



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA

*Facoltà di Scienze Matematiche, Fisiche e Naturali*

Corso di Laurea Triennale in Chimica

**Sintesi di building blocks per la chimica  
supramolecolare**

Supervisore

**Dott. Stefano Di Stefano**

Candidato

**Luis Claudio Pantaleone**

Matricola

**1614920**

**Anno Accademico 2016/2017**

“Non sarebbe possibile dissolvere ogni timore intorno alle cose di maggior importanza se non si sapesse quale sia la natura dell’universo, ma si vivesse in sospettoso timore delle cose che ci raccontano i miti; non sarebbe possibile cogliere i piaceri nella loro purezza senza la scienza della natura”

Epicuro

## Sommario

<b>INTRODUZIONE</b>	<b>2</b>
<b>LA CHIMICA DEI CATENANI</b>	<b>2</b>
<b>IL PROBLEMA DELLA SINTESI DEI COMPOSTI CONCATENATI</b>	<b>3</b>
<b>IL CONTRIBUTO DELLA DCC</b>	<b>4</b>
<b>SINTESI DI POLICATENANI ATTRAVERSO POLIMERIZZAZIONI ROMP</b>	<b>6</b>
<b>SCOPO DELLA TESI</b>	<b>11</b>
<b>RISULTATI E DISCUSSIONE</b>	<b>13</b>
<b>CONCLUSIONI</b>	<b>16</b>
<b>PARTE SPERIMENTALE</b>	<b>17</b>
<b>STRUMENTAZIONE</b>	<b>17</b>
<b>MATERIALI</b>	<b>17</b>
<b>SINTESI DELLA 1,10-FENANTROLINA-2,9-DICARBALDEIDE (4), OSSIDAZIONE DI 2 CON <math>SeO_2</math></b>	<b>18</b>
<b>SINTESI DELLA 1,10-FENANTROLINA-2,9-DICARBALDEIDE (4), OSSIDAZIONE DI 2 CON METODO DI KORNBLUM</b>	<b>20</b>
<b>SINTESI DELLA 1,10-FENANTROLINA-2,9-DICARBALDOSSIMA (5)</b>	<b>22</b>
<b>SINTESI DEL DIPERCLORATO DI 1,10-FENANTROLINA-2,9-BISMETILAMMONIO (6)</b>	<b>24</b>
<b>SINTESI DELLA 2,9-BIS(AMMINOMETIL)-1,10-FENANTROLINA (1)</b>	<b>26</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>30</b>

## Introduzione

### La chimica dei catenani

La volontà dell'uomo di manipolare ciò che lo circonda ha dato da sempre alla chimica dei materiali un ruolo strategico nello sviluppo della civiltà. La messa a punto di nuovi polimeri sintetici ha permesso di soddisfare numerose esigenze fornendo soluzioni per diversi aspetti della vita. Negli ultimi decenni l'attenzione verso nuovi materiali ha stimolato l'interesse per la ricerca sui polycatenani (Figura 1).<sup>1</sup>

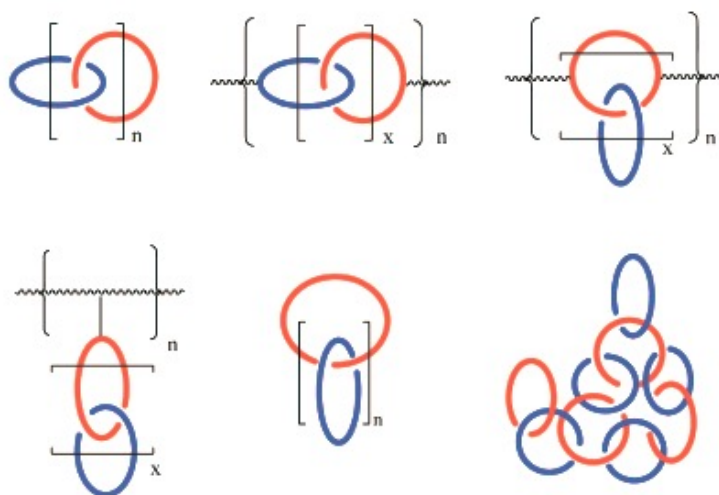


Figura 1. Esempi di classi di polycatenani.

I catenani sono composti costituiti da macrocicli interconnessi tra loro attraverso un legame meccanico. La topologia di queste molecole rende impossibile separare due cicli senza indurre la rottura di almeno un legame covalente. La particolare natura di queste sostanze potrebbe introdurre nuove interessanti strutture nel campo dei polimeri di sintesi.

È noto infatti che le proprietà fondamentali di un materiale polimerico non sono il semplice frutto della composizione chimica della catena. La conformazione strutturale assunta dalle catene di un polimero e le interazioni stabilite tra le catene stesse sono fondamentali per poter spiegare le caratteristiche di un materiale polimerico. L'aspetto innovativo introdotto dai catenani è costituito dall'elevata libertà di movimento dei macrocicli concatenati, che deriva dalla capacità di ogni singolo anello di compiere movimenti indipendenti. Come testimoniato dai numerosi lavori che sono stati pubblicati negli ultimi anni su questo argomento, la concatenazione si riflette sulla mobilità, e quindi sulla flessibilità, della struttura intera. Queste caratteristiche potrebbero portare a nuove proprietà chimico-fisiche e reologiche diverse da quelle dei polimeri convenzionali.

## **Il problema della sintesi dei composti concatenati**

Il primo passo verso la preparazione di polycatenani è la preparazione di un monomero che conterrà un legame meccanico tra due macrocicli, un problema complesso come dimostrato dai primi tentativi di sintesi di “catena compounds”.

Il primo approccio alla sintesi di catenani è stato quello di carattere statistico introdotto da Wasserman.<sup>2</sup> La formazione statistica di catenani fu indotta con una reazione di chiusura di un diestere ad aciloina macrociclica in presenza di un largo eccesso di un idrocarburo ciclico a 34 termini. Wasserman riuscì ad ottenere rispetto all'intera miscela isolata una resa inferiore all'1% di macrocicli concatenati. Questo metodo non si è dimostrato una scelta praticabile a causa delle rese insoddisfacenti.

Il secondo tentativo di produzione di composti concatenati risale ad una sintesi multistadio mirata ideata da Schill e Lüttringhaus.<sup>3</sup> La sintesi è basata su un sistema di controllo geometrico con cui è stato neutralizzato il meccanismo di chiusura non concatenata degli anelli, che si era dimostrato predominante nel metodo della ciclizzazione statistica. I successi ottenuti attraverso la preparazione multistadio hanno rappresentato un considerevole progresso ma non hanno costituito una soluzione definitiva a causa della complessità di questa sintesi macchinosa e del campo di applicazione estremamente limitato di questa tecnica.

La soluzione a questo problema sintetico è stata proposta da Jean-Pierre Sauvage<sup>4</sup> che attraverso una strategia innovativa elaborò un cammino estremamente breve ed efficace per produrre catenani basato sull'effetto *template* indotto dall'utilizzo di uno ione metallico.

Sfruttando l'elevata affinità dei leganti fenantrolinici per lo ione rame (I), Sauvage ideò la sintesi di un catenano che utilizzava un complesso di coordinazione come precursore (Figura 2). La coordinazione di due leganti fenantrolinici attorno al *template* metallico li predispone alla successiva formazione di una specie concatenata. Affinché si produca questo effetto di pre-organizzazione dei ligandi sulla sfera di coordinazione del metallo, il complesso deve avere precise proprietà topologiche e topografiche. Nei cuprocatenani di Sauvage, i siti donatori dell'azoto nelle strutture fenantroliniche assumono una geometria tetraedrica in grado di coordinare stabilmente il metallo e di favorire allo stesso tempo una chiusura dei macrocicli che assicuri il legame meccanico. Una volta ottenuta la concatenazione è possibile rimuovere il *template* attraverso una demetallazione ottenendo il catenano libero.

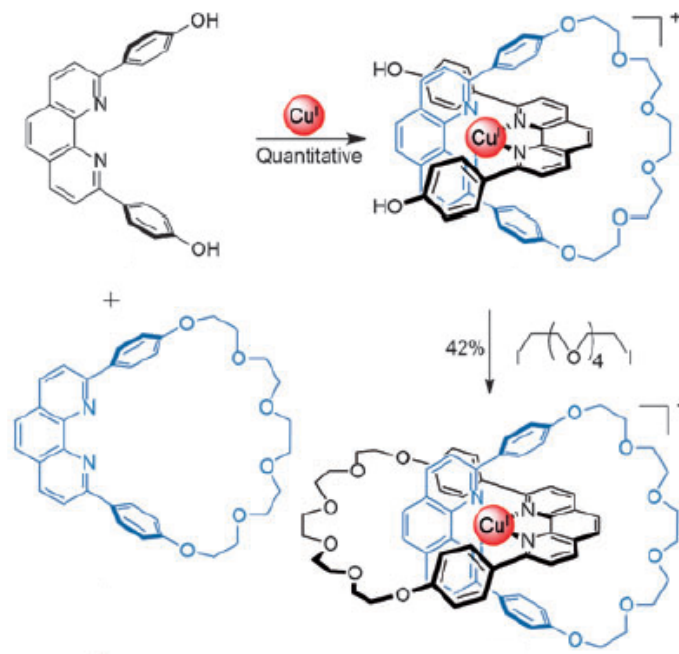


Figura 2. Schema della sintesi di un catenano ideata da Sauvage.

La sintesi sviluppata da Sauvage è rapida ed efficiente, capace di produrre in soli tre passaggi il composto desiderato con rese che sfiorano il 20%.

L'idea di effetto *template* introdotta da Sauvage, di portata rivoluzionaria per la sintesi di molecole topologicamente non banali, è stata poi generalizzata introducendo nelle sintesi altri tipi di interazioni, non necessariamente di coordinazione, in grado di predisporre la formazione della molecola *target*.<sup>5</sup>

### Il contributo della DCC

La soluzione di Sauvage non arrestò la curiosità e la ricerca per i composti concatenati. Alcuni esperimenti di chimica dinamica combinatoria aprirono nuovi, inaspettati sviluppi nella sintesi dei catenani. La DCC (*Dynamic Combinatorial Chemistry*)<sup>6</sup> nasce con lo scopo di analizzare insiemi di composti formati a partire da un ristretto numero di monomeri o *building block*, in grado di combinarsi tra loro attraverso reazioni reversibili. Questi sistemi, regolati dal controllo termodinamico, prendono il nome di biblioteche dinamiche e la loro composizione rispecchia la stabilità relativa dei composti generati.

