 1 H, H_{i1}), 3.75 – 3.42 (m, 26 H, H_{f,p,h,r,s}), 3.42 – 3.18 (m, 14 H, H_{e,o,g,q}) 2.43 (s, 3 H, H_a) ppm.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Zecchina, A. *Alchimie nell'arte: la chimica e l'evoluzione nella pittura*; Zanichelli.; 2013.
- (2) Wool, R. P. *Soft Matter* **2008**, *4*, 400–418.
- (3) Hager, M.; Greil, P.; Leyens, C.; Van der Zwaag, S.; Schubert, U. *Adv. Mater.* **2010**, *22*, 5424–5430.
- (4) Bergman, S.; Wudl, F. *J. Mater. Chem.* **2008**, *18*, 41–62.
- (5) Yang, W.; Luo, Y.; Liu, W.; Deng, X.; Du, X.; Li, M. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2011**, *54*, 211–213.
- (6) Blaiszik, B.; Kramer, S.; Olugebefola, S.; Moore, J.; Sottos, N.; White, S. *Annu. Rev. Mater. Res.* **2010**, *40*, 179–211.
- (7) Ghosh, K. *Self Healing Materials*; Wiley-VCH, Ed.; 2008; pp. 1–28.
- (8) White, S.; Sottos, N.; Geubelle, P.; Moore, J.; Kessler, M.; Sriram, S. .; Brown, E. .; Viswanathan, S. *Nature* **2001**, *409*, 794–797.
- (9) Hansen, C.; Wu, W.; Toohey, K.; Sottos, N.; White, S.; Lewis, J. *Adv. Mater.* **2009**, *21*, 4143–4147.
- (10) Wojtecki, R.; Meador, M.; Rowan, S. *Nat. Mater.* **2011**, *10*, 14–27.
- (11) Harris, F. W. *J. Chem. Ed.* **1981**, *58*, 837–843.
- (12) Maeda, T.; Otsuka, H.; Takahara, A. *Prog. Polym. Sci.* **2009**, *34*, 581–604.
- (13) Pratama, P.; Sharifi, M.; Peterson, A.; Palmese, G. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2013**, *5*, A–G.
- (14) Chen, X.; Dam, M.; Ono, K.; Mal, A.; Shen, H.; Nutt, S.; Sheran, K.; Wudl, F. *Science* **2002**, *295*, 1698–1702.
- (15) Otsuka, H.; Nagano, S.; Kobashi, Y.; Maeda, T.; Takahara, A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1150–1152.
- (16) Reutenauer, P.; Buhler, E.; Boul, P.; Candau, S.; Lehn, J. *Chemistry* **2009**, *15*, 1893–1900.
- (17) Burnworth, M.; Tang, L.; Kumpfer, J.; Duncan, A.; Beyer, F.; Fiore, G.; Rowan, S.; Weder, C. *Nature* **2011**, *472*, 334–337.
- (18) Holten-Andersen, N.; Harrington, M.; Birkedal, H.; Lee, B.; Messersmith, P.; Lee, K.; Waite, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2011**, *108*, 2651–2655.
- (19) Sijbesma, R. P. *Science* **1997**, *278*, 1601–1604.

- (20) Van Gemert, G.; Peeters, J.; Söntjens, S.; Janssen, H.; Bosman, A. *Macromol. Chem. Phys.* **2012**, *213*, 234–242.
- (21) Chen, Y.; Kushner, A.; Williams, G.; Guan, Z. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 467–472.
- (22) Burattini, S.; Greenland, B.; Merino, D. H.; Weng, W.; Seppala, J.; Colquhoun, H.; Hayes, W.; Mackay, M.; Hamley, I.; Rowan, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12051–120588.
- (23) Zeng, F.; Han, Y.; Yan, Z.-C.; Liu, C.-Y.; Chen, C.-F. *Polymer* **2013**, *54*, 6929–6935.
- (24) Zhang, J.; Ma, P. *Nano Today* **2010**, *5*, 337–350.
- (25) Del Valle, M. *Process Biochem.* **2004**, *39*, 1033–1046.
- (26) Harada, A.; Kobayashi, R.; Takashima, Y.; Hashidzume, A.; Yamaguchi, H. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 34–37.