Tra i principali obiettivi della chimica dinamica combinatoria vi è l'individuazione e la sintesi di recettori utilizzando sostanze in grado di interagire con una biblioteca dinamica (*Dynamic Library*, DL). Se ad un sistema in equilibrio dinamico si aggiunge una specie chimica in grado di instaurare delle interazioni selettive con un solo componente della biblioteca, la concentrazione di questo recettore stabilizzato subirà un incremento a spese di tutte le altre strutture presenti (Figura 3).

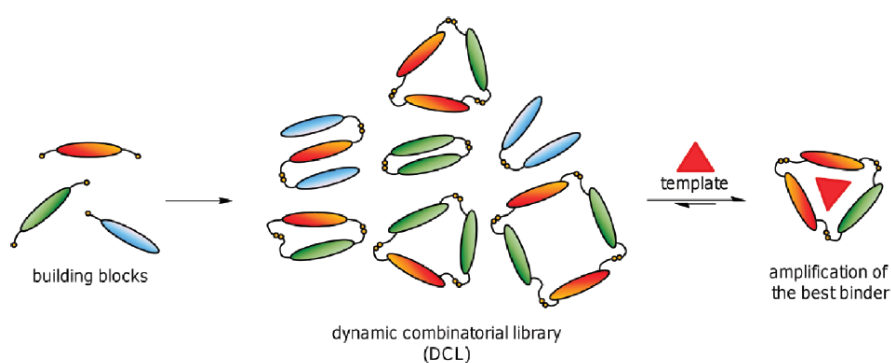


Figura 3. Principio di funzionamento della DCC e dell'effetto *template*.

L'applicazione pratica di questa tecnica è vincolata tuttavia da due condizioni: l'uso di sole reazioni reversibili e la possibilità di congelare irreversibilmente il sistema dinamico per poter isolare, una volta prodotto, il recettore selezionato. La forza di questo strumento è la capacità autonoma del sistema di individuare una possibilità di accoppiamento tra le numerose componenti della DL e la molecola ospite fornendo al contempo un metodo di sintesi.

Esistono in letteratura esempi validi di applicazioni della DCC nell'individuazione e la sintesi di recettori che hanno portato a risultati sorprendenti come nel caso di un lavoro pubblicato dal gruppo di Sanders.<sup>7</sup> Lo scopo di questo lavoro è stato quello di produrre una biblioteca di composti in un contesto di chimica dinamica combinatoria in grado di selezionare il miglior recettore per il neurotrasmettitore acetilcolina. Per costruire la DL è stato utilizzato un derivato della prolilalanina, un dipeptide opportunamente funzionalizzato in grado di combinarsi attraverso la chimica di formazione e scambio di idrazoni formando specie lineari e macrocicliche che si interconvertono tra loro (Figura 4). A questa soluzione è stata poi aggiunta la molecola ospite, l'acetilcolina. L'esperimento, nato da uno studio sul riconoscimento molecolare, ha portato alla sintesi di un composto costituito da due trimeri ciclici interconnessi tra loro: un catenano. L'acetilcolina, stabilizzando il prodotto per effetto *template*, ha amplificato un cammino di sintesi sfavorito nelle condizioni iniziali.

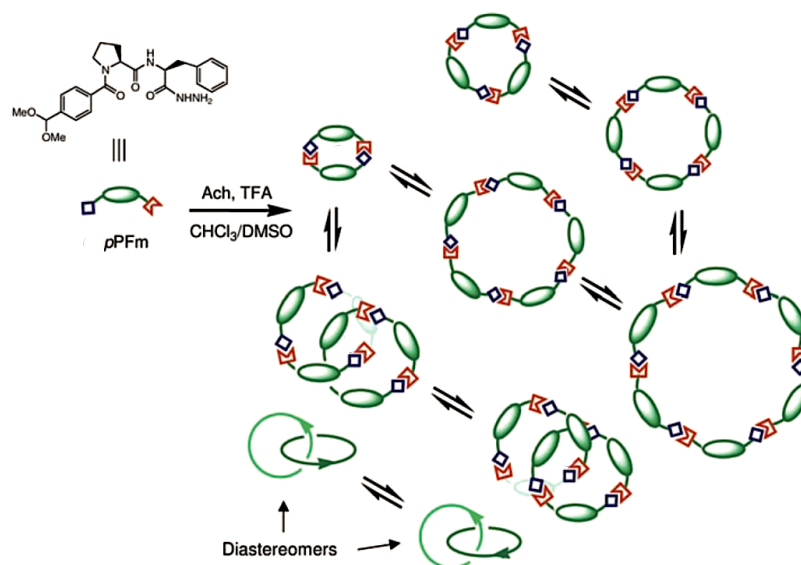


Figura 4. Biblioteca dinamica ideata da Sanders in grado di interagire con l'acetilcolina (Ach).

L'incredibile selettività e affinità del template per un solo dei due possibili diastereoisomeri del catenano ne ha permesso la produzione e l'accumulo a spese di tutti gli altri oligomeri ciclici. Dopo un periodo di digestione di 44 giorni dall'introduzione del neurotrasmettitore, circa il 70% del materiale presente nella biblioteca è stato convertito nel catenano. Nonostante l'intento di Sanders non fosse quello di produrre un composto concatenato, la sua scoperta ha ampliato le nostre capacità di sintesi di catenani, suggerendo inoltre nuovi possibili impieghi per uno strumento come la DCC.<sup>8</sup>

### Sintesi di policatenani attraverso polimerizzazioni ROMP

Recentemente nel nostro laboratorio è stata esplorata la possibilità di preparare polimeri di soli catenani principalmente costituiti da strutture covalenti. Per raggiungere questo scopo, la tecnica del *template* utilizzata per la sintesi dei monomeri è stata inserita in un contesto di DCC in modo da ottenere il controllo della polimerizzazione. Per poter spiegare come sia possibile creare le condizioni termodinamiche favorevoli per la formazione di policatenani è necessario introdurre lo strumento che ha permesso di prevedere il comportamento e la distribuzione di una biblioteca dinamica: la teoria di Jacobson e Stockmayer.

La teoria di J&S è una trattazione matematica sugli equilibri di macrociclizzazione che risale ai primi anni cinquanta e permette di prevedere quantitativamente la distribuzione della popolazione delle specie prodotte in seguito alla polimerizzazione di un monomero  $M_1$  avente due gruppi funzionali terminali in grado di reagire reversibilmente tra loro.<sup>9</sup> Tale trattazione, rielaborata ed



arricchita più recentemente,<sup>9d</sup> ha fornito una ricostruzione del bilancio di massa in un'equazione fondamentale che eguaglia la concentrazione iniziale del monomero  $M_1$  ai contributi di tre sommatorie che rappresentano rispettivamente la concentrazione delle specie cicliche tese, anelli privi di tensione (contributo misurato dall'applicazione della teoria J&S) e specie lineari.



$$[M_1]_0 = \sum_1^n i EM_i x^i + B \sum_{n+1}^{\infty} (i^{-\frac{3}{2}}) x^i + \frac{1}{K} \sum_1^{\infty} i x^i$$

Per elevate concentrazioni del monomero iniziale, in una reazione di polimerizzazione reversibile sufficientemente esoergonica ( $K > 10^5 M^{-1}$ ), otteniamo un grado di avanzamento ( $x$ ) della reazione pressoché unitario. In queste condizioni osserviamo che i primi due membri dell'equazione, le serie relative alle specie cicliche, convergono mentre la terza serie diverge.

Questo comportamento matematico introduce un principio fisico importante: ogni specie ciclica può ospitare un numero finito di unità monomeriche, un valore caratteristico per ogni oligomero ciclico che si traduce in una concentrazione massima raggiungibile, coincidente con la molarità effettiva termodinamica ( $EM_i$ ) di ciascuna specie. Possiamo interpretare la  $EM_i$  come una misura termodinamica della tendenza, della facilità, con la quale si forma un determinato ciclo.

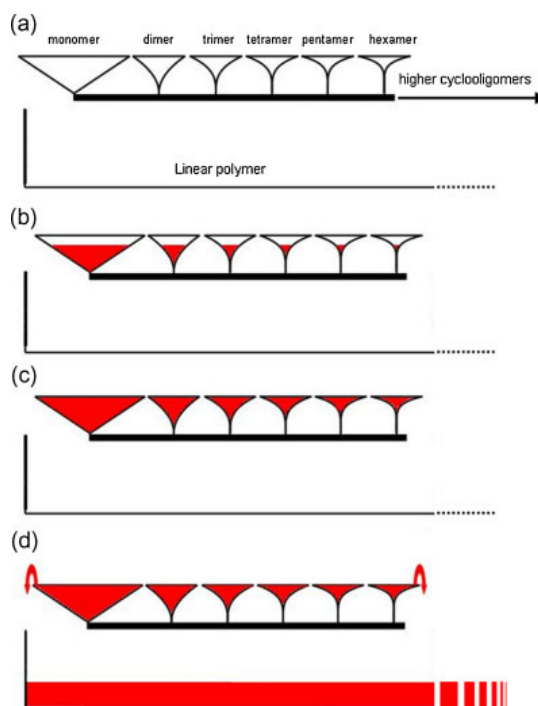


Figura 5. Equilibri anelli-catena illustrati attraverso un parallelismo con dei vasi comunicanti. Il volume di ogni recipiente rappresenta la molarità effettiva di un oligomero ciclico, il liquido è la concentrazione iniziale del monomero in un sistema in cui  $K \geq 10^5 M^{-1}$ :

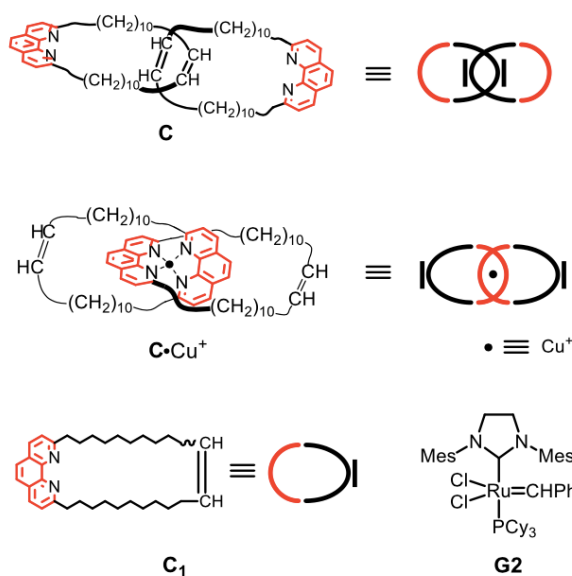
- a)  $[M_1]_0 = 0 M$
- b)  $[M_1]_0 < c_{mon}^*$
- c)  $[M_1]_0 = c_{mon}^*$
- d)  $[M_1]_0 > c_{mon}^*$

$$c_{\text{mon}}^* = \sum_1^n i EM_i + B \sum_{n+1}^{\infty} i^{-\frac{3}{2}}$$

Il risultato più importante è quello di prevedere, per reazioni di polimerizzazione caratterizzate da una  $K > 10^5 \text{ M}^{-1}$ , l'esistenza di una concentrazione critica ( $c^*$ ) di monomero. Per valori di concentrazione di monomero al di sotto di questo valore di soglia (Figura 5b) non si osserverà la presenza di specie lineari, essendo favorita in queste condizioni la ciclizzazione, mentre per valori superiori (Figura 5d) solamente la frazione di specie lineari, rappresentata dalla serie divergente, potrà incrementare la propria concentrazione ipoteticamente all'infinito.