- (27) Schmidt, B.; Hetzer, M.; Ritter, H.; Barner-Kowollik, C. *Prog. Polym. Sci.* **2014**, *39*, 235–249.
- (28) Kakuta, T.; Takashima, Y.; Nakahata, M.; Otsubo, M.; Yamaguchi, H.; Harada, A. *Adv. Mater.* **2013**, *25*, 2849–2853.
- (29) Iqbal, A.; Jost, M.; Kirchmaryr, Y.; Pfenninger, J.; Rochat, A.; Wallquist, O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1988**, *97*.
- (30) Iqbal, A.; Casser, L. United States Patent. Patent number: US4.415.685, 1983.
- (31) Eldrup, A.; Nielsen, B.; Haaima, G.; Rasmussen, H.; Kastrup, J.; Christensen, C.; Nielsen, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2*, 1781–1790.
- (32) Zambounis, J.; Hao, Z.; Iqbal, A. Canadian Patent. Patent number: CA2.117.865, 1995.
- (33) Apelqvist, T.; Wensbo, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1471–1472.
- (34) Feldman, A.; Colasson, B.; Fokin, V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3897–3899.
- (35) Liang, L.; Astruc, D. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2933–2945.
- (36) Meldal, M.; Tornøe, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952–3015.
- (37) Meldal, M. *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 1016–1051.
- (38) Harada, A.; Takashima, Y.; Nakahata, M. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2128–2140.
- (39) Harada, A.; Kobayashi, R.; Takashima, Y.; Hashidzume, A.; Yamaguchi, H. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 34–37.
- (40) Paolino, M.; Ennen, F.; Lamponi, S.; Cernescu, M.; Voit, B.; Cappelli, A.; Appelhans, D.; Komber, H. *Macromolecules* **2013**, *46*, 3215–3227.

- (41) Böhm, I.; Isenbügel, K.; Ritter, H.; Branscheid, R.; Kolb, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7896–7899.
- (42) Hoogenboom, R. *Angew. Chemie* **2009**, *48*, 7978–7994.
- (43) Wolbers, R. C.; McGinn, M.; Duerbeck, D. In *Getty Conservation Institute*; 1997; pp. 514–528.
- (44) Binder, W.; Gruber, H. *Macromol. Chem. Phys.* **2000**, *201*, 949–957.
- (45) Hoogenboom, R.; Fijten, M.; Brandli, C.; Schroer, J.; Schubert, U. *Macromol. Rapid Commun.* **2003**, *24*, 98–103.
- (46) Hoogenboom, R. *J. Polym. Sci.* **2004**, *42*, 1830–1840.
- (47) Hoogenboom, R.; Paulus, R.; Fijten, M.; Schubert, U. *J. Polym. Sci.* **2005**, *43*, 1487–1497.
- (48) Aoi, K.; Okada, M. *Prog. Polym. Sci.* **1996**, *21*, 151–208.
- (49) Oikawa, H.; Suzuki, Y.; Katayama, K.; Naya, A.; Sakano, C.; Ichihara, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1999**, 1225.
- (50) Byun, H.; Zhong, N.; Bittman, R. *Org. Synth.* **2004**, *10*, 225–227.
- (51) Tang, B.; Liang, H.-L.; Tong, L.-L.; Li, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3947–3952.
- (52) Tripodo, G.; Wischke, C.; Neffe, A.; Lendlein, A. *Carbohydr. Res.* **2013**, *381*, 59–63.
- (53) May, B.; Kean, S.; Easton, J.; Lincoln, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1997**, *1*, 3157–3160.
- (54) Beeson, J.; Czarnik, A. *Bioorg. Med. Chem.* **1994**, *2*, 297–303.
- (55) Liu, Y.; You, C. C.; Li, B. *Chemistry* **2001**, *7*, 1281–1288.
- (56) Tabushi, I.; Kuroda, Y.; Shimokawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *14*, 1614–1615.
- (57) Armarego, W.; Chai, C. *Purification of laboratory chemicals*; Elsevier S.; 2003.
- (58) Williams, B.; Lawton, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8351–8354.