Il principio che ha guidato il nostro gruppo nella sintesi di un policatenano<sup>10</sup> è stato quello di combinare l'uso del *template* introdotto da Sauvage con l'accorgimento di sfruttare una chimica reversibile per generare una DL di soli macrocicli.

Per sviluppare la sintesi del policatenano, l'ipotesi di partenza è stata che le polimerizzazioni basate sull'apertura di anelli attraverso reazioni di metatesi di olefine possiedono le caratteristiche potenziali per creare architetture di soli catenani. Partendo da uno studio precedente<sup>11</sup> si è visto che la polimerizzazione ROMP (*Ring-Opening Metathesis Polymerization*) innescata attraverso un catalizzatore di Grubbs di seconda generazione (**G2**) in una soluzione diluita del catenano **C**, costituito da due macrocicli insaturi identici e tra loro interconnessi, produce una miscela di oligomeri ciclici non concatenati sotto controllo termodinamico (Figura 6).



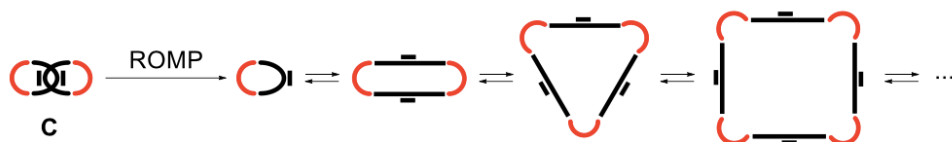


Figura 6. Macrocicli prodotti dalla polimerizzazione ROMP di un catenano in assenza del template rame (I).

I risultati sperimentali hanno suggerito che il meccanismo di reazione (Figura 7) innescato dal catalizzatore (**G2**) prevede l'apertura del catenano e la formazione di uno pseudorotaxano. In seguito a un rapido sfilamento irreversibile del frammento molecolare lineare dalla ruota dello pseudorotaxano, si ha la formazione di una biblioteca di composti ciclici mediante reazioni di metatesi intra- ed intermolecolari. Lo sfilamento subito durante la polimerizzazione non consente la formazione di una struttura polimerica concatenata.

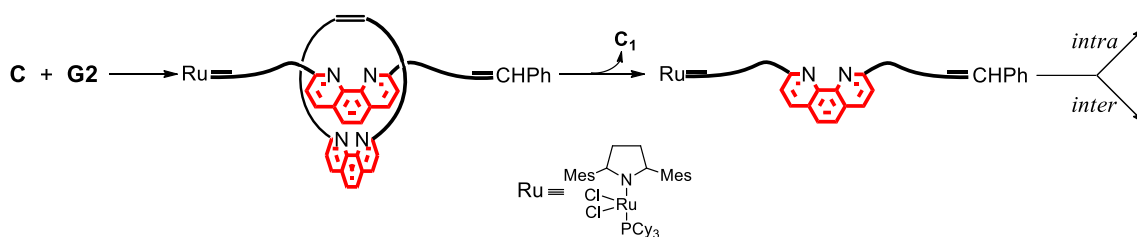


Figura 7. Meccanismo di reazione ipotizzato nelle polimerizzazioni ROMP del catenano **C** in assenza del template.

Per impedire lo sfilamento si è scelto di innescare la polimerizzazione a partire da una soluzione a concentrazione opportuna del catenano complessato al rame (I). Il complesso è sufficientemente robusto da resistere alle condizioni di reazione della ROMP e la capacità del metallo di coordinarsi alle strutture fenantroliniche previene lo sfilamento, impedendo la separazione dei frammenti dello pseudorotaxano. L'utilizzo del *template* permette quindi di formare strutture polimeriche concatenate. Inoltre, lavorando al di sotto della soglia di concentrazione critica del monomero, ovvero sia in soluzioni diluite, è possibile assicurare un ambiente di polimerizzazione ideale per un policatenano in assenza di specie lineari nella DL (Figura 8).

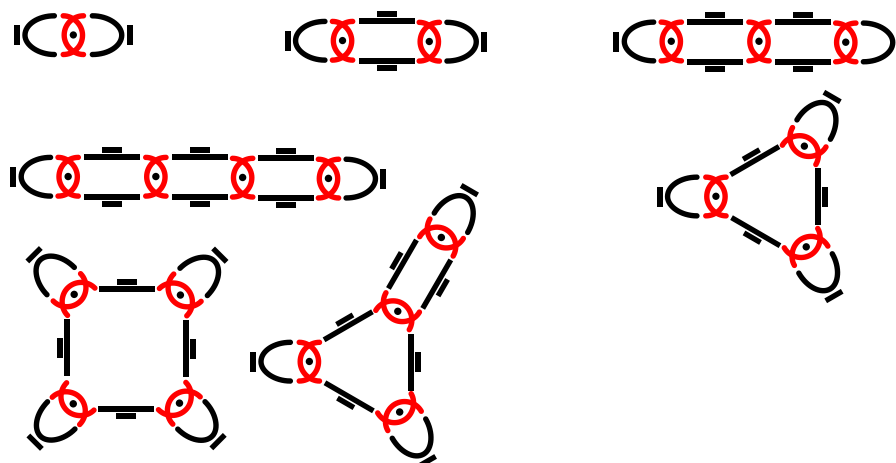
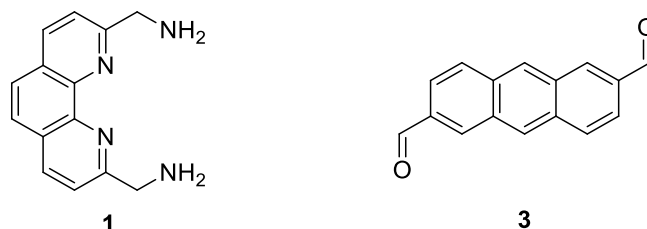


Figura 8. Alcuni polycatenani ottenuti in seguito alla polimerizzazione ROMP utilizzando la tecnica del template.

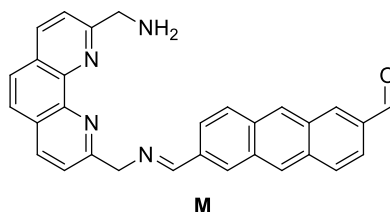
I nuovi materiali che potrebbero derivare dalle polimerizzazioni non covalenti come quelle suggerite in questo articolo potrebbero sviluppare proprietà uniche dal punto di vista meccanico, dinamico, reologico e termico. Le recenti innovazioni introdotte, le applicazioni e le scoperte sorte in questo settore lasciano pensare che il potenziale espresso fino ad ora sia solo la punta dell'iceberg rispetto a quello che potrebbe riservare in futuro questo affascinante frangente della chimica supramolecolare.

## Scopo della tesi

L'obiettivo di questo tirocinio è stato quello di sintetizzare la 2,9-bis(amminometil)-1,10-fenantrolina (**1**) a partire dalla neocuproina (**2**). Il nostro interesse per questa ammina deriva dal suo possibile impiego nella preparazione di un polimero supramolecolare. Utilizzando come *building block* la diammina **1**, in combinazione con un secondo composto sintetizzato precedentemente nel nostro laboratorio, la 2,6-antracendialdeide (**3**), crediamo sia possibile sintetizzare un policatenano lineare, una struttura polimerica che sino ad ora non risulta sia stata mai preparata.



L'ipotesi avanzata è che la formazione di un legame imminico tra **1** e **3** produca un monomero (**M**) caratterizzato da un'elevata rigidità strutturale e da un numero ridotto di rotori che potrebbe favorire la formazione del dimero ciclico.



Lo scheletro fenantrolinico della diammina **1** consente inoltre di sfruttare la tecnica del *template* (Figura 9) per assicurare la formazione dei legami meccanici e la concatenazione nel polimero. Quindi, in virtù del numero limitato di rotori nonché della possibile assenza di tensioni, attraverso l'elevata molarità effettiva del dimero ciclico, ipoteticamente superiore a quella di tutti gli altri oligomeri, ci aspettiamo di ridurre la possibilità di formazione di catene ramificate o strutture reticolate ed ottenere un policatenano lineare (Figura 10).

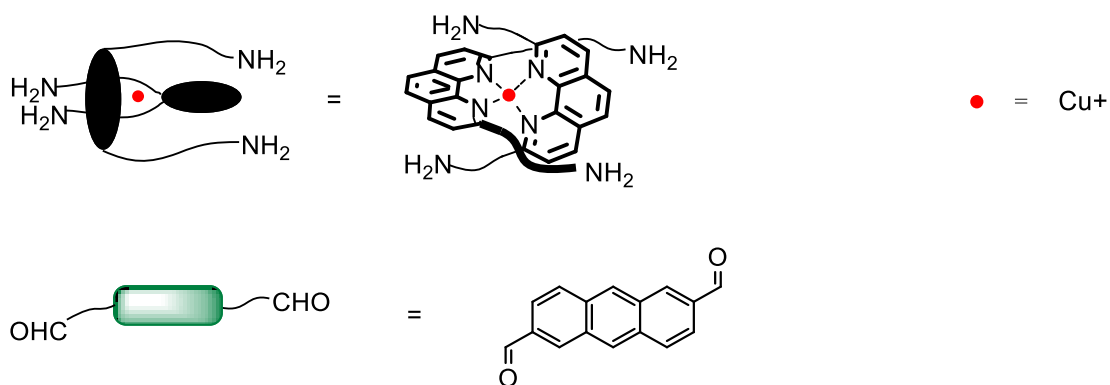


Figura 9. Rappresentazione schematica del complesso formatosi tra il rame e le due 2,9-bis(amminometil)-1,10-fenantroline e della struttura della 2,6-antracendialdeide 3.

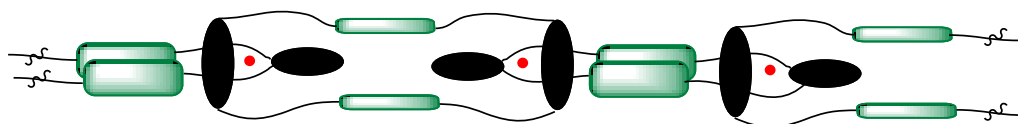
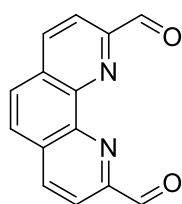


Figura 10. Rappresentazione schematica del policatenano lineare.

Un secondo obiettivo di questa tesi è stato l'isolamento di una parte dell'intermedio di sintesi prodotto nel primo passaggio della preparazione di **1**, la 1,10-fenantrolina-2,9-dicarbaldeide (**4**). La possibilità di impiego delle funzioni aldeidiche in reazioni reversibili e la capacità di formare complessi con ioni metallici sono alcune delle caratteristiche che potrebbero rendere il composto utile in esperimenti di chimica supramolecolare.

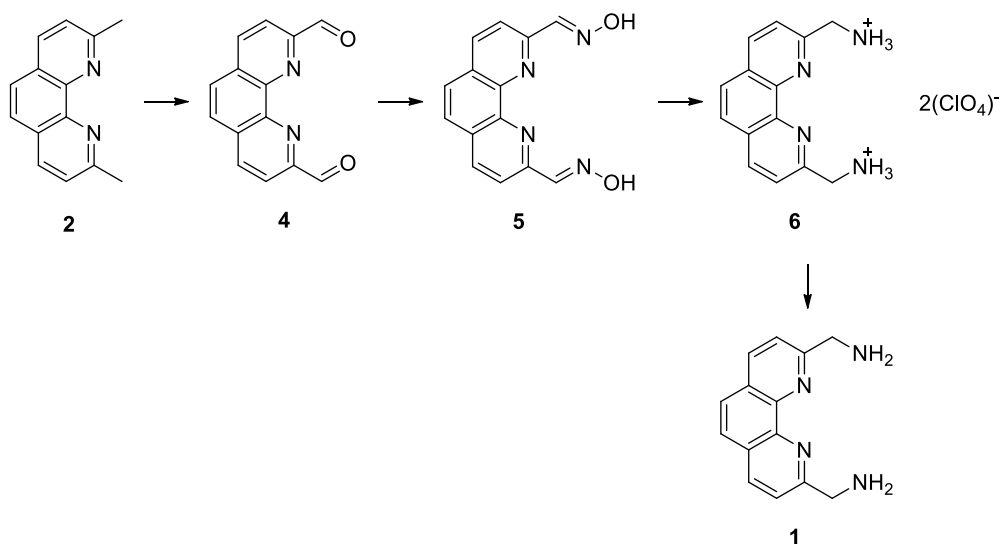


**4**

## Risultati e discussione

La sintesi proposta per la diammina **1** è stata progettata confrontando due articoli incentrati sulla preparazione di diverse fenantroline funzionalizzate.<sup>12,13</sup>

La procedura proposta consente di preparare la diammina **1** partendo da **2** come substrato iniziale attraverso quattro passaggi di reazione complessivamente. In realtà non sono presenti in letteratura pubblicazioni che propongono un percorso completo per la produzione della molecola *target*, pertanto l'ultimo passaggio di sintesi per ottenere la diammina **1** è stato realizzato attraverso la neutralizzazione del suo sale di diammonio corrispondente.



Il primo passaggio della sintesi consiste nel trasformare **2** in una dialdeide attraverso l'ossidazione dei suoi gruppi metilici. Per effettuare questa operazione, dal confronto degli articoli, sono emerse due possibilità: la neocuproina può essere ossidata con del diossido di selenio oppure attraverso il metodo di Kornblum<sup>14</sup> che utilizza il DMSO sia come solvente per la reazione che come agente ossidante. La resa attesa, considerevolmente superiore, insieme alla semplicità della procedura sperimentale, hanno determinato che la scelta iniziale ricadesse sull'ossidazione con  $\text{SeO}_2$ .

L'aldeide ottenuta, analizzata all'NMR, ha rivelato la presenza di impurezze, che attraverso una stima superficiale degli integrali possiamo approssimare al 10% del prodotto raccolto. In letteratura questo inconveniente è ricondotto alla difficoltà con la quale si separano il selenio e altre impurezze dalla sospensione contenente il prodotto durante la lavorazione.<sup>14</sup>

La purificazione degli intermedi sarà un problema ricorrente durante tutta la sintesi, la difficoltà nel trovare un solvente adatto a solubilizzare le fenantrolina ha escluso l'impiego delle tecniche cromatografiche. Una soluzione adottata, per molti dei prodotti ottenuti, è consistita nel ricorrere alle ricristallizzazioni.

Poiché era nel nostro interesse isolare una parte di questo primo intermedio **4**, si è deciso di continuare la sintesi della diammina **1** con la discreta quantità di materiale grezzo ottenuto dall'ossidazione con SeO<sub>2</sub> nel tentativo di purificarlo durante le successive tappe di sintesi, mentre la porzione di **4** da conservare pura è stata ottenuta attraverso il metodo di Kornblum.

L'articolo che propone la procedura alternativa sviluppata da Kornblum suggerisce la possibilità di incrementare la resa di reazione attraverso l'impiego del tert-butil ioduro. Purtroppo non è stato possibile reperire questa sostanza e la reazione è stata condotta comunque in sua assenza.

La seconda tappa del processo è stata la formazione della 1,10-fenantrolina-2,9-dicarbaldoxime (**5**). Le funzioni aldeidiche, reagendo con l'idrossilammina, producono il legame imminico in una reazione reversibile. Nonostante la presenza dell'ossigeno renda un'ossima più stabile rispetto alle comuni immine, la presenza di acqua è in grado di influenzare l'equilibrio del processo ostacolando la formazione. Per questa ragione sono stati utilizzati nella reazione solventi anidri e la lavorazione del prodotto, che prevede diversi lavaggi del grezzo, uno dei quali con H<sub>2</sub>O, è stata eseguita rapidamente utilizzando l'accortezza di suddividere il volume di acqua indicato nel trattamento in due frazioni in modo da evitare l'effetto massa. Negli articoli visionati sono suggerite due differenti ricristallizzazioni che si sono tuttavia dimostrate entrambe inefficaci. L'etanolo non ha fornito risultati accettabili mentre la ricristallizzazione in acqua e DMSO ha condotto alla formazione di cristalli sottili e dorati che tuttavia presentavano ancora tracce di impurezze come evidenziato dagli spettri di controllo NMR.

La reazione successiva è consistita nell'idrogenazione catalitica della diossima **5**. Il processo di riduzione in fase eterogenea richiede diverse ore affinché la diossima sospesa nella soluzione di etanolo reagisca efficacemente. Nella miscela di reazione è stato aggiunto dell'acido perclorico perché il catalizzatore utilizzato Pd/C (10% p/p) potrebbe essere avvelenato dalla presenza di strutture eterocicliche non protonate,<sup>15</sup> compromettendo la resa di reazione. L'idrogeno attivato presente in forma atomica sulla superficie del catalizzatore possiede un'elevata reattività nei confronti dell'ossigeno, la procedura è stata quindi eseguita in atmosfera protetta di argon. Inoltre, per evitare la possibilità che si inneschi una combustione con l'ossigeno presente nell'aria durante la fase di filtrazione, il catalizzatore è stato smaltito tra i residui metallici mantenendolo sempre in



condizioni di umidità. Il prodotto ottenuto è un sale, il diperclorato di 1,10-fenantrolina-2,9-bismetilammonio (**6**) che si presenta sotto forma di una polvere rossa. La purificazione consiste in una ricristallizzazione in etanolo che ha prodotto piccoli cristalli aghiformi rosso cremisi. La scomparsa dei segnali degli interferenti nello spettro  $^1\text{H}$  NMR dimostra che la tecnica si è rivelata efficace nel purificare il prodotto.

In letteratura non è riportata la neutralizzazione del composto **6**. Per escogitare la procedura ci siamo basati su una stima approssimativa della basicità dei gruppi funzionali presenti sulla molecola. Confrontando il pKa delle fenantroline (pKa~5) con quello delle ammine primarie (pKa~9), queste ultime rappresentano il sito maggiormente predisposto alla protonazione. Iniziare la neutralizzazione del sale d'ammonio con una soluzione acquosa di idrossido di sodio 1M ci è sembrata una scelta adeguata.

Il procedimento riportato nella parte sperimentale è stato messo a punto eseguendo due saggi preliminari in *vial* finalizzati a testare l'efficacia della soda nella neutralizzazione di **6** e la capacità del solvente organico scelto ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) di estrarre la diammina neutra. Durante le estrazioni in imbuto separatore, è stata osservata un'inaspettata affinità del composto per la fase acquosa basica (NaOH 1M). Per spiegare questo comportamento è stata ipotizzata la formazione di un legame idrogeno intramolecolare che potrebbe accentuare il carattere basico delle funzioni amminiche stabilizzandone la forma protonata attraverso la donazione di *lone pair* da parte degli atomi di azoto fenantrolinici. Per neutralizzare completamente il sale d'ammonio ed aumentare la resa estrattiva si è deciso di utilizzare una soluzione di soda più concentrata (NaOH 3M).

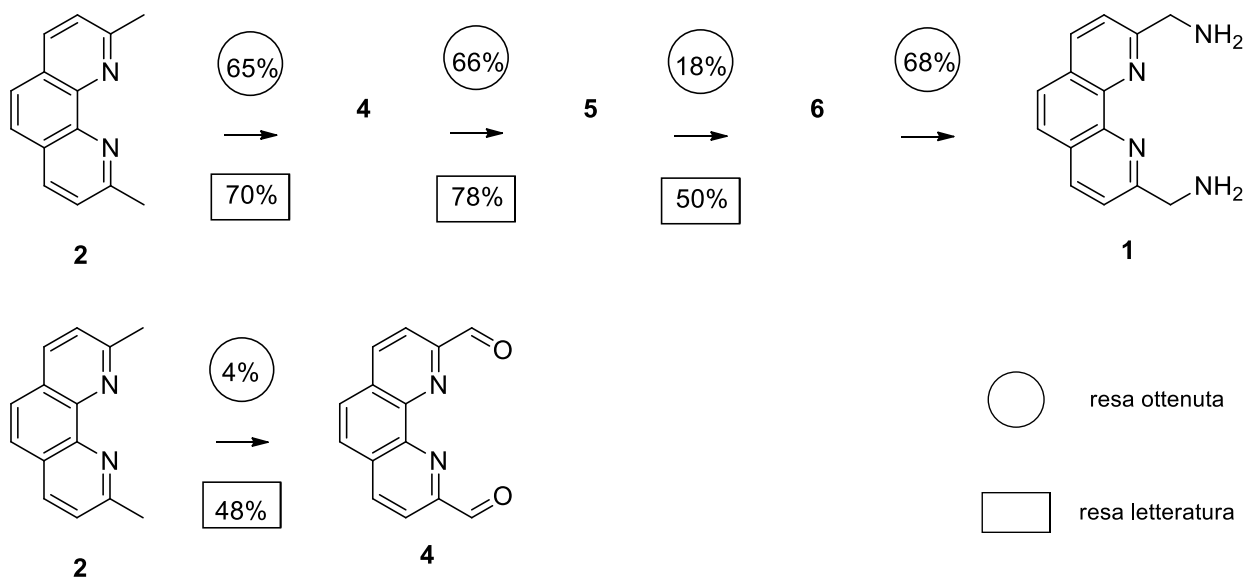
Una volta ottenuta la diammina neutra **1** la sua caratterizzazione è stata realizzata sfruttando cinque tecniche distinte di analisi: spettroscopia  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, ottica UV-vis, spettrometria di massa con sorgente ESI ed analizzatore Q-TOF e punto di fusione.

## Conclusioni

Durante questa esperienza di tirocinio triennale, finalizzata alla sintesi e caratterizzazione della 2,9-bis(amminometil)-1,10-fenantrolina, sono stati ottenuti 166 mg di prodotto finale **1** puro a partire da 5.74g di neocuproina idrata. Il composto prodotto potrà essere impiegato negli esperimenti di chimica supramolecolare sulla preparazione di policatenani per i quali è stato preparato.

Anche il secondo obiettivo, la produzione della 1,10-fenantrolina-2,9-dicarbaldeide (**4**), è stato raggiunto. Per ottenere il secondo *building block* con una purezza sufficiente è stato necessario utilizzare un percorso alternativo: 48 mg di dialdeide sono stati sintetizzati a partire da 1.01 g di neocuproina utilizzando il metodo di Kornblum.

Confrontando le rese ottenute con i valori riportati in letteratura osserviamo due differenze sostanziali.



La ricristallizzazione del grezzo di reazione ottenuto dall'idrogenazione catalitica ha comportato una discreta perdita di materiale che ci ha permesso tuttavia di ottenere l'intermedio di sintesi **6** sostanzialmente puro. Nel secondo caso, conducendo la reazione di Kornblum in assenza del *t*-butil ioduro, è stata ottenuta una resa significativamente inferiore al valore riportato in letteratura, una scelta che si è resa necessaria per poter isolare pura la dialdeide **4** in mancanza di procedure alternative valide.

## **Parte sperimentale**

### **Strumentazione**

Gli spettri NMR sono stati acquisiti utilizzando uno spettrometro Bruker AC 300 (300 MHz). I *chemical shift* riportati ( $\delta$ ) sono espressi in ppm rispetto al valore della frequenza di risonanza del protone presente nel solvente deuterato utilizzato.

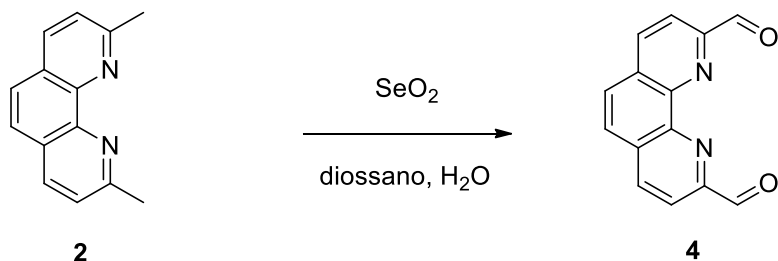
Gli spettri UV-vis sono stati realizzati attraverso uno spettrofotometro a doppio raggio con cuvetta di quarzo, cammino ottico 1 cm.

La spettrometria di massa è stata eseguita con uno spettrometro con sorgente ESI ed analizzatore a tempo di volo.

### **Materiali**

I solventi e i reagenti commerciali utilizzati non sono stati sottoposti ad ulteriori purificazione, a meno di diversa indicazione.

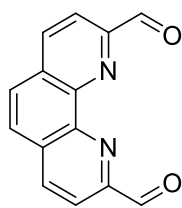
## Sintesi della 1,10-fenantrolina-2,9-dicarbaldeide (**4**), ossidazione di **2** con $\text{SeO}_2$



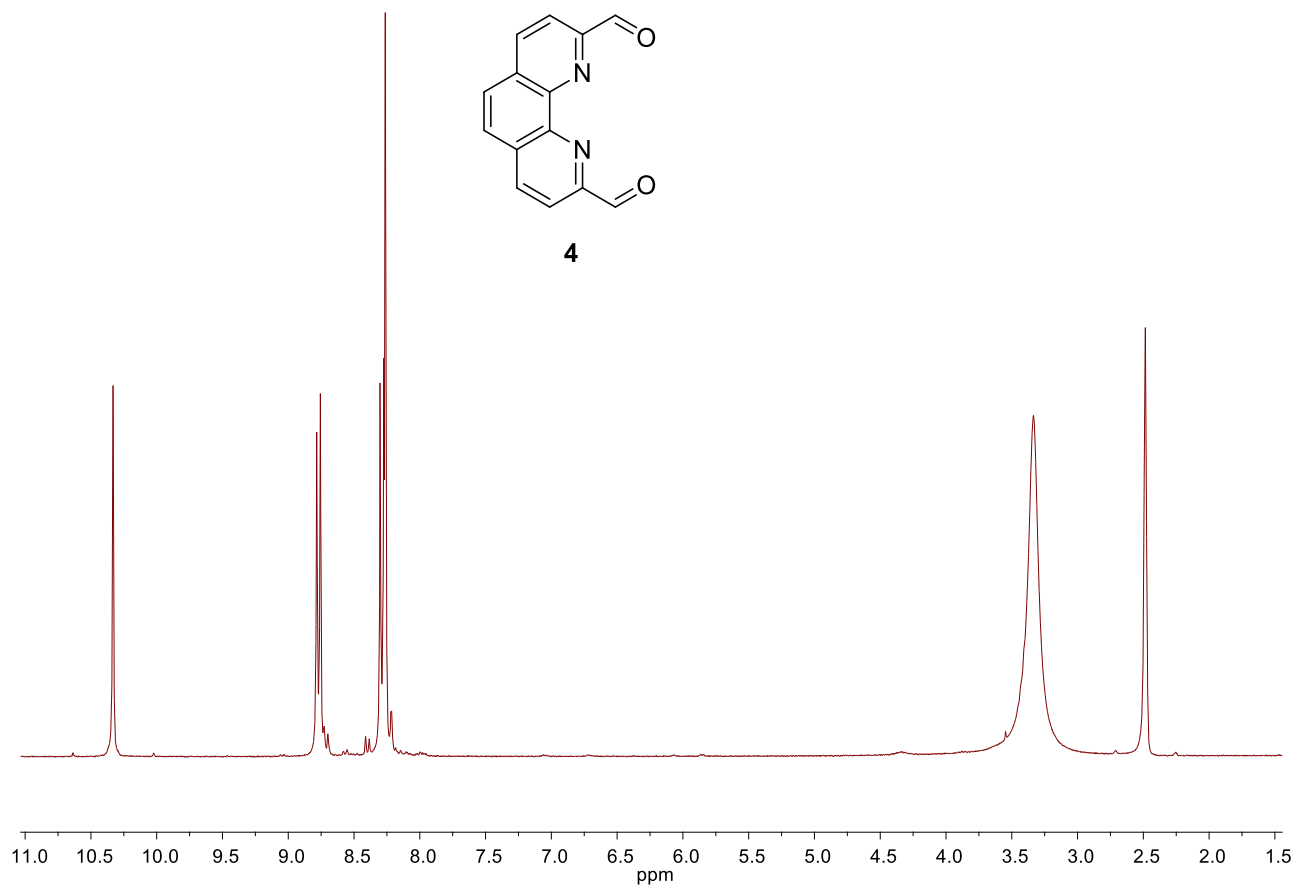
Una miscela costituita da 5.74 g (50.00 mmol) di  $\text{SeO}_2$ , 5.03 g (24.00 mmol) di neocuproina idrata, 225 mL di diossano e 9 mL di acqua distillata è stata mantenuta in agitazione a riflusso per due ore. La miscela è stata successivamente filtrata a caldo su celite per eliminare le impurezze di selenio. La soluzione filtrata è stata fatta raffreddare fino a ottenere la completa precipitazione di un solido (polveroso e roseo), che è stato isolato per filtrazione ottenendo 3.69 g di prodotto grezzo. Questo è stato poi lavato lasciandolo un'ora in 100 mL di cloroformio, infine nuovamente filtrato e seccato utilizzando la pompa da vuoto. Al termine della lavorazione sono stati raccolti 2.31 g di composto **4**.

La soluzione di  $\text{CHCl}_3$  filtrata dopo il lavaggio è stata portata a secco mediante rotavapor permettendo di recuperare altri 1.35 g di composto **4**.

Il composto analizzato all' $^1\text{H}$  NMR ha rivelato la presenza di impurezze, stimate attorno al 10 % del totale. Essendo le due frazioni raccolte equivalenti in base agli spettri di controllo, queste sono state riunite ottenendo complessivamente 3.66 g di dialdeide grezza (resa = 65%).



**4**

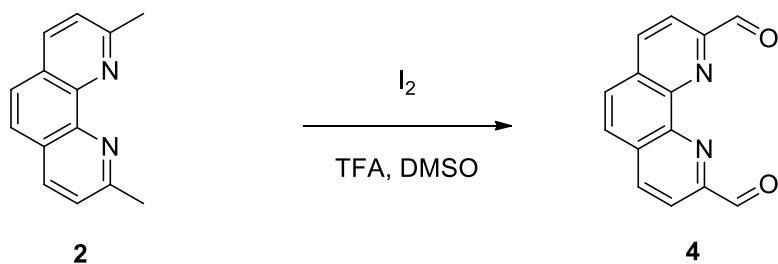


**1,10-fenantrolina 2,9-dicarbaleide (4)**

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO *d*-6)

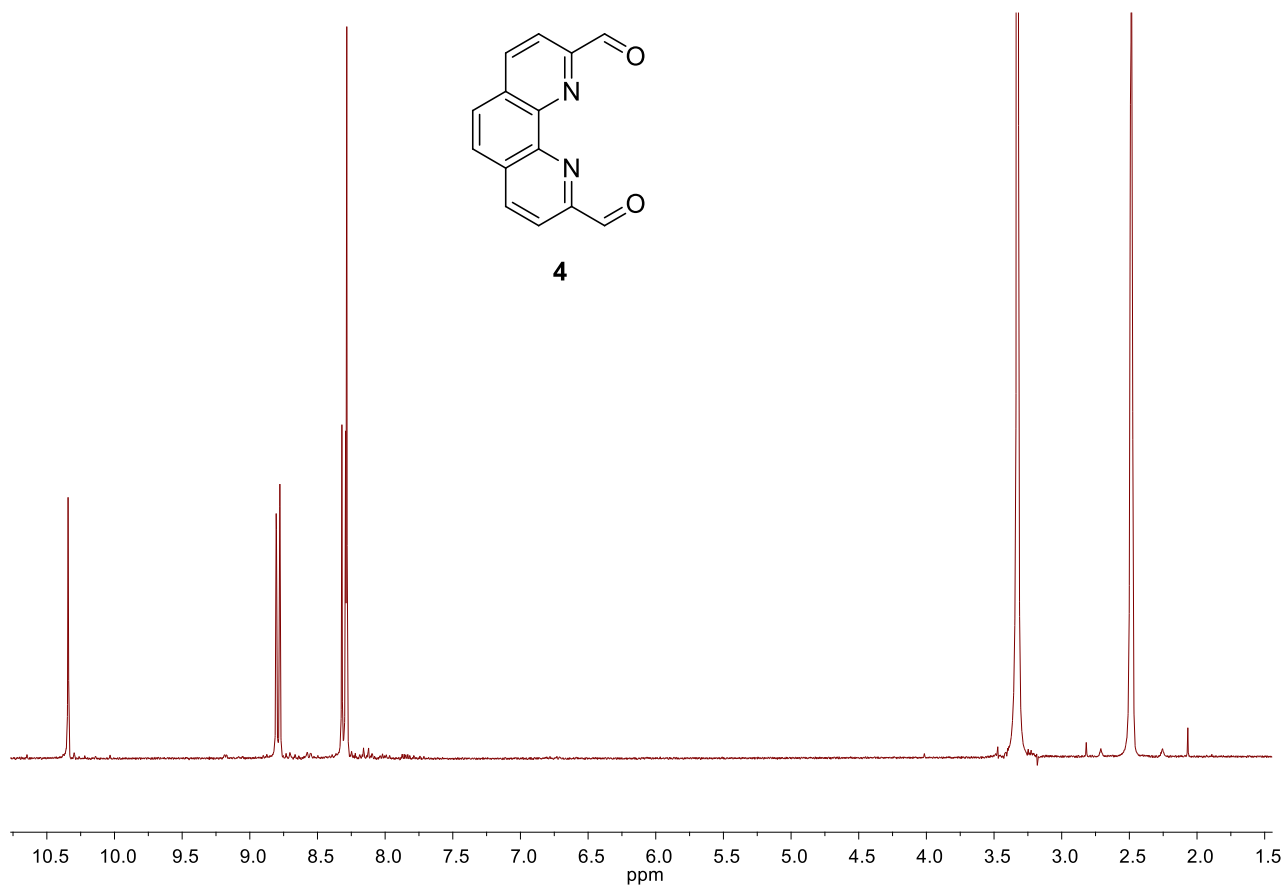
$\delta$ : 10.33 (s, 2H); 8.77 (d,  $^3J=9$  Hz, 2H); 8.29 (d,  $^3J=9$  Hz, 2H); 8.26 (s, 2H).

## Sintesi della 1,10-fenantrolina-2,9-dicarbaldeide (**4**), ossidazione di **2** con metodo di Kornblum



In un pallone a tre colli da 100 mL dotato di un condensatore a bolle sono stati sciolti 1.01 g (5.8 mmol) di **2** in 40 mL di DMSO insieme a 2.49 g (9.8 mmol) di iodio. Dopo aver mantenuto in agitazione per dieci minuti, la reazione è stata innescata aggiungendo 1 mL (13.1 mmol) di acido trifluoroacetico. Il sistema è mantenuto per due ore in agitazione e a riflusso di DMSO.

Per spegnere la reazione sono stati utilizzati 30 mL di una soluzione acquosa al 13% di NaS<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. La sospensione è stata poi filtrata e quindi estratta con tre porzioni da 60 mL di diclorometano. Le frazioni organiche sono state raccolte e lavate con una soluzione acquosa satura di NaCl, seccate con solfato di sodio e portate a secco al rotavapor. Per purificare il materiale raccolto in questa fase il grezzo è stato sottoposto a ricristallizzazione in acetone permettendo di ottenere 0.048 g di prodotto **4** (solido granuloso e giallo) puro (resa = 4%). La soluzione filtrata è stata portata a secco al fine di recuperare il grezzo residuo che eventualmente potrà essere purificato attraverso nuove ricristallizzazioni.

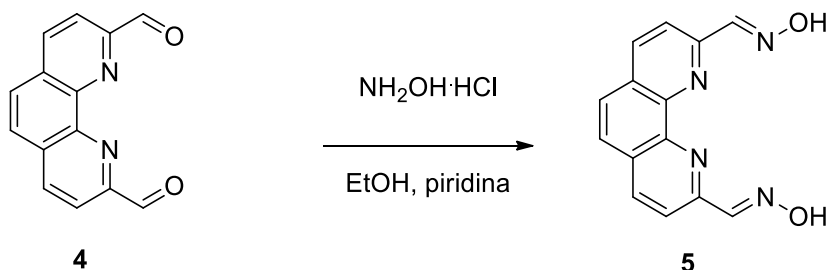


**1,10-fenantrolina 2,9-dicarbaleide (4)**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO *d*-6)

$\delta$ : 10.34 (s, 2H); 8.80 (d, <sup>3</sup>*J*= 9 Hz, 2H); 8.31 (d, <sup>3</sup>*J*= 9 Hz, 2H); 8.28 (s, 2H).

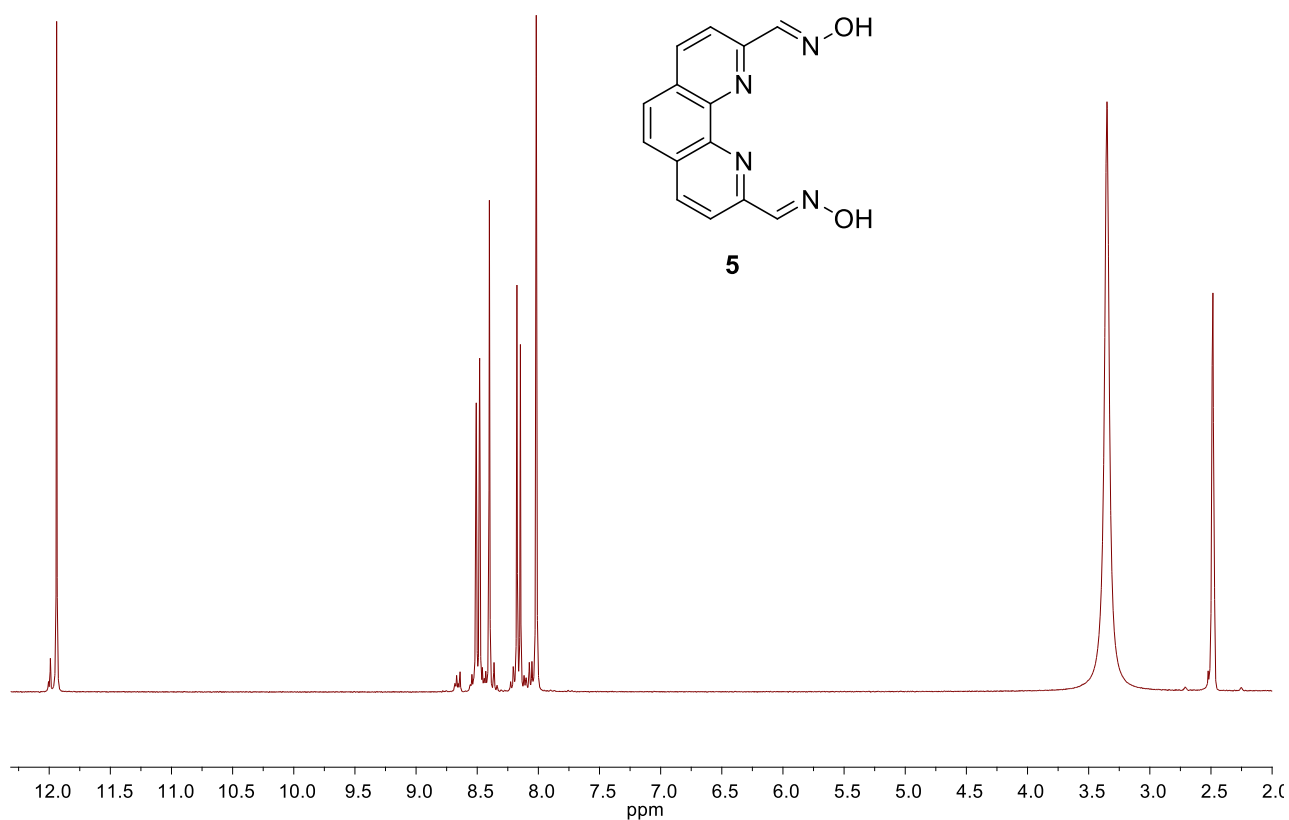
## Sintesi della 1,10-fenantrolina-2,9-dicarbaldossima (5)



In un pallone ad un collo da 100 mL sono stati trasferiti 2.31 g (10 mmol) di **4**, 3.57 g di cloruro di idrossilammonio (51 mmol), 10 mL di piridina anidra e 50 mL di etanolo assoluto e la miscela risultante è stata mantenuta in agitazione e a riflusso per due ore. Al termine delle due ore la miscela è stata lasciata raffreddare per consentire la completa precipitazione di un solido che è stato filtrato sotto vuoto. Il solido raccolto è stato trattato eseguendo lavaggi con diversi solventi: acqua distillata (2 x 10 mL),  $\text{CH}_3\text{OH}$  (10 mL) ed etere etilico (20 mL). Sono stati così ottenuti 1.85 g di prodotto grezzo.

Su una porzione di campione da 0.197 g è stata sperimentata una ricristallizzazione in etanolo, ma il solido ottenuto non si è verificato essere puro dall'analisi  $^1\text{H}$  NMR. Evaporando l'etanolo al rotavapor la stessa aliquota di prodotto grezzo è stata riutilizzata per sperimentare una seconda ricristallizzazione in una soluzione di DMSO e acqua distillata (45:55). Nuovamente gli spettri di controllo  $^1\text{H}$  NMR hanno mostrato la presenza nel prodotto, anche se ricristallizzato, di impurezze. Sommando il grezzo residuo (1.65 g) al prodotto ricristallizzato (cristalli sottili aghiformi e gialli) (0.099 g) si ottengono 1.75 g di prodotto **5** (resa = 66%).



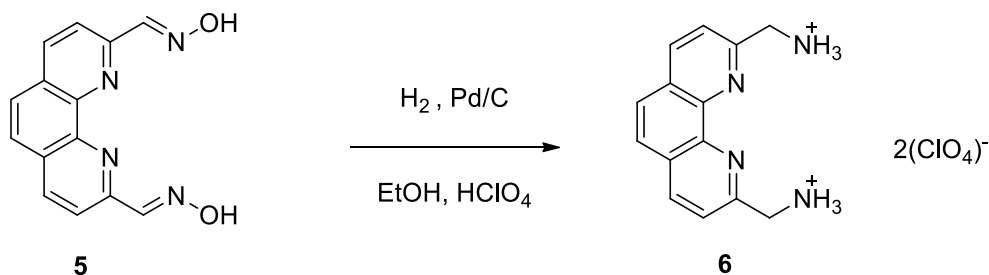


**1,10-fenantrolina-2,9-dicarbaldossima (5)**

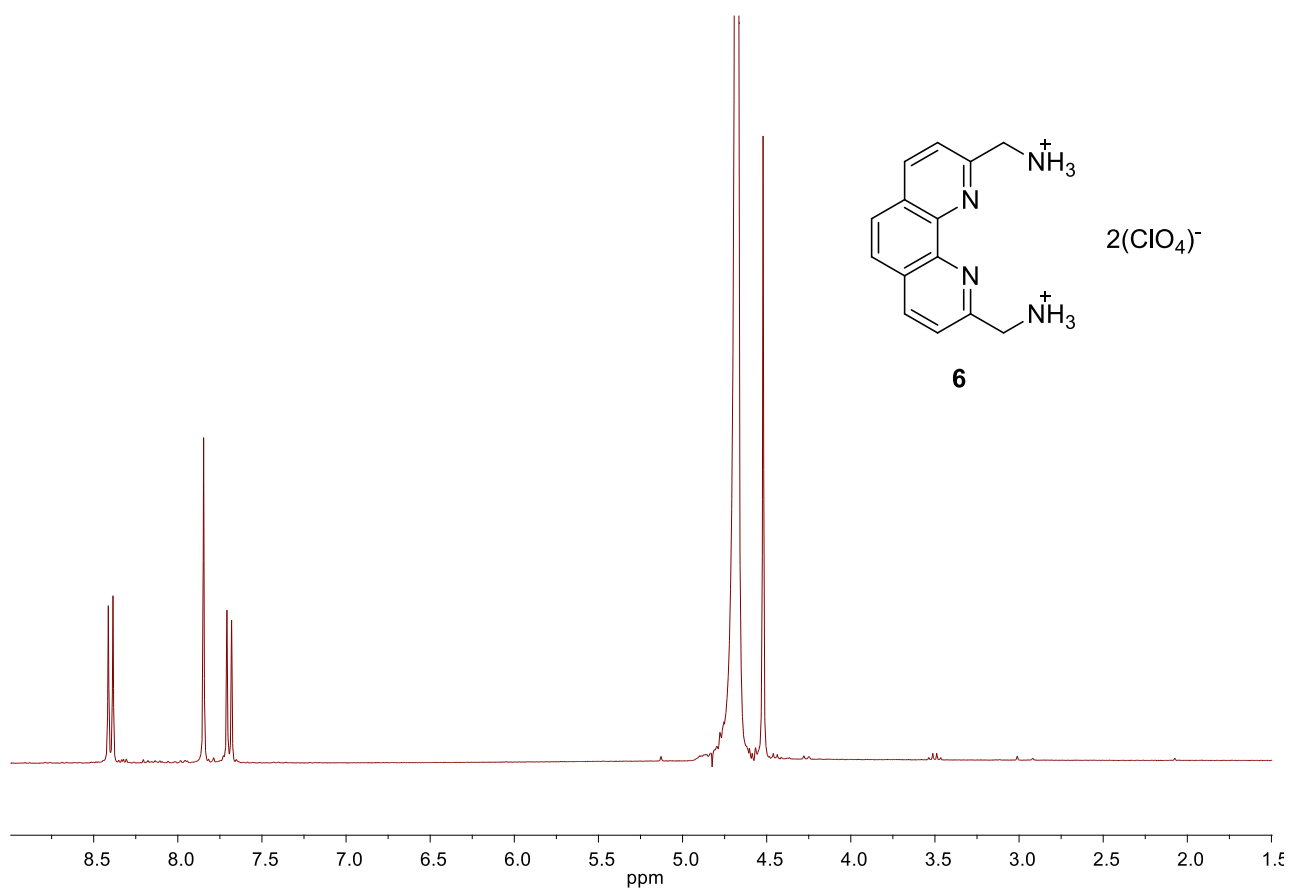
**<sup>1</sup>HNMR** (300 MHz, DMSO d-6)

$\delta$ : 11.94 (s, 2H); 8.50 (d, <sup>3</sup>J= 9 Hz, 2H); 8.40 (s, 2H); 8.17 (d, <sup>3</sup>J= 9Hz, 2H); 8.02 (s, 2H).

## Sintesi del diperclorato di 1,10-fenantrolina-2,9-bismetilammonio (6)



La procedura descritta per la sintesi di **6** è stata eseguita in atmosfera protetta (Ar). In un pallone ad un collo da 250 mL sono stati introdotti 0.184 g (0.17 mmol) di catalizzatore Pd/C (10% p/p), 90 mL di EtOH acquoso 96%, 2 mL (33.45 mmol) di  $\text{HClO}_4$  (soluzione acquosa commerciale 65 % p/p) e 1.75 g (6.56 mmol) di substrato **5**. Il pallone è stato quindi chiuso con un setto. Dopo aver applicato una valvola di sfogo, utilizzando un ago per attraversare il setto, è stato insufflato idrogeno facendolo gorgogliare nella soluzione fino a completa saturazione. Quindi il pallone è stato chiuso e la sospensione stata mantenuta sotto agitazione costante a temperatura ambiente per 19 ore, al termine delle quali si è proceduto all'eliminazione dell'idrogeno residuo attraverso dei cicli di argon e vuoto. La miscela di reazione è stata riscaldata fino all'ebollizione e filtrata a caldo su celite per eliminare il catalizzatore attivato che deve essere immediatamente smaltito seguendo le opportune precauzioni. Il filtrato è stato portato a secco al rotavapor, ottenendo così 1.58 g di prodotto grezzo (polvere arancione). La ricristallizzazione del grezzo in una soluzione di etanolo acquoso 96%, ed etere etilico (47:3) ha fornito 0.527 g di prodotto **6** (cristalli rossi aghiformi) puro (resa = 18%).

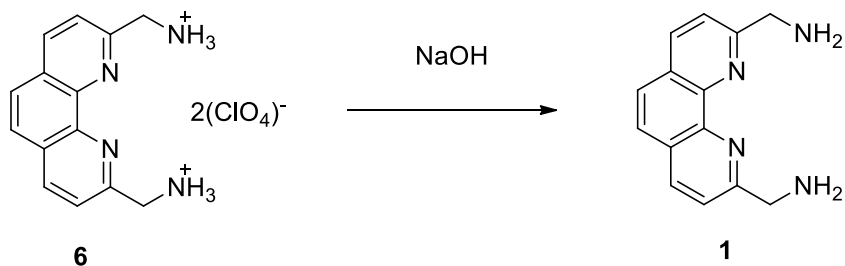


**1,10-fenantrolina-2,9-bismetilammonio (6)**

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, D<sub>2</sub>O)

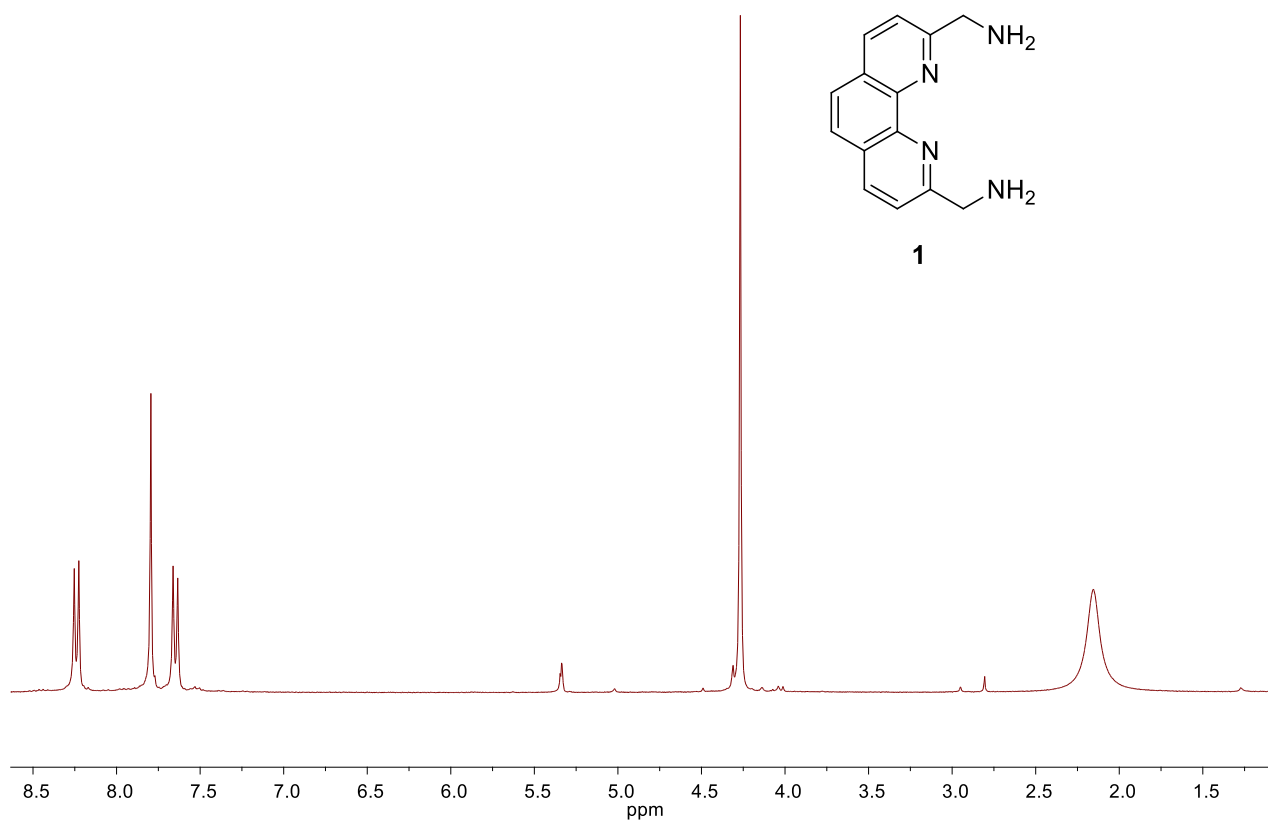
$\delta$ : 8.40 (d, <sup>3</sup>J= 9 Hz, 2H); 7.85 (s, 2H); 7.70 (d, <sup>3</sup>J= 9 Hz, 2H); 4.52 (s, 4H).

## Sintesi della 2,9-bis(amminometil)-1,10-fenantrolina (**1**)



In un pallone da 25 mL sono stati sciolti 0.240 g (0.55 mmol) di **6** in 3 mL di una soluzione acquosa di NaOH 1M. La soluzione è stata poi estratta con tre porzioni di diclorometano da 5 mL e le frazioni organiche raccolte sono state seccate con solfato di sodio, filtrate ed infine evaporate al rotavapor raccogliendo al termine della lavorazione 0.053g di **1**. Per aumentare la resa estrattiva del processo, alla soluzione sono stati aggiunti 3 mL di una soluzione acquosa di NaOH 3M, è stato quindi ripetuto il ciclo di estrazioni in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL x 3) seguito dal trattamento con solfato di sodio ed evaporazione. Sommando le due frazioni di prodotto, sono stati ottenuti complessivamente 0.090g di **1** (resa = 69%).

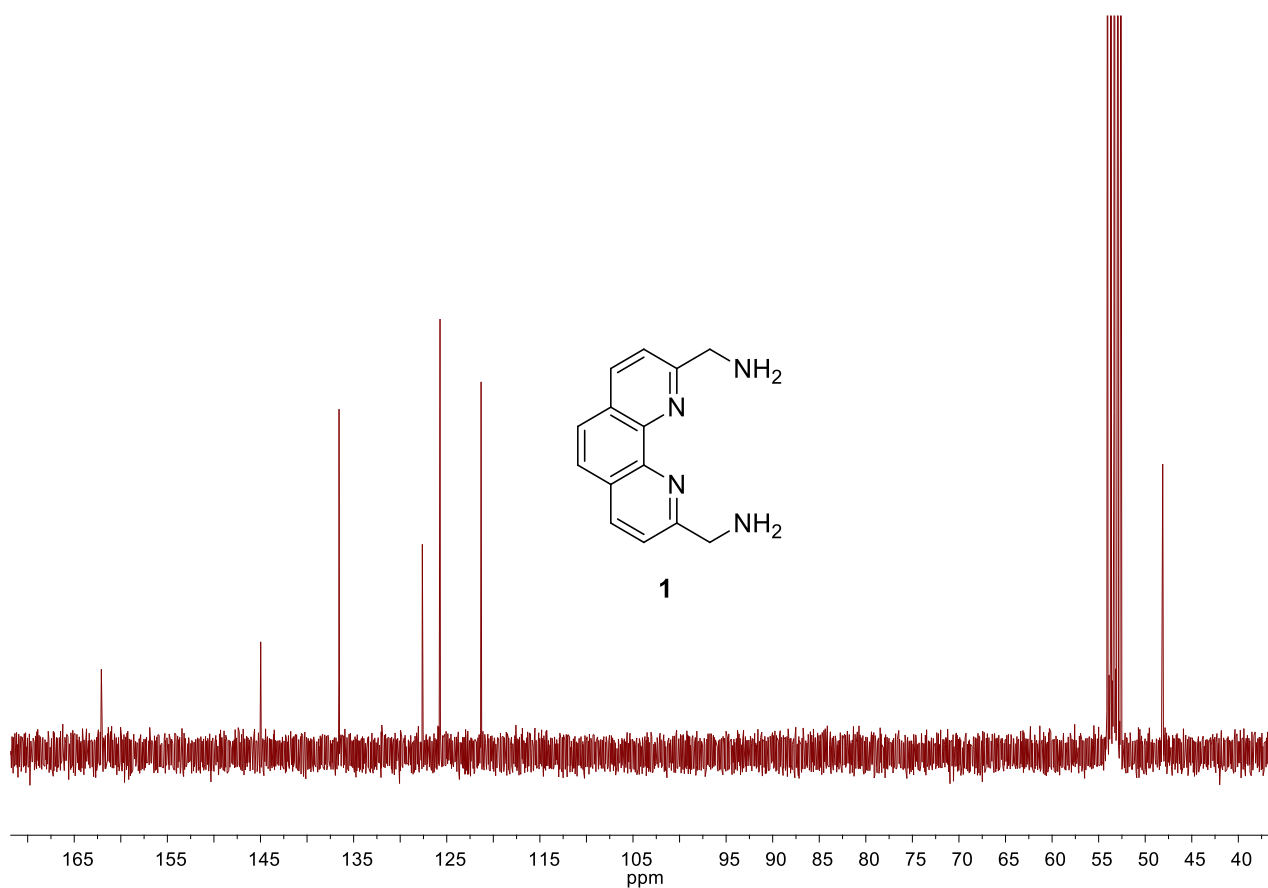
La reazione è stata eseguita nuovamente sulla restante porzione di materiale: 0.209 g (0.48 mmol) di **6** sono stati neutralizzati seguendo la stessa procedura sperimentale ma utilizzando da subito 3 mL di soluzione acquosa di NaOH 3M. La fase di estrazione è stata realizzata utilizzando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). Al termine di questa lavorazione sono stati prodotti 0.076g di **1** puro (resa = 67%).



**2,9-bisamminometil-1,10-fenantrolina (1)**

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

$\delta$ : 8.24 (d, <sup>3</sup>J = 9 Hz, 2H); 7.79 (s, 2H); 7.65 (d, <sup>3</sup>J = 9 Hz, 2H); 4.27 (s, 4H).



**2,9-bisamminometil-1,10-fenantrolina (1)**

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

δ: 162.1; 145.0; 136.6; 127.6; 125.7; 121.3; 48.1.

**M.p.:**

122 – 127 °C

**UV-Vis** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):

$\lambda_{\max}(\epsilon) = 233 \text{ nm } (29890 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}), 271 \text{ nm } (18510 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}) .$

**HRMS-ESI TOF** (m/z):

[M + H<sup>+</sup>] calcolata per C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>, 239.1297; trovata 239.1229.

## Bibliografia

---

- <sup>1</sup> Z. Niu, H. W. Gibson; *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6024-6046.
- <sup>2</sup> E. Wasserman; *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4433-4434.
- <sup>3</sup> G. Schill, A. Lüttringhaus; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, *3*, 546-547.
- <sup>4</sup> C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3043-3044.
- <sup>5</sup> G. Gil-Ramírez, D. A. Leigh, A. J. Stephens; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6110-6150.
- <sup>6</sup> a) *Dynamic combinatorial chemistry* (Eds.: J. Reek, S. Otto), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA Inc., Weinheim, **2010**; b) P. T. Corbett, J. Leclaire, L. Vial, K. R. West, J.-L. Wietor, J. K. M. Sanders, S. Otto; *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3652-3711.
- <sup>7</sup> R. T. S. Lam, A. Belenguer, S. L. Roberts, C. Naumann, T. Jarrosson, S. Otto, J. K. M. Sanders; *Science* **2005**, *308*, 667-669.
- <sup>8</sup> K. R. West, R. F. Ludlow, P. T. Corbett, P. Besenius, F.M. Mansfeld, P. A. G. Cormack, D. C. Sherrington, J. M. Goodman, M. C. A. Stuart, S. Otto; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10834-10835.
- <sup>9</sup> a) H Jacobson, W. H. Stockmayer; *J. Chem. Phys* **1950**, *18*, 1600-1606; b) G. Ercolani, L. Mandolini, P. Mencarelli, S. Roelens; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3901-3908; c) S. Di Stefano; *J. Phys. Org. Chem.* **2010**, *23*, 797-805; d) S. Di Stefano, G. Ercolani; *Adv. Phys. Org. Chem.* **2016**, *50*, 1-76.
- <sup>10</sup> J. A. Berrocal, L. M. Pitet, M. M. L. Nieuwenhuizen, L. Mandolini, E. W. Mejer, S. Di Stefano; *Macromolecules* **2015**, *48*, 1358-1363.
- <sup>11</sup> J. A. Berrocal, M. M. L. Nieuwenhuizen, L. Mandolini, E. W. Meijer, S. Di Stefano; *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6167-6174.
- <sup>12</sup> C. J. Chandler, L. W. Deady, J. A. Reiss; *J. Heterocyclic Chem.* **1981**, *18*, 599-601.
- <sup>13</sup> F. W. Lewis, L. M. Harwood, M. J. Hudson, M. G. B. Drew, J. F. Desreux, G. Vidick, N. Bouslimani, G. Modolo, A. Wilden, M. Sypula, T.-H. Vu, J.-P. Simonin; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13093-13102.
- <sup>14</sup> A. Angeloff, J.-C. Daran, J. Bernadou, B. Meunier; *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1985-1996.
- <sup>15</sup> P. Rylander; *Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses*, Academic Press Inc., New York, **1979**